

缺血性脑卒中线粒体损伤的关键靶点 及中医药干预机制研究进展

欧昌泽¹, 陈彬彬¹, 刘新利¹, 王红斌^{1,3}, 谢湖¹, 龙华君^{2*}

(1. 湖南中医药大学, 湖南长沙 410208;

2. 湖南省中西医结合医院 (湖南省中医药研究院附属医院), 湖南长沙 410006;

3. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南长沙 410007)

[摘要] 缺血性脑卒中是中枢神经系统最为严重的血管性疾病之一,其发病机制涉及脑血管急性闭塞导致局部脑组织缺血缺氧,引发复杂的病理生理级联反应。线粒体功能紊乱是疾病进展的关键病理学基础,主要表现为氧化应激显著增强、细胞能量代谢紊乱、凋亡信号异常激活、炎症级联反应加剧以及线粒体动力学失衡等病理过程。线粒体功能障碍在疾病进展中扮演关键角色,主要表现为氧化应激增强、能量代谢紊乱和细胞凋亡激活。线粒体损伤的分子机制涉及多个关键通路:线粒体电子传递链功能异常产生大量活性氧,钙超载破坏线粒体膜电位,线粒体动力学失衡导致分裂-融合平衡紊乱。研究证实,从单味中药活性成分到复方制剂,乃至针灸干预,中医药在神经保护领域呈现出多维度、多层次的协同治疗作用。该研究聚焦缺血性脑卒中发病率持续攀升的流行病学趋势,深入剖析线粒体功能障碍这一疾病发生发展的核心分子病理机制,通过系统阐述中医药在神经保护领域的多靶点、多机制干预策略,揭示线粒体损伤的复杂分子网络,突显中医药在调节线粒体膜电位、抑制氧化应激、优化能量代谢和减轻细胞凋亡等方面的独特治疗优势,探索中医药对缺血性脑卒中治疗的分子靶标新体系,为中西医结合研究提供新的理论基础。

[关键词] 缺血性脑卒中; 线粒体损伤; 中医药; 综述

Research advances in key mitochondrial injury targets and mechanisms of traditional Chinese medicine intervention in ischemic stroke

OU Chang-ze¹, CHEN Bin-bin¹, LIU Xin-li¹, WANG Hong-bin^{1,3}, XIE Hu¹, LONG Hua-jun^{2*}

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China; 2. Hunan Provincial Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine (the Affiliated Hospital of Hunan Academy of Traditional Chinese Medicine), Changsha 410006, China; 3. the First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China)

[Abstract] Ischemic stroke is one of the most severe vascular diseases in the central nervous system, with its pathogenesis involving acute cerebrovascular occlusion leading to local cerebral ischemia and hypoxia, triggering complex pathophysiological cascading reactions. Mitochondrial dysfunction serves as the critical pathological foundation of disease progression, primarily manifesting as significantly enhanced oxidative stress, cellular metabolic disorders, abnormal apoptotic signal activation, amplified inflammatory cascades, and mitochondrial dynamic imbalance. The molecular mechanisms of mitochondrial injury involve multiple key signaling pathways: mitochondrial electron transport chain dysfunction generating substantial reactive oxygen species, calcium overload disrupting mitochondrial membrane potential, and mitochondrial dynamic imbalance leading to fragmentation-fusion disequilibrium. Studies have

[收稿日期] 2025-02-12

[基金项目] 2022年全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函[2022]75号);湖南省卫生健康委科研计划项目(C202303078160)

[通信作者] * 龙华君, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事中西医结合防治心脑血管相关疾病及急危重症研究, E-mail: longhj@hnuocm.edu.cn

[作者简介] 欧昌泽, 硕士研究生, E-mail: hemu1274720944@163.com

confirmed that from single herbal active ingredients to compound preparations and even acupuncture and moxibustion, traditional Chinese medicine (TCM) demonstrates multidimensional and multilevel synergistic neuroprotective effects. Focusing on the epidemiological trend of ischemic stroke with a rising incidence, this study delves into mitochondrial dysfunction, the core molecular pathological mechanism of disease occurrence and progression. By systematically elaborating on the multi-target and multi-mechanism intervention strategies of TCM in the neurological protection domain, this study reveals the complex molecular network of mitochondrial damage and highlights the unique therapeutic advantages of TCM in regulating mitochondrial membrane potential, inhibiting oxidative stress, optimizing energy metabolism, and reducing cellular apoptosis. It explores a novel molecular target system for treating ischemic stroke, offering a new theoretical foundation for integrative medicine research.

[Key words] ischemic stroke; mitochondrial injury; traditional Chinese medicine; review

DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20250529.201

缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)作为中枢神经系统最严重的血管性疾病,已成为全球公共卫生领域最为棘手的医学挑战^[1]。全球缺血性脑卒中发病率在1990—2019年年均增长2.5%,患者群体年轻化趋势明显,平均发病年龄提前10~15年,与城市化、老龄化、西化生活方式及不健康行为(如高脂饮食、久坐、吸烟)相关^[2-3]。缺血性脑卒中由脑血管急性阻塞引发,导致局部脑组织供血中断,触发缺氧损伤、炎症反应和氧化应激。神经细胞因缺氧出现线粒体功能障碍和钙离子内流,激活凋亡程序;同时,肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素- 1β (interleukin- 1β , IL- 1β)等炎症因子的释放和免疫细胞浸润加剧组织损伤^[4-6]。尽管静脉溶栓和血管内血栓切除术等治疗方法已在部分发达国家开展,但由于治疗时间窗极其狭窄(通常为发病后4.5 h)、出血转化风险高且医疗资源分配不均,临床救治仍面临巨大挑战^[7-8]。

线粒体主要功能不仅限于能量生产,还包括细胞能量代谢调节、细胞凋亡信号转导、氧化应激反应、线粒体动力学调节以及免疫应答和炎症反应的调控^[9-10]。在脑缺血再灌注过程中,线粒体电子传递链产生过量活性氧(reactive oxygen species, ROS),导致蛋白质、脂质和脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)氧化损伤,破坏离子稳态并诱导凋亡。能量代谢障碍源于ATP骤降和膜通道功能异常,触发细胞死亡级联反应。凋亡调控涉及线粒体释放细胞色素C(cytochrome C, Cyt C)等促凋亡因子,激活死亡通路。炎症反应中,线粒体通过核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体和炎症因子介导固有免疫。此外,分裂与融合失衡、质量控制破坏及自噬异常加剧损伤^[11-12]。在缺血性脑卒中中,线粒体发挥着关键作用,参与能量代谢调节、细胞死亡信号传导、氧化应激反应和炎症反应等重要病理生理过程,且其机制研究为缺血性脑卒中提供了新的治疗靶点,有望突破目前治疗的局限性^[13]。

中医药在缺血性脑卒中治疗中历史悠久,基于辨证论治分为风痰阻络、气虚血瘀、肝肾阴虚等证型,采用活血化瘀、通络解痉等原则,通过整体调理和个体化施治实现全身平衡,并动态调整方案以减少不良反应^[14]。此外,中医药通过

多靶点干预,调节神经系统、改善微循环、抑制炎症反应及促进神经再生,展现出显著的临床价值^[15-16],其多成分、多靶点的作用特点与线粒体损伤的复杂机制高度契合。因此,系统梳理线粒体损伤的关键靶点及中医药干预机制,不仅有助于阐明中医药治疗缺血性脑卒中的科学内涵,更能为开发新型神经保护策略提供理论依据。本文拟围绕缺血性脑卒中中线粒体损伤的关键靶点,系统综述中医药干预的作用机制研究进展。通过整合现有研究成果,为缺血性脑卒中的中西医结合治疗提供新思路,推动中医药现代化研究的发展。

1 线粒体损伤的分子机制

1.1 缺血性脑卒中中线粒体损伤的关键通路

缺血导致的能量代谢失调是线粒体功能障碍的主要表现。在缺血状态下,脑组织缺乏氧气和葡萄糖,导致神经元的ATP合成显著下降,细胞内稳态被破坏,研究表明,缺血后线粒体呼吸链的功能受损,氧气消耗率(oxygen consumption rate, OCR)降低,最终导致细胞能量的枯竭^[17]。为了维持能量供给,神经元被迫从氧化磷酸化转向厌氧糖酵解,这一过程导致乳酸和质子积累,引发细胞内酸中毒^[18]。其次,缺血引发的氧化应激是线粒体损伤的另一个重要机制。缺血后,线粒体内的电子传递链受到损伤,导致大量ROS的产生,主要以过氧化物的形式存在^[19]。过量的ROS超出了内源性抗氧化防御机制的承受能力,导致氧化应激和对细胞大分子的损伤,包括脂质、蛋白质和DNA^[20]。这种氧化损伤进一步破坏了线粒体膜的完整性,导致线粒体膜通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)开启,进而引发线粒体肿胀和膜去极化,释放Cyt C等促凋亡因子,激活细胞凋亡途径^[21]。此外,线粒体功能障碍与神经元的凋亡密切相关。研究表明,缺血后线粒体膜的完整性受到破坏,Cyt C释放到细胞质中,激活了依赖于半胱天冬酶(caspase)的凋亡途径,导致神经元的凋亡和坏死^[22]。通过药物干预抑制线粒体分裂,可以减轻神经损伤并改善神经功能,这进一步支持了线粒体在缺血性脑卒中中的关键作用。最后,线粒体在缺血性脑卒中的炎症反应中也发挥着重要作用。缺血后,线粒体释放的损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)可激活免疫细胞,促进炎症反应的发生,这种

