

综述

中医药调控线粒体自噬改善缺血性脑卒中的研究进展[▲]

韦大成¹ 顿玲露² 卢昌均² 王 满³ 阮博文² 叶启超² 龙涌文²

(1 广西中医药大学研究生院,广西南宁市 530000;2 广西中医药大学第三附属医院柳州市

中医医院,广西柳州市 545002;3 贵港市东晖医院儿童康复科,广西贵港市 537000)

【摘要】 随着社会老龄化加剧和民众生活习惯的改变,缺血性脑卒中已成为我国主要致死、致残的病因之一。近年来,线粒体自噬在缺血性脑卒中病理机制中的作用日益受到关注,其调控策略显示出显著的治疗潜力。中医认为脾与线粒体自噬机制存在功能上的相通性,中医药在防治缺血性脑卒中方面展现出独特优势。本文对调控线粒体自噬治疗缺血性脑卒中的关键作用靶点及其机制,以及相关中医药防治研究进行系统的梳理和总结,旨在为中医药在该领域的应用与研究提供新的思路。

【关键词】 缺血性脑卒中;中医药;线粒体自噬;调控;综述

【中图分类号】 R 285;R 74 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2025)10-1512-05

DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2025.10.18

缺血性脑卒中是由于脑部供血动脉狭窄或闭塞,其灌注区域的血流急剧减少或完全中断,造成局部脑组织缺血、缺氧性坏死,临床表现为半身不遂、口眼歪斜等症状。迄今为止,重组组织型纤溶酶原激活剂是唯一获得美国食品药品监督管理局批准、用于治疗缺血性脑卒中的溶栓药物,其通过溶解血栓,实现血管再通、恢复血流灌注的目的。然而,即使实现血管再通,部分患者仍有可能发生缺血再灌注损伤,引发线粒体功能障碍、兴奋性毒性、氧化应激、炎症反应、凋亡、铁死亡等病理过程^[1]。线粒体作为细胞能量的重要来源,当缺血性脑卒中发生时,线粒体功能障碍会影响能量生成。此时,线粒体细胞会激活一种自我调节机制以清除功能障碍,这个过程称为线粒体自噬^[2]。

缺血性脑卒中的中医病机复杂,多为阴阳失调,气血逆乱,上犯于脑,与风、火、痰、瘀、气、血关系密切,瘀血痰浊痹阻为该病的根本病因^[3]。正如《黄帝内经·素问·调经论》所言:“血之与气,并走于上,则为大厥”,形象描述了气血上冲、扰乱清窍的病理过程。从传统医学理论看,“气”是维持生命活动的根

本动力,而现代医学研究结果提示,线粒体作为能量代谢的核心细胞器,其功能在某种意义上可视为“气”的微观体现之一^[4]。本文对调控线粒体自噬治疗缺血性脑卒中的关键作用靶点及其机制,以及相关中医药防治研究进行系统的梳理和总结,旨在为中医药在该领域的应用与研究提供新的思路。

1 线粒体自噬的概述

线粒体自噬是一种选择性自噬。当细胞发生氧化应激、炎症、衰老等病理生理过程时,可引起线粒体受损,产生活性氧。过量的活性氧不能被抗氧化剂和抗氧化酶有效中和,使线粒体膜上的钙泵受到破坏,从而引起钙超载、氧化应激和炎症反应^[5],可能引发细胞凋亡和坏死。通过线粒体自噬,细胞会选择性地去除受损或功能失调的线粒体来维持正常的生理过程^[6]。目前,线粒体自噬主要依赖两种分子机制,即泛素介导途径和线粒体膜受体介导途径。其中,泛素介导途径的经典通路以 PTEN 蛋白激酶 1 (PTEN-induced putative kinase 1, PINK1)/帕金森蛋白 (Parkin) 信号通路为代表,而

[▲]基金项目:广西自然科学基金(2023GXNSFBA026229);广西中医药大学自然科学研究项目(2022QN033)

