DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20250429.003
网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/46.1049.R.20250429.1755.006

夏天无调控HIF1-VEGF-Notch通路改善VD模型大鼠学习记忆能力的实验研究

曹秀敏[1],胡小童[1],胡卓瑶[2],潘荣斌[1],李俊波[1],黄雄峰[3],陈 乔[1]✉
(1.江西中医药大学中西医结合一级学科平台,江西 南昌 330004;2.萍乡卫生职业学院,江西 萍乡 337006;3.南昌大学抚州医学院,江西 抚州 344000)

[**摘要**] **目的**:基于HIF1-VEGF-Notch通路探讨夏天无(Rhizomes of Corydalis Decumbens,RCD)改善血管性痴呆(vascular dementia,VD)模型大鼠学习记忆能力的可能作用机制。**方法**:运用改良双侧颈总动脉结扎(bilateral vessel occlusion,2-VO)法构建血管性痴呆大鼠模型,将SD大鼠随机分为假手术(Sham)组、VD组、尼莫地平(Nimodipine,Nim,0.01 g/kg)组及夏天无低、中、高剂量(RCD-L、RCD-M、RCD-H,剂量分别为0.2、0.4、0.8 g/kg)组,每组14只,持续灌胃40 d。通过Morris水迷宫实验检测学习记忆能力,尼氏染色观测神经元数量及形态变化,免疫组化观察微血管密度(microvessel density,MVD)变化及血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor,VEGFR)的表达差异,Western blot检测缺氧诱导因子1α(hypoxia inducible factor-1α,HIF-1α)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)和跨膜受体蛋白Notch1(notch homolog 1,Notch1)的蛋白表达水平。**结果**:与Sham组相比,VD组大鼠平均逃避潜伏期明显延长($P<0.05$),穿越平台次数明显减少($P<0.01$);CA1区锥体细胞坏死现象明显,数量明显减少($P<0.01$);MVD增加($P<0.05$),VEGFR蛋白表达水平明显升高($P<0.05$);脑组织HIF-1α、VEGF及Notch1蛋白含量升高($P<0.05$)。与VD组比较,各治疗组大鼠逃避潜伏期均不同程度缩短($P<0.05$),穿越平台次数明显增多($P<0.05$);各治疗组神经元数量及MVD增加($P<0.05$),VEGFR、HIF-1α、VEGF及Notch1蛋白表达明显升高($P<0.05$)。**结论**:夏天无在一定程度上能改善VD大鼠的认知障碍,增强学习记忆能力,其作用机制可能与其调节HIF1-VEGF-Notch信号通路,诱导脑组织血管新生,增加MVD,恢复血氧供应,修复神经元损伤有关。

[**关键词**] 夏天无;血管性痴呆;学习记忆能力;HIF1-VEGF-Notch通路
[**中图分类号**] R285.5 [**文献标志码**] A [**文章编号**] 2097-5953(2026)18-1369-08

Experimental research on Rhizomes of Corydalis Decumbens regulating the HIF1-VEGF-Notch pathway to improve learning and memory ability in vascular dementia model rats

CAO Xiumin[1], HU Xiaotong[1], HU Zhuoyao[2], PAN Rongbin[1], LI Junbo[1], HUANG Xiongfeng[3], CHEN Qiao[1]✉
(1. *Discipline of Chinese and Western Integrative Medicine, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang* 330004, *China*; 2. *Pingxiang Health Vocational College, Pingxiang* 337006, *China*; 3. *Fuzhou Medical College of Nanchang University, Fuzhou* 344000, *China*)

[*Foundation Project*]: *This study was supported by the First-Class Discipline of Jiangxi Province: Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine-Integrated Traditional Chinese and Western Medicine* (*zxyylxk*20220103); *Science and Technology Project of Jiangxi Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine* (2020*B*0331); *Science and Technology Research Project of Jiangxi Provincial Education Department* (*GJJ*211211)

[*Author*]: *CAO Xiumin, E-mail*: 431843784@*qq.com*.
[*Correspondence to*]: *CHEN Qiao, Professor, Master's Supervisor, E-mail*: 58650765@*qq.com*.

Received: 2025-01-15 *Revised*: 2025-04-18 *JHMU*, 2026;32(18):1369-1376

[基金项目]江西省一流学科江西中医药大学中西医结合(zxyylxk20220103);江西省中医药管理局科技计划项目(2020B0331);江西省教育厅科学技术研究项目(GJJ211211)

