

·综述·

缺血性脑卒中线粒体质量控制系统的改变及针刺治疗的研究进展

彭依然^{1,2}, 李瑞青¹

(1. 河南中医药大学第一附属医院康复中心, 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:缺血性脑卒中(IS)是一种因血栓或栓塞导致脑血流中断,进而引发脑组织损伤的脑血管疾病。线粒体不仅是能量代谢的核心场所,还参与钙信号调控、活性氧生成及细胞凋亡启动等关键生物学过程。因此,线粒体结构和功能的完整性对于神经细胞的存活至关重要,而线粒体质量控制系统(MQC)是维持线粒体功能与质量稳态的基石。MQC通过协同调控线粒体生物发生、线粒体动力学平衡(融合与分裂)、线粒体自噬、氧化应激清除及钙稳态调节等核心环节,维持线粒体网络在数量、结构和功能上的稳态。然而在IS发生后,神经元因缺血缺氧会出现炎症反应、氧化应激及兴奋性氨基酸毒性等病理变化,这些因素共同破坏线粒体膜电位和抑制电子传递链功能,从而导致MQC功能紊乱。近年来大量研究证实,针刺疗法可通过多靶点、多途径重建IS后的MQC稳态,具体包括促进线粒体生物发生、平衡线粒体融合和分裂、调节线粒体自噬、减轻氧化应激损伤和抑制钙超载。因此本文系统综述了MQC与IS的联系,并重点探讨了针刺通过调控MQC关键环节治疗IS的作用机制,以期针刺治疗IS的疗效提供理论支撑,也为今后开发以MQC为靶点的卒中治疗策略提供新思路和新方向。

关键词:针刺;线粒体质量控制系统;缺血性脑卒中;神经保护;线粒体稳态

中图分类号:R246.6 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-3554(2025)06-0955-09

DOI:10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2025.0605

Research Progress on Changes of Mitochondrial Quality Control System in Ischemic Stroke and Acupuncture Therapy

PENG Yiran^{1,2}, LI Ruiqing¹

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

Correspondence to: LI Ruiqing; E-mail: lrq0424@163.com

Abstract: Ischemic stroke (IS) is a cerebrovascular disease caused by thrombosis or embolism that interrupts cerebral blood flow, resulting in brain tissue damage. Mitochondria serve as the primary site for energy metabolism and are also involved in key biological processes, including calcium signal regulation, reactive oxygen species generation, and apoptosis initiation. Therefore, the structural and functional integrity of mitochondria is crucial for neuronal survival, and the mitochondrial quality control (MQC) system is fundamental for maintaining mitochondrial homeostasis. The MQC system maintains mitochondrial network homeostasis by synergistically regulating key processes such as biogenesis, dynamics balance (fusion and fission), autophagy, oxidative stress clearance, and calcium homeostasis. However, following IS, neurons undergo pathological changes—including inflammatory responses, oxidative stress, and excitatory amino acid toxicity—due to ischemia and hypoxia. These factors collectively disrupt mitochondrial membrane potential and

收稿日期:2025-08-01

录用日期:2025-11-06

基金项目:河南省重点研发与推广专项(232102310470);河南省中医药科研专项(2023ZXZX1163);河南省自然科学基金面上项目(252300420135)

作者简介:彭依然,第一作者,研究方向:脑卒中后常见功能障碍的康复治疗,E-mail:13103077618@163.com;李瑞青,通信作者,副主任医师,研究方向:脑卒中等常见功能障碍的中医康复治疗及相关研究,E-mail:lrq0424@163.com

inhibit electron transport chain function, leading to MQC dysfunction. Recent studies have confirmed that acupuncture can restore MQC homeostasis after IS through multiple targets and pathways, specifically including promoting mitochondrial biogenesis, balancing mitochondrial fission and fusion, regulating mitochondrial autophagy, reducing oxidative stress damage, and inhibiting calcium overload. This article systematically reviews the relationship between MQC and IS, with a focus on elucidating the mechanistic basis of acupuncture-mediated IS treatment via regulating key MQC components. These findings provide a theoretical basis for the efficacy of acupuncture in IS management and offer novel perspectives for developing future stroke therapeutic strategies targeting MQC pathways.

Key words: acupuncture; mitochondrial quality control; ischemic stroke; neuroprotection; mitochondrial homeostasis

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2025, 46(6): 955-963]

缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)是全球范围内导致死亡和残疾的主要原因之一,其病理本质是血栓或栓塞导致大脑血流中断,致使氧气与葡萄糖供应不足,进而引发细胞生物能量应激^[1]。线粒体有“细胞动力站”之称,其核心功能是通过线粒体呼吸链进行氧化磷酸化,以产生三磷酸腺苷(ATP)为机体供能。此外,线粒体还在活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成和细胞凋亡调控中扮演着关键角色。在生理状态下,线粒体需要通过线粒体质量控制系统(mitochondrial quality control system, MQC)来合成新的线粒体、维持线粒体形态及清除损伤的线粒体,从而保持细胞内的稳态。IS后一系列病理生理过程会引发线粒体功能障碍,表现为线粒体ATP生成减少、ROS产生过量、线粒体通透性转换孔开放和持续炎症等^[2],从而使MQC失衡,最终可导致神经细胞死亡。针刺是一种副作用小的传统非药物治疗法,已被广泛应用于治疗IS,且治疗效果良好^[3];线粒体是IS的重要治疗靶点;MQC则是维持线粒体稳态的内在核心机制。因此,本文旨在综述针刺通过靶向调控MQC各环节治疗IS的作用机制,以期为针刺治疗IS提供理论依据,并为靶向MQC的卒中治疗策略开拓新视角。

