· 论著 ·

早期跑步通过HSPA5/PINK1/Parkin信号通路介导的线粒体自噬改善脑缺血小鼠的记忆功能

彭志锋[1]，李加善[2]，张继红[1]
（山西大同大学医学院 1. 生理教研室；2. 解剖教研室，山西 大同 037009）

摘要 目的 探讨早期跑步通过热休克蛋白A5（HSPA5）调节PINK1/Parkin介导的线粒体自噬改善脑缺血/再灌注（I/R）小鼠的记忆功能。**方法** 将雄性BALB-c小鼠随机分为Sham组、跑步组、I/R组、跑步+I/R组、跑步+I/R+3-MA（自噬抑制剂）组、跑步+I/R+scramble siRNA组和跑步+I/R+HSPA5 siRNA组，每组8只。I/R 7 d后，采用Longa评分法评估各组小鼠神经功能；TTC染色评估各组小鼠脑梗死体积；水迷宫实验分析评估各组小鼠记忆功能；ELISA检测各组小鼠血清肿瘤坏死因子α（TNF-α）、白细胞介素（IL）-1β和IL-10含量；实时定量PCR检测各组小鼠缺血半影区*HSPA5* mRNA水平；Western blotting检测各组小鼠缺血半影区PINK1和Parkin蛋白表达。**结果** 与Sham组相比，I/R组小鼠神经功能缺损评分和脑梗死体积增加；目标象限停留时间和穿越平台次数减少；血清TNF-α和IL-1β水平升高，而IL-10水平降低（*P*均<0.05）。与I/R组相比，跑步+I/R组小鼠神经功能缺损评分和脑梗死体积均降低；目标象限停留时间和穿越平台次数增加；血清TNF-α和IL-1β水平下降，同时IL-10水平上升（*P*均<0.05）。与跑步+I/R组相比，跑步+I/R+HSPA5 siRNA组小鼠目标象限停留时间和穿越平台次数减少；血清TNF-α和IL-1β水平升高，而IL-10水平降低（*P*均<0.05）。与Sham组相比，I/R组小鼠缺血半影区*HSPA5* mRNA及PINK1、Parkin蛋白表达增加（*P*均<0.05）；与I/R组相比，跑步+I/R组小鼠*HSPA5* mRNA及PINK1、Parkin蛋白表达进一步增加（*P*均<0.05）；与跑步+I/R组相比，跑步+I/R+3-MA组和跑步+I/R+HSPA5 siRNA组小鼠PINK1和Parkin蛋白表达均降低（*P*均<0.05）。**结论** 早期跑步运动可能通过上调HSPA5并激活PINK1/Parkin介导的线粒体自噬改善I/R小鼠的记忆功能。

关键词 跑步；缺血/再灌注；热休克蛋白A5；PINK1/Parkin信号通路；自噬
中图分类号 R743.3 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646（2026）02-0122-05
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20260108.1447.024
DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2026.02.005

Early running improves memory function in cerebral ischemic mice via mitochondrial autophagy mediated by the HSPA5/PINK1/Parkin signaling pathway

PENG Zhifeng[1], LI Jiashan[2], ZHANG Jihong[1]
(1. Department of Physiology, School of Medicine, Shanxi Datong University, Datong 037009, China; 2. Department of Anatomy, School of Medicine, Shanxi Datong University, Datong 037009, China)

