

本文引用:秦 茂,伍大华,张秀丽,谢 乐. 滋肾活血方对血管性痴呆大鼠分裂与融合蛋白 Mfn1、Mfn2、Drp1、Fis1 的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(1): 21-26.

## 滋肾活血方对血管性痴呆大鼠分裂与融合蛋白 Mfn1、Mfn2、Drp1、Fis1 的影响

秦 茂<sup>1</sup>,伍大华<sup>2\*</sup>,张秀丽<sup>1</sup>,谢 乐<sup>2</sup>

1.湖南中医药大学,湖南 长沙 410208;2.湖南省中医药研究院附属医院脑病科,湖南 长沙 410006

**〔摘要〕**目的 观察滋肾活血方对血管性痴呆(vascular dementia, VD)大鼠海马组织线粒体融合蛋白1(mitofusin 1, Mfn1)、线粒体融合蛋白2(mitofusin 2, Mfn2)、线粒体动力蛋白相关蛋白1(dynamin-related protein 1, Drp1)、线粒体分裂蛋白1(fission mitochondrial 1, Fis1)表达的影响。**方法** 选用雄性SD大鼠60只,随机均分为假手术组、模型组、滋肾活血高剂量组、滋肾活血中剂量组、滋肾活血低剂量组、西药组。除假手术组外,其余各组均采用改良2-VO法建立VD大鼠模型。每组大鼠按9 mL/(kg·d)剂量灌胃相应药物。模型组、假手术组给予蒸馏水,滋肾活血低剂量组、滋肾活血中剂量组、滋肾活血高剂量组予以滋肾活血方溶液[9.8、17.8、35.6 g/(kg·d)]灌胃,西药组以多奈哌齐溶液[150 mg/(kg·d)]灌胃。连续喂药2周后,采用水迷宫实验评估大鼠学习记忆功能;取海马组织,采用免疫组化法检测实验大鼠海马组织中的Mfn1、Mfn2、Drp1、Fis1蛋白表达量。**结果** 与假手术组比较,模型组大鼠逃避潜伏期(escape latency, EL)延长( $P<0.05$ ),Mfn1、Mfn2、Drp1蛋白的表达量降低( $P<0.05$ )。与模型组对比,滋肾活血中、高剂量组大鼠EL缩短( $P<0.05$ ),Mfn1、Mfn2、Drp1蛋白表达量升高( $P<0.05$ )。与滋肾活血低剂量组比较,滋肾活血中、高剂量组大鼠EL缩短( $P<0.05$ ),Mfn1、Drp1蛋白表达量升高( $P<0.05$ )。**结论** 滋肾活血方可能通过调节细胞内线粒体分裂与融合,上调Mfn1、Mfn2、Drp1蛋白的表达,从而改善认知功能。

**〔关键词〕** 血管性痴呆;滋肾活血方;线粒体分裂;线粒体融合;线粒体融合蛋白1;线粒体融合蛋白2;线粒体动力蛋白相关蛋白1;线粒体分裂蛋白1

〔中图分类号〕R285.5

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.01.004

### Effects of Zishen Huoxue Formula on fission and fusion proteins of Mfn1, Mfn2, Drp1 and Fis1 in vascular dementia rats

QIN Mao<sup>1</sup>, WU Dahua<sup>2\*</sup>, ZHANG Xiuli<sup>1</sup>, XIE Le<sup>2</sup>

1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Neurology Department, The Hospital of Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410006, China

**〔Abstract〕 Objective** To observe the effects of Zishen Huoxue Formula on the expressions of mitofusin 1 (Mfn1), mitofusin 2 (Mfn2), dynamin-related protein 1 (Drp1) and fission mitochondrial 1 (Fis1) in hippocampus of rats with vascular dementia (VD). **Methods** A total of 60 male SD rats were randomly divided into sham operation group, model group, Zishen Huoxue high-dose group, Zishen Huoxue medium-dose group, Zishen Huoxue low-dose group and western medicine group. Except the sham operation group, the VD rat models were established by modified 2-VO method in the other groups. Rats in each group

