·论著·

蓝萼甲素通过PINK1/Parkin信号通路激活脑缺血再灌注损伤大鼠海马线粒体自噬

吴文,殷梦琪,张宇豪,邵卫
(华中科技大学同济医学院附属武汉市第一医院神经内科,武汉 430022)

摘要 目的 探讨蓝萼甲素对脑缺血再灌注损伤(CIRI)大鼠海马线粒体自噬的影响及机制。**方法** 将大鼠随机分为假手术组、CIRI组、蓝萼甲素低剂量组、蓝萼甲素高剂量组、血塞通组、蓝萼甲素高剂量+自噬抑制剂3-甲基腺嘌呤(3-MA)组,每组18只。Zea-longa评分、Morris水迷宫实验分别检测大鼠神经功能和认知功能;2,3,5-氯化三苯基四氮唑(TTC)染色检测大鼠脑梗死体积占比;苏木素-伊红(HE)染色检测海马组织病理变化;试剂盒检测海马组织丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)水平;透射电镜观察海马组织中线粒体自噬;Western blotting检测海马组织Beclin1、微管相关蛋白1轻链3(LC3)-Ⅱ/LC3-Ⅰ、PTEN诱导假定激酶1(PINK1)、E3泛素连接酶(Parkin)蛋白表达。**结果** 与假手术组比较,CIRI组海马组织病理变化加重,穿越平台数减少,逃避潜伏期延长,神经功能评分、脑梗死体积占比、海马组织MDA水平升高,SOD水平、线粒体自噬小体数量及Beclin1、LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ、PINK1、Parkin蛋白表达降低($P<0.05$);与CIRI组比较,蓝萼甲素低、高剂量组和血塞通组海马组织上述指标结果均有明显改善($P<0.05$);3-MA部分逆转了高剂量蓝萼甲素对CIRI大鼠氧化应激的抑制以及对线粒体自噬的激活作用。**结论** 蓝萼甲素可通过激活PINK1/Parkin信号通路抑制CIRI大鼠氧化应激,促进线粒体自噬。

关键词 蓝萼甲素;脑缺血再灌注损伤;线粒体自噬;氧化应激
中图分类号 R743.3 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2026)09-0812-07
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20260921.1356.016
DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2026.09.008

Glaucocalyxin A activates mitochondrial autophagy in the hippocampus of rats with cerebral ischemia-reperfusion injury through the PINK1/Parkin signaling pathway

WU Wen, YIN Mengqi, ZHANG Yuhao, SHAO Wei
(Department of Neurology, Wuhan First Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China)

Abstract Objective To investigate the effects and mechanisms of glaucocalyxin A on mitochondrial autophagy in the hippocampus of rats with cerebral ischemia-reperfusion injury (CIRI). **Methods** Rats were randomly divided into sham, CIRI, low-dose glaucocalyxin A, high-dose glaucocalyxin A, Xuesaitong, and high-dose glaucocalyxin A+autophagy inhibitor 3-methyladenine (3-MA) groups, with 18 rats in each group. Zea-longa scoring and the Morris water maze tests were used to assess the neurological and cognitive functions of the rats, respectively. 2,3,5-Trichloro-1,2,4-triazolylbenzene (TTC) staining was used to measure the proportion of cerebral infarct volume in the rats. Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to detect pathological changes in hippocampal tissue. Malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD) levels were measured in hippocampal tissue. Transmission electron microscopy was used to observe mitophagy in hippocampal tissues. Western blotting analysis was performed to detect the protein expression of Beclin1, microtubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3)-Ⅱ/LC3-Ⅰ, PTEN-induced putative kinase 1 (PINK1), and E3 ubiquitin ligase (Parkin) in hippocampal tissue. **Results** Compared with the sham group, the CIRI group showed aggravated hippocampal tissue pathological changes, a reduced number of platform crossings, prolonged escape latency, and increased neurological function scores, proportion of cerebral infarct volume, and hippocampal tissue malondialdehyde (MDA) levels; in contrast, SOD levels, the number of mitochondrial autophagosomes, and the expression of Beclin1, LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ, PINK1, and Parkin proteins decreased ($P<0.05$). Compared with the CIRI group, all of the above indicators in hippocampal tissue were significantly improved in the low- and high-dose glaucocalyxin A and Xuesaitong groups ($P<0.05$). 3-MA partially reversed the inhibitory effect of high-dose glaucocalyxin A on oxidative stress in CIRI rats as well as its activation effect on mitochondrial autophagy. **Conclusion** Glaucocalyxin A can inhibit oxidative stress in CIRI rats and promote mitophagy by activating the

基金项目:湖北省中医药科研项目(ZY2023M027)
作者简介:吴文(1992-),女,医师,本科.
通信作者:邵卫,E-mail:zit6837@163.com
收稿日期:2025-05-23
网络出版时间:2026-09-21 18:00:28

