

# 基于线粒体自噬与凋亡探讨中医药治疗缺血性脑卒中机制\*

周丽<sup>1,2</sup>, 陈祎洲<sup>1</sup>, 李松<sup>1</sup>, 朱涛<sup>1</sup>, 蒋燕春<sup>1</sup>, 施静<sup>2,3</sup>

1. 云南中医药大学, 云南 昆明 650500; 2. 云南省中医医院, 云南 昆明 650021;

3. 云南中医药大学第一附属医院, 云南 昆明 650021

**摘要:** 线粒体自噬是一种特异性消除机制, 消除功能缺损的线粒体, 一定程度上控制线粒体的质量和数量, 以防产生过量活性氧导致细胞死亡, 对调控细胞内稳态、增殖、分化和死亡等进程有重要作用, 同时也通过控制线粒体质量增强细胞对环境的应激性适应。缺血性脑卒中发生后, 线粒体自噬可在神经元、小胶质细胞、少突胶质细胞、星形胶质细胞以及血管内皮细胞等不同的神经细胞内发生, 并产生不同的作用。针刺治疗通过调节线粒体膜通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, MPTP) 影响线粒体自噬与凋亡途径, 调节线粒体自噬与凋亡之间的平衡, 改善线粒体功能, 从而间接减轻氧化应激水平, 保护脑组织。中药复方能靶向调控线粒体自噬和凋亡中的 Drp1、BCL-2、AIF、EndoG 等信号通路治疗缺血性脑卒中。中药单体对线粒体自噬和凋亡具有多靶点的调节作用, 可保护脑神经, 改善神经功能。

**关键词:** 缺血性脑卒中; 线粒体自噬; 线粒体凋亡; 针刺; 中药

**DOI:** 10.16368/j.issn.1674-8999.2024.10.334

**中图分类号:** R255.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-8999(2024)10-2046-06

## Mechanism of TCM Treatment of Ischemic Stroke Based on Mitophagy and Apoptosis

ZHOU Li<sup>1,2</sup>, CHEN Yizhou<sup>1</sup>, LI Song<sup>1</sup>, ZHU Tao<sup>1</sup>, JIANG Yanchun<sup>1</sup>, SHI Jing<sup>2,3</sup>

1. Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming Yunnan China 650500; 2. Yunnan Provincial Hospital of Traditional

Chinese Medicine, Kunming Yunnan China 650021; 3. The First Affiliated Hospital to Yunnan University of

Chinese Medicine, Kunming Yunnan China 650021

**Abstract:** Mitophagy is a specific elimination mechanism, those mitochondria with dysfunctional mitochondria control the quality and quantity of mitochondria to a certain extent, in order to prevent the production of excessive reactive oxygen species from leading to cell death, which plays an important role in regulating the processes of cellular homeostasis, proliferation, differentiation and death, and also enhances the adaptation of cells to environmental stress by controlling mitochondrial quality. After ischemic stroke, mitophagy can occur in different nerve cells such as neurons, microglia, oligodendrocytes, astrocytes, and vascular endothelial cells, and produce different effects. Acupuncture affects the mitophagy and apoptosis pathways by modulating mitochondrial membrane permeability transition pores (MPTP), regulates the balance between mitochondrial autophagy and apoptosis, and improves mitochondrial function, thereby indirectly reducing the level of oxidative stress and protecting brain tissue. Traditional Chinese medicine compound can target and regulate the signaling pathways of Drp1, BCL-2, AIF, and EndoG in mitophagy and apoptosis in the treatment of ischemic stroke. Traditional Chinese medicine monomers have a multi-target regulatory effect on mitophagy and apoptosis, which can protect cranial nerves and improve neurological function.

