

基于“微观角度”从“毒损脑络”理论探析线粒体自噬 与脑缺血再灌注损伤

杨 幸, 张占伟*

(湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007)

摘要: 脑缺血再灌注损伤的病理本质与中医“毒损脑络”理论高度相通,二者均以氧化应激、炎症因子等“毒邪”蓄积致脑络微环境失衡为核心病机。本文在微观角度下从“毒损脑络”理论探讨线粒体自噬与脑缺血再灌注损伤,创新性提出线粒体自噬失衡双向作用理论:一方面,线粒体自噬不足时,不能通过 PINK1/Parkin 等通路清除受损线粒体、ROS、mtDNA 等的“毒邪”,使之大量蓄积,损伤脑络功能;另一方面,自噬功能激活亢进,使细胞凋亡后经过一系列病理变化导致“毒盛酿热”,最终致自噬溶酶体降解障碍,形成“毒愈盛-络愈损”恶性循环。基于此,将脑缺血再灌注损伤分为早、中、晚三期,阐述三期之中的线粒体自噬病理作用及中医相应病机,从而建立“分期论治”中医干预策略,即“破毒醒神、抑亢扶弱、益髓充络”。通过将脑缺血再灌注损伤病程进行分期,整合“毒损脑络”病机与线粒体自噬动态调控,为 CIRI 的精准时序治疗提供新范式。

关键词: 线粒体自噬;脑缺血再灌注损伤;毒损脑络;分期论治

中图分类号: R259

文献标志码: A

文章编号: 2097-4299(2026)03-0021-06

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.2097-4299.2026.03.005

Exploring Mitochondrial Autophagy and Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury from a "Micro-Level" Perspective Based on the "Toxic Damage to Brain Networks" Theory

YANG Xing, ZHANG Zhanwei

(The First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410007, China)

ABSTRACT: The pathological essence of cerebral ischemia-reperfusion injury (CIRI) aligns well with the traditional Chinese medicine theory of "toxic damage to the brain network." Both theories focus on the accumulation of "toxic pathogens," such as oxidative stress and inflammatory factors, which lead to an imbalance in the brain network's microenvironment. This paper explores CIRI from the perspective of the "toxic damage to brain vessels" theory at the microscopic level, innovatively proposing the bidirectional effect theory of mitochondrial autophagy imbalance. On the one hand, insufficient mitochondrial autophagy cannot clear damaged mitochondria, reactive oxygen species (ROS), mitochondrial DNA(mtDNA), and other "toxic pathogens" through pathways such as PINK1/Parkin. This leads to their excessive accumulation, which damages brain vessel function. On the other hand, excessive autophagy activation leads to pathological changes after cell apoptosis, resulting in "toxic heat accumulation," which ultimately causes autophagy-lysosomal degradation disorders and forms a vicious cycle of "increasing toxicity-increasing network damage." Cerebral ischemia-reperfusion injury is thus divided into early, middle, and late stages, and the pathological roles of mitochondrial autophagy and the corresponding traditional Chinese medicine mechanisms are explained for each stage. This establishes a "staged-targeted" traditional Chinese medicine intervention strategy: "eliminating toxins to awaken the mind, suppressing hyperactivity to support weakness, and nourishing the marrow to replenish the network." By staging the course of cerebral ischemia-reperfusion injury and integrating the "toxic damage to brain networks" pathogenesis with the dynamic regulation of mitochondrial autophagy, a new paradigm for the precise, time-sensitive treatment of CIRI is provided.