1 线粒体质量控制系统

MQC是维持线粒体健康的核心机制,包括线粒体生物发生、线粒体动力学(融合/分裂)、线粒体自噬、调节氧化应激及钙稳态等微环境变化,协同维护线粒体的形态结构、数量平衡以及功能完整性,从而保障细胞能量供应^[4]。MQC的核心作用在

于迅速分离并清除功能异常的线粒体,同时及时补充线粒体网络。这种动态防御机制能有效阻止线粒体内源性及外源性损伤的累积,对减轻脑缺血再灌注损伤(cerebral ischemia-reperfusion injury, CIRI)具有关键作用。

2 针刺靶向MQC治疗IS

2.1 线粒体生物发生

线粒体生物发生是一个动态调控过程,通过线粒体DNA复制与转录、核编码蛋白质的合成以及膜结构组装等关键环节,实现线粒体数量增加,以满足细胞的能量代谢需求^[5]。线粒体生物发生的主要调节因子是过氧化物酶体增殖受体 γ 辅激活因子1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1-alpha, PGC-1 α)。AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)介导的磷酸化和沉默信息调节因子2相关酶1(sirtuin 1, SIRT1)介导的去乙酰化激活PGC-1 α ,使其转位至细胞核内,通过促进核呼吸因子1/2(nuclear respiratory factor 1/2, Nrf1/2)和线粒体转录因子A(mitochondrial transcription factor A, TFAM)的表达,协调调控核基因组和线粒体基因组,从而启动线粒体生物发生。这是维持线粒体功能的核心过程,因此深入分析其分子机制及调控网络,将为靶向调控线粒体数量提供理论基础。

2.1.1 线粒体生物发生与IS PGC-1 α 是线粒体生物发生的关键调控因子。研究表明,在脑缺血后,PGC-1 α 的表达和活性会显著下降^[6]。使PGC-1 α 上调可改善神经元的能量代谢,并通过增加线粒体

解偶联蛋白2(uncoupling protein 2, UCP2)和超氧化物歧化酶2(superoxide dismutase 2, SOD2)的表达来降低ROS水平,从而减少氧化应激及神经元损伤,这提示PGC-1 α 可能是脑缺血后一种关键的内源性保护因子。研究发现线粒体生物发生通常伴随着线粒体自噬对受损线粒体的清除,这种协同作用共同维持线粒体在数量与功能上的动态平衡,是保障线粒体稳态的关键机制^[1]。此外,其在抑制炎症方面也具有重要意义。IS后小胶质细胞和巨噬细胞不足以降解髓鞘和其他细胞膜的脂质,导致梗塞和继发性神经变性区域形成泡沫细胞以引发持续炎症。线粒体是脂肪酸代谢的主要部位,增加线粒体生物发生会增强脂质加工,从而减少泡沫细胞形成和IS后慢性炎症^[7]。综上所述,线粒体生物发生不仅通过增加线粒体数量以提高能量产生,还可以抑制氧化应激和神经炎症。

2.1.2 针刺促进线粒体生物发生 基于线粒体生物发生在IS过程中的神经保护作用,针刺可提高关键信号表达来促进线粒体生物发生。在中枢神经系统中,PGC-1 α 的激活或过表达可以上调下游因子Nrf1/2和TFAM,进而促进线粒体生物发生和增加线粒体数量。Guo等^[8]研究发现,针刺“风府”“百会”和双侧“风池”后,AMPK、PGC-1 α 、Nrf2、TFAM和UCP2的蛋白表达水平均升高,缓解大鼠中动脉栓塞/再灌注(middle cerebral artery occlusion/reoxygenation, MCAO/R)模型大鼠神经损伤,得出电针通过激活AMPK/PGC-1 α 通路促进线粒体生物发生及调控能量代谢的结论。与此结果相一致,另一项研究也发现^[9],针刺可显著上调PGC-1 α 、Nrf1及TFAM的mRNA与蛋白表达水平,且海马神经元中SOD活性升高以及丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平降低,最终增加了ATP浓度并维持线粒体膜电位。因此,针刺通过激活PGC-1 α -Nrf1-TFAM信号通路促进线粒体生物发生并能有效减轻神经元氧化应激损伤。

2.2 线粒体动力学

线粒体是高度动态的细胞器,线粒体动力学包括融合和分裂过程,与细胞周期、细胞凋亡、细胞迁移、线粒体自噬和ROS产生等多种生物过程有关^[10]。线粒体融合和分裂之间的平衡对于维持线