PINK1/Parkin signaling pathway.
Keywords　glaucocalyxin A; cerebral ischemia-reperfusion injury; mitochondrial autophagy; oxidative stress

血流重建是治疗脑缺血最有效的方法，但恢复血液可能会加重损伤，即脑缺血再灌注损伤（cerebral ischemia-reperfusion injury，CIRI）。CIRI机制复杂，其中线粒体自噬在CIRI中发挥重要作用，目前仍缺乏有效疗法，部分药物临床试验结果不一[1]。因此，开发调控线粒体自噬的新药有重要意义。

蓝萼甲素属于二萜类成分，具有抗菌、抗炎、抗氧化及神经保护作用，可通过减少细胞凋亡减轻大鼠缺氧缺血性脑损伤[2]。但其对CIRI大鼠海马线粒体自噬的影响鲜有报道。PTEN诱导假定激酶1（PTEN-induced putative kinase 1，PINK1）/E3泛素连接酶（E3 ubiquitin ligase，Parkin）是神经系统疾病中线粒体自噬的关键信号通路，激活该信号通路可通过促进线粒体自噬缓解大鼠急性CIRI[3]。已有研究[4]表明，蓝萼甲素可调节该信号通路促进关节软骨细胞自噬，但其是否通过此信号通路调控CIRI大鼠海马线粒体自噬尚不清楚。因此，本研究拟探讨蓝萼甲素对CIRI大鼠海马线粒体自噬的影响及机制，以期为CIRI的临床治疗提供新的理论依据。

1　材料与方法

1.1　实验动物

SPF级雄性SD大鼠108只，体重210~220 g，由维通达（苏州）生物技术有限公司提供，生产许可证号SCXK（苏）2024-0010。本研究获得我院实验动物伦理委员会批准（2024K0619）。

1.2　试剂及仪器

蓝萼甲素（四川精萃天成药物科技有限公司）；自噬抑制剂3-甲基腺嘌呤（3-methyladenine，3-MA）（美国MCE公司）；血塞通（湖南湘雅制药有限公司）；2，3，5-氯化三苯基四氮唑（2，3，5-trichloro-1，2，4-triazolylbenzene，TTC）染色液（青岛捷世康生物科技有限公司）；大鼠丙二醛（malondialdehyde，MDA）、超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）试剂盒（武汉吉立德生物科技有限公司）；兔源一抗Beclin1、微管相关蛋白1轻链3（microtubule-associated protein 1 light chain 3，LC3）、PINK1、GAPDH、Parkin及羊抗兔二抗（英国abcam公司）。

CX53光学显微镜（日本奥林巴斯公司）；HT7800透射电子显微镜（日本日立公司）；DYCZ-28C蛋白电泳仪（北京六一生物科技有限公司）。

1.3　CIRI大鼠模型的构建

采用改良线栓法构建CIRI模型。麻醉大鼠后，仰卧位固定，于颈部正中切口，分离颈外、颈总及颈内动脉。结扎颈外动脉，在颈总动脉近心端剪一V形切口，将线栓经颈总动脉插入颈内动脉，有轻微阻力时停止（约18 mm）。缺血2 h后抽出线栓，再灌注24 h[5]。以大鼠神经功能评分1~3分为造模成功标准。

1.4　分组与处理

将大鼠随机分为假手术组、CIRI组、蓝萼甲素低剂量组、蓝萼甲素高剂量组、血塞通组、蓝萼甲素高剂量+3-MA组，每组18只。假手术组不插入线栓，其余各组均按照改良线栓法构建模型。建模前连续7 d给药预处理，每日1次。蓝萼甲素低、高剂量组分别腹腔注射1.665 mg/kg、6.66 mg/kg蓝萼甲素[6]；血塞通组灌胃30 mg/kg血塞通[7]；蓝萼甲素高剂量+3-MA组腹腔注射6.66 mg/kg蓝萼甲素和20 mg/kg 3-MA[8]；假手术组、CIRI组大鼠以同样方式给予等量生理盐水。末次给药2 h后进行造模。

1.5　Zea-longa评分检测神经功能

再灌注24 h后，采用Zea-longa评分法评估大鼠神经功能。0分，无神经功能损害；1分，抬起尾巴时，左前肢无法完全伸展；2分，爬行时身体向左旋转；3分，爬行时身体向左倾斜；4分，意识下降，无法自行行走。

1.6　Morris水迷宫实验

将圆形水池（水深30 cm）分为4个象限，在任一象限中放置低于水面2 cm的平台（直径10 cm），连续训练4 d，第5天记录大鼠找到平台的时间，即逃避潜伏期。第6天撤去平台，记录大鼠60 s内穿越平台次数。