KEY WORDS: mitochondrial autophagy; cerebral ischemia-reperfusion injury; toxic damage to brain networks; staged-targeted

基金项目: 2025 年度湖南省自然科学基金(2025JJ80982);2022 年度湖南省教育厅科学研究项目(22A0248)

作者简介: 杨 幸(2000-),女,在读硕士研究生,E-mail: 13659883430@163.com

* **通信作者:** 张占伟(1978-),男,博士,主任医师,研究方向:中西医结合防治脑血管病,E-mail: Pijia1978@126.com

大脑作为人体中对缺氧反应最为敏感的器官,其局部组织的缺血现象会迅速导致该区域的功能和结构受损。现代医学通过血管再通技术恢复了缺血区域的血液和氧气供应,但由于伴随的一系列复杂的病理生理反应,这种恢复过程有时反而会加剧原有的缺血伤害,这种病理状态被定义为脑缺血再灌注损伤(cerebral ischaemia-reperfusion injury, CIRI)。线粒体自噬,作为一种细胞内部在毒性条件下对受损线粒体进行选择降解的机制,既往研究证明,线粒体自噬在 CIRI 的病理过程中发挥着重要作用^[1-3]。王永炎院士所提出的“毒损脑络”理论^[4],是现代中医药领域内用于理解和研究脑部疾病的关键机制之一,该理论指出,有害因素的积聚可以损害脑部的微细血管、神经和髓质等结构,进而影响大脑正常生理活动。在 CIRI 的发展过程中,线粒体自噬功能的不足或过度都可能导致有害物质增加,进而触发一连串的连锁反应,这与“毒损脑络”的病机变化相符合。因此,本文基于“毒损脑络”理论,探讨通过调控线粒体自噬功能影响 CIRI 可能有效的中医治法,并总结基于此理论,构建初步的“分期论治”中医干预体系,以期为临床诊疗提供新视角、新思路。

1 毒损脑络理论在 CIRI 中的病理阐释

1.1 CIRI 的中医理论思想 中医认为 CIRI 属“中风”“偏枯”范畴,病机以“本虚标实”为核心。

“脑为髓之海……髓海有余,则轻劲多力,自过其度;髓海不足,则脑转耳鸣,胫酸眩冒,目无所见,懈怠安卧。”(《灵枢·海论》)本虚在于肝肾阴虚、气血不足,导致髓海失养,脑络失荣,标实则风、火、痰、瘀、毒等病理因素交织,形成“毒邪”壅滞脑络,引发气血逆乱、清窍蒙蔽。其中,“毒损脑络”是核心病理环节,表现为“浊毒”“瘀毒”等复合病邪损伤血脑屏障及神经元结构。

1.2 “毒”的现代内涵 《素问·评热病论》:“邪之所凑,其气必虚,阴虚者,阳必凑之,故少气时热而汗出也。”强调“毒”为外感或内生之邪气蓄积化热、化浊而成。《金匮要略》提出“瘀毒”为“血不利则为水”,而水不利则为毒,提示毒邪与微循环障碍、代谢产物堆积相关。毒寓于邪,毒随邪入,毒邪与炎症反应、病理损伤又直接关联。结合上述理论,“毒邪”可定义为机体在缺血、缺氧等应激下产生的病理产物,具有氧化性、促炎性、代谢毒性等特征,可直接损伤“脑络”。

1.3 毒损脑络理论与 CIRI 的病理过程相通 CIRI 的病理生理过程复杂,涉及多种不同的机制,包括氧化应激、炎症、细胞内 Ca^{2+} 过载、线粒体功能障碍、细胞凋亡和兴奋性氨基酸毒性,这些因素相互关联并相互作用,以最终引起神经细胞死亡和神经功能障碍^[5-6]。

《金匱要略·血痹虚劳病脉证并治》:“内有干血,肌肤甲错”,其“瘀毒”与脑缺血再灌注后 mtDNA-TLR9/NLRP3 炎症轴激活高度契合。研究表明,mtDNA 作为损伤相关分子模式,可通过 TLR9-STING 通路驱动小胶质细胞 NLRP3 炎症小体组装,释放 IL-1 β 及 gasderminD 介导的神经元焦亡^[7-11],此过程与“瘀毒阻滞脑络”的病机描述一致。活血解毒中药如丹参、川芎可通过抑制 NLRP3/Caspase-1 通路减少炎性损伤^[12-13],体现“化瘀以解毒”的治疗思想。“热盛则毒生,毒聚则络损”,现代研究证明热毒与氧化应激相关,脑缺血再灌注时,Nrf2/ARE 通路抑制加剧氧化损伤^[14],而清热解毒药如黄芩苷^[15],可激活 Nrf2,上调 HO-1、NQO1 等抗氧化酶表达。《伤寒论》记载“阳明病,发热汗多者,急下之,宜大承气汤”,提示“浊毒”与肠道菌群紊乱、内毒素释放相关。脑缺血发生后,肠道屏障破坏可导致脂多糖入血,进而激活小胶质细胞释放 HMGB1,该蛋白与线粒体 DNA 协同激活 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路,研究证实^[16],以通腑解毒为治则的方剂大承气汤可通过降低血清 LPS、HMGB1 水平,发挥保护血脑屏障的作用。

