

## · 学术探讨 ·

## 因瘀致衰与血管衰老

崔京 李逸雯 刘玥 陈可冀

**摘要** 血瘀与衰老互为因果、互相影响，老年多瘀已经形成共识，因瘀致衰逐渐引起学界关注，值得探讨。血瘀导致脉道滞涩，影响人体正常生理功能，引起血管衰老进而未老先衰。本文结合现代医学关于血管衰老的相关最新研究，从血管细胞学结构、血液流变学、氧化应激、血管炎症以及代谢稳态失衡等方面系统探讨了血瘀与血管衰老的密切关系，首次较为系统地提出“因瘀致衰”的学术观点，同时基于方证对应的原则，围绕活血化瘀方药延缓衰老、预防未老先衰的最新研究进行评述，对中药延缓血管衰老的研究前景进行了展望，以期为后续的研究提供理论支撑。

**关键词** 血瘀；衰老；血管衰老；机制；中医药

**Blood Stasis Causing Aging and Vascular Aging** CUI Jing, LI Yi-wen, LIU Yue, and CHEN Ke-Ji  
National Clinical Research Center for Chinese Medicine Cardiology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091)

**ABSTRACT** Blood stasis and aging are mutual cause and effect, it has been a consensus that blood stasis often occurs in the elderly, and aging caused by blood stasis is more and more common, so that it is worth exploring. Blood stasis can lead to pulse sluggish, affect the normal physiological function of the human and cause vascular aging, consequently to premature aging. Combined with the latest research on vascular aging in modern medicine, the close relationship between blood stasis and vascular aging was systematically discussed from the aspects of vascular cytological structure, hemorheology, oxidative stress, vascular inflammation and metabolic homeostasis imbalance in this paper. For the first time, the academic viewpoint of “blood stasis causing aging” was put forward systematically. This paper also reviewed the latest researches on slowing aging and preventing premature aging with Chinese medicine of activating blood circulation based on the theory of correspondence between formula and syndrome. Finally, the outlook for Chinese medicine in delaying vascular aging provided theoretical support for the follow-up research.

**KEYWORDS** blood stasis; aging; vascular aging; mechanism; Chinese medicine

衰老既是生理过程，又属病理现象，血管衰老是人体衰老发生的始动环节，血管衰老在血管结构、细胞形态学以及功能上均发生很大改变<sup>[1]</sup>。中医药理论对衰老的原因有着较为深刻的认识，近年来血瘀与衰老的关系越来越受到重视<sup>[2]</sup>。中医病机理论认为，老年气血虚弱，脉道滞涩，血瘀之症多见，即所谓“老年多瘀”。血瘀内阻，塞而不通，脏腑功能失调，可

加速人体的衰老，因瘀致衰。故探讨血瘀与衰老及血管衰老的关系，对于研究如何延缓衰老以及预防未老先衰，具有重要意义。

## 1 血瘀与衰老

中医学认为，气血是维持人体生命活动基本物质，四肢百骸皆有赖于气血的滋养。人体衰老必然伴随气血亏虚，而气血不足又是加速衰老的重要因素。血瘀与痰浊亦常并见。何梦瑶《医碥》更明确指出：“气血水三者，病常相因。”<sup>[3]</sup> 颜德馨等<sup>[4]</sup> 提出人体衰老的主要机制在于气血失调、气虚血瘀的观点；陈刚等<sup>[5]</sup> 则认为肾虚、血瘀、痰浊阻络为衰老的基本病机。

伴随增龄，多种衰老相关疾病的发病率和死亡率上升，如冠状动脉粥样硬化性心脏病（简称冠心病）、糖尿病、高血压、阿尔茨海默病等<sup>[6-8]</sup>。郭丛丛等<sup>[9]</sup> 研