粒体正常数量和细胞存活十分重要。线粒体融合是将部分损伤的线粒体内容物以互补的形式与其他线粒体成分混合,从而恢复受损的线粒体并维持代谢稳态。线粒体融合由大型动力蛋白相关的GTP酶线粒体融合蛋白1/2(mitofusin 1/2, Mfn1/2)和视神经萎缩蛋白1(optic atrophy 1, Opa1)介导,其中Mfn1和Mfn2负责线粒体外膜的融合,Opa1负责线粒体内膜的融合^[11]。Opa1可在线粒体内经历蛋白水解加工产生长形式(L-Opa1)和短形式(S-Opa1)^[12],其中L-Opa1固定在线粒体内膜上,是线粒体融合所必需的,而S-Opa1主要位于线粒体膜间隙,驱动线粒体分裂^[13]。线粒体融合分为3步进行:①2个线粒体被拴住并在线粒体外膜之间的接触点周围形成对接环结构;②2个外膜在GTP水解触发下融合在一起;③2个内膜最终融合^[14]。线粒体分裂由位于胞质中的动力蛋白相关蛋白1(dynamine-related protein 1, Drp1)介导,当被募集至线粒体外膜后,Drp1通过收缩线粒体促使其分裂为两个独立的细胞器,该过程有助于分离受损线粒体和生成新的正常线粒体。Drp1的受体包括四个线粒体结合蛋白:线粒体分裂蛋白1(mitochondrial fission protein 1, Fis1)、线粒体分裂因子(mitochondrial fission factor, Mff)、线粒体动力学蛋白(mitochondrial dynamics protein, Mid)49和Mid51。线粒体分裂可分为3个步骤:①内质网-肌动蛋白网络最初收缩线粒体。②在内质网预收缩裂变位点的Drp1螺旋寡聚体和GTP水解进一步收缩线粒体;③动力蛋白2在Drp1超收缩区域发挥协同作用最终催化线粒体分裂^[15]。

2.2.1 线粒体动力学与IS 脑缺血后,促进融合的L-Opa1在S1位点裂解,L-Opa1与Mfn2表达均降低,同时磷酸化的Drp1增加,导致线粒体融合减少和分裂增加^[16],该变化与IS后线粒体通透性转换孔打开、ROS产生过多以及神经元内的钙超载密切相关^[17]。研究表明,脑缺血后激活的Drp1会诱导具有促凋亡活性的Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2-associated X, Bax)向线粒体易位,进而引发线粒体通透性转换孔开放和细胞色素C的大量释放,最终通过激活caspase-9信号通路导致细胞凋亡^[18]。不仅如此,线粒体过度分裂与ROS产生会形成恶性循环。

在脑缺血状态下,线粒体动力学失衡通过逆转电子传递驱动线粒体复合体I产生大量ROS,加重氧化应激损伤^[19],而过度蓄积的ROS又会激活Drp1,进而加剧线粒体分裂^[20]。此外,胞质钙超载也会破坏线粒体动力学平衡,导致分裂增多与融合减少。线粒体分裂抑制剂1(mitochondrial division inhibitor 1, Mdivi-1)作为Drp1的选择性抑制剂,不仅能够显著下调Drp1、Bax及细胞色素C的表达^[21],还可通过激活钙蛋白酶等途径缓解钙超载,从而保护神经元免受兴奋性毒性损伤^[22]。综上,抑制Drp1的磷酸化激活以阻止线粒体过度分裂,有助于减轻CIRI。

2.2.2 针刺平衡线粒体动力学 线粒体融合与分裂的动态平衡对于维持线粒体的最佳功能和满足细胞特定能量代谢需求至关重要。线粒体分裂通常被认为是细胞凋亡的观察指标,并且是凋亡信号通路的关键环节^[23]。线粒体在应激后分解为多个较小的单位,过度碎片化的线粒体无法产生足够的线粒体呼吸复合物,导致氧化磷酸化减少及线粒体膜去极化,功能崩溃的线粒体进而释放细胞色素C等促凋亡因子,最终触发细胞凋亡级联反应。针对这一病理过程,电针干预具有积极的调控作用。Zhang等^[24]发现,电针预处理“百会”穴可有效下调线粒体Drp1蛋白表达,该调控稳定了线粒体膜电位,进而减少细胞色素C释放,最终显著降低脑损伤侧缺血半暗带区域的凋亡细胞比例。此外,研究发现^[25]电针干预通过上调Opa1、Mfn1及Mfn2的蛋白与mRNA表达水平,并下调Bax蛋白表达激活了线粒体融合功能,显著减轻MCAO/R大鼠的神经功能损伤。另有实验结果表明,电针“神庭”和“百会”穴能够改善MCAO/R大鼠的学习记忆缺陷,其潜在的神经保护机制与上调海马组织内SIRT1、PGC-1 α 以及Opa1的表达,同时抑制Drp1的表达相关^[26]。这种双向调节作用共同抑制了线粒体的过度分裂,从而为线粒体功能恢复和神经元存活提供了有利条件。由此可见,针刺可通过上调线粒体融合蛋白表达并下调分裂蛋白表达,恢复动力学平衡。