**Key words:** ischemic stroke; mitophagy; mitochondrial apoptosis; acupuncture; traditional Chinese medicine

缺血性脑卒中是指因氧气和血液的供给受阻,造成脑血管供血区脑组织坏死的一类脑血管疾病,占有脑血管疾病的70%~80%<sup>[1]</sup>,因其具有高病死率、高复发率、高致残率的特点,给社会及家庭带来了严重的经济负担,是目前亟待解决的疾病之一。缺血性脑卒中发病后,缺血缺氧区脑组织中的神经细胞因能量的骤然减少出现大量凋亡,引起肢体功能障碍、吞咽障碍等一系列临床症状。线粒体自噬是指通过自噬途径清除受损线粒体,或以降低耗氧量为目的选择性清除部分线粒体,维持线粒体稳态的过程。线粒体自噬可通过减少缺血性脑卒中后的细胞凋亡起到良好的预后和治疗作用。现将缺血性脑卒中后不同神经细胞中发生的线粒体自噬机制,以及中医药对线粒体自噬与凋亡的影响综述如下,以期为中医药治疗缺血性脑卒中的深入研究提供理论依据和思路。

## 1 缺血性脑卒中后不同神经细胞的线粒体自噬机制

缺血性脑卒中发生后,神经细胞在缺血缺氧刺激下,细胞中的线粒体结构被破坏,引起大量活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生,加重卒中后脑组织的损伤。线粒体自噬是一种特异性消除机制,消除那些功能缺损的线粒体,一定程度上控制线粒体的质量和数量,以防产生过量活性氧导致细胞死亡<sup>[2]</sup>,对调控细胞内稳态、增殖、分化和死亡等进程有重要作用,同时也通过控制线粒体质量增强细胞对环境的应激性适应。缺血性脑卒中发生后,线粒体自噬可在神经元、小胶质细胞、少突胶质细胞、星形胶质细胞以及血管内皮细胞等不同的神经细胞内发生,并产生不同的作用,见图1。

**1.1 神经元的线粒体自噬** 神经元在清除代谢产物方面高度依赖自噬途径以维持细胞稳态,并很容易受到功能失调线粒体的影响<sup>[3]</sup>,因此线粒体自噬对中枢神经系统具有重要作用<sup>[4-5]</sup>。神经元缺血缺氧后最直接的结果是线粒体结构损伤,影响多种离子泵活性,使 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 、 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATP}$ 酶活性下降, $\text{Na}^+$ 和 $\text{Ca}^{2+}$ 等离子过度内流,并伴有 $\text{K}^+$ 外排,导致线粒体膜电位下降,三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)合成受阻,能量代谢障碍,细胞水肿神经元坏死,加剧神经元损伤<sup>[6-7]</sup>。表明在缺血性脑卒中后可尝试通过靶向调节离子泵及线粒体膜电位,降低线粒体结构的破坏,在一定程度

上挽救缺血半暗带部位的神经元,改善神经功能。

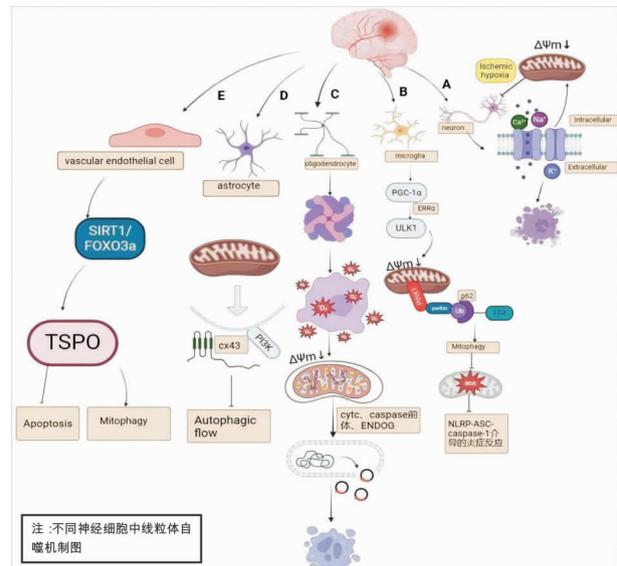
**1.2 小胶质细胞的线粒体自噬** 小胶质细胞(microglia, MG)作为卒中后的第一道防线,在脑损伤后早期被过度激活释放促炎因子,卒中后慢性期又可通过清除细胞碎片、抑制炎症等改善缺血性脑卒中的预后<sup>[8]</sup>。研究发现小胶质细胞中过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 共激活剂-1 $\alpha$ (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ )蛋白在急性缺血性脑损伤后能凭借雌激素相关受体 $\alpha$ (estrogen-related receptor  $\alpha$ , ERR $\alpha$ )依赖的方式调节unc-51样激酶1(unc-51-like autophagy activating kinase 1, ULK1)的表达,诱导线粒体自噬发生,从而减少ROS产生,抑制NLRP-ASC-caspase-1介导的炎症反应,保护缺血后脑组织的小胶质细胞<sup>[9-10]</sup>。综上,小胶质细胞通过线粒体自噬途径,将脑缺血后引起的炎症控制在稳定范围,提示小胶质细胞在脑缺血后可通过线粒体自噬保护缺血后脑细胞。