第一作者简介:韦大成,在读硕士研究生,研究方向为中西医结合脑病临床及相关研究。

通信作者简介:顿玲露,硕士,主管药师,研究方向为神经药理相关研究。

线粒体膜受体介导途径则依赖于线粒体膜上的多种蛋白受体,包括B细胞淋巴瘤2(B cell lymphoma 2, Bcl-2)、腺病毒 E1B 19 kDa 相互作用蛋白 3(adenovirus E1B 19kDa protein-interacting protein 3, BNIP3)、BNIP3L、NIP3样蛋白 X(NIP3-like protein X, NIX)、微管相关蛋白 1 轻链 3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)及 FUN14 结构域包含蛋白 1(FUN14 domain containing 1, FUNDC1)等分子参与的信号转导过程^[7-10]。

1.1 PINK1/Parkin 与线粒体自噬的联系 *PINK1* 和 *Parkin* 是目前研究最为广泛的线粒体自噬调控基因,也是线粒体自噬的主要途径。正常生理状态下,*PINK1* 蛋白主要定位于线粒体内膜,参与维持线粒体的正常功能及内外平衡。当细胞受到刺激时,线粒体被破坏、去极化,其降解 *PINK1* 的能力减弱,使存在于线粒体外膜上的 *PINK1* 可以磷酸化 *Parkin*,将 *Parkin* 从细胞质转移到线粒体外膜,活化的 *Parkin* 可以泛素化受损线粒体的电压依赖性阴离子通道 1(voltage-dependent anion-channel 1, VDAC1),然后被信号适配器蛋白 p62/sequestosome 1 蛋白识别并结合^[11-12]。p62 可以通过与 LC3 结合将泛素化物质招募到自噬体中,最终导致线粒体被溶酶体降解^[13]。Li 等^[14]研究表明,通过 *PINK1/Parkin* 信号通路可特异性识别并清除功能衰竭或受损的线粒体,其机制为通过上调 *PINK1* 蛋白表达,募集和激活 *Parkin*,激活的 *Parkin* 再通过其 E3 泛素连接酶活性与线粒体外膜结合,最终介导受损线粒体被溶酶体吞噬。

1.2 BNIP3、LC3、Bcl-2、BNIP3L/NIX 与线粒体自噬的联系 在细胞内线粒体蛋白家族中,BNIP3 与 BNIP3L 作为线粒体自噬的受体,具有显著的促凋亡功能。自噬体膜标志性蛋白 LC3 存在 LC3-I 和 LC3-II 两种形态,其中 BNIP3 和 BNIP3L 凭借其独特的 LC3 相互作用区域基序结合 LC3-II,驱动自噬体在受损线粒体周围富集组装,进而有序介导线粒体进行选择性自噬进程^[15]。吴晓丽^[16]的研究表明,抑制 BNIP3L 降解可促进线粒体自噬并改善脑细胞缺血缺氧。脑细胞发生缺血缺氧会促进线粒体去极化,活性氧生成增加,诱导 NIX 调控线粒体自噬。BNIP3L 和 NIX 可以竞争性地与抗凋亡蛋白 Bcl-2 结合,解离 Bcl-2-自噬效应蛋白 1(Beclin 1)复合物并释放 Beclin 1,进而激活线粒体自噬^[17]。

1.3 FUNDC1 与线粒体自噬的联系 *FUNDC1* 是线粒体自噬的另一种受体蛋白,正常情况下 *FUNDC1* 可以稳定存在于线粒体外膜上,不参与介导线粒体自噬。当线粒体受损或发生功能障碍时,*FUNDC1* 可加强与 LC3 的相互作用,并参与由磷酸酶介导的去磷酸化激活,从而诱导线粒体自噬^[18]。

