中医药干预线粒体动力学在卒中后认知障碍中的作用机制*

万俊[1,2]，白艳杰[1]，孙可心[1,2]，肖雨倩[1,2]，王岩[1]，陈淑颖[1,2]，陈丽敏[1,2]

1. 河南中医药大学第一附属医院，河南 郑州 450000；2. 河南中医药大学康复医学院，河南 郑州 450046

摘要：线粒体动力学通过抑制细胞程序性死亡、调节内质网应激和钙稳态、抑制神经炎症、提高神经可塑性以及调节自噬等病理生理机制参与脑卒中后认知障碍（post－stroke cognitive impairment，PSCI）的发生发展。维持线粒体动力学稳态可以显著改善脑卒中后患者的认知功能。中药单体如白藜芦醇、黄芪甲苷Ⅳ可通过调控线粒体融合蛋白，减轻氧化应激，保护神经元免受损伤。中药复方和制剂如参麻益智方、四君子丸等可通过调节线粒体动力学平衡，提高认知功能。传统疗法如电针、艾灸可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶 α1/过氧化物酶体增殖受体 γ 共激活因子－1α 通路和调控线粒体动力学相关蛋白，改善海马区线粒体功能稳态，增强学习记忆能力。

关键词：脑卒中；线粒体动力学；认知障碍；药物治疗；内质网应激
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.02.045
中图分类号：R255.2　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2025)02－0274－09

Action Mechanism of Traditional Chinese Medicine Intervention in Mitochondrial Dynamics in Poststroke Cognitive Impairment

WAN Jun[1,2]，BAI Yanjie[1]，SUN Kexin[1,2]，XIAO Yuqian[1,2]，WANG Yan[1]，CHEN Shuying[1,2]，CHEN Limin[1,2]

1. The First Affiliated Hospital to Henan University of Chinese Medicine，Zhengzhou Henan China 450000；2. Rehabilitation Medicine School of Henan University of Chinese Medicine，Zhengzhou Henan China 450046

Abstract：Mitochondrial dynamics is involved in the development of post－stroke cognitive impairment (PSCI) through pathophysiological mechanisms such as inhibition of programmed cell death，modulation of endoplasmic reticulum stress and calcium homeostasis，suppression of neuroinflammation，enhancement of neuroplasticity function，and regulation of autophagy. Maintaining mitochondrial dynamics homeostasis can significantly improve cognitive function in post－stroke patients. Chinese medicine monomers such as resveratrol and astragaloside IV can attenuate oxidative stress and protect neurons from damage by regulating mitochondrial fusion proteins. Chinese herbal compounds and preparations such as Shenma Yizhi Formula and Sijunzi Pill may improve cognitive function by regulating the balance of mitochondrial dynamics. Traditional therapies such as electroacupuncture and moxibustion can improve mitochondrial functional homeostasis in the hippocampus and enhance learning and memory by activating the AMPKα1/PGC－1α pathway and modulating mitochondrial dynamics－related proteins.

Key words：stroke；mitochondrial dynamics；cognitive impairment；pharmacotherapy；endoplasmic reticulum stress

脑卒中后认知障碍（post－stroke cognitive impairment，PSCI）是缺血性卒中的常见后遗症，也是导致长期残疾和生活质量下降的主要原因[1]，指在卒中事件发生后 6 个月内出现的以轻度认知功能下降为主要特征的一系列综合征[2]。据统计，我国脑卒中的发病率较高，其中约有 1/3 的脑卒中患者会经历卒中后认知障碍[3]。这不仅严重影响国民幸福指数，也为患者家庭和社会带来沉重负担。缺血性

*基金项目：河南省中医药拔尖人才培养项目专项课题项目（2022ZYBJ07）；河南省中医药传承与创新人才工程（仲景工程）中医药学科拔尖人才项目（CZ0237－08）；河南省中医药科学研究专项重点课题项目（20－21ZY1009）；河南省科技攻关计划项目（222102310529）；河南省卫生健康委员会国家中医临床研究基地科研专项项目（2022JDZX005）

脑卒中及其继发性脑损伤的病理生理机制非常复杂，主要涉及炎症、神经元凋亡和坏死、自噬、活性氧（reactive oxygen species，ROS）的产生以及线粒体功能障碍等方面[4]。线粒体是高度动态的双膜细胞器，是为细胞提供能量的重要场所，在心肌细胞、神经元等代谢旺盛的细胞中数目较多[5]。线粒体质量控制主要包括线粒体动力学、线粒体自噬和线粒体生物发生[6]。其中线粒体动力学通过调节细胞程序性死亡、内质网应激、钙稳态、神经炎症、神经可塑性以及线粒体自噬等各种机制在 PSCI 的发生发展中起着重要作用，但其具体作用方式尚不清楚，仍需进一步探索。研究发现，当敲除小鼠海马体和大脑皮层中的神经元线粒体融合蛋白时，小鼠海马区出现线粒体形态变化以及炎症反应，随着时间推移，线粒体裂变和融合平衡破坏，最终导致海马 CA1 区神经元丢失，影响小鼠的认知功能[7]。因此，本综述将线粒体动力学在 PSCI 中的作用机制和干预方法进行归纳总结，以期为 PSCI 的临床研究和治疗方法提供新的方向。

1　线粒体动力学

1.1　线粒体动力学的概述　根据细胞的需要，线粒体在细胞中不断进行分裂、融合与转运，达到其网络结构稳定的动态变化，并不断为细胞提供动力的过程称为线粒体动力学[8]。维持线粒体动力学稳态在大脑神经元生长发育过程中至关重要，一旦出现线粒体融合、分裂异常或功能障碍都将打破线粒体动力学平衡，导致神经细胞内正常生理机制紊乱，引发脑损伤[9]。此外，线粒体通过裂变和融合过程改变其形态、数量以维持自身功能。融合连接邻近的去极化线粒体并混合其内容物以维持正常线粒体膜电位，相反裂变将受损的线粒体从完好的线粒体中分离出来进行自噬，而完好的线粒体再次进行融合，就这样不断循环转运共同维持线粒体动力学稳态[10]。目前，人们普遍认为抑制线粒体分裂，促进线粒体融合有利于神经细胞的发育。维持线粒体动力学稳态在神经细胞的生长发育和机体的调控中发挥重要作用。