〔收稿日期〕2021-12-06

〔基金项目〕国家自然科学基金面上项目(81874462)。

〔第一作者〕秦 茂,男,硕士研究生,研究方向:中西医脑病防治。

〔通信作者〕\*伍大华,女,博士,主任医师,博士研究生导师,E-mail:893049352@qq.com。

were given the corresponding drug by gavage at a dose of 9 mL/(kg·d). The model group and the sham operation group were given distilled water, the Zishen Huoxue low-dose group, Zishen Huoxue medium-dose group and the Zishen Huoxue high dose group were given solution of Zishen Huoxue Formula [9.8, 17.8, 35.6 g/(kg·d)], and the western medicine group was given donepezil solution [150 mg/(kg·d)]. After 2 weeks of continuous administration, the learning and memory function of rats was evaluated by the Morris water maze, and then the protein expressions of Mfn1, Mfn2, Drp1 and Fis1 in the hippocampi of the experimental rats were detected by immunohistochemistry. **Results** Compared with the sham operation group, the escape latency (EL) of the model group was prolonged ( $P<0.05$ ), and the expressions of Mfn1, Mfn2, Drp1 proteins were lower ( $P<0.05$ ). Compared with the model group, the escape latency of Zishen Huoxue medium-dose group and Zishen Huoxue high-dose group was reduced, and the expressions of Mfn1, Mfn2, Drp1 proteins were higher ( $P<0.05$ ). Compared with the Zishen Huoxue low-dose group, the escape latency of the medium-dose and high-dose group was reduced ( $P<0.05$ ), and the expressions of Mfn2 and Drp1 were higher ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Zishen Huoxue Formula may improve cognitive function by regulating the mitochondrial fission and fusion in cells, and up-regulating the expressions of Mfn1, Mfn2 and Drp1 proteins.

[**Keywords**] vascular dementia; Zishen Huoxue Formula; mitochondrial fusion; mitochondrial fission; mitofusin 1; mitofusin 2; dynamin-related protein 1; fission mitochondrial 1

血管性痴呆(vascular dementia, VD)是由脑血管疾病危险因素(例如高血压、糖尿病、高脂血症等)或非明显性脑血管疾病(例如脑白质变性、慢性脑缺血)引起的进行性神经认知综合征。近几年来,VD的发病率呈逐步上升趋势,给患者及其家庭以及社会带来极大的负担<sup>[1]</sup>。VD病因复杂,临床表现多样,现代研究表明其发病与脑组织受损相关<sup>[2-3]</sup>。在治疗上,西医尚无明确特效药物。有研究表明,线粒体功能损伤、能量代谢失常是VD的重要机制之一<sup>[4-5]</sup>。滋肾活血方是湖南中医药大学附属中西医结合医院国医大师刘祖贻基于中医痴呆病“肾精阴虚,瘀阻脑络”的基本病机所创,具有滋肾填精、活血通络的功效,临床疗效显著<sup>[6]</sup>。有研究证实,滋肾活血方能改善VD患者的认知功能和中医证候<sup>[7-8]</sup>。课题组研究发现,滋肾活血方可提高VD大鼠学习和记忆能力,其机制可能与调节VD大鼠脑组织蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)、磷酸化蛋白激酶B(phosphor-protein Kinase B, p-Akt)、酪氨酸激酶受体B(tyrosine kinase receptor, TrkB)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)蛋白的表达有关<sup>[9]</sup>。本文研究滋肾活血方对VD大鼠蛋白表达的影响,探讨滋肾活血方治疗VD的可能作用机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

健康SD大鼠60只,雄性,鼠龄6~8周,体质量

220~250 g,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,实验场所:湖南中医药大学实验动物中心,使用许可证编号:SYXK(湘)2019-0009。动物实验室要求光照充足、通风和空调设备良好。饲养室温为20~25℃、相对湿度为50%~70%。实验室按常规定期清洁、消毒。自由摄取食物和饮水。