2 线粒体自噬与缺血性脑卒中的联系

缺血性脑卒中发生后,在神经元内可观察到广泛线粒体自噬,而线粒体自噬可能与氧化应激有关。氧化应激后,葡萄糖和氧气水平的突然恢复造成琥珀酸脱氢酶(线粒体呼吸链的复合物 II)重新氧化积累琥珀酸,从而导致线粒体产生过量的活性氧。目前,缺血性脑卒中中线粒体自噬与炎症的具体机制和通路之间的相互作用和关系尚不完全清楚,其可能的通路和机制包括以下两个方面:(1)泛素介导途径。该途径主要由 *PINK1/Parkin* 信号通路介导^[19],*Parkin* 作为一种 E3 泛素连接酶,能泛素化多种线粒体外膜蛋白,并通过泛素化线粒体外膜蛋白来调节线粒体自噬;*PINK1* 是一种位于线粒体外膜上的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,在正常生理状态下,线粒体内的 *PINK1* 被基质加工肽酶^[20]和早老素相关菱形蛋白^[21]迅速降解,从而维持其低水平表达。在脑组织缺血缺氧状态下,线粒体功能障碍发生,引起线粒体去极化、膜电位丧失,导致活性氧大量蓄积并抑制基质加工肽酶及早老素相关菱形蛋白的活性,促使 *PINK1* 在线粒体外膜上逐渐积累,并诱导 E3 泛素连接酶 *Parkin* 的募集,进而加速线粒体外膜蛋白的泛素化,最终激活线粒体自噬^[22]。研究发现,通过 *PINK1/Parkin* 信号通路可诱导 VDAC1 的单泛素化或多泛素化,而多泛素化 VDAC1 又可调节 *Parkin*,促进线粒体自噬,清除活性氧,减轻炎症,最终保护神经元^[23]。Ye 等^[24]研究表明,*miR-361-3p* 可通过靶向伏隔核相关蛋白 1 来调控 *PINK1/Parkin* 信号通路,减轻脑缺血再灌注损伤;在氧葡萄糖联合剥夺/再灌注(oxygen and glucose deprivation/reperfusion, OGD/R)模型中,过表达 *miR-361-3p* 可降低活性氧水平,改善缺血性脑损伤。(2)线粒体膜受体介导途径。Wu 等^[25]研究表明,BNIP3L 缺失会加剧缺血性脑损伤,通过抑制泛素-蛋白酶体通路来

防止BNIP3L降解,能够恢复线粒体自噬功能,减轻脑缺血损伤程度。Tang等^[26]研究发现,在缺血/再灌注损伤条件下,神经元可出现FUNDC1介导的线粒体自噬受损。缺血性损伤可诱导神经元中肉瘤基因过度激活,导致FUNDC1蛋白第18位酪氨酸发生磷酸化,进而削弱FUNDC1与LC3相互作用的能力,最终抑制线粒体自噬,而恢复FUNDC1可有效促进线粒体自噬,发挥神经元保护作用。

3 中医药调控线粒体自噬防治缺血性脑卒中

3.1 单味中药 中药对治疗缺血性脑卒中具有一定优势,单味中药能够调控线粒体自噬,改善缺血性脑卒中。研究表明,川芎可以通过PINK1/Parkin、miR-199a-5等信号通路,上调P62表达,下调Beclin1、LC3、BNIP3、动力蛋白相关蛋白1、溶酶体相关膜蛋白2、FUNDC1蛋白表达,诱导线粒体自噬,从而延缓缺血性脑灌注损伤^[27];远志能够上调PINK1/Parkin信号通路,激活线粒体自噬,减弱Tau蛋白诱导的线粒体自噬障碍,保护线粒体的结构及神经元^[28]。

3.2 中成药 随着中医学的不断发展,中成药在调控线粒体自噬方面表现出一定优势。张占伟等^[29]研究表明,龙琥醒脑颗粒通过下调LC3和Beclin1等蛋白的表达,激活线粒体自噬,从而改善大脑中动脉阻塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)大鼠模型的神经功能缺损,进而对脑缺血再灌注损伤的神经细胞发挥保护作用。在MCAO大鼠模型中,使用中高浓度剂量的脑络欣通可显著改善大鼠的神经功能评分,其通过降低缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α)水平,稳定线粒体的结构和功能,调控线粒体自噬,抑制脂质过氧化,从而保护神经细胞^[30]。PI3K/AKT/MTOR信号通路作为调控细胞自噬与线粒体自噬的核心通路之一,在缺血性脑卒中的病理过程中扮演重要角色。研究表明,芪蛭胶囊可增加MCAO大鼠模型的组织蛋白酶D、组织蛋白酶B表达量,进一步激活线粒体自噬,从而对大鼠脑缺血再灌注损伤发挥神经保护作用^[31];中风胶囊可通过PI3K/AKT/Beclin 1信号通路干预MCAO再灌注损伤模型大鼠,降低Beclin 1和LC3的表达,抑制线粒体自噬,从而改善脑神经元损伤^[32]。