1.2　线粒体动力学分子机制　线粒体动力学主要包括线粒体的融合与裂变，而线粒体的融合与裂变由一组与动力相关的调控蛋白（线粒体分裂蛋白和线粒体融合蛋白）共同调控[11]。

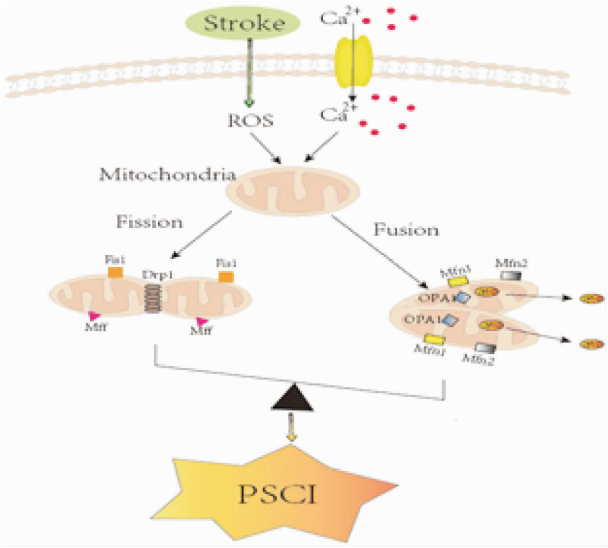
1.2.1　线粒体分裂及其相关蛋白　线粒体裂变只发生在线粒体外膜，其调控蛋白包括动力相关蛋白 1（dynamin－related protein 1，Drp1）、线粒体裂变蛋白 1（fission 1，Fis1）和线粒体裂变因子（mitochondrial fission factor，Mff）[12]。线粒体裂变是将线粒体分裂成两个大小不等的子线粒体。其中，Drp1 是线粒体分裂的关键蛋白，在线粒体外膜上聚集形成螺旋状并水解三磷酸鸟苷（guanosine triphosphate，GTP）导致构象变化，之后螺旋压实导致线粒体收缩，与微管结合后从细胞质转移到线粒体中并停靠在外膜上的适配器 Fis1 上，此时内质网和肌动蛋白合作并驱动 Drp1 蛋白收缩直至引起线粒体裂变[13]。磷酸化对 Drp1 的激活或抑制起着重要修饰作用，最常见的是丝氨酸 616（Ser616）和丝氨酸 637（Ser637），Drp1－Ser637 位点的磷酸化抑制线粒体裂变，而 Drp1－Ser616 位点的磷酸化可诱导线粒体裂变发生[14]。

Fis1 是酵母 Fis1p 的同源蛋白，定位于线粒体外膜上。此外，Fis1 作为唯一的 Drp1 招募因子，参与许多依赖裂变的过程。当细胞受到外界刺激时，Fis1 募集大量 Drp1 并定位于线粒体外膜，破坏线粒体网络结构引起线粒体裂变并释放细胞色素 C（cytochrome－C，cyt－C），最终导致细胞凋亡[15]。Mff 和 Fis1 一样都是锚定在线粒体外膜的蛋白，在线粒体和过氧化物酶体的组成及诱导裂变的保守膜裂变途径中发挥作用[16]。有研究证实，Mff 是 Drp1 线粒体募集的重要因子，当受到外源性刺激时，Mff 过表达诱导 Drp1 的线粒体募集引起线粒体发生裂变[17]。

1.2.2　线粒体融合及其相关蛋白　线粒体融合是一个多步骤的过程，依次发生外线粒体膜和内线粒体膜融合事件[18]。线粒体融合主要依靠线粒体融合蛋白发挥作用。线粒体融合蛋白主要包括线粒体融合蛋白 1（mitofusin 1，Mfn1）、线粒体融合蛋白 2（mitofusin 2，Mfn2）和视神经萎缩因子 1（opticatrophy 1，OPA1）[19]。其中 OPA1 除了参与线粒体融合外，在维持线粒体内膜的结构组织和完整性方面也发挥重要作用[20]。在线粒体中 OPA1 的表达经过选择性剪接和蛋白酶水解处理产生多种变体形式，即膜结合的 long－OPA1（L－OPA1）和可溶性的 short－OPA1（S－OPA1）[21]。Wang 等[22] 发现，线粒体形

态对 L－OPA1 与 S－OPA1 的比例高度敏感，L－OPA1 和 S－OPA1 之间的平衡决定了线粒体内膜结构和功能的完整性[8]。当 OPA1 发生突变时，就会造成严重的线粒体功能障碍[23]。总之，OPA1 具有介导线粒体内膜融合、调节嵴形态以及维持呼吸链功能的作用。

此外，Mfn1 和 Mfn2 也是线粒体融合的关键蛋白，共同协调线粒体外膜的融合。在相邻线粒体之间，MFN 蛋白能够连接和增加相邻线粒体之间的表面接触，通过其疏水区的 HR2 结构域与相邻线粒体外膜上的 HR2 结构域相互作用形成 Mfn1/2 同源二聚体或 Mfn1/2 异源二聚体，随后 GTP 水解驱动 MFN 蛋白寡聚体的构象变化，最终介导线粒体外膜融合[24]。形态学研究显示，当 Mfn2 发生突变时，线粒体形态发生肿胀、变性，引起线粒体功能障碍。若 Mfn1 和 Mfn2 都缺失，将会出现线粒体碎片化，影响线粒体融合[25]。线粒体动力学分子机制见图 1。



