

本文引用: 卢佳慧, 刘雪梅, 马承平, 张艺馨, 傅晨. 从线粒体功能障碍视角解析“虚气留滞”理论在血管性痴呆中的内涵与辨治[J]. 湖南中医药大学学报, 2026, 46(3): 548–554.

从线粒体功能障碍视角解析“虚气留滞”理论在血管性痴呆中的内涵与辨治

卢佳慧¹, 刘雪梅², 马承平¹, 张艺馨¹, 傅晨^{2*}

1. 北京中医药大学, 北京 100029; 2. 北京中医药大学东方医院脑病二科, 北京 100078

〔摘要〕 血管性痴呆(VD)是由脑血管病变引起的常见认知功能障碍综合征,也是导致老年人失能的主要原因之一。线粒体功能障碍如动力学失衡、自噬异常等诱发的氧化应激、神经炎症等过程,与中医“痰湿化浊”“浊毒内生”损伤脑络的理论具有一定相关性。“虚气留滞”理论是指因元气亏虚,导致气血津液运行失畅,进而形成气滞、血瘀、痰凝等病理产物的病机过程,这与VD“本虚标实、虚实夹杂”的核心病机高度契合。VD以“虚气”(心、脾、肾元气亏虚)为本,以“留滞”(痰浊、瘀血阻窍)为标,二者互为因果,形成恶性循环。基于此,本文立足于“虚气留滞”理论,将“元气亏虚-ATP生成不足”与“痰瘀阻窍-ROS及炎症因子蓄积”结合进行阐释,提出以“补虚通滞”为原则的治法,旨在阐明多靶点调控线粒体功能干预VD的作用机制,并丰富其辨治思路,从而为构建一个融贯中医病机理论与现代病理机制于一体的VD防治框架提供理论参考。

〔关键词〕 血管性痴呆;线粒体功能障碍;虚气留滞;补虚通滞

〔中图分类号〕R259

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2026.03.015

Connotation and pattern differentiation-based treatment of "deficient qi-induced stagnation" in vascular dementia from the perspective of mitochondrial dysfunction

LU Jiahui¹, LIU Xuemei², MA Chengping¹, ZHANG Yixin¹, FU Chen²

1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. The Second Department of Brain Disease, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China

〔Abstract〕 Vascular dementia (VD) is a common cognitive impairment syndrome caused by cerebrovascular lesions and represents a major cause of disability among the elderly. Processes such as oxidative stress and neuroinflammation induced by mitochondrial dysfunction—including kinetic imbalance and abnormal autophagy—show certain correlations with TCM theories of "phlegm dampness transforming into turbidity" and "internal generation of turbid toxins" that damage the cerebral collaterals. The theory of "deficient qi-induced stagnation" describes a pathological process in which deficiency of Yuan-primordial qi leads to impaired circulation of qi, blood, and body fluids, thereby forming pathological products such as qi stagnation, blood stasis, and phlegm accumulation. This aligns closely with the core pathogenesis of VD, which is characterized by "deficiency at the root and excess at the manifestation, along with combined deficiency and excess pattern." In VD, "deficient qi" (deficiency of Yuan-primordial qi in the heart, spleen, and kidneys) constitutes the root, whereas "stagnation" (obstruction of orifices by phlegm turbidity and blood stasis) represents the manifestation. These two aspects are mutually causative, forming a vicious

〔收稿日期〕2025-11-13

〔基金项目〕中央高水平中医医院临床科研业务费资助(DFGZRC-2024GJRC021);国家自然科学基金青年科学基金项目(82104808)。

〔通信作者〕* 傅晨,女,博士,副主任医师,硕士研究生导师,E-mail:fuchen2003@163.com。

cycle. Grounded in the theory of "deficient qi-induced stagnation", this paper integrates the concepts of "Yuan-primordial qi deficiency-ATP production insufficiency" with "phlegm-stasis obstruction of orifices-accumulation of ROS and inflammatory factors." A therapeutic strategy guided by the principle of "tonifying deficiency and resolving stagnation" is proposed. It aims to elucidate the mechanism of action by which multi-target regulation of mitochondrial function may intervene in VD, enrich the theoretical framework for pattern differentiation and treatment, and provide a theoretical reference for constructing an integrated prevention and treatment framework for VD that combines TCM pathogenesis theory with modern pathological mechanisms.

