

· 脑卒中专题 ·

线粒体动力学和线粒体自噬在缺血性脑卒中中的作用 及机制研究进展

顾雪彤 李晓宁

150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学研究生院(顾雪彤); 150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学附属第二医院针灸四科

通信作者: 李晓宁, Email: lixiaoning456@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.05.005

【摘要】 缺血性脑卒中具有较高的发病率及致残、致死率,给患者家庭和社会带来了巨大的负担。线粒体被喻为细胞的动力工厂,对血氧变化极为敏感,在维持细胞代谢中起着关键作用。近年来,越来越多的研究表明线粒体动力学和线粒体自噬与脑血管疾病的发生关系密切。现主要总结线粒体动力学和线粒体自噬的机制以及两者在缺血性脑卒中中的作用,以期对缺血性脑卒中的诊疗提供新的思路。

【关键词】 线粒体动力学; 线粒体自噬; 缺血性脑卒中

Research progress on the role and mechanism of mitochondrial dynamics and mitophagy in ischemic stroke

Gu Xueting, Li Xiaoning

Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China (Gu XT); Acupuncture Departments IV, the Second Hospital Affiliated of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China (Li XN)

Corresponding author: Li Xiaoning, Email: lixiaoning456@163.com

【Abstract】 Ischemic stroke has a high morbidity, disability and fatality rate, which brings a huge burden to the patient's family and society. Mitochondria are known as the power factories of cells, which are extremely sensitive to changes in blood oxygen and play a key role in maintaining cellular metabolism. In recent years, more and more studies have shown that mitochondrial dynamics and mitophagy are closely related to the occurrence of cerebrovascular diseases. This article mainly summarizes the mechanisms of mitochondrial dynamics and mitophagy and their roles in ischemic stroke, to provide new ideas for the diagnosis and treatment of ischemic stroke.

【Key words】 Mitochondrial dynamics; Mitophagy; Ischemic stroke

缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)是指各种脑血管病变导致脑部血液供应障碍,使得局部脑组织缺血缺氧性坏死,进而迅速出现相应神经功能缺损的一类临床综合征,是脑卒中最常见的类型,占70%~87%^[1]。目前,针对脑组织缺血性损伤的病理生理机制的特异性治疗手段主要为静脉溶栓和血管内介入治疗。发病3 h内组织型纤溶酶原激活剂标准静脉溶栓疗法是唯一被严格的临床科学试验证实具有显著疗效并被批准应用于急性IS的药物治疗方法,但因时间窗的限制,在临床中具有一定的局限性^[2]。因此,对IS治疗的探索之路任重而道远。

线粒体被喻为“动力工厂”,是细胞中制造能量的结构,也是活性氧(reactive oxygen species)的主要

生产者,对血氧变化极为敏感。基于线粒体的结构与功能的特性,其与脑血管疾病的发生关系紧密^[3]。有研究表明,线粒体功能障碍是IS的标志之一,亦是缺血再灌注(ischemia/reperfusion)病理变化的重要因素^[4]。因此,维持正常的线粒体功能是IS治疗的关键,也是目前研究的主要热点^[5]。本文以线粒体动力学和线粒体自噬为出发点,通过对线粒体动力学及其调控机制、线粒体自噬及其发生机制以及两者在IS中的作用进行总结,探讨线粒体功能障碍在IS中的作用。

一、线粒体动力学

线粒体为了适应应激条件的变化,通过不断地分裂和融合以维持线粒体网络动态平衡、满足能量

代谢和其他生物需要,这一过程被称为线粒体动力学(mitochondrial dynamics)。线粒体动力学对于调节代谢、炎症、能量产生以及细胞分化运动等线粒体功能至关重要,是保持细胞稳态的重要基础^[6]。线粒体的分裂融合主要在线粒体分裂蛋白和融合蛋白的调控下进行,在维持线粒体的质量与功能中起重要作用。