1.7　脑组织TTC染色

各组随机取6只大鼠，收集完整脑组织，-20 ℃

冷冻20 min，切成2 mm厚冠状面切片。用2% TTC在37 ℃染色20 min，4%多聚甲醛固定过夜。采用ImageJ软件计算脑梗死体积占比。

1.8　海马组织病理检测

各组随机另取6只大鼠，收集海马组织，用4%多聚甲醛固定，石蜡包埋后制成5 μm厚切片，按照试剂盒操作进行HE染色，光学显微镜观察组织病理变化。

1.9　海马组织中MDA、SOD水平检测

取各组剩余的6只大鼠，处死大鼠并收集海马组织，按照试剂盒说明检测海马组织匀浆中MDA、SOD水平。

1.10　透射电镜观察海马组织中线粒体自噬

取1.8中海马组织，用电镜固定液固定4 h，1%锇酸室温固定2 h，乙醇梯度脱水后包埋于环氧树脂中。制备80 nm切片，用醋酸铀酰和柠檬酸铅染色，透射电镜观察海马组织中线粒体自噬，并统计自噬小体数量。

1.11　海马组织中Beclin1、LC3、PINK1、Parkin蛋白检测

取1.9中的海马组织，放射免疫沉淀试验提取组织总蛋白，二喹啉甲酸法测定蛋白浓度。30 μg置于十二烷基磺酸钠–聚丙烯酰胺凝胶电泳分离，并转移到聚偏二氟乙烯膜上。5%脱脂牛奶封闭1 h后，在4 ℃下与Beclin1（1 ∶ 5 000）、LC3（1 ∶ 3 000）、PINK1（1 ∶ 4 000）、GAPDH（1 ∶ 2 000）、Parkin（1 ∶ 1 000）一抗孵育过夜。再与二抗（1 ∶ 2 000）共孵育1 h，增强型化学发光试剂显影。ImageJ软件用于定量蛋白灰度值。

1.12　统计学分析

采用SPSS 25.0软件进行统计分析，数据以$\bar{x} \pm s$表示。多组间数据比较采用单因素方差分析，进一步2组比较采用SNK-q检验。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　蓝萼甲素对CIRI大鼠神经功能评分的影响

与假手术组（0.00 ± 0.00）比较，CIRI组神经功能评分（2.85 ± 0.14）升高（$P < 0.05$）；与CIRI组比较，蓝萼甲素低剂量组（2.32 ± 0.11）、蓝萼甲素高剂量组（1.50 ± 0.09）、血塞通组（1.52 ± 0.10）神经功能评分降低（$P < 0.05$）；与蓝萼甲素高剂量组比较，蓝萼甲素高剂量+3-MA组神经功能评分（2.06 ± 0.12）升高（$P < 0.05$）。

2.2　蓝萼甲素对CIRI大鼠认知功能的影响

与假手术组比较，CIRI组大鼠穿越平台次数减少，逃避潜伏期延长（$P < 0.05$）；与CIRI组比较，蓝萼甲素低、高剂量组和血塞通组大鼠穿越平台次数增加，逃避潜伏期缩短（$P < 0.05$）；与蓝萼甲素高剂量组比较，蓝萼甲素高剂量+3-MA组大鼠穿越平台次数减少，逃避潜伏期延长（$P < 0.05$），见表1。

表1　蓝萼甲素对CIRI大鼠穿越平台次数、逃避潜伏期的影响

Tab.1　Effect of glancocalyxin A on the number of platform crossings and escape latency in CIRI rats

Group	n	Number of platform crossings	Escape latency (s)
Sham	18	6.39 ± 0.34	10.11 ± 0.56
CIRI	18	2.95 ± 0.16[1)]	23.88 ± 1.25[1)]
Low-dose glaucocalyxin A	18	3.85 ± 0.22[2)]	18.89 ± 0.97[2)]
High-dose glaucocalyxin A	18	5.69 ± 0.31[2),3)]	13.22 ± 0.71[2),3)]
Xuesaitong	18	5.73 ± 0.34[2),3)]	13.54 ± 0.78[2),3)]
High-dose glaucocalyxin A+3-MA	18	4.25 ± 0.23[4)]	16.71 ± 0.91[4)]

1) $P < 0.05$ vs. sham group；2) $P < 0.05$ vs. CIRI group；3) $P < 0.05$ vs. low-dose glaucocalyxin A group；4) $P < 0.05$ vs. High-dose glaucocalyxin A group.