2.3 线粒体自噬

线粒体自噬是细胞为了维持稳态使用自噬机

制选择性地降解受损或功能失调的线粒体,可分为4步进行:①外部刺激致线粒体损伤后,线粒体发生去极化;②自噬体包裹线粒体成为线粒体自噬体;③溶酶体与线粒体自噬体结合;④线粒体内容的降解^[27]。线粒体自噬的机制主要有2种:①泛素依赖性途径,即PTEN诱导性激酶蛋白1(PTEN induced putative kinase 1, PINK1)/帕金森蛋白(Parkin protein, Parkin)信号通路。在正常线粒体中,PINK1不断转移到线粒体内膜并被去除^[27],然而当线粒体膜电位受损时,PINK1进入线粒体内膜的路径受阻,导致其在外膜不断积累,积累的PINK1募集细胞质中的E3泛素连接酶Parkin至线粒体表面,触发线粒体外膜蛋白泛素化。p62等自噬受体识别泛素信号并与微管相关蛋白轻链3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)结合,引导自噬体包裹受损线粒体,最终经自噬溶酶体途径降解^[28]。②非泛素依赖性途径,Bcl-2/腺病毒E1B 19k Da相互作用蛋白3(Bcl-2/adenovirus E1B 19kDa-interacting protein 3, BNIP3)、BNIP3样蛋白(BNIP3-like protein, BNIP3L)和FUN14结构域包涵体1(FUN14 domain containing 1, FUNDC1)等受体蛋白可直接与LC3结合^[29],激活线粒体自噬过程。适当的线粒体自噬因其清除受损线粒体而具有神经保护作用,而过度线粒体自噬会破坏细胞能量代谢和相关信号通路^[30]。

2.3.1 线粒体自噬与IS 线粒体自噬在IS中被认为是把双刃剑。研究表明^[31],脑组织在缺血后恢复血流供应时,伴随营养物质与氧气的输入,ROS爆发性生成。ROS破坏线粒体膜电位,触发PINK1在线粒体外膜积累,进而诱导Parkin和p62至线粒体;同时,自噬标志物LC3B、Beclin1及LAMP1表达上调,协同激活线粒体自噬。此外,缺氧会增强BNIP3和BNIP3L的表达,触发Beclin-1从Bcl-2/Beclin-1复合物中释放出来,进一步增强线粒体自噬。一项小鼠海马神经元HT22细胞氧-糖剥夺损伤模型的基础研究发现:组织型纤溶酶原激活剂通过激活AMPK磷酸化,进而增强FUNDC1的表达水平以促进线粒体自噬,最终降低了神经元凋亡比率^[32]。然而值得注意的是,部分研究也揭示了抑制

线粒体自噬在CIRI中的保护作用,Zhu等^[33]发现,臭氧通过显著下调自噬关键蛋白Beclin-1和LC3B的表达,同时上调p62的表达,协同抑制了过度激活的线粒体自噬,最终显著减少MCAO模型大鼠的梗死面积,并提高存活率。以上表明,精确调控线粒体自噬以维持线粒体稳态是一个有前景的治疗靶点。

2.3.2 针刺调控线粒体自噬 近年来国内外的研究证据表明,电针可通过促进适度的线粒体自噬和抑制其过度激活双向调节来发挥神经保护作用。研究显示,MCAO模型组较假手术组出现自噬体数量增加、FUNDC1表达上调、p62积累及LC3-II/I比值升高,同时线粒体膜电位与p-mTORC1水平显著降低,而电针预处理“百会”和“水沟”穴可有效逆转上述病理变化^[34]。另一项研究也表明,电针显著降低MCAO/R大鼠LC3-II与FUNDC1的蛋白水平,并上调p-mTORC1和LC3-I的表达,这表明电针可能通过抑制过度的线粒体自噬来减轻CIRI^[35]。值得注意的是,另有研究报道,电针刺激“百会”和“曲鬓”穴可上调BNIP3、PINK1、Parkin的表达,通过增强线粒体自噬来减少受损线粒体的累积^[36]。钟晓勇等^[37]研究也发现,电针组的BNIP3L、p62、LC3-II/I水平高于模型组,这表明电针可能通过激活BNIP3L自噬通路来增强线粒体自噬。以上研究表明电针可改善IS,但其调控线粒体自噬增强还是抑制结果不统一,这提示线粒体自噬本身是一种维持细胞稳态的动态平衡机制,电针发挥作用似乎取决于缺血/再灌注的持续时间、所涉及的细胞类型以及特定的实验参数。

2.4 线粒体氧化还原稳态

线粒体氧化还原稳态是细胞能量代谢的核心保障,通过协同调控ROS生成与清除、维持氧化还原辅酶(NAD⁺/NADH、NADP⁺/NADPH)平衡及激活抗氧化防御系统,确保线粒体功能正常运行。当ROS水平发生微小波动时,内源性抗氧化系统如SOD、谷胱甘肽(glutathione, GSH)和谷胱甘肽过氧化物酶能够有效清除ROS,从而维持胞内氧化还原稳态、线粒体膜电位和电子传递链(electron transport chain, ETC)功能。

2.4.1 线粒体氧化还原稳态与IS 当脑组织缺血

缺氧时,线粒体氧化磷酸化过程受到抑制,线粒体膜电位降低致使ETC复合物功能异常,电子漏出增加。再灌注时大量氧气涌入,经单电子还原生成超氧阴离子(O₂⁻),高活性的O₂⁻与一氧化氮反应生成更具毒性的过氧亚硝酸盐阴离子,进一步产生强细胞毒性的羟基自由基^[29],自由基产生和清除失衡导致氧化过度的状态称为氧化应激。IS患者体内抗氧化酶等物质的抗氧化能力减弱,无法及时清除体内大量产生的氧自由基,出现了氧化与抗氧化失衡导致的氧化应激损伤。过量的自由基类ROS会攻击脂质膜引发脂质过氧化,产生MDA和4-羟基壬烯醛,进而损伤线粒体DNA。线粒体通透性转换孔是一种连接细胞质、线粒体膜间隙和线粒体基质的蛋白质复合物,它在氧化应激和钙超载等因素的强烈驱动下发生异常、不可逆的开放,可充当线粒体凋亡相关分子的释放通道,最终激活Bcl-2家族和caspase等凋亡相关信号通路^[38]。因此,将ROS水平控制在生理范围内对于维持细胞正常运转至关重要。