基金项目：国家自然科学基金资助项目（No.82022076）；中国中医科学院优秀青年科技人才（创新类）培养专项（No.ZZ13-YQ-001）

作者单位：国家中医心血管病临床医学研究中心，中国中医科学院西苑医院心血管科（北京 100091）

通讯作者：刘玥，Tel: 010-62835341, E-mail: liuyue@188

com

DOI: 10.7661/j.cjm.20210915.116

究发现冠心病血瘀状态可加重冠脉病变程度、损伤内皮功能,血瘀越明显,损伤程度越重。海晴等<sup>[10]</sup>发现血瘀证患者胰岛素抵抗指数均高于非血瘀证患者且与高凝状态密切相关。血瘀能够对 2 型糖尿病肾病早期患者的肾功能及脂代谢指标等造成不良影响,可促进 2 型糖尿病并发症的发生<sup>[11]</sup>。在高血压病及其并发症、阿尔茨海默病等发病过程中同样伴有明显的血瘀程度的加重<sup>[12-14]</sup>。

血瘀可致血管内皮损伤、自由基积聚、炎症反应、胰岛素抵抗等,促进衰老的发生,因此明确血瘀在血管衰老发生过程中的作用,揭示血瘀与血管衰老的现代生物学关系,对开展活血化瘀延缓衰老及衰老相关疾病的后续研究十分有意义。

## 2 血瘀与血管衰老

**2.1 血瘀与血管细胞学结构异常** 血管内皮细胞与平滑肌细胞衰老是血管衰老的重要病理改变,且与动脉粥样硬化的发生密切相关,进而使得血管衰老成为心血管疾病的独立危险因素之一<sup>[15]</sup>。血瘀与血管内皮功能状态互为影响,一方面,血管内皮功能障碍加重“脉道瘀阻”及“血瘀”的程度,另一方面“血瘀”亦能加重血管内皮功能障碍而加速血管衰老<sup>[16]</sup>。

血管内皮功能障碍是血管衰老的早期病理改变。内皮功能障碍特征是一氧化氮产生及生物利用度下降,氧化应激增加,前列环素水平降低,内皮衍生超极化因子减少。张颖等<sup>[17]</sup>研究发现老年糖尿病患者血糖、血脂、胰岛素抵抗水平显著升高,血清晚期糖基化终产物(advanced glycation end products, AGEs)、环氧酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、血管内皮钙黏蛋白水平升高,结果提示内皮衰老可使糖尿病发生血管衰老的几率增加。血瘀可加重血管内皮功能障碍,加速血管衰老。袁肇凯等<sup>[18]</sup>发现冠心病心血瘀阻证患者的内皮素(endothelin, ET)、血管紧张素 II(angiotensin II, Ag II)、可溶性细胞间黏附分子(soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)的表达水平显著高于非血瘀证组、健康人对照组,提示血瘀可引起血管内皮功能障碍,由此推测 ET、Ag II、sICAM-1、可溶性血管细胞黏附分子(soluble vascular cell adhesion molecule-1, sVCAM-1)是冠心病血瘀证的生物标志物。邓波等<sup>[19]</sup>发现高血压病血瘀证患者血清能诱导内皮细胞功能障碍和炎症反应,其机制可能与抑制腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)的活性有关。孙喜稳等<sup>[20]</sup>研究

发现高血压血瘀证患者血清可持续性刺激内皮细胞,通过启动内质网应激引起血管内皮细胞的凋亡,导致血管内皮功能障碍。李鑫等<sup>[21]</sup>发现动脉硬化闭塞症(atherosclerosis obliterans, ASO)血瘀证患者血清可使血管内皮细胞增殖活性降低,细胞结构被明显破坏,ET、NO 的含量明显增高,提示内皮细胞损伤、ET 和 NO 比例失衡可能是血瘀证量化诊断的指标之一<sup>[22]</sup>。

**2.2 血瘀与血液流变学异常** 血液流变学的相关指标成为血瘀证现代诊断的重要指标之一,血管衰老则会使血液流变学相关指标发生显著异常<sup>[23]</sup>。血浆黏度、全血黏度、红细胞沉降率及纤维蛋白原均为反映机体血液流变学的重要指标,血瘀可使上述血液流变学相关指标异常改变。Zhang JX 等<sup>[24]</sup>开展一项 Meta 分析研究血液流变学指标评价血瘀证大鼠模型建立的准确性,共纳入 343 篇关于大鼠血瘀证模型的研究,研究中多采用皮下注射肾上腺素结合冰浴诱导大鼠血瘀证模型,全血黏度(中剪切率和高剪切率)、血小板聚集率、红细胞聚集率、纤维蛋白原浓度等血液流变学指标可以独立于病理方法用于大鼠血瘀证模型的评估。