3.3 中药的有效成分 中药的有效成分对治疗缺血性脑卒中、调控线粒体自噬具有重要作用。地黄苦苷作为地黄的有效单体成分之一,在OGD/R损伤的PC12细胞模型和MCAO再灌注损伤大鼠模型中表现出显著的神经保护作用;地黄苦苷可通过清除过氧化亚硝酸离子,抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶的生成,防止动力相关蛋白1(dynamain-related protein 1, Drp1)硝基化,抑制Drp1/PINK1/Parkin复合物向线粒体的转位,避免线粒体自噬和凋亡通路的激活,提高OGD/R损伤PC12细胞的存活率,减小MCAO再灌注损伤模型大鼠的脑梗死面积,改善神经功能缺损^[33]。芒柄花素磺酸钠是黄芪的主要成分之一,能降低脑缺血再灌注损伤大鼠模型促凋亡蛋白Bcl-2相关X蛋白的表达,升高抗凋亡蛋白Bcl-2的表达,降低线粒体氧化应激水平,抑制线粒体凋亡信号通路,改善脑缺血再灌注损伤^[34]。藁本内酯对海马神经元具有保护功能,其机制可能与其通过PINK1/Parkin信号通路促进线粒体自噬有关。在OGD/R损伤HT22细胞模型中,藁本内酯可以减轻钙离子超载,降低活性氧聚集及线粒体膜电位,抑制或下调线粒体分裂蛋白动力相关蛋白1的表达来抑制线粒体分裂,从而促进线粒体自噬,改善脑缺血再灌注后海马神经元损伤^[35-36]。人参皂苷是人参的主要活性成分之一,其可通过激活AMPK/MTOR信号通路促进线粒体自噬,保护神经细胞免受损伤^[37]。

3.4 中药方剂 中药方剂对于缺血性脑卒中具有独特的疗效。研究证实,化浊解毒活血通络方^[38]、加味四君子汤能够明显升高MCAO缺血再灌注损伤大鼠模型线粒体自噬相关蛋白PINK1、Parkin、LC3 II/I、BNIP3水平,通过提高线粒体自噬,改善脑缺血再灌注损伤^[39]。抵当汤可以增加脑出血大鼠模型Parkin、蛋白激酶1和LC3 II的表达,抑制p62蛋白表达,进而促进线粒体自噬,抑制氧化应激,改善线粒体功能,从而发挥神经保护作用^[40]。活血荣络方通过降低miR-21-5p表达,调控AMPK/MTOR/Unc-51样自噬激活激酶1信号通路,增加AMPK、Unc-51样自噬激活激酶1、LC3 II/I的基因表达和蛋白磷酸化,减少神经元自噬,进而对缺血缺氧性脑病幼鼠模型的大脑起保护作用^[41]。HIF-1 α /BNIP3信号通路是线粒体自噬的重要通路。小续命汤组方有防风、人参等中药,具

有通络化痰作用,可通过激活 HIF-1 α /BNIP3 信号通路,促进线粒体自噬的发生,清除功能受损的线粒体^[42]。

4 小结与展望

中医药在治疗缺血性脑卒中展现出显著优势,其干预线粒体自噬涉及 PINK1/Parkin、BNIP3/NIX、FUNDC1 等信号通路,通过调节氧化应激等机制,降低细胞内活性氧聚集,从而减轻脑损伤,发挥改善神经功能作用。目前,相关研究仍存在一定的局限性:(1)现有研究多以细胞实验与动物实验为主,缺乏离体实验;(2)临床实验较少,不利于研究药物对人体的直接作用机制;(3)有关中医药在线粒体自噬相关蛋白作用靶点的研究仍处于初始阶段,因此深入开展线粒体自噬在缺血性脑卒中中的作用机制研究具有重要意义;(4)中医药有效成分较为复杂,其作用机制尚未完全明确。未来可针对上述问题,进一步开展相关实验研究与临床应用研究,深入探讨其作用机制,推动中医药在缺血性脑卒中防治中的发展。