Abstract Objective To explore how early running improves memory function in mice with cerebral ischemia/reperfusion (I/R) injury by modulating PINK1/Parkin-mediated mitophagy through heat shock protein A5 (HSPA5). **Methods** Male BALB/c mice were randomly divided into the sham, running, I/R, running+I/R, running+I/R+3-MA (autophagy inhibitor), running+I/R+scrambled siRNA, and running+I/R+HSPA5 siRNA groups, with eight mice in each group. After seven days of I/R, the neurological function of mice in each group was evaluated by the Longa score, cerebral infarct volume by TTC staining, memory function by water maze analysis, serum levels of tumor necrosis factor α (TNF-α), interleukin-1β (IL-1β) and interleukin-10 (IL-10) by ELISA, mRNA level of *HSPA5* in the ischemic penumbra of mice by real time quantitative PCR, and protein expressions of PINK1 and Parkin in the ischemic penumbra by Western blotting. **Results** Compared with the sham group, the I/R group had increased neurological deficit score and infarct volume, decreased time spent in the target quadrant and number of platform crossings, increased serum levels of TNF-α and IL-1β, and decreased level of IL-10 (all $P < 0.05$). Compared with the I/R group, the running+I/R group had decreased neurological deficit score and infarct volume, increased time spent in the target quadrant and the number of platform crossings, decreased serum levels of TNF-α and IL-1β, and increased level of IL-10 (all $P < 0.05$). Compared with the running+I/R group, the running+I/R+HSPA5 siRNA group had decreased time spent in the target quadrant and the number of platform crossings, increased serum levels of TNF-α and IL-1β, and decreased level of IL-10

基金项目：山西省科技厅基础研究项目（202303021211326）
作者简介：彭志锋（1979-），男，副教授，博士.
通信作者：彭志锋，E-mail：pzf181@126.com
收稿日期：2025-01-06
网络出版时间：2026-01-08 17:03:53

(all $P < 0.05$). Compared with the sham group, the I/R group had increased expression of *HSPA5* mRNA and PINK1 and Parkin protein in the ischemic penumbra (all $P < 0.05$). The expression of *HSPA5* mRNA and PINK1 and Parkin protein was further increased in the running+I/R group compared with the I/R group (all $P < 0.05$), while the expression of PINK1 and Parkin protein was decreased in the running+I/R+3-MA and the running+I/R+HSPA5 siRNA groups compared with the running+I/R group (all $P < 0.05$). **Conclusion** Our study provided evidence showing that early running could improve memory function in mice with I/R injury by activation of PINK1/Parkin-mediated mitophagy through the upregulation of HSPA5.

Keywords running; heat shock protein A5; ischemia/reperfusion; PINK1/Parkin signaling pathway; mitophagy

脑缺血会导致脑坏死、神经功能异常及死亡等严重后果。脑缺血损伤主要由兴奋性毒性、梗死周围去极化、炎症、氧化应激、钙超载和程序性细胞死亡等多种因素引起[1]。目前，临床上对脑缺血尚缺乏有效治疗措施。研究[2]表明，缺血前、后进行体育运动可以减轻神经功能损伤并减少梗死体积，但其机制尚不明确。本课题组前期研究[3]证实，在脑缺血/再灌注（ischemia/reperfusion，I/R）的小鼠模型中，热休克蛋白A5（heat shock protein A5，HSPA5）表达增加对I/R小鼠具有神经保护作用；I/R前侧脑室注射HSPA5 siRNA会导致I/R小鼠缺血半影区内神经元缺失加重。脑缺血早期跑步可通过上调缺血半影区HSPA5的表达促进I/R小鼠运动功能的恢复[3]，还可以通过调节细胞凋亡和自噬发挥神经保护作用[4]。在引起线粒体损伤的同时，I/R还能激活线粒体自噬机制，及时识别和清除受损线粒体和异常蛋白质，以调节线粒体功能并发挥神经保护作用[5]。

研究[6]发现*PINK1*和*Parkin*参与同一条基因通路，*PINK1*位于*Parkin*的上游，二者相互作用可触发线粒体自噬。*PINK1*和*Parkin*基因缺失可加重神经元损伤，提示PINK1/Parkin信号通路可能在I/R中发挥重要作用。本研究旨在探讨早期跑步对I/R小鼠记忆功能的影响，以及跑步是否可以通过HSPA5调节PINK1/Parkin介导的线粒体自噬发挥神经保护作用。

1　材料与方法

1.1　实验动物及分组

SPF级雄性BALB-c小鼠（100~120 g）购自北京维通利华实验动物技术有限公司。小鼠在温度和湿度控制的无病原体动物设施中饲养，标准12 h光照/12 h黑暗周期。将小鼠随机分为Sham组、跑步组、I/R组、跑步+I/R组、跑步+I/R+3-MA（自噬抑制剂）组、跑步+I/R+scramble siRNA组和跑步+I/R+HSPA5 siRNA组，每组8只。本研究获得山西大同大学研究伦理委员会批准（2022M0506）。