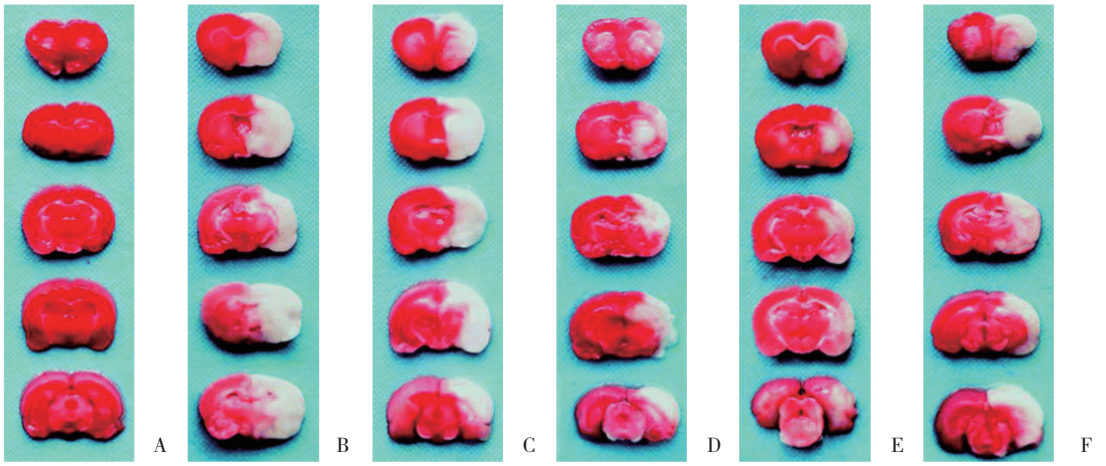
2.3　蓝萼甲素对CIRI大鼠脑梗死体积占比的影响

与假手术组（0.00% ± 0.00%）比较，CIRI组脑梗死体积占比（46.81% ± 2.35%）升高（$P < 0.05$）；与CIRI组比较，蓝萼甲素低剂量组（39.65% ± 1.94%）、蓝萼甲素高剂量组（20.56% ± 1.04%）、血塞通组（19.97% ± 0.89%）脑梗死体积占比降低（$P < 0.05$）；与蓝萼甲素高剂量组比较，蓝萼甲素高剂量+3-MA组脑梗死体积占比（30.33% ± 1.52%）升高（$P < 0.05$），见图1。

2.4　蓝萼甲素对CIRI大鼠海马组织病理的影响

假手术组海马组织神经元形态规则，细胞核清晰；CIRI组海马组织神经元排列紊乱，空泡变性，核固缩严重；与CIRI组比较，蓝萼甲素低、高剂量组和血塞通组海马组织上述病理损伤现象有所减轻；与蓝萼甲素高剂量组比较，蓝萼甲素高剂量+3-MA组海马组织神经元排列紊乱，空泡变性，核固缩加重，见图2。

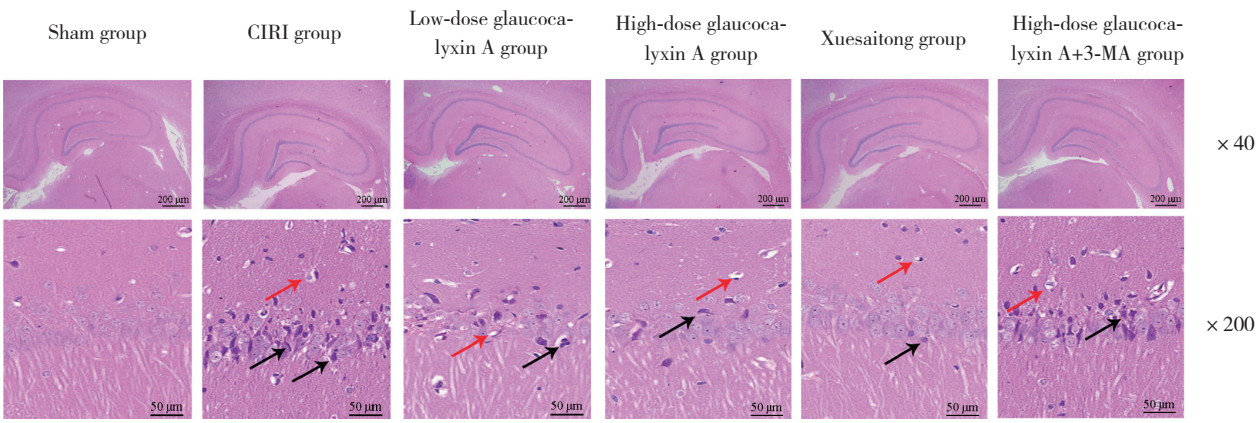
2.5　蓝萼甲素对CIRI大鼠海马组织中MDA、SOD水平的影响



A，sham group；B，CIRI group；C，low-dose glaucocalyxin A group；D，high-dose glaucocalyxin A group；E，xuesaitong group；F，high-dose glaucocalyxin A+3-MA group.