1. 线粒体分裂及其调控: 线粒体分裂主要是在动力相关蛋白1(dynamain-related protein 1, Drp1)的调控下进行。作为线粒体分裂中的关键调控因子, Drp1一般状态下位于细胞质中,其活性不仅由易位调控,还受到磷酸化、泛素化等转录化修饰的影响^[7]。有研究表明, Drp1对线粒体动力学的影响至关重要,与线粒体稳态密切相关^[8-9]。线粒体分裂主要过程包括以下两个步骤:(1)当刺激发生时, Drp1被招募到线粒体外膜,与其他参与线粒体分裂的蛋白相互作用,并通过寡聚化形成环状结构;(2)通过GTP酶(GTPase)活性水解GTP改变复合物结构,引起线粒体内外膜收缩,诱导线粒体分裂^[10]。线粒体分裂因子(mitochondrial fission factor, MFF)和线粒体分裂蛋白1(mitochondrial fission protein 1, Fis1)是 Drp1的受体介导线粒体分裂过程。有研究报告, Fis1被敲除后 Drp1的募集不受影响,且线粒体形态也未见改变^[11]。MFF是影响 Drp1向线粒体募集的重要因素, MFF通过增加 Drp1的GTP结合活性调节线粒体裂变,而不影响 Drp1的寡聚化,敲降 MFF后可见线粒体形态变化^[12]。此外,线粒体动力蛋白(mitochondrial dynamics proteins, MiDs)也参与线粒体分裂的过程^[13], Fis1可通过竞争性结合 MiD51/MIEF1促进线粒体分裂^[14]。

2. 线粒体融合及其调控: 线粒体融合是个体线粒体按照既定顺序连接成一体的过程,期间有多种蛋白参与调节。线粒体融合过程主要包括线粒体反式栓连、线粒体外膜(outer mitochondrial membrane, OMM)融合、线粒体内膜(inner mitochondrial membrane, IMM)融合。线粒体融合的过程中主要由视神经萎缩蛋白1(optic atrophy 1, OPA1)、线粒体融合蛋白1(mitofusin 1, Mfn1)和线粒体融合蛋白2(mitofusin 2, Mfn2)3种蛋白参与调控^[15],这3种蛋白通过 OMM和 IMM调节线粒体融合过程^[16]。OPA1主要参与 IMM的融合过程,而 Mfn1、Mfn2以调节 OMM融合为主。Mfn1和 Mfn2在介导线粒体融合的功能相似又各具特点。有研究显示, Mfn1在栓连相邻的线粒体膜方面具有更高的活性,而 Mfn2可以将 OMM耦

合到内质网^[17]。Mfn1和 Mfn2相互作用形成寡聚体,进而促进相邻的 OMM发生反式栓连,通过栓连和对接两个 OMM扩展接触面,从而诱导 OMM融合发生^[18]。IMM融合过程主要由 OPA1介导, OPA1被 PARL、AAA蛋白酶和 OMA1交替加工成8种多功能异构体,以精确调节融合活性^[19]。Griparic等^[20]的研究显示, OPA1缺失会导致线粒体片段化。当两个线粒体反式栓连在一起时, OPA1只需存在于任意一个线粒体之中即可诱导 IMM融合的发生。

二、线粒体自噬

线粒体自噬的概念由 Lemasters^[21]于2005年提出。当线粒体损伤后通透性发生改变,线粒体去极化并激活线粒体自噬的相关蛋白;受损的线粒体被隔离膜包裹形成线粒体自噬体;线粒体自噬体与溶酶体相结合形成线粒体自噬溶酶体,使受损的线粒体在酸性环境中降解^[22]。通过线粒体自噬选择性地清除功能失调的线粒体,对维持线粒体数量、质量稳态和细胞存活起着重要作用^[5]。

1. PTEN诱导的假定激酶1(PINK1)介导的线粒体自噬: PINK1/Parkin介导的线粒体自噬是目前比较公认的线粒体自噬机制^[23]。PINK1是一种蛋白激酶,位于 IMM之中,有使 Parkin磷酸化、促进 Parkin向线粒体转移的作用。当线粒体受损去极化发生时, PINK1大量堆积,通过磷酸化 Mfn2提升与 Parkin的结合能力,上调自磷酸化水平或磷酸化修饰 Parkin与泛素(ubiquitin),促进 Parkin由细胞质向线粒体转移^[24]。在此状态下, Parkin可通过 E3连接酶连接已活化的 Ub和电压依赖性阴离子通道1,形成底物多聚泛素链;之后 Parkin被泛素接头蛋白 p62/SQSTM识别结合后与微管相关蛋白1轻链3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)结合,将泛素化蛋白聚集至新的自噬体中,与溶酶体结合后清除受损的线粒体^[25]。Parkin非依赖性的线粒体自噬途径尚处于研究阶段, Szargel等^[26]的研究显示, PINK1可通过 synphilin-1的介导在 OMM大量累积后招募 SIAH-1,使受损线粒体泛素化、自噬的速度加快。