2.4.2 针刺减轻氧化应激 线粒体是细胞能量的来源,亦是细胞内ROS的主要来源^[29]。研究发现^[39]电针“神庭”和“百会”穴可提高脑组织中抗氧化酶SOD活性,同时减轻脂质过氧化产物MDA蓄积,调节自由基代谢异常,最终改善MCAO/R大鼠的学习记忆障碍。Zhu等^[40]运用“醒脑开窍”针法,发现电针双侧“内关”、“水沟”、双侧“三阴交”、“百会”能显著提高MCAO/R大鼠大脑中GSH水平和SOD活性以及NADPH/NADP⁺比率,并降低MDA水平。在氧化应激条件下,过量ROS会攻击线粒体ETC关键酶,导致脑缺血半暗带区NADH脱氢酶(复合物I)、细胞色素C氧化酶(复合物IV)及ATP合成酶(复合物V)的活性显著降低,提示存在ROS介导的酶损伤,而研究显示^[9]针刺可有效上调电子传递链复合物I、IV和V活性,从而增加ATP浓度。以上研究说明针刺不仅可以上调抗氧化酶活性以加速ROS清除、抑制脂质过氧化产物蓄积,还能增强ETC复合物功能以改善线粒体能量代谢,二者协同缓解IS后的氧化应激损伤。

2.5 钙离子稳态

钙离子(Ca²⁺)作为细胞信号传导网络中的第

二信使,其浓度的精密调控对于维持细胞稳态至关重要。在生理状态下, Ca^{2+} 在细胞内的累积具有重要的正向调控作用。线粒体和内质网通过钙缓冲及钙库动态释放,协同维持细胞内 Ca^{2+} 平衡。内质网是细胞内主要的 Ca^{2+} 储存库,其通过肌醇三磷酸受体释放至胞质中的大部分 Ca^{2+} 会被邻近的线粒体迅速摄取,这一过程不仅有效防止了胞质内 Ca^{2+} 浓度过高引发的细胞毒性作用,更重要的是进入线粒体基质的 Ca^{2+} 能够作为关键的信号分子激活多种关键酶,从而促进三羧酸循环和氧化磷酸化效率最终增加ATP生成^[41]。因此,线粒体可利用 Ca^{2+} 以优化能量产生及调控钙信号通路,维持胞内 Ca^{2+} 稳态^[42]。

2.5.1 钙离子稳态与IS 缺血引发神经元能量衰竭导致突触前释放大量谷氨酸,激活突触后N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)并延长L型电压门控钙通道(L-type voltage gated calcium channels, L-VGCCs)的开放时间,触发大量 Ca^{2+} 从胞外快速内流^[43]。与此同时,线粒体氧化磷酸化功能减弱会降低ATP依赖的钠钾泵活性,使其无法维持正常的跨膜离子梯度,从而引发膜去极化及线粒体外膜电压依赖性阴离子通道(voltage-dependent anion channel, VDAC)开放。胞质 Ca^{2+} 浓度升高后,经VDAC转运至线粒体膜间隙,再经线粒体内膜钙单向转运体(mitochondrial calcium uniporter, MCU)进入基质。此外,内质网应激导致钙库失控,释放的 Ca^{2+} 会通过线粒体-内质网紧密接触位点结构及VDAC和MCU通道大量进入线粒体。线粒体内急剧积累的 Ca^{2+} 达到超载水平会显著抑制ETC,导致ROS爆发性产生。反过来,过量的ROS直接攻击并损伤线粒体膜脂质和蛋白质诱导线粒体通透性转换孔持续开放,最终释放细胞色素C、凋亡诱导因子等,激活caspase依赖性和非依赖性细胞凋亡程序,形成恶性循环^[44]。

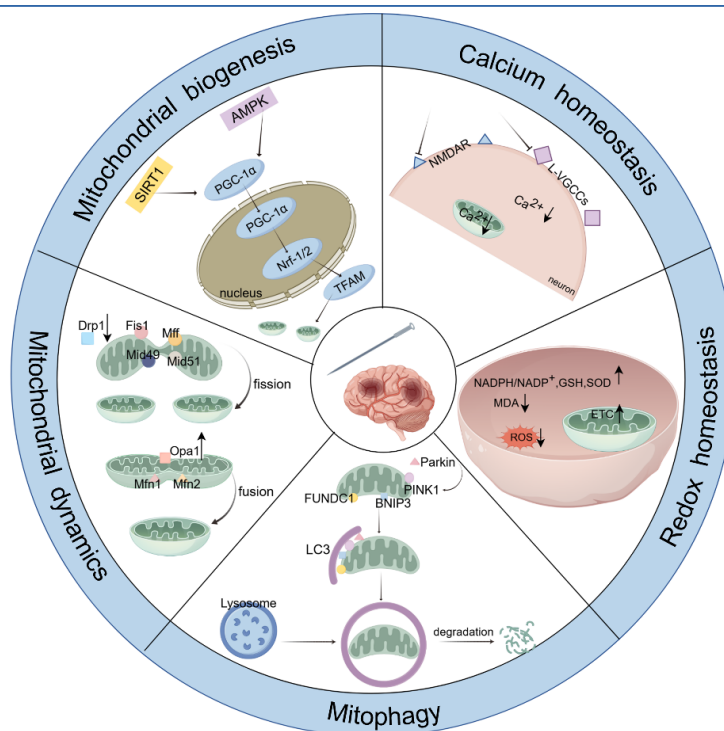
2.5.2 针刺抑制钙超载 在IS中,星形胶质细胞连接蛋白43(connexin 43, Cx43)介导的半通道开放会显著增强细胞间的偶联,由此触发的 Ca^{2+} 超载及扩散级联反应最终诱导细胞凋亡^[45]。而研究^[46]显示采用“调神通络”针刺法电针干预MCAO/R模型