炎症反应不仅加重了局部的细胞损伤,还可能导致远端神经元的损伤,形成更广泛的脑损伤^[23]。

1.1.1 氧化应激 线粒体氧化应激在缺血性脑卒中的发病机制中扮演着核心角色。在缺血状态下,脑组织缺氧导致线粒体氧化磷酸化过程受抑制,电子传递链功能紊乱,继而诱导过量 ROS 产生^[24]。这种病理过程始于线粒体膜电位降低,导致电子传递链复合物功能异常,氧气作为电子受体的效率下降,加剧超氧化物的形成^[25]。过量 ROS 通过氧化包括脂质和蛋白质在内的细胞内关键生物分子触发细胞损伤^[26]。在分子水平上,磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)/雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路被证实为关键调控机制,其功能抑制会降低细胞存活能力并促进细胞凋亡^[27]。同时,缺血条件破坏了线粒体-内质网膜接触点(mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes, MAMs)的稳定性,导致钙稳态失衡,进一步加剧线粒体 ROS 生成^[28]。ROS 过度产生还会激活 Bcl-2 家族和 caspase 等凋亡相关信号通路,同时促进 mPTP 的形成,释放凋亡因子^[29]。在动力蛋白相关蛋白 1(dynamin-related protein 1, Drp1)的调控下,缺血诱导的 ROS 可促进线粒体分裂和片段化,加速神经元死亡^[30]。这种氧化应激与炎症反应之间形成恶性循环,胶质细胞激活和免疫细胞浸润进一步加重神经元损伤。近期研究显示,通过靶向这些病理机制可能带来治疗突破,如使用褪黑激素激活 YAP/OPA1 信号通路改善缺血性损伤,促进线粒体融合并减少氧化应激^[31]。此外,抗氧化剂及以 Mdivi-1 为代表的线粒体动力学调节剂也显示出潜在的神经保护作用。

1.1.2 凋亡信号通路 线粒体介导的细胞凋亡是一种复杂的分子病理学调控过程,其分子机制涉及多重信号转导和蛋白质相互作用。当细胞遭受如 TNF- α 、Fas 配体等外部炎症因子,或诸如基因组 DNA 损伤、氧化应激等内源性应激刺激时,细胞内应激信号转导通路被激活,促使促凋亡蛋白 Bax 和 Bak 发生构象重塑并从细胞质定位转移至线粒体外膜^[32]。这一关键转变涉及复杂的蛋白质构象变化和线粒体膜脂质重构,其中心磷脂(cardiolipin)等线粒体特异性脂质分子发挥关键调控作用^[33]。Bax 蛋白在线粒体外膜上聚集并形成跨膜蛋白复合物,导致线粒体外膜通透性改变(mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP),引发一系列程序性细胞死亡级联反应:Cyt C 和凋亡诱导因子(apoptosis inducing factor, AIF)等关键蛋白被释放至细胞质,激活 caspase-9 和 caspase-3 等蛋白酶级联反应,启动线粒体依赖性凋亡途径^[34]。同时,Bcl-2 蛋白家族成员如 Bcl-2 与 Bcl-xL,通过与 Bax/Bak 蛋白精密相互作用,调控 mPTP 的开放状态,在细胞存活与死亡的分子决策中发挥关键开关作用^[35]。

1.1.3 钙超载 钙超载是导致线粒体损伤和神经元死亡的关键机制,尤其在缺血性脑损伤中表现得尤为明显。钙离子

(Ca²⁺) 在细胞内作为重要的第二信使,调节多种生理功能,但当其浓度过高时,会通过线粒体钙单元(mitochondrial calcium uniporter, MCU)进入线粒体,导致一系列病理变化^[36]。具体而言,钙超载会引起线粒体膜电位($\Delta\psi_m$)去极化,进而导致线粒体功能障碍^[37]。这种去极化会抑制 ATP 的合成,并增加 ROS 的生成,ROS 的过量积累又会引发氧化应激,进一步损害线粒体和细胞结构^[38]。此外,钙超载还会激活多条致死性信号通路,包括促凋亡因子和内质网应激反应,这些反应共同促进细胞凋亡和坏死,研究表明,钙超载与内质网应激密切相关,二者相互作用加剧了细胞的损伤,尤其是在缺血和再灌注损伤的情况下^[39]。此外,以 MitoQ 为代表的调节线粒体钙稳态的药物也被研究,旨在通过抑制线粒体内钙的过量积累来保护神经元^[40]。这些方法在预临床研究中显示出良好的神经保护潜力。

1.2 线粒体动力学异常

1.2.1 融合与分裂失衡 缺血性脑卒中期间,线粒体动力学失衡是关键病理生理过程,主要表现为分裂-融合平衡失调。缺血诱发的细胞内钙超载促使 Drp1 蛋白从细胞质向线粒体膜转位,进而引发线粒体过度分裂与碎片化,同时伴随线粒体融合蛋白 Mfn1、Mfn2 及 OPA1 的功能障碍^[41]。这种动态失衡引起线粒体代谢紊乱,显著降低线粒体呼吸链复合物活性,增加氧化应激和活性氧释放,最终激活细胞凋亡级联反应。通过抑制 Drp1 磷酸化,调节融合相关蛋白表达,可在缺血早期重建线粒体动力学平衡,为神经保护提供潜在治疗策略^[42]。Ser637 位点磷酸化调控 AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)信号通路及一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)通路的精准干预,有望为缺血性脑卒中提供新的分子靶点和治疗思路^[43-44]。

1.2.2 自噬障碍 线粒体自噬是一种高度精密的细胞自我调节机制,通过选择性清除功能异常的线粒体,维持细胞代谢稳态及线粒体功能完整性^[45-46]。在缺血性脑卒中的病理进程中,线粒体自噬通过线粒体动态分裂、PTEN 诱导假定的激酶 1(PTEN induced putative kinase 1, PINK1)/泛素蛋白连接酶(Parkinson disease protein, Parkin)、B 淋巴细胞瘤-2/腺病毒 E1B 相互作用蛋白 3(Bcl-2/adenovirus E1B 19 kDa-interacting protein 3, BNIP3)/NIP3 样蛋白 X(NIP3-like protein X, NIX)和 FUN14 结构域蛋白 1(FUN14 domain containing 1, FUNDC1)等多条分子通路发挥关键调控作用,其功能表现出显著的双重性:适度的线粒体自噬能够通过清除受损线粒体、减少 ROS 积累,从而减轻氧化应激和炎症反应,发挥神经保护作用;然而,过度或持续的线粒体自噬可能导致线粒体过度降解,加速神经元凋亡,最终加重细胞损伤^[47]。在这些分子机制中,Drp1 蛋白介导的线粒体分裂与 PINK1/Parkin 通路的泛素化修饰构成了线粒体自噬的核心调控网络,PINK1/Parkin 通路通过泛素化修饰标记受损线粒体,引导其被自噬体包裹并降解,而 Drp1 蛋白通过调控线粒体分裂,促

进受损线粒体的分离,为线粒体自噬过程提供基础^[48-49]。此外,Src 激酶和 USP18-FTO-SIRT6 轴在调控线粒体自噬中也发挥了重要作用,研究表明,Src 激酶的过度激活会导致 FUNDC1 在 Tyr18 位点发生磷酸化修饰,从而阻断 FUNDC1 与 LC3 蛋白的相互作用,抑制线粒体自噬^[50];而 USP18 通过稳定 FTO 蛋白并激活 AMPK/过氧化物增殖体激活受体 γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α)/Akt 信号通路,能够促进线粒体自噬的选择性清除过程^[51]。这些机制协同作用,确保线粒体自噬的精准调控,既能清除受损线粒体、减少氧化应激和炎症反应,又能抑制神经元凋亡,维持线粒体稳态。值得注意的是,线粒体自噬在缺血性脑卒中中呈现显著的剂量-效应特征:适度的选择性线粒体自噬对神经保护具有重要意义,而非选择性的过度自噬可能加重细胞损伤^[52]。因此,精准调控线粒体自噬的活性和强度是实现神经保护的关键。基于上述机制,研究者开发了多种潜在的治疗策略,例如以伞形酮 (umbelliferone) 为代表的靶向药物^[53]及 Src 激酶抑制剂,均显示出良好的治疗前景。