2. 蛋白受体介导的线粒体自噬: 不同于 PINK1介导的线粒体自噬,线粒体外膜上的某些蛋白受体如 NIX、BNIP3、FUNDC1可与 LC3直接识别并结合,进而诱导线粒体自噬发生^[27]。NIX和 BNIP3均位于 OMM,同属于抗凋亡 B细胞淋巴瘤-2同源结构域3,可通过与 LC3直接结合诱导线粒体自噬^[28]。在红细胞的成熟发育过程中, NIX是线粒体清除的

关键,线粒体去极化、活性氧大量生成和低氧可诱导NIX表达激活线粒体自噬^[29]。BNIP3是低氧诱导因子1 α (hypoxia inducible factor 1 α , HIF1 α)的靶基因,IS发生时,低氧条件下HIF1被激活,诱导细胞上调NIX与BNIP3的表达激活线粒体自噬,从而改善因I/R导致的脑损伤^[30]。Yuan等^[31]的研究证明,NIX/BNIP3参与了I/R诱导的线粒体自噬,且独立于Parkin的介导途径;在IS后的I/R中,NIX与BNIP3诱导线粒体自噬,但BNIP3的过度上调会导致细胞死亡,NIX可能只在生理条件参与调节线粒体自噬的基础水平。FUNDC1是位于线粒体外膜的三级跨膜蛋白,在正常条件下于外膜稳定存在而不介导线粒体自噬。当线粒体受损或出现功能障碍时FUNDC1和LC3数量增加,FUNDC1去磷酸化诱导线粒体自噬。Zhou等^[32]的研究显示,通过mTORC1-ULK1-FUNDC1通路抑制线粒体自噬可以保护心肌I/R损伤,提示在脑I/R损伤中可能存在类似的机制。

三、线粒体动力学与线粒体自噬

线粒体动力学和线粒体自噬的关系密不可分。线粒体通过不断地分裂、融合维持线粒体的形态、分布和数量;机体通过线粒体自噬清除功能异常的线粒体,维持细胞稳态^[5-6]。如磷酸化的Parkin可以降解泛素化的Mfn1和Mfn2,促进线粒体自噬的发生^[33]。在线粒体自噬的过程中,Mfn2也可以被招募参与自噬^[34]。PINK1/Parkin和线粒体动力学关系紧密,有研究表明Mfn1和Mfn2的泛素化依赖于PINK1/Parkin,使PINK1沉默会使得线粒体动力学的表达趋向于融合^[35]。诱导线粒体融合分裂的蛋白与线粒体自噬的接头和效应器相互作用,而融合分裂蛋白的异常也会导致线粒体自噬紊乱^[36]。综上所述,线粒体动力学和线粒体自噬可相互调控,共同维持线粒体质量平衡。

四、线粒体动力学、线粒体自噬与IS

大脑是机体代谢最旺盛的器官,脑组织氧消耗量占全身耗氧量的20%~30%,脑24h葡萄糖消耗量约为108g,其能量来源主要依赖于糖的有氧代谢,几乎无能量储备^[37],因此脑组织对缺血、缺氧性损害十分敏感。有研究表明,缺血缺氧引起三磷酸腺苷(ATP)生成不足是IS后细胞和脑组织死亡的主要原因^[38]。鉴于大脑对能量的高需求性质,线粒体通过呼吸链和氧化磷酸化产生大量的ATP以保证线粒体形态、功能正常并稳定持续提供能量显得尤为重要。IS是一系列复杂的病理过程,当IS发生后,线粒体在缺血、缺氧的环境下ATP生成不足,离子