[作者简介]曹秀敏,E-mail:431843784@qq.com。
[通讯作者]陈乔,教授,硕士生导师,E-mail:58650765@qq.com。

[收稿日期]2025-01-15 [修回日期]2025-04-18 网络出版时间:2025-04-30 11:16:36

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[Abstract] **Objective**: To explore the possible mechanisms of action of Rhizomes of Corydalis Decumbens (RCD) in improving the learning memory capacity of rats in a vascular dementia (VD) model based on the HIF1-VEGF-Notch pathway. **Methods**: A vascular dementia rat model was constructed using the improved bilateral vessel occlusion method (2-VO). SD rats were randomly divided into the sham surgery (Sham) group, the model (VD) group, the nimodipine (Nimodipine, Nim, 0.01 g/kg) group, and the Rhizomes of Corydalis Decumbens low dose, medium dose and high dose (RCD-L, RCD-M, RCD-H, doses were 0.2, 0.4, 0.8 g/kg) groups, with 14 rats in each group, and continued gavage for 40 days. Learning memory ability was detected by Morris water maze experiment. Neuronal number and morphological changes were observed by Nissl staining. Changes in microvessel density (MVD) and differences in vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) expression were observed by immunohistochemistry. The protein convey level of hypoxia inducible factor-1α (HIF-1α), vascular endothelial growth factor (VEGF) and notch homolog 1 (Notch1) were detected by Western blot. **Results**: Compared to the Sham group, the VD group rats dramatically elongate mean escape latency ($P<0.05$), cross platform noticeably diminish ($P<0.01$). The necrosis phenomenon of pyramidal cells in CA1 area is significant, and the number shows a very significant decrease ($P<0.01$). The MVD increased ($P<0.05$), VEGFR protein convey levels noticeably diminish ($P<0.05$). The content of brain tissue HIF-1α, VEGF and Notch1 proteins increased ($P<0.05$). Compared to the VD group, the escape latency of rats in each treatment group was shortened to varying degrees ($P<0.05$), times of platform crossing was markedly increased ($P<0.05$). The number of neurons and MVD increased in each treatment group ($P<0.05$), and the expression levels of VEGFR, HIF-1α, VEGF and Notch1 proteins were significantly increased ($P<0.05$). **Conclusion**: Rhizomes of Corydalis Decumbens can improve cognitive impairment and enhance learning and memory abilities in VD rats to a certain extent. Its action mechanism to adjust HIF1-VEGF-Notch signaling pathway, induction of cerebral tissue angiogenesis, increase MVD, restore blood oxygen supply, and repair neuronal damage.

[Key words] Rhizomes of Corydalis Decumbens; Vascular dementia; Learning memory capacity; HIF1-VEGF-Notch pathway

血管性痴呆(vascular dementia,VD)是因各种脑血管损伤所诱发的以认知功能出现障碍为主要表现的综合征,起病较急骤,多伴有高血压、高血脂等危险疾病[1]。有研究表明,脑缺血缺氧是该病发生、发展的重要原因之一[2]。脑内的缺氧诱导因子1(hypoxia inducible factor-1,HIF-1)对氧浓度高度敏感,被视作缺氧反应的核心调节物质,在调控新生血管生成的过程中发挥着重要作用,可上调下游靶基因血管内皮生长因子血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)水平[3]。VEGF是促血管生成的关键因子[4],位于Notch信号通路的上游,参与血管的生成和修复过程,对内皮细胞的作用机制除促进有丝分裂和抑制细胞凋亡外,还能提高血管通透性和促进细胞迁移。大脑缺血缺氧时,VEGF能激活跨膜受体蛋白Notch1信号通路,调控细胞的产生、分化及迁移[5],介导血管的新生[6]。各类因子和信号通路相互作用促进新血管生成[7],改善微血管系统状态,维持神经系统正常的调节功能。因此,有效促进血管生成和修复可能是防治VD的重要策略之一。

夏天无(Rhizomes of Corydalis Decumbens,RCD)功效为活血化瘀、行气通络,具有镇静、降压、抗心律失常、抗脑缺血等多种药理作用[8],临床常用于治疗中风偏瘫、高血压及风湿痹病等[9]。课题组前期研究发现夏天无对VD有明显预防和治疗效果,且可提高海马CA1区微血管密度(microvessel density,MVD),但调控血管生成的机制尚不明确[10-12]。本研究基于HIF1-VEGF-Notch信号通路,旨在探讨夏天无改善血管性痴呆模型大鼠学习记忆能力的可能作用机制。

1 材料与方法

1.1 试验药品

尼莫地平片(亚宝药业,170606,规格:20 mg/片)。夏天无片(天施康,200101011,规格:300 mg/片,原阿片碱含量不少于0.9 mg/片)。

1.2 动物

雄性SD大鼠90只,体重180~220 g,购于江西中医药大学实验动物科技中心[SCXK(赣)2018-0003]。经江西中医药大学动物伦理委员会批准(JZLLSC20220574)。

1.3 试剂

焦油紫(北京Solarbio);免疫组化DAB试剂盒、柠檬酸盐修复液(北京中杉金桥,ZLI-9017、ZLI-9064);血小板内皮细胞黏附分子(platelet endothelial cell adhesion molecule-1,CD31)(武汉三鹰,28083-1-AP);多聚体抗兔IgG-HRP试剂盒(武汉博士德,SV0002);血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor,VEGFR)、VEGF、HIF-1、Notch1抗体(英国Abcam公司,ab39638、ab231260、ab179483、ab52301);BCA蛋白定量试剂盒、5×SDS-PAGE Loading Buffer(康为世纪,CW0014S、CW0027S);Tris三(羟基甲基)氨

基甲烷、牛血清蛋白(北京Solarbio,T8230、PH0501);1 mmol/L Tri-HCl缓冲液(pH 6.8)、1.5 mmol/L Tri-HCl缓冲液(pH 8.8)、TBST缓冲液(10×)、PAGE胶促凝剂(北京Solarbio);过硫酸铵(10% AP)(LEAGENE公司,PE0155);超敏ECL化学发光试剂盒(武汉三鹰,PK10003)。