1.2.3 移植障碍 线粒体移植是一种针对缺血性脑卒中的创新治疗策略,其机制复杂,涉及多种细胞间转运途径,包括隧道纳米管 (tunneling nanotubes, TNTs)^[54]、细胞融合^[55]和细胞外囊泡^[56]等方式。这一过程依赖于 CD38 和环磷酸腺苷核糖信号通路^[57],以及整合素驱动的 Src/Syk 通路^[58],关键分子 Miro1 在其中发挥重要的调控作用^[59]。通过将健康线粒体精准转移至受损神经元,线粒体移植能够修复线粒体功能,显著减少 ROS 的产生,抑制细胞凋亡信号,提高细胞 ATP 水平,从而改善神经元的存活和功能^[60]。间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 是最重要的线粒体转运载体,通过颅内注射、鼻腔给药^[61]或静脉注射等方式,可将健康线粒体输送至缺血性脑卒中的损伤区域^[62]。研究表明,线粒体移植不仅能够即时保护神经元,还能通过恢复线粒体呼吸链功能、增强细胞能量代谢、降低氧化应激相关指标、增加抗氧化酶活性并抑制 NADPH 氧化酶 NOX-1 和 NOX-2 的表达,以及减少裂解的 caspase-3 等凋亡相关蛋白的表达,显著减轻细胞凋亡和 DNA 损伤^[63]。此外,线粒体移植还能通过抑制微胶质细胞和星形胶质细胞的炎症反应,减少 TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子的释放,降低炎症介质的表达,从而缓解缺血性脑损伤^[64]。这些机制的协同作用使线粒体移植不仅能够改善线粒体功能,还能从多个层面减轻脑组织损伤,展现出极大的临床应用潜力,有望成为一种革命性的神经保护策略,为缺血性脑卒中的治疗提供全新的思路。

2 中医药干预线粒体损伤的分子机制

线粒体功能障碍作为缺血性脑卒中病理级联反应的核心枢纽,其损伤机制涉及氧化应激、能量代谢紊乱、凋亡信号激活及动力学失衡等多个相互交织的分子网络,见图 1。中医药干预的独特优势在于通过多维度协同作用调控上述靶

点:一方面,中药成分/单味药能够特异性作用于 mPTP、呼吸链复合物以及诸如 Drp1、Mfn1 等分裂/融合蛋白相关的分子靶标^[65];另一方面,复方制剂与针灸等非药物干预通过调节 SIRT1/PGC-1 α 、PI3K/Akt/mTOR 等信号通路,重塑线粒体稳态^[66]。为系统阐释中医药干预与线粒体损伤机制的对应关系,本研究整合关键病理通路及代表性中药成分,如槲皮素、柴胡皂苷 A、藜本内酯的作用靶点,构建“缺血性脑卒中线粒体损伤-中医药干预”分子网络图,见图 1,该图直观呈现了中医药通过抗氧化、抗凋亡、能量代谢调节等多层次策略实现神经保护的协同机制。下文将结合具体研究证据,分述中药成分/单味药、复方及针灸干预的分子作用细节。

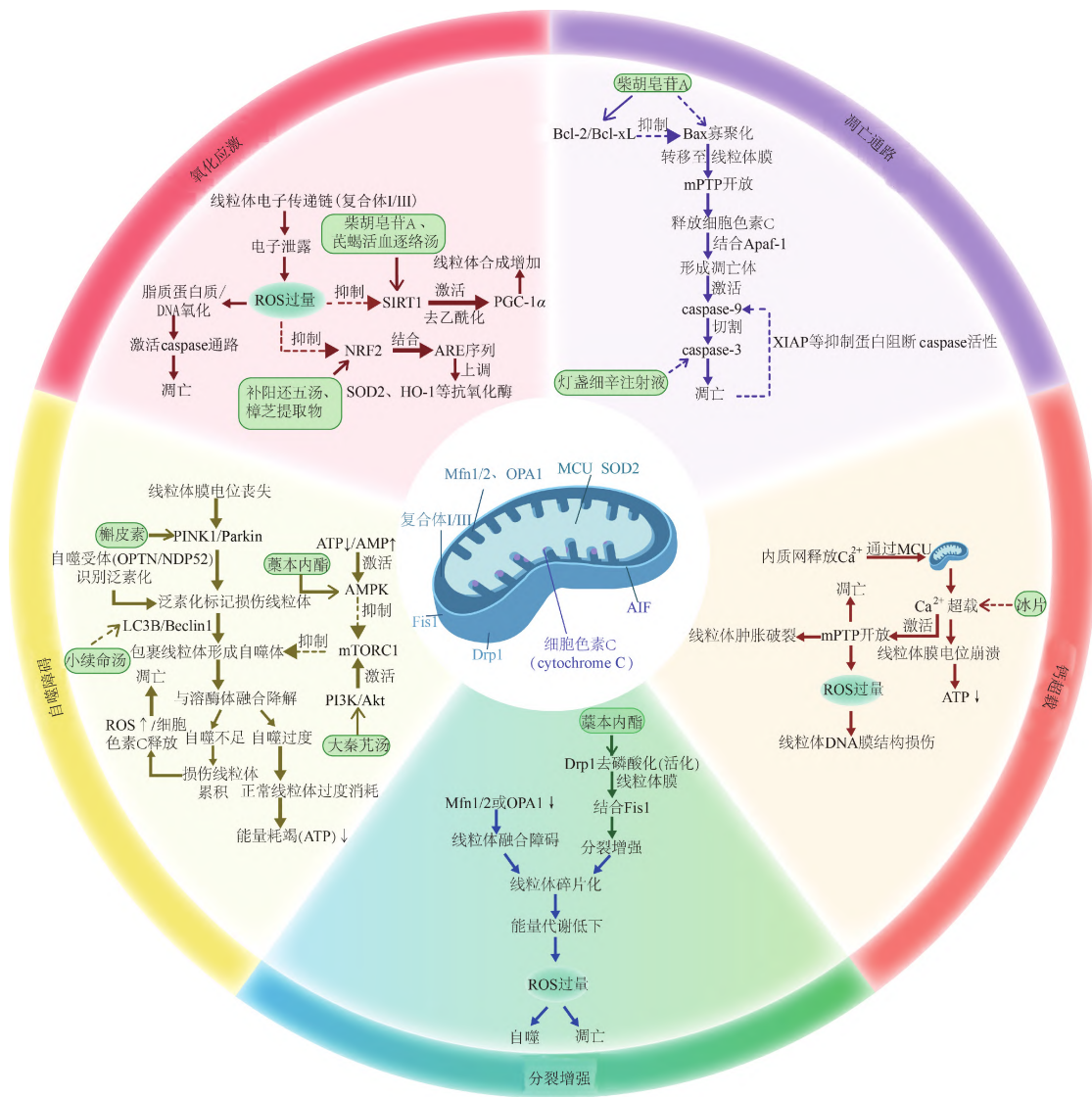
2.1 中药成分/单味药的靶向保护作用

中药成分/单味药通过复杂的多靶点分子机制为线粒体提供全面保护,其核心策略包括稳定线粒体膜电位、抑制氧化应激、调节能量代谢和减轻细胞凋亡。白藜芦醇通过激活 SIRT1 通路,促进线粒体自噬,研究显示其 30 mg·kg⁻¹ 的预处理能够显著减轻小鼠脑 L/R 损伤的严重程度,表现为维持线粒体膜电位和 ATP 水平^[67]。藏红花则在氧糖剥夺/再灌注 (oxygen glucose deprivation/reperfusion, OGD/R) 细胞模型中通过调节 Bcl-2/Bax 蛋白比例,抑制线粒体通透性转变孔开放,降低活性氧生成,增强线粒体防御,并通过上调 NRF1 基因和激活 PGC-1 α -NRF1-TFAM 信号通路促进线粒体生物合成^[68]。人参皂苷 Rb₁、Rg₁、Rd 在不同剂量 (1 mg·kg⁻¹ 至 160 μ mol·L⁻¹) 及疗程 (预处理 2 h 至连续给药 14 d) 下,通过多条信号通路,如激活 PI3K/Akt、抑制 NF- κ B 及上调 SIRT1 和 HO-1,显著减轻了神经细胞的凋亡和氧化应激,并通过抑制线粒体膜电位丧失、减少 Cyt C 的释放以及 mPTP 的开放,有效维持了线粒体功能的完整性,从而改善了神经功能缺损和减少了脑梗死体积^[69]。羟基红花黄色素在大鼠大脑中动脉闭塞模型 (MCAO) 和 OGD/R 中也发挥了重要作用,其剂量为 1 mg·kg⁻¹ 到 160 μ mol·L⁻¹,疗程从预处理 2 h 到连续给药 14 d,通过抑制兴奋性毒性、抗氧化应激以及抗炎等多重机制,调节 PI3K/Akt/GSK3 β 通路,减轻细胞凋亡,并显著改善线粒体功能^[70]。越来越多的研究集中于中药成分/单味药的神经保护作用,这些结果表明,它们通过多靶点、多通路的作用机制,显著减轻脑缺血再灌注损伤,展现出其在临床应用中的潜在价值,尤其是在神经保护方面的作用。

典型中药成分/单味药的线粒体保护作用研究见表 1。

2.2 复方制剂的多维度协同作用

缺血性脑卒中的中医临床干预体系以辨证论治为核心原则,其作用机制与线粒体损伤的分子靶点特异性调控密切相关,体现中医药多靶点干预的个体化治疗优势。各证型在病理生理层面呈现特征性线粒体功能障碍:气虚血瘀证以线粒体膜电位下降、ATP 合成障碍及 ROS 异常蓄积为特征,芪蝎活血通络汤^[95]与补阳还五汤^[96]通过激活 SIRT1/PGC-1 α 通路与 PKC ϵ /NRF2/HO-1 级联反应,抑制氧化应激并改善