通道持续开放引起Ca²⁺内流,磷脂酶和蛋白酶被激活,线粒体呼吸链出现功能障碍,大量活性氧产生,导致线粒体结构变化和功能障碍^[39]。

线粒体结构的变化在IS的进展中亦起着重要作用。线粒体是维持细胞代谢的关键细胞器,通过分裂、融合、自噬等活动控制细胞内线粒体的数量、形态、质量以及分布^[4]。当缺血发生时,线粒体的分裂和融合处于一个短暂的状态以维持结构的完整性和功能的正常^[40]。在IS期间,线粒体通过分裂促进受损线粒体的分离以维持线粒体的健康^[41]。有研究表明,IS发生后和I/R损伤期可观察到线粒体分裂显著^[42]。当IS发生时,线粒体功能紊乱引发线粒体分裂融合异常,使线粒体动力学受到影响,线粒体过度分裂使得线粒体片段化,导致细胞死亡。OPA1主要介导IMM融合,有研究表明通过维持L-OPA1的稳定性可以起到减少神经元凋亡、保护缺血脑组织的作用^[43]。通过观察L-OPA1对大脑中动脉阻塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型大鼠的影响,发现L-OPA1过表达可恢复线粒体形态和超微结构、改善线粒体功能障碍,从而保护神经元^[44]。学者普遍认为线粒体融合可修复轻度损伤的线粒体^[3],通过上调OPA1表达水平促进线粒体融合,进而为I/R损伤后提供神经保护^[45]。Drp1位于线粒体外膜表面,在IS中有至关重要的作用,下调Drp1可抑制线粒体裂变、减轻脑损伤^[46]。张业昊等^[47]通过观察西红花苷对缺氧复氧损伤的人神经母神经瘤细胞(SH-SY5Y)的细胞线粒体动力学的影响,发现西红花苷可抑制Drp1表达并上调OPA1表达,通过抑制线粒体分裂融合异常对神经和细胞起到保护作用。有研究显示,银杏内酯K对Drp1有明显的抑制作用,在MCAO模型中,银杏内酯K可通过防止GSK-3 β 和Drp1易位至线粒体减轻神经元的损伤^[48]。Grohm等^[49]发现,线粒体融合可以修复轻度的损伤,下调Drp1可减小脑组织的梗死面积。因此,线粒体动力学在IS中有着不可忽视的重要作用,抑制线粒体分裂或促进其融合有望成为治疗IS的新靶点。

IS发生后,细胞内活性氧大量堆积引发线粒体去极化,从而启动自噬。有研究表明,线粒体自噬功能异常与IS、心血管疾病、神经退行性病变等密切相关^[50]。一些与脑卒中相关的研究认为,线粒体自噬是一种细胞生存机制,因其吞噬清除受损线粒体的功能有利于维持细胞器的完整性和细胞能

量的供给,减少细胞及神经元的死亡^[51],从而起到保护神经、改善脑卒中后临床症状的作用。有研究证实,在脑卒中模型中,BNIP3和NIX相互作用,下调BNIP3导致线粒体自噬功能减弱,NIX激活后呈类似变化趋势^[52]。Yuan等^[31]发现,在I/R模型中,敲除NIX后线粒体自噬降低,脑损伤加重,表明NIX具有神经保护作用,提示通过BNIP3/NIX介导的线粒体自噬可能是治疗IS的潜在靶点。但有学者认为,线粒体自噬过度对IS的反向调节作用会导致细胞死亡^[53]。自噬犹如一把双刃剑,一方面可以通过清除受损线粒体维持细胞内稳态;另一方面,过度的自噬会使线粒体过度降解。尽管存在争议,现依旧普遍仍认为在IS期间上调线粒体自噬功能可对脑细胞起保护作用^[54]。

线粒体动力学和线粒体自噬之间的相互作用是维持线粒体稳态和线粒体质量控制的重要机制。Kumari等^[55]通过研究高血糖对脑I/R小鼠线粒体裂变和融合蛋白的影响发现,线粒体片段化可以诱导I/R损伤中线粒体自噬的发生。在MCAO模型大鼠和氧糖剥夺(oxygen-glucose deprivation, OGD)细胞模型中发现,可通过抑制Drp1干扰线粒体裂变,诱发线粒体自噬从而清除因缺血缺氧受损的线粒体^[56]。有研究表明,七叶皂苷可以通过抑制线粒体分裂、调节线粒体自噬起到对缺血脑组织产生保护的作用^[57]。综上所述,线粒体动力学和线粒体自噬之间的相互调控在IS中也发挥了重要的作用。