注：Stroke = 脑卒中；ROS = 活性氧；Mitochondria = 线粒体；Fission = 分裂；Fusion = 融合；Fis1 = 线粒体裂变蛋白 1；Drp1 = 动力相关蛋白 1；Mff = 线粒体裂变因子；Mfn1 = 线粒体融合蛋白 1；Mfn2 = 线粒体融合蛋白 2；OPA1 = 视神经萎缩因子 1；cyt－C = 细胞色素 C；PSCI = 脑卒中后认知障碍。

图 1　线粒体动力学分子机制图

2　线粒体动力学及其相关蛋白与 PSCI 的关系

线粒体动力学的平衡主要由线粒体分裂蛋白和线粒体融合蛋白共同维持。当机体出现缺血性脑卒中时，细胞外的 Ca^{2+} 大量内流造成细胞内钙超载同时引发 ROS 的大量释放，此时线粒体融合蛋白 OPA1 将 cyt－C 从低聚物门控的嵴中释放出来，最终导致海马区线粒体动力学紊乱和线粒体活性改变，严重损伤机体的认知功能[26]。

2.1　线粒体动力学抑制细胞程序性死亡　细胞程序性死亡就是细胞凋亡过程，主要由促凋亡蛋白和抗凋亡蛋白共同调控。线粒体动力学是启动细胞凋亡的核心条件，异常的线粒体融合和裂变可诱导细胞凋亡过程。其中线粒体融合能够抑制细胞凋亡，而线粒体裂变参与细胞凋亡的发生[27]。脑卒中后，促凋亡和抗凋亡蛋白正向调节或负向调控线粒体外膜透化，诱导多种线粒体膜内空间蛋白释放，最终导致半胱天冬酶激活并诱导神经元死亡[28]。研究发现，脑缺血再灌注损伤后诱导 OPA1 在 S1 位点的切割，以 GTPase 依赖性方式加重神经元线粒体碎裂和损伤，当恢复 L－OPA1 结构完整性后，机体通过抑制神经元凋亡和保留线粒体功能减轻大鼠急性缺血性脑卒中损伤[29]。当敲低 OPA1 时，褪黑素补充剂通过激活 Yap－Hippo 途径逆转了由缺血再灌注损伤诱导的线粒体凋亡，进而改善认知功能[30]。除此之外，Mfn1、Mfn2 在 PSCI 后出现的细胞凋亡过程中同样发挥关键作用。研究发现，细胞凋亡相关蛋白 2（Bcl－2）家族中 Bcl－xL 和 BaxH5 在神经细胞中高表达同时降低 Mfn1 和 Mfn2 的迁移率，诱导健康神经细胞中大量的线粒体碎裂，扰乱线粒体动力学稳态[31]。βⅡPKC 是蛋白激酶 C 的一种亚型，在线粒体外膜上积累并与 Mfn1 作用参与脑卒中后海马区神经元凋亡，阻断 Mfn1－βⅡPKC 相互作用后可通过 Sirt3 调节线粒体动力学稳态[32]。Peng 等[33]发现，在缺氧条件下海马神经元中 Mfn2 下调，造成线粒体融合异常，当 Mfn2 过表达时可以减弱缺氧诱导的神经元凋亡，提高机体的认知能力。

Wang 等[34]通过体内研究证明，高剂量的丙泊酚通过抑制 Drp1－Ser637 磷酸化以及 Drp1－Ser637 和 Fis1 的易位组合调控线粒体凋亡途径，改善海马神经元功能。同时 β 淀粉样蛋白诱导的 Drp1 通过 Akt 活化磷酸化促进线粒体过度裂变，导致神经元凋亡。经 Mdivi－1 抑制后有效防止 β 淀粉样蛋白诱导的 ROS 产生和线粒体膜电位的破坏，提高脑卒中后机体的学习记忆能力[35]。这说明

Drp1 可通过改变磷酸化过程导致线粒体裂变异常，进而影响 PSCI 的恢复。微囊藻毒素 - 亮氨酸 - 精氨酸通过激活 Drp1 和 Mff 诱导线粒体裂变导致海马神经元细胞凋亡，加重脑损伤[36]。此外，Omi/HtrA2 是丝氨酸蛋白酶家族的成员，与维持线粒体完整性密切相关并参与脑卒中后介导的细胞凋亡。有研究发现，缺血性脑卒中后 Omi/HtrA2 从线粒体转移到细胞质中，导致半胱天冬酶 - 3 的活化和细胞凋亡蛋白 X 抑制剂的降解，采用 Omi/HtrA2 的特异性抑制剂 ucf - 2 治疗可抑制 Omi/HtrA2 的胞质易位和半胱天冬酶的表达维持线粒体完整性[37-38]。由此可见，缺血性卒中后神经元线粒体动力学受到干扰，严重损伤线粒体功能，不利于 PSCI 的改善。

2.2　线粒体动力学调控内质网应激和钙稳态　内质网是协调细胞 Ca^{2+} 信号传导和蛋白质合成的关键细胞器，而线粒体是 Ca^{2+} 的储存库，内质网 - 线粒体链允许内质网中的肌醇 1，4，5 - 三磷酸受体与线粒体钙单向转运复合物紧密耦合，通过与 Mfn1/Mfn2 相互作用来维持细胞质内 Ca^{2+} 低水平状态[39]。脑卒中后，线粒体功能障碍伴随 ROS 生成增加可引起内质网应激，随后 Ca^{2+} 从内质网释放进入细胞质中通过 Ca^{2+} 单向转运体运输到线粒体基质，线粒体中 Ca^{2+} 增多引起钙超载[40]。钙超载是造成 PSCI 的关键致病因素，Ca^{2+} 平衡紊乱可诱发脑卒中及一系列继发性损伤。因此，维持 Ca^{2+} 稳态可能是治疗 PSCI 的新靶点。研究发现，线粒体连接状态与蛋白质磷酸酶 2 及其亚基（PP2A/Bβ2）介导的 Drp1 去磷酸化在确定脑缺血性损伤的严重程度中起着关键作用。在功能方面，Bβ2 缺失和维持 Drp1 - Ser637 磷酸化都可改善线粒体呼吸功能，调节 Ca^{2+} 体内平衡[41]。当缺乏线粒体 A 激酶锚定蛋白 1 时，电子传递链的复合物Ⅱ失调导致蛋白激酶 A 位点 Drp1 - Ser637 磷酸化丧失，进而影响钙稳态[42]。这些结果说明，通过维持呼吸链功能、调节 Ca^{2+} 转运可阻碍 Drp1 依赖性线粒体裂变，保护神经元免受损伤。更多融合的线粒体具有更高的 Ca^{2+} 缓冲能力，当敲低 Mfn2 时，阻断了 Ca^{2+} 由内质网到线粒体基质的转运，加重脑卒中及其继发性损伤[43]。由此可见，在缺血性脑卒中后维持 Ca^{2+} 稳态、抑制线粒体融合分裂异常可有效缓解 PSCI 的发生发展。

