

综述

PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬在脑缺血再灌注损伤中的作用研究进展

邢丽萍¹, 刘安南¹, 李建辉¹, 姚明远¹, 宋婧¹, 段佩含¹, 李虹霖^{2*}¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江哈尔滨 150040; ²黑龙江中医药大学附属第二医院康复医学三科, 黑龙江哈尔滨 150001

[中图分类号] R743.3

[文献标志码] A

[DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2511.2026.0611

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 邢丽萍, 刘安南, 李建辉等. PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬在脑缺血再灌注损伤中的作用研究进展[J]. 解放军医学杂志, DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.2511.2026.0611.

[收稿日期] 2025-12-05

[录用日期] 2026-03-16

[上线日期] 2026-06-11

[摘要] 脑缺血再灌注损伤(CIRI)是缺血性脑卒中治疗中的关键病理挑战; 其复杂的病理机制严重制约神经功能的恢复, 线粒体功能障碍在此过程中居于核心地位。PTEN 诱导假定激酶1(PINK1)/帕金蛋白(Parkin)通路介导的线粒体自噬作为一种关键的质量控制机制, 其功能状态直接影响 CIRI 的病理进程。本文综述 PINK1/Parkin 通路的分子结构与功能, 总结其在 CIRI 中介导线粒体自噬的多步骤级联反应机制; 重点聚焦于该通路与 CIRI 核心病理环节, 包括氧化应激、钙稳态失衡、铁死亡及神经炎症之间的复杂交互网络, 归纳该通路在清除受损线粒体、维持细胞内稳态中的关键作用, 并总结其功能失衡与神经元损伤加重的关联证据。旨在为理解 CIRI 的发病机理提供新的视角, 并为开发以 PINK1/Parkin 信号轴为靶点的神经保护策略提供理论参考。

[关键词] 脑缺血再灌注损伤; 线粒体自噬; PTEN 诱导假定激酶1; 帕金蛋白

Research advances in Pink1/Parkin-mediated mitophagy in cerebral ischemia-reperfusion injury

Xing Li-Ping¹, Liu An-Nan¹, Li Jian-Hui¹, Yao Ming-Yuan¹, Song Jing¹, Duan Pei-Han¹, Li Hong-Lin^{2*}¹Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China²3rd Department of Rehabilitation Medicine, Affiliated Second Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150001, China

*Corresponding author, E-mail: flyada001@163.com

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82105035), Heilongjiang Provincial Natural Science Foundation (LH2023H064), and the Project of Heilongjiang Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine (ZHY2024-304)

[Abstract] Cerebral ischemia-reperfusion injury (CIRI) represents a critical pathological challenge in the treatment of ischemic stroke, with its complex pathophysiological mechanisms severely impeding neurological recovery. Mitochondrial dysfunction occupies a central position in this process, and mitochondrial autophagy mediated by the PINK1/Parkin pathway, as a key quality control mechanism, directly influences the pathological progression of CIRI through its functional state. This review systematically outlines the molecular structure and function of the PINK1/Parkin pathway, and summarizes its multi-step cascade mechanism mediating mitochondrial autophagy in CIRI. The pathway's intricate interactions with core CIRI pathologies—including oxidative stress, calcium homeostasis disruption, ferroptosis, and neuroinflammation—demonstrating its pivotal role in clearing damaged mitochondria and maintaining intracellular homeostasis, were highlighted. Furthermore, the evidences linking pathway dysfunction to exacerbated neuronal injury were compeled. The aim is to provide a novel theoretical perspective for understanding the pathogenesis of CIRI, and lay a theoretical reference for neuroprotective strategies targeting PINK1/Parkin signaling axis.

[基金项目] 国家自然科学基金(82105035); 黑龙江省自然科学基金(LH2023H064); 黑龙江省中医药管理局项目(ZHY2024-304)**[作者简介]** 邢丽萍, 硕士研究生, 主要从事脑血管疾病方面的研究**[通信作者]** 李虹霖, E-mail: flyada001@163.com

[Key words] cerebral ischemia-reperfusion injury; mitochondrial autophagy; PTEN-induced putative kinase 1; Parkin

脑卒中作为全球范围内致残与致死的主要病因之一,其高发病率、高致残率及高复发率对生命健康造成巨大危害^[1]。缺血性脑卒中约占脑卒中病例的87%^[2];其病理本质在于脑血管急性阻塞导致的局部脑组织缺血缺氧,进而引发神经元不可逆损伤^[3]。当前,静脉溶栓和血管内血栓切除术等再灌注治疗可显著改善缺血性卒中患者的预后,但再灌注本身也会对脑组织造成额外的损害,被称为脑缺血再灌注损伤(cerebral ischemia-reperfusion injury, CIRI)^[4]。这一过程往往引发多种复杂的病理生理反应,如自噬、能量代谢紊乱、氧化应激、钙超载、炎症反应及线粒体功能障碍等多种病理过程^[5]。在这一复杂的病理网络中,线粒体功能障碍被视为核心环节。线粒体作为细胞能量代谢与信号转导的核心细胞器,在CIRI中会出现膜电位崩解、ROS暴发及质量控制系统失调等异常^[6]。其中,线粒体自噬作为高度保守的选择性自噬过程,可清除功能失调的线粒体而维持细胞稳态,其作用尤为关键。研究显示,PTEN诱导假定激酶1(PINK1)/帕金森蛋白(Parkin)信号通路是调控线粒体自噬的核心机制^[7];其在神经退行性疾病中的作用已被广泛认知。近年研究显示,该通路在CIRI中具有复杂的“双刃剑”特性:适度激活可发挥神经保护作用,而过度激活则可能加速细胞死亡^[8-9]。因此,深入探究PINK1/Parkin通路在CIRI中的动态调控机制,对于开发针对性的神经保护策略具有重要科学意义与临床价值。本文梳理PINK1/Parkin信号通路通过介导线粒体自噬在CIRI中所扮演的核心角色,及其与氧化应激、钙稳态失衡、铁死亡及神经炎症等核心病理环节构成的复杂调控网络,并整合多维度的基础研究进展,以期为理解CIRI的发病机制和未来药物靶点开发提供理论参考。