**2.3 血瘀与氧化应激** 氧化应激是衰老发生机制公认的理论之一。衰老可以看作是氧化应激所致损伤积累的过程,内源性和外源性的氧化应激皆会导致组织、器官、结构和功能的进行性丧失<sup>[25]</sup>。氧化应激增强与衰老和新陈代谢健康受损密切相关<sup>[26]</sup>,血瘀可加重氧化应激。王明娟等<sup>[27]</sup>发现血瘀证大鼠丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平显著升高,脑组织中超氧化物歧化酶(superoxide orgotein dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)活性显著降低,提示血瘀证大鼠体内氧化应激加重。云冰等<sup>[28]</sup>研究发现冠心病血瘀证家兔体内抗氧化相关指 GSH、SOD 的活性显著降低,促氧化应激指标 MDA 显著增高,由此可知血瘀可加重氧化应激,促进家兔体内氧化损伤。钟宇晨<sup>[29]</sup>采用皮下注射盐酸肾上腺素联合冰浴方法诱导建立急性血瘀大鼠模型,发现血瘀可使大鼠全血黏度和血浆黏度显著增高,大鼠凝血功能增强,大鼠血浆中 MDA 含量显著增加, SOD 和 GSH-Px 活性明显降低,提示血瘀可使大鼠体内血液流变学异常、凝血功能增强、加重大鼠氧化应激水平。

**2.4 血瘀与血管炎症** 血瘀发生发展过程中产生的病理产物可引起炎症反应<sup>[30]</sup>,是血瘀重要的病理表现之一。炎症可伴随着衰老的发生,持续的炎症

反应可加速衰老。慢性炎症是衰老的主要危险因素之一,促进衰老相关疾病的发生。Li H 等<sup>[31]</sup>发现衰老小鼠裂解半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1、白细胞介素 18 (Interleukin-18, IL-18) 和白细胞介素 -1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 的蛋白表达水平增加,衰老组小鼠海马中 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 的表达水平较高。Chen Z 等<sup>[32]</sup>发现衰老大鼠促炎症细胞因子 IL-1 $\beta$  和 IL-6 水平明显升高。NLRP3 炎症小体及其下游 IL-18 和 IL-1 $\beta$  在心脏血管衰老和动脉粥样硬化等过程中可异常激活,加速衰老<sup>[33]</sup>。

Bi C 等<sup>[34]</sup>采用皮下注射肾上腺素联合冰浴的方法建立血瘀证大鼠模型,血瘀证大鼠 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 水平均显著增高,提示血瘀证大鼠体内有过度的炎症反应,促进内皮功能障碍和诱导血小板黏附,从而导致动脉粥样硬化的发生。基于基因组学阐述冠心病血瘀证的生物学基础,结果发现血瘀证生物学功能涉及到炎症反应,冠心病血瘀证组 IL-8、IL-6 表达水平显著升高,进而介导炎症反应<sup>[35, 36]</sup>。基于炎症因子、炎症介质探讨血瘀证生物学基础时发现炎症相关指标白细胞、C 反应蛋白、IL-1、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- $\alpha$  均在血瘀证中出现差异表达<sup>[37, 38]</sup>。由上可知,炎症反应是中医学“血瘀”的重要病理表现,炎症相关指标可作为血瘀证现代量化诊断的重要指标。