1.4 仪器

Morris水迷宫实验仪器(北京思诺达);垂直电泳槽、转移槽(上海天能);石蜡包埋机、石蜡切片机(德国Leica);H1650冷冻离心机(德国Eppendorf);凝胶玻璃板及固定板(美国BIO-RAD公司);ELX800酶标仪(美国BIOTeK公司);匀浆机(美国SPEX公司);96孔板(美国CORNING)。

1.5 实验方法

1.5.1 模型制备 90只SD大鼠适应性喂养1周后,行Morris水迷宫筛查实验。剔除游泳障碍大鼠后,共84只被纳入本次实验。采用随机抽样的方式选择14只大鼠归入Sham组,其余大鼠参照王兴华等[13]、吴章福等[14]报道,经课题组前期实验验证[11],运用改良双侧颈总动脉结扎(2-VO)法复制VD模型。术前禁食12 h,待麻醉生效后,沿颈前正中线切开1~1.5 cm,用钝性剥离的方式将左侧颈总动脉剥离,随后用丝线结扎远、近两端,并于两结扎线间将血管剪断。Sham组只剥离不结扎,术区均匀撒上阿莫西林药粉抗感染,缝合切口,放回笼中保温饲养。7 d后,对右侧颈总动脉如上法进行同样操作。

1.5.2 动物分组及给药 依据临床人用药剂量,经折算确定大鼠药物使用量,并将其设定为中剂量组,各组剂量按照等比方式进行排列。把VD大鼠随机划分成5组,每组均为14只,具体分组如下:模型(VD)组、尼莫地平(Nim,0.01 g/kg)[15,16]组,以及夏天无低、中、高剂量组(RCD-L、RCD-M、RCD-H,剂量分别为0.2、0.4、0.8 g/kg)。在术后第2天,各治疗组开始进行药物灌胃操作,持续给药40 d,Sham组和VD组则采用等体积生理盐水进行灌胃。

1.5.3 Morris水迷宫 给药结束后,Morris水迷宫适应性训练1 d。从第2天起进行定位航行实验,将水池平均分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ 4个象限,连续5 d对大鼠逃避潜伏期予以记录。第7天移除平台后,即刻开展空间探索实验,对大鼠在90 s内穿越原本平台所在象限的次数进行观测。

1.5.4 取材 每组随机选取7只大鼠,采取快速开颅法将大脑取出,于冰台上将海马分离并存放于冻存管中,置于−80 ℃冰箱备用。其余大鼠均灌注取脑,脑组织置于浓度为4%多聚甲醛溶液内进行固定处理。修剪组织使其达到所需部位,随后依次开展脱水、透明、浸蜡和包埋,经视交叉沿冠状面连续切取4 μm厚度切片,40 ℃烤干备用。

1.5.5 尼氏染色 切片梯度脱蜡复水处理后,0.1%焦油紫染色液12 min,流水冲洗3 min,常规脱水透明并封片,于光学显微镜下观察。

1.5.6 免疫组化 切片脱蜡至水,3%H_2O_2滴加于切片上孵育10 min。将切片放置修复液中,微波炉煮沸柠檬酸盐修复液后断电静置7 min,循环3次,自然冷却至室温。BSA封闭30 min,一抗[VEGFR-2(1∶200)、CD31(1∶1 000)]4 ℃过夜,次日37 ℃复温45 min。二抗30 min,DAB(1∶20)显色数秒,苏木素染色2 min,流水冲洗3 mim,盐酸乙醇分化液2 s,流水冲洗,梯度脱水透明后封片。

1.5.7 蛋白印迹 海马组织匀浆后提取蛋白,采用BCA法测定浓度。等量蛋白样品(30 μg)经电泳仪分离后,转膜1.5 h,5%BSA封闭2 h,4 ℃孵育一抗过夜[Notch1(1∶500)、HIF-1α(1∶1 000)、VEGF(1∶1 000)],次日孵育二抗(1∶8 000)1.5 h,显影液显影后曝光拍照,并利用ImageJ软件对图像进行分析。

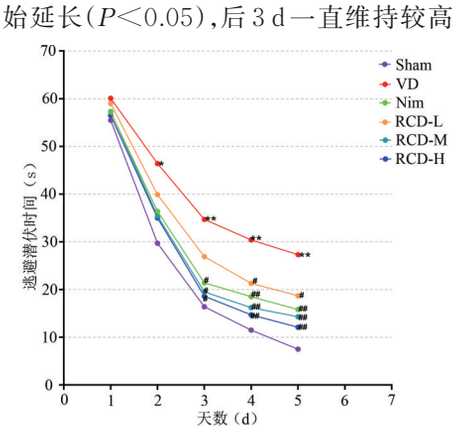
1.6 统计学处理

使用软件SPSS 26.0进行统计分析,计量资料以$\bar{x}\pm s$表示。定位航行实验结果采用重复测量多因素方差分析,其它实验结果均采用单因素方差分析。$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 夏天无对VD大鼠神经行为学的影响

定位航行实验结果见图1,各组大鼠第1天平均逃避潜伏期无明显差异。VD组大鼠相比Sham组第2天开始延长($P<0.05$),后3 d一直维持较高水平状



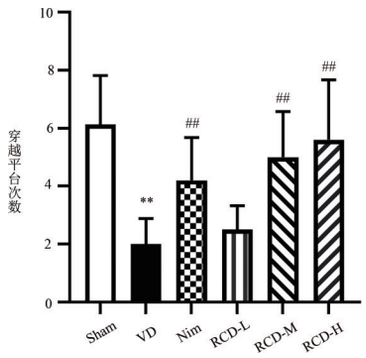
与Sham组比较,$^{*}P<0.05$,$^{**}P<0.01$;与VD组比较,$^{\#}P<0.05$,$^{\#\#}P<0.01$;第2天($F=2.630$),第3天($F=5.335$),第4天($F=13.004$),第5天($F=19.845$)