### 1.2 药品及主要试剂、仪器

滋肾活血方由制何首乌15 g、枸杞子30 g、桑椹30 g、五味子5 g、丹参30 g、葛根30 g、益智仁10 g、石菖蒲10 g、郁金10 g、远志10 g、全蝎3 g、山楂15 g组成,均为颗粒剂,购自四川新绿色药业科技发展有限公司,批号分别为21020068、21080009、20080008、21070116、21050010、20030112、20060161、20120087、21030024、21060005、20100102、21080088。使用时取相应药物溶于蒸馏水配成中药混悬液,水浴加热至其完全溶解,4℃保存备用,灌胃前于37℃水浴加热。盐酸多奈哌齐片(忆知)生产自浙江华海药业股份有限公司,批号:1426A18002,国药准字:H20183418。

线粒体融合蛋白1(mitofusin 1, Mfn1)抗体(批号:00070973,武汉三鹰生物技术有限公司);线粒体融合蛋白2(mitofusin 2, Mfn2)(批号:AC02195823)、线粒体动力蛋白相关蛋白1(dynamin-related protein 1, Drp1)(批号:AB02902356)、线粒体分裂蛋白1(fission mitochondrial 1, Fis1)(批号:AG07194254)抗体均购自北京博奥森生物技术有限公司;4%多聚甲

醛(批号:21295584,广州赛国生物科技有限公司);显色试剂盒、通用二步法试剂盒(批号:2111A0525、2126F0627)均购自北京中杉金桥生物技术有限公司;柠檬酸钠(批号:1114A0148,北京索莱宝科技有限公司)。

Leica UC7 型切片机(德国 Leica 公司);TH4-200 型倒置显微镜(日本 Olympus 公司);SMART V3.0 型动物行为学软件追踪系统(美国 Harvard Apparatus 公司)。

### 1.3 动物造模

采用改良 2-VO 法<sup>[10]</sup>制作 VD 大鼠模型。随机留取 10 只大鼠不予结扎造模,剩余 50 只进行造模。大鼠术前 12 h 禁食、4 h 禁水。大鼠用水合氯醛腹腔麻醉,固定于板上。颈正中中线切开,钝性分离左侧颈总动脉,而后以外科线双重结扎,术后于小鼠大腿肌肉丰厚处肌内注射青霉素钠 30 万 U/kg。在 7 d 后进行相同操作,结扎右侧颈总动脉。假手术组不予结扎。模型成功的判断:第 2 次结扎术后 1 周进行水迷宫测试<sup>[11]</sup>,前 4 天为训练,依次从 4 个象限将大鼠扔入,若大鼠未在 60 s 内站上平台,将其引导至平台上站立 10 s;第 5 天从平台所在象限的对侧将大鼠扔入水池,各组大鼠上水中平台所需时间即为逃避潜伏期(escape latency, EL),60 s 内未上则记为 60 s;对每组的 EL 进行记录,以假手术组大鼠 EL 的平均值为参考值,计算造模大鼠与假手术组大鼠 EL 之差占该鼠 EL 的比值,若该值>20%则为 2-VO 模型造模成功<sup>[12]</sup>。

### 1.4 动物分组及给药

未结扎大鼠 10 只标记为假手术组。将造模成功大鼠按随机数字表法分为模型组、滋肾活血高剂量组、滋肾活血中剂量组、滋肾活血低剂量组、西药组,每组 10 只。每组大鼠按 9 mL/(kg·d)剂量灌胃相应药物。模型组、假手术组给予蒸馏水,滋肾活血低剂量组、滋肾活血中剂量组、滋肾活血高剂量组分别予以相当于 0.5、1、2 倍人常规剂量滋肾活血方溶液[9.8、17.8、35.6 g/(kg·d)]灌胃,西药组以相当于人常规剂量的多奈哌齐溶液[150 mg/(kg·d)]灌胃,中药及多奈哌齐剂量均参照徐叔云主编《药理实验方法学》<sup>[13]</sup>换算,采用灌胃法喂药,每天 1 次,连续 2 周。