1 线粒体自噬概述

线粒体作为真核细胞的能量代谢中枢,其质量控制机制对维持细胞稳态至关重要。线粒体自噬作为一种高度选择性的自噬形式,通过精密调控机制实现功能异常线粒体的识别与清除。该过程包含四个关键阶段:首先,线粒体损伤诱导线粒体通透性转变,引发膜电位去极化并激活特异性线粒体自噬相关蛋白;其次,受损线粒体被自噬体膜结构识别并包裹,形成线粒体自噬体;随后,线粒体自噬体通过与溶酶体膜融合形成成熟的线粒体自噬溶酶体;最终,溶酶体酸性水解酶降解自噬体内的线粒体内容物,完成受损线粒体的清除与组分回收^[10-11]。

介导线粒体自噬的主要分子途径可分为泛素依

赖性途径与非泛素依赖性途径^[12]。PINK1/Parkin通路是泛素依赖性途径的核心机制。当线粒体受损导致其膜电位崩溃,PINK1稳定地积累于线粒体外膜上,进而从胞质中招募E3泛素连接酶Parkin。被激活的Parkin对线粒体外膜蛋白进行广泛的泛素化修饰,这些泛素链作为“吃我”信号被自噬衔接蛋白如p62等识别,并通过与微管相关蛋白1轻链3(LC3)结合,最终启动自噬体对受损线粒体的包裹^[13]。而非泛素依赖性途径则由线粒体自噬受体如B细胞淋巴瘤-2/腺病毒E1B19kDa相互作用蛋白3(Bcl-2/adenovirus E1B 19 kDa-interacting protein 3, BNIP3)、BNIP3样蛋白[BNIP3-like protein, BNIP3L(NIX)]和FUN14结构域(FUNDC1)等直接介导,它们能够在应激信号下发生构象改变,通过其LC3相互作用区域与自噬体膜上的LC3蛋白结合,从而绕过泛素化步骤直接引导自噬^[14](图1)。在CIRI病理背景下,缺血期ATP耗竭和再灌注期氧化爆发等特异性因素可诱导线粒体膜电位崩解并激活PINK1/Parkin通路,但需注意,仅PINK1/Parkin蛋白表达上调并不等同于线粒体自噬增强,真正的功能激活需结合共定位分析、自噬流监测等多重手段综合评估。

2 PINK1/Parkin对线粒体自噬的调控

2.1 PINK1/Parkin的结构与功能 PINK1是一种线粒体相关的丝氨酸/苏氨酸激酶,由581个氨基酸组成,其结构包括N端线粒体靶向序列、跨膜区域、激酶结构域及C端调节区域,这些特征使其在细胞内定位和功能上具有高度特异性^[15]。在正常线粒体中,PINK1通过线粒体膜电位($\Delta\Psi_m$)依赖的途径导入线粒体内膜,并随即被电压敏感性蛋白酶PARL切割、降解,因此,在生理状态下PINK1表达水平极低^[16]。当线粒体膜电位去极化时,PINK1导入受到抑制,导致PINK1在功能障碍的线粒体外膜上积累并高水平表达,从而启动自噬信号^[17]。

Parkin蛋白是一种E3泛素连接酶,其结构复杂,主要由6部分组成:N端的泛素样结构域(UBL)、锌指样结构域(RING0和RING1)、位于RING1和RING2之间的间隔环(IBR)结构域、抑制元件(REP)及C端的RING2结构域^[18]。Parkin蛋白在线粒体自噬中的功能主要依赖PINK1的调控。在生理状态下,Parkin处于自抑制状态,其活性位点和E2结合位点被REP和IBR等结构域遮蔽,导致其无法催化泛素化反应^[19]。当PINK1通过磷酸化泛素激活Parkin的E3泛素连接酶活性时,解除自抑制状态;Parkin可通过非共价结合,泛素化修饰受损的线粒体蛋白,