参 考 文 献

- [1] Li PY, Stetler RA, Leak RK, et al. Oxidative stress and DNA damage after cerebral ischemia: potential therapeutic targets to repair the genome and improve stroke recovery[J]. *Neuropharmacology*, 2018, 134(Pt B): 208–217.
- [2] Moreira OC, Estébanez B, Martínez-Florez S, et al. Mitochondrial function and mitophagy in the elderly: effects of exercise [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 2012798.
- [3] 李昌明, 陈健, 黄佳钦, 等. 从气血水理论探讨中风病分期诊疗新思路[J]. *环球中医药*, 2021, 14(9): 1598–1604.
- [4] 颜思阳, 周德生. 基于荣气虚滞理论探讨脑梗死后线粒体自噬及临床辨治[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(6): 1000–1002.
- [5] Lu L, Liu JB, Wang JQ, et al. Glyphosate-induced mitochondrial reactive oxygen species overproduction activates Parkin-dependent mitophagy to inhibit testosterone synthesis in mouse leydig cells[J]. *Environ Pollut*, 2022, 314: 120314.
- [6] Deng JX, Liu Q, Ye LX, et al. The Janus face of mitophagy in myocardial ischemia/reperfusion injury and recovery[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 173: 116337.
- [7] Boyd JM, Malstrom S, Subramanian T, et al. Adenovirus E1B 19 kDa and Bcl-2 proteins interact with a common set of cellular proteins[J]. *Cell*, 1994, 79(2): 341–351.
- [8] Matsushima M, Fujiwara T, Takahashi E, et al. Isolation, mapping, and functional analysis of a novel human cDNA (BNIP3L) encoding a protein homologous to human NIP3 [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 1998, 21(3): 230–235.
- [9] Kubli DA, Quinsay MN, Huang C, et al. BNIP3 functions as a mitochondrial sensor of oxidative stress during myocardial ischemia and reperfusion [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 295(5): H2025–H2031.
- [10] Hanna RA, Quinsay MN, Orogo AM, et al. Microtubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3) interacts with BNIP3 protein to selectively remove endoplasmic reticulum and mitochondria via autophagy [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(23): 19094–19104.
- [11] Koyano F, Okatsu K, Kosako H, et al. Ubiquitin is phosphorylated by PINK1 to activate parkin [J]. *Nature*, 2014, 510(7503): 162–166.
- [12] Guardia-Laguarta C, Liu YH, Lauritzen KH, et al. PINK1 content in mitochondria is regulated by ER-Associated degradation [J]. *J Neurosci*, 2019, 39(36): 7074–7085.
- [13] Meng LX, Ouyang ZD, Chen YX, et al. Low-dose BPA-induced neuronal energy metabolism dysfunction and apoptosis mediated by PINK1/parkin mitophagy pathway in juvenile rats [J]. *Sci Total Environ*, 2024, 929: 172655.
- [14] Li W, Cai ZN, Schindler F, et al. Elevated PINK1/Parkin-dependent mitophagy and boosted mitochondrial function mediate protection of HepG2 cells from excess palmitic acid by hesperetin [J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(23): 13039–13053.
- [15] 李梦清. 线粒体自噬受体蛋白 Bcl-rambo 与 LC3 家族蛋白的选择性结合[D]. 合肥: 安徽大学, 2020.
- [16] 吴晓丽. 逆转 BNIP3L/NIX 降解所致线粒体自噬缺失在缺血性神经损伤中的保护作用研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2020.
- [17] 张凤娟. BNIP3L/NIX 介导线粒体自噬对缺血性脑卒中作用的研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2022, 39(10): 949–951.
- [18] Shao ZQ, Dou SS, Zhu JG, et al. The role of mitophagy in ischemic stroke [J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 608610.
- [19] 李婷婷, 王钦鹏, 刘晓庆, 等. 线粒体自噬对缺血性脑卒中的作用及其机制研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2024, 41(1): 41–46.