图1 夏天无对VD大鼠平均逃避潜伏期的影响

Fig 1 No effect of summer on the mean escape latency of VD rats

态（$P<0.01$）。与VD组相比，RCD-L组前3 d平均逃避潜伏期均无明显差异，后2 d出现明显差异（$P<0.05$）。其余各治疗组于第3天逃避潜伏期出现明显差异（$P<0.05$），后2 d差异更加明显（$P<0.01$）。Nim组与各夏天无组间无明显差异（$P>0.05$）。

空间探索实验结果见图2，与Sham组相比，VD组穿越平台次数明显减少（$P<0.01$）。与VD组相比，RCD-L组无明显差异，RCD-M组、RCD-H组和Nim组穿越平台次数明显增加（$P<0.01$）。



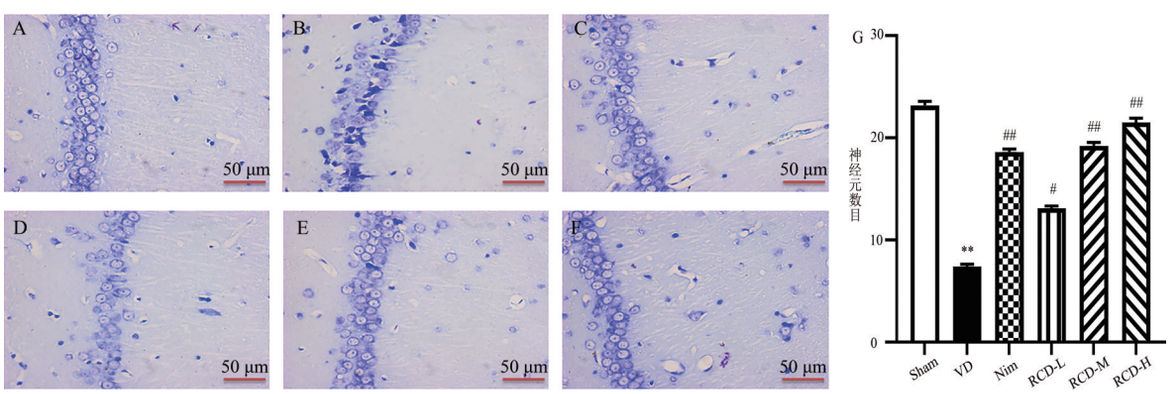
与Sham组比较，$^{**}P<0.01$；与VD组比较，$^{\#\#}P<0.01$（$F=14.249$）

图2　各组大鼠穿越平台次数比较

Fig 2　Comparison of times of crossing the platform in each group of rats

2.2　夏天无对VD大鼠海马CA1区神经元数量及形态的影响

与Sham组相比，VD组海马CA1区神经元计数明显减少（$P<0.01$），细胞排列散乱，细胞深染、坏死现象明显，神经突起减少甚至消失。与VD组相比，RCD-L组海马CA1区神经元病理性变化减轻，数量增多（$P<0.05$）；其余各治疗组海马CA1区神经元轮廓清晰，突起明显，数量明显增多（$P<0.01$）。见图3。



A：Sham组；B：VD组；C：Nim组；D：RCD-L组；E：RCD-M组；F：RCD-H组；G：各组大鼠海马CA1区正常神经元数量比较；与Sham组比较，$^{**}P<0.01$；与VD组比较，$^{\#}P<0.05$，$^{\#\#}P<0.01$（$F=18.506$）

图3　各组大鼠海马CA1区尼氏染色（×400）

Fig 3　Ny´s staining in CA1 area of hippocampus of rats in each group（×400）

2.3　夏天无对VD大鼠海马CA1区MVD的影响

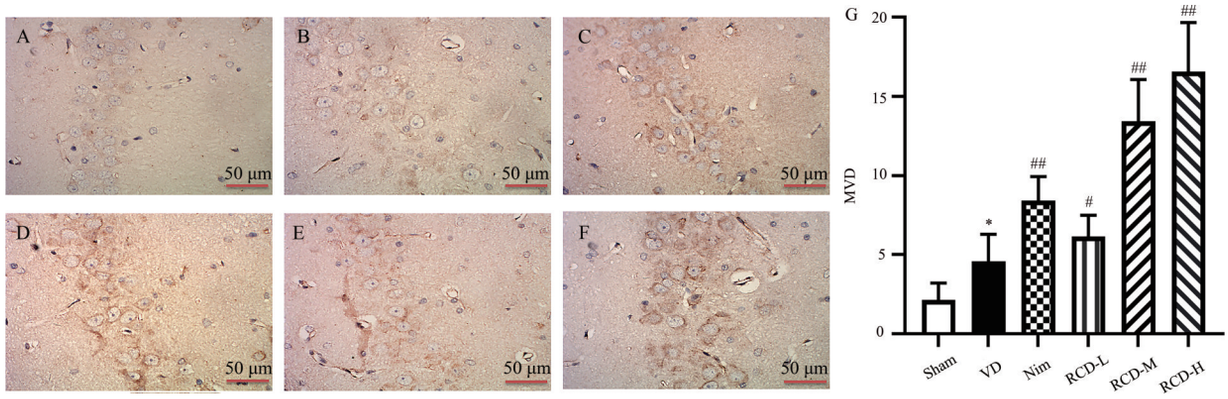
CD31是新生血管形成的重要标志之一，与微血管数量呈正相关。CD31阳性结果为棕黄染色，表达于细胞膜及胞浆内，呈散在分布或条索排列。其以单个或多个$CD31^{+}$着染细胞计为一个血管单位，而MVD计数是反映血管新生的有效指标。与Sham组比较，VD组海马CA1区MVD明显升高（$P<0.05$）；与VD组相比，Nim组和RCD各剂量组MVD均有所增加（$P<0.05$，$P<0.01$）。见图4。