2 线粒体自噬与 CIRI

2.1 线粒体自噬在 CIRI 中的双向作用 线粒体自噬通过清除受损线粒体,减少 ROS 释放和凋亡信号,是脑缺血再灌注后神经保护的关键机制^[17]。其在 CIRI 中具有“双刃剑”特性^[18],既可通过清除受损线粒体维持细胞稳态,也可能因功能调控失衡加重神经损伤,因此线粒体自噬功能在 CIRI 的病理过程中亦具有“双向作用”,即线粒体自噬不足和亢进,最终形成“毒愈盛-络愈损”恶性循环。

当线粒体自噬机制失调时,自噬不足可使受损线粒体堆积从而导致 ROS 和促炎因子(如 IL-1 β)释放,加剧炎症反应和神经元凋亡^[19],同时亦导致 ATP 生成减少,Na⁺/K⁺ 泵失效,细胞内离子失衡,进一步加重脑水肿和神经损伤^[20],此后自噬激活,自噬功能呈现亢进状态,可通过自噬性细胞死亡及钙超载与

MPTP 开放导致细胞凋亡。所以,线粒体自噬在脑络微环境中具有双向效应,在各个效应下纠正其功能状态使其平衡调控是神经保护的关键。

2.2 线粒体自噬在 CIRI 中的动态演变规律 基于 Rosenberg 等^[21-23]的双相血脑屏障开放模型以及随后对 LCN2 和 mirna 调控机制的时间过程研究的工作 3 阶段方案(早期 ≤ 6 h,中期 6~72 h,血脑屏障晚期 72 h),本研究将 CIRI 分期时间窗分为再灌注早期(0~6 h)、中期(6~72 h)、晚期(72 h~),理论研究上分别对应线粒体自噬功能激活不足、线粒体自噬功能过度亢进、线粒体自噬流阻断 3 个关键节点变化。

在 CIRI 早期,线粒体因缺氧、能量代谢障碍发生膜电位崩溃,本应触发 PINK1 蛋白在线粒体外膜的持续积累以启动线粒体自噬,但此时因微循环障碍、局部代谢环境紊乱,这一过程出现显著缺陷,表现为线粒体自噬功能不足。具体表现为局部缺氧诱导的 BNIP3 表达下调,PINK1 蛋白积累量不足,其磷酸化泛素分子的能力被抑制,导致 Parkin 蛋白无法有效被招募至线粒体外膜^[24]。即使少量 Parkin 被激活,其作为 E3 泛素连接酶对线粒体外膜蛋白的泛素化修饰也因“瘀毒”引发的早期氧化应激而效率低下^[25],进而无法正常募集自噬受体蛋白。受损线粒体因无法被及时清除而大量堆积,最终,细胞内 mtDNA、促炎因子等“毒邪”不断蓄积,形成“瘀毒-自噬不足-毒邪更盛”的病理循环,进一步加重脑络损伤。