2.3　线粒体动力学调节神经炎症和神经可塑性　脑卒中后常诱导线粒体动力学紊乱，通过调节神经元活性和提高神经突触可塑性影响认知功能。在小鼠大脑中敲除 Mfn2 导致小鼠海马体和皮层的线粒体破碎，8 周后海马区星形胶质细胞和小胶质细胞活化增加，出现神经炎症反应并导致细胞凋亡[44]。Jiang 等[7]敲除小鼠海马区和皮层中的 Mfn2 以中断线粒体融合，其结果验证了上述报道，线粒体出现碎片化以及功能障碍，小鼠记忆能力降低。这说明敲除线粒体融合蛋白打破了线粒体动力学稳态，可影响机体的认知功能。此外，由于线粒体氧化磷酸化和形态的改变，神经元树突随时间的推移而退化，轴突呈局灶性肿胀，影响神经元突触功能。但这种现象能通过 Mfn1 或 Mfn2 的表达得以改变[45]。

研究表明，Drp1 介导的线粒体过度裂变通常伴随着强烈的炎症反应。当 Drp1 引起线粒体过度裂变时，呼吸链功能受损、ROS 大量释放，最终凋亡通路被激活，进而增加 cyt - C 的释放，引起炎症反应[46]。Drp1 还可介导机体代谢紊乱并抑制线粒体谷胱甘肽的表达以及自由基清除过程，导致 ROS 进一步增加，加剧线粒体功能损伤[47]。在脑缺血再灌注损伤模型中，Mdivi - 1 抑制 Drp1 活性可显著降低脑梗死小鼠的梗死体积，减弱谷氨酸兴奋毒性，保护海马神经元免受损伤并有效改善 PSCI[48]。研究发现，粒细胞集落刺激因子可促进卒中后神经发生和血管生成。在双侧颈总动脉闭塞模型中，G - CSF 通过降低促凋亡蛋白和线粒体分裂蛋白的表达量减少神经元变性并增加脑缺血后的神经可塑性，提高脑损伤后的记忆能力[49]。Gao 等[50]发现，当敲除 PINK1 时，脑卒中模型小鼠表现出有缺陷的树突棘成熟和长期突触增强减弱，通过激活 Drp1 - Ser616 磷酸化可改善神经元突触可塑性功能。综上所述，维持线粒体动力学稳态可以通过抑制神经炎症、提高突触可塑性功能，进而改善脑卒中后学习记忆能力。

2.4　线粒体动力学调控自噬　自噬是一种降解错误折叠蛋白质和受损细胞器的过程。脑缺血时，适度的线粒体自噬可能增加线粒体能量，对海马神经元有一定的保护作用，但过度分裂可引起线粒体高度自噬，损害海马神经元[51]。自噬 - 溶酶体途径损伤引起的线粒体功能障碍是导致缺血性脑卒中的重

要原因。PINK1/Parkin 信号通路是调控线粒体自噬的关键途径,控制着体内线粒体分裂和融合之间的平衡。脑卒中后,过氧亚硝酸盐将 Drp1 募集到受损线粒体诱导 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬激活,注射亚硝酸盐分解催化剂后显著逆转了此过程[52]。Zhang 等[53]通过设计细胞实验证实了上述研究,发现脑卒中后线粒体自噬标志物 PINK1、Parkin 和线粒体分裂蛋白 Drp1 易位到线粒体中介导线粒体自噬激活,加重海马区神经元损伤。Yu 等[54]通过体外研究表明,线粒体钙单向转运蛋白抑制剂 Ru360 可通过减少线粒体裂变,调节氧糖剥夺/再灌注诱导的细胞自噬,从而保护神经细胞免受损伤。此外 Drp1 还可以与 β 淀粉样蛋白相互作用阻碍自噬体清除神经元中受损的线粒体和其他细胞碎片,加重认知障碍[55]。Zhang 等[56]发现,Fis1 过表达时可促进线粒体裂变并参与自噬过程,当其缺失时会引起线粒体自噬异常。除了线粒体分裂异常可以诱发线粒体自噬外,线粒体融合障碍也会抑制自噬途径阻碍认知功能的恢复。Peng 等[57]发现,Mfn2 下调通过抑制自噬体与溶酶体的融合保护神经元免受损伤。此外,PINK1/Parkin 可泛素化 Mfn2 并放大其生物学效应。泛素化 Mfn2 通过加速蛋白酶体降解抑制线粒体融合,导致线粒体碎片化并促进线粒体自噬,诱导脑卒中后不同程度的认知障碍。由此可知,抑制线粒体分裂、促进线粒体融合可以通过调控自噬途径保护脑组织。虽然自噬在 PSCI 中的具体作用机制还不是很清楚,但是根据上述分析得知通过维持线粒体动力学稳态适度调控线粒体自噬途径,可以有效改善脑卒中后认知功能。

3　中医靶向线粒体动力学相关蛋白治疗 PSCI

3.1　中药单体及复方制剂　随着生活条件的提升,脑卒中后认知障碍的发病率不断升高,对 PSCI 的发病机制与防治的研究也逐渐成为热点,受到医学界专家和学者的广泛关注。其中中药治疗 PSCI 发挥了重要作用(表 1)。