图1　大鼠完整脑组织TTC染色结果

Fig.1　TTC staining results of intact rat brain tissue



The sampled area is the CA1 region；red arrows indicate neuronal vacuolar degeneration，and black arrows indicate neurons with nuclear pyknosis.

图2　大鼠海马组织HE染色检测

Fig.2　HE staining of rat hippocampal tissues

与假手术组比较，CIRI组海马组织中MDA水平升高，SOD水平降低（$P<0.05$）；与CIRI组比较，蓝萼甲素低、高剂量组和血塞通组海马组织中MDA水平降低，SOD水平升高（$P<0.05$）；与蓝萼甲素高剂量组比较，蓝萼甲素高剂量+3-MA组海马组织中MDA水平升高，SOD水平降低（$P<0.05$），见表2。

2.6　蓝萼甲素对CIRI大鼠海马组织线粒体中自噬小体数量的影响

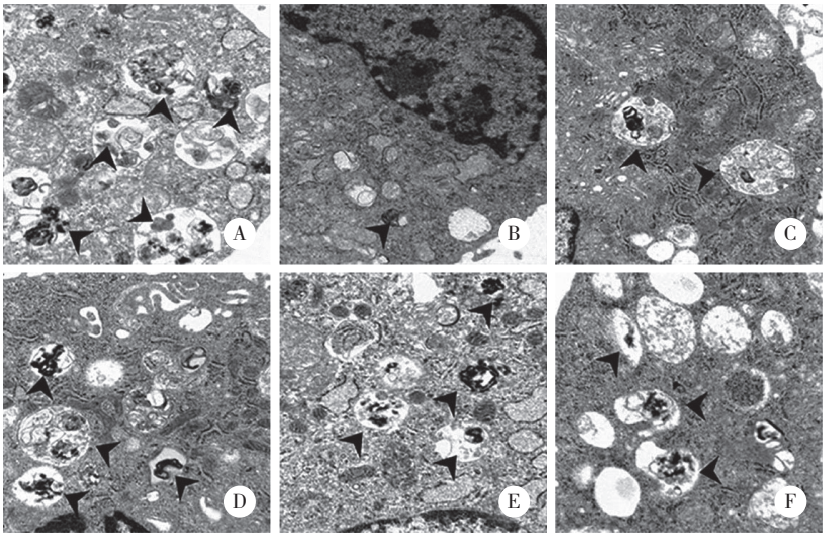
与假手术组（8.36 ± 0.41）比较，CIRI组海马组织线粒体自噬小体数量（1.25 ± 0.11）降低（$P<0.05$）；与CIRI组比较，蓝萼甲素低剂量组（3.43 ± 0.14）、蓝萼甲素高剂量组（7.08 ± 0.32）、血塞通组（7.12 ± 0.35）线粒体自噬小体数量升高（$P<0.05$）；与蓝萼甲素高剂量组比较，蓝萼甲素高剂量+3-MA组线粒体中自噬小体数量（5.26 ± 0.21）降低（$P<0.05$），见图3。

表2　蓝萼甲素对CIRI大鼠海马组织中MDA、SOD水平的影响

Tab.2　Effect of glancocalyxin A on MDA and SOD levels in hippocampal tissues of CIRI rats

Group	n	MDA (nmol/mg)	SOD (U/mg)
Sham	6	2.91 ± 0.13	31.16 ± 0.13
CIRI	6	9.83 ± 0.39[1)]	10.57 ± 0.49[1)]
Low-dose glaucocalyxin A	6	8.19 ± 0.37[2)]	15.68 ± 0.72[2)]
High-dose glaucocalyxin A	6	4.13 ± 0.19[2),3)]	26.33 ± 1.29[2),3)]
Xuesaitong	6	4.20 ± 0.21[2),3)]	26.14 ± 1.25[2),3)]
High-dose glaucocalyxin A+3-MA	6	6.56 ± 0.31[4)]	19.83 ± 0.92[4)]

1) $P < 0.05$ vs. sham group; 2) $P < 0.05$ vs. CIRI group; 3) $P < 0.05$ vs. low-dose glaucocalyxin A group; 4) $P < 0.05$ vs. High-dose glaucocalyxin A group.



A, sham group; B, CIRI group; C, low-dose glaucocalyxin A group; D, high-dose glaucocalyxin A group; E, xuesaitong group; F, high-dose glaucocalyxin A+3-MA group. The arrow points to the autophagosome.