大鼠的“顶中线”与“顶旁线”,可有效抑制Cx43病理性高表达,减少半通道异常开放,从而显著降低IS急性期的胞内钙超载。Zhang等^[47]发现,电针“神庭”“百会”穴可有效改善MCAO/R大鼠的学习记忆障碍,其机制涉及下调海马CA1区细胞内谷氨酸含量及抑制NMDAR2B蛋白表达,进而降低细胞内 Ca^{2+} 水平并减少梗死面积。此外,针刺抑制钙超载的作用机制也与L-VGCCs密切相关。研究发现^[48],电针“水沟”穴可降低MCAO/R大鼠海马CA1区L-VGCCs的电流幅度,减少其开放时间,从而抑制神经细胞内钙超载,最终促进神经功能恢复。因此,针刺对IS后钙超载的调控涉及多靶点协同作用:抑制星形胶质细胞Cx43的病理性高表达、调节缺血区神经细胞NMDAR蛋白表达以及降低L-VGCCs电流幅度。这些作用共同阻断了钙依赖性损伤信号通路的激活,显著降低细胞内及线粒体钙离子浓度,最终减轻神经毒性损伤。

3 总结与展望

MQC是维持线粒体稳态的关键机制。线粒体功能障碍是IS发生的早期始动事件,主要表现为线粒体生物发生功能减弱、线粒体动力学失衡、自噬功能失调、氧化应激水平升高以及钙超载。有研究表明^[49],神经元线粒体结构对组织损伤高度敏感,且在轻、中度缺血损伤中这种结构改变具有可逆性,因此促进线粒体功能的恢复对于维持神经元存活至关重要。针刺疗法作为一种能有效改善IS的治疗方法,其作用机制与MQC密切相关。基于此,本文梳理了MQC与IS之间的内在联系,并总结出针刺可通过多途径调控MQC以减轻脑缺血损伤,包括促进线粒体生物发生、平衡线粒体融合和分裂、调节线粒体自噬、减轻氧化应激损伤和抑制钙超载。(图1)

基于现有的研究,仍有几个问题需要解决:①目前对MQC调控机制的认识仍处于初步阶段,相关研究主要基于动物模型,亟待临床数据的补充。②线粒体生物发生与线粒体自噬以及线粒体动力学与线粒体自噬之间相互作用的详细机制仍有待探索,这可以为治疗IS提供有价值的见解。③通过



AMPK: AMP-activated protein kinase; SIRT1: sirtuin 1; PGC-1 α : peroxisome proliferator-activated receptor coactivator 1- α ; Nrf-1/2: nuclear respiratory factor 1/2; TFAM: mitochondrial transcription factor A; Drp1: dynamin-related protein 1; Fis1: mitochondrial fission protein 1; Mff: mitochondrial fission factor; Mid49/51: mitochondrial dynamics protein of 49/51kDa; Opa1: optic atrophy 1; Mfn1/2: mitofusin 1/2; Parkin: Parkin protein; PINK1: PTEN induced putative kinase 1; BNIP3: Bcl-2/adenovirus E1B 19 kDa-interacting protein 3; FUNDC1: FUN14 domain containing 1; LC3: microtubule-associated protein 1 light chain 3; GSH: glutathione; SOD: superoxide dismutase; MDA: malondialdehyde; ROS: reactive oxygen species; ETC: Electron Transport Chain; NMDAR: N-methyl-D-aspartate receptor; L-VGCCs: L-type voltage gated Calcium channels. This figure was drawn by Figdraw.

图1 针刺靶向调控MQC对IS的保护作用

Fig. 1 The protective effect of acupuncture on ischemic stroke by targeting mitochondrial quality control

梳理文献,发现针刺调控MQC的研究目前以电针为主,因此电针干预参数(如刺激强度、频率、穴位配伍组合)与IS疗效的关联性有待系统探究,明确最优电针治疗方案,将极大提升针刺调控MQC在