**1.3 少突胶质细胞的线粒体自噬** 少突胶质细胞(oligodendrocytes, OLs)在中枢神经系统中包绕神经纤维的轴突形成髓鞘,调控轴突中电传导功能。在脑组织受到缺氧缺血刺激后,OLs释放铁蛋白和转铁蛋白引起大量的氧自由基(oxygen free radical, OFR)产生,破坏细胞膜和线粒体膜,降低线粒体膜电位,改变线粒体膜通透性,细胞色素C(cytochrome C, CytC)被释放入细胞质,导致细胞凋亡<sup>[11]</sup>。BCL2相互作用蛋白3(BCL2 interacting protein 3 like, BNIP3L)是各种细胞类型分化过程中程序性线粒体自噬作用的主要调节因子<sup>[12]</sup>,当线粒体受损时,BNIP3L在细胞分化过程中介导线粒体清除,增加线粒体阴离子的产生,调节少突胶质细胞的分化,证明BNIP3L介导的程序性线粒体自噬在少突胶质细胞分化中具有重要作用<sup>[13]</sup>。

**1.4 星形胶质细胞的线粒体自噬** 星形胶质细胞在神经血管单元(neurovascular unit, NVU)中发挥举足轻重的作用,在缺血性脑卒中急性期,星形胶质细胞可发生“反应性星形细胞病”的转化,既可阻碍又可支持神经功能恢复<sup>[14]</sup>。星形胶质细胞缝隙连接蛋白43(connexin 43, Cx43)在自噬体形成过程中起负调控作用<sup>[15]</sup>,与Atg16相互作用可抑制基础水平的自噬流,此外还能将磷脂酰肌醇三羟基激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)蛋白复合体(自噬起始复合体)募集到细胞膜,从而限制自噬体的

形成,下调自噬活动。线粒体 Cx43 主要分布在线粒体的内膜上,在调节 ROS 产生、ATP 水平、K<sup>+</sup> 向线粒体基质内流和氧化呼吸等过程中发挥重要作用。综上,星形胶质细胞中的 Cx43 对线粒体自噬有调节作用,可成为缺血性脑卒中的治疗方向。

**1.5 血管内皮细胞的线粒体自噬** 血管内皮细胞与人类血管相关疾病的发生发展关系密切。缺血性脑卒中发病后,大脑微血管内皮细胞(cerebral microvascular endothelial cells, MECs)可作为大脑急性缺血后损伤事件启动的关键。研究发现,14,15-环氧二十碳三烯酸(14,15-epoxyicosatrienoic acid, 14,15-EET)在脑缺血再灌注治疗中可能通过激活 SIRT1/FOXO3a 途径并增强转位蛋白(translocator protein, TSPO)的表达来减少 MECs 的凋亡,增强线粒体自噬起到保护作用<sup>[16]</sup>。未来可深入研究 SIRT1/FOXO3a 途径启动线粒体自噬的详细过程,对减少缺血后的细胞凋亡具有重要意义。