**2.5 血瘀与胰岛素抵抗** 胰岛素抵抗是老年人常见的代谢稳态失衡表现之一。胰岛素抵抗可致血管内皮损伤及血管衰老,加速衰老过程。Nakamura S 等<sup>[39]</sup>研究发现增龄可独立降低单核细胞胰岛素敏感性、增强单核细胞的促炎反应。中枢神经系统胰岛素抵抗可损害认知功能,促进痴呆的发生<sup>[40]</sup>,神经元胰岛素抵抗会降低己糖激酶 2,从而损害糖酵解使 p25 表达增多, p25 过度激活细胞周期素依赖蛋白激酶 5 (cyclin-dependent kinase 5, CDK5), CDK5 导致神经细胞死亡,引起年龄相关的神经退行性变和认知能力下降<sup>[41]</sup>。

血瘀与胰岛素抵抗密切相关,血瘀可加剧体内胰岛素抵抗状态。胰岛素抵抗与胰腺微循环障碍有关,胰岛毛细血管狭窄、分支明显减少,胰岛微循环血流方向异常,均可致胰岛分泌细胞结构与功能异常,通过影响胰岛  $\beta$  细胞功能而加剧胰岛素抵抗,胰腺微循环障碍的典型表现与中医学“瘀阻于络”的理论较为契合<sup>[42]</sup>。有研究发现 2 型糖尿病血瘀证患者胰岛素抵抗指数显著高于 2 型糖尿病非血瘀证患者<sup>[10]</sup>。

### 3 活血化瘀与延缓衰老

基于“因瘀致衰”的学术观点,发挥活血化瘀方药在防治血管衰老及衰老相关疾病中的作用具有极其重要的价值。

近年来活血化瘀方药延缓血管衰老的药理研究取得较多进展。人参-三七-川芎提取物可减少活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成引起的 DNA 损伤从而缓解高糖高脂引起的血管内皮衰老<sup>[43]</sup>。人参总皂苷可减轻氧化应激、缓解线粒体功能障碍改善 D-半乳糖诱导的细胞衰老<sup>[44]</sup>。人参皂苷 Rb1 可抑制氧化应激和炎症反应延缓复制性内皮细胞衰老<sup>[45]</sup>。李迎秋等<sup>[46]</sup>发现血府逐瘀汤可降低家兔动脉粥样硬化模型动脉组织单核细胞趋化因子-1,发挥抗动脉粥样硬化的作用。三七总皂苷通过调 IRS1-PI3K-AKT 信号通路和葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporters 4, GLUT 4) 表达来缓解骨骼肌胰岛素抵抗<sup>[47]</sup>。张良等<sup>[48]</sup>发现丹酚酸 B 能够改善犬血流动力学,可扩张冠脉增加血流量、改善心肌供血。丹参通脉胶囊能明显降低血瘀大鼠血小板聚集率,抑制血小板聚集功能<sup>[49]</sup>。王明娟<sup>[27]</sup>发现银杏叶总黄酮可显著降低血瘀合并脑缺血再灌注损伤模型大鼠全血黏度、降低 MDA 含量、升高 SOD、GSH-Px 活性,可显著抑制大鼠缺血后脑组织氧化应激反应。贺改英等<sup>[50]</sup>发现银杏酮酯对 D-半乳糖衰老小鼠的神经具体保护作用,其保护机制可能与减少 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的表达有关。

活血化瘀中药用于防治血管衰老相关疾病的临床疗效显著。陈媛等<sup>[51]</sup>选取 240 例老年冠心病不稳定型心绞痛患者随机分为治疗组和对照组,治疗组在对照组西医综合治疗的基础上予活血化瘀方药冠心丹参滴丸治疗,结果发现冠心丹参滴丸可通过抑制血小板活化、降低 MMP-9、sICAM-1、纤溶酶原激活抑制物 (tissue-type plasminogen activator inhibitor 1, tPAI-1) 水平达到改善患者症状、提高临床疗效的作用。Rapp M 等<sup>[52]</sup>分析了 189 例 80 岁或以上的阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 患者服用银杏叶提取物 (*Ginkgo biloba* extract 761, EGb761) 或多奈哌齐 12 个月的疗效,结果显示多奈哌齐和 EGb761 在改善认知功能方面差异无统计学意义,但多奈哌齐组的不良反应多于 EGb761,结果提示 EGb761 治疗阿尔茨海默病对认知功能的影响与多奈哌齐相似,且安全性较好。Jhi R 等<sup>[53]</sup>为研究银杏叶提取物 EGb761 对老年阿尔茨海默病或血管性痴呆的疗效,回顾 4 个随机对照试验,对 1 294 例患者进行了疗效分析,结果发现接受 EGb761 治疗的患者表现出认知能力和行为症状的改善。