表 1　中药复方及单体治疗 PSCI 相关研究

中药复方及单体	作用机制	参考文献
白藜芦醇	Mfn1 表达量上调,ROS 表达量下调,抑制细胞凋亡	[58]
黄芪甲苷	增强了 PKA 和 CREB 磷酸化	[59]
七叶皂苷	激活 PINK1/Parkin 途径,抑制线粒体自噬和凋亡	[60]
槲皮素	抑制线粒体自噬相关蛋白表达,平衡线粒体动力学稳态	[61]
参麻益智方	维持线粒体结构和能量代谢,抑制炎症反应	[62]
四君子丸	上调 OPA1、Mfn1 表达,下调 Drp1 表达	[63]
补阳还五汤	下调 Drp1、Fis1 和 cyt－C 的表达,抑制细胞凋亡	[64]
丹红注射液	上调 OPA1、Mfn1 和 Mfn1 表达,下调 Drp1 表达	[65]

注:Mfn1 = 线粒体融合蛋白 1;ROS = 活性氧;PKA = 蛋白激酶 A;CREB = 环 AMP 反应元件结合蛋白;MTFP1 = 线粒体分裂加工蛋白 1;mPTP = 线粒体通透性转换孔;OPA1 = 视神经萎缩因子 1;Drp1 = 动力相关蛋白 1;Fis1 = 线粒体裂变蛋白 1;cyt－C = 细胞色素 C。

3.1.1　中药单体治疗 PSCI　在脑缺血再灌注情况下,白藜芦醇通过调控 AMPK－Mfn1 途径激活 Mfn1 相关的线粒体保护系统,抑制线粒体氧化应激反应和线粒体凋亡,保护大脑神经元免受损伤[58]。黄芪甲苷Ⅳ(AST－Ⅳ)被认为是治疗 PSCI 的重要药物。有研究证明,AST－Ⅳ显著增强了蛋白激酶 A 和环 AMP 反应元件结合蛋白磷酸化,预防由神经元氧糖剥夺诱导的线粒体功能障碍,改善皮质神经元功能[59]。Xu 等[60]发现,短暂性双侧颈总动脉闭塞模型小鼠海马区神经元线粒体氧化应激刺激线粒体自噬和凋亡,经七叶皂苷处理后线粒体自噬相关基因表达量显著下降,小鼠的认知功能得到改善。有动物实验表明,槲皮素可通过 PINK1/Parkin 通路调控线粒体功能,减轻脑缺血再灌注损伤模型大鼠海马组织线粒体自噬,在维持线粒体动力学稳态中发挥重要作用[61]。

3.1.2　中药复方及制剂治疗 PSCI　海马组织线粒体结构改变和能量代谢障碍与血管性认知障碍密切相关,参麻益智方可提高线粒体关键蛋白表达,改善海马组织能量代谢[62]。Lon 作为一种关键的多功能反应蛋白酶,其作用对维持线粒体功能至关重要。有研究发现,四君子丸可以使 Lon 蛋白酶、Mfn1 和

Mfn2 表达上调，Drp1 表达下调，提高海马 ATP 水平，从而部分恢复机体的学习记忆功能[63]。除此之外，补阳还五汤也是治疗脑卒中及其后遗症的良方，补阳还五汤可以显著下调线粒体分裂蛋白 Drp1、Fis1、cyt－C 的表达，降低海马线粒体凋亡速度，有效治疗脑损伤及其后遗症[64]。丹红注射液也是一种用于治疗脑血管疾病的中药制剂。研究发现，丹红注射液可以缓解由高脂血症引起的缺血性脑卒中及其继发性损伤，其机制可能是通过恢复线粒体呼吸链功能、维持线粒体动力学平衡、抑制线粒体依赖性细胞凋亡，进而改善脑组织损伤[65]。由此可见，中药靶向线粒体动力学治疗 PSCI 有明显效果。

3.2　中医传统治疗技术　研究表明，针灸作为一种中医传统技术在治疗脑损伤后学习记忆能力中发挥显著作用。例如，电针激活腺苷酸活化蛋白激酶（AMP－actived protein kinase，AMPK）α1/过氧化物酶体增殖受体 γ 共激活因子－1α（peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator－1α，PGC－1α）通路使 Drp1、Fis1 表达降低，OPA1、Mfn1/2 表达增加，维持海马区线粒体动力学稳态，有效改善小鼠学习记忆功能[66]。此外，“益肾调督”针灸法能够有效改善患者的认知功能，其机制可能与针灸能够提高 Mfn1/2 的表达，进而维持线粒体动力学稳态有关[67]。针刺四关穴可下调 Drp1 表达、上调 OPA1 表达，改善额叶线粒体分裂和融合，提高患者学习记忆能力[68]。Zhang 等[69]发现，电针百会穴可以通过降低海马区线粒体 Drp1 和 cyt－C 的表达改善大鼠的认知功能。因此，利用针灸调控线粒体的裂变融合，循序渐进，可以有效缓解脑损伤后的认知功能的发生发展，但是否能够改善脑卒中后诱发的认知功能损伤还有待进一步的验证。

3.3　其他治疗手段　除了中医传统疗法和中药防治外，运动训练可以通过平衡线粒体动力学改善 PSCI。运动可以增强线粒体融合蛋白的功能，使分裂蛋白的表达下降，有效提高机体学习记忆能力[70]。此外，在缺血性脑卒中的体内实验中发现，高压氧治疗显著抑制 Drp1 的磷酸化，降低超氧化物歧化酶活性和细胞凋亡，从而改善线粒体功能障碍，维持机体线粒体动力学的稳态，并有效改善机体的认知功能[71]。