实线箭头表示促进/上调;虚线箭头表示抑制/降低。

图1 线粒体损伤的分子机制图及中医药靶点干预

Fig. 1 Molecular mechanisms of mitochondrial injury and targeted intervention by traditional Chinese medicine

能量代谢,降低神经元凋亡。风痰入络证表现为线粒体自噬过度活化,小续命汤^[97]通过下调 LC3B、Beclin1、Lamp1 等自噬相关蛋白表达,抑制 PINK1/Parkin 通路,恢复线粒体稳态。阴虚血瘀证呈现线粒体生物合成障碍,活血荣络方^[98]通过上调 SIRT1 及 PGC-1 α 表达,促进线粒体 DNA 复制及 ATP 合成。脉络瘀阻证以 mPTP 异常开放及 ROS 生成为核心病理环节,大秦苻汤^[99]通过激活 PI3K/Akt/mTOR 信号轴,增强线粒体膜稳定性。其他复合证型多涉及线粒体动力学失衡(Drp1/Mfn1 比例失调)及凋亡级联激活(Bax/Bcl-2 比值升高),丹红注射液^[100]与杏芍氯化钠注射液^[101]通过调节线粒体分裂-融合平衡及抑制 caspase-3 活化,实现神经保护。这些研究为中医药的多靶点干预提供了科学依据,同时也凸

显了辨证论治在个体化治疗中的核心地位。未来需进一步开展大样本临床研究,以验证复方制剂的长期疗效并阐明其分子调控网络。

中医药复方及制剂的多靶点干预机制研究见表2。

2.3 针灸的线粒体保护机制

电针通过多靶点干预,特别是在百会穴(DU20)、神庭穴(DU24)、曲池穴和足三里穴等特定穴位上,显著调节线粒体功能,展现出多重神经保护机制^[113]。具体而言,电针刺激百会穴和神庭穴能够通过激活 SIRT1/PGC-1 α 通路^[114],抑制线粒体分裂并促进线粒体融合,从而改善线粒体形态和功能,减轻脑缺血再灌注损伤。这一过程表现为增强线粒体呼吸功能、提高 ATP 含量、降低丙二醛(malondialdehyde, MDA)

表1 典型中药成分/单味药的线粒体保护作用

Table 1 Mitochondrial protective effects of typical components or single herbs of traditional Chinese medicine

中药成分/单味药	剂量与疗程	研究模型	分子通路/靶点	神经保护效果	线粒体损伤类型
藜本内酯 ^[71]	体外: 20 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, OGD 6 h/R 12 h; 体内: 20 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 术后 3 d	体外: HT22 细胞 OGD/R; 体内: SD 大鼠 MCAO 模型	激活 AMPK 通路, 促进 Drp1/Fis1 介导的线粒体分裂, 诱导 LC3-II/LC3-I 自噬	减少脑梗死体积, 抑制神经元凋亡	动力学失衡、自噬障碍、氧化应激
异槲皮素 ^[72]	体外: 1 ~ 100 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 预处理 3 h	体外: SH-SY5Y 细胞 OGD/R	激活 NRF1/TFAM 通路, 上调 Cytb/COI/ND2/ND5/ND6 表达	提升 ATP 水平, 减少 ROS 生成	氧化应激、线粒体生物生成障碍
淫羊藿苷 ^[73]	体外: 0.2 ~ 3.2 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 预处理 12 h; 体内: 10 ~ 30 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 每日 2 次, 15 d	体外: PC-12 细胞 H_2O_2 损伤; 体内: SD 大鼠 MCAO 模型	抑制 VDAC/ANT/CYPD 介导的 mPTP 开放, 调节 Bcl-2/Bax 平衡	缩小脑梗死体积, 改善神经功能	氧化应激、凋亡信号
梓醇 ^[74]	体内: 30 ~ 120 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 术后 14 d	体内: SD 大鼠 MCI 模型	激活 Shh/Gli-1 通路, 促进 BDNF/SYP/PSD-95 介导的突触生成	减少脑萎缩, 增强突触生成	动力学失衡、氧化应激
姜黄素 ^[75]	体外: 10 ~ 500 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, OGD 3 h/R 24 h	体外: HT22 细胞 OGD/R	上调 SOD2 表达, 抑制 ROS 和线粒体超氧化物积累, 改善线粒体膜电位及复合物 I 活性	减少细胞凋亡, 修复细胞形态, 提升存活率	氧化应激、能量代谢障碍、膜电位去极化
柴胡皂苷 A ^[76]	体内: 1 ~ 10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 每日 1 次, 7 d	体内: SD 大鼠 MCAO/R 模型	上调 SIRT1 表达, 抑制 Bax/Bcl-2 比值, 降低 caspase-3/9 活性, 减少氧化应激	减少脑梗死率, 改善海马神经元形态, 提升认知功能	凋亡信号激活、氧化应激、能量代谢紊乱
槲皮素 ^[77]	体内: 10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 每日 1 次, 3 d	体内: SD 大鼠全脑 MCAO/R 模型	激活 PINK1/Parkin 通路, 上调 LC3-II 表达, 促进线粒体自噬	缩小脑梗死体积, 降低 IL-6、TNF- α 、MDA 水平	自噬障碍、氧化应激
缬草酸 A ^[78]	体内: 10 ~ 40 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 每日 1 次, 7 d; 体外: 5 ~ 20 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 预处理 18 h	体内: SD 大鼠 MCAO/R 模型; 体外: SH-SY5Y 细胞 OGD/R	结合 IDO1, 激活 Stat3/Opa1 通路, 促进线粒体融合	减少脑梗死体积, 改善神经功能评分	线粒体分裂、膜电位去极化、氧化应激
地黄苦苷 ^[79]	体内: 2.5 ~ 10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 单次给药; 体外: 100 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 预处理	体内: SD 大鼠 MCAO/R 模型; 体外: PC12 细胞 OGD/R	抑制 ONOO ⁻ 介导的 Drp1 硝化, 阻断 PINK1/Parkin 线粒体自噬激活	减少脑梗死体积, 改善神经功能缺损评分	过氧亚硝酸盐介导的自噬激活、线粒体硝化损伤
樟芝提取物 ^[80]	体外: 5 ~ 10 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 预处理 4 h; 体内: 385 ~ 1 540 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 4 周	体外: C6 和 PC12 细胞缺氧模型; 体内: SD 大鼠 MCAO 模型	激活 NRF2/HO-1 通路, 抑制 iNOS/COX-2, 减少 ROS 和 MDA 生成	降低脑梗死面积, 提升抗氧化水平, 减少炎症因子	氧化应激、炎症反应、能量代谢障碍
银杏内酯 K ^[81]	体外: 40 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 预处理 4 h; 体内: 2 ~ 8 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 单次给药	体外: N2a 细胞 OGD/R; 体内: 小鼠 MCAO 模型	抑制 Drp1 介导的线粒体分裂, 通过 GSK-3 β 通路减少 mPTP 开放	减少神经元凋亡, 改善线粒体功能	线粒体分裂、mPTP 过度开放
柚皮苷 ^[82]	体外: 100 ~ 200 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 预处理 4 h; 体内: 80 ~ 160 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 单次给药	体外: SH-SY5Y 细胞 OGD/R; 体内: 大鼠 MCAO 模型	抑制 ONOO ⁻ 介导的线粒体自噬激活, 减少 LC3-II/LC3-I 比值	缩小脑梗死体积, 减少凋亡细胞死亡	自噬过度激活、硝化应激
竹节皂苷 V ^[83]	体内: 50 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 再灌注后 0 ~ 48 h; 体外: 50 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 预处理	体内: SD 大鼠 MCAO/R 模型; 体外: 大鼠皮质神经元 OGD/R	激活 AMPK/SIRT-1 通路, 上调 PGC-1 α , 减少 ROS 和线粒体结构损伤	改善神经缺陷评分, 减少细胞凋亡	氧化应激、呼吸链功能障碍

