自噬在脑缺血再灌注损伤中的作用及中医药干预研究进展※

马俪元 高 玲▲

摘 要 细胞自噬参与脑缺血再灌注损伤(CIRI)全过程,受多种因素干预,与CIRI其他机制相互影响形成串扰作用,对CIRI发挥保护和损伤的双重作用,因此,合理调控自噬对于CIRI前期预防和后期治疗意义重大。中医药具有多组分、多靶点及整体调节特点,在调控炎症介导自噬、氧化应激介导自噬、线粒体损伤介导自噬、内质网介导自噬及自噬与凋亡方面存在优势。该文章分析了CIRI后细胞自噬激活并参与CIRI病理全过程及中医药对自噬机制的调控作用,以期为临床治疗提供新角度、新策略。

关键词 细胞自噬;脑缺血再灌注损伤;作用机制;中医药;研究进展

脑卒中因高发病率、高致残率和高死亡率,已然成为全球第二大致死疾病[1]。根据病因不同,该病可分为缺血性脑卒中(ischemic stroke)和出血性脑卒中(hemorrhagic stroke),而缺血性脑卒中占比高达80%以上[2]。大脑动脉阻塞可导致脑部血液循环异常,引发多种神经损伤,导致缺血性脑卒中发生,故而恢复脑部血供被认为是治疗关键。目前针对缺血性脑卒中的治疗主要集中在药物抗凝、手术介入及静脉溶栓等方面。由于脑组织对血流变的高度敏感性和对连续血流的强依赖性,脑组织在血供恢复后易发生二次伤害,形成脑缺血再灌注损伤(cerebral ischemia-reperfusion injury, CIRI)[3]。在CIRI早期对缺血组织进行反复、短暂性的处理,可以减少梗死面积、保护内皮细胞功能,使组织对缺血产生耐受性,从而减轻再灌注损伤。中医药因其成分的复杂性,可针对CIRI后脑组织中的神经元、胶质细胞及内皮细胞等,发挥多途径、多靶点、多层次的干预作用。本综述从CIRI后细胞自噬被激活并参与疾病全过程的角度出发,结合中医药对自噬通路的调控作用进行综述,以期为中医药干预CIRI相关自噬机制及临床应用提供思路。

※**基金项目** 吉林省科技发展计划项目(No.YDZJ202201ZYTS273);吉林省教育厅科学技术研究项目(No.JJKH20241049KJ);吉林省大学生创新训练计划项目(No.S202410199046)

▲**通信作者** 高玲,女,医学博士,讲师。研究方向:中医药防治脑病。E-mail:gaoling0695@163.com

·**作者单位** 长春中医药大学(吉林 长春 130117)

1 自噬简介

细胞自噬(autophagy)广泛存在于真核生物中,其概念于1963年被Christian de Duve首次提出[4]。作为决定细胞命运的主要机制之一,自噬的整个过程得益于自噬体和自噬溶酶体的形成,自噬体由囊泡吞噬细胞内错误蛋白及损伤细胞器并转运至溶酶体与之融合形成自噬溶酶体完成自噬过程[5]。自噬发生过程包括:细胞中变性蛋白和细胞器周围双层膜形成,延伸为自噬小体,自噬小体与溶酶体融合形成自噬溶酶体,溶酶体降解内容物[6]。作为生物体内一种高度保守的细胞行为,生理状态下,自噬通过清除细胞内受损或衰老的细胞器、异常长寿蛋白及错误折叠的大分子等,维持细胞结构和代谢稳定[7]。在病理状态下,自噬作为细胞的保护机制,可防止细胞死亡。当细胞自噬水平超过限度,在一定范围内可耐受饥饿、缺血和凋亡等应激;然而,若自噬功能失调,不能维持细胞稳定时,可加剧损伤,造成细胞程序性死亡,即自噬性细胞死亡[8]。由于自噬相关基因突变或失活,神经元内会发生大量蛋白聚集及退行性变,进而导致神经退行性疾病、糖尿病、肿瘤和脑血管疾病等发生[9]。