注:A:神经元在缺血缺氧环境下发生的线粒体自噬与凋亡;B:小胶质细胞在缺血缺氧环境下发生的线粒体自噬;C:少突胶质细胞中的线粒体自噬及凋亡途径;D:星形胶质细胞中线粒体自噬流的发生;E:血管内皮细胞中线粒体自噬与凋亡发生的途径。

图1 不同神经细胞中线粒体自噬机制示意图

## 2 线粒体自噬与凋亡途径的相互作用

线粒体凋亡通路是一种典型的 Caspase 依赖性的程序性细胞死亡方式。线粒体中包含了许多促凋亡因子,比如 p53、凋亡诱导因子(apoptosis-inducing factor, AIF)、核酸内切酶 G 及 Caspase-2,3,8,9 酶原等。当细胞受到内外部因素刺激时,线粒体

自身产生应激反应,线粒体膜通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)被打开, Cyt c 等促凋亡蛋白被释放至细胞质中,并在脱氧腺苷三磷酸(deoxyadenosine triphosphate, dATP)存在的情况下与凋亡酶激活因子(apoptotic protease activating factor-1, Apaf-1)相结合,形成凋亡小体后激活 Caspase-9,引起一系列的 Caspase 级联反应,激活和裂解核酸内切酶、核纤层蛋白酶等作用底物,最终细胞骨架被降解,导致细胞凋亡<sup>[17]</sup>。线粒体自噬这一过程中,自噬体形成后会包裹受损的线粒体,从而抑制 Cyt c 释放到细胞质中,间接抑制细胞凋亡。另一方面内源性凋亡过程中 Bim 蛋白与自噬调控蛋白苜蓿素 1(Beclin1)的结合状态,可调控线粒体自噬的发生,这可能与间接影响到包裹线粒体的微管相关蛋白 1 轻链 3 的功能发挥有关<sup>[18]</sup>,目前关于这一研究尚少。左玮等<sup>[19]</sup>研究发现,在脑缺血损伤后,因受损线粒体及时清除,可避免线粒体介导的凋亡级联损伤反应的发生,从而发挥一定的神经保护作用。在线粒体自噬过程中,线粒体内容物被自噬溶酶体降解,阻断了促凋亡因子流入细胞质,避免了一系列 Caspase 级联反应,挽救了脑神经细胞。故通过调控线粒体自噬可以抑制凋亡,挽救脑缺血后的神经元细胞,改善神经功能,促进患者恢复。

## 3 中医药调控线粒体自噬与凋亡的具体途径

在临床和基础研究中,中医药在预防和治疗缺血性脑卒中方面已取得不错的成效。中医药的作用机制逐渐被揭露,研究表明,中医药能够通过调节线粒体自噬途径对缺血性脑卒中起到治疗作用<sup>[20]</sup>。现代中医认为“自噬”所具有的功能与中医“气”的功能十分相似<sup>[21]</sup>,都对细胞生长发育、新陈代谢和信息调控有重要作用<sup>[22]</sup>。

### 3.1 针刺调控线粒体自噬与凋亡的具体途径

针刺因其简便、经济、绿色等优点在临床上已被广泛应用于缺血性脑卒中的治疗,但其治疗的具体机制仍有待深入探讨。线粒体自噬对维持缺血性脑卒中的缺血半暗带中细胞的存活和稳态具有重要作用。越来越多的研究显示,针刺在线粒体自噬方面具有重要的调控作用。

#### 3.1.1 针刺调控氧化应激相关分子

脑组织缺血再灌注后会引发 ROS 的大量产生,同时超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)含量降低,加剧氧