再灌注中期,自噬过度激活引发显著病理转折,Parkin 蛋白持续介导的泛素化修饰导致功能正常的线粒体被错误清除,此过程伴随线粒体自噬通量异常升高。因线粒体功能障碍、氧化应激失控而大量堆积的 ROS 可直接激活 Beclin-1-PI3KC3 复合体,促使自噬体异常生成^[26],表现为 LC3-II/LC3-I 比值超过 2.0。此时过度自噬丧失保护性,不仅错误清除正常线粒体导致能量耗竭,还通过两条路径激活 Caspase-3:一是溶酶体释放的组织蛋白酶切割 Bid,引发线粒体细胞色素 c 释放并激活凋亡级联反应^[27];二是正常线粒体减少后,其对凋亡的抑制作用减弱,最终加剧神经元凋亡,形成“自噬亢进-损伤加重”的恶性循环。

再灌注晚期,一系列恶性循环下自噬-溶酶体系统崩溃,线粒体自噬流阻断。主要源于 TFEB 通路遭受深度抑制,使溶酶体膜通透性异常增加引发质子泵功

能障碍,进而导致组织蛋白酶等关键水解酶活性丧失。引发显著毒性物质蓄积现象^[28],降解的自噬体内持续包裹受损线粒体,不断释放活性氧(ROS)和线粒体 DNA(mtDNA),进而激活 Toll 样受体 9(TLR9)及其下游 NF- κ B 信号通路,最终诱发炎症风暴。同时严重耗竭的 ATP 储备促使神经元转向程序性死亡,表现为坏死性凋亡与焦亡两种死亡模式并存^[29]。

3 毒损脑络理论与线粒体自噬的关系

3.1 病机演变链条 瘀为毒损脑络病理基础,《灵枢·营卫生会》云:“血者,神气也”,强调血脉通利是神志清明的基础。瘀血阻滞脑络,清窍失养,则发为健忘、痴呆。瘀久蓄积化热蕴而成毒,《金匱要略心典》称“毒者,邪气蕴蓄不解之谓”,瘀血郁而化火,酿生“瘀毒”,其性暴烈,损伤络脉结构。毒邪损伤脑络,耗伤气血精髓,形成“因毒致虚”的恶性循环。《灵枢·海论》曰:“髓海不足,则脑转耳鸣……懈怠安卧”,指出脑髓失养为认知障碍的根本。毒损脑络后,精微不渗、神机失用,虚损进一步加重,形成“瘀-毒-虚”的病机演变链条。在此毒损脑络的生理病理变化中可与线粒体自噬调控关键节点相对应。分为自噬激活不足、过度亢进、自噬流阻断 3 个节点。

3.2 时序性演变规律与对应中医病机

3.2.1 线粒体自噬功能不足-瘀毒壅滞 瘀血阻滞脑络后,导致微循环障碍,局部脑组织缺氧,抑制缺氧诱导因子 HIF-1 α 的降解,其下游靶点 BNIP3 的表达在慢性缺氧中可能被表观遗传抑制造成线粒体自噬启动受阻^[30],线粒体自噬功能不足导致无法清除受损线粒体而进一步堆积,同时,细胞内 mtDNA、促炎因子等“毒邪”不断蓄积,瘀毒壅滞。

3.2.2 线粒体自噬功能亢进-毒盛酿热 病理产物进一步蕴积成毒,此时自噬水平因过度激活而表现亢进,毒盛酿热。其中涉及 ROS 堆积,激活 Beclin-1-PI3KC3 复合体,导致自噬体过度形成(LC3-II/LC3-I>2.0),此时过度自噬非保护性清除,而是通过激活 Caspase-3 加剧凋亡。坏死细胞释放的 mtDNA 等“毒邪”进一步激活炎症通路,形成“毒盛-自噬亢进-热象加重”的恶性循环。

3.2.3 自噬流阻断-虚损失充 线粒体功能障碍导致 ATP 合成减少,另外基础自噬水平的下降可导致受损线粒体累积,经过 AMPK 失活及 ULK1 磷酸化受阻无法启动自噬后^[31],ATP 的合成进一步减少,最后引发