IS防治中的临床应用价值。正文英文缩写与其对应的中英文全称请扫右侧附表阅读。



附表
Appendix table

参考文献

- [1] An H, Zhou B, Ji X. Mitochondrial quality control in acute ischemic stroke [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41 (12): 3157-3170.
- [2] Carinci M, Vezzani B, Paternani S, et al. Different roles of mitochondria in cell death and inflammation: focusing on mitochondrial quality control in ischemic stroke and reperfusion [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(2): 169.
- [3] Kuang H, Zhu X, Chen H, et al. The immunomodulatory mechanism of acupuncture treatment for ischemic stroke: research progress, prospects, and future direction [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1319863.
- [4] Tian H, Chen X, Liao J, et al. Mitochondrial quality control in stroke: from the mechanisms to therapeutic potentials [J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(4): 1000-1012.
- [5] Cardanho-Ramos C, Morais VA. Mitochondrial biogenesis in neurons: how and where [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (23): 13059.
- [6] Han B, Jiang W, Liu H, et al. Upregulation of neuronal PGC-1 α ameliorates cognitive impairment induced by chronic cerebral hyperperfusion [J]. *Theranostics*, 2020, 10(6): 2832-

- 2848.
- [7] Loppi SH, Tavera-Garcia MA, Scholpa NE, et al. Boosting mitochondrial biogenesis diminishes foam cell formation in the post-stroke brain[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(23): 16632.
- [8] Guo K, Lu Y. Acupuncture modulates the AMPK/PGC-1 signaling pathway to facilitate mitochondrial biogenesis and neural recovery in ischemic stroke rats [J]. *Front Mol Neurosci*, 2024, 17: 1388759.
- [9] Lou H, Yao J, Zhang Y, et al. Potential effect of acupuncture on mitochondrial biogenesis, energy metabolism and oxidation stress in MCAO rat via PGC-1 α /NRF1/TFAM pathway [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2024, 33(11): 107636.
- [10] Ma Y, Wang L, Jia R. The role of mitochondrial dynamics in human cancers[J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(5): 1278-1293.
- [11] Adebayo M, Singh S, Singh AP, et al. Mitochondrial fusion and fission: the fine-tune balance for cellular homeostasis [J]. *Faseb j*, 2021, 35(6): e21620.
- [12] Grel H, Woznica D, Ratajczak K, et al. Mitochondrial dynamics in neurodegenerative diseases: unraveling the role of fusion and fission processes [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17): 13033.
- [13] Anand R, Wai T, Baker MJ, 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.
- [14] Yu R, Lendahl U, Nistér M, et al. Regulation of mammalian mitochondrial dynamics: opportunities and challenges [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 374.
- [15] Ramachandran R. Mitochondrial dynamics: the dynamin superfamily and execution by collusion [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2018, 76: 201-212.
- [16] Kawalec M, Wojtyniak P, Bielska E, et al. Mitochondrial dynamics, elimination and biogenesis during post-ischemic recovery in ischemia-resistant and ischemia-vulnerable gerbil hippocampal regions [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2023, 1869(3): 166633.
- [17] Zhou X, Chen H, Wang L, et al. Mitochondrial dynamics: a potential therapeutic target for ischemic stroke [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 721428.
- [18] Duan C, Kuang L, Xiang X, 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.
- [19] 顾昌宇, 张丽红, 张建云, 等. 线粒体动力学在缺血性脑卒中的作用及中药干预研究进展[J]. *沈阳药科大学学报*, 2025, 42(3): 199-206.
- Gu CY, Zhang LH, Zhang JY, et al. The role of mitochondrial dynamics in ischemic stroke and the research progress of traditional Chinese medicine intervention [J]. *J Shenyang Pharm Univ*, 2025, 42(3): 199-206.
- [20] Cid-Castro C, Hernández-Espinosa DR, Morán J. ROS as regulators of mitochondrial dynamics in neurons [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2018, 38(5): 995-1007.
- [21] Wang J, Wang P, Li S, et al. Mdivi-1 prevents apoptosis induced by ischemia-reperfusion injury in primary hippocampal cells via inhibition of reactive oxygen species-activated mitochondrial pathway [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(6): 1491-1499.
- [22] Ruiz A, Alberdi E, Matute C. Mitochondrial division inhibitor 1 (mdivi-1) protects neurons against excitotoxicity through the modulation of mitochondrial function and intracellular Ca^{2+} signaling [J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 3.
- [23] Maes ME, Grosser JA, Fehrman RL, et al. Completion of BAX recruitment correlates with mitochondrial fission during apoptosis [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 16565.
- [24] Zhang GF, Yang P, Yin Z, et al. Electroacupuncture preconditioning protects against focal cerebral ischemia/reperfusion injury via suppression of dynamin-related protein 1 [J]. *Neural Regeneration Research*, 2018, 13(1): 86-93.
- [25] 梁晖, 阮甦, 王芳, 等. 电针通过Yes相关蛋白-视神经萎缩蛋白1信号轴激活线粒体融合功能减轻大鼠脑缺血再灌注损伤的机制研究 [J]. *针刺研究*, 2023, 48(11): 1088-1094.
- Liang H, Ruan S, Wang F, et al. Electroacupuncture alleviates neurological function via activating the Yap-OPA1 axis and mitochondrial fusion in rats with cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Acupunct Res*, 2023, 48(11): 1088-1094.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] Zhong WJ, Yang XS, Zhou H, et al. Role of mitophagy in the pathogenesis of stroke: from mechanism to therapy [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 6232902.
- [29] Yang JL, Mukda S, Chen SD. Diverse roles of mitochondria in ischemic stroke [J]. *Redox Biol*, 2018, 16: 263-275.
- [30] Zhang L, Dai L, Li D. Mitophagy in neurological disorders [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 297.
- [31] Lan R, Wu J T, Wu T, et al. Mitophagy is activated in brain