4　结语

综上所述，线粒体通过诱导细胞凋亡、破坏钙稳态、调控神经元活性和自噬参与 PSCI 的病理过程，进一步导致机体海马区和皮层的线粒体形状和结构改变。维持线粒体功能很大程度上取决于线粒体动力学稳态。脑卒中后线粒体裂变和融合异常可能增加线粒体碎片化，引起线粒体形态异常和线粒体动力学稳态破坏，最终引发神经元死亡，阻碍认知功能的恢复。因此，维持线粒体动力学稳态和靶向线粒体动力学相关蛋白可为 PSCI 的治疗提供有力依据。

我国 PSCI 的发病率逐年上升，如何有效防治和改善 PSCI 是临床亟须解决的一大难题。目前，通过调控线粒体动力学及其相关蛋白改善 PSCI 的干预措施中，中药发挥着重要作用。中药单体和中药复方因其安全性高、不良反应少的特点在靶向线粒体动力学改善 PSCI 的研究中逐渐得到关注。中药单体如白藜芦醇、黄芪甲苷Ⅳ等，通过调控 AMPK、PINK1/Parkin 等通路，减轻线粒体氧化应激和凋亡，增强神经元功能。中药复方及制剂如参麻益智方、四君子丸和丹红注射液等，通过上调 Mfn1/2、OPA1，抑制 Drp1 等关键蛋白表达，改善线粒体结构和能量代谢，提高认知功能。传统技术如电针、艾灸，可通过激活 AMPKα1/PGC－1α 通路和调控线粒体裂变与融合蛋白，改善海马线粒体动力学稳态和神经功能，进而增强学习记忆能力。这些方法为 PSCI 治疗提供了多元化的干预路径。但是，轻度脑缺血所致线粒体损伤是可逆的，传统中医康复技术及药物颗粒调控线粒体动力学分子机制改善 PSCI 的相关研究还在初级阶段，并且大多集中于动物实验，临床试验相对较少，还需进一步探索。因此，结合各种治疗方法深入探索线粒体动力学在 PSCI 中的病理生理机制，或许能为 PSCI 的临床治疗及药物研究提供新的研究依据。

参考文献：

[1] PENDLEBURY S T，ROTHWELL P M，OXFORD V S. Incidence and prevalence of dementia associated with transient ischaemic attack and stroke：analysis of the population－based Oxford vascular study[J]. Lancet Neurol，2019，18(3)：248－258.

[2] 王俊. 中国卒中后认知障碍防治研究专家共识[J]. 中国

卒中杂志,2020,15(2):158 - 166.
[3]MIJAJLOVIC M D,PAVLOVIC A,BRAININ M,et al. Post - stroke dementia - a comprehensive review[J]. BMC Med,2017,15(1):11.
[4]张锋,平玉坤,宋景贵. 氧化应激在卒中后抑郁中的作用研究进展[J]. 新乡医学院学报,2023,40(9):896 - 900.
[5]PICKLES S,VIGIE P,YOULE R J. Mitophagy and quality control mechanisms in mitochondrial maintenance[J]. Curr Biol,2018,28(4):986 - 989.
[6]MA K L,CHEN G,LI W H,et al. Mitophagy,mitochondrial homeostasis,and cell fate[J]. Front Cell Dev Biol,2020,8:467.
[7]JIANG S R,NANDY P,WANG W Z,et al. Mfn2 ablation causes an oxidative stress response and eventual neuronal death in the hippocampus and cortex[J]. Mol Neurodegener,2018,13(1):5.
[8]ANAND R,WAI T,BAKER M J,et al. The i - AAA protease YME1L and OMA1 cleave OPA1 to balance mitochondrial fusion and fission[J]. J Cell Biol,2014,204(6):919 - 929.
[9]WHITLEY B N,ENGELHART E A,HOPPINS S. Mitochondrial dynamics and their potential as a therapeutic target[J]. Mitochondrion,2019,49:269 - 283.
[10]IKEDA Y,SHIRAKABE A,BRADY C,et al. Molecular mechanisms mediating mitochondrial dynamics and mitophagy and their functional roles in the cardiovascular system[J]. J Mol Cell Cardiol,2015,78:116 - 122.
[11]QIU Z L,WEI Y,SONG Q Q,et al. The role of myocardial mitochondrial quality control in heart failure[J]. Front Pharmacol,2019,10:1404.
[12]SCHMITT K,GRIMM A,DALLMANN R,et al. Circadian control of DRP1 activity regulates mitochondrial dynamics and bioenergetics[J]. Cell Metab,2018,27(3):657 - 666.
[13]CEREGHETTI G M,STANGHERLIN A,MARTINS DE B O,et al. Dephosphorylation by calcineurin regulates translocation of Drp1 to mitochondria[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2008,105(41):15803 - 15808.
[14]XIE L L,SHI F,TAN Z Q,et al. Mitochondrial network structure homeostasis and cell death[J]. Cancer Sci,2018,109(12):3686 - 3694.
[15]JAMES D I,PARONE P A,MATTENBERGER Y,et al. hFis1,a novel component of the mammalian mitochondrial fission machinery[J]. J Biol Chem,2003,278(38):36373 - 36379.
[16]GANDRE - BABBE S,VAN DER BLIEK A M. The novel tail - anchored membrane protein Mff controls mitochondrial and peroxisomal fission in mammalian cells[J]. Mol Biol Cell,2008,19(6):2402 - 2412.
[17]OTERA H,WANG C X,CLELAND M M,et al. Mff is an essential factor for mitochondrial recruitment of Drp1 during mitochondrial fission in mammalian cells[J]. J Cell Biol,2010,191(6):1141 - 1158.
[18]MATTIE S,KROLS M,MCBRIDE H M. The Enigma of an interconnected mitochondrial reticulum:new insights into mitochondrial fusion[J]. Curr Opin Cell Biol,2019,59:159 - 166.
[19]HALL A R,BURKE N,DONGWORTH R K,et al. Mitochondrial fusion and fission proteins:novel therapeutic targets for combating cardiovascular disease[J]. Br J Pharmacol,2014,171(8):1890 - 1906.
[20]JANG S,JAVADOV S. OPA1 regulates respiratory super complexes assembly:the role of mitochondrial swelling[J]. Mitochondrion,2020,51:30 - 39.
[21]LEE H,YOON Y. Mitochondrial membrane dynamics - functional positioning of OPA1[J]. Antioxidants (Basel),2018,7(12):186.
[22]WANG R H,MISHRA P,GARBIS S D,et al. Identification of new OPA1 cleavage site reveals that short isoforms regulate mitochondrial fusion[J]. Mol Biol Cell,2021,32(2):157 - 168.
[23]MALONEY D M,CHADDERTON N,MILLINGTON - WARD S,et al. Optimized OPA1 isoforms 1 and 7 provide therapeutic benefit in models of mitochondrial dysfunction[J]. Front Neurosci,2020,14:571479.
[24]CHANDHOK G,LAZAROU M,NEUMANN B. Structure,function,and regulation of mitofusin - 2 in health and disease[J]. Biol Rev Camb Philos Soc,2018,93(2):933 - 949.
[25]LARREA D,PERA M,GONNELLI A,et al. MFN2 mutations in Charcot - Marie - Tooth disease alter mitochondria - associated ER membrane function but do not impair bioenergetics[J]. Hum Mol Genet,2019,28(11):1782 - 1800.
[26]KUMAR R,BUKOWSKI M J,WIDER J M,et al. Mitochondrial dynamics following global cerebral ischemia[J]. Mol Cell Neurosci,2016,76:68 - 75.
[27]LI J C,DONATH S,LI Y R,et al. MiR - 30 regulates mitochondrial fission through targeting p53 and the dynamin - related protein - 1 pathway[J]. PLoS Genet,2010,6(1):e1000795.
[28]LI M X,DEWSON G. Mitochondria and apoptosis:emerging