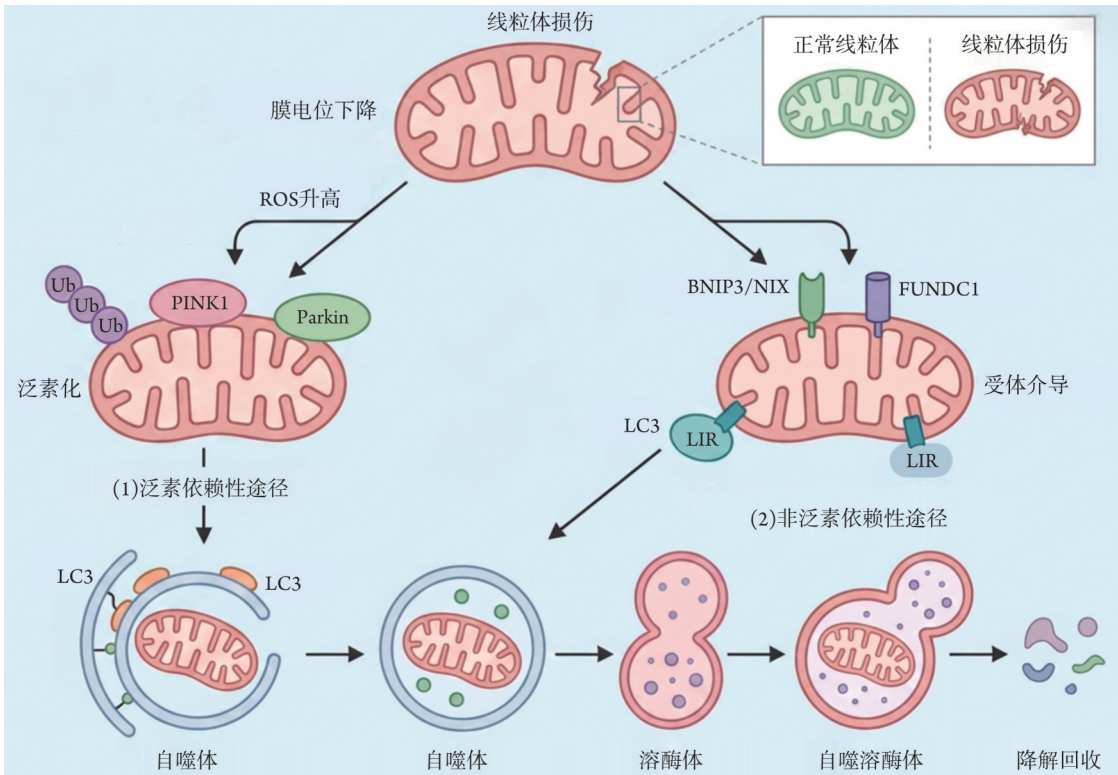


图1 线粒体自噬的分子机制

Fig.1 Molecular mechanisms of mitochondrial autophagy

线粒体损伤导致膜电位下降和活性氧(ROS)水平升高, 触发两条通路: (1)泛素依赖性途径, PINK1激活 Parkin, 催化线粒体蛋白泛素化; (2)非泛素依赖性途径, 受体蛋白BNIP3/NIX和FUNDC1通过LIR基序直接结合LC3。两条途径均募集LC3至线粒体表面, 形成自噬体, 与溶酶体融合后形成自噬溶酶体, 最终降解线粒体。PINK1. PTEN诱导假定激酶1; Parkin. 帕金森蛋白; LC3. 微管相关蛋白1轻链3; LIR. LC3相互作用区; BNIP3. B细胞淋巴瘤-2/腺病毒E1B 19kDa相互作用蛋白3; NIX. BNIP3样蛋白; FUNDC1. FUN14结构域蛋白1; Ub. 泛素

招募自噬受体并促进自噬囊泡的形成和自噬体的降解^[20]。PINK1和Parkin通过结构域间的协同作用, 形成动态的线粒体质量控制系统。PINK1作为“传感

器”识别受损的线粒体, 而Parkin作为“执行者”标记并清除目标, 共同维持线粒体稳态平衡(图2)。

2.2 Pink1/Parkin 介导的线粒体自噬 在 CIRI 病理

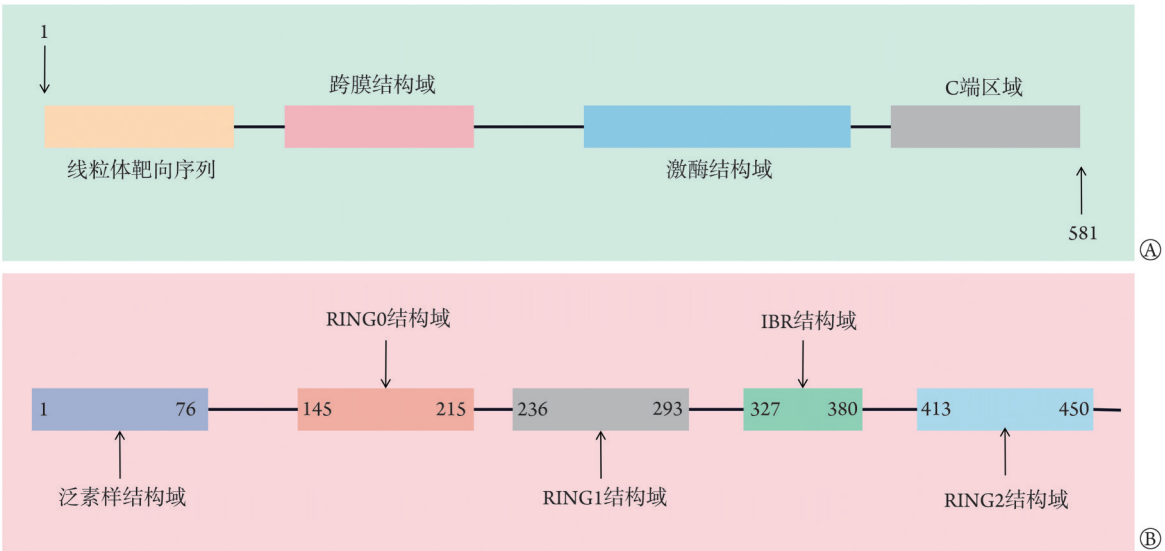


图2 PTEN 诱导假定激酶1(PINK1)和帕金森蛋白(Parkin)的结构

Fig.2 The structure of PINK1 and Parkin

图中数字示氨基酸残基位置(如1为起始位点, 581为PINK1的C端); 箭头示各结构域的名称及其在蛋白上的对应区域。A. PINK1蛋白的结构域示意图; B. Parkin 蛋白的结构域示意图。RING. 锌指样结构; IBR. 间隔环