近年来研究发现,自噬机制作为一把“双刃剑”,在脑血管疾病中发挥修复和损伤双重作用。因此,有效调控自噬机制成为防治缺血性脑损伤的潜在关键靶点。

2 自噬参与CIRI的病理过程

2.1　脑缺血缺氧诱发细胞自噬　自噬参与能量代谢与细胞稳态维持，缺血缺氧环境可使脑内稳态发生变化，诱导受损神经细胞发生自噬。研究表明，脑缺血后自噬激活受多种因素调控，对CIRI发挥双重作用。在脑缺血初始阶段，自噬作为一种修复机制可被激活，以消除神经元细胞内的受损蛋白，促进细胞生存[10]。然而，当自噬被过度激活时，会过度降解重要细胞组分，触发非凋亡程序性细胞死亡，抑制细胞生存，加重缺血性脑损伤[11]。CIRI后细胞自噬被激活，神经元损害程度随着缺血时间延长而逐渐加重[12]。经历CIRI后，脑组织细胞病理结构表现为不可逆性损伤，如过量的氨基酸释放、线粒体及内质网等细胞器异常肿胀等，神经元结构破坏明显[13]。CIRI时，脑经历缺血缺氧和再灌注的双重伤害，损伤程度与再灌注时间呈正相关，此时细胞自噬机制被过度激活，加剧神经损伤；而炎症反应、氧化应激、线粒体损伤、内质网应激、细胞凋亡等CIRI机制又可进一步诱导自噬的产生，形成复杂的神经调节网络[14]。

2.2　自噬与CIRI的炎性机制　CIRI发生后，脑星形胶质细胞最先受累，小胶质细胞迅速活化增殖成为炎症反应标志，二者共同释放大量炎症因子，促使白细胞聚集，破坏血脑屏障，加剧炎症反应，参与CIRI炎性病理全过程[15]。作为脑缺血损伤进展与加重的因素之一，自噬对炎症反应具有重要调节作用；而炎症反应又可诱导自噬，加重缺血性脑损伤。两者相互影响，共同推动缺血性脑损伤的病变进程[16]。异常自噬可诱导小胶质细胞活化，并触发神经炎症反应，与中枢神经系统疾病的发生密切相关[17]。研究发现，自噬可在糖氧剥夺再灌注初始阶段被激活，72 h后则受抑制，而与炎症反应密切相关的核转录因子-κB（NF-κB）通路明显上调，肿瘤坏死因子α（TNF-α）表达增加，炎症机制表现突出[18]。CIRI后自噬-炎症机制激活，炎症因子大量释放，活化的炎症细胞通过浸润、黏附分子合成与分泌等方式形成级联反应。因此，协调自噬与炎症之间的相互作用，对调控CIRI后炎症反应对脑组织的损伤具有重要意义。

2.3　自噬与CIRI的氧化应激机制　氧化应激（OS）是体内氧化与抗氧化系统失衡，导致氧自由基沉积，组织损伤的一种病理状态。正常情况下，机体对氧自由基损伤具有一定抵抗能力，但脑组织长期缺血缺氧可使活性氧自由基（ROS）与活性氮自由基（RNS）生成过量，破坏细胞内稳态。作为脑缺血细胞损伤的重要机制，氧化应激可介导自噬发生，影响内质网功能，最终诱发细胞凋亡。氧化应激与细胞自噬相互影响，共同参与缺血性脑损伤的病理过程[15]。氧化应激激活的自噬溶酶体途径可对抗细胞内钙超载。当该途径被阻断时，定位于高尔基体的Ca^{2+}泵分泌途径Ca^{2+}-ATP酶1（SPCA1）表达减少，胞内钙超载加重；激活自噬溶酶体途径则可缓解钙超载，减轻氧化应激损伤[19]。因此，针对CIRI后氧化应激介导的自噬机制，可充分利用ROS自噬内部调控通路，如ROS-FOXO3-LC3/BNIP3自噬及ROS-NRF2-P62自噬，以实现对ROS水平的调控[20]。

2.4　自噬与CIRI的线粒体损伤机制　线粒体通透性转换孔（mPTP）与线粒体进行氧化应激、合成ATP密切相关，开放mPTP可耗散线粒体膜电位（MMP），致使线粒体肿胀。在脑缺血病理进程中，氧供不足与代谢底物缺乏可引发线粒体电子传递链功能障碍，破坏三羧酸循环的能量代谢稳态。这种代谢紊乱直接导致ATP生物合成受阻、跨膜离子梯度紊乱，最终触发神经细胞的程序性死亡[21]。鉴于细胞对线粒体的高度依赖，先天免疫、细胞凋亡、坏死和自噬等过程均与线粒体密切相关。在缺血再灌注损伤进程中，异常细胞器与错误折叠蛋白的清除主要依赖自噬途径的激活。其中，特异性清除损伤线粒体的线粒体自噬通过PINK1/Parkin信号通路，可有效阻断细胞色素C等促凋亡介质的释放，并限制线粒体源性活性氧的过量生成，从而减轻细胞器功能障碍引发的级联损伤。脑缺血后，PARK2基因激活线粒体自噬，可能延长缺血再灌注后的时间窗。但也有学者发现，RNS激活的线粒体自噬不仅未能延长CIRI治疗的时间窗，反而通过消耗细胞内ATP加快细胞死亡，缩短有效治疗时间[22-23]。这一矛盾现象为临床CIRI治疗提供了重要启示。