#### 4 思考与展望

血瘀与衰老既互为因果, 又相互促进, 活血化瘀对防治血管衰老及衰老相关疾病具有重要作用。基于现代生物学探索发现血瘀可损害血管内皮功能、促进氧化应激和血管炎症反应、改变血液流变学、加重胰岛素抵抗, 而活血化瘀中药可抑制氧化应激、减轻炎症反应、缓解胰岛素抵抗、改善血流动力学等达到延缓衰老的目的, 临床研究也显示活血化瘀方药治疗血管衰老相关疾病具有较好的临床疗效。值得关注的是, 活血化瘀中药包括单体、单味中药、中药复方等, 其成分复杂, 作用环节、靶点等仍是未来研究的重点之一。应在中医药理论指导下, 基于“因瘀致衰”的学术观点, 注重学科交叉, 继续深入开展血瘀与血管衰老、活血化瘀延缓血管衰老、防治“未老先衰”的临床及基础转化研究, 发挥中医药在衰老及衰老相关疾病防治中的特色优势。

#### 参 考 文 献

- [1] 滕丕秀, 唐勇, 王珺, 等. 血管衰老相关靶点的研究进展[J]. 中华老年医学杂志, 2018, 37(8): 940-945.
- [2] 吴翀, 孙冉冉, 张惠敏, 等. 衰老的中医理论研究[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(6): 1889-1893.
- [3] 清·何梦瑶. 医编[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2009: 157-158.
- [4] 颜德馨, 胡泉林, 王平平, 等. 气虚血瘀是人体衰老的主要机制[J]. 中国医药学报, 1989, 4(2): 10-12, 79.
- [5] 陈刚, 郭茂川, 张六通, 等. 肾虚、血瘀、痰浊阻络为衰老的基本病机[J]. 中国中医基础医学杂志, 2001, 7(7): 489-491.
- [6] Barton M, Husmann M, Meyer MR. Accelerated vascular aging as a paradigm for hypertensive vascular disease: prevention and therapy[J]. Can J Cardiol, 2016, 32(5): 680-686.e4.
- [7] Harvey A, Montezano AC, Lopes RA, et al. Vascular fibrosis in aging and hypertension: molecular mechanisms and clinical implications[J]. Can J Cardiol, 2016, 32(5): 659-668.
- [8] Palmer AK, Kirkland JL. Aging and adipose tissue: potential interventions for diabetes and regenerative medicine[J]. Exp Gerontol, 2016, 86: 97-105.
- [9] 郭丛丛, 黄力, 董建军, 等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病血瘀证与冠脉病变程度及血管内皮功能的相关性研究[J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(9): 15-18.
- [10] 海晴. 血瘀体质 2 型糖尿病患者实验室指标及 T 细胞亚群变化特点的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [11] 尹梦龄. 瘀血证与 2 型糖尿病肾病早期临床指标的关联性研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2020.
- [12] 莫霄云, 黄琛, 梁劲松. 高血压病血瘀证患者心血管危险因素的临床研究[J]. 中医临床研究, 2016, 8(33): 34-5, 44.
- [13] 袁良, 戴小华, 杨帆, 等. 基于血瘀理论探析高血压病及其靶器官损害机制[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(18): 3118-3120.
- [14] 范潇媛. 血管性痴呆瘀血阻络证与 GDF-15 相关性研究[D]. 福州: 福建中医药大学, 2017.
- [15] 赵雅, 吴安东, 廖立勇, 等. 血管衰老及心血管疾病[J/OL]. 中国科学: 生命科学, 1-13[2021-09-02]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5840.Q.20210312.1217.002.html>.
- [16] Wang M, Chen M, Ding Y, et al. Pretreatment with  $\beta$ -boswellic acid improves blood stasis induced endothelial dysfunction: role of eNOS Activation[J]. Sci Rep, 2015, 5: 15357.
- [17] 张颖, 吉向军, 李淑霞, 等. 2 型糖尿病患者血管内皮细胞功能衰老对血管病变的影响[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(7): 68-71.
- [18] 袁肇凯, 黄献平, 谭光波, 等. 冠心病血瘀证血管内皮细胞功能的检测分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 36(5): 407-410.
- [19] 邓波, 江小梨, 刘彬, 等. 高血压病血瘀证患者血清对内皮细胞功能及 AMPK 激活的影响[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2018, 39(3): 269-276.
- [20] 孙喜稳, 陈利国, 王华强, 等. 高血压病血瘀证血管内皮损伤的内质网应激细胞凋亡机制研究[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(9): 3368-3371.
- [21] 李鑫, 李大勇, 陈文娜, 等. ASO 血瘀证血清对血管内皮细胞损伤的影响及桃红四物汤的调节作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(11): 1373-1377.
- [22] 李兴琴, 张俊刚, 郝娜, 等. 二种血瘀证动物模型内皮功能及血液流变学的比较[J]. 中国比较医学杂志, 2007, 17(8): 478-480.
- [23] 廖福龙, 陈可冀. 活血化瘀功效的生物力药理学诠释[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(10): 869-870.
- [24] Zhang JX, Feng Y, Zhang Y, et al. Hemorheology index changes in a rat acute blood stasis model: a systematic review and Meta-analysis[J]. Afr J Tradit Complement Altern Med, 2017, 14(4): 96-107.
- [25] Izzo C, Vitillo P, Di Pietro P, et al. The role of oxidative stress in cardiovascular aging and cardiovascular diseases[J]. Life, 2021, 11(1): 60.
- [26] Kitada M, Ogura Y, Monno I, et al. Effect of methionine restriction on aging: its relationship to oxidative stress[J]. Biomedicines, 2021, 9(2): 130.