1.2　实验器材及试剂

PCR仪（美国ABI公司）；电动跑步机、水迷宫（淮北正华生物仪器设备有限公司）；ELISA试剂盒、RNA提取试剂盒（上海星酶生物技术有限公司）；TTC染料、PINK1和Parkin抗体（美国Sigma公司）；HSPA5 siRNA、scramble siRNA（广州锐博生物技术有限公司）。

1.3　I/R模型制备

腹腔注射1%戊巴比妥钠（30 mg/kg）麻醉小鼠，在显微镜下解剖左侧颈总动脉并暴露颈总动脉分叉、颈外动脉和颈内动脉。随后，将直径为5 mm的线栓插入颈内动脉约18~20 mm，阻断大脑中动脉。除置入线栓外，Sham组的其余手术操作完全相同。脑缺血诱导1 h后，取出线栓并开始再灌注。在I/R后7 d处死小鼠，并提取缺血半影区用于后续实验。

1.4　跑步运动干预

运动训练采用电动跑步机。参照文献[7]，I/R后48 h，跑步组、跑步+I/R组、跑步+I/R+3-MA组、跑步+I/R+scramble siRNA组和跑步+I/R+HSPA5 siRNA组小鼠在跑步机上进行为期5 d的跑步（30 min/d，15 m/min）。而Sham组和I/R组不进行任何训练。

1.5　侧脑室注射

在I/R诱导后2 d，跑步+I/R+3-MA组、跑步+I/R+scramble siRNA组和跑步+I/R+HSPA5 siRNA组小鼠侧脑室分别注射3-MA、scramble siRNA和HSPA5 siRNA（2 μg/mL）。将小鼠麻醉后，放置于立体定位仪上，通过切开头皮中线，在右侧颅骨钻孔（位于脑桥后0.5 mm，脑桥外1.0 mm）。使用微量注射器以0.2 μL/min的速率将3-MA、scramble siRNA和HSPA5 siRNA缓慢

注入右脑室。注射完成后，保持针头在位5 min，以防止漏液。之后在4 min内缓慢拔出针头，用骨蜡密封钻孔。

1.6　神经功能评分

根据Longa的5分评分法[8]，在I/R后7 d对各组小鼠进行评分：0分，正常状态，无任何神经功能障碍；1分，站立时单侧前爪不能伸出；2分，向前爬行时小鼠表现出侧倾；3分，小鼠在爬行时侧卧；4分，小鼠失去意识或无法独立爬行。

1.7　TTC染色

神经功能评分后，立即腹腔注射戊巴比妥钠处死小鼠，4 ℃预冷生理盐水灌注心脏，快速取出缺血半影区脑组织进行冠状切片。在37 ℃、避光的情况下，用1% TTC染色15 min。染色后红色区域代表活细胞，苍白区域代表梗死。梗死体积（mm^3）=染色区域面积（mm^2）×厚度（mm）。计算每个标本脑梗死体积占全脑体积的百分比。

1.8　水迷宫实验

术后7 d采用水迷宫检测小鼠的空间记忆能力，水迷宫直径120 cm，高度45 cm。逃生平台淹没在水面下1 cm。 在进行水迷宫实验前，各组小鼠连续适应3 d，每天3 min。实验开始后，从目标象限相反的象限释放小鼠，并允许其进行60 s的平台搜索。 记录每只小鼠在每个象限的停留时间和穿越平台的次数。

1.9　ELISA

术后7 d，采用 ELISA 试剂盒检测各组小鼠血清中的炎性细胞因子水平，包括肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor α，TNF-α）、白细胞介素（interleukin，IL）-1β和 IL-10。