2.4　夏天无对VD大鼠海马CA1区VEGFR蛋白表达的影响

VEGFR-2蛋白为VEGF蛋白受体，除在神经元和神经胶质细胞表达外，还可见于脉络丛血管的核周胞浆和主树突中，见图5A～F。各组VD大鼠VEGFR-2平均光密度（average optical density，AOD）比较结果显示，与Sham组比较，VD组VEGFR-2的表达量明显升高（$P<0.05$）；与VD组相比，RCD-L组VEGFR-2表达量有所升高（$P<0.05$），其余各治疗组VEGFR-2表达量明显提高（$P<0.01$），见图5G。

2.5　夏天无对VD大鼠海马CA1区HIF-1α、VEGF及Notch1蛋白表达的影响

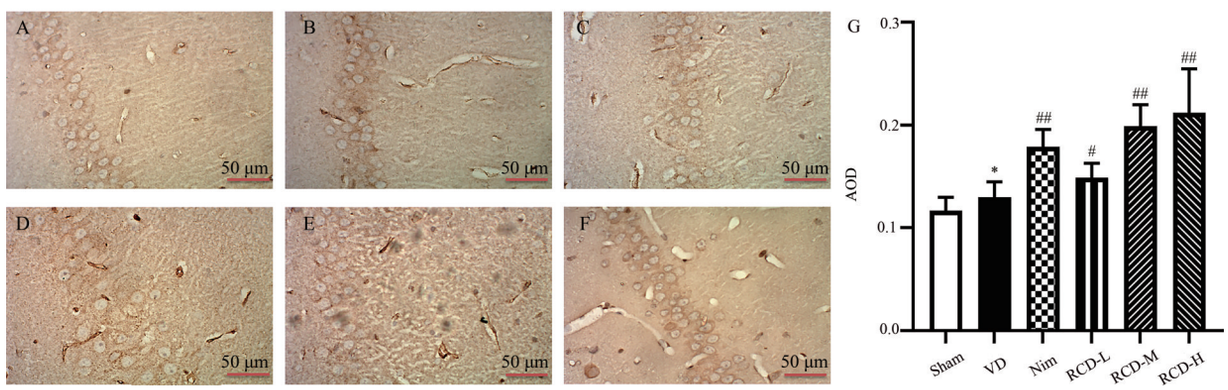
VD组HIF-1α、VEGF及Notch1蛋白表达明显高于Sham组（$P<0.05$）；与VD组相比，RCD-L组HIF-1α、VEGF及Notch1蛋白表达有所上调（$P<0.05$），其余各治疗组蛋白表达水平明显升高（$P<0.01$）。见图6。



A:Sham组;B:VD组;C:Nim组;D:RCD-L组;E:RCD-M组;F:RCD-H组;G:各组VD大鼠海马CA1区MVD比较;与Sham组比较,$^{*}P<0.05$;与VD组比较,$^{\#}P<0.05$,$^{\#\#}P<0.01$($F=26.940$)

图4　各组大鼠海马CA1区CD31免疫组化(×400)

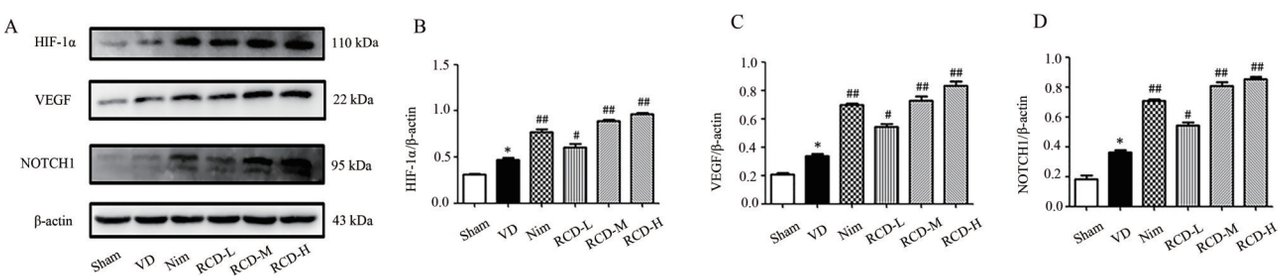
Fig 4　CD31 immunohistochemistry in hippocampal CA1 region of rats in each group(×400)



A:Sham组;B:VD组;C:Nim组;D:RCD-L组;E:RCD-M组;F:RCD-H组;G:各组VD大鼠海马CA1区VEGFR-2表达AOD比较;与Sham组比较,$^{*}P<0.05$;与VD组比较,$^{\#}P<0.05$,$^{\#\#}P<0.01$($F=24.101$)