〔**Keywords**〕 vascular dementia; mitochondrial dysfunction; deficient qi-induced stagnation; tonify deficiency and resolve stagnation

血管性痴呆(vascular dementia, VD)是由脑血管病变引起的一种认知功能障碍综合征,临床表现为记忆力减退、执行功能下降、注意力不集中,常伴有运动及感觉异常^[1]。我国流行病学研究显示,65岁以上老年人群中VD的患病率约为1.4%^[2]。随着年龄增长,VD的患病率逐年上升,对社会和家庭构成显著负担。研究发现,线粒体功能障碍可能是VD发生发展的重要机制之一,涉及线粒体动力学失衡、线粒体自噬异常以及基因组异常等^[3-5]。研究证实,线粒体功能障碍在帕金森病^[6]、阿尔茨海默病^[7]等神经系统退行性疾病中具有重要作用。因此,深入探讨线粒体功能障碍在VD中的作用机制,有望为临床治疗提供新的研究方向与干预靶点。

VD在中医学中属于“痴呆”“健忘”等范畴,病机为本虚标实。《素问·调经论篇》云“血并于下,气并于上,乱而喜忘”,提示气血逆乱可致神志失常;《类证治裁·健忘》云“脑为元神之府,精髓之海,实记性所凭也”,强调髓海充盈乃神明之基。五脏衰颓、髓海不足乃病之本虚。《医林绳墨·健忘》载:“有问事不知首尾,作事忽略而不记者,此因痰迷心窍也。”《伤寒论·辨阳明病脉证并治第八》亦有记载“阳明证,其人喜忘者,必有蓄血”之论,提示痰、瘀等病理产物上蒙清窍,可致健忘,此为标实。本虚与标实相互影响,形成VD虚实夹杂的复杂病机。“虚气留滞”指元气虚衰,导致气血津液运行不畅、留而成滞的病理状态,以“虚气”为本、“留滞”为标,这与痴呆的基本病机相符^[8]。综上,本病多因脏腑失和、髓海不充(虚气),兼夹痰浊、瘀血(留滞)所致,治疗当健脾补肾以补其虚,化痰祛瘀以通其滞。此理论有别于传统中医对VD的概括,立足于元气亏虚与气机郁滞的动态交互,将髓海不足、瘀血阻窍、痰浊蒙窍等证候有机结合,从更高维度阐释VD的病机演变。故本文从“虚气留滞”理论出发,探讨线粒体功能障碍与VD中西医机制联系,以期临床诊疗提供新思路。

1 线粒体功能障碍与VD

1.1 线粒体结构和功能的概述

线粒体是具有双膜结构的细胞器,内膜向内折叠形成嵴,从而扩大表面积,支持能量合成;线粒体通过内膜的融合与分裂实现其形态与功能的动态调节,以适应细胞的能量需求^[9]。线粒体核心功能的正常执行依赖于线粒体嵴结构的完整性与动态变化^[10]。线粒体功能障碍可通过三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)合成不足、活性氧(reactive oxygen species, ROS)过量蓄积以及炎症小体异常激活等途径,触发一系列级联反应,最终导致神经元损伤与认知功能下降^[11]。此外,线粒体动力学失调、线粒体自噬障碍、线粒体基因组异常,本身也是导致线粒体功能障碍并进一步引起细胞能量危机与病理改变的重要原因^[6]。

1.2 线粒体功能障碍与VD相关性

1.2.1 线粒体动力学改变与VD 线粒体动力学是指线粒体通过持续融合与分裂所维持的动态平衡,该过程对维持神经元功能至关重要。线粒体融合与分裂受特定蛋白质的精密调控:融合过程主要由线粒体融合蛋白(mitofusin1/2, MFN1/2)和视神经萎缩蛋白1(optic atrophy 1, OPA1)介导;分裂过程则由动力相关蛋白1(dynamitin-related protein 1, DRP1)和线粒体裂变蛋白1(mitochondrial fission protein 1, FIS1)调控^[12]。二者间的平衡是维持线粒体形态完整、功能正常的基础。线粒体分裂过度致其碎片化,破坏ATP生成、产生过量ROS、促使线粒体通透性转换孔开放,最终激活凋亡通路,导致细胞功能障碍与死亡^[13]。动物实验表明,VD模型大鼠海马组织存在显著线粒体动力学失衡,表现为线粒体融合过程受抑、分裂过程则过度激活^[3]。通过改善线粒体动力学失衡,可缓解线粒体功能障碍,最终改善认知功能。综上所述,VD的发病与线粒体动力学密切相

关,纠正该失衡可能成为治疗VD的重要方向。

1.2.2 线粒体自噬异常与 VD 线粒体自噬是选择性清除受损线粒体的关键质量控制机制,对维持细胞内环境的稳定至关重要^[14]。该过程通过多条信号通路调节,其中以 PTEN 诱导激酶 1(PTEN-induced putative kinase 1, PINK1)/E3 泛素连接酶(E3 ubiquitin-protein ligase parkin, Parkin)介导的泛素依赖性途径最为经典^[15]。通过 PINK1 介导的 Parkin 磷酸化与泛素化修饰,促使受损线粒体被自噬体特异性识别并靶向转运至溶酶体降解^[16]。若线粒体自噬功能障碍,受损线粒体无法及时清除,导致 ROS 积累,氧化应激加剧,会诱发神经元损伤^[17]。研究证明,VD 大鼠海马组织中 PINK1 与 Parkin 蛋白表达水平升高,表明此信号通路被激活,进一步促进线粒体自噬^[18]。然而,若此代偿性激活不足以清除累积的受损线粒体,终将导致线粒体质量控制系统失衡。综上,线粒体自噬失调可能通过增加氧化应激,参与 VD 的发生与发展。