图3　透射电镜观察大鼠海马组织线粒体自噬 ×10 000

Fig.3　Transmission electron microscopy observation of mitophagy in rat hippocampal tissue ×10 000

2.7　蓝萼甲素对CIRI大鼠海马组织中Beclin1、LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ蛋白及PINK1/Parkin信号通路蛋白的影响

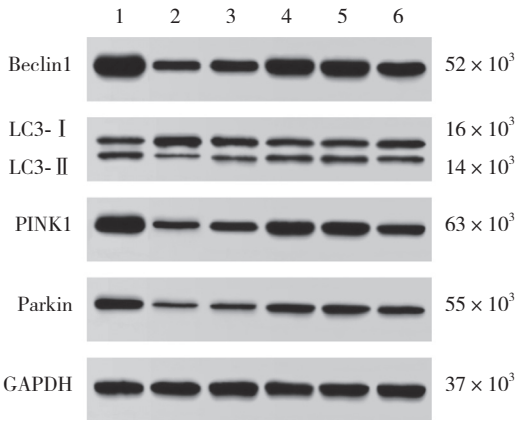
与假手术组比较，CIRI组海马组织中Beclin1、LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ、PINK1、Parkin蛋白降低（$P < 0.05$）；与CIRI组比较，蓝萼甲素低、高剂量组和血塞通组海马组织中Beclin1、LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ、PINK1、Parkin蛋白升高（$P < 0.05$）；与蓝萼甲素高剂量组比较，蓝萼甲素高剂量+3-MA组海马组织中Beclin1、LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ、PINK1、Parkin蛋白降低（$P < 0.05$），见表3、图4。

表3　蓝萼甲素对CIRI大鼠海马组织Beclin1、LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ、PINK1、Parkin蛋白的影响

Tab.3　Effect of glancocalyxin A on Beclin1, LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ, PINK1, and Parkin proteins in the hippocampal tissue of CIRI rats

Group	n	Beclin1/GAPDH	LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ	PINK1/GAPDH	Parkin/GAPDH
Sham	6	1.89 ± 0.17	0.91 ± 0.07	1.39 ± 0.14	0.88 ± 0.07
CIRI	6	0.68 ± 0.06[1)]	0.25 ± 0.02[1)]	0.43 ± 0.04[1)]	0.19 ± 0.01[1)]
Low-dose glaucocalyxin A	6	0.83 ± 0.08[2)]	0.39 ± 0.03[2)]	0.65 ± 0.05[2)]	0.36 ± 0.03[2)]
High-dose glaucocalyxin A	6	1.57 ± 0.16[2),3)]	0.75 ± 0.06[2),3)]	1.18 ± 0.12[2),3)]	0.71 ± 0.06[2),3)]
Xuesaitong	6	1.55 ± 0.14[2),3)]	0.77 ± 0.06[2),3)]	1.15 ± 0.11[2),3)]	0.73 ± 0.07[2),3)]
High-dose glaucocalyxin A+3-MA	6	1.21 ± 0.19[4)]	0.58 ± 0.05[4)]	0.83 ± 0.08[4)]	0.52 ± 0.05[4)]

1) $P < 0.05$ vs. sham group; 2) $P < 0.05$ vs. CIRI group; 3) $P < 0.05$ vs. low-dose glaucocalyxin A group; 4) $P < 0.05$ vs. High-dose glaucocalyxin A group.



1,sham group;2,CIRI group;3,low-dose glaucocalyxin A group;4,high-dose glaucocalyxin A group;5,xuesaitong group;6,high-dose glaucocalyxin A+3-MA group.

图4　大鼠海马组织Beclin1、LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ、PINK1、Parkin蛋白的Western blotting检测

Fig.4　Western blotting detection of Beclin1, LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ, PINK1, and Parkin proteins in rat hippocampal tissue

3　讨论

近年来,缺血性卒中发病率上升,其发病后恢复血流可加重脑损伤并触发CIRI。海马体是脑缺血诱导的组织病理学损伤的主要部位[9]。本研究中CIRI组大鼠海马组织神经元排列紊乱,空泡变性,核固缩严重,证明大鼠海马组织发生了CIRI。线粒体是能量中心,脑缺血再灌注发生后,线粒体内产生的大量活性氧诱发氧化应激,加重线粒体损伤。通过线粒体自噬消除异常线粒体对于维持缺血性中风中的神经元功能至关重要[10]。LC3-Ⅰ转化为脂质化的LC3-Ⅱ是自噬的典型标志,LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ蛋白比例增加,表明自噬增强[11];Beclin1作为重要的自噬调节因子,在自噬激活中起关键作用。本研究中CIRI组海马组织病理损伤加重、氧化指标水平增加、线粒体自噬小体数量及相关蛋白表达降低,提示抑制氧化应激及激活线粒体自噬对于改善CIRI具有重要意义。蓝萼甲素是一种具有抗炎、抗氧化、神经保护活性的天然化合物[12]。本研究结果显示,蓝萼甲素可通过抑制氧化应激并激活线粒体自噬改善大鼠CIRI,提示蓝萼甲素可能成为改善CIRI的潜在有效药物。