续表1

中药成分/单味药	剂量与疗程	研究模型	分子通路/靶点	神经保护效果	线粒体损伤类型
诃子 ^[84]	体外:10~40 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; 体内:200 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 预处理4 d	体外: BV2 细胞 OGD/R; 体内: 小鼠 MCAO 模型	激活 NRF2 通路, 上调抗氧化酶表达, 抑制细胞凋亡	减少氧化应激标志物, 改善线粒体膜电位	氧化应激、线粒体碎片化
余甘子 ^[85]	体内:100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 预处理30 d 或术后1 h 单次给药	体内: SD 大鼠 MCAO 模型	通过 BDNF/PI3K 通路调节谷胱甘肽, 改善线粒体复合物 I/IV 活性	减少梗死面积, 改善神经功能评分	线粒体复合物活性下降、氧化应激
麝香酮 ^[86]	体内:1~4 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 3 d; 体外:2~16 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 预处理24 h	体外: PC12 和 THP1 细胞 OGD/R; 体内: 大鼠 tMCAO 模型	抑制 Bcl-2/Bax/caspase-3 凋亡通路, 激活巨噬细胞释放血管生成因子	减少神经元凋亡, 促进血管生成	氧化应激、凋亡信号激活
冰片 ^[87]	体内:5~50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 单次或持续数天; 体外:10~100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 预处理1~24 h	体外: PC12 细胞 OGD/R; 体内: 大鼠 MCAO 模型	激活 NRF2/ARE 通路, 上调抗氧化酶活性, 抑制谷氨酸释放, 减少 Ca^{2+} 超载, 抑制 NF- κB 通路, 减轻血脑屏障损伤	减少脑梗死体积, 改善神经功能, 抑制细胞凋亡, 促进血管生成, 抗氧化作用	氧化应激、能量代谢紊乱、线粒体依赖性凋亡
藏红花素 ^[88]	体内:20~40 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 5 d; 体外:5~25 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 预处理1 h	体外: 神经元细胞 OGD/R; 体内: 大鼠 pMCAO 模型	抑制 NOX2, 保留线粒体 HK-I, 减少 ROS/PAR 生成, 抑制 RNF146 介导的 HK-I 降解	减少神经元死亡, 改善线粒体功能	氧化应激、线粒体 DNA 损伤
灯盏细辛注射液 ^[89]	体内:3~6 $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$, 再灌注时及术后23.5 h	体内: 大鼠 MCAO 模型	激活 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬, 降低 Bax/Bcl-2 比值, 抑制 caspase-3 活化	减少脑梗死体积, 改善神经功能评分	线粒体自噬障碍、凋亡信号激活
七叶内酯 ^[90]	剂量:20~80 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。疗程:每天口服1次, 持续7 d, 术前2 h	体内: 小鼠 MCAO/R 模型	抑制 Drp1 介导的线粒体分裂, 激活 PINK1/Parkin 通路增强线粒体自噬, 下调 Bax/caspase-3 抑制细胞凋亡, 上调抗氧化酶水平减轻氧化应激	改善认知功能, 减轻氧化应激, 增强线粒体自噬, 抑制线粒体凋亡	线粒体分裂、线粒体自噬、线粒体凋亡
天麻素 ^[91]	体内:25~100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 术前3 d 至术后7 d; 体外:50~200 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, OGD/R 12 h	体外: BMEC 和 SH-SY5Y 细胞 OGD/R; 体内: 大鼠 MCAO/R 模型	减少 mtDNA/TLR9, 抑制 JAK2/STAT3 信号, 提升线粒体膜电位, 降低炎症因子	减少梗死体积, 改善神经功能, 降低氧化应激	mtDNA 泄漏、线粒体功能障碍
人参皂苷 K ^[92]	体外:2~8 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 预处理48 h; OGD 2~8 h/R 12 h	体外: PC12 细胞和原代神经元 OGD/R	激活 AMPK, 抑制 mTOR, 抑制自噬介导的凋亡	减少细胞凋亡, 维持线粒体完整性	自噬过度激活、能量代谢障碍
黄芩苷 ^[93]	体内:100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 7 d; 体外:100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 高糖处理24 h	体外: PC12 细胞高糖 + OGD/R; 体内: STZ 诱导的糖尿病大鼠 MCAO/R 模型	依赖 AMPK 调节线粒体功能, 提升复合物 I/IV 活性, 减少 ROS/MDA	减少梗死面积, 改善能量代谢	线粒体能量代谢障碍、氧化应激
藏萝卜水提取物 ^[94]	体内:1.0 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, 4 周; 体外:0.1 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ~1 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, 预处理12 h	体外: HT22 细胞 OGD/R; 体内: 小鼠 MCAO/R 模型	激活 PI3K/Akt/mTOR 通路, 上调磷酸化 PI3K、Akt、mTOR 蛋白表达	减少脑梗死体积, 改善神经功能评分, 提高细胞存活率	氧化应激、线粒体功能障碍、能量代谢紊乱

水平,并显著抑制 ROS 的过度生成^[115]。在缺血/再灌注模型中,电针预处理百会穴可通过神经元 TREM2 通路显著增强线粒体自噬(mitophagy),调节 mTOR 信号通路,促进功能异常线粒体的清除,减少细胞凋亡^[116]。此外,电针还通过上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 和下调促凋亡蛋白 Bax,调节线粒体凋亡

通路,进一步减轻神经细胞损伤^[117]。电针 DU20 和 DU24 的干预还通过抑制辅助蛋白(cofilin)在线粒体中的转位和表达,减少线粒体相关的细胞凋亡,进一步保护神经元^[118]。

电针在曲池穴和足三里穴的干预则通过激活 Nrg-1/ErbB4 信号通路,显著减少线粒体损伤和神经细胞凋亡,体现

表2 中医药复方及制剂的多靶点干预机制

Table 2 Multi-target intervention mechanisms of traditional Chinese medicine prescriptions and preparations

证型	方剂名称	剂量与疗程	研究模型	主要保护机制	神经保护效果	临床证据
气虚血瘀证	芪蝎活血通络汤 ^[95]	2.0 ~ 8.0 mg · kg ⁻¹ , 4周	体内: 大鼠 MCAO/R 模型	激活 SIRT1/PGC-1 通路, 抑制氧化应激及炎症反应(如 TNF-α, IL-6)	改善神经功能评分, 抑制神经元凋亡, 减轻再灌注损伤	临床试验(200例): 总有效率 92% vs 77%, NIHSS 评分显著降低(24.75 → 17.33), 炎症因子水平下降(均 P < 0.05) ^[102]
气虚血瘀证	补阳还五汤 ^[96]	7.3 ~ 28.3 g · kg ⁻¹ , 再灌注后 2 h 开始每日给药	体内: 大鼠 MCAO 模型	激活 PKCε/NRF2/HO-1 通路, 减轻氧化应激及脂质过氧化(↓ ROS/MDA, ↑ SOD/GSH-PX)	缩小脑梗死面积, 降低神经元凋亡率	Meta 分析(856例): 总有效率显著提高(OR = 4.68), 神经功能改善更优(OR = 3.17), 安全性良好(不良反应 4.8% vs 5.9%) ^[103]
气虚血瘀证	桃红四物汤 ^[104]	含药血清浓度 5% ~ 15%, OGD 后处理 24 h	体外: PC12 细胞 OGD/R	激活 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬, 抑制 NLRP3 炎症通路	减轻氧糖剥夺损伤, 促进细胞存活	Meta 分析(1 274例): 联合西医总有效率显著提高(RR = 1.21), NIHSS 评分降低(MD = -3.37), 炎症指标下降(均 P < 0.01) ^[105]
风痰入络证	小续命汤 ^[97]	60 g · kg ⁻¹ , 缺血前 3 d 至术后每日灌胃	体内: 大鼠 MCAO 模型	抑制线粒体自噬过度激活(LC3B/Bec-lin1/Lamp1 ↓), 改善能量代谢(ATP ↑, MDA ↓)	缩小脑梗死面积, 缓解神经元缺血性损伤	临床研究(88例): 联合治疗总有效率 93.18%, NIHSS 评分显著降低(14.32 → 5.57), 炎症氧化应激指标改善(均 P < 0.05) ^[106]
阴虚血瘀证	活血荣络方 ^[98]	11.7 mg · kg ⁻¹ , 造模前 36 h 至再灌注后 24 h	体内: 大鼠 MCAO/R 模型	上调 SIRT1 和 PGC-1α 的 mRNA 及蛋白表达, 通过 SIRT1 依赖的去乙酰化作用增强 PGC-1α 活性, 促进线粒体生物合成和 ATP 生成	改善神经功能缺损评分, 减轻病理学损伤, 提升 ATP 含量	临床研究(110例): 总有效率 96.0% vs 82.4%, 血管新生指标显著升高(均 P < 0.05), 脑血流速度改善(ACA/MCA/PCA ↑) ^[107]
脉络瘀阻证	大秦苻汤 ^[99]	25 ~ 100 mg · kg ⁻¹ , 缺血前 7 d 预处理, 再灌注后 2 h 单次给药	体外: HT22 细胞 OGD/R; 体内: 小鼠 MCAO/R 模型	激活 PI3K/Akt 通路, 恢复线粒体功能, 减少 ROS 生成	缩小脑梗死面积, 促进神经功能恢复	临床研究(112例): 总有效率 94.64% vs 83.93%, 脑血流灌注改善(rCBF ↑, MTT ↓), 血清炎症指标显著降低(均 P < 0.05) ^[108]
-	丹红注射液 ^[100]	1 ~ 2 mL · kg ⁻¹ , 连续 7 d	体内: 高脂血症大鼠 MCAO 模型	调节线粒体动力学(Mfn1/Drp1), 恢复呼吸链活性, 抑制线粒体凋亡通路(Bax/Bcl-2)	促进神经修复, 改善运动功能	临床研究(120例): 总有效率 98.33% vs 86.67%, 生长因子(VEGF ↑)及氧化应激指标(SOD ↑, MDA ↓)显著改善 ^[109]
-	杏苕氯化钠注射液 ^[101]	12.5 ~ 50 mL · kg ⁻¹ , 缺血后腹腔注射 14 d	体内: 大鼠 MCAO/R 模型; 体外: 原代神经元 OGD/R	激活 Akt/NRF2 通路, 抑制 NLRP3 炎症体激活	改善神经功能缺损评分, 减少神经元凋亡	Meta 分析(1 511例): 总有效率显著提高(RR = 1.11), 神经功能缺损评分改善(MD = -4.16) ^[110]
-	扎冲十三味丸 ^[111]	90 ~ 360 mg · kg ⁻¹ , 连续 7 d	体外: PC12 细胞氧化应激损伤模型	抑制 MAPK 通路介导的凋亡, 增强抗氧化酶活性(SOD/CAT ↑, MDA ↓)	改善神经功能评分, 降低血液黏度	临床研究(80例): 总有效率 97.50% vs 77.50%, 血液流变学指标改善(均 P < 0.05), 炎症因子水平降低(均 P < 0.05) ^[112]