1.2.3 线粒体基因组异常与 VD 线粒体 DNA(mtDNA)在 VD 的发病机制中亦占有重要地位。mtDNA 负责编码呼吸链复合物中的 13 种关键蛋白,对 ROS 的攻击具有高度敏感性。过量的 ROS 可导致 mtDNA 发生氧化损伤,引起其编码功能异常甚至突变,最终导致能量代谢紊乱^[19]。由于 mtDNA 无内含子,其突变易影响氧化磷酸化酶基因的密码区,抑制相关蛋白的表达与活性,损害线粒体功能^[20]。此外,动物研究发现,双侧颈动脉结扎的 VD 大鼠模型出现海马区 mtDNA 含量下降和 ATP 合成减少,这表明 mtDNA 损伤是 VD 线粒体功能障碍的表现之一^[21]。因此,保护 mtDNA 完整性或促进其修复,可能成为干预 VD 的潜在治疗策略。

2 “虚气留滞”理论概述

“虚气留滞”首先见于金代成无己的《伤寒明理论·腹满第十六》:“腹满时减,复如故,此虚寒从下上也,当以温药和之。盖虚气留滞,亦为之胀。”《说文解字》示“虚”为“空也”,“滞”为“凝也,留也”^[22],提示该理论包含“空虚”与“凝滞”双重含义。就中医病机而言,“虚气”在内涵上包括气的本体亏虚与功能丧失,其核心病机在于气化无力,最终呈现为动力不足的病理状态^[23]。王永炎院士结合现代临床实践,对“虚气留滞”理论作了阐述,指出该病机为元气亏虚,气血相失,气血津液运行失常,导致气滞、血瘀、痰凝等的病理过程^[8]。他强调“虚气”为疾病发生之本,“留

滞”为病理表现之标,这一认识在多种慢性疾病的病机演变过程中具有重要指导意义^[8]。因此,本文提出 VD 以“虚气留滞”为病机特点,“痰瘀胶结”为病理核心,“虚气”与“留滞”相互作用、相互影响,最终形成“虚”“滞”并存的复杂病理状态。

3 “虚气留滞”与 VD 线粒体功能障碍的关系

3.1 “虚气”为本——脏腑虚损,元气不足,脑髓失养

VD 之病,根在脏腑虚衰,尤以心、脾、肾三脏为要,此乃“虚气”生成之本。《灵枢·海论》言:“髓海不足,则脑转耳鸣。”肾藏精,主骨生髓。肾精不足,髓海空虚,脑失所养,故神机衰减,认知功能障碍丛生。脾为中州,主运化而升清阳,《脾胃论·脾胃虚则九窍不通论》指出:“脾胃既为阴火所乘,谷气闭塞而下流,即清气不升,九窍为之不利。”中焦气机斡旋失司,阴火上冲,清阳在下,九窍失养,则精神萎靡、倦怠乏力。《灵枢·本神》言“所以任物者谓之心”,强调了心主神志的重要性。心气不足,血行迟缓,脑窍失养,则情志异常。《难经·八难》载“所谓生气之原者……此五脏六腑之本”,强调元气乃五脏六腑之气的根本。反之五脏六腑供养元气,脏腑亏虚则元气耗损。黄世敬教授也认为,“虚气”属于病态的元气,可夹脊循督脉上行入脑,引发脑部疾病^[24]。由此可见,VD 的发生发展与心、脾、肾三脏气虚密切相关,本质为脏腑功能衰退、气化无力所致的虚损性疾病。

现代研究发现,线粒体功能与中医学“气”的生理作用高度对应。“气”的推动作用与线粒体动力学优化能量配置、高效合成 ATP 的过程高度一致;线粒体动力学异常时,ATP 合成减少、神经递质释放障碍以及突触蛋白表达下降,会损害神经元可塑性^[25]。“气”的防御作用对应线粒体自噬这一清除机制,旨在通过抑制 ROS 大量释放和 Nod 样受体蛋白 3(Nod-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体的活化,有效阻断氧化应激和神经炎症的恶性循环。马莉等^[26]通过动物实验发现,黄芪的有效成分黄芪甲苷促进 PINK1/Parkin 通路介导的线粒体自噬,验证了补气药对线粒体自噬的正向作用。此外,张宜帆等^[27]研究发现,阳虚气化不足会导致线粒体功能障碍,表明气的温煦作用对于线粒体的能量代谢、动态平衡及质量控制等核心生理活动具有积极影响。由此可见,中医学的“气”在推动、防御、温煦等方面的作用,与线粒体在动力学平衡、自噬清除等质量控制机制之间存在紧密联系。以上研究进一步为从“气虚-线粒体功能障碍”阐释 VD 病机提供了现代生物学依据。