- damage induced by cerebral ischemia and reperfusion via the PINK1/Parkin/p62 signalling pathway [J]. *Brain Res Bull*, 2018, 142: 63–77.
- [32] Cai Y, Yang E, Yao X, et al. FUNDC1-dependent mitophagy induced by tPA protects neurons against cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Redox Biol*, 2021, 38: 101792.
- [33] Zhu L, Ding S, Xu L, et al. Ozone treatment alleviates brain injury in cerebral ischemic rats by inhibiting the NF- κ B signaling pathway and autophagy [J]. *Cell Cycle*, 2022, 21(4): 406–415.
- [34] Mao C, Hu C, Zhou Y, et al. Electroacupuncture pretreatment against cerebral ischemia/reperfusion injury through mitophagy [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 7486041.
- [35] Tian W, Zhu M, Zhou Y, et al. Electroacupuncture pretreatment alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by regulating mitophagy via mTOR-ULK1/FUNDC1 axis in rats [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2022, 31(1): 106202.
- [36] Guan R, Li Z, Dai X, et al. Electroacupuncture at GV20-GB7 regulates mitophagy to protect against neurological deficits following intracerebral hemorrhage via inhibition of apoptosis [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(1): 492.
- [37] 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): 32–39.
- Zhong XY, Li C, Wang F, et al. Mechanism of electroacupuncture at baihui and shenting alleviating cerebral ischemia-reperfusion injury via regulating BNIP3L-mediated mitophagy [J]. *Rehabil Med*, 2022, 32(1): 32–39.
- [38] Orellana-Urzúa S, Rojas I, Libano L, et al. Pathophysiology of ischemic stroke: role of oxidative stress [J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(34): 4246–4260.
- [39] 闫晓, Lee J, 张铭, 等. 电针神庭穴和百会穴对脑缺血/再灌注损伤后学习记忆障碍大鼠脑组织超氧化物歧化酶活性和丙二醛含量的影响研究 [J]. *中国全科医学*, 2022, 25(23): 2892–2898.
- Yan X, Lee J, Zhang M, et al. Effect of electroacupuncture at shenting and baihui acupoints on superoxide dismutase activity and malondialdehyde content in the brain tissue in a rat model of learning and memory impairment induced by cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Chin Gen Pract*, 2022, 25(23): 2892–2898.
- [40] Zhu W, Dong J, Han Y. Electroacupuncture downregulating neuronal ferroptosis in MCAO/R rats by activating Nrf2/SLC7A11/GPX4 axis [J]. *Neurochem Res*, 2024, 49(8): 2105–2119.
- [41] Marchi S, Patergnani S, Missiroli S, et al. Mitochondrial and endoplasmic reticulum calcium homeostasis and cell death [J]. *Cell Calcium*, 2018, 69: 62–72.
- [42] Rahi V, Kaundal RK. Exploring the intricacies of calcium dysregulation in ischemic stroke: insights into neuronal cell death and therapeutic strategies [J]. *Life Sci*, 2024, 347: 122651.
- [43] Zhang XH, Li Y, Jin CY, et al. Role of mitochondrial metabolism in ischemic stroke and natural products intervention [J]. *Mol Biol Rep*, 2025, 52(1): 568.
- [44] Qu Y, Wang S, Jiang H, et al. Newcastle disease virus infection induces parthanatos in tumor cells via calcium waves [J]. *PLoS Pathog*, 2024, 20(12): e1012737.
- [45] 刘婵娟, 桑鹏. 针刺调控脑缺血再灌注损伤后钙超载机制研究进展 [J]. *针刺研究*, 2024, 49(3): 302–306; +314.
- Liu CJ, Sang P. Progress of researches on mechanisms of acupuncture underlying improvement of cerebral ischemia-reperfusion injury by regulating calcium overload [J]. *Acupunct Res*, 2024, 49(3): 302–306; +314.
- [46] 刘坤, 张连城, 郭家奎, 等. 大鼠脑缺血再灌注损伤Cx43半通道的开放以及针刺干预的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2015, 42(8): 1535–1538; +1597–1598.
- Liu K, Zhang LC, Guo JK, et al. Opening of Cx43 semi-channel after cerebral ischemia reperfusion injury and its effect by acupuncture intervention [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2015, 42(8): 1535–1538; +1597–1598.
- [47] Zhang Y, Mao X, Lin R, et al. Electroacupuncture ameliorates cognitive impairment through inhibition of Ca^{2+} -mediated neurotoxicity in a rat model of cerebral ischaemia-reperfusion injury [J]. *Acupunct Med*, 2018, 36(6): 401–407.
- [48] 龙达, 陈玲, 姚宇, 等. 电针水沟穴对脑缺血再灌注大鼠海马CA1区L- Ca^{2+} 通道的影响 [J]. *康复学报*, 2019, 29(3): 39–45.
- Long D, Chen L, Yao Y, et al. Effect of electroacupuncture at shuigou acupoint on L-type voltage-gated calcium channels in hippocampal CA1 region of MCAO rats [J]. *Rehabil Med*, 2019, 29(3): 39–45.
- [49] Kislin M, Sword J, Fomitcheva IV, et al. Reversible disruption of neuronal mitochondria by ischemic and traumatic injury revealed by quantitative two-photon imaging in the neocortex of anesthetized mice [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(2): 333–348.