2.5　自噬与CIRI的内质网应激机制　内质网（ER）参与分泌蛋白和跨膜蛋白的合成、折叠、成熟及质量控制和降解。多种刺激因素可导致ER内错误折叠或未折叠蛋白蓄积，进而激活相关信号通路，即未折叠蛋白反应（UPR）。细胞可通过UPR与自噬提升蛋白正确折叠能力，并快速降解非功能蛋白以应对ER应激，恢复细胞内稳态。ER应激诱发的自噬具有协同调节细胞的生存或死亡，发挥抗凋亡和促凋亡双重作用。在CIRI过程中，ER应激介导的自噬早期可通过清除错误折叠蛋白或受损细胞器，恢复ER及细胞内环境稳定；但持续的ER应激则对细胞有害。因此，正确认识ER应激与细胞自噬、凋亡之间的串扰作用，对

调控CIRI损伤后机制具有重要意义[24]。

2.6 细胞自噬与CIRI的细胞凋亡机制 研究认为，凋亡与自噬在特定条件下可发生信号交互，共同促进细胞死亡[25]。自噬抑制凋亡的主要机制是通过线粒体受损时细胞内的自噬激活因子被活化，细胞自噬机制被启动，对受损线粒体进行降解清除，以挽救细胞，防止细胞凋亡的发生[26]。细胞自噬又称Ⅱ型细胞程序性死亡，脑缺血发生后，脑内迅速发生神经细胞程序性死亡，凋亡与自噬途径被激活，以参与神经元损伤过程[27]。自噬与凋亡在代谢途径和形态学方面虽然有明显差异，但二者在脑缺血过程中的交互作用必然对神经元产生调控。因此，针对该交互机制，可以选择同时作用于二者的靶点进行干预，例如：激活PI3K/Akt信号，抑制NCOA4-FTH1相互作用（如Ginkgolide B），或阻断cGAS-STING通路，从而同步调控凋亡（含铁死亡）和自噬[28-31]。

3 中医药对CIRI损伤后自噬机制的调控作用

3.1 以炎症-自噬途径为作用靶点的中医药治疗 CIRI后，脑组织梗死灶内常见明显的细胞和血管坏死，神经元肿胀明显，间质水肿。蒋洁等[32]对SD大鼠进行百会、大椎、足三里麦粒灸预处理后造模，对比分析后发现Beclin 1蛋白表达升高，p 62及NLRP 3蛋白表达降低，提示灸法预处理可能通过激活自噬、抑制炎症因子表达，改善CIRI大鼠的神经功能。Huang等[33]研究发现，片子黄可显著抑制LPS诱导的BV2细胞中关键促炎介质的产生和NLRP3、caspase-1p20蛋白的表达，并能调节AMPK/mTOR/ULK通路，增强小胶质细胞自噬，从而减轻神经元损伤。中风与组织蛋白酶的失调密切相关[34]。LAMP2A是溶酶体膜蛋白LAMP2的主要亚型之一，其参与伴侣介导的自噬（CMA），与底物蛋白的结合速度限制CMA活性。Wang等[35]通过实验发现，芪参益气方可以显著降低大鼠I/R后LAMP2A水平及血清TNF-α和IL-6含量，并改善神经功能。该结果表明这种与自噬相关的溶酶体途径介导的炎症调节机制与芪参益气方对中风后恢复的有益作用密切相关。

3.2 以氧化应激-自噬途径为作用靶点的中医药治疗 氧化应激损伤在脑缺血尤其是再灌注过程中起关键作用。Wang等[36]运用黄连解毒汤对大鼠MCAO模型进行干预，发现黄连解毒汤可明显改善缺血再灌注（I/R）损伤后的神经功能缺损，减少I/R损伤梗死面积，改善氧化应激反应的相关生化指标（血清NO、MDA、GSH、GSSG、SOD、GSH-Px等），明显上调自噬相关基因LC3、Beclin-1的表达水平，并有效抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）活化，说明黄连解毒汤可诱导保护性自噬，减轻大鼠CIRI的作用机制与调节氧化应激反应及抑制mTOR诱导自噬有关。Li等[37]通过红景天苷（SAL）干预大鼠MCAO模型，并将PC12细胞暴露于Nrf2抑制剂维甲酸中，结果显示SAL可逆转OGD/R诱导的Nrf2和Trx1表达下调，而维甲酸抑制了SAL激活的Nrf2/Trx1通路，证实SAL通过Nrf2/Trx1信号通路抑制氧化应激，并经由抑制ASK1/MAPK降低CIRI诱导的细胞凋亡。靳晓飞等[38]通过细胞实验发现，黄芪甲苷处理氧糖剥夺/复氧复糖的PC12细胞后，细胞活性升高，MDA含量降低，SOD和GSH-Px活性增强，自噬小体数量及Beclin1表达增多；给予自噬抑制剂则可拮抗黄芪甲苷的抗氧化作用，提示黄芪甲苷可通过上调自噬减轻氧糖剥夺/复氧复糖诱导的PC12细胞氧化应激损伤，发挥神经保护效应。