化产物生成和清除之间的不平衡,导致氧自由基清除障碍,细胞蛋白结构破坏<sup>[23]</sup>,当细胞内的 ROS 及脂质氧化物积累到一定程度时,会影响线粒体膜上的铁蛋白,从而导致细胞发生铁死亡<sup>[24]</sup>。针刺一方面可以提高抗氧化酶的活性,另一方面也可以改善线粒体呼吸功能,间接降低 ROS 的产生<sup>[25]</sup>。有研究发现在神经元细胞中,针刺治疗对不同来源的 NO 均有调节作用。如许能贵等<sup>[26]</sup>发现脑缺血模型大鼠在电针治疗后,脑组织中 ROS 的产生减少,NO 含量和 NOS 活性也显著降低<sup>[27]</sup>。此外电针可通过 PI3K/AKT/mTOR 诱导的 ALP 途径改善受损线粒体的积累,抑制硝基/氧化应激,减轻线粒体功能损伤<sup>[28]</sup>。综上,缺血性脑卒中病理过程中的氧化应激会引起线粒体结构损伤,进一步加重脑损伤,同时线粒体结构的破坏会启动线粒体质量控制机制,进一步促进线粒体自噬的发生以清除受损线粒体,减缓氧化应激的进展,这是脑组织的自我保护机制。而针刺可将线粒体自噬调节在一定程度,改善线粒体功能,从而间接减轻氧化应激的水平,保护脑组织。

**3.1.2 针刺调控 MPTP** MPTP 是存在于线粒体内外膜之间的一组蛋白复合体,在细胞的生存、凋亡过程中扮演重要角色。MPTP 的开放是线粒体以及诱发神经元凋亡级联反应的关键环节<sup>[29]</sup>。脑组织发生缺血缺氧时,线粒体结构遭到破坏,MPTP 过度开放,Cytc 等凋亡诱导因子进入细胞质中,诱发凋亡级联反应,因此 MPTP 对脑缺血后神经细胞的存活具有重要意义。针刺对缺血性脑卒中的治疗具有相对的优势,其机制之一也与针刺调节脑缺血后 MPTP 的情况有关。如“通督调神”电针预处理可介导 miR-124-3p/GSK-3 $\beta$ /Cyp-D 信号通路,抑制 MPTP 开放从而减轻大鼠缺血损伤<sup>[30]</sup>。以上提示针刺可通过调节 MPTP 影响线粒体自噬与凋亡途径,是治疗缺血性脑卒中的治疗靶点之一。

**3.1.3 针刺调控凋亡因子** 脑缺血发生后,脑组织中凋亡因子水平升高,引起大量脑细胞凋亡。陈顺等<sup>[31]</sup>研究显示,电针预处理可升高 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, BCL-2),降低 Bax、Caspase-3 的表达水平,减少细胞凋亡。此外,在缺血性脑卒中后 6 h 内进行电针治疗可以减轻缺血性脑卒中机体损伤和细胞凋亡,其机制可能是通过抑制线粒体中丝切蛋白(cofilin, CFL)的易位和 Caspase-3 的切割<sup>[32]</sup>。也有研究发现,缺血再灌注 24 h 后,与对照组相比,电针组细胞质中 Cytc 的释放减少,线粒体

自噬介导的凋亡减少<sup>[27]</sup>。这些均提示在缺血缺氧后,针灸通过调节线粒体自噬与凋亡之间的平衡保护脑缺血后的神经系统。

### 3.2 中药调控线粒体自噬与凋亡的作用机制

**3.2.1 中药汤剂** 中药复方小续命汤具有祛风扶正、活血化瘀、疏通经络的作用,是治疗缺血性脑卒中的经典方剂。研究发现,小续命汤可减轻线粒体结构破坏,提高膜电位,其保护作用可能与线粒体 p53 途径有关<sup>[33]</sup>。杜肖<sup>[34]</sup>通过动物实验探究小续命汤的神经保护作用,可能是通过调节动力蛋白相关蛋白 1 的线粒体转位表达,抑制线粒体自噬的过度激活,并促进后期的线粒体自噬。此外,中药复方还可以上调抗凋亡蛋白 BCL-2 家族的表达,抑制核酸内切酶 G(endonuclease G, EndoG)和 AIF 从线粒体释放到细胞质中,从而阻断凋亡途径<sup>[20]</sup>。这些研究均提示中药复方能靶向调控线粒体自噬和凋亡中的 Drp1、BCL-2、AIF、EndoG 等信号通路治疗缺血性脑卒中。