线粒体除了产生ATP之外,亦是活性氧的重要来源,是决定I/R损伤程度的重要因素^[58]。虽然IS会导致线粒体功能受损并产生破坏性影响,但是当I/R发生后,氧水平迅速恢复使得线粒体ETC过度活动,活性氧水平激增,脑组织缺血性损伤加剧^[59]。因此,延长IS后再灌注时间窗并提供神经保护,对于疾病的治疗至关重要。线粒体自噬在I/R损伤中作为一种早期防御机制,可以及时清除受损线粒体,减少对正常线粒体的刺激和损伤,但是当自噬过度或被阻断时,可能会使损伤加剧^[60]。

综上所述,线粒体动力学、线粒体自噬与IS的病理生理变化密切相关,通过对线粒体动力学和线粒体自噬机制的探讨不但利于揭示IS的发病机制,而且能够为疾病的治疗提供新思路。虽然线粒体动力学和线粒体自噬有望成为IS的新靶点,但是如何实现线粒体动力学中分裂与融合的平衡以及如何发挥线粒体自噬“双刃剑”中“利”的一面仍需更加深入地探索研究。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文章构思、文献收集、文章撰写为顾雪彤,文章指导、审阅为李晓宁

参 考 文 献

- [1] Shen L, Gan Q, Yang Y, et al. Mitophagy in cerebral ischemia and ischemia/reperfusion injury[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 687246. DOI: 10.3389/fnagi.2021.687246.
- [2] 刘相城,黄菊华,刘春柏,等.Willis环完整性与急性缺血性脑卒中静脉溶栓早期疗效的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(11): 2628-2630. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2022.11.008.
- [3] Shao Z, Dou S, Zhu J, et al. The Role of Mitophagy in Ischemic Stroke[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 608610. DOI: 10.3389/fneur.2020.608610.
- [4] He Z, Ning N, Zhou Q, et al. Mitochondria as a therapeutic target for ischemic stroke[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 146: 45-58. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.11.005.
- [5] 谢佳佳,孙婷,张丹参.线粒体自噬的调控机制及其在脑缺血再灌注损伤中的作用[J]. *神经药理学报*, 2021, 11(3): 43-49. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1396.2021.03.008.
- Xie JJ, Sun T, Zhang DS. Regulation of mitochondrial autophagy and its role in cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Acta Neuroparmacologica*, 2021, 11(3): 43-49.
- [6] 程婧,魏林,李苗.线粒体动力学及线粒体自噬调控机制的研究进展[J]. *生理学报*, 2020, 72(4): 475-487. DOI: 10.13294/j.aps.2020.0025.
- Cheng J, Wei L, Li M. Progress in regulation of mitochondrial dynamics and mitochondrial autophagy[J]. *Acta Physiologica Sinica*, 2020, 72(4): 475-487.
- [7] Roca-Portoles A, Tait SWG. Mitochondrial quality control: from molecule to organelle[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(8): 3853-3866. DOI: 10.1007/s00018-021-03775-0.
- [8] Ishihara N, Nomura M, Jofuku A, et al. Mitochondrial fission factor Drp1 is essential for embryonic development and synapse formation in mice[J]. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(8): 958-966. DOI: 10.1038/ncb1907.
- [9] Wakabayashi J, Zhang Z, Wakabayashi N, et al. The dynamin-related GTPase Drp1 is required for embryonic and brain development in mice[J]. *J Cell Biol*, 2009, 186(6): 805-816. DOI: 10.1083/jcb.200903065.
- [10] Ferguson SM, De Camilli P. Dynamin, a membrane-remodelling GTPase[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(2): 75-88. DOI: 10.1038/nrm3266.
- [11] Yoon Y, Krueger EW, Oswald BJ, et al. The mitochondrial protein hFis1 regulates mitochondrial fission in mammalian cells through an interaction with the dynamin-like protein DLP1[J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(15): 5409-5420. DOI: 10.1128/MCB.23.15.5409-5420.2003.
- [12] Otera H, Wang C, Cleland MM, 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. DOI: 10.1083/jcb.201007152.
- [13] Losón OC, Song Z, Chen H, et al. Fis1, Mff, MiD49, and MiD51 mediate Drp1 recruitment in mitochondrial fission[J]. *Mol Biol Cell*, 2013, 24(5): 659-667. DOI: 10.1091/mbc.E12-10-0721.
- [14] Zhang Z, Liu L, Wu S, et al. Drp1, Mff, Fis1, and MiD51