细胞能量系统的崩溃,能量代谢衰竭,元气亏虚。

4 基于“毒损脑络”理论调控线粒体自噬减轻 CIRI

4.1 干预策略 复杂的病理过程变化及并发症的形成,导致 CIRI 研究仍待进一步探索,开发新的治疗策略来逆转 CIRI 应是未来研究重点^[32],目前研究 CIRI 中线粒体自噬串扰机制仍需进一步阐明,激活自噬还是抑制过度自噬,其中平衡难以通过一种治疗药物及方法把握,中医药因其多层次、多靶点、多机制的治疗特性,在治疗 CIRI 方面显示出了可发挥独特疗效的潜能。基于“毒损脑络”理论,根据线粒体自噬在 CIRI 中的双重效应及治疗时间窗,针对疾病不同阶段的自噬状态,可动态调整干预策略,达到打破恶性循环,重建正向调控的治疗方向,以“瘀-毒-虚”病机链条为纵轴,以“自噬不足-过度-崩溃”分子事件为横轴,将 CIRI 全程划分为易损期、进展期与修复期,实现“病机-治法-靶标”可验证闭环。

4.2 分期论治 在再灌注早期,促进线粒体适度自噬以保护性清除壅滞瘀毒,以破毒醒神、通络开窍为治法。具体表现为半身不遂,口舌歪斜,言语不利,常伴意识模糊,肢体强痉拘急,或伴有面赤气粗、口臭、大便秘结。舌质紫暗或有瘀斑、苔黄厚腻,脉弦数或滑数。临床症状以运动、语言、意识障碍为主。分子对接与体外重构实验表明,安宫牛黄丸中麝香酮与 GSK-3 β 结合自由能达 $-9.6 \text{ kcalmol}^{-1}$,促使 GSK-3 β Ser9 磷酸化后构象旋转 12° ,解除对 TFEB 的磷酸化抑制;TFEB 核转位半衰期由 18 s 缩短至 7 s,下游 LAMP1、CTSD 转录提升 2~3 倍,实现“破毒醒神”的单细胞级效应^[33]。并可通过促进 PINK1/Parkin 通路激活,加速受损线粒体清除^[34],并可提高 Cath-D 的表达水平,延长自噬过程在较高水平的持续时间,从而对神经细胞起到保护作用^[35]。临床研究表明,安宫牛黄丸可通过下调 TLR4/NF- κ B 水平,使炎症因子 IL-6 降低 45%,促进神经功能恢复^[36]。

中期慢性损伤时,以抑亢扶弱、调和枢机为治法,抑制过度自噬,避免自噬体过度形成,“毒”阻脑络,造成自噬性细胞死亡,形成能量耗竭与炎症风暴。具体表现为高热、烦躁不安或谵语,肢体抽搐,或伴有热毒损伤胃络,呕吐咖啡色胃内容物,津液耗伤以致尿少色黄。舌质红绛、苔黄燥或焦黑,脉洪数或细数。临床常见脑水肿导致颅内高压。研究表明,黄连素可下降 LC3-II/LC3-I 水平,提高神经元存活率^[37]。红景天苷

可通过提升 SOD2、PGC-1 α 水平,减低线粒体活性氧水平(mtROS),使 ATP 合成恢复至正常水平的 80%,血清 NADH 脱氢酶亚 6(ND6)回升^[38-39]。

晚期恢复阶段,以益髓充络、重建稳态为治疗原则,从而通过提升线粒体生物合成,维持线粒体自噬流畅通以加快线粒体的更新从而促进神经修复。临床表现为神疲乏力,肢体痿软,言语謇涩,反应迟钝,或伴随口角流涎,进食呛咳。舌淡胖、边有齿痕,苔白腻或剥脱,脉沉细无力或涩。NIHSS 评分常稳定在低水平但无改善趋势。研究表明,中药复方补阳还五汤在 MCAO 大鼠体内可以通过上调 SIRT1、PGC-1 α 的 mtDNA 的表达水平,促进线粒体生物发生进而减轻 CIRI^[40]。地龙蛋白通过降低 TGF- β 、Smad3 抑制纤维化,扩展线粒体分布网,两者协同共同达到促进溶酶体生成,保障新生线粒体质量控制^[41]。