### 1.5 行为学检测

末次灌胃的第 2 天再次进行水迷宫实验,方法参考“1.3”,对每组大鼠 EL 进行记录,评估各组大鼠学习记忆功能。

### 1.6 免疫组化法检测大鼠海马组织 Mfn1、Mfn2、Drp1、Fis1 蛋白表达

大鼠处死后取海马组织,4%多聚甲醛固定,切片,二甲苯脱蜡 3 次,乙醇洗脱,将切片置于柠檬酸钠溶液中进行抗原修复,加入过氧化酶阻断剂以阻断内源性过氧化氢酶的活性,加入 50 μL 用稀释液稀释后的一抗,室温孵育 1 h,加入 50 μL 二抗(生物素标记的羊抗鼠/兔 IgG),室温孵育 30 min,DAB 显色,苏木素复染,梯度乙醇脱水、二甲苯透明、中性树脂封片。倒置显微镜下观察,棕黄色结构为阳性表达,使用 Image-Pro Plus 6.0 软件检测阳性结构的面积和强度(光密度),采用平均光密度值来表示阳性表达的水平。

### 1.7 统计学方法

采用 SPSS 28.0 统计软件处理数据。计量资料采用“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,组间比较运用 ONE-ANOVA 分析。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义, $P < 0.01$  为差异具有显著统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 滋肾活血方对大鼠学习记忆功能的影响

与假手术组比较,模型组大鼠 EL 明显延长( $P < 0.05$ ),说明造模成功。与模型组对比,滋肾活血低剂量组、滋肾活血中剂量组、滋肾活血高剂量组、西药组的大鼠 EL 明显缩短( $P < 0.05$ )。与滋肾活血低剂量组比较,滋肾活血中剂量组、滋肾活血高剂量组 EL 均缩短( $P < 0.05$ )。详见表 1。

表 1 各组大鼠 EL 比较( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	EL/s
假手术组	11.000±7.211
模型组	34.000±14.107*
滋肾活血低剂量组	22.670±13.317#
滋肾活血中剂量组	12.330±4.933# <sup>△</sup>
滋肾活血高剂量组	12.330±11.676# <sup>△</sup>
西药组	12.500±6.028#

注:与假手术组比较,\* $P < 0.05$ ;与模型组比较,# $P < 0.05$ ;与滋肾活血低剂量组比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ 。

表 2 各组大鼠海马组织 Mfn1、Mfn2、Drp1、Fis1 蛋白表达的平均光密度值( $n=10, \bar{x} \pm s$ )

组别	Mfn1	Mfn2	Drp1	Fis1
假手术组	0.318±0.006	0.318±0.032	0.313±0.015	0.309±0.024
模型组	0.297±0.018**	0.315±0.015**	0.273±0.018**	0.307±0.044
滋肾活血低剂量组	0.282±0.013 <sup>#</sup>	0.345±0.053 <sup>#</sup>	0.294±0.018 <sup>#</sup>	0.311±0.019
滋肾活血中剂量组	0.330±0.040 <sup>#△</sup>	0.346±0.017 <sup>#</sup>	0.342±0.012 <sup>#△</sup>	0.318±0.022
滋肾活血高剂量组	0.364±0.066 <sup>#△</sup>	0.354±0.051 <sup>#</sup>	0.342±0.057 <sup>#△</sup>	0.316±0.030
西药组	0.297±0.003	0.363±0.018 <sup>#</sup>	0.293±0.001 <sup>#</sup>	0.320±0.039
F 值	12.021	5.039	16.991	0.500
P 值	<0.01	<0.01	<0.01	0.775

注:与假手术组比较,\*\* $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>#</sup> $P<0.01$ ;与滋肾活血低剂量组比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ 。