1.10　实时定量PCR

术后7 d，收集各组小鼠缺血半影区。使用RNA提取试剂盒提取各组小鼠脑组织总RNA。使用分光光度计评估RNA水平以确定其纯度。随后，提取的RNA进行逆转录，并以*GAPDH*为内参，使用PCR仪测定*HSPA5* mRNA表达水平。引物序列：*GAPDH*，正向5'-TGACGTGGACATCCGAAAG-3'，反向5'-CTGGAAGGTGGACAGCGAGG-3'；*HSPA5*，正向5'-GAGCAGGAGGAATTCCAGT-3'，反向5'-CTCCACGGCTTCCGATAACA-3'。使用$2^{-\Delta\Delta Ct}$方法计算目标基因的相对表达量。

1.11　Western blotting

术后7 d，从缺血半影区采集脑组织样本，用适当的裂解液进行细胞裂解，得到的匀浆进一步通过超声波破碎处理，获得细胞质蛋白，使用BCA方法进行蛋白定量，添加Loading Buffer准备电泳样本。取30 μg样品进行SDS-PAGE电泳，然后转移至PVDF膜，5% 牛奶孵育1 h，加入PINK1和Parkin抗体（1 ∶ 500）孵育过夜，然后使用二抗（1 ∶ 4 000）在室温下孵育1 h，以β-actin为内参，使用ImageJ软件分析目的条带。

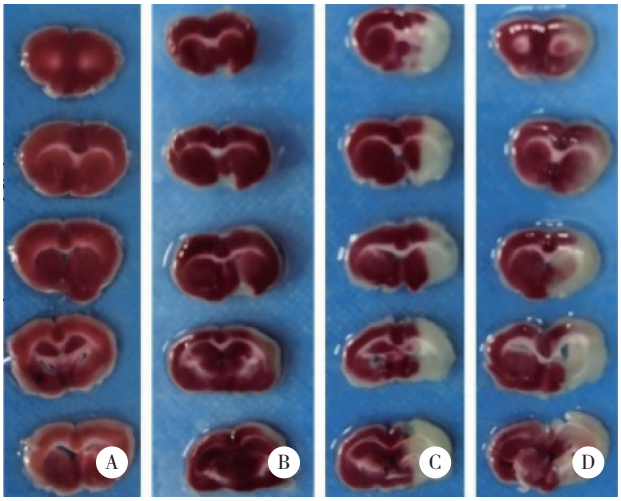
1.12　统计学分析

采用SPSS 21.0软件进行统计分析，数据以$\bar{x} \pm s$表示。多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用Tukey's 检验。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　早期跑步对I/R小鼠神经功能的影响

与Sham组（0.0 ± 0.0，0.0% ± 0.0%）相比，I/R组小鼠神经功能缺损评分（1.9 ± 0.2）和脑梗死体积百分比（33.5% ± 3.7%）增加（*P*均<0.05），表明I/R模型成功建立。与I/R组相比，跑步+I/R组小鼠神经功能缺损评分（1.0 ± 0.1）和脑梗死体积百分比（14.6% ± 1.8%）均降低（*P*均<0.05）。见图1。



A，Sham group；B，running group；C，I/R group；D，running+I/R group.

图1　各组小鼠缺血半影区TTC染色

Fig.1　TTC staining of the ischemic penumbra in each group of mice

2.2　早期跑步对I/R小鼠记忆功能的影响

与Sham组相比，I/R组小鼠目标象限停留时间

和穿越平台次数减少（*P*均<0.05）。与I/R组相比，跑步+I/R组小鼠目标象限停留时间和穿越平台次数增加（*P*均<0.05）。与跑步+I/R组相比，跑步+I/R+HSPA5 siRNA组小鼠目标象限停留时间和穿越平台次数减少（*P*均<0.05），跑步+I/R+3-MA组与跑步+I/R+HSPA5 siRNA组相比，无统计学差异。见表1。

2.3　早期跑步对I/R小鼠血清炎性细胞因子的影响

与Sham组相比，I/R组小鼠血清TNF-α和IL-1β水平升高，而IL-10水平降低（*P*均<0.05）。与I/R组相比，跑步+I/R组小鼠血清TNF-α和IL-1β水平下降，同时IL-10水平上升（*P*均<0.05）。与跑步+I/R组相比，跑步+I/R+HSPA5 siRNA组小鼠血清TNF-α和IL-1β水平升高，而IL-10水平降低（*P*均<0.05）。见表2。