图5　各组VD大鼠海马CA1区VEGFR-2免疫组化(×400)

Fig 5　Immunohistochemistry of VEGFR-2 in hippocampal CA1 region of VD rats in each group(×400)



A:HIF-1α、VEGF、Notch1蛋白Western blot显影;B:HIF-1α定量分析($F=32.532$);C:VEGF定量分析($F=40.769$);D:Notch1定量分析($F=41.811$);与Sham组比较,$^{*}P<0.05$;与VD组比较,$^{\#}P<0.05$,$^{\#\#}P<0.01$

图6　各组大鼠HIF-1α、Notch1及VEGF蛋白表达情况

Fig 6　Expression of HIF-1α, Notch1 and VEGF in each group

3　讨论

VD是一种因微小血管损伤导致脑实质缺血、缺氧,神经元发生不可逆坏死,最终引发神经功能缺失的退行性疾病[17]。中医学将VD归属于“痴呆”范畴[18],其治疗原则为“活血化瘀,祛瘀生新”。夏天无片具有活血化瘀、舒筋活络等功效[19]。研究发现夏天无主要有效成分是生物碱,具有抑制氧化应激和细胞凋亡,提高认知水平的作用[20]。本研究选用夏天无作为干预药物,Morris水迷宫检测显示其各剂量组大鼠平均逃避潜伏期均不同程度缩短($P<0.05$),穿越平台次数明显增多($P<0.01$),结果与前期研究报道相一致,再次证明夏天无对VD大

鼠学习记忆障碍有较明显的改善作用，为其临床应用提供了一定的科学依据[10,21]。

缺血缺氧时，脑区内侧支循环难以建立，血管神经单元遭受破坏，海马CA1区受损尤为明显。本实验选定该区为观察对象，结果显示，与假手术组相比，模型组海马CA1区神经元细胞深染、坏死现象明显。相较模型组，各治疗组海马CA1区细胞轮廓清晰，突起明显，其中夏天无中、高剂量组正常神经元数量明显增多（$P<0.01$），表明夏天无可减轻脑组织的病理性损伤，在一定程度上维持脑的正常生理功能。CD31是血管内皮细胞的相关标志物之一，其表达水平可用于评定脑血管内皮细胞的结构功能[22]。模型组较假手术组海马CA1区CD31表达增强（$P<0.05$）；各治疗组较模型组海马CA1区CD31表达进一步增强（$P<0.05$，$P<0.01$）。由此可推断，出现缺血缺氧后，脑组织内微血管首先会发生代偿性新生，夏天无则可促进血管的进一步生成，从而有利于侧支循环的建立，保证了缺血神经元的血氧供给，为受损神经元、神经胶质细胞及突触重构了一个良好的微环境，为神经发生及修复内环境稳态创造了有利条件。

HIF1-VEGF-Notch信号通路是调节血管新生的重要通路之一。HIF1是机体调节缺氧反应的主要因子，由HIF-1α和HIF-1β 2个亚基组成[23]，可通过调控一氧化氮生成使血管扩张，上调VEGF表达提高血管通透性，诱导内皮细胞迁移、增殖，为血管生成做准备[5]。VEGF被认为是血管生成的中心介质，可介导血管生成、神经迁移和神经保护[24]，其主要受体有3种（VEGFR-1～3），其中VEGFR-2是介导VEGF血管新生的主要受体[25]。VEGF与VEGFR相结合后，能够推动内皮细胞增殖、迁移以及血管新生，这一特性为VD血管新生机制的研究提供了具备潜在价值的物质基础相关指标[26]。在哺乳动物中，Notch信号转导包括受体、配体、DNA结合蛋白和下游靶基因[27]。其中Notch1受体和delta-like ligand 4（DLL4）配体在血管的修复和生成过程中起重要作用。研究发现，VEGF位于Notch信号通路的上游[28]，可加速Notch受体的表达并激活Notch信号通路[29]。当内皮细胞受损时，VEGF可诱导Notch1和DLL4表达，进而促进损伤内皮细胞的修复，调控血管新生；而当VEGF-Notch通路被阻断后，内皮细胞将停止增殖与分化[30]。本实验观察到与Sham组比较，VD组VEGFR-2的表达量明显升高（$P<0.05$），海马内HIF1、VEGF、Notch1蛋白表达量均出现上调（$P<0.05$）。经夏天无给药干预后，各治疗组较模型组VEGFR-2、HIF1、VEGF、Notch1蛋白表达进一步上调（$P<0.05$）。可见，夏天无可通过HIF-1α亚基激活后与细胞核内HIF-1β结合形成活性HIF1，继而诱导其目标基因VEGF转录，VEGF表达上调并与其受体VEGFR-2结合，启动其下游信号Notch1蛋白表达[31]，进而进一步激活HIF1-VEGF-Notch通路。其作用主要体现为促进血管新生、促进脉管网络趋于成熟，最终实现脑内微循环的改善，发挥其神经保护作用。而脑缺血后，受损部分脑组织缺血缺氧，机体为代偿缺血所致负面影响可直接激活信号通路，但该代偿性表达并不足以完全补偿VD所致的缺血缺氧损害。

综上所述，夏天无对改VD大鼠认知障碍表现出一定效果，其作用机制可能与增强VEGFR-2蛋白表达，激活脑内HIF1-VEGF-Notch信号通路，诱导血管新生，增加MVD，修复神经元损伤有关。

作者贡献度声明：

曹秀敏：查阅文献，采集、分析数据，撰写文章；胡小童、胡卓瑶：起草文章，指导实验；潘荣斌、李俊波、黄雄峰：协助实验；陈乔：设计本实验，指导、修改论文。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

1 Inoue Y, Shue F, Bu G, et al. Pathophysiology and probable etiology of cerebral small vessel disease in vascular dementia and Alzheimer's disease[J]. Mol Neurodegener, 2023,18(1):46.