## 2.2 滋肾活血方对大鼠海马组织线粒体融合蛋白 Mfn1、Mfn2、Drp1、Fis1 表达的影响

与假手术组比较,模型组 Mfn1、Mfn2、Drp1 蛋白表达量均降低( $P<0.01$ );与模型组比较,滋肾活血低剂量组、滋肾活血中剂量组、滋肾活血高剂量组、西药组 Mfn2、Drp1 蛋白表达量均升高( $P<0.01$ ),滋肾活血中剂量组、滋肾活血高剂量组 Mfn1 蛋白表达量均升高( $P<0.01$ ),滋肾活血低剂量组 Mfn1 蛋白表达量降低( $P<0.01$ )。与滋肾活血低剂量组比较,滋肾活血中剂量组、滋肾活血高剂量组 Mfn1、Drp1 蛋白表达量均升高( $P<0.05$ )。各组 Fis1 蛋白表达量比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。详见表 2、图 1~4。

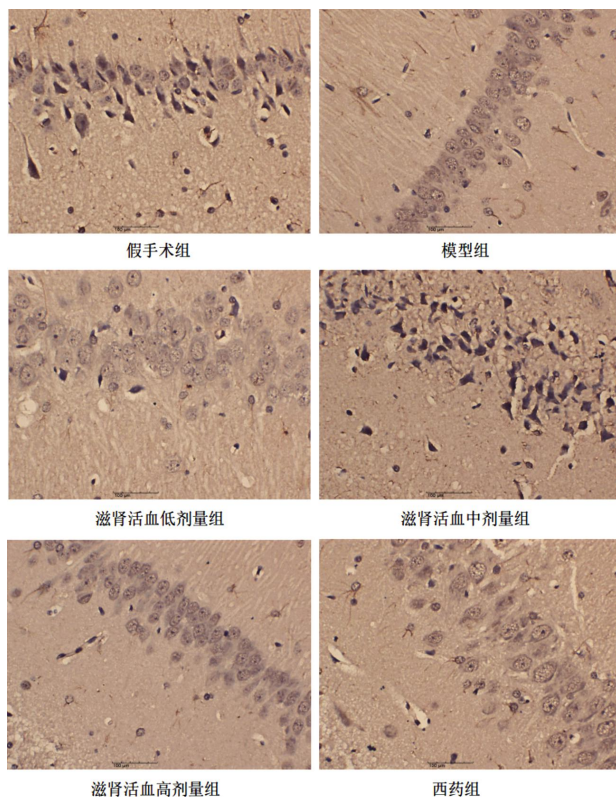


图 1 各组大鼠海马组织 Mfn1 蛋白表达比较 (免疫组化,×400)

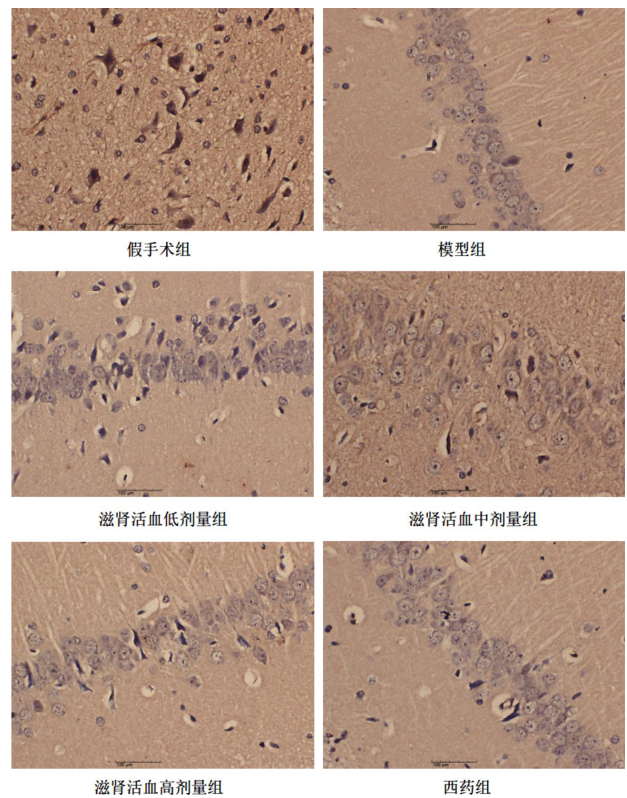


图 2 各组大鼠海马组织 Mfn2 蛋白表达比较 (免疫组化,×400)