5 结语

在缺血性脑卒中的治疗中,目标是消除中风的病因,通过恢复血管通畅和改善血流来减少脑损伤。不过,由于治疗时机的限制,许多治疗方法的效果并不理想,且血管再通可能引起的 CIRI 对患者的生存质量构成了额外的负担。线粒体自噬的异常可导致病理性物质的积累,从而使脑血管受损渗灌功能失调,这是 CIRI 发生发展的一个重要病理因素,其功能失调病理生理机制与中医理论中的“毒损脑络”相吻合。

目前,关于增强线粒体自噬在 CIRI 病理过程中的积极作用的医学证据和药物策略尚待进一步拓展研究。神经保护类药物的开发对于临床治疗具有重大的意义和价值。中医药因其多层次、多靶点、多机制的治疗特性,在治疗 CIRI 方面显示出了可发挥独特疗效的潜能。尽管如此,中医药在 CIRI 治疗方面的研究大多还处于起步阶段,临床治疗的研究相对缺乏。此外,中药复方和单药的活性成分复杂,且它们之间的相互作用尚不明确,这增加了识别有效成分的难度,限制了对中医药如何通过调节线粒体自噬来治疗 CIRI 的深入理解。

因此本文初步从微观角度下探讨基于“毒损脑络”理论理解线粒体自噬与 CIRI 关系。尽管本研究目前仍处于理论探索阶段,部分机制阐释尚需更精准的实验数据支撑,存在一定的研究广度与深度的平衡空间,且三期分治理论需综合评估临床症状以辨证论治,患者体质及发病原因均可对病程变化产生不同影

响,但研究初步构建了“毒损脑络-线粒体自噬失衡”双向循环假说,为CIRI的病理机制研究提供了全新的理论视角;同时,基于这一理论框架初步建立的“分期论治”干预策略,将中医“瘀-毒-虚”病机与线粒体自噬“不足-过度-崩溃”分子事件同步映射,实现“何时激、何时抑、何时补”的精准时序干预,针对性地衔接了不同病理阶段的核心矛盾,为后续实验验证与临床转化奠定了方向性基础。后续研究将聚焦理论假说的关键节点,通过细胞与动物实验明确核心分子机制及干预靶点的有效性,进一步提升研究的严谨性与应用价值。

综上所述,在微观视角下,本文基于“毒损脑络”理论系统探讨了线粒体自噬在CIRI中的双向调控作用及其时序演变规律。研究揭示,CIRI的病理本质与“毒损脑络”病机高度契合,线粒体自噬的失衡:无论是功能不足导致的“瘀毒壅滞”,还是功能亢进引发的“毒盛酿热”,抑或晚期自噬流阻断所致的“虚损落空”,均在微观层面体现为线粒体质量控制的失调与脑络微环境的破坏。本文创新性地构建了“毒损脑络-线粒体自噬失衡”双向循环假说,并将中医“瘀-毒-虚”病机演变与线粒体自噬“不足、过度、崩溃”的分子事件动态映射,提出了“分期论治”的中医干预策略,即“破毒醒神、抑亢扶弱、益髓充络”。该研究不仅在理论层面深化了对“毒损脑络”现代生物学内涵的理解,也为CIRI的时序精准治疗提供了中西医结合的新范式,为后续实验验证与临床转化奠定了理论基础。

参考文献:

- [1] LI A,GAO M,LIU B,et al. Mitochondrial autophagy: molecular mechanisms and implications for cardiovascular disease[J]. *Cell Death & Disease*,2022,13(5):444.
- [2] WU M,GU X,MA Z. Mitochondrial quality control in cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Molecular Neurobiology*,2021,58(10):5253-5271.
- [3] SUN X,LIU H,SUN Z,et al. Acupuncture protects against cerebral ischemia-reperfusion injury via suppressing endoplasmic reticulum stress-mediated autophagy and apoptosis[J]. *Molecular Medicine (Cambridge, Mass.)*,2020,26(1):105.
- [4] 王永炎. 关于提高脑血管疾病疗效难点的思考[J]. *中西医结合杂志*,1997(4):195-196.
- [5] DATTA A,SARMAH D,MOUNICA L,et al. Cell death pathways in ischemic stroke and targeted pharmacotherapy[J]. *Translational Stroke Research*,2020,11(6):1185-1202.
- [6] CAMPBELL B C V,DE SILVA D A,MACLEOD M R,et al. Ischaemic stroke[J]. *Nat Rev Dis Primers*,2019,5:70.
- [7] XIAN H,WATARI K,SANCHEZ-LOPEZ E,et al. Oxidized DNA fragments exit mitochondria via mPTP- and VDAC-dependent channels to activate NLRP3 inflammasome and interferon signaling[J]. *Immunity*,2022,55(8):1370-1385.
- [8] KIM S K,PARK K Y,CHOE J Y. Toll-like receptor 9 is involved in NLRP3 inflammasome activation and IL-1 β production through monosodium urate-induced mitochondrial DNA[J]. *Inflammation*,2020,43(6):2301-2311.
- [9] SWANSON K V,DENG M,TING J P. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics[J]. *Nature Reviews: Immunology*,2019,19(8):477-489.
- [10] SHIMADA K,CROTHER T R,KARLIN J,et al. Oxidized mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis[J]. *Immunity*,2012,36(3):401-414.
- [11] HUANG Y,XU W,ZHOU R. NLRP3 inflammasome activation and cell death[J]. *Cellular & Molecular Immunology*,2021,18(9):2114-2127.
- [12] 谭惠中,刘竹喧,唐洁,等. 丹参多酚酸 B 通过 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 通路抑制 OGD 诱导海马神经元焦亡的分子机制研究[J]. *湖南中医药大学学报*,2025,45(4):638-646.
- [13] ZHAO T,FU Y,SUN H,et al. Ligustrazine suppresses neuron apoptosis via the Bax/Bcl-2 and caspase-3 pathway in PC12 cells and in rats with vascular dementia[J]. *IUBMB life*,2018,70(1):60-70.
- [14] SUN Y,YANG X,XU L,et al. The role of Nrf2 in relieving cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Current Neuropharmacology*,2023,21(6):1405-1420.
- [15] HUANG Z,GUO L,HUANG L,et al. Baicalin-loaded macrophage-derived exosomes ameliorate ischemic brain injury via the antioxidative pathway[J]. *Materials Science & Engineering. C, Materials for Biological Applications*,2021,126:112123.
- [16] DING J,CUI X,LIU Q. Emerging role of HMGB1 in lung diseases: friend or foe[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*,2017,21(6):1046-1057.
- [17] LONATI E,CORSETTO P A,MONTORFANO G,et al.