条件下, PINK1/Parkin 通路通过精密的分子级联反应介导线粒体自噬, 选择性清除功能障碍的线粒体^[8]。生理状态下, PINK1 蛋白通过线粒体膜电位依赖的途径导入线粒体内膜并被迅速降解^[16]。当 CIRI 发生时, 线粒体膜电位下降, PINK1 进入线粒体受阻, 使其稳定积累于线粒体外膜, 这一过程将线粒体损伤信号转化为可被细胞识别的分子事件, 是启动线粒体自噬的第一步^[21]。积累于外膜的 PINK1 通过其激酶活性磷酸化泛素分子, 同时磷酸化 Parkin 的 Ser65 位点, 从而解除其自抑制状态并激活其 E3 泛素连接酶活性。这一双重磷酸化机制确保了损伤信号的有效放大与精准传递^[22-23]。活化的 Parkin 随即对线粒体外膜上的多种底物蛋白[包括线粒体融合素(Mfn)1/2、线粒体 Rho GTP 酶(Miro)、电压依赖性阴离子通道 1(VDAC1)等]进行泛素化修饰, 在线粒体表面形成多聚泛素链标签, 这些泛素链作为“吃我”信号将受损线粒体与健康线粒体区分开来, 标记其以待清除^[24-25]。随后, 自噬衔接蛋白[如 p62 蛋白、BRCA1 邻近基因 1 蛋白(NBR1)、视神经病变诱导反应蛋白(OPTN)等]通过其泛素结合结构域识别泛素链, 并借助 LC3 相互作用区域与自噬体膜上的 LC3 蛋白结合, 将标记的受损线粒体招募至自噬体组装位点, 启动自噬体的包裹过程^[26]。在自噬衔接蛋白的桥接下, 受损线粒体被双层膜结构包裹形成线粒体自噬体, 并最终与溶酶体融合, 在酸性环境下被水解酶降解, 其降解产物得以重新进入细胞代谢循环^[27]。这一完整的分子级联反应可选择性清除受损的线粒体, 维持线粒体网络稳态。需要指出的是, 上述各步骤受到严格的时空调控, 每个环节都包含精细的分子验证机制, 这也是 PINK1/Parkin 通路在 CIRI 中发挥核心调控作用的结构基础。对该通路调控机制的深入理解, 将为开发针对性的神经保护策略提供重要理论基础。

3 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬与 CIRI 的发生机制

3.1 氧化应激 氧化应激是 CIRI 的核心病理环节, 其本质在于活性氧(ROS)产生与清除的动态平衡被破坏^[28]。生理状态下, 细胞通过精密调控使 ROS 维持于信号转导所需的浓度范围^[29]。而在 CIRI 进程中, 线粒体电子传递链功能障碍导致超氧阴离子、过氧化氢等 ROS 大量生成, 这些高活性分子通过攻击蛋白质、脂质等生物大分子, 引发细胞结构损伤和功能紊乱^[30]。值得注意的是, 线粒体既是 ROS 产生的主要场所, 又是氧化损伤的关键靶点, 在氧化应激与线粒体自噬的相互作用中居于核心地位^[31]。当 CIRI 导致线粒体受损时, 膜电位下降与钙稳态失

衡不仅引发能量危机, 还通过电子泄漏进一步增加 ROS 产生, 而这种氧化应激环境本身又成为激活线粒体自噬的关键信号^[32]。研究显示, 在人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞氧糖剥夺/复氧(OGD/R)模型中, PINK1 蛋白 N 端的活性半胱氨酸位点可直接感知氧化应激信号, 其被过氧化氢氧化修饰后能增强在线粒体外膜的稳定性, 从而启动 PINK1/Parkin 信号通路^[33]。

PINK1/Parkin 通路通过多重机制参与 CIRI 中的氧化应激调控。在生理状态下, 该通路通过基础水平的线粒体自噬维持 ROS 代谢平衡^[34]。当 CIRI 发生时, 活化的 PINK1/Parkin 通路通过选择性清除产生过量 ROS 的受损线粒体, 有效阻断 ROS 的恶性循环^[35]。这一过程不仅降低线粒体 ROS 源头, 同时改善细胞内氧化还原环境, 间接支持超氧化物歧化酶 2 (superoxide dismutase 2, SOD2) 和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX)等抗氧化酶的活性维持^[36-37]。Yang 等^[38]报道, 在 SD 大鼠短暂性大脑中动脉闭塞(tMCAO)模型中, 特异性增强 PINK1/Parkin 通路活性可显著降低脑组织中丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平, 减轻氧化应激损伤。在 CIRI 的病理环境下, 线粒体自噬与氧化应激形成精密的反馈调节环路。一方面, 缺血再灌注后氧水平急剧变化损害线粒体功能, 产生的大量 ROS 通过激活 PINK1/Parkin 通路启动线粒体自噬, 及时清除受损线粒体以减轻氧化应激; 另一方面, 当线粒体自噬功能受损时, 功能障碍线粒体的积累将导致 ROS 产生进一步增加, 形成恶性循环, 加剧细胞损伤。这种动态平衡的维持对神经细胞的存活至关重要^[39-40]。

在神经元中, PINK1/Parkin 通路通过清除受损线粒体, 可减少 ROS 造成的突触和细胞体损伤, 发挥直接保护作用; 而在星形胶质细胞和小胶质细胞中, 该通路通过维持其自身线粒体功能, 间接支持其神经保护功能(如谷氨酸摄取、神经营养因子释放)和调节免疫表型, 从而为神经元提供间接保护^[19]。因此, 深入探究二者在 CIRI 中的相互作用机制, 不仅有助于理解疾病的病理生理过程, 也可作为开发靶向治疗策略提供新视角。未来研究应着重总结不同种类的 ROS 在调节线粒体自噬中的特异性作用, 以及二者在 CIRI 不同阶段的动态变化规律, 为临床干预提供更精准的理论依据。

3.2 钙稳态失衡 细胞内钙稳态失衡是 CIRI 导致神经元死亡的核心机制之一。在缺血期, 能量代谢衰竭导致 ATP 合成中断, 引起细胞膜上的离子泵功能丧失, 大量 Ca^{2+} 涌入细胞质; 再灌注后, 胞质内急剧升高的 Ca^{2+} 进一步通过线粒体钙单向转运体