3.2 “留滞”为标——因虚致实,痰瘀互结,阻滞脑络

VD 初始阶段因心、脾、肾三脏亏虚,元气不足,气化功能衰退,导致津液输布失常、血行迟滞,此属“因虚致滞”之起始环节;继而病理产物渐生,津停凝痰,血滞成瘀,痰浊瘀血蕴结脑络;最终痰瘀互结,胶着难解,蒙蔽清窍,终致脑络闭塞、认知损害。

3.2.1 虚则痰湿内生 研究认为,线粒体与中医学的“脾”在功能上具有相似性^[28]。脾为后天之本,主运化而生气血;线粒体则为细胞能量代谢之枢,可视为细胞层面的“后天之本”,二者均可为生命活动提供能量。《素问·经脉别论篇》言“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精”,说明脾与水液代谢关系密切。若脾胃虚弱,不能升清降浊,无力推动水液代谢,津液不布,聚而成痰,痰湿随气机升降无处不达,阻于经络则肢体偏瘫或步态异常,阻于脑窍则记忆力下降、神思迟钝。《医贯·痰论》载“痰之本水也,原于肾”,强调肾主水液。若年老久病,肾气虚衰,水液气化无权,亦可水泛为痰,痰湿上蒙清窍致使心神失守,下阻气机妨碍肾的固摄功能,脾肾虚极,知动失司,可出现尿失禁或尿急等 VD 的临床表现。

VD 患者常伴随高血压、高血脂等代谢疾病,为中医学“痰湿”体质的外在表现。而线粒体功能障碍导致的过量 ROS 和炎症因子属于“痰湿化浊”“浊毒内生”的病理范畴。研究显示,在 VD 的神经元模型中海马神经元线粒体会出现明显的肿胀和嵴断裂现象,这些结构变化会直接导致线粒体膜电位的紊乱,产生大量 ROS^[3,29]。此外,痰湿体质者多处于慢性低度炎症状态,其病机与脾胃虚弱、命门火衰、痰湿阻滞气机密切相关^[30]。VD 患者缺血缺氧的状态会导致神经元氧化应激损伤,ROS 激活 NLRP3 炎症小体,促进小胶质细胞释放肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 等促炎性细胞因子^[31],这些炎症因子与氧化应激对于 VD 的认知损害具有协同作用。

3.2.2 虚则瘀血内停 气为血之帅,气行则血行,气止则血止。《医林改错·论小儿抽风不是风》言“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀”,强调元气亏虚,则推动无力,血行迟滞,留而为瘀。瘀血阻滞气机的升降出入,使脏腑之气难以上达于脑,脑窍失养,遂见记忆力减退,甚至情感淡漠、抑郁等神志异常表现。痰浊和瘀血相互搏结,进一步阻碍气血上荣于脑窍,构成 VD 发病的主要病理基础^[32]。由此

可见,元气亏虚是痰瘀形成的根源,气虚停滞,血液瘀积,津聚为痰,气血水失调,导致血脉运行不畅,形成“留滞”的病理状态。

气虚亦可使固摄无权,血不循经,溢于脉外而成瘀。研究表明,脑微出血可以加剧 VD 患者的认知功能障碍^[33]。其机制可能与出血后血管舒张物质一氧化氮(nitric oxide, NO)减少、血管持续收缩、血流动力学改变有关,而 ROS 蓄积会加重上述过程^[34]。基于线粒体功能障碍的视角,线粒体自噬不足引发的氧化应激反应可损害血管舒张功能,导致血流速度减慢,微循环障碍,这与中医学“气虚血瘀”病机具有相通之处。基于此,或可通过补气活血法提高线粒体自噬的水平,改善 VD 血瘀的病理状态。研究发现,加味补阳还五汤通过调控小鼠 PINK1/Parkin 信号通路、激活线粒体自噬过程,改善脑缺血再灌注损伤^[35]。此方也可激活磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB/Akt)/内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)信号通路^[36],促进血管内 NO 生成,并松弛血管平滑肌,为从“气虚血瘀”论治 VD 提供了潜在的生物学依据。

3.3 “虚气”和“留滞”相互影响,促进病理进展

在 VD 等慢性疾病中,“虚气”与“留滞”常互为因果、相互作用:元气亏虚,则血行不畅,津停成痰;痰瘀留滞,又会阻碍气机,耗伤正气。从而形成恶性循环,持续加重病情。在 VD 的病程进展中,此虚实夹杂之态持续演进,致使病势缠绵难解,渐趋沉痾。详见图 1。