大量研究[13-14]表明,PINK1/Parkin信号通路介导的线粒体自噬对维持线粒体功能至关重要,激活该通路可缓解CIRI。本研究中,蓝萼甲素可上调CIRI大鼠海马组织中PINK1、Parkin蛋白表达,提示其可能通过激活该信号通路抑制氧化应激、促进线粒体自噬。为验证该推测,在高剂量蓝萼甲素基础上联合自噬抑制剂3-MA干预,结果显示,3-MA减弱了蓝萼甲素对氧化应激的抑制作用及对线粒体自噬的激活作用,证实自噬激活是蓝萼甲素发挥保护作用的关键环节。已有研究[4]证实蓝萼甲素可调控PINK1/Parkin信号通路影响细胞自噬,因此推测蓝萼甲素可能通过激活PINK1/Parkin信号通路抑制CIRI大鼠氧化应激、促进线粒体自噬,从而发挥神经保护作用。

综上所述,蓝萼甲素抑制CIRI大鼠氧化应激,促进线粒体自噬的机制可能是通过激活PINK1/Parkin信号通路实现的,本研究可能为CIRI的临床治疗提供新的理论参考依据。但上述结论在体外细胞模型中是否依然成立有待进一步探究。

参考文献:

[1] YUAN ZL,MO YZ,LI DL,et al. Inhibition of ERK downregulates autophagy via mitigating mitochondrial fragmentation to protect SH-SY5Y cells from OGD/R injury [J]. Cell Commun Signal,2023,21(1):204. DOI:10.1186/s12964-023-01211-3.

[2] 郝宁,于佳. 基于叶酸表面修饰的蓝萼甲素长循环脂质体的制备与药效学评价[J]. 沈阳药科大学学报,2021,38(6):553-558,583. DOI:10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2019.1297.

[3] 王连辉,米国青,薛满中. 基于PINK1/Parkin通路探讨小续命汤调控急性脑缺血再灌注后线粒体自噬的分子机制及神经细胞凋亡的影响[J]. 中医药导报,2022,28(1):36-40,44. DOI:10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2022.01.044.

[4] 高翔,李巍,陈何. 蓝萼甲素调节PINK1/Parkin信号通路对IL-1β诱导的关节软骨细胞自噬和凋亡的影响[J]. 河北医学,2024,30(8):1244-1249. DOI:10.3969/j.issn.1006-6233.2024.08.03.

[5] 高琛,孙峰山,李娜. 白术内酯Ⅲ调节PERK-eIF2α-ATF4信号通路介导内质网应激对脑缺血-再灌注损伤大鼠神经细胞凋亡的影响[J]. 中药材,2024,47(10):2615-2619. DOI:10.13863/j.issn1001-4454.2024.10.035.

[6] LIU XH,XU DZ,WANG YX,et al. Glaucocalyxin a ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury in mice by suppression of microvascular thrombosis [J]. Med Sci Monit,2016,22:3595-3604. DOI:10.12659/msm.898015.

[7] 刘璐瑶,张怡,李懿航,等. 黄芪-当归通过调控巨自噬和分子伴侣介导的自噬缓解大鼠脑缺血/再灌注损伤[J]. 中国病理生理杂志,2024,40(8):1436-1445. DOI:10.3969/j.issn.1000-4718.2024.08.010.

[8] 张驰昊,郑迪,张成,等. 虾青素通过上调PINK1/parkin通路增强线粒体自噬并减轻大鼠对比剂急性肾损伤[J]. 中国病理生理杂志,2022,38(8):1430-1439. DOI:10.3969/j.issn.1000-4718.2022.08.012.

[9] LI L,PAN GH,FAN R,et al. Luteolin alleviates inflammation and autophagy of hippocampus induced by cerebral ischemia/reperfusion by activating PPAR gamma in rats [J]. BMC Complementary Med Ther,2022,22(1):176. DOI:10.1186/s12906-022-03652-8.