(MCU)大量进入线粒体基质^[41]。线粒体钙超载可诱导线粒体通透性转换孔(mPTP)持续开放,导致膜电位崩解、氧化磷酸化解偶联、ATP合成中断及细胞色素c等促凋亡因子释放,最终激活细胞凋亡通路,引发神经元死亡^[42]。值得注意的是,这种由钙超载引发的线粒体损伤本身即成为激活PINK1/Parkin通路的关键起始信号^[43]。当线粒体膜电位因钙超载而下降时,PINK1进入线粒体内膜受阻,稳定积累于线粒体外膜,进而招募并激活Parkin,启动线粒体自噬清除程序。通过选择性清除钙超载的受损线粒体,PINK1/Parkin通路可阻断mPTP持续开放和凋亡信号的进一步释放,从而发挥神经保护作用^[44]。这一“钙超载致损—触发PINK1/Parkin通路—清除损伤线粒体阻断mPTP和凋亡”的负反馈调节机制,构成了细胞应对钙稳态失衡的重要生存策略。其精妙之处在于将损伤信号转化为保护性反应,通过及时清除功能障碍的细胞器来阻断凋亡信号的放大与传播。

除清除受损线粒体外,新近研究显示,PINK1和Parkin可能还参与线粒体Ca²⁺转运的精细调控^[45-47]。在人胚肾HEK293细胞和SH-SY5Y细胞的研究显示,PINK1可通过磷酸化线粒体内膜蛋白LETM1,调节Na⁺/Ca²⁺交换活性,从而维持线粒体钙稳态^[45-46];而Parkin则可能通过其泛素样结构域影响MCU复合物功能,调控线粒体对钙信号的摄取能力^[47]。这些发现提示,PINK1/Parkin通路不仅是被动的质量控制系统,还可能通过直接调控钙转运蛋白的表达或活性,主动参与线粒体钙稳态的维持。这种“清除”与“调控”的双重作用,使该通路在应对钙稳态失衡时具有更为全面的保护能力。值得关注的是,内质网-线粒体接触结构,即线粒体相关内质网膜(MAMs)在这一过程中可能扮演重要角色。MAMs是内质网与线粒体之间形成的物理连接结构,不仅是Ca²⁺从内质网快速流入线粒体的通道,也是多种信号分子富集的平台。研究提示,在自噬启动过程中,PINK1等关键蛋白会富集于MAMs^[46],且线粒体自噬受体FUNDC1可通过协调位于MAMs处的线粒体分裂过程,为后续的线粒体自噬清除创造条件^[48]。然而,MAMs是否作为线粒体自噬的直接发起平台,以及PINK1/Parkin通路在MAMs处的具体调控机制,目前尚缺乏实验证据,有待进一步研究验证。

在神经元中,PINK1/Parkin通路可清除钙超载线粒体,阻断兴奋性毒性和凋亡,是直接的神经元保护机制。在血管内皮细胞中,维持钙稳态有助于保护血脑屏障完整性,为神经元提供稳定的内环境,属于间接保护。在星形胶质细胞中,该通路则有助于调节钙波信号,从而影响神经元网络的整体兴奋

性^[49]。综上所述,PINK1/Parkin通路通过“清除”与“调控”双重策略对抗CIRI中的钙稳态失衡。这一机制表明,线粒体自噬不仅是被动的质量控制系统,更是主动参与细胞信号调控的关键环节。对PINK1/Parkin通路与钙稳态相互作用机制的深入理解,将为开发针对CIRI的新型神经保护策略提供重要的理论依据和新思路。未来研究应着重探讨该通路在不同细胞类型中的特异性调控机制,及其在CIRI不同阶段的动态变化规律。

3.3 铁死亡 铁死亡是一种铁依赖性的程序性细胞死亡形式,在CIRI病理进程中扮演关键角色。铁死亡过程以铁稳态失衡、脂质过氧化物异常蓄积及抗氧化防御系统崩溃为核心特征,其调控主要围绕三条相互关联的核心轴展开:胱氨酸/谷氨酸逆向转运体(System Xc⁻)-谷胱甘肽(GSH)-GPX4抗氧化轴、脂质过氧化代谢轴及铁代谢调节轴^[2]。在CIRI状态下,血脑屏障完整性破坏导致过量铁离子涌入脑组织,通过芬顿反应催化大量ROS生成,引发膜脂过氧化连锁反应,其典型形态学改变包括线粒体体积萎缩、膜密度增高和嵴结构减少^[50]。值得注意的是,线粒体在铁死亡进程中处于核心地位,既是铁代谢的主要场所,也是ROS产生的重要源头^[51]。在CIRI条件下,线粒体损伤不仅可触发PINK1/Parkin介导的线粒体自噬,同时也可通过释放铁离子和脂质过氧化物成为铁死亡的始动因素,二者之间形成复杂的双向调控^[52]。

近年来的研究发现,PINK1/Parkin通路通过多靶点参与铁死亡的调控网络。首先,在抗氧化防御层面,该通路通过维持线粒体功能完整性,保障GSH合成所需底物(如谷氨酸、半胱氨酸)的供应,间接支持GPX4的抗氧化功能^[53];其次,在脂质过氧化调控层面,PINK1/Parkin介导的线粒体自噬可通过ROS/血红素加氧酶-1(HO-1)/GPX4信号轴减轻铁死亡进程:线粒体自噬清除受损线粒体可降低ROS来源,进而影响HO-1的表达活性,最终调控GPX4介导的脂质过氧化物清除能力^[54];此外,在铁代谢调节层面,该通路通过选择性清除铁负载过高的功能障碍线粒体,减少线粒体来源的游离铁释放,从而间接抑制芬顿反应和脂质过氧化的启动^[50]。实验证据显示,在C57BL/6J小鼠心肌梗死模型及原发性心肌细胞缺氧/复氧模型中,激活PINK1/Parkin通路可显著降低脂质过氧化标志物4-羟基壬烯醛水平,建立有效的抗铁死亡防御体系;反之,铁死亡进程中GPX4活性下降和脂质过氧化物积累,会进一步损害线粒体功能,通过正反馈方式激活PINK1/Parkin通路,形成复杂的双向调节环路^[55]。这些发现提示,PINK1/Parkin通路通过整合抗氧化防御、脂质过氧