concepts[J]. F1000Prime Rep,2015,7:42.

[29]LI X,LI H Y,XU Z M,et al. Ischemia - induced cleavage of OPA1 at S1 site aggravates mitochondrial fragmentation and reperfusion injury in neurons[J]. Cell Death Dis,2022,13(4):321.

[30]WEI N,PU Y H,YANG Z H,et al. Therapeutic effects of melatonin on cerebral ischemia reperfusion injury: role of Yap - OPA1 signaling pathway and mitochondrial fusion[J]. Biomedecine Pharmacother,2019,110:203 - 212.

[31]CLELAND M M,NORRIS K L,KARBOWSKI M,et al. Bcl - 2 family interaction with the mitochondrial morphogenesis machinery[J]. Cell Death Differ,2011,18(2):235 - 247.

[32]CHEN T,WANG Y,WANG Y H,et al. The Mfn1 - βIIPKC interaction regulates mitochondrial dysfunction via Sirt3 following experimental subarachnoid hemorrhage[J]. Transl Stroke Res,2022,13(5):845 - 857.

[33]PENG C,RAO W,ZHANG L,et al. Mitofusin 2 ameliorates hypoxia - induced apoptosis via mitochondrial function and signaling pathways[J]. Int J Biochem Cell Biol,2015,69:29 - 40.

[34]WANG H B,ZHENG S F,LIU M D,et al. The effect of propofol on mitochondrial fission during oxygen - glucose deprivation and reperfusion injury in rat hippocampal neurons[J]. PLoS One,2016,11(10):e0165052.

[35]HAN X J,HU Y Y,YANG Z J,et al. Amyloid β - 42 induces neuronal apoptosis by targeting mitochondria[J]. Mol Med Rep,2017,16(4):4521 - 4528.

[36]ZHANG C L,WANG J,ZHU J L,et al. Microcystin - leucine - arginine induced neurotoxicity by initiating mitochondrial fission in hippocampal neurons[J]. Sci Total Environ,2020,703:134702.

[37]YOU H L,JIN Y,KANG J S,et al. Mitochondrial serine protease Omi/HtrA2 accentuates brain ischemia/reperfusion injury in rats and oxidative stress injury in vitro by modulating mitochondrial stress proteins CHOP and ClpP and physically interacting with mitochondrial fusion protein OPA1[J]. Bioengineered,2020,11(1):1058 - 1070.

[38]WANG P F,HU Y Y,YAO D H,et al. Omi/HtrA2 regulates a mitochondria - dependent apoptotic pathway in a murine model of septic encephalopathy[J]. Cell Physiol Biochem,2018,49(6):2163 - 2173.

[39]ZHANG I X,RAGHAVAN M,SATIN L S. The endoplasmic reticulum and calcium homeostasis in pancreatic beta cells[J]. Endocrinology,2020,161(2):bqz028.

[40]MORRIS G,PURI B K,WALDER K,et al. The endoplasmic reticulum stress response in neuroprogressive diseases: emerging pathophysiological role and translational implications[J]. Mol Neurobiol,2018,55(12):8765 - 8787.

[41]FLIPPO K H,LIN Z H,DICKEY A S,et al. Deletion of a neuronal Drp1 activator protects against cerebral ischemia[J]. J Neurosci,2020,40(15):3119 - 3129.

[42]FLIPPO K H,GNANASEKARAN A,PERKINS G A,et al. AKAP1 protects from cerebral ischemic stroke by inhibiting Drp1 - dependent mitochondrial fission[J]. J Neurosci,2018,38(38):8233 - 8242.

[43]KOWALTOWSKI A J,MENEZES - FILHO S L,ASSALI E A,et al. Mitochondrial morphology regulates organellar Ca^{2+} uptake and changes cellular Ca^{2+} homeostasis[J]. FASEB J,2019,33(12):13176 - 13188.

[44]HAN S,NANDY P,AUSTRIA Q,et al. Mfn2 ablation in the adult mouse hippocampus and cortex causes neuronal death[J]. Cells,2020,9(1):116.

[45]BERTHOLET A M,DELERUE T,MILLET A M,et al. Mitochondrial fusion/fission dynamics in neurodegeneration and neuronal plasticity[J]. Neurobiol Dis,2016,90:3 - 19.