**3.2.2 中药单体** 杜静等<sup>[35]</sup>发现金莲花茛菪苷能通过 PI3K/AKT 通路抑制脑缺血再灌注模型大鼠的线粒体自噬过度激活,降低大鼠脑梗死体积和神经功能评分,保护脑组织。研究显示,中药提取物中的益母草碱<sup>[36]</sup>和氧化苦参碱<sup>[37]</sup>既可以直接抑制 Bax 在线粒体外膜上形成多聚体以防线粒体膨胀,又可以促进 Bel-2 的表达以间接抑制 Bax 的作用。黄芩苷可通过调节 AMPK 的激活缓解线粒体动力学损伤以及线粒体自噬,提高缺血性脑卒中后细胞的存活率<sup>[38]</sup>。牛黄可降低大鼠大脑中 Bax、Cytc、Caspase-3 的表达,减少缺血性脑卒中后的细胞凋亡<sup>[39]</sup>。这些研究均证明,中药单体对线粒体自噬和凋亡具有多靶点调节作用,可保护脑神经,改善神经功能。

## 4 总结与展望

线粒体是细胞中的能量工厂,也是 ROS 产生的主要来源。细胞的存活与线粒体功能有密切关系。线粒体自噬介导的凋亡是一种自主的程序性死亡,线粒体结构被破坏后,将 Cytc 等促凋亡蛋白释放至细胞质中,导致细胞凋亡。同时,凋亡也可通过一定的机制影响线粒体自噬的发生。

本文从线粒体自噬和凋亡角度出发,阐述缺血性脑卒中后不同神经细胞中线粒体自噬和凋亡的病理反应,并总结近年来中医药调控线粒体自噬和凋

亡途径治疗缺血性脑卒中的研究。基于此,如何使线粒体自噬与凋亡两者之间保持理想平衡是需要攻克的难题。目前对于缺血性脑卒中后线粒体自噬的作用颇具争议,且关于缺血性脑卒中后线粒体自噬发生的时间动态变化研究仍是空白,临床上关于此方向的研究更是少之又少,缺血性脑卒中后线粒体自噬始发时间及动态变化仍有很大的研究空间,通过调控线粒体自噬和凋亡途径治疗缺血性脑卒中的临床效果还未有定论,因此需要更进一步扩宽和加深缺血性脑卒中后线粒体发生自噬的相关作用机制的研究。