2.4　早期跑步对I/R小鼠*HSPA5* mRNA表达影响

表1　各组小鼠目标象限停留时间和穿越平台次数比较

Tab.1　Comparison of target quadrant dwell time and number of platform crossings of mice among different groups

Group	Target quadrant dwell time (s)	Platform crossing times
Sham	12.5 ± 1.3	3.0 ± 0.3
Running	12.1 ± 1.5	2.7 ± 0.4
I/R	8.3 ± 0.9[1)]	2.1 ± 0.3[1)]
Running+I/R	11.9 ± 1.5[2)]	2.8 ± 0.3[2)]
Running+I/R+3-MA	9.1 ± 1.1[1),3)]	2.2 ± 0.2[1),3)]
Running+I/R+scramble siRNA	11.7 ± 1.7[2)]	2.7 ± 0.3[2)]
Running+I/R+HSPA5 siRNA	8.8 ± 0.9[1),3)]	2.3 ± 0.3[1),3)]

1) $P < 0.05$ vs. Sham group; 2) $P < 0.05$ vs. I/R group; 3) $P < 0.05$ vs. running+I/R group.

表2　各组小鼠血清TNF-α、IL-1β和IL-10水平比较（pg/mL）

Tab.2　Comparison of serum TNF-α, IL-1β, and IL-10 levels of mice in different groups (pg/mL)

Group	TNF-α	IL-1β	IL-10
Sham	25.0 ± 2.9	61.3 ± 6.3	58.0 ± 6.4
Running	26.4 ± 3.1	62.1 ± 6.8	59.2 ± 6.2
I/R	225.3 ± 24.6[1)]	132.5 ± 14.2[1)]	28.5 ± 3.3[1)]
Running+I/R	90.7 ± 9.5[1),2)]	83.6 ± 9.3[1),2)]	42.7 ± 4.8[1),2)]
Running+I/R+3-MA	91.2 ± 9.4[1),2)]	82.9 ± 9.1[1),2)]	43.2 ± 4.5[1),2)]
Running+I/R+scramble siRNA	92.3 ± 9.6[1),2)]	83.5 ± 9.0[1),2)]	44.1 ± 4.3[1),2)]
Running+I/R+HSPA5 siRNA	145.7 ± 15.5[1),2),3)]	113.2 ± 12.3[1),2),3)]	31.6 ± 3.4[1),3)]

1) $P < 0.05$ vs. Sham group; 2) $P < 0.05$ vs. I/R group; 3) $P < 0.05$ vs. running+I/R group.

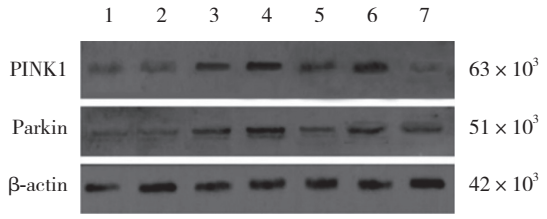
与Sham组（1.0 ± 0.1）相比，I/R组小鼠*HSPA5* mRNA表达（1.6 ± 0.2）增加；与I/R组相比，跑步+I/R组小鼠*HSPA5* mRNA表达（2.2 ± 0.3）进一步增加（*P*均< 0.05）。与跑步+I/R组相比，跑步+I/R+HSPA5 siRNA组小鼠*HSPA5* mNRA表达（1.3 ± 0.2）显著降低，（$P < 0.05$）。

2.5　早期跑步通过HSPA5调节PINK1/Parkin信号通路介导的线粒体自噬

与Sham组相比，I/R组小鼠PINK1和Parkin表达上调（*P*均<0.05）；与I/R组相比，跑步+I/R组小鼠PINK1和Parkin表达进一步增加（*P*均<0.05）；与跑步+I/R组相比，跑步+I/R+3-MA组和跑步+I/R+HSPA5 siRNA组小鼠PINK1和Parkin表达降低（*P*均<0.05）。见图2、表3。

3　讨论

脑缺血为神经退行性疾病（如阿尔茨海默病、帕金森病和癫痫）功能障碍的促成因素之一[9]。研究[10]表明，运动是改善脑缺血患者运动功能障碍的重要途径，跑步机运动被证实为有效促进脑缺血后运动功能恢复的训练方案。



1,Sham group;2,running group;3,I/R group;4,running+I/R group;5,running+I/R+3-MA group;6,running+I/R+scramble siRNA group;7,running+I/R+HSPA5 siRNA group.