注: -, 无。

了其在脑缺血再灌注损伤中的神经保护作用^[119]。这些穴位的刺激还能够提高线粒体膜完整性和能量代谢, 维持线粒体

膜电位稳定,增强超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性,降低氧化应激^[120]。此外,电针通过激活BCL2相互作用蛋白3样(BCL2 interacting protein 3 like, BNIP3L)和螯合体1(sequestosome 1, SQSTM1)等线粒体自噬相关蛋白,显著提高线粒体自噬水平,有效清除受损线粒体,缓解线粒体功能障碍,增强神经细胞对缺血再灌注损伤的抵抗能力^[121]。综上所述,电针通过多维度、多层次的调节机制,结合特定穴位的刺激,为缺血性脑卒中和神经退行性疾病的治疗提供了新的理论基础和潜在的神经保护策略。

3 临床转化与展望

缺血性脑卒中中线粒体功能障碍是导致神经细胞损伤和功能丧失的关键病理机制,中医药干预在神经保护领域展现出显著的多靶点、多机制潜力。研究证实,中医药通过复杂的分子生物学机制对线粒体提供全面保护,核心干预策略包括:调节线粒体膜通透性、抑制氧化应激反应、优化线粒体能量代谢、抑制细胞凋亡级联反应、调节线粒体动态平衡等。尽管中医药在缺血性脑卒中中线粒体保护研究中呈现出巨大临床价值,但仍面临着缺乏多中心、大样本的随机对照临床试验、中医药干预的分子靶点尚未完全阐明、未建立个性化线粒体保护的精准评估体系等科学难题。未来研究重点应聚焦于深入阐明分子生物学机制、设计大规模临床试验、开发精准个体化干预策略,推进中西医结合研究范式,整合现代生物技术与中医药传统理论,为缺血性脑卒中患者提供更为综合、更具科学性的治疗方案。通过持续的科技创新和深入研究,中医药有望在神经保护领域发挥更为关键的作用,为缺血性脑卒中患者带来更安全、更有希望的治疗新选择。

4 结论

缺血性脑卒中是严重危害人类健康的神经系统疾病,其核心病理机制与线粒体功能损伤密切相关。本文系统阐述了线粒体在缺血性脑卒中中的关键作用,揭示了其在氧化应激、能量代谢、细胞凋亡和炎症反应等方面的复杂分子机制。中医药通过多靶点、多机制的干预策略,展现出独特的神经保护潜力。从典型中药成分(如白藜芦醇、藏红花素)到中药制剂(如活血荣络方、丹红注射液),再到电针等非药物干预,中医药在稳定线粒体膜电位、抑制氧化应激、调节能量代谢和减轻细胞凋亡等方面显示出显著的治疗优势。尽管当前研究仍存在机制阐明不充分、临床验证不足等局限性,但中医药为缺血性脑卒中中提供了全新的治疗思路。

[参考文献]

[1] GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990—2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(10): 795.

[2] WU X, ZOU Y, YOU S, et al. Distribution of risk factors of ischemic stroke in Chinese young adults and its correlation with prognosis [J]. *BMC Neurol*, 2022, 22(1): 26.

[3] MA Q, LI R, WANG L, et al. Temporal trend and attributable

risk factors of stroke burden in China, 1990—2019: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet Public Health*, 2021, 6(12): e897.

[4] MENDELSON S J, PRABHAKARAN S. Diagnosis and management of transient ischemic attack and acute ischemic stroke: a review [J]. *J Am Med Assoc*, 2021, 325(11): 1088.

[5] DELONG J H, OHASHI S N, O'CONNOR K C, et al. Inflammatory responses after ischemic stroke [J]. *Semin Immunopathol*, 2022, 44(5): 625.

[6] LIU R, SONG P, GU X, et al. Comprehensive landscape of immune infiltration and aberrant pathway activation in ischemic stroke [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 766724.

[7] GERSTL J, BLITZ S E, QU Q R, et al. Global, regional, and national economic consequences of stroke [J]. *Stroke*, 2023, 54(9): 2380.

[8] KIM J, OLAIYA M T, DE SILVA D A, et al. Global stroke statistics 2023: availability of reperfusion services around the world [J]. *Int J Stroke*, 2024, 19(3): 253.

[9] 韦梦真,刘丹红,曾劲松,等.缺血性脑卒中中的线粒体质量控制与铁死亡关联机制及中医药干预研究进展[J]. *湖南中医药大学学报*, 2023, 43(8): 1522.

[10] KUMAR SAINI S, SINGH D. Mitochondrial mechanisms in cerebral ischemia-reperfusion injury: unravelling the intricacies [J]. *Mitochondrion*, 2024, 77: 101883.

[11] CHEN W, ZHAO H, LI Y. Mitochondrial dynamics in health and disease: mechanisms and potential targets [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 333.

[12] MARCHI S, GUILBAUD E, TAIT S, et al. Mitochondrial control of inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(3): 159.

[13] HU J, HU Z, XIA J, et al. Targeting intracellular autophagic process for the treatment of post-stroke ischemia/reperfusion injury [J]. *Animal Model Exp Med*, 2025, 8(3): 389.

[14] 中医康复临床实践指南·缺血性脑卒中(脑梗死)制定工作组,章薇,娄必丹,等.中医康复临床实践指南·缺血性脑卒中(脑梗死)[J]. *康复学报*, 2021, 31(6): 437.

[15] 曾媛媛,朱其凤,张永全.缺血性脑卒中与相关信号通路的关系及中医药调控的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(20): 252.

[16] 张数,冉春龙,马驰远,等.中药药对治疗缺血性脑卒中机制研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(8): 2041.

[17] RODRÍGUEZ M, VALEZ V, CIMARRA C, et al. Hypoxic-ischemic encephalopathy and mitochondrial dysfunction: facts, unknowns, and challenges [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2020, 33(4): 247.

[18] ALBERGHINA L. The warburg effect explained: integration of enhanced glycolysis with heterogeneous mitochondria to promote cancer cell proliferation [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(21): 15787.

[19] VERCELLINO I, SAZANOV L A. The assembly, regulation and function of the mitochondrial respiratory chain [J]. *Nat Rev Mol*