- [20] Greene AW, Grenier K, Aguilera MA, et al. Mitochondrial processing peptidase regulates PINK1 processing, import and Parkin recruitment[J]. *EMBO Rep*, 2012, 13(4):378-385.
- [21] Jin SM, Lazarou M, Wang CX, et al. Mitochondrial membrane potential regulates PINK1 import and proteolytic destabilization by PARL[J]. *J Cell Biol*, 2010, 191(5):933-942.
- [22] Zhang J, Chen SL, Li Y, et al. Alleviation of CCCP-induced mitochondrial injury by augmenting of liver regeneration *via* the PINK1/Parkin pathway-dependent mitophagy [J]. *Exp Cell Res*, 2021, 409(1):112866.
- [23] Ham SJ, Lee D, Yoo H, et al. Decision between mitophagy and apoptosis by Parkin *via* VDAC1 ubiquitination [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(8):4281-4291.
- [24] Ye XH, Song H, Hu HM, et al. MiR-361-3p alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by targeting NAC1 through the PINK1/Parkin pathway [J]. *J Mol Histol*, 2022, 53(2):357-367.
- [25] Wu XL, Zheng YR, Liu MR, et al. BNIP3L/NIX degradation leads to mitophagy deficiency in ischemic brains [J]. *Autophagy*, 2021, 17(8):1934-1946.
- [26] Tang TC, Hu LB, Ding C, et al. Src inhibition rescues FUNDC1-mediated neuronal mitophagy in ischaemic stroke [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2024, 9(4):367-379.
- [27] 赵世英, 张慧, 邵笑笑, 等. 中药川芎治疗缺血性脑卒中药理机制研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2024, 26(9):185-189.
- [28] 王建婷, 严慧, 李珂. 石菖蒲-远志药对研究进展[J]. *湖北中医杂志*, 2024, 46(2):62-64, 66.
- [29] 张占伟, 廖亮英, 杨惠, 等. 龙琥醒脑颗粒介导线粒体自噬对脑缺血再灌注损伤模型大鼠脑神经细胞的保护作用[J]. *中医药导报*, 2022, 28(11):23-29.
- [30] 江慧慧, 洪璐, 刘明明, 等. 脑络欣通抗缺血性脑卒中后脂质过氧化和对线粒体损伤的保护作用研究[J]. *中南药学*, 2024, 22(6):1399-1405.
- [31] 庄晓彤, 段芳芳, 鞠丽丽, 等. 芪蛭胶囊对大鼠脑缺血再灌注损伤相关因子 p-Akt、Cathepsin 表达的影响[J]. *中国中医急症*, 2021, 30(5):753-756, 765.
- [32] 吕栋辉, 安方玉, 颜春鲁, 等. 中风胶囊对脑缺血/再灌注损伤模型鼠脑组织自噬相关蛋白表达的影响[J]. *中国应用生理学杂志*, 2022, 38(1):25-31.
- [33] 张一帆. 地黄苦苷对 MCAO 所致大鼠缺血再灌注损伤的影响及机制探究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
- [34] 李雅楠, 李思博, 白月, 等. 芒柄花素磺酸钠调控线粒体凋亡通路改善脑缺血再灌注损伤的研究[J]. *中草药*, 2024, 55(11):3759-3767.
- [35] 吴倩, 刘娇, 田丽宇, 等. 藜本内酯介导的线粒体自噬减轻 HT22 细胞的缺糖缺氧/复氧损伤[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(7):1897-1903.
- [36] Mao ZG, Tian LY, Liu J, et al. Ligustilide ameliorates hippocampal neuronal injury after cerebral ischemia reperfusion through activating PINK1/Parkin-dependent mitophagy [J]. *Phytomedicine*, 2022, 101:154111.
- [37] Huang QX, Lou TT, Wang MY, et al. Compound K inhibits autophagy-mediated apoptosis induced by oxygen and glucose deprivation/reperfusion *via* regulating AMPK-mTOR pathway in neurons [J]. *Life Sci*, 2020, 254:117793.
- [38] 孙阔, 霍瑞卿, 韩宇帆, 等. 化浊解毒活血通络方对脑缺血再灌注损伤大鼠线粒体自噬相关蛋白 PINK1 和 Parkin 的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(3):1014-1019.
- [39] 宋旭东, 刘旺华, 夏琳, 等. 基于脾-线粒体相关理论探讨加味四君子汤对脑缺血再灌注线粒体自噬的影响[J]. *时珍国医国药*, 2023, 34(4):848-852.
- [40] 吴子菁. 基于 Nrf2/ARE 信号通路研究抵当汤调节线粒体自噬改善脑出血后神经损伤的作用机制[D]. 长春: 长春中医药大学, 2021.
- [41] 甘娜. 基于 miRNA 组学探讨活血荣络方通过 AMPK/mTOR/ULK1 信号通路对缺血缺氧幼鼠大脑保护作用[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2023.
- [42] 丁慧敏, 李彦杰, 秦合伟, 等. 基于 HIF-1 α /BNIP3 信号通路探讨小续命汤对脑缺血-再灌注损伤大鼠线粒体自噬的调控机制[J]. *中药材*, 2024, 47(4):1004-1010.

(收稿日期:2025-07-05 修回日期:2025-09-07)