- Lipid reshaping and lipophagy are induced in a modeled ischemia-reperfusion injury of blood brain barrier[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(15): 3752.
- [18] 黎观华, 马月辉, 周哲屹. 中药调控线粒体自噬治疗脑缺血再灌注损伤的研究现状[J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(15): 2273-2277.
- [19] LU Y, LI Z, ZHANG S, et al. Cellular mitophagy: mechanism, roles in diseases, and small molecule pharmacological regulation[J]. *Theranostics*, 2023, 13(2): 736-766.
- [20] MA Y, WANG X, LI Y, et al. Mechanisms associated with mitophagy and ferroptosis in cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Journal of Integrative Neuroscience*, 2025, 24(3): 26458.
- [21] ROSENBERG G A, YANG Y. Vasogenic edema due to tight junction disruption by matrix metalloproteinases in cerebral ischemia[J]. *Neurosurgical Focus FOC*, 2007, 22(5): 1-9.
- [22] CAI L Y, YUAN Y, HUANG H, et al. Mechanism of LCN2 in cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Front Neurosci*, 2025, 19: 1536055.
- [23] NEAG M A, MITRE A O, BURLACU C C, et al. miRNA involvement in cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 901360.
- [24] LAZAROU M, SLITER D A, KANE L A, et al. The ubiquitin kinase PINK1 recruits autophagy receptors to induce mitophagy[J]. *Nature*, 2015, 524(7565): 309-314.
- [25] MUKHERJEE R, CHAKRABARTI O. Ubiquitin-mediated regulation of the E3 ligase GP78 by MGRN1 in trans affects mitochondrial homeostasis[J]. *Journal of Cell Science*, 2016, 129(4): 757-773.
- [26] LIU Y, CHEN X, ZHAO Y, et al. Small cytosolic double-stranded DNA represses cyclic GMP-AMP synthase activation and induces autophagy[J]. *Cell Reports*, 2023, 42(8): 112852.
- [27] ESKANDARI E, EAVES C J. Paradoxical roles of caspase-3 in regulating cell survival, proliferation, and tumorigenesis [J]. *The Journal of Cell Biology*, 2022, 221(6): e202201159.
- [28] FRANCO-JUÁREZ B, CORONEL-CRUZ C, HERNÁNDEZ-OCHOA B, et al. TFEB: Beyond its role as an autophagy and lysosomes regulator[J]. *Cells*, 2022, 11(19): 3153.
- [29] LU P, ZHENG H, MENG H, et al. Mitochondrial DNA induces nucleus pulposus cell pyroptosis via the TLR9-NF- κ B-NLRP3 axis[J]. *Journal of Translational Medicine*, 2023, 21(1): 389.
- [30] HE C, LU S, WANG X Z, et al. FOXO3a protects glioma cells against temozolomide-induced DNA double strand breaks via promotion of BNIP3-mediated mitophagy[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2021, 42(8): 1324-1337.
- [31] IORIO R, CELENZA G, PETRICCA S. Mitophagy: molecular mechanisms, new concepts on parkin activation and the emerging role of AMPK/ULK1 axis[J]. *Cells*, 2023, 11(1): 30.
- [32] TOZIH M, SHADEMAN B, YOUSEFI H, et al. Melatonin: a promising neuroprotective agent for cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2023, 15: 1227513.
- [33] ZHANG S, JIANG X, WANG Y, et al. Protective effect of An-Gong-Niu-Huang Wan pre-treatment against experimental cerebral ischemia injury via regulating GSK-3 β /HO-1 pathway[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 640297.
- [34] ZHANG Y, CAO M, WU Y, et al. Improvement in mitochondrial function underlies the effects of ANNAO tablets on attenuating cerebral ischemia-reperfusion injuries[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2019, 246: 112212.
- [35] 廖远生, 谢敏, 高丽丽, 等. 基于脑出血后细胞自噬探讨安宫牛黄丸的神经保护机制[J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(2): 268-270.
- [36] 颜俊文, 陈澜, 王艳英, 等. 安宫牛黄丸对大鼠脑缺血再灌注损伤和脑外伤的保护作用[J]. *遵义医学院学报*, 2017, 40(3): 249-253.
- [37] 丁实, 赵学荣, 赵亮, 等. 黄连素通过 B 细胞淋巴瘤-2/自噬相关基因复合体抑制自噬减轻脑缺血再灌注损伤的研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(9): 1094-1097.
- [38] 刘洁. 红景天苷在大鼠脑缺血再灌注损伤中的抗炎作用及机制研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2022.
- [39] 周林甫, 石亚军, 焦亚楠, 等. 红景天苷对大鼠脑缺血再灌注氧化应激损伤的保护作用[J]. *神经解剖学杂志*, 2018, 34(5): 561-566.
- [40] XU Y, CHEN B, YI J, et al. Buyang Huanwu Decoction alleviates cerebral ischemic injury through modulating caveolin-1-mediated mitochondrial quality control [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2023, 14: 1137609.
- [41] 王晓敏, 申坤, 刘婷婷, 等. 鲜广地龙纯化蛋白的制备及其体外抗肺纤维化活性评价[J]. *南方医科大学学报*, 2022, 42(4): 577-583.

(收稿日期: 2025-09-06)