## 3 讨论

VD 在中医学中属于“呆病”“痴呆”“善忘”等范畴,其病位在脑,涉及心、脾、肝、肾多脏,病性虚实夹杂,多因脏腑功能逐渐衰退,肾精亏损,髓海失养,气血不足,痰浊内生,瘀血阻窍所致。相关文献指出其证型多集中在肾虚、痰浊、瘀血、气血等方面<sup>[4]</sup>。西医目前尚未有明确特效药针对治疗,其主要思路是对症治疗,延缓病情恶化进程,并对认知能力继发性症状进行治疗,临床上乙酰胆碱酯酶抑制剂、N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA)受体拮抗剂、抗炎药物、脑代谢激动剂、雌激素、抗氧自由基脑保护剂等均对 VD 有良好的疗效<sup>[15-20]</sup>。

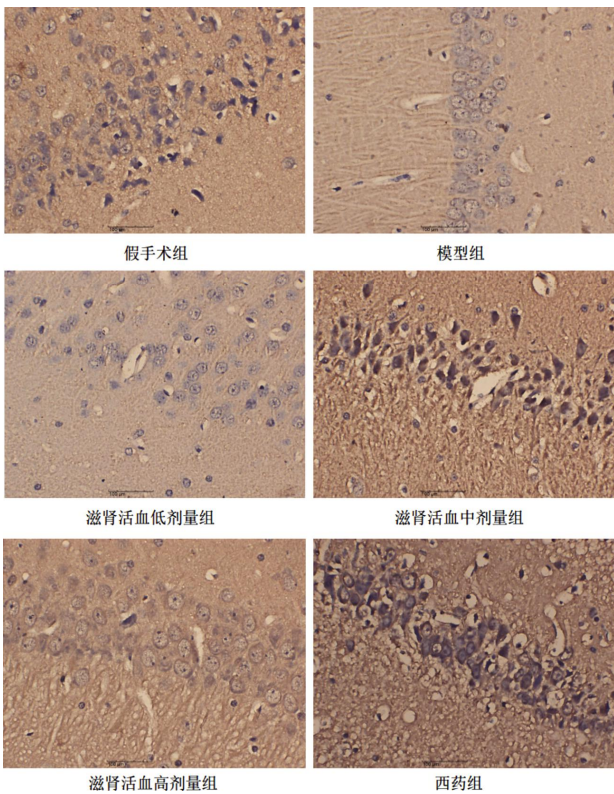


图3 各组大鼠海马组织 Drp1 蛋白表达比较  
(免疫组化,×400)