- Cell Biol, 2022, 23(2): 141.
- [20] GUO Y, GUAN T, SHAFIQ K, et al. Mitochondrial dysfunction in aging [J]. Ageing Res Rev, 2023, 88: 101955.
- [21] WANG L, KLIONSKY D J, SHEN H M. The emerging mechanisms and functions of microautophagy [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2023, 24(3): 186.
- [22] ZHANG Q, JIA M, WANG Y, et al. Cell death mechanisms in cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. Neurochem Res, 2022, 47(12): 3525.
- [23] TODKAR K, CHIKHI L, DESJARDINS V, et al. Selective packaging of mitochondrial proteins into extracellular vesicles prevents the release of mitochondrial DAMPs [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 1971.
- [24] WANG C, GU L, ZHANG Y, et al. Bibliometric insights into the inflammation and mitochondrial stress in ischemic stroke [J]. Exp Neurol, 2024, 378: 114845.
- [25] ZHANG Z, YANG D, ZHOU B, et al. Decrease of MtDNA copy number affects mitochondrial function and involves in the pathological consequences of ischaemic stroke [J]. J Cell Mol Med, 2022, 26(15): 4157.
- [26] CAO J, DONG L, LUO J, et al. Supplemental N-3 polyunsaturated fatty acids limit A1-specific astrocyte polarization via attenuating mitochondrial dysfunction in ischemic stroke in mice [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 5524705.
- [27] LI M, ZHANG Y, YU G, et al. Mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes tethering protein VAPB-PTPIP51 protects against ischemic stroke through inhibiting the activation of autophagy [J]. CNS Neurosci Ther, 2024, 30(4): e14707.
- [28] PENG J, GHOSH D, PANG J, et al. Intertwined relation between the endoplasmic reticulum and mitochondria in ischemic stroke [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 3335887.
- [29] WANG S D, FU Y Y, HAN X Y, et al. Hyperbaric oxygen preconditioning protects against cerebral ischemia/reperfusion injury by inhibiting mitochondrial apoptosis and energy metabolism disturbance [J]. Neurochem Res, 2021, 46(4): 866.
- [30] MALKO P, DING R, JIANG L H. TRPM2 channel in oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction and apoptotic cell death [J]. Adv Protein Chem Struct Biol, 2021, 125: 51.
- [31] CHEN K H, LIN K C, KO S F, et al. Melatonin against acute ischaemic stroke dependently via suppressing both inflammatory and oxidative stress downstream signalling [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(18): 10402.
- [32] ABATE M, FESTA A, FALCO M, et al. Mitochondria as playmakers of apoptosis, autophagy and senescence [J]. Semin Cell Dev Biol, 2020, 98: 139.
- [33] FALABELLA M, VERNON H J, HANNA M G, et al. Cardiolipin, mitochondria, and neurological disease [J]. Trends Endocrinol Metab, 2021, 32(4): 224.
- [34] BOCK F J, TAIT S. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(2): 85.
- [35] MENDOZA A, PATEL P, ROBICHAUX D, et al. Inhibition of the mPTP and lipid peroxidation is additively protective against I/R injury [J]. Circ Res, 2024, 134(10): 1292.
- [36] FAN M, ZHANG J, TSAI C W, et al. Structure and mechanism of the mitochondrial Ca^{2+} uniporter holocomplex [J]. Nature, 2020, 582(7810): 129.
- [37] BOYMAN L, KARBOWSKI M, LEDERER W J. Regulation of mitochondrial ATP production: Ca^{2+} signaling and quality control [J]. Trends Mol Med, 2020, 26(1): 21.
- [38] LUDHIADCH A, SHARMA R, MURIKI A, et al. Role of calcium homeostasis in ischemic stroke: a review [J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2022, 21(1): 52.
- [39] RAHI V, KAUNDAL R K. Exploring the intricacies of calcium dysregulation in ischemic stroke: insights into neuronal cell death and therapeutic strategies [J]. Life Sci, 2024, 347: 122651.
- [40] YANG J, SUO H, SONG J. Protective role of mitoquinone against impaired mitochondrial homeostasis in metabolic syndrome [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2021, 61(22): 3857.
- [41] AN H, ZHOU B, JI X. Mitochondrial quality control in acute ischemic stroke [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2021, 41(12): 3157.
- [42] HAO S, HUANG H, MA R Y, et al. Multifaceted functions of Drp1 in hypoxia/ischemia-induced mitochondrial quality imbalance: from regulatory mechanism to targeted therapeutic strategy [J]. Mil Med Res, 2023, 10(1): 46.
- [43] ZHOU W, ZHANG Y, JIAO Y, et al. Dexmedetomidine maintains blood-brain barrier integrity by inhibiting Drp1-related endothelial mitochondrial dysfunction in ischemic stroke [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2021, 53(9): 1177.
- [44] BASTIAN C, DAY J, POLITANO S, et al. Preserving mitochondrial structure and motility promotes recovery of white matter after ischemia [J]. Neuromol Med, 2019, 21(4): 484.
- [45] XU L, MI Y, MENG Q, et al. A quinoliny resveratrol derivative alleviates acute ischemic stroke injury by promoting mitophagy for neuroprotection via targeting CK2 α' [J]. Int Immunopharmacol, 2024, 137: 112524.
- [46] MA C, GAO Q, ZHANG L, et al. miR-9a-5p protects ischemic stroke by regulating oxidative stress and mitochondrial autophagy [J]. Dis Markers, 2023, 2023: 5146305.
- [47] SONG M, ZHOU Y, FAN X. Mitochondrial quality and quantity control: mitophagy is a potential therapeutic target for ischemic stroke [J]. Mol Neurobiol, 2022, 59(5): 3110.
- [48] PING F, ZHANG C, WANG X, et al. Cx32 inhibits the autophagic effect of Nuf77 in SH-SY5Y cells and rat brain with ischemic stroke [J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(18): 22188.
- [49] 张柏雯, 邹伟. 线粒体自噬在脑出血中的神经保护机制研究概述 [J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(5): 854.

- [50] TANG T, HU L B, DING C, et al. Src inhibition rescues FUNDC1-mediated neuronal mitophagy in ischaemic stroke [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2024, 9(4): 367.
- [51] SONG M, YI F, ZENG F, et al. USP18 stabilized FTO protein to activate mitophagy in ischemic stroke through repressing m6A modification of SIRT6 [J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(9): 6658.
- [52] WU M, GU X, MA Z. Mitochondrial quality control in cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(10): 5253.
- [53] ZHOU Z, ZHANG Y, HAN F, et al. Umbelliferone protects against cerebral ischemic injury through selective autophagy of mitochondria [J]. *Neurochem Int*, 2023, 165: 105520.
- [54] LIAO Y, MING J, SONG W, et al. Mitochondrial transplantation and immune response of human bone marrow mesenchymal stem cells for the therapeutic of ischemic stroke [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2024, 19(5): 678.
- [55] CHEN W, HUANG J, HU Y, et al. Mitochondrial transfer as a therapeutic strategy against ischemic stroke [J]. *Transl Stroke Res*, 2020, 11(6): 1214.
- [56] DAVE K M, VENNA V R, RAO K S, et al. Mitochondria-containing extracellular vesicles from mouse vs. human brain endothelial cells for ischemic stroke therapy [J]. *J Control Release*, 2024, 373: 803.
- [57] ZHOU J, ZHANG L, PENG J, et al. Astrocytic LRP1 enables mitochondria transfer to neurons and mitigates brain ischemic stroke by suppressing ARF1 lactylation [J]. *Cell Metab*, 2024, 36(9): 2054.
- [58] ULGER O, ES I, PROCTOR C M, et al. Stroke studies in large animals: prospects of mitochondrial transplantation and enhancing efficiency using hydrogels and nanoparticle-assisted delivery [J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 100: 102469.
- [59] LU M, GUO J, WU B, et al. Mesenchymal stem cell-mediated mitochondrial transfer: a therapeutic approach for ischemic stroke [J]. *Transl Stroke Res*, 2021, 12(2): 212.
- [60] MING J, LIAO Y, SONG W, et al. Role of intracranial bone marrow mesenchymal stem cells in stroke recovery: a focus on post-stroke inflammation and mitochondrial transfer [J]. *Brain Res*, 2024, 1837: 148964.
- [61] HOSSEINI L, KARIMPOUR M, SEYEDAGHAMIRI F, et al. Intranasal administration of mitochondria alleviated cognitive impairments and mitochondrial dysfunction in the photothrombotic model of mPFC stroke in mice [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2022, 31(12): 106801.
- [62] POURMOHAMMADI-BEJARPASI Z, ROUSHANDEH A M, SABERI A, et al. Mesenchymal stem cells-derived mitochondria transplantation mitigates I/R-induced injury, abolishes I/R-induced apoptosis, and restores motor function in acute ischemia stroke rat model [J]. *Brain Res Bull*, 2020, 165: 70.
- [63] HUANG H, OO T T, APAIJAI N, et al. An updated review of mitochondrial transplantation as a potential therapeutic strategy against cerebral ischemia and cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(4): 1865.
- [64] LEE E H, KIM M, KO S H, et al. Primary astrocytic mitochondrial transplantation ameliorates ischemic stroke [J]. *BMB Rep*, 2023, 56(2): 90.
- [65] 李喜香, 杨萍, 张亚会, 等. 藁本内酯治疗神经系统疾病作用机制的研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(9): 2290.
- [66] 黄广珊, 魏旋, 杨锴, 等. 沉默信息调节因子在脑缺血再灌注损伤中的作用及中医药干预研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(20): 5406.
- [67] 向菲, 李明航, 徐露, 等. 白藜芦醇通过促进线粒体自噬减轻小鼠脑缺血/再灌注损伤的实验研究 [J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(6): 815.
- [68] FOROUZANFAR F, ASADPOUR E, HOSSEINZADEH H, et al. Safranal protects against ischemia-induced PC12 cell injury through inhibiting oxidative stress and apoptosis [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2021, 394(4): 707.
- [69] ZHAO A, LIU N, YAO M, et al. A review of neuroprotective effects and mechanisms of ginsenosides from *Panax ginseng* in treating ischemic stroke [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 946752.
- [70] YU L, JIN Z, LI M, et al. Protective potential of hydroxysafflor yellow A in cerebral ischemia and reperfusion injury: an overview of evidence from experimental studies [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1063035.
- [71] WU Q, LIU J, MAO Z, et al. Ligustilide attenuates ischemic stroke injury by promoting Drp1-mediated mitochondrial fission via activation of AMPK [J]. *Phytomedicine*, 2022, 95: 153884.
- [72] LI X, LI Y, WANG K, et al. Isoquercitrin alleviates OGD/R-induced oxidative stress and impaired mitochondrial biogenesis in SH-SY5Y cells via the NRF1/TFAM pathway [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2024, 82(3): 2455.
- [73] ZHOU Z, LI W, NI L, et al. Icarin improves oxidative stress injury during ischemic stroke via inhibiting mPTP opening [J]. *Mol Med*, 2024, 30(1): 77.
- [74] HUANG Z, LI F, ZHENG X, et al. Catalpol promotes hippocampal neurogenesis and synaptogenesis in rats after multiple cerebral infarctions by mitochondrial regulation: involvement of the Shh signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1461279.
- [75] WANG Y, ZHANG Y, YANG L, et al. SOD2 mediates curcumin-induced protection against oxygen-glucose deprivation/reoxygenation injury in HT22 cells [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 2160642.
- [76] 马大亮, 崔红莉, 荣卫江, 等. 柴胡皂苷 A 减轻脑缺血再灌注大鼠海马神经元损伤 [J]. *中国临床解剖学杂志*, 2021, 39(5): 569.
- [77] 魏思灿, 林天来, 黄玲, 等. 槲皮素通过 PINK1/parkin 通路激