化调控和铁代谢调节等多重机制,在连接线粒体质量控制和铁死亡调控中发挥关键作用,而非简单的“清除含铁线粒体=减少游离铁池”的线性关系。

在神经元中, PINK1/Parkin 通路通过抑制铁死亡直接防止神经元丢失。值得注意的是,铁死亡细胞会释放大量的损伤相关分子模式[如氧化脂质、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)],强烈激活小胶质细胞和星形胶质细胞,引发继发性神经炎症^[56]。因此, PINK1/Parkin 通路通过抑制神经元铁死亡,可间接减少促炎信号的释放,从而在整体上减轻神经炎症,这与下文所述的直接调控免疫细胞功能共同构成了其抗炎机制的两个层面。综上所述,深入探索线粒体自噬与铁死亡在 CIRI 中的相互作用机制,不仅有助于完善对 CIRI 病理机制的认识,也将为开发针对铁死亡的新型神经保护策略提供重要理论依据。未来研究应着重探讨这两个过程在不同细胞类型中的特异性调控机制,及其在 CIRI 不同时间窗内的动态变化规律。

3.4 炎症反应 神经炎症是 CIRI 的核心病理环节,其过度激活可加剧神经元的继发性损伤^[57]。在缺血区域,应激信号激活小胶质细胞与星形胶质细胞等神经免疫细胞,促使肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)等促炎介质大量释放,直接破坏血脑屏障并诱发神经元凋亡^[58]。更重要的是,受损脑细胞释放的线粒体 DNA 等损伤相关分子模式可被模式识别受体识别,导致免疫细胞持续激活,形成恶性炎症循环^[59]。在此复杂的炎症网络中, PINK1/Parkin 通路介导的线粒体自噬发挥着至关重要的负向调控作用。

PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬通过多途径协同抑制神经炎症。一方面,如上文所述,该通路通过抑制神经元铁死亡,可减少促炎性损伤信号的释放,间接减轻免疫细胞的活化;另一方面,该通路在免疫细胞内部也发挥直接调控作用。CIRI 导致线粒体功能障碍,产生大量 ROS,这些 ROS 不仅直接造成细胞损伤,更是激活 NLRP3 炎症小体的关键触发因子^[60]。激活的 PINK1/Parkin 通路能够精准识别并清除受损线粒体,既从源头上减少 ROS 的产生,又可阻断线粒体 DNA 等炎症信号的释放^[61]。值得注意的是,活化的 Parkin 还能对 NLRP3 炎症小体进行泛素化修饰,引导其通过自噬途径降解,从而在分子水平直接抑制炎症小体的活化^[62]。在神经免疫细胞中,该通路的功能完整性尤为关键,其激活可促进小胶质细胞向神经保护性的 M2 表型极化,增加 IL-10 等抗炎因子的分泌,有效改善损伤区域的炎症微环境^[63-64]。需要特别关注的是, PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬与神经炎症之间存在精密的双向调控

关系。一方面,线粒体自噬通过清除受损线粒体来抑制炎症反应;另一方面,过度产生的炎症因子又会干扰 PINK1/Parkin 通路的正常功能,导致线粒体自噬效率下降。这种失衡会引发“线粒体功能障碍—炎症加剧—自噬受损”的恶性循环,最终加重神经损伤^[65]。因此,适度激活 PINK1/Parkin 通路以精确调控线粒体自噬水平,成为打破这一恶性循环的关键策略。

PINK1/Parkin 通路在神经元中主要通过清除受损线粒体,减少自身炎症信号(如线粒体 DNA)的释放,维护神经元的正常存活。而在小胶质细胞和星形胶质细胞中,该通路则直接调控其炎症表型(M1/M2 极化)和炎症因子分泌谱,通过塑造有利的免疫微环境,为神经元提供间接保护^[66]。综上所述, PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬在调控 CIRI 后的神经炎症中发挥核心作用。深入研究这一双向调控机制,不仅有助于加深对 CIRI 病理过程的认识,也为开发靶向线粒体自噬的抗炎治疗策略提供了新的理论依据。未来 CIRI 相关研究应着重探索在不同时间窗内调控该通路的最佳干预策略,及其在不同神经细胞类型中的特异性作用机制,为临床转化提供更精准的指导。

值得注意的是, PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬在 CIRI 中表现出复杂的“双刃剑”效应,其保护与损伤作用取决于激活的强度、持续时间、细胞类型及病理阶段。在缺血期及再灌注早期,适度激活的线粒体自噬通过清除受损线粒体、减少 ROS 产生、抑制凋亡信号释放,发挥神经保护作用。然而,在再灌注中晚期或持续应激状态下,过度激活的线粒体自噬可能导致线粒体过度清除,引发细胞能量代谢崩溃和 ATP 耗竭,反而加速神经元死亡。研究表明,在再灌注后 12~24 h 这一关键时间窗内,神经元中 PINK1/Parkin 通路的持续高表达与线粒体网络过度碎片化及细胞凋亡率升高呈正相关^[67]。此外,不同细胞类型对线粒体自噬的响应也存在差异:神经元作为高能量需求细胞,对线粒体数量的过度减少更为敏感;而星形胶质细胞和小胶质细胞因其代谢可塑性较强,可能耐受更高水平的线粒体自噬^[68-69]。因此,在开发靶向 PINK1/Parkin 通路的治疗策略时,必须考虑其“时间窗”和“细胞类型特异性”,避免一刀切式的干预。

PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬在 CIRI 中的多机制调控网络,见表 1。

4 总结与展望

本文系统梳理了 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬在 CIRI 中重要作用的相关研究进展,该领域仍存

表 1 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬在中的多机制调控网络

Tab.1 The multimechanistic regulatory network of PINK1/Parkin-mediated mitophagy in CIRI