2 巴峰，魏月. 脑梗死后血管性痴呆采用三七通舒胶囊联合脑心通胶囊治疗的临床观察[J]. 内蒙古中医药，2023，42(8)：8-9.
Ba F, Wei Y. Clinical observation of Sanqitongshu Capsule combined with Naoxintong Capsule in the treatment of vascular dementia after cerebral infarction[J]. Inn Mong Tradit Chin Med, 2023, 42(8):8-9.

3 Wang Y, Wang S, Wang Y, et al. The natural compound sinometumine E derived from *Corydalis decumbens* promotes angiogenesis by regulating HIF-1/ VEGF pathway *in vivo* and *in vitro*[J]. Biomed Pharmacother, 2024,178:117113.

4 Wang L, Liu WQ, Broussy S, et al. Recent advances of anti-angiogenic inhibitors targeting VEGF/VEGFR axis[J]. Front Pharmacol, 2024,14:1307860.

5 杨悦悦，吴松，马素娜，等. 基于HIF/VEGF/Notch信号通路探讨电针“百会”“足三里”对脑缺血大鼠血管新生的影响[J]. 针刺研究，2024，49(10)：1030-1039.
Yang YY, Wu S, Ma SN, et al. Effect of electroacupuncture "Baihui" and "Zusanli" on

angiogenesis of cerebral ischemia rats based on HIF/VEGF/Notch signaling pathway [J]. Acupunct Res, 2024,49(10):1030-1039.

6 谢平金,罗臻,卢启贵,等.川芎嗪和过表达miR-20b-5p干预早期膝骨关节炎模型鼠滑膜、软骨和软骨下骨血管新生的组织学变化[J].中国组织工程研究,2023,27(2):237-245.
Xie PJ, Luo Z, Lu QG, et al. Effects of Ligustrazine and overexpression of miR-20b-5p on the histological changes of synovium, cartilage and subchondral bone angiogenesis in rats with early knee osteoarthritis [J]. Chin J Tissue Eng, 2023, 27(2):237-245.

7 Kim YW, Byzova TV. Oxidative stress in angiogenesis and vascular disease[J]. Blood, 2014,123(5):625-631.

8 向艳,胡乐诗,王媛媛,等.夏天无生物碱类化学成分及其药理活性研究进展[J].中成药,2025,47(1):188-195.
Xiang Y, Hu LS, Wang YY, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological activities of Rhizomes of Corydalis Decumbens alkaloids [J]. Chin Pat Med, 2025,47(1):188-195.

9 朱经艳,孟兆青,丁岗,等.夏天无的研究进展[J].世界科学技术-中医药现代化,2014,16(12):2713-2719.
Zhu JY, Meng ZQ, Ding G, et al. The research progress of Rhizomes of Corydalis Decumbens [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2014, 16(12):2713-2719.

10 陈乔,余海燕,胡卓瑶,等.夏天无调控VEGF/VEGFR2通路改善VD大鼠学习记忆能力的机制研究[J].中药药理与临床,2022,38(6):130-135.
Chen Q, Yu HY, Hu ZY, et al. Study on the mechanism of Rhizomes of Corydalis Decumbens regulating VEGF/VEGFR2 pathway to improve the learning and memory ability of VD rats [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2022, 38(6):130-135.

11 胡卓瑶,侯吉华,陈乔.夏天无胶囊对血管性痴呆模型大鼠学习记忆的影响及机制初探[J].中药药理与临床,2020,36(4):144-149.
Hu ZY, Hou JH, Chen Q. Effect of Rhizomes of Corydalis Decumbens capsule on learning and memory of vascular dementia model rats and its mechanism [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2020, 36(4):144-149.

12 潘荣斌,占惠唯,邹进发,等.夏天无醇提物对实验性脑出血大鼠的干预作用及机制研究[J].亚太传统医药,2020,16(10):29-33.
Pan RB, Zhan HW, Zou JF, et al. Intervention effect and mechanism of Rhizomes of Corydalis Decumbens alcohol extract on experimental cerebral hemorrhage in rats [J]. Asia-Pac Tradit Med, 2020, 16(10):29-33.

13 王兴华,李露斯.两种大鼠2VO模型制作方法的比较[J].第三军医大学学报,2002,(12):1496.
Wang XH, Li LS. Comparison of two methods of making rat 2VO model [J]. J Third Mil Med Univ, 2002,(12):1496.

14 吴章福,高晓平,李光武.改良双侧颈总动脉结扎法与传统法制备的大鼠慢性脑缺血模型比较[J].中国康复医学杂志,2012,27(3):206-210.
Wu ZF, Gao XP, Li GW. Comparison of chronic cerebral ischemia model in rats prepared by improved bilateral common carotid artery ligation and traditional method [J]. Chin J Rehabil Medicine, 2012, 27(3): 206-210.