## 参考文献:

- [1] VIRANI S S, ALONSO A, BENJAMIN E J, et al. Heart disease and stroke statistics – 2020 update: a report from the American heart association [J]. *Circulation*, 2020, 141 (9): e139 – e596.
- [2] GUAN R Q, ZOU W, DAI X H, et al. Mitophagy, a potential therapeutic target for stroke [J]. *J Biomed Sci*, 2018, 25 (1): 87.
- [3] 郑小惠, 刘坤, 辛航阔, 等. 线粒体自噬在神经退行性疾病中调控的研究进展 [J]. *中国畜牧兽医*, 2023, 50 (2): 490 – 499.
- [4] ZHANG L J, DAI L, LI D Y. Mitophagy in neurological disorders [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18 (1): 297.
- [5] 邱苗苗, 何红云, 邓仪昊. 基于自噬溶酶体形成机制调控缺血性脑卒中后神经元自噬流 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2023, 49 (1): 78 – 86.
- [6] LI J, YU W, LI X T, et al. The effects of propofol on mitochondrial dysfunction following focal cerebral ischemia – reperfusion in rats [J]. *J Neuropharmacology*, 2014, 77: 358 – 368.
- [7] 刘明, 孙建宁, 董世芬, 等. 大鼠脑缺血不同时间脑能量代谢的变化研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17 (5): 216 – 218.
- [8] 李晶怡, 王东岩, 董旭, 等. 针刺对缺血性脑卒中小胶质细胞影响的研究进展 [J]. *针灸临床杂志*, 2022, 38 (11): 94 – 99.
- [9] HAN B, JIANG W, CUI P, et al. Microglial PGC – 1 $\alpha$  protects against ischemic brain injury by suppressing neuroinflammation [J]. *Genome Med*, 2021, 13 (1): 47.
- [10] 韩滨. 上调小胶质细胞 PGC – 1 $\alpha$  减轻缺血性脑损伤的研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2019.
- [11] 赵聪敏, 王丽雁. 缺氧缺血致脑白质少突胶质细胞损伤的机制 [J]. *中国临床康复*, 2004, 19 (10): 1930 – 1931.
- [12] ESTEBAN – MARTINEZ L, SIERRA – FILARDI E, MCG – REAL R S, et al. Programmed mitophagy is essential for the glycolytic switch during cell differentiation [J]. *EMBO J*, 2017, 36 (12): 1688 – 1706.
- [13] YAZDANKHAH M, GHOSH S, SHANG P, et al. BNIP3L – mediated mitophagy is required for mitochondrial remodeling during the differentiation of optic nerve oligodendrocytes [J]. *Autophagy*, 2021, 17 (10): 3140 – 3159.
- [14] PEKNY M, WILHELMSSON U, PEKNA M. The dual role of astrocyte activation and reactive gliosis [J]. *Neurosci Lett*, 2014, 565: 30 – 38.
- [15] 赵明明. 星形胶质细胞缝隙连接蛋白 43 介导的线粒体自噬对脑缺血/再灌注损伤的保护作用及机制 [D]. 长春: 吉林大学, 2020.
- [16] QU Y Y, CAO J L, WANG D, et al. 14, 15 – epoxyeicosatrienoic acid protect against glucose deprivation and reperfusion – induced cerebral microvascular endothelial cells injury by modulating mitochondrial autophagy via SIRT1/FOXO3a signaling pathway and TSPO protein [J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 888836.
- [17] 张弋宁, 靳晓飞, 高维娟. p53/CytC/Apaf – 1 介导线粒体凋亡通路对缺血性脑卒中的作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 8 (1): 226 – 230.
- [18] 陶晨. 镉通过胞内钙离子调控 HL7702 细胞内源性凋亡和线粒体自噬的机制研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2016.
- [19] 左玮, 梅丹. 高血糖通过抑制线粒体自噬加重大鼠脑缺血/再灌注损伤 [J]. *中国药理学通报*, 2016, 32 (6): 846 – 852, 853.
- [20] LIU L, CHEN D H, ZHOU Z Y, et al. Traditional Chinese medicine in treating ischemic stroke by modulating mitochondria: a comprehensive overview of experimental studies [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1138128.
- [21] 王雪. 人参三七川芎提取物调控线粒体自噬延缓血管内皮细胞衰老的机制研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2019.
- [22] 黄海, 陈丽, 李必保, 等. 从中医气、血浅议细胞自噬 [J]. *中医学报*, 2021, 36 (10): 2035 – 2040.
- [23] 魏旋, 刘吉勇, 张文丽, 等. 靶向线粒体质量控制防治脑缺血再灌注损伤的研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47 (16): 4305 – 4313.
- [24] STOCKWELL B R, JIANG X J, GU W. Emerging mechanisms and disease relevance of ferroptosis [J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30 (6): 478 – 490.
- [25] SU X T, WANG L, MA S M, et al. Mechanisms of acupuncture in the regulation of oxidative stress in treating ischemic stroke [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 7875396.
- [26] 许能贵, 易玮, 赖新生, 等. 电针对局灶性脑缺血大鼠 NO、NOS 和 ET – 1 的影响 [J]. *广州中医药大学学报*,

2002,19(1):63-64.