- 活线粒体自噬减轻大鼠脑缺血再灌注损伤[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(12): 2251.
- [78] GE S, WANG L, JIN C, et al. Unveiling the neuroprotection effects of volvaleric acid A: mitochondrial fusion induction via IDO1-mediated Stat3-Opa1 signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 129: 155555.
- [79] ZHANG Y, HE Y, WU M, et al. Rehmapicroside ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury via attenuating peroxynitrite-mediated mitophagy activation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 160: 526.
- [80] KONG Z L, HSU Y T, JOHNSON A, et al. Protective effects of *Antrodia camphorata* extract against hypoxic cell injury and ischemic stroke brain damage [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(3): 1609.
- [81] ZHOU X, WANG H Y, WU B, et al. Ginkgolide K attenuates neuronal injury after ischemic stroke by inhibiting mitochondrial fission and GSK-3 β -dependent increases in mitochondrial membrane permeability [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(27): 44682.
- [82] FENG J, CHEN X, LU S, et al. Naringin attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury through inhibiting peroxynitrite-mediated mitophagy activation [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(12): 9029.
- [83] ZHANG T, LI Z, QIN Z, et al. Neuroprotection of chikusetsu saponin V on transient focal cerebral ischemia/reperfusion and the underlying mechanism [J]. *Phytomedicine*, 2021, 84: 153516.
- [84] LIN K, ZHOU M, LENG C, et al. Neuroprotective effect of polyphenol extracts from *Terminalia chebula* Retz. against cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Molecules*, 2022, 27(19): 6449.
- [85] SARMAH D, VERMA G, DATTA A, et al. *Phyllanthus emblica* L. regulates BDNF/PI3K pathway to modulate glutathione for mitoprotection and neuroprotection in a rodent model of ischemic stroke [J]. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*, 2022, 22(3): 175.
- [86] ZHANG P, YOU S, DING X, et al. Protective effect and underlying mechanism of muscone on acute cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 308: 116287.
- [87] LI Y, REN M, WANG J, et al. Progress in borneol intervention for ischemic stroke: a systematic review [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 606682.
- [88] WU H, LI Y, ZHANG Q, et al. Crocetin antagonizes parthanatos in ischemic stroke via inhibiting NOX2 and preserving mitochondrial hexokinase-I [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(1): 50.
- [89] YANG L, TAO Y, LUO L, et al. Dengzhan Xixin injection derived from a traditional Chinese herb *Erigeron breviscapus* ameliorates cerebral ischemia/reperfusion injury in rats via modulation of mitophagy and mitochondrial apoptosis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 288: 114988.
- [90] XU B, ZHU L, CHU J, et al. Esculetin improves cognitive impairments induced by transient cerebral ischaemia and reperfusion in mice via regulation of mitochondrial fragmentation and mitophagy [J]. *Behav Brain Res*, 2019, 372: 112007.
- [91] ZHANG M, ZHANG Y, PENG J, et al. Gastrodin against oxidative stress-inflammation crosstalk via inhibiting mtDNA/TLR9 and JAK2/STAT3 signaling to ameliorate ischemic stroke injury [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 141: 113012.
- [92] HUANG Q, LOU T, WANG M, 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.
- [93] LI S, SUN X, XU L, 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.
- [94] HUA H, ZHANG W, LI J, et al. Neuroprotection against cerebral ischemia/reperfusion by dietary phytochemical extracts from Tibetan turnip (*Brassica rapa* L.) [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 265: 113410.
- [95] 马瑞, 刘王波, 周平. 芪蝎活血通络汤对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的神经保护作用及 SIRT1、PGC-1 表达的影响 [J]. *中国中医急症*, 2019, 28(9): 1563.
- [96] YIN M, LIU Z, WANG J, et al. Buyang Huanwu Decoction alleviates oxidative injury of cerebral ischemia-reperfusion through PKC ϵ /Nrf2 signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 303: 115953.
- [97] 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.
- [98] 谭惠中. 基于 SIRT1/PGC-1 α 通路探讨活血络方对脑缺血再灌注损伤大鼠模型神经保护作用及机制研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2022.
- [99] LUO J, ZHENG Y, CHEN J, et al. Neuroprotective role of Da Qin Jiu Decoction in ischemic stroke: mitochondrial rescue through PI3K/Akt-mediated UPR (mt) activation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 343: 119433.
- [100] DU H, HE Y, ZHU J, et al. Danhong injection alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting mitochondria-dependent apoptosis pathway and improving mitochondrial function in hyperlipidemia rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 157: 114075.
- [101] ZHU T, FANG B Y, MENG X B, et al. Folium Ginkgo extract and tetramethylpyrazine sodium chloride injection (Xingxiong injection) protects against focal cerebral ischaemia/reperfusion injury via activating the Akt/Nrf2 pathway and inhibiting NLRP3 inflammasome activation [J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 195.
- [102] 王丽萍, 潘燕君, 刘晨萍, 等. 芪蝎活血通络汤治疗脑梗死疗效及安全性分析 [J]. *长春中医药大学学报*, 2020, 36(6):

- 1211.
- [103] 高众,田财军.补阳还五汤治疗缺血性中风临床疗效的 Meta 分析[J].中国现代药物应用,2024,18(24):111.
- [104] SHI Y, LIU Q, CHEN W, et al. Protection of Taohong Siwu Decoction on PC12 cells injured by oxygen glucose deprivation/reperfusion via mitophagy-NLRP3 inflammasome pathway *in vitro* [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 301: 115784.
- [105] 李相国,雷明豪,黄德斌,等.桃红四物汤联合西医常规治疗缺血性脑卒中临床疗效 Meta 分析[J].中国民族民间医药,2020,29(14):51.
- [106] 蔡兰英,高玲艳.小续命汤加减联合丁苯酞氯化钠注射液治疗风痰入络证急性脑梗死患者的效果观察[J].大医生,2024,9(20):71.
- [107] 黄雷,康蕾,孙雪琴.活血荣络方对急性缺血性卒中患者血管新生及脑血流灌注的影响[J].现代中西医结合杂志,2024,33(15):2157.
- [108] 郭锦桥,曹宝卿,袁旭东,等.大秦芎汤加味改善急性脑梗死脑血流灌注临床观察[J].中国中医急症,2022,31(12):2177.
- [109] 张慧,李泉,焦恒,等.丹红注射液联合丁苯酞注射液治疗急性脑梗死的疗效及安全性分析[J].罕少疾病杂志,2025,32(2):29.
- [110] 余泽程,雒晓东,蔡巧娣,等.杏芍氯化钠注射液治疗缺血性脑卒中效果与安全性的 Meta 分析[J].中国医药导报,2019,16(29):153.
- [111] HU H, SUN Y, YANG Z, et al. Zhachong Shisanwei Pill drug-containing serum protects H₂O₂-induced PC12 cells injury by suppressing apoptosis, oxidative stress via regulating the MAPK signaling pathway [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1445597.
- [112] 申晓稚,卢鑫,杨庆堂.扎冲十三味丸联合丁苯酞治疗急性脑梗死的临床研究[J].现代药物与临床,2022,37(4):760.
- [113] 赵晶晶,任路,陈海洋.基于“气血理论”探析针灸调控线粒体自噬治疗缺血性脑卒中相关机制[J].辽宁中医药大学学报,2024,26(3):47.
- [114] CHEN L, CHEN S, BAI Y, et al. Electroacupuncture improves cognitive impairment after ischemic stroke based on regulation of mitochondrial dynamics through SIRT1/PGC-1 α pathway [J]. Brain Res, 2024, 1844: 149139.
- [115] 钟晓勇,李成,王芳,等.电针百会、神庭调控 BNIP3L 介导的线粒体自噬和减轻脑缺血再灌注损伤的机制研究[J].康复学报,2022,32(1):32.
- [116] YANG M, WANG Y, WANG S, et al. Electroacupuncture pretreatment induces ischemic tolerance by neuronal TREM2-mediated enhancement of autophagic flux [J]. Brain Res Bull, 2023, 193: 27.
- [117] LIN R, LIN Y, TAO J, et al. Electroacupuncture ameliorates learning and memory in rats with cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting oxidative stress and promoting p-CREB expression in the hippocampus [J]. Mol Med Rep, 2015, 12(5):6807.
- [118] 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.
- [119] 张胜行,陶静,陈立典.电针治疗对缺血再灌注损伤大鼠 Nrg-1/ErbB4 信号通路抑制细胞凋亡的影响[J].医学研究生学报,2018,31(12):1246.
- [120] 陈阿贞,兰岚,谢小文,等.电针通过 Parkin 介导的线粒体自噬途径改善脑缺血再灌注损伤的机制研究[J].江西中医药大学学报,2023,35(6):98.
- [121] 陈阿贞,兰岚,谢小文,等.电针抑制 NLRP3 炎性小体活化改善缺血性脑卒中的机制研究[J].中国疗养医学,2024,33(5):1.

[责任编辑 张宁宁]