[10] LI L, SONG JJ, ZHANG MX, et al. Oridonin ameliorates caspase-9-mediated brain neuronal apoptosis in mouse with ischemic stroke by inhibiting RIPK3-mediated mitophagy [J]. Acta Pharmacol Sin, 2023, 44(4): 726-740. DOI: 10.1038/s41401-022-00995-3.
[11] RAO JY, WU Y, FAN XM, et al. Facilitating mitophagy via Pink1/Parkin2 signaling is essential for the neuroprotective effect of β-caryophyllene against CIR-induced neuronal injury [J]. Brain Sci, 2022, 12(7): 868. DOI: 10.3390/brainsci12070868.
[12] ZHU WD, ZHANG Y, LI YS, et al. Glaucocalyxin a attenuates IL-1β-induced inflammatory response and cartilage degradation in osteoarthritis chondrocytes via inhibiting the activation of NF-κB signaling pathway [J]. Dis Markers, 2022, 2022(1): 6516246. DOI: 10.1155/2022/6516246.
[13] GUO YQ, JIANG HF, WANG M, et al. Metformin alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury aggravated by hyperglycemia via regulating AMPK/ULK1/PINK1/Parkin pathway-mediated mitophagy and apoptosis [J]. Chem Biol Interact, 2023, 384: 110723. DOI: 10.1016/j.cbi.2023.110723.
[14] LI YX, HU K, LI J, et al. Tetrahydroxy stilbene glucoside promotes mitophagy and ameliorates neuronal injury after cerebral ischemia reperfusion via promoting USP10-mediated YBX1 stability [J]. eNeuro, 2024, 11(10): ENEURO.0269-ENEURO.0224.2024. DOI: 10.1523/ENEURO.0269-24.2024.

（编辑　于　溪）

（上接第811页）

lifestyle behaviors and depression among children and adolescents: a large cross-sectional study in China [J]. J Affect Disord, 2024, 352: 110-114. DOI: 10.1016/j.jad.2024.02.032.
[6] 黄欣欣, 李雨婷, 陈剑华, 等. 家庭结构对青少年抑郁和焦虑症状的影响: 情感忽视的中介作用 [J]. 中国当代儿科杂志, 2023, 25(1): 80-85. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2208058.
[7] MCGORRY P, GUNASIRI H, MEI C, et al. The youth mental health crisis: analysis and solutions [J]. Front Psychiatry, 2025, 15: 1517533. DOI: 10.3389/fpsyt.2024.1517533.
[8] HAN FL, DUAN RR, HUANG BB, et al. Psychological resilience and cognitive reappraisal mediate the effects of coping style on the mental health of children [J]. Front Psychol, 2023, 14: 1110642. DOI: 10.3389/fpsyg.2023.1110642.
[9] YANG X, HU J, ZHANG BR, et al. The relationship between mental health literacy and professional psychological help-seeking behavior among Chinese college students: mediating roles of perceived social support and psychological help-seeking stigma [J]. Front Psychol, 2024, 15: 1356435. DOI: 10.3389/fpsyg.2024.1356435.
[10] THARTORI E, PASTORELLI C, CIRIMELE F, et al. Exploring the protective function of positivity and regulatory emotional self-efficacy in time of pandemic COVID-19 [J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(24): 13171. DOI: 10.3390/ijerph182413171.
[11] FONSECA-PEDRERO E, DÍEZ-GÓMEZ A, PÉREZ-ALBÉNIZ A, et al. Youth screening depression: validation of the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) in a representative sample of adolescents [J]. Psychiatry Res, 2023, 328: 115486. DOI: 10.1016/j.psychres.2023.115486.
[12] ZHU QY, CHEONG Y, WANG CX, et al. The roles of resilience, peer relationship, teacher-student relationship on student mental health difficulties during COVID-19 [J]. Sch Psychol, 2022, 37(1): 62-74. DOI: 10.1037/spq0000492.
[13] DA SILVA LS, DA SILVA PA, DEMENECH LM, et al. Suicide risk in high school students: who are the most vulnerable groups? [J]. Rev Paul Pediatr, 2023, 41: e2021236. DOI: 10.1590/1984-0462/2023/41/2021236.
[14] CHAVDA K, NISARGA V. Single parenting: impact on child's development [J]. J Indian Assoc Child Adolesc Ment Health, 2023, 19(1): 14-20. DOI: 10.1177/09731342231179017.
[15] PALEY B, HAJAL NJ. Conceptualizing emotion regulation and coregulation as family-level phenomena [J]. Clin Child Fam Psychol Rev, 2022, 25(1): 19-43. DOI: 10.1007/s10567-022-00378-4.
[16] LAU WKW. The role of resilience in depression and anxiety symptoms: a three-wave cross-lagged study [J]. Stress Health, 2022, 38(4): 804-812. DOI: 10.1002/smi.3136.
[17] GIMBERT BG, MILLER D, HERMAN E, et al. Social emotional learning in schools: the importance of educator competence [J]. J Res Leadersh Educ, 2023, 18(1): 3-39. DOI: 10.1177/19427751211014920.
[18] CHING FAN S, SHIH HC, TSENG HC, et al. Self-efficacy triggers psychological appraisal mechanism for mindset shift [J]. Int J Ment Health Promot, 2021, 23(1): 57-73. DOI: 10.32604/ijmhp.2021.012177.

（编辑　王又冬）