- are coordinated to mediate mitochondrial fission during UV irradiation-induced apoptosis [J]. *FASEB J*, 2016, 30(1): 466-476. DOI: 10.1096/fj.15-274258.
- [15] Santel A, Fuller MT. Control of mitochondrial morphology by a human mitofusin [J]. *J Cell Sci*, 2001, 114(Pt 5): 867-874. DOI: 10.1242/jcs.114.5.867.
- [16] Cipolat S, Martins de Brito O, Dal Zilio B, et al. OPA1 requires mitofusin 1 to promote mitochondrial fusion [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(45): 15927-15932. DOI: 10.1073/pnas.0407043101.
- [17] McLelland GL, Fon EA. MFN2 retrotranslocation boosts mitophagy by uncoupling mitochondria from the ER [J]. *Autophagy*, 2018, 14(9): 1658-1660. DOI: 10.1080/15548627.2018.1505154.
- [18] El-Hattab AW, Suleiman J, Almannai M, et al. Mitochondrial dynamics: biological roles, molecular machinery, and related diseases [J]. *Mol Genet Metab*, 2018, 125(4): 315-321. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.10.003.
- [19] Yang M, He Y, Deng S, et al. Mitochondrial quality control: a pathophysiological mechanism and therapeutic target for stroke [J]. *Front Mol Neurosci*, 2021, 14: 786099. DOI: 10.3389/fnmol.2021.786099.
- [20] Griparic L, van der Wel NN, Orozco IJ, et al. Loss of the intermembrane space protein Mgm1/OPA1 induces swelling and localized constrictions along the lengths of mitochondria [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(18): 18792-18798. DOI: 10.1074/jbc.M400920200.
- [21] Lemasters JJ. Selective mitochondrial autophagy, or mitophagy, as a targeted defense against oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging [J]. *Rejuvenation Res*, 2005, 8(1): 3-5. DOI: 10.1089/rej.2005.8.3.
- [22] Yoshii SR, Mizushima N. Autophagy machinery in the context of mammalian mitophagy [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1853(10 Pt B): 2797-2801. DOI: 10.1016/j.bbamer.2015.01.013.
- [23] Iorio R, Celenza G, Petricca S. Mitophagy: molecular mechanisms, new concepts on Parkin activation and the emerging role of AMPK/ULK1 axis [J]. *Cells*, 2021, 11(1): 30. DOI: 10.3390/cells11010030.
- [24] Barodia SK, Creed RB, Goldberg MS. Parkin and PINK1 functions in oxidative stress and neurodegeneration [J]. *Brain Res Bull*, 2017, 133: 51-59. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2016.12.004.
- [25] Geisler S, Holmström KM, Skujat D, et al. PINK1/Parkin-mediated mitophagy is dependent on VDAC1 and p62/SQSTM1 [J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(2): 119-131. DOI: 10.1038/ncb2012.
- [26] Szargel R, Shani V, Abd Elghani F, et al. The PINK1, synphilin-1 and SIAH-1 complex constitutes a novel mitophagy pathway [J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(16): 3476-3490. DOI: 10.1093/hmg/ddw189.
- [27] Gatica D, Lahiri V, Klionsky DJ. Cargo recognition and degradation by selective autophagy [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(3): 233-242. DOI: 10.1038/s41556-018-0037-z.
- [28] Anzell AR, Maizy R, Przyklenk K, et al. Mitochondrial quality control and disease: insights into ischemia-reperfusion injury [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(3): 2547-2564. DOI: 10.1007/s12035-017-0503-9.