15 袁方玉.GJ-4治疗血管性痴呆及TREM2调控神经炎症的作用及机制研究[D].北京:北京协和医学院,2023.
Yuan FY. Effect and mechanism of GJ-4 in the treatment of vascular dementia and the regulation of neuroinflammation by TREM2 [D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2023.

16 李君,魏涛,张青山,等.银杏叶提取物对血管性痴呆大鼠空间学习记忆和海马NMDAR1表达的影响[J].神经解剖学杂志,2012,28(6):621-626.
Li J, Wei T, Zhang QS, et al. Effects of Ginkgo biloba extract on spatial learning and memory and expression of NMDAR1 in hippocampus of rats with vascular dementia [J]. J Neuroanatomy, 2012, 28(6):621-626.

17 孙孟艳,秦合伟,牛雨晴,等.microRNA与其在血管性痴呆中作用的研究进展[J].解放军医学院学报,2022,43(11):1198-1203.
Sun MY, Qin HW, Niu YQ, et al. Research progress of microRNA and its role in vascular dementia [J]. J PLA Med Coll, 2022, 43(11):1198-1203.

18 王佳彬,沈晓明,黄艳丽.血管性痴呆的中西医研究进展[J].中医研究,2020,33(1):71-74.
Wang JB, Shen XM, Huang YL. Research progress of traditional Chinese and Western medicine in vascular dementia [J]. Res Tradit Chin Med, 2020, 33(1): 71-74.

19 国家药典委员会.中华人民共和国药典:2020年版一部[S].北京:中国医药科技出版社,2020:291-292.
National Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China: 2020 Edition 1 [S]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2020:291-292.

20 张惠琴,张毅,周丽雅,等.夏天无总碱对血管性痴呆大鼠海马神经元凋亡及认知功能的影响[J].郑州大学学报(医学版),2019,54(3):449-453.
Zhang HQ, Zhang Y, Zhou LY, et al. Effects of Rhizomes of Corydalis Decumbens total base on hippocampal neuronal apoptosis and cognitive function in

rats with vascular dementia [J]. J Zhengzhou Univ (Med Sci), 2019, 54(3):449-453.

21 徐祖才，张莎莎，梁涛，等.夏天无注射液参与脑缺血再灌注大鼠神经保护的NF-κB介导机制[J].中国免疫学杂志，2016，32(8):1187-1191.
Xu ZC, Zhang SS, Liang T, et al. The NF-κB mediated mechanism of Rhizomes of Corydalis Decumbens injection involved in neuroprotection in cerebral ischemia reperfusion rats [J]. Chin J Immunol, 2016, 32(8):1187-1191.

22 杜坤锐，刘畅，陈潇煜，等.电针对血管性痴呆大鼠海马微血管结构和相关蛋白表达的影响[J].针刺研究，2023，48(11):1079-1087.
Du KR, Liu C, Chen XY, et al. Effects of electrostimulation on hippocampal microvascular structure and related protein expression in rats with vascular dementia [J]. Acupunct Res, 2023, 48(11): 1079-1087.

23 Sharma D, Khan H, Kumar A, et al. Pharmacological modulation of HIF-1 in the treatment of neuropsychiatric disorders [J]. J Neural Transm (Vienna), 2023, 130(12):1523-1535.

24 Wang WG, Jiang XF, Zhang C, et al. Avermectin induced vascular damage in zebrafish larvae: Association with mitochondria-mediated apoptosis and VEGF/Notch signaling pathway [J]. J Hazard Mater, 2024, 477: 135376.

25 Shaw P, Dwivedi SKD, Bhattacharya R, et al. VEGF signaling: Role in angiogenesis and beyond [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2024, 1879(2):189079.

26 胡卓瑶.基于HIF1-VEGF-Notch通路夏天无对血管性痴呆大鼠神经行为学的影响及其机制研究[D].南昌：江西中医药大学，2021.
Hu ZY. The effect of Rhizomes of Corydalis Decumbens on neuroethology of vascular dementia rats based on HIF1-VEGF-Notch pathway and its mechanism [D]. Nanchang: Jiangxi University of Chinese Medicine, 2021.

27 Zhou B, Lin W, Long Y, et al. Notch signaling pathway: Architecture, disease, and therapeutics [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1):95.

28 Lassaletta AD, Elmadhun NY, Burgess TA, et al. Microvascular notch signaling is upregulated in response to vascular endothelial growth factor and chronic myocardial ischemia [J]. Circ J, 2014, 78(3):743-751.

29 Chen Y, Zhao B, Zhu Y, et al. HIF-1-VEGF-Notch mediates angiogenesis in temporomandibular joint osteoarthritis [J]. Am J Transl Res, 2019, 11(5):2969-2982.

30 李珺媛.基于HIF-1α/Notch1信号通路探讨复方中药塞络通治疗血管性痴呆的神经修复机制[D].北京：中国中医科学院，2023.
Li JY. Study on the neural repair mechanism of Sailuotong in the treatment of vascular dementia based on HIF-1α/Notch1 signaling pathway [D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences, 2023.

31 Sun Y, Chen X, Zhang X, et al. Corrigendum: β2-adrenergic receptor-mediated HIF-1α upregulation mediates blood brain barrier damage in acute cerebral ischemia [J]. Front Mol Neurosci, 2017, 10:392.

[本文编辑] 朱金月