图2　各组小鼠缺血半影区PINK1和Parkin蛋白表达

Fig.2　Expression of PINK1 and Parkin proteins in the ischemic penumbra of mice in each group

本研究结果显示,早期跑步可显著降低I/R小鼠神经功能缺损评分并减少脑梗死体积。此外,早期跑步可显著降低I/R小鼠血清TNF-α和IL-1β水平,同时升高IL-10水平。炎症反应在脑缺血后的继发性脑损伤中发挥至关重要的作用[11]。研究[12]发现运动预处理导致脑损伤大鼠血清TNF-α和IL-1β水平降低,IL-10水平升高,这与本研究的结果一致。

本研究结果显示,早期跑步可以改善I/R后的记忆功能。在缺血半影区,HSPA5增加可能是促进神经功能恢复的机制之一。作为热休克蛋白70家族的关键成员,HSPA5在细胞代谢和内质网功能中扮演重要角色,参与蛋白质折叠、修饰、细胞内外钙平衡调节并维持内环境稳定性[13]。在I/R小鼠模型中,HSPA5蛋白表达增加可能作为一种应激保护机制发挥神经保护作用;向I/R小鼠侧脑室注射HSPA5 siRNA可显著降低LC3-Ⅱ表达,导致缺血皮质神经元缺失,神经行为损伤加重,与自噬抑制剂3-MA的作用一致[14]。本研究结果显示,与跑步+I/R组相比,跑步+I/R+3-MA组和跑步+I/R+HSPA5 siRNA组小鼠记忆衰减均加重,同时提高了血清TNF-α和IL-1β的水平,降低了IL-10水平,提示早期跑步通过上调HPSA5改善I/R小鼠记忆功能及炎症反应。

表3　各组小鼠脑组织中PINK1/Parkin蛋白相对表达量

Tab.3　Relative expression levels of PINK1/Parkin protein in brain tissues of mice in each group

Group	PINK1	Parkin
Sham	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1
Running	1.0 ± 0.1	1.1 ± 0.1
I/R	1.8 ± 0.2[1)]	1.7 ± 0.2[1)]
Running+I/R	2.5 ± 0.3[1),2)]	2.4 ± 0.3[1),2)]
Running+I/R+3-MA	1.4 ± 0.2[3)]	1.3 ± 0.3[3)]
Running+I/R+scramble siRNA	2.4 ± 0.3[1),2)]	2.3 ± 0.3[1),2)]
Running+I/R+HSPA5 siRNA	1.2 ± 0.2[2),3)]	1.2 ± 0.3[2),3)]

1) $P < 0.05$ vs. Sham group;2) $P < 0.05$ vs. I/R group;3) $P < 0.05$ vs. running+I/R group.

I/R的病理生理学过程十分复杂,研究[15]发现线粒体自噬在其中发挥重要作用。 PINK1和Parkin的协同作用可启动线粒体自噬,特异性清除受损线粒体,避免组织损伤[16]。因此,研究线粒体自噬相关蛋白PINK1/Parkin在I/R期间的表达和调控对研究缺血性脑卒中具有重要意义。本研究结果显示,与I/R组相比,跑步+I/R组小鼠PINK1和Parkin表达进一步增加;与跑步+I/R组相比,跑步+I/R+3-MA组和跑步+I/R+HSPA5 siRNA组小鼠PINK1和Parkin表达降低。这些结果表明,早期跑步通过上调HSPA5表达激活PINK1/Parkin介导的线粒体自噬,从而改善I/R小鼠的记忆功能。

综上所述,早期跑步可以通过激活HSPA5介导的PINK1/Parkin信号通路改善I/R小鼠的记忆功能。然而,I/R过程中的线粒体自噬系统较为复杂,需要进一步的研究来阐明其他分子生物学机制。

参考文献:

[1] 马丰源,刁赫,古岳,等. β-1,3-半乳糖基转移酶2对脑缺血损伤模型小鼠脑损伤的作用及其机制[J]. 中国医科大学学报,2024,53(8):736-740. DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2024.08.011.