3.3 以线粒体-自噬途径为作用靶点的中医药治疗 线粒体作为缺血后神经细胞死亡的关键靶区，与CIRI关系密切。在脑缺血再灌注中，线粒体ATP及其他能量代谢产物可通过多种机制发生改变，而线粒体自噬在I/R中也扮演着重要角色。向菲等[39]研究发现，白藜芦醇（Res）参与CIRI的保护作用机制与调控线粒体自噬，上调沉默信息因子1（SIRT1）和线粒体自噬标志性蛋白p62、LC3BⅡ以及分布于线粒体内、外膜的PHB2、TOM20蛋白表达，减少细胞色素C（CytC）释放，恢复MMP，提高ATP水平有关。Mo等[40]在斑马鱼神经损伤模型中发现，源于补阳还五汤的芪龙胶囊可通过干预线粒体细胞色素c介导的途径减少细胞凋亡，并下调sncaip、ulk1b、atg5、map1lc3a、becn1和mtor自噬相关基因表达，抑制自噬的发生，从而减轻神经元损伤。田恒运[41]指出，黄芩苷对神经元细胞氧糖剥夺/复氧复糖（OGD/R）具有保护作用，林筱洁等[42]证实，经黄芩苷干预的PC12细胞存活率增高，自噬体、自噬相关因子Beclin-1、SQSTM1及线粒体自噬相关因子Bnip3、Parkin、FUNDC1的mRNA表达得到有效调控，这为黄芩苷应用于临床中风病防治提供了实验依据。

3.4 以内质网-自噬途径为作用靶点的中医药治疗 脑缺血再灌注后，内质网应激（ERS）可适度激活未折叠蛋白反应（UPR），促进内质网处理错误折叠或未折叠蛋白，保护受损神经细胞。然而，持久剧烈的

UPR可激活细胞程序性死亡途径，诱发细胞自噬和凋亡。由于自噬在持续性内质网应激中具有“双刃剑”功能，可作为代偿机制维持细胞稳态。兰新新等[43]发现，短暂性大脑中动脉阻塞（t MCAO）/再灌注损伤模型大鼠缺血再灌注24 h、72 h后，p62蛋白表达下降，LC3Ⅱ/Ⅰ比值上升，提示自噬水平升高；而银杏内酯注射液（GIs）能明显改善模型大鼠神经运动功能，减轻脑水肿，缩小脑梗死体积。在缺血再灌注24 h后，GIs可明显抑制Caspase-12的成熟体蛋白表达；在缺血再灌注24 h、72 h后，GIs可下调CHOP蛋白表达，上调p62蛋白表达，抑制LC3Ⅱ/Ⅰ比值升高，表明GIs可通过抑制CIRI后内质网应激和过度自噬发挥对CIRI的治疗作用。舒适[44]认为，针刺方法对内质网应激诱导的细胞自噬具有良性调节作用。通过电针CIRI大鼠水沟穴，可干预UPR中PERK/eIF2α和IRE1通路，抑制CHOP表达水平，调控内质网应激，而内质网应激CHOP通路下调Beclin-1、LC3表达，抑制自噬过度可能是针刺水沟穴减轻CIRI的重要环节。Fu等[45]在实验模型中观察到Bax和cleavedcaspase-3蛋白水平显著降低，同时caspase-12、p-ERK降低，Bcl-2水平明显升高，证明了葡萄籽原花青素能够通过减少过度自噬激活，降低GRP78、CHOP、Bax和caspase-3表达，减轻内质网应激相关凋亡，为调控细胞稳态提供了新思路。