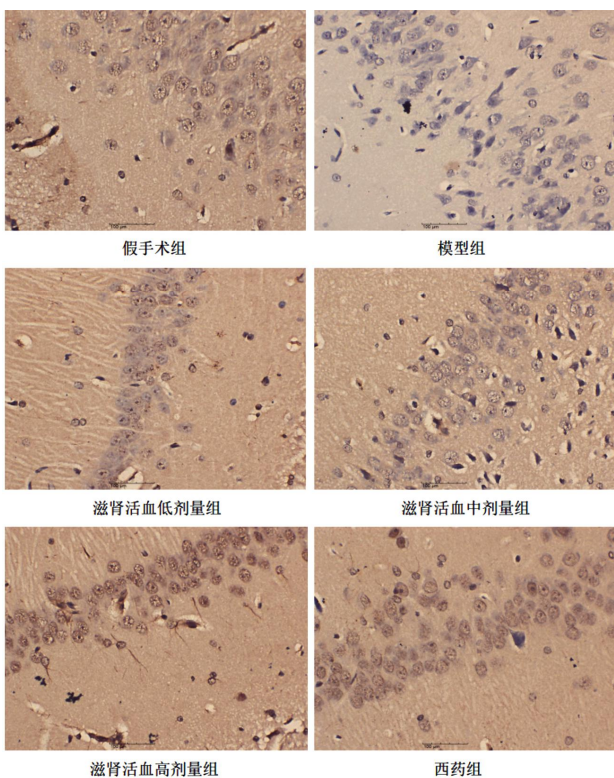


图4 各组大鼠海马组织 Fis1 蛋白表达比较  
(免疫组化,×400)

滋肾活血方为国医大师刘祖贻指导下所创,以活血通窍、滋阴补肾、益智健脑为治法,临床用于治疗 VD 取得了良好疗效,能有效改善 VD 患者的认知功能

和中医证候<sup>[7-8]</sup>。

课题组前期研究发现,滋肾活血方能显著提高 VD 大鼠海马组织自噬相关蛋白表达,促进细胞自噬,保护 VD 大鼠神经元,改善其学习记忆能力<sup>[21]</sup>。VD 是唯一可防治的痴呆疾病<sup>[22]</sup>,中医在防治 VD 方面取得了良好进展<sup>[23]</sup>。近年来,有研究提出,线粒体融合与分裂的异常可能是许多中枢神经系统疾病的发病机制之一<sup>[24]</sup>。故而,本文通过研究滋肾活血方对大鼠海马细胞内线粒体融合蛋白 Mfn1、Mfn2,线粒体分裂蛋白 Drp1、Fis1 表达的影响,进一步探究滋肾活血汤治疗 VD 的作用机制,从而为临床提供新思路,以期今后中医发展提供新方向,使中医药在防治脑病方面更进一步。

本研究结果显示,滋肾活血方与多奈哌齐均有调节线粒体融合蛋白 Mfn2、线粒体分裂蛋白 Drp1 表达的作用,经滋肾活血方干预后,Mfn1 蛋白表达量升高,而多奈哌齐干预后 Mfn1 蛋白表达量改变不明显,课题组讨论后认为多奈哌齐可能不影响 Mfn1 蛋白的表达。滋肾活血方组内对比发现,滋肾活血中剂量组、滋肾活血高剂量组 Drp1、Mfn1 蛋白表达量明显高于滋肾活血低剂量组,课题组讨论后认为结果差异考虑与剂量有关。通过实验发现,多奈哌齐、滋肾活血方均可能对线粒体融合、分裂具有调节作用。有文献指出,人体细胞中 Drp1 蛋白的活性可能不受 Fis1 蛋白沉默或过表达的影响<sup>[25]</sup>,故 Fis1 蛋白在海马组织中是否具有维持线粒体功能稳定的作用,值得进一步实验探讨。通过本研究,课题组认为滋肾活血方在临床上改善认知功能的机制可能与调节细胞内线粒体分裂与融合有关。

#### 参考文献

- [1] 柳真裕.血管性痴呆的诊治研究进展[J].中国社区医师,2019,35(22): 14-15.
- [2] 王 倩.血管性痴呆的临床研究进展[J].医疗装备,2021,34(10): 189-191.
- [3] 魏丽娜,钟 颖,陈洪萃,等.血管性认知功能障碍发病机制的研究进展[J].中风与神经疾病杂志,2019,36(3):286-288.
- [4] 刘雨霞.外源性 H<sub>2</sub>S 对缺血再灌注后神经元线粒体损伤的影响及其相关信号通路研究[D].贵阳:贵州医科大学,2019.