- [27] SUN S S, JIANG T, DUAN N, et al. Activation of CB1R - dependent PGC - 1 $\alpha$  is involved in the improved mitochondrial biogenesis induced by electroacupuncture pretreatment[J]. *Rejuvenation Res*, 2021, 24(2):104-119.
- [28] WANG H Y, CHEN S H, ZHANG Y M, et al. Electroacupuncture ameliorates neuronal injury by Pink1/Parkin - mediated mitophagy clearance in cerebral ischemia - reperfusion[J]. *Nitric Oxide*, 2019, 91:23-34.
- [29] REN Z L, WANG C D, WANG T, et al. Ganoderma lucidum extract ameliorates MPTP - induced Parkinsonism and protects dopaminergic neurons from oxidative stress via regulating mitochondrial function, autophagy, and apoptosis[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(4):441-450.
- [30] 张国庆, 童婷婷, 王颖, 等. “通督调神”电针预处理介导 miR - 124 - 3p/GSK - 3 $\beta$ /Cyp - D 信号通路对脑缺血再灌注损伤大鼠脑皮质线粒体通透性转换孔的影响及机制探讨[J]. *中国全科医学*, 2023, 26(24):3050-3060.
- [31] 陈顺, 聂焱, 陈国翔, 等. 电针预处理对大鼠脑缺血再灌注损伤后细胞凋亡的影响[J]. *中国民族民间医药*, 2017, 26(23):50-53.
- [32] CHEN B, LIN W Q, LI Z F, et al. Electroacupuncture attenuates ischemic brain injury and cellular apoptosis via mitochondrial translocation of cofilin[J]. *Chin J Integr Med*, 2021, 27(9):705-712.
- [33] LAN R, ZHANG Y, XIANG J, et al. Xiao - Xu - Ming decoction preserves mitochondrial integrity and reduces apoptosis after focal cerebral ischemia and reperfusion via the mitochondrial p53 pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 151(1):307-316.
- [34] 杜肖. 从调控线粒体自噬探讨小续命汤有效成分组对缺血性脑卒中的作用机制[D]. 北京:北京协和医学院, 2017.
- [35] 杜静, 贾冬雪, 王书华. 荜苳苔调控 PI3K/Akt 通路对脑缺血再灌注大鼠脑组织线粒体自噬的影响[J]. *河北医药*, 2022, 44(7):1034-1037.
- [36] 祁佳. 益母草碱对大鼠脑缺血的保护作用及其机制研究[D]. 上海:复旦大学, 2010.
- [37] 程钢, 秦媛媛, 程迪, 等. 氧化苦参碱对大鼠局灶性脑缺血损伤的保护作用及其抑制凋亡的作用机制[J]. *中国药理学通报*, 2013, 29(3):387-392.
- [38] LI S S, SUN X X, XU L X, et al. Baicalin attenuates in vivo and in vitro hyperglycemia - exacerbated ischemia/reperfusion injury by regulating mitochondrial function in a manner dependent on AMPK[J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 815:118-126.
- [39] LU F B, WANG L F, CHEN Y Y, et al. In vitro cultured calculus bovis attenuates cerebral ischaemia - reperfusion injury by inhibiting neuronal apoptosis and protecting mitochondrial function in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 263:113168.

收稿日期:2024-04-12

作者简介:周丽(2000-),女,湖南株洲人,硕士研究生,研究方向:针灸防治脑病。

通信作者:施静(1967-),女,主任医师,研究方向:针灸防治脑病。E-mail:2662831291@qq.com

编辑:纪彬