机制类别	关键分子	主要效应细胞	对神经元的作用	病理生理意义
氧化应激	PINK1 感知 ROS 并稳定于线粒体外膜; Parkin 泛素化线粒体蛋白; 上调 SOD2、GPX 等抗氧化酶	神经元、星形胶质细胞、小胶质细胞	直接保护: 清除神经元内 ROS 生成源; 接保护: 维持星形胶质细胞谷氨酸摄取能力与小胶质细胞稳态	打破“线粒体损伤—ROS 爆发”恶性循环, 维持细胞内氧化还原稳态
钙稳态失衡	清除钙超载线粒体; PINK1 磷酸化线粒体内膜蛋白 LETM1 调控 Na ⁺ /Ca ²⁺ 交换; Parkin 影响 MCU 复合物功能	神经元、血管内皮细胞、星形胶质细胞	直接保护: 阻断神经元钙依赖性兴奋性毒性及凋亡通路。间接保护: 保护血脑屏障完整性; 调节星形胶质细胞钙波, 影响神经网络	防止线粒体通透性转换孔持续开放, 维持钙信号正常转导, 保护神经血管单元
铁死亡	清除含铁过高的功能障碍线粒体; 维持 GSH 合成以支持 GPX4 功能; 调控 ROS/HO-1/GPX4 轴	神经元、少突胶质细胞	直接保护: 抑制神经元铁依赖性脂质过氧化死亡间接保护: 减少由铁死亡释放的 DAMPs(如氧化磷脂、HMGB1), 从而减轻继发性免疫活化	遏制铁依赖性程序性死亡, 阻断“铁死亡-炎症”级联反应
炎症反应	清除受损线粒体(减少线粒体 DNA 等 DAMPs 释放); Parkin 泛素化降解 NLRP3 炎症小体; 促进小胶质细胞向 M2 表型极化	小胶质细胞/巨噬细胞、星形胶质细胞、神经元	间接保护为主: 通过调控免疫细胞表面受体, 塑造抗炎/修复性微环境; 直接保护: 在神经元内清除自身炎症信号源	抑制 NLRP3 等炎症小体过度活化, 促进炎症消退, 为神经修复创造条件

PINK1. PTEN 诱导假定激酶 1; Parkin. 帕金森蛋白; CIRI. 脑缺血再灌注损伤; ROS. 活性氧; SOD2. 超氧化物歧化酶 2; GPX. 谷胱甘肽过氧化物酶; MCU. 线粒体钙单向转运体; HO-1. 血红素加氧酶-1; HMGB1. 高迁移率族蛋白 B1; DAMP. 内源性损伤相关分子模式; NLRP3. NOD 样受体蛋白 3

在若干亟待解决的关键问题。首先, 现有研究大多基于动物模型, 其研究结论向临床转化的可行性仍需进一步验证。PINK1/Parkin 通路在 CIRI 中表现出的“双刃剑”效应使其临床应用面临巨大挑战, 其中保护作用与损伤效应的精确界限尚未明确, 这直接制约了相关靶向药物的研发进程。其次, 目前缺乏针对不同细胞类型和疾病阶段的特异性调控手段。神经元、胶质细胞等不同细胞类型中线粒体自噬的调控机制可能存在显著差异, 而现有研究尚未能实现对这些细胞类型的精准区分和调控。在研究深度方面, 当前对 PINK1/Parkin 通路与其他细胞过程的相互作用网络认识仍不够全面。除了已知的氧化应激、钙稳态失衡等途径外, 该通路是否参与神经血管单元功能调节、细胞间通信等过程尚待进一步探索。此外, 现有技术手段难以实现治疗干预的时空特异性, 无法准确捕捉 CIRI 动态演进过程中线粒体自噬功能状态的最佳干预窗口期。

未来, 该领域研究应着重从以下几个方向探索: 一方面开发能够穿越血脑屏障的智能递药系统, 实现药物在病灶区域的靶向富集; 另一方面, 应结合单细胞测序、基因编辑等前沿技术, 解析不同细胞类型中线粒体自噬的特异性调控机制。同时, 通过建立更接近临床病理特征的疾病模型, 如老年动物模型或合并基础疾病模型, 将有助于提升研究的临床转化价值。此外, 探索 PINK1/Parkin 通路与其他细胞质量控制系统的协同作用机制, 也将为全面理解 CIRI 的分子网络提供新的视角。

总之, 尽管 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬研究仍面临诸多挑战, 但随着技术进步和认识的深入, 这一领域必将为 CIRI 的防治提供新的理论依据和治疗策略。未来研究应注重多学科交叉融合, 在深化机制研究的同时, 加快推进基础研究成果向临床应用的转化。

【参考文献】

[1] Zhang M, Liu Q, Meng H, et al. Ischemia-reperfusion injury: molecular mechanisms and therapeutic targets[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 12.

[2] Liu X, Xie C, Wang Y, et al. Ferritinophagy and ferroptosis in cerebral ischemia reperfusion injury[J]. Neurochem Res, 2024, 49 (8): 1965-1979.

[3] Qin C, Yang S, Chu YH, et al. Signaling pathways involved in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic interventions[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 215.

[4] Ho JP, Powers WJ. Contemporary management of acute ischemic stroke[J]. Annu Rev Med, 2025, 76(1): 417-429.

[5] Yang M, Liu B, Chen B, et al. Cerebral ischemia-reperfusion injury: mechanisms and promising therapies[J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1613464.

[6] Suomalainen A, Nunnari J. Mitochondria at the crossroads of health and disease[J]. Cell, 2024, 187(11): 2601-2627.

[7] Antico O, Thompson PW, Hertz NT, et al. Targeting mitophagy in neurodegenerative diseases[J]. Nat Rev Drug Discov, 2025, 24(4): 276-299.

[8] Shen L, Gan Q, Yang Y, et al. Mitophagy in cerebral ischemia and ischemia/reperfusion injury[J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 687246.