- [5] 高立伟,孙强,黄小茜,等.血管性痴呆中的线粒体功能障碍[J].脑与神经疾病杂志,2020,28(2):121-124.
- [6] 张媛婷.滋肾活血方治疗肾阴虚血瘀型血管性痴呆的临床研究[D].长沙:湖南中医药大学,2020.
- [7] 伍大华,姚婷,蒋军林,等.滋肾活血方治疗血管性痴呆肾阴虚血瘀证的临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(12):1372-1374.
- [8] 吕熙庭,伍大华,范建虎,等.伍大华教授基于脑髓阴阳理论辨治血管性痴呆[J].亚太传统医药,2021,17(4):91-93.
- [9] 张发友,伍大华,葛金文,等.滋肾活血方对血管性痴呆大鼠BDNF/TrkB/PI3K/Akt信号通路的影响[J].中国中医药信息杂志,2020,27(10):42-47.
- [10] VIDYANTI A N, HSIEH J Y, LIN K J, et al. Role of HMGB1 in an animal model of vascular cognitive impairment induced by chronic cerebral hypoperfusion[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(6): 2176.
- [11] YUAN Z, ZHOU H Y, ZHOU N, et al. Dynamic evaluation indices in spatial learning and memory of rat vascular dementia in the Morris water maze[J]. Scientific Reports, 2019, 9(1): 7224.
- [12] ZHAO X L, FANG X B, LI D P. Establishing vascular dementia model in rats[J]. Neural Regeneration Research, 2002, 31(3): 166-167, 176.
- [13] 徐叔云.药理实验方法学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2002.
- [14] 华琼,张敬华.血管性痴呆的病机特点与证型浅析[J].中国民间疗法,2021,29(22):8-11.
- [15] WANG H Y, LU J, GAO W C, et al. Donepezil down-regulates propionylation, 2-hydroxyisobutyrylation, butyrylation, succinylation, and crotonylation in the brain of bilateral common carotid artery occlusion-induced vascular dementia rats[J]. Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology, 2020, 47 (10): 1731-1739.
- [16] BATTLE C E, ABDUL-RAHIM A H, SHENKIN S D, et al. Cholinesterase inhibitors for vascular dementia and other vascular cognitive impairments: A network meta-analysis[J]. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2021, 2(2): CD013306.
- [17] JIAN W X, ZHANG Z, ZHAN J H, et al. Donepezil attenuates vascular dementia in rats through increasing BDNF induced by reducing HDAC6 nuclear translocation[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2020, 41(5): 588-598.
- [18] 陈永衡,卢锦华,黄巍,等.盐酸美金刚片对血管性痴呆患者氧化应激水平及脑血流动力学的影响[J].中国老年学杂志,2020,40(3):480-482.
- [19] 李银银,李胜利.盐酸美金刚治疗血管性痴呆患者临床效果[J].医学理论与实践,2020,33(17):2828-2829.
- [20] WANG J, SUN R H, LI Z Z, et al. Combined bone marrow stromal cells and oxiracetam treatments ameliorates acute cerebral ischemia/reperfusion injury through TRPC6[J]. Acta Biochimica et Biophysica Sinica, 2019, 51(8): 767-777.
- [21] 谢乐,伍大华,曹思佳,等.滋肾活血方通过PINK1/Parkin信号通路增加自噬对血管性痴呆大鼠的影响[J].湖南中医药大学学报,2020,40(9):1082-1085.
- [22] 崔勋.清心莲子汤对血管性痴呆大鼠认知功能改善作用的实验研究[D].延吉:延边大学,2020.
- [23] 向岁,王平,石和元.血管性痴呆的中西医研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(18):3352-3356.
- [24] 徐颖琼,周科成,赵亚铮,等.线粒体融合与分裂在中枢神经系统疾病中的研究进展[J].现代生物医学进展,2018,18(7):1392-1396.
- [25] 赵丽,周巧霞,王拴,等.线粒体分裂和融合相关蛋白质的研究进展[J].生理学报,2018,70(4):424-432.

(本文编辑 周旦)