- [29] Jung J, Zhang Y, Celiku O, et al. Mitochondrial NIX promotes tumor survival in the hypoxic niche of glioblastoma [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(20): 5218-5232. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0198.
- [30] Schweers RL, Zhang J, Randall MS, et al. NIX is required for programmed mitochondrial clearance during reticulocyte maturation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(49): 19500-19505. DOI: 10.1073/pnas.0708818104.
- [31] Yuan Y, Zheng Y, Zhang X, et al. BNIP3L/NIX-mediated mitophagy protects against ischemic brain injury independent of PARK2 [J]. *Autophagy*, 2017, 13(10): 1754-1766. DOI: 10.1080/15548627.2017.1357792.
- [32] Zhou H, Wang J, Zhu P, et al. NR4A1 aggravates the cardiac microvascular ischemia reperfusion injury through suppressing FUNDC1-mediated mitophagy and promoting Mff-required mitochondrial fission by CK2 α [J]. *Basic Res Cardiol*, 2018, 113(4): 23. DOI: 10.1007/s00395-018-0682-1.
- [33] Tanaka A, Cleland MM, Xu S, et al. Proteasome and p97 mediate mitophagy and degradation of mitofusins induced by Parkin [J]. *J Cell Biol*, 2010, 191(7): 1367-1380. DOI: 10.1083/jcb.201007013.
- [34] Chen Y, Dorm GW 2nd. PINK1-phosphorylated mitofusin 2 is a Parkin receptor for culling damaged mitochondria [J]. *Science*, 2013, 340(6131): 471-475. DOI: 10.1126/science.1231031.
- [35] Yu W, Sun Y, Guo S, et al. The PINK1/Parkin pathway regulates mitochondrial dynamics and function in mammalian hippocampal and dopaminergic neurons [J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(16): 3227-3240. DOI: 10.1093/hmg/ddr235.
- [36] Song M, Franco A, Fleischer JA, et al. Abrogating mitochondrial dynamics in mouse hearts accelerates mitochondrial senescence [J]. *Cell Metab*, 2017, 26(6): 872-883.e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.09.023.
- [37] 贾建平, 陈生弟. 神经病学 [M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 187.
- [38] Jin Z, Wu J, Yan LJ. Chemical conditioning as an approach to ischemic stroke tolerance: mitochondria as the target [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(3): 351. DOI: 10.3390/ijms17030351.
- [39] Liu Y, Lin J, Wu X, et al. Aspirin-mediated attenuation of intervertebral disc degeneration by ameliorating reactive oxygen species in vivo and in vitro [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 7189854. DOI: 10.1155/2019/7189854.
- [40] Zhang X, Zeng W, Zhang Y, et al. Focus on the role of mitochondria in NLRP3 inflammasome activation: a prospective target for the treatment of ischemic stroke (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2022, 49(6): 74. DOI: 10.3892/ijmm.2022.5130.
- [41] Prime TA, Blaikie FH, Evans C, et al. A mitochondria-targeted S-nitrosothiol modulates respiration, nitrosates thiols, and protects against ischemia-reperfusion injury [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(26): 10764-10769. DOI: 10.1073/pnas.0903250106.
- [42] Kim H, Scimia MC, Wilkinson D, et al. Fine-tuning of Drp1/Fis1 availability by AKAP121/Siah2 regulates mitochondrial adaptation to hypoxia [J]. *Mol Cell*, 2011, 44(4): 532-544. DOI: 10.1016/j.molcel.2011.08.045.
- [43] Lee YJ, Jeong SY, Karbowski M, et al. Roles of the mammalian mitochondrial fission and fusion mediators Fis1, Drp1, and Opa1 in apoptosis [J]. *Mol Biol Cell*, 2004, 15(11): 5001-5011. DOI: 10.1091/mbc.e04-04-0294.