3.5　以凋亡-自噬途径为作用靶点的中医药治疗

凋亡与自噬在脑缺血的病理调控中具有重要作用。作为自噬膜形成与成熟的关键信号通路，磷脂酰肌醇3激酶-蛋白激酶B-哺乳动物雷帕霉素靶蛋（PI3K-Akt-mTOR），其中的Akt激酶可作为共享调节子，对凋亡与自噬的交互作用网络进行调控。Lan等[46]将马鞭草苷静脉注射于再灌注后15 min的MCAO大鼠，并统计分析其梗死体积、血脑屏障（BBB）、神经系统严重程度评分（mNSS）及自噬相关蛋白变化，同时将PI3K抑制剂用于100nM马鞭草苷和OGD/r处理组。结果显示，马鞭草苷蛋白的保护作用被逆转，证实其通过激活PI3K/Akt/mTOR通路抑制OGD/R诱导的星状胶质细胞自噬，从而改善CIRI症状。赵悦琳等[47]通过白桦脂酸干预OGD/R细胞模型，发现白桦脂酸在细胞水平上对OGD/R细胞有抑制凋亡的作用；而给予自噬激动剂RAPA后，白桦脂酸对神经元凋亡的抑制作用减弱，提示白桦脂酸通过抑制细胞自噬起到抑制细胞凋亡的作用。乔园等[48]在改良线栓法复制的小鼠脑缺血再灌注模型中发现，三七总皂苷干预可下调自噬相关蛋白Beclin 1表达及LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ比值，上调P62表达，同时缩小脑梗死体积，减轻脑水肿，提示其可能通过抑制过度自噬、减轻细胞凋亡，从而改善神经功能。

4　思考与展望

自噬参与CIRI的发生与演变过程。上述内容表明，中医药治疗手段（包括药物单体、复方及针刺等）通过对自噬与炎症反应、氧化应激、线粒体损伤、内质网应激、凋亡等环节的双向调控，发挥神经保护与治疗作用，充分体现了中医药多组分、多靶点、多环节、多途径的干预优势。然而，未来仍需解决以下问题：（1）CIRI过程中，自噬激活或抑制的时相与程度受多因素影响，节点不明，影响中医药疗效的准确评估；（2）自噬相关基因检测方法较为单一、重复，难以充分展现中医药治疗CIRI的特色优势；（3）相关自噬信号通路尚未系统阐明，多局限于个别自噬因子研究，未能体现中医药多途径、多靶点的调控网络；（4）中医药研究缺乏系统评价，动物模型制备与辨证用药证据不足，且中医理论指导相对薄弱，过度依赖西医研究模式，制约了中医药在CIRI治疗中的深入发展。

因此，在未来研究中应结合中医整体观念与辨证论治理论，制备更贴近临床的疾病模型，扩大研究范围，并运用现代研究手段深入分析CIRI过程中的病理变化与自噬的关系，探索关键通路及分子机制。通过加入时间节点动态分析自噬机制演变，可明确药物治疗的时间窗口，进一步完善中医药治疗CIRI的作用机制。此外，可借助单细胞转录组学、空间转录组学、蛋白组学等技术，绘制自噬相关基因表达、信号通路激活及自噬流状态的动态变化图谱，实施动态药物干预策略，从而更精准地把握自噬稳态的异质性和时相特异性。在中医药防治CIRI的系统研究中，作用于多靶器官的中药活性成分值得关注，如具备“脑心同治”特色的中药化合物对心脑疾病的综合管理已积累一定理论与实验基础。同时，可探索利用新型分子探针（如荧光/生物发光自噬报告系统）结合活体显微成像技术，动态观察中医药干预对自噬过程的影响。未来，通过整合前沿技术，有望为CIRI的诊断与治疗实现更精准、高效的赋能。

参考文献

[1] NAGHAVI M, WANG H, LOZANO R, et al. Global, regional, and national age-sex szpecific all cause and cause-specific mortality for 240

causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study2013[J].Lancet, 2015, 85(9963): 117.
[2] FEIGIN V L, NORRVING B, GEORGE M G, et al. Prevention of stroke: a strategic global imperative[J]. Nat Rev Neurol , 2016, 12(9): 501-512.
[3] PARKHEE RA, HEEEUN LEE, LEEJUNG-JIN, et al. Protective effects of spatholobi caulis extract on neuronal damage and focal ischemic stroke/reperfusion injury[J].Mol Neurobiol, 2018, 55(6): 4650-4666.
[4] WHITEHEAD N P. Enhanced autophagy as a potential mechanism for the improved physiological function by simvastatin in muscular dystrophy [J].Autophagy, 2016, 12(4): 705-706.
[5] MIZUSHIMA N, LEVINE B, CUERVO A M, et al, Autophagy fights disease through cellular self-digestion [J]. Nature, 2008, 451 (7182): 1069-1075.
[6] LEE R C, FEINBAUM R L, AMBROS V. The C.Elegans heterochronic gene lin-4encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14 [J].Cell, 1993, 75(5): 843-854.
[7] SUMITOMO A, TOMODA T. Autophagy in neuronal physiology and disease[J].Curr Opin Pharmacol, 2021, 60: 133-140.
[8] RAVIKUMAR B, SARKAR S, DAVIES J E, et al. Regulation of mammalian autophagy in physiology and pathophy-siology [J]. Physiol Rev, 2010, 90: 1383-1435.
[9] 王德秀,蔡欣,金成文,等.神经元自噬在脑缺血再灌注损伤中的作用机制研究进展[J].生理科学进展, 2018, 49(6): 471-474.
[10] YANG Z, KLIONSKY D J. An overview of the molecular mechanism of autophagy [J].Curr Top Microbiol Immunol, 2009, 335: 1-32.
[11] 唐桂华,胡雪梅,唐中生,等.穴位埋线改善血管性痴呆大鼠学习记忆能力与海马自噬相关蛋白的影响[J].时珍国医国药, 2023, 34 (11): 2801-2803.
[12] 高健,王德秀,王凤斌,等.血管性痴呆大鼠海马神经元LC3和Beclin-1的表达[J].神经解剖学杂志, 2018, 34(4): 467-472.
[13] OJO O B, OLAJIDE A O, OLAGUNJU G B, et al. Polyphenol-rich Spondias mombin leaf extract abates cerebral ischemia/reperfusion-induced disturbed glutamate-ammonia metabolism and multiorgan toxicity in rats[J].Biomarkers, 2023, 28(1): 65-75.
[14] DATTA A, AKATSU H, HEESE K, et al. Quantitative clinical proteomic study of autopsied human infarcted brain specimens to elucidate the deregulated pathways in ischemic stroke pathology[J]. J Proteomics, 2013, 91: 556.
[15] XU D, KONG T, ZHANG S, et al. Orexin-A protects against cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting excessive autophagy through OX1R-mediated MAPK/ERK/mTOR pathway [J]. Cell Signal, 2021, 79: 109839.
[16] KLIONSKY D J, PETRONI G, AMARAVADI R K, et al. Autophagy in major human diseases[J].EMBO J, 2021, 40(19): e108863.
[17] WU J, HAN Y, XU H, et al. Deficient chaperone-mediated autophagy facilitates LPS-induced microglial activation via regulation of the p300/NF-κB/NLRP3 pathway[J].Sci Adv, 2023, 9(40): eadi8343.
[18] CY, ZHANG S, CHU S F, et al. Autophagic flux regulates microgial phenotype according to the time of oxygen-glucose deprivation/reper-fusion[J].Int Immunopharmacol, 2016, 39: 140-148.
[19] WALKON L L, STRUBBE-RIVERA J O, BAZIL J N. Calcium overload and mitochondrial metabolism[J].Biomolecules, 2022, 12(12): 1891.
[20] LI L L, TIAN J, MIAO Y Y, et al. ROS and autophagy: interactions and molecular regulatory mechanisms [J]. Cell Mol Neurobiol, 2015, 35 (5): 615-621.
[21] PICCIRILLO S, CASTALDO P, MACRIM L, et al. Glutemate as a potential survival factor in an invitro model of neuronal hypoxia/reoxygenation injury: leading role of the Na(+)/Ca(2+) exchanger[J].Cell Death Dis, 2018, 9(7): 731.
[22] SHEN Z, ZHENG Y, WU J, et al. PARK2-dependent mitophagy induced by acidic postconditioning protects against focal cerebral ischemia and extends the reperfusion window[J].Autophagy, 2017, 13(3): 473-485.
[23] FENG J, CHEN X, SHEN J. Reactive nitrogen species as therapeutic targets for autophagy: implication for ischemic stroke[J].Expert Opin Ther Targets, 2017, 21(3): 305-317.
[24] ZHAO N, GAO Y, JIA H, et al. Anti-apoptosis effect of traditional Chinese medicine in the treatment of cerebral ischemia-reperfusion injury [J].Apoptosis, 2023, 28(5-6): 702-729.
[25] HU K, GAO Y, CHU S, et al. Review of the effects and mechanisms of microglial autophagy in ischemic stroke[J].Int Immunopharmacol, 2022, 108: 108761.
[26] 陈维达,宋婷,赵鑫,等.加味涤痰汤对脑缺血再灌注损伤大鼠脑细胞自噬相关蛋白表达的影响[J].中国实验方剂学杂志, 2019, 25 (15): 64-69.
[27] SHEN L, GAN Q, YANG Y, et al. Mitophagy in cerebral ischemia and ischemia/reperfusion injury[J].Front Aging Neurosci, 2021, 13: 687246.
[28] ZHAO L, LI Y, WANG W, et al. Regulating NCOA4-mediated ferritinophagy for therapeutic intervention in cerebral ischemia-reperfusion injury [J].Neurochem Res, 2024, 49(7): 1806-1822.
[29] ZHAO F, PENG C, LI H, et al. Paeoniae radix rubra extract attenuates cerebral ischemia injury by inhibiting ferroptosis and activating autophagy through the PI3K/Akt signalling pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 315: 116567.
[30] CHEN S, ZHANG S, WU H, et al. Protective effect of phillyrin against cerebral ischemia/reperfusion injury in rats and oxidative stress-induced cell apoptosis and autophagy in neurons[J].Bioengineered, 2022, 13(3): 7940-7950.
[31] LI B, WANG W, LI Y, et al. cGAS-STING pathway aggravates early cerebral ischemia-reperfusion injury in mice by activating NCOA4-mediated ferritinophagy[J].Exp Neurol, 2023, 359: 114269.
[32] 蒋洁,赵百孝,陈立彬,等.灸法预处理脑缺血再灌注模型大鼠自噬及NLRP3炎症小体的表达[J].中国组织工程研究, 2022, 26(23): 3615-3619.
[33] HUANG Z, ZHOU X, ZHANG X, et al. Pien-Tze-Huang, a Chinese patent formula, attenuates NLRP3 inflammasome-related neuroinflammation by enhancing autophagy via the AMPK/mTOR/ULK1 signaling pathway[J].Biomed Pharmacother, 2021, 141: 111814.
[34] WEN M, JIN Y, ZHANG H, et al. Proteomic analysis of rat cerebral cortex in the subacute to long-term phases of focal cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. J Proteome Res, 2019, 18(8): 3099-3118.
[35] WANG Y, LIU X, ZHANG W, et al. Synergy of "Yiqi" and "Huoxue" components of QishenYiqi formula in ischemic stroke protection via lysosomal/inflammatory mechanisms [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 293:

115301.
[36]WANG P R, WANG J S, ZHANG C, et al. Huang-Lian-Jie-Du-Decotion induced protective autophagy against the injury of cerebral ischemia/reperfusion via MAPK-mTOR signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2013, 149(1): 270-280.
[37]LI F, MAO Q, WANG J, et al. Salidroside inhibited cerebral ischemia/reperfusion-induced oxidative stress and apoptosis via Nrf2/Trx1 signaling pathway[J]. Metab Brain Dis, 2022, 37(8): 2965-2978.
[38]靳晓飞，张彐宁，周晓红，等. 黄芪甲苷调控自噬减轻氧糖剥夺/复氧复糖PC12细胞氧化应激损伤研究[J]. 中国药理学通报，2020，36(1)：53-58.
[39]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)：815-821.
[40]MO C, LIN S, LI Z, et al. Qilong capsule alleviated MPTP-induced neuronal defects by inhibiting apoptosis, regulating autophagy in zebrafish embryo model[J]. Chem Biodivers, 2023, 20(3): e202200926.
[41]田恒运，闫春生，贾安，等. 黄芩苷对脑缺血再灌注损伤保护作用的研究进展[J]. 现代药物与临床，2025，40(3)：811-815.
[42]林筱洁，周惠芬，虞立，等. 基于线粒体自噬调控的黄芩苷减轻神经元细胞缺血缺氧/再灌注损伤的研究[J]. 中华中医药杂志，2019，34(5)：2022-2027
[43]兰新新，曹磊，王林晓，等. 银杏内酯注射液抑制脑缺血再灌注模型大鼠内质网应激和自噬[J]. 中国临床药理学与治疗学，2015，20(6)：634-639.
[44]舒适. 针刺干预内质网应激调节脑缺血再灌注大鼠神经细胞自噬的机制研究[D]. 上海：第二军医大学，2017.
[45]FU K, CHEN L, HU S, et al. Grape seed proanthocyanidins attenuate apoptosis in ischemic stroke[J]. Acta Neurol Belg, 2021, 121(2): 357-364.
[46]LAN T, XU Y, LI S, et al. Cornin protects against cerebral ischemia/reperfusion injury by preventing autophagy via the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2022, 23(1): 82.
[47]赵悦琳. 白桦脂酸通过SIRT1/FoxO1信号通路抑制自噬改善脑缺血再灌注损伤机制的研究[D]. 长春：吉林大学，2021.
[48]乔园，穆庆丽，吴启航，等. 三七总皂苷对脑缺血再灌注小鼠脑组织自噬水平的调节机制分析[J]. 中医药学报，2023，51(7)：22-26.