- [27] 王明娟, 唐雪纯. 银杏叶总黄酮对大鼠血瘀合并脑缺血再灌注模型氧化应激的干预作用 [J]. 中医学报, 2019, 34 (6): 1239-1243.
- [28] 云冰, 褚雪菲, 王恩行, 等. 不同浓度化痰逐瘀汤在冠心病血瘀模型家兔干预中的应用效果及对 GSH、SOD、T-AOC 水平的影响 [J]. 四川中医, 2020, 38 (5): 86-89.
- [29] 钟宇晨, 匡海学, 王秋红. 酒炙前后当归多糖对血瘀证大鼠的作用研究及机制探讨 [J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31 (5): 495-501.
- [30] 马晓娟, 殷惠军, 陈可冀. 血瘀证与炎症相关性的研究进展 [J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27 (7): 669-672.
- [31] Li H, Chen FJ, Yang WL, et al. Quercetin improves cognitive disorder in aging mice by inhibiting NLRP3 inflammasome activation [J]. Food Funct, 2021, 12 (2): 717-725.
- [32] Chen Z, Xiao J, Liu H, et al. Astaxanthin attenuates oxidative stress and immune impairment in D-galactose-induced aging in rats by activating the Nrf2/Keap1 pathway and suppressing the NF- $\kappa$ B pathway [J]. Food Funct, 2020, 11 (9): 8099-8111.
- [33] 吉晓漫, 徐明. NLRP3 炎性小体影响血管衰老的机制及其相关药物的研发 [J]. 药学报, 2021, 56 (3): 696-702.
- [34] Bi C, Li PL, Liao Y, et al. Pharmacodynamic effects of Dan-hong injection in rats with blood stasis syndrome [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 118: 109187.
- [35] 刘兰椿, 何庆勇, 陈恒文, 等. 冠心病血瘀证基因组学研究进展 [J]. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2020, 22 (11): 3810-3818.
- [36] 陈聪, 洪静, 许朝霞, 等. 冠心病血瘀证的基因组学研究进展 [J]. 河北中医, 2019, 41 (2): 311-315.
- [37] 肖雪, 王乐琪, 谢志茹, 等. 炎症介质: 探讨血瘀证生物学基础新思路 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36 (1): 32-36.
- [38] 吴光华, 黄岩杰, 李晓丽, 等. 三七活血与止血机制及其改善肾脏病血瘀证的作用特点 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34 (7): 3140-3142.
- [39] Nakamura S, Mori K, Okuma H, et al. Age-associated decline of monocyte insulin sensitivity in diabetic and healthy individuals [J]. Diab Vasc Dis Res, 2021, 18 (1): 1479164121989281.
- [40] Tyagi A, Pugazhenth S. Targeting Insulin resistance to treat cognitive dysfunction [J]. Mol Neurobiol, 2021, 58 (6): 2672-2691.