[46]LI C C,CHEN C L,QIN H Y,et al. The role of mitochondrial dynamin in stroke[J]. Oxid Med Cell Longev,2022,2022:2504798.

[47]DUAN C Y,KUANG L,XIANG X M,et al. Drp1 regulates mitochondrial dysfunction and dysregulated metabolism in ischemic injury via Clec16a - ,BAX - ,and GSH - pathways[J]. Cell Death Dis,2020,11(4):251.

[48]宋岩. 大鼠脑外伤后抑制 Drp1 在脑保护和行为学改善中的作用机制研究[D]. 济南:山东大学,2019.

[49]MODI J,MENZIE - SUDERAM J,XU H Y,et al. Mode of action of granulocyte - colony stimulating factor (G - CSF) as a novel therapy for stroke in a mouse model[J]. J Biomed Sci,2020,27(1):19.

[50]GAO Q T,TIAN R Y,HAN H L,et al. PINK1 - mediated Drp1S616 phosphorylation modulates synaptic development and plasticity via promoting mitochondrial fission[J]. Signal Transduct Target Ther,2022,7(1):103.

[51]MISIRKIC M,JANJETOVIC K,VUCICEVIC L,et al. Inhibition of AMPK - dependent autophagy enhances in vitro antiglioma effect of simvastatin[J]. Pharmacol Res,2012,65(1):111 - 119.

[52]FENG J H,CHEN X M,GUAN B H,et al. Inhibition of peroxynitrite - induced mitophagy activation attenuates cerebral ischemia - reperfusion injury[J]. Mol Neurobiol,

2018,55(8):6369 - 6386.
[53]ZHANG Y F,HE Y C,WU M L,et al. Rehmapicroside ameliorates cerebral ischemia - reperfusion injury via attenuating peroxynitrite - mediated mitophagy activation[J]. Free Radic Biol Med,2020,160:526 - 539.
[54]YU S S,ZHENG S F,LENG J,et al. Inhibition of mitochondrial calcium uniporter protects neurocytes from ischemia/reperfusion injury via the inhibition of excessive mitophagy[J]. Neurosci Lett,2016,628:24 - 29.
[55]REDDY P H,OLIVER D M. Amyloid beta and phosphorylated tau - induced defective autophagy and mitophagy in Alzheimer's disease[J]. Cells,2019,8(5):488.
[56]ZHANG Z,SLITER D A,BLECK C K E,et al. Fis1 deficiencies differentially affect mitochondrial quality in skeletal muscle[J]. Mitochondrion,2019,49:217 - 226.
[57]PENG C,RAO W,ZHANG L,et al. Mitofusin 2 exerts a protective role in ischemia reperfusion injury through increasing autophagy[J]. Cell Physiol Biochem,2018,46(6):2311 - 2324.
[58]GAO J B,WANG H J,LI Y J,et al. Resveratrol attenuates cerebral ischaemia reperfusion injury via modulating mitochondrial dynamics homeostasis and activating AMPK - Mfn1 pathway[J]. Int J Exp Pathol,2019,100(5/6):337 - 349.
[59]XUE B J,HUANG J S,MA B,et al. Astragaloside IV protects primary cerebral cortical neurons from oxygen and glucose deprivation/reoxygenation by activating the PKA/CREB pathway[J]. Neuroscience,2019,404:326 - 337.
[60]XU B R,ZHU L Y,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.
[61]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 - 2257.
[62]孙成成. 基于线粒体相关蛋白通路探讨参麻益智方对血管性认知障碍大鼠的作用机制[D]. 北京:中国中医科学院,2021.
[63]刘旭东,任路,马丹,等. 四君子丸对 SAMP8 小鼠海马 CA3 区神经元 Lon 蛋白表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(24):35 - 41.
[64]韦辰,王士雷,孔宪刚,等. 补阳还五汤对脑缺血再灌注损伤大鼠线粒体分裂蛋白 Drp1、Fis1 及细胞色素 C 表达的影响[J]. 陕西中医,2017,38(10):1481 - 1483.
[65]DU H X,HE Y,ZHU J Q,et al. Danhong injection alleviates cerebral ischemia - reperfusion injury by inhibiting mitochondria - dependent apoptosis pathway and improving mitochondrial function in hyperlipidemia rats[J]. Biomedecine Pharmacother,2023,157:114075.
[66]贾微微. 电针介导 AMPK 调控 APP/PS1 小鼠海马线粒体动力学影响学习记忆的作用机制[D]. 福州:福建中医药大学,2021.
[67]何勋,罗磊. "益肾调督"法针灸对阿尔茨海默病模型大鼠海马神经元线粒体分裂/融合蛋白的影响[C]. 长春:第十九届中国科协年会论文集,2017:1.
[68]梁静. 针刺四关穴对 AD 大鼠额叶线粒体分裂与融合影响的研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2016.
[69]ZHANG G F,YANG P,YIN Z,et al. Electroacupuncture preconditioning protects against focal cerebral ischemia/reperfusion injury via suppression of dynamin - related protein 1[J]. Neural Regen Res,2018,13(1):86 - 93.
[70]池瑞. 有氧运动干预对 AD 小鼠海马线粒体动力学影响的研究进展[C]. 北京:第十二届全国体育科学大会论文摘要汇编,2022:3.
[71]NI X X,NIE J,XIE Q Y,et al. Protective effects of hyperbaric oxygen therapy on brain injury by regulating the phosphorylation of drp1 through ROS/PKC pathway in heatstroke rats[J]. Cell Mol Neurobiol,2020,40(8):1253 - 1269.

收稿日期:2024 - 09 - 13

作者简介:万俊(1998 -),女,河南郑州人,硕士研究生,主要从事脑卒中后认知障碍研究。

通信作者:白艳杰(1977 -),女,医学博士,副教授,硕士研究生导师,主要从事脑卒中后认知障碍研究。E - mail:byj66@126.com

编辑:秦小川