4 VD“补虚扶正、化痰祛瘀”的辨治思路

中医药治疗 VD 具有多靶点、整体调节的独特优势。基于前述“虚气留滞”的核心病机,VD 的治疗应遵循“补虚通滞”的总体原则。补肾启智方是本团队的经验方,由熟地黄、山茱萸、三七、栀子组成,具有益肾补虚、活血祛瘀之功效。前期实验研究表明,本方可通过抑制脂质过氧化、增强抗氧化酶活性以缓解氧化应激损伤^[37],并抑制核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)/NLRP3 炎症通路活化、减少促炎性细胞因子释放^[38],发挥神经保护作用,显著改善 VD 大鼠的认知功能障碍。以下结合现代研究,进一步阐述 VD 的辨治思路及代表性方药在调控线粒体功能中的作用。

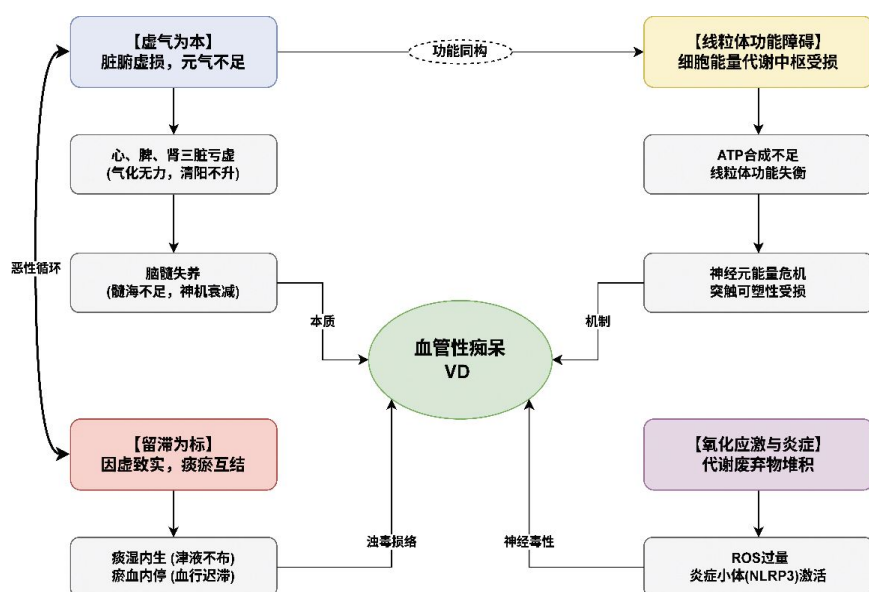


图1 VD“虚气留滞”病机与线粒体功能障碍的关联逻辑图

Fig.1 Logical diagram of the correlation between the pathogenesis of "deficient qi-induced stagnation" in VD and mitochondrial dysfunction

4.1 补虚扶正以治本

“虚气”乃“留滞”之因,VD发病之本在于脾肾亏虚、元气不充。脾为后天之本,肾为先天之根,二者互济,共主精微化生与髓海充盈。根据《血管性痴呆治未病干预指南》,临床证型可分为4种^[39]。早期VD的表现多为轻度认知障碍,患者常有神疲乏力、健忘、注意力不集中、食欲减退、面色萎黄、舌质淡、苔薄白、脉细弱等症,病势尚浅,以脾肾两虚为主,治疗应以健脾益气、养血补肾为主,可选用当归补血汤、薯蓣丸加减。临床研究发现,当归补血汤中黄芪与当归5:1配伍,每日3次,疗程24周,可显著改善VD患者认知功能^[40]。动物实验表明,当归补血汤可以调控线粒体自噬,增强海马神经元的抗氧化能力,改善VD小鼠的学习记忆能力^[41]。加减薯蓣丸乃名老中医吕继端教授经验方“益智灵”化裁而来,方中黄芪、党参益气,熟地黄、首乌、枸杞子填精养髓,山药、白术健脾益气,当归、川芎养血活血,石菖蒲、远志开窍,五味子安神,全方补而不滞、标本兼顾,被广泛应用于各类痴呆病症^[42]。此方可有效减少脑部炎症反应,抑制星形胶质细胞活化,降低髓鞘损伤,改善VD大鼠的空间学习记忆能力^[42]。疾病晚期,脾肾衰败,精血耗竭,髓海愈加空虚,患者常呈重度痴呆状态,生活不能自理,甚至出现缄默、卧床不起等危候。此期以髓海不足为主,治当峻补元气、填精养血,可选用加味地黄饮子加减。既往研究表明,地黄饮

子加减联合多奈哌齐可以有效提升VD患者的认知功能,并且改善日常生活能力^[43]。体外实验发现,加味地黄饮子可以通过激活PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路,减轻谷氨酸导致的大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤PC12细胞损伤,发挥神经保护的作用^[44]。上述研究表明,补虚扶正之法可能通过改善线粒体能量代谢、减轻氧化应激与炎症等途径,实现“养髓充脑、安神益智”之效。