- [41] Chow HM, Shi M, Cheng A, et al. Age-related hyperinsulinemia leads to insulin resistance in neurons and cell-cycle-induced senescence [J]. Nat Neurosci, 2019, 22 (11): 1806-1819.
- [42] 庞宗然, 刘祖涵, 苏晓慧, 等. 胰腺微循环与胰岛  $\beta$  细胞的关系研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 31 (6): 1055-1057.
- [43] 王雪, 修成奎, 杨静, 等. 人参-三七-川芎提取物对高糖高脂诱导血管内皮细胞衰老的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25 (1): 124-129.
- [44] 乔巨慧, 赵大庆, 刘美辰, 等. 人参总皂苷对 D-半乳糖致 PC12 细胞衰老的改善作用及其机制研究 [J]. 中国药房, 2020, 31 (24): 2993-2999.
- [45] 柯世业, 石光耀, 刘定辉, 等. 人参皂苷 Rb1 通过 Sirt3/SOD2 通路延缓高糖诱导的人脐静脉内皮细胞衰老 [J]. 中山大学学报 (医学版), 2019, 40 (3): 329-336.
- [46] 李迎秋, 张国民, 朱义刚, 等. 血府逐瘀汤对动脉粥样硬化家兔主动脉组织单核细胞趋化因子-1 表达的影响 [J]. 湖南中医药大学学报, 2017, 37 (12): 1312-1315.
- [47] Guo X, Sun W, Luo G, et al. *Panax notoginseng* saponins alleviate skeletal muscle insulin resistance by regulating the IRS1-PI3K-AKT signaling pathway and GLUT4 expression [J]. FEBS Open Bio, 2019, 9 (5): 1008-1019.
- [48] 张良, 喻斌, 袁冬平, 等. 丹酚酸 B 静脉注射对麻醉犬血流动力学的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2009, 26 (7): 532-535.
- [49] 徐涛, 马淑媛, 孙付军, 等. 丹参通脉胶囊对血瘀大鼠的影响 [J]. 中外医疗, 2020, 39 (24): 4-7.
- [50] 贺改英, 徐颖, 吴丽莉, 等. 银杏酮酯对衰老大鼠海马炎症相关细胞因子的调节作用 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37 (14): 2130-2134.
- [51] 陈媛, 林尤斌, 吴清柳, 等. 冠心丹参滴丸对老年冠状动脉粥样硬化性心脏病不稳定型心绞痛患者血小板活化功能及血清 MMP-9、sICAM-1 及 tPAI-1 水平的影响 [J]. 世界临床药物, 2020, 41 (2): 111-117.
- [52] Rapp M, Burkart M, Kohlmann T, et al. Similar treatment outcomes with *Ginkgo biloba* extract EGb 761 and donepezil in Alzheimer's dementia in very old age: a retrospective observational study [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2018, 56 (3): 130-133.
- [53] Ihl R. Effects of *Ginkgo biloba* extract EGb 761® in dementia with neuropsychiatric features: review of recently completed randomised, controlled trials [J]. Int J Psychiatry Clin Pract, 2013, 17: 8-14.

(收稿: 2021-06-13 在线: 2021-11-29)

责任编辑: 邱禹