（收稿日期：2025-06-04）
（本文编辑：黄明愉）

（上接第37页）

[3]郭洁荣，孙霓平，刘胜. 中医药治疗肉芽肿性小叶性乳腺炎研究进展[J]. 中国中医药图书情报杂志，2024，48(1)：248-251.
[4]张永泰. 黄帝内经素问[M]. 北京：中国中医药出版社，2019：4.
[5]姚止庵. 素问经注节解[M]. 北京：人民卫生出版社，1983：22.
[6]张赛，张勉之，侯秀娟，等. 基于《黄帝内经》"浊阴"理论探讨干燥综合征肾损害的病机与证治[J]. 中华中医药杂志，2024，39(6)：2805-2808.
[7]张仲景. 金匮要略[M]. 广州：广东科学技术出版社，2022：4.
[8]叶天士. 临证指南医案[M]. 北京：中版集团数字传媒有限公司，2021：6.
[9]唐容川. 血证论[M]. 北京：中国医药科技出版社，2020：138.
[10]尤怡篆. 金匮要略心典[M]. 太原：山西科学技术出版社，2008：29.
[11]孙建慧，杨倩，刘阳，等. 构建中医浊毒理论体系框架的思考[J]. 中医杂志，2020，61(8)：660-663.
[12]李佃贵. 中医浊毒论[M]. 北京：人民卫生出版社，2016：2.
[13]娄莹莹，李燕，王思月，等. 基于分消走泄法探讨治疗浊毒证[J]. 中国中西医结合消化杂志，2022，30(9)：665-667，672.
[14]王绍坡，王晓玲，陈小华. 从浊毒在络探讨葡萄膜炎病因病机[J]. 中国中医眼科杂志，2021，31(8)：575-577.
[15]李佃贵. 从浊毒理论的建立与应用谈中医学创新与发展[J]. 中医杂志，2020，61(22)：1938-1940.
[16]徐伟超，李佃贵，刘建平，等. 浊毒理论创新中医病因病机学[J]. 中国中西医结合杂志，2019，39(8)：913-915.
[17]路阿慧，杨介川，李焕丽，等. 基于"玄府-络病-浊毒学说"治疗前葡萄膜炎的思路及经验[J]. 中国中医眼科杂志，2025，35(2)：148-152.
[18]丁久力，郭小静，刘维，等. 基于络病理论探讨虫类药物在类风湿关节炎中的应用[J]. 北京中医药大学学报，2023，46(11)：1499-1504.
[19]韩烁，王大英，刘宗军. 基于"浊毒伏络"理论探讨线粒体自噬在慢性心力衰竭中的作用[J]. 辽宁中医药大学学报，2025，27(9)：53-57.
[20]ZHOU Y, JIE H, WEI X, et al. Research progress on the mechanismof Chineseherbal compound in the treatment of breast hyperplasia[J]. Chin J Tradit Chin Med Inform, 2021, 1: 1005-5304.
[21]王俊，董昌武，周冰心. 基于"浊毒理论"探讨慢性萎缩性胃炎"炎癌转化"及防治思路[J]. 山西中医药大学学报，2025，26(5)：545-549.
[22]范诗苑，杨倩，李佃贵，等. 基于浊毒理论分型论治便秘型肠易激综合征[J]. 中医杂志，2025，66(3)：300-303.
[23]巢元方. 诸病源候论[M]. 孙理军，张登本，点评. 北京：中国医药科技出版社，2018：573.
[24]曹于方，范诗苑，刘秋华，等. 从"浊毒-玄府-阴肤"论治肠型贝赫切特综合征[J]. 江苏中医药，2025，57(3)：52-55.
[25]王清任. 医林改错[M]. 北京：中国中医药出版社，2023：46.
[26]王洪绪. 外科全生集4卷[M]. (清)潘器之，编. 上海：上海卫生出版社，1956：2.
[27]吴青萍. 从叶天士络病理论论治非哺乳期乳腺炎[J]. 江西中医药，2024，55(10)：11-14.
[28]何清湖. 中华传世医典·第6册[M]. 长春：吉林人民出版社，1999：817.
[29]朱震亨. 格致余论[M]. 北京：中国医药科技出版社，2018：12.
[30]李金玲，冯凯，王心妹，等. 乳腺纤维导管镜冲洗疗法治疗非哺乳期乳腺炎的效果分析[J]. 河北医药，2020，42(3)：413-415，419.
[31]王好古. 汤液本草[M]. 陆拯，郭教礼，薛今俊，校点. 北京：中国中医药出版社，2013：51.

（收稿日期：2025-08-27）
（本文编辑：蒋艺芬）