4.2 化痰祛瘀以治标

“留滞”乃“虚气”之果,VD之标在于痰浊、瘀血壅阻脑窍,故治疗应以化痰祛瘀为法。痰浊蒙窍证的患者可表现为神情呆滞、善忘失算、头重如裹、皖痞纳呆、喃喃自语或沉默少言,伴舌体胖大有齿痕、苔白腻、脉滑或弦滑,代表方剂可选用涤痰益智汤加减^[45],组成:胆南星10g,法半夏15g,茯苓15g,橘红15g,石菖蒲10g,人参10g,益智仁15g,灵芝15g,熟地黄15g,远志10g,当归15g,川芎10g,生姜15g,甘草10g。此方由涤痰汤化裁而来,方中熟地黄、人参补益气血,法半夏、胆南星、陈皮燥湿化痰,石菖蒲、远志开窍醒神,当归、川芎养血活血,全方合用,荡涤痰浊而不伤根底,扶助正气而无碍祛邪。顾梦宇等^[45]发现,涤痰益智汤可以通过调节VD大鼠ROS/Drp1轴介导的线粒体动力学,抑制线粒体分裂,促进其融合,减轻神经炎症,改善认知障碍。

然痰浊久羁,易致气滞血瘀,故瘀血阻窍亦为VD的重要证候,患者常表现为神情呆滞、善忘失算、言语不利、肢体麻木或刺痛、面色晦暗,伴舌质紫暗或有瘀斑、脉细涩或弦涩,代表方剂可选用川芎不忘散加减^[46],此方由加味芎归汤与开心散化裁而来,组成:党参15 g,当归10 g,川芎10 g,石菖蒲10 g,远志9 g,茯苓15 g,黄芩9 g。瘀血较重者可加入丹参、水蛭等活血之品,二者皆入血分,善化瘀通络,一静一动,相须为用,祛瘀不伤正^[47]。动物实验发现,川芎不忘散可以激活PI3K/Akt信号通路,上调p-PI3K、p-Akt的表达,以达到修复VD模型大鼠线粒体结构,改善大鼠学习记忆功能障碍的目的^[46]。上述方药均佐以“石菖蒲-川芎”药对,此配伍乃治疗VD的高频核心。石菖蒲芳香开窍启闭,化脑窍之痰浊;川芎辛散调达,行颅内之瘀血。二药相须,共成“通神明、化浊瘀”之功,直切VD“痰瘀蒙窍”的病机。现代研究表明,这一药对可以调控多通路改善学习记忆,发挥抗炎、抗凝、抗氧化、保护血管内皮的作用,但其作用于线粒体的机制仍不明确,有待进一步探索^[48]。未来可结合氧糖剥夺/复氧神经元模型与双侧颈总动脉结扎法制备的痴呆模型大鼠,评估“石菖蒲-川芎”药对对线粒体功能及Drp1、PINK1/Parkin、NLRP3等通路的影响,并聚焦川芎嗪、 β -细辛醚等活性成分作用机制,阐明其通过调控线粒体功能改善认知障碍的多维路径。

综上,VD属本虚标实之证,临床辨治当分期侧重、标本兼顾,通过健脾补肾以充养脑髓、涤痰化瘀以疏通脑络。

5 结语

本研究以“虚气留滞”为病机核心,相较于现有VD的研究多聚焦于静态证型与单一通路,本文系统整合了“元气亏虚—痰瘀内生”的演变过程与线粒体功能障碍所致的“能量衰竭—氧化应激—神经炎症”这一机制的联系,实现了中医整体观与现代微观机制在动态维度上的深度对接。在VD的防治中,尤需重视“补虚通滞”,以阻断“虚—滞—虚”的病程发展,施以健脾补肾、化痰祛瘀之法,使气充络通、神清智复。然而,本研究尚存局限:一是“虚气留滞”与线粒体异常的关联多源于动物或细胞实验,缺乏临床生物标志物的直接验证;二是中药复方调控线粒