[9] Li J, Wu J, Zhou X, et al. Targeting neuronal mitophagy in ischemic

- stroke: an update[J]. *Burns Trauma*, 2023, 11: tkad018.
- [10] 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.
 - [11] Picca A, Faltg J, Auwerx J, *et al.* Mitophagy in human health, ageing and disease[J]. *Nat Metab*, 2023, 5(12): 2047-2061.
 - [12] 邢丽萍, 李建辉, 刘安南, 等. 中医药靶向调控线粒体质量控制系统治疗脑缺血再灌注损伤研究进展[J]. *海南医学院学报*, 2026, 32(1): 73-80.
 - [13] Li J, Yang D, Li Z, *et al.* PINK1/Parkin-mediated mitophagy in neurodegenerative diseases[J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 84: 101817.
 - [14] Zhang T, Liu Q, Gao W, *et al.* The multifaceted regulation of mitophagy by endogenous metabolites[J]. *Autophagy*, 2022, 18(6): 1216-1239.
 - [15] Vizziello M, Borellini L, Franco G, *et al.* Disruption of mitochondrial homeostasis: the role of PINK1 in Parkinson's disease[J]. *Cells*, 2021, 10(11): 3022.
 - [16] Poláchová E, Bach K, Heuten E, *et al.* Chemical blockage of the mitochondrial rhomboid protease PARL by novel ketoamide inhibitors reveals its role in PINK1/Parkin-dependent mitophagy[J]. *J Med Chem*, 2023, 66(1): 251-265.
 - [17] Fakih R, Sauvé V, Gehring K. Feedforward activation of PRKN/parkin[J]. *Autophagy*, 2023, 19(2): 729-730.
 - [18] Connelly EM, Frankel KS, Shaw GS. Parkin and mitochondrial signalling[J]. *Cell Signal*, 2023, 106: 110631.
 - [19] Quinn PMJ, Moreira PI, Ambrósio AF, *et al.* PINK1/PARKIN signalling in neurodegeneration and neuroinflammation[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2020, 8(1): 189.
 - [20] Condos TE, Dunkerley KM, Freeman EA, *et al.* Synergistic recruitment of UbcH7-Ub and phosphorylated Ubl domain triggers parkin activation[J]. *Embo J*, 2018, 37(23): e100014.
 - [21] Bader V, Winklhofer KF. PINK1 and Parkin: team players in stress-induced mitophagy[J]. *Biol Chem*, 2020, 401(6-7): 891-899.
 - [22] Onishi M, Yamano K, Sato M, *et al.* Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy[J]. *Embo J*, 2021, 40(3): e104705.
 - [23] Watzlawik JO, Fiesel FC, Fiorino G, *et al.* Basal activity of PINK1 and PRKN in cell models and rodent brain[J]. *Autophagy*, 2024, 20(5): 1147-1158.
 - [24] López-Doménech G, Howden JH, Covill-Cooke C, *et al.* Loss of neuronal Miro1 disrupts mitophagy and induces hyperactivation of the integrated stress response[J]. *Embo J*, 2021, 40(14): e100715.
 - [25] Xian H, Liou YC. Functions of outer mitochondrial membrane proteins: mediating the crosstalk between mitochondrial dynamics and mitophagy[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(3): 827-842.
 - [26] Basak B, Holzbaur ELF. Mitophagy in neurons: mechanisms regulating mitochondrial turnover and neuronal homeostasis[J]. *J Mol Biol*, 2025, 437(18): 169161.
 - [27] Tian X, Teng J, Chen J. New insights regarding SNARE proteins in autophagosome-lysosome fusion[J]. *Autophagy*, 2021, 17(10): 2680-2688.
 - [28] Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(9): 689-709.
 - [29] Li J, Jia B, Cheng Y, *et al.* Targeting molecular mediators of ferroptosis and oxidative stress for neurological disorders[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 3999083.
 - [30] Akhtar W, Muazzam Khan M, Kumar S, *et al.* Pathophysiology of cerebral ischemia-reperfusion injury: An overview of oxidative stress and plant-based therapeutic approaches[J]. *Brain Res*, 2025, 1847: 149308.
 - [31] Palma FR, Gantner BN, Sakiyama MJ, *et al.* ROS production by mitochondria: function or dysfunction?[J]. *Oncogene*, 2024, 43(5): 295-303.
 - [32] Okoye CN, Koren SA, Wojtovich AP. Mitochondrial complex I ROS production and redox signaling in hypoxia[J]. *Redox Biol*, 2023, 67: 102926.
 - [33] Lyu Y, Meng Z, Hu Y, *et al.* Mechanisms of mitophagy and oxidative stress in cerebral ischemia-reperfusion, vascular dementia, and Alzheimer's disease[J]. *Front Mol Neurosci*, 2024, 17: 1394932.
 - [34] Liu S, Wang C, Zhang Y, *et al.* Polydatin inhibits mitochondrial damage and mitochondrial ROS by promoting PINK1-Parkin-mediated mitophagy in allergic rhinitis[J]. *Faseb J*, 2023, 37(4): e22852.
 - [35] Li Z, Xing J. Contribution and therapeutic value of mitophagy in cerebral ischemia-reperfusion injury after cardiac arrest[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 167: 115492.
 - [36] Lan X, Wang Q, Liu Y, *et al.* Isoliquiritigenin alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by reducing oxidative stress and ameliorating mitochondrial dysfunction via activating the Nrf2 pathway[J]. *Redox Biol*, 2024, 77: 103406.
 - [37] Zhang Y, Ye P, Zhu H, *et al.* Neutral polysaccharide from *Gastrodia elata* alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting ferroptosis-mediated neuroinflammation via the NRF2/HO-1 signaling pathway[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(3): e14456.
 - [38] Yang L, Tao Y, Luo L, *et al.* Dengzhan Xixin injection derived from a traditional Chinese herb *Erigeron breviscapus* ameliorates cerebral ischemia/reperfusion injury in rats via modulation of mitophagy and mitochondrial