[2] SAKAKIMA H,KHAN M,DHAMMU TS,et al. Stimulation of functional recovery via the mechanisms of neurorepair by S-nitrosoglutathione and motor exercise in a rat model of transient cerebral ischemia and reperfusion[J]. Restor Neurol Neurosci,2012,30(5):383-396. DOI:10.3233/RNN-2012-110209.

[3] PENG ZF,ZHANG NB,MENG J,et al. Early aerobic exercise pro-

(下转第132页)

some trio for acute pancreatitis [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 132: 110770. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110770.
[2] QU L, CHENG Q, WANG Y, et al. COPD and gut-lung axis: how microbiota and host inflammasome influence COPD and related therapeutics [J]. Front Microbiol, 2022, 13: 868086. DOI: 10.3389/fmicb.2022.868086.
[3] 马鸣, 汪坤, 杨艳华, 等. 基于p38 MAPK/MLCK信号通路探讨通腑泻肺灌肠液对急性肺损伤大鼠肠道屏障及肠道菌群的影响 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49 (21): 5919-5931. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20240802.707.
[4] 高吟, 张立红, 胡锡池, 等. 银杏叶提取物通过抑制炎症和调节肠杆菌群落减轻急性胰腺炎大鼠的肠黏膜屏障损伤的机制 [J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21 (1): 18-22. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2022.01.005.
[5] 杨晓敏, 张蓓, 张鹏飞, 等. 基于p38MAPK通路探讨银杏叶提取物对慢性阻塞性肺疾病大鼠气道黏液高分泌及血管重塑的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2023, 23 (9): 1624-1630. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.09.005.
[6] 钟旭, 唐国强, 刘迁, 等. 异鼠李素通过调控TLR4/NF-κB信号通路对高氧诱导大鼠急性肺损伤的保护作用 [J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39 (9): 1797-1802. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2023.09.002.
[7] 常利娅, 冷玉芳, 赵紫岑, 等. 黄芪甲苷调控细胞焦亡减轻肠缺血再灌注损伤的分子作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30 (19): 116-123. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20240619.
[8] ZHOU X, LIAO YX. Gut-lung crosstalk in sepsis-induced acute lung injury [J]. Front Microbiol, 2021, 12: 779620. DOI: 10.3389/fmicb.2021.779620.
[9] 吴喆, 孙燕玲, 林丽. 银杏叶提取物对PM2.5致大鼠急性肺损伤的作用研究 [J]. 湖北科技学院学报 (医学版), 2022, 36 (3): 212-215. DOI: 10.16751/j.cnki.2095-4646.2022.03.0212.
[10] WANG Y, XU YY, XU XW, et al. *Ginkgo biloba* extract ameliorates atherosclerosis via rebalancing gut flora and microbial metabolism [J]. Phytother Res, 2022, 36 (6): 2463-2480. DOI: 10.1002/ptr.7439.
[11] HUA F, CUI E, LV L, et al. Fecal microbiota transplantation from HUC-MSC-treated mice alleviates acute lung injury in mice through anti-inflammation and gut microbiota modulation [J]. Front Microbiol, 2023, 14: 1243102. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1243102.
[12] CHEN T, CHEN Y, LI K, et al. *Ginkgo biloba* extract preventively intervenes in *Citrobacter rodentium*-induced colitis in mice [J]. Nutrients, 2023, 15 (8): 2008. DOI: 10.3390/nu15082008.
[13] 张培培, 杨欣, 梁国强, 等. 加味白头翁汤通过p38 MAPK-MLCK信号通路影响溃疡性结肠炎模型大鼠肠黏膜紧密连接蛋白 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46 (21): 5719-5726. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20210604.401.
[14] MOSTAFA RE, ABDELRAHMEN SS, SALEH DO. L-arginine-induced acute pancreatitis and its associated lung injury in rats: down-regulation of TLR-4/MAPK-p38/JNK signaling pathway via *Ginkgo biloba* extract EGb 761 [J]. Iran J Basic Med Sci, 2024, 27 (8): 959-966. DOI: 10.22038/IJBMS.2024.76162.16480.