体的具体活性成分与作用靶点仍待深入解析。未来应结合临床队列与多组学技术,推动该理论向临床转化与机制阐释发展。

参考文献

- [1] O'BRIEN J T, THOMAS A. Vascular dementia[J]. *Lancet*, 2015, 386(10004): 1698-1706.
- [2] GAN J, ZENG Y, HUANG G, et al. The updated prevalence and risk factors of dementia in old adults in China: A cross-sectional study[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2024, 102(4): 1209-1223.
- [3] YANG Q Q, YANG J, YE M, et al. Effect of moxibustion on cognitive function and hippocampal mitochondrial dynamics related proteins in rats with vascular dementia[J]. *Acupuncture Research*, 2025, 50(3): 260-269.
- [4] 黄健, 曹诗杰, 安红伟. 自噬与血管性痴呆关系研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2022, 24(2): 219-221.
- [5] SANTOS E W, KHATOON S, ZHENG Y M, et al. Mitochondrial reactive oxygen species production in vascular dementia following experimental diabetes[J]. *Cells*, 2025, 14(16): 1260.
- [6] 王亚男, 胡敏隼, 张为强, 等. 基于“虚气流滞”探讨线粒体功能障碍对帕金森病的影响及中医药防治进展[J/OL]. *辽宁中医药大学学报*, 1-12[2026-01-07]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1543.r.20250905.1829.014>.
- [7] 秦青青, 孙逸, 丁雯昕, 等. 线粒体功能障碍在阿尔茨海默病发病中的作用和机制研究进展[J]. *药学报*, 2025, 60(11): 3381-3395.
- [8] 黄世敬, 尹颖辉. 论“虚气流滞”[J]. *北京中医药大学学报*, 1996(6): 22-24.
- [9] NG M Y W, WAI T, SIMONSEN A. Quality control of the mitochondrion[J]. *Developmental Cell*, 2021, 56(7): 881-905.
- [10] YU J, LUO Y, LIN J, et al. Mitochondrial cristae remodeling: mechanisms, functions, and pathology[J]. *Cell Insight*, 2025, 4(6): 100285.
- [11] ZHOU M, ZHENG M, LIANG S, et al. Inherent potential of mitochondria-targeted interventions for chronic neurodegenerative diseases[J]. *Neural Regeneration Research*, 2026, 21(4): 1409-1427.
- [12] GREL H, WOZNICA D, RATAJCZAK K, et al. Mitochondrial dynamics in neurodegenerative diseases: unraveling the role of fusion and fission processes[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(17): 13033.
- [13] JIN J Y, WEI X X, ZHI X L, et al. Drp1-dependent mitochondrial fission in cardiovascular disease[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2021, 42(5): 655-664.
- [14] SHI X N, LIU C Y, LI L, et al. The role and therapeutic potential of mitophagy in major depressive disorder[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2025, 16: 1564276.
- [15] MAO Z, TIAN L, LIU J, et al. Ligustilide ameliorates hippocampal neuronal injury after cerebral ischemia reperfusion through activating PINK1/Parkin-dependent mitophagy[J]. *Phytomedicine*, 2022, 101: 154111.