- [44] Lai Y, Lin P, Chen M, et al. Restoration of L-OPA1 alleviates acute ischemic stroke injury in rats via inhibiting neuronal apoptosis and preserving mitochondrial function[J]. *Redox Biol*, 2020, 34: 101503. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101503.
- [45] Zhang L, He Z, Zhang Q, et al. Exercise pretreatment promotes mitochondrial dynamic protein OPA1 expression after cerebral ischemia in rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(3): 4453-4463. DOI: 10.3390/ijms15034453.
- [46] Zhao YX, Cui M, Chen SF, et al. Amelioration of ischemic mitochondrial injury and Bax-dependent outer membrane permeabilization by Mdivi-1[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2014, 20(6): 528-538. DOI: 10.1111/ens.12266.
- [47] 张业昊, 丛伟红, 刘建勋. 西红花苷对缺氧复氧损伤的SH-SY5Y细胞线粒体动力学的影响[J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(7): 986-990. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2016.07.020.
- [48] Zhou X, Wang HY, 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): 44682-44693. DOI: 10.18632/oncotarget.17967.
- [49] Grohm J, Kim SW, Mamrak U, et al. Inhibition of Drp1 provides neuroprotection in vitro and in vivo[J]. *Cell Death Differ*, 2012, 19(9): 1446-1458. DOI: 10.1038/cdd.2012.18.
- [50] Guan R, Zou W, Dai X, et al. Mitophagy, a potential therapeutic target for stroke[J]. *J Biomed Sci*, 2018, 25(1): 87. DOI: 10.1186/s12929-018-0487-4.
- [51] Andrabi SS, Parvez S, Tabassum H. Ischemic stroke and mitochondria: mechanisms and targets[J]. *Protoplasma*, 2020, 257(2): 335-343. DOI: 10.1007/s00709-019-01439-2.
- [52] Shi RY, Zhu SH, Li V, et al. BNIP3 interacting with LC3 triggers excessive mitophagy in delayed neuronal death in stroke[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2014, 20(12): 1045-1055. DOI: 10.1111/ens.12325.
- [53] Hwang JA, Shin N, Shin HJ, et al. Protective effects of ShcA protein silencing for photothrombotic cerebral infarction[J]. *Transl Stroke Res*, 2021, 12(5): 866-878. DOI: 10.1007/s12975-020-00874-1.
- [54] Sciarretta S, Maejima Y, Zablocki D, et al. The role of autophagy in the heart[J]. *Annu Rev Physiol*, 2018, 80: 1-26. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021317-121427.
- [55] Kumari S, Anderson L, Farmer S, et al. Hyperglycemia alters mitochondrial fission and fusion proteins in mice subjected to cerebral ischemia and reperfusion[J]. *Transl Stroke Res*, 2012, 3(2): 296-304. DOI: 10.1007/s12975-012-0158-9.
- [56] Zuo W, Zhang S, Xia CY, et al. Mitochondria autophagy is induced after hypoxic/ischemic stress in a Drp1 dependent manner: the role of inhibition of Drp1 in ischemic brain damage[J]. *Neuropharmacology*, 2014, 86: 103-115. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.07.002.
- [57] 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. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.112007.
- [58] Cruz CM, Rinna A, Forman HJ, et al. ATP activates a reactive oxygen species-dependent oxidative stress response and secretion of proinflammatory cytokines in macrophages[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(5): 2871-2879. DOI: 10.1074/jbc.M608083200.
- [59] Loor G, Kondapalli J, Iwase H, et al. Mitochondrial oxidant stress triggers cell death in simulated ischemia-reperfusion[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1813(7): 1382-1394. DOI: 10.1016/j.bbamer.2010.12.008.
- [60] Su SH, Wu YF, Wang DP, et al. Inhibition of excessive autophagy and mitophagy mediates neuroprotective effects of URB597 against chronic cerebral hypoperfusion[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(7): 733. DOI: 10.1038/s41419-018-0755-y.

(收稿日期: 2022-07-30)

(本文编辑: 赵金鑫)

· 消息 ·

《神经疾病与精神卫生》杂志关于启用新域名的通知

《神经疾病与精神卫生》杂志网站新版本已正式上线, 现已启用新域名(www.jnmh.cn), 原域名(www.ndmh.com)已停止使用。欢迎通过新域名访问我刊官方网站(<http://www.jnmh.cn/>)。如有疑问请致电: (010) 83191160、83191161。

本刊编辑部