（编辑　陈　姜）

（上接第126页）

motes neurological function recovery of rats after cerebral ischemia/reperfusion by upregulating the expression of heat shock protein A5 [J]. Curr Med Sci, 2022, 42 (2): 267-273. DOI: 10.1007/s11596-022-2537-0.
[4] 彭志锋, 张继红, 杨德兵. 早期跑步运动对大鼠脑缺血/再灌注损伤后神经行为与神经元凋亡的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 2020, 36 (1): 39-42. DOI: 10.12047/j.cjap.5857.2020.008.
[5] 杨鑫勇, 王凯华, 刘丹宁. 小鼠脑缺血再灌注损伤与线粒体自噬的关系研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33 (2): 48-55. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.02.007.
[6] LI J, YANG DM, LI ZP, et al. PINK1/Parkin-mediated mitophagy in neurodegenerative diseases [J]. Ageing Res Rev, 2023, 84: 101817. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101817.
[7] CHANG MC, PARK CR, RHIE SH, et al. Early treadmill exercise increases macrophage migration inhibitory factor expression after cerebral ischemia/reperfusion [J]. Neural Regen Res, 2019, 14 (7): 1230-1236. DOI: 10.4103/1673-5374.251330.
[8] MORRIS GP, WRIGHT AL, TAN RP, et al. A comparative study of variables influencing ischemic injury in the longa and Koizumi methods of intraluminal filament middle cerebral artery occlusion in mice [J]. PLoS One, 2016, 11 (2): e0148503. DOI: 10.1371/journal.pone.0148503.
[9] 廖伶艺, 高长越, 高强. 阿尔茨海默病的功能障碍病理机制及康复治疗研究进展 [J]. 中国康复医学杂志, 2022, 37 (6): 834-839. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2022.06.022.
[10] 范荣国, 廖恒, 穆敬平, 等. 跑轮训练对大鼠脑缺血再灌注损伤的康复作用及机制研究 [J]. 心脑血管病防治, 2023, 23 (2): 12-16. DOI: 10.3969/j.issn.1009-816x.2023.02.004.
[11] LAN R, WU JT, 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. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2018.06.018.
[12] 高兴, 卢燕婉. 炎症反应在卒中后认知功能障碍患者中的研究进展 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2023, 40 (7): 617-621. DOI: 10.19845/j.cnki.zfysjjbzz.2023.0143.
[13] DEHQANIZADEH B, MOHAMMADI ZF, KALANI AHT, et al. Effect of early exercise on inflammatory parameters and apoptosis in CA1 area of the hippocampus following cerebral ischemia-reperfusion in rats [J]. Brain Res Bull, 2022, 182: 102-110. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2022.02.011.
[14] LIU XJ, ZHANG C, ZHANG C, et al. Heat shock protein 70 inhibits cardiomyocyte necroptosis through repressing autophagy in myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. In Vitro Cell Dev Biol Anim, 2016, 52 (6): 690-698. DOI: 10.1007/s11626-016-0039-8.
[15] ZHANG Y, TIAN ZM, WAN HY, et al. Deltonin ameliorates cerebral ischemia/reperfusion injury in correlation with modulation of autophagy and inflammation [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2020, 16: 871-879. DOI: 10.2147/NDT.S227988.
[16] ZHU WJ, LIU F, WANG L, et al. pPolyHb protects myocardial H9C2 cells against ischemia-reperfusion injury by regulating the Pink1-Parkin-mediated mitochondrial autophagy pathway [J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47 (1): 1248-1255. DOI: 10.1080/21691401.2019.1594243.

（编辑　于　溪）