- [16] HU Z, WEN T, HU K, et al. Transcutaneous electrical acupoint stimulation ameliorates cognitive function through PINK1/Parkin mediated mitophagy in VD rats[J]. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, 2022, 2022: 2810794.
- [17] HE Y, HE T, LI H, et al. Deciphering mitochondrial dysfunction: pathophysiological mechanisms in vascular cognitive impairment[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2024, 174: 116428.
- [18] 唐 森, 方 建, 高立功, 等. 基于 PINK1/Parkin 通路研究槲皮素减轻血管性痴呆大鼠海马神经元损伤的作用机制[J]. 中草药, 2022, 53(20): 6529–6535.
- [19] XIANG M, YANG M, ZHANG L, et al. Mitochondrial DNA dysfunction in cardiovascular diseases: A novel therapeutic target[J]. Antioxidants, 2025, 14(9): 1138.
- [20] 申屠路媚, 牟艳玲. 线粒体功能障碍机制及其相关疾病研究进展[J]. 生命科学, 2018, 30(1): 87–93.
- [21] ZHENG G, WANG L, LI X, et al. Rapamycin alleviates cognitive impairment in murine vascular dementia: the enhancement of mitophagy by PI3K/AKT/mTOR axis[J]. Tissue and Cell, 2021, 69: 101481.
- [22] 潘卫峰, 李红洲, 来晓云. 基于“虚气留滞”理论分期论治老年不寐[J]. 中医药学报, 2025, 53(9): 49–52.
- [23] 李澳琳, 廉 璐, 陈馨浓, 等. 基于“虚气留滞”理论探讨线粒体质量控制对糖尿病心脏病的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(8): 197–205.
- [24] 金雨静, 黄世敬, 王永炎. “虚气留滞”病机理论的考证与发挥[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(12): 6310–6318.
- [25] MISHRA E, THAKUR M K. Tat-beclin-1 ameliorates memory by improving neuronal cytoarchitecture and mitigating mitochondrial dysfunction in scopolamine-induced amnesic male mice[J]. ACS Pharmacology & Translational Science, 2024, 7(11): 3462–3475.
- [26] 马 莉, 赵俊杰, 王 鹏, 等. 黄芪甲苷通过 PINK1/Parkin 通路介导的线粒体自噬途径减轻大鼠脑缺血再灌注损伤[J]. 中国病理生理杂志, 2025, 41(3): 501–508.
- [27] 张宜帆, 罗晓欣, 钟 燕, 等. 基于“阴阳自和”理论探讨线粒体功能障碍对血管衰老的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(1): 105–109.
- [28] 张思宁, 刘微微, 韩秀珍, 等. 基于“脾-线粒体”相关从脾论治慢性疲劳综合征[J]. 世界中医药, 2025, 20(6): 1004–1010.
- [29] WU D P, WEI Y S, DU Y X, et al. Ameliorative role of mitochondrial therapy in cognitive function of vascular dementia mice[J]. Journal of Alzheimer's Disease, 2024, 97(3): 1381–1392.
- [30] 李璞琳, 胡晓澜, 黄莉吉, 等. 中医药基于炎症反应机制防治肥胖症研究进展[J]. 河北中医, 2025, 47(5): 872–876.
- [31] WEI P, YANG F, ZHENG Q, et al. The potential role of the NLRP3 inflammasome activation as a link between mitochondria ROS generation and neuroinflammation in postoperative cognitive dysfunction[J]. Frontiers in Cellular Neuroscience, 2019, 13: 73.
- [32] 杨 杰, 王 平, 王 广, 等. 基于“线粒体-氧化应激”损伤机制从“痰”论治血管性痴呆[J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(2): 199–203.
- [33] CSISZAR A, UNGVARI A, PATAI R, et al. Atherosclerotic burden and cerebral small vessel disease: exploring the link through microvascular aging and cerebral microhemorrhages[J]. Geroscience, 2024, 46(5): 5103–5132.
- [34] 陈月阳, 诸 靖, 王诗波, 等. miR-675 通过靶向 HIF-1 α 调控线粒体自噬在脑出血大鼠中神经保护作用[J]. 生物医学工程与临床, 2025, 29(2): 135–141.
- [35] 郭 丽, 陈恒文, 占 存, 等. 加味补阳还五汤调节 PINK1/Parkin 通路介导的线粒体自噬对脑缺血再灌注小鼠的影响[J/OL]. 中国实验方剂学杂志, 1–11[2026-01-07]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20251329>.
- [36] 王 茹. 基于 PI3K/Akt/eNOS 信号通路探讨补阳还五汤防止 SAH 后脑血管痉挛的作用机制[D]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2019.
- [37] 巩 俐, 刘雪梅, 刘云婷, 等. 基于网络药理学和动物实验探讨补肾启智方对血管性痴呆铁死亡的作用机制[J]. 中医学报, 2024, 39(8): 1609–1621.
- [38] 巩 俐, 刘雪梅, 罗超琴, 等. 基于 NLRP3/ASC/Caspase-1 细胞焦亡通路探讨补肾启智方改善缺血性脑卒中大鼠认知功能的作用机制[J]. 中医学报, 2025, 40(3): 608–616.
- [39] 贾 敏, 梁 晓, 魏竞竞, 等. 血管性痴呆治未病干预指南[J]. 北京中医药, 2023, 42(11): 1180–1190.
- [40] 赵 欢, 杨东东, 郭 强, 等. 基于“精-血-髓一体论”观察当归补血汤治疗血管性痴呆临床研究[J]. 陕西中医, 2016, 37(10): 1314–1315, 1435.
- [41] 祁桂芳, 姜 玥, 谭韵湘, 等. 当归补血汤对血管性痴呆模型大鼠 PINK1/Parkin 通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2026, 32(2): 15–24.
- [42] 王建婷, 谭子虎, 周剑杰, 等. 基于 Cx43/Glu/AMPA 通路探讨加味薯蓣丸对血管性痴呆大鼠海马髓鞘损伤的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(7): 38–46.
- [43] 吴利超, 刘洪峰, 姬令山. 地黄饮子加减联合盐酸多奈哌齐片治疗血管性痴呆的临床观察[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2025, 31(7): 1324–1326.
- [44] 陈博阳, 刘春宇, 杨娟娟, 等. 基于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路探讨加味地黄饮子治疗血管性痴呆的作用机制[J/OL]. 中南药学, 1–10 [2026-01-07]. <https://link.cnki.net/urlid/43.1408.R.20251209.1615.002>.
- [45] 顾梦宇, 孙烈乾, 杨 杰, 等. 基于 ROS/Drp1 轴探讨涤痰益智汤调控糖代谢对血管性痴呆大鼠认知障碍的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2025, 32(8): 82–90.
- [46] 付 颖, 文 雯, 魏江平, 等. 芎归不忘散对脑缺血大鼠学习记忆障碍及其线粒体、PI3K/Akt 信号通路作用机制研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(6): 1842–1848.
- [47] 冯秋润, 赵 捷, 赵 明, 等. 基于“平治于权衡,去宛陈莖”辨治血管性痴呆[J]. 江苏中医药, 2023, 55(8): 43–45.
- [48] 严强东, 彭 蓓, 马岱朝, 等. 石菖蒲-川芎药对改善血管性痴呆机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(11): 153–157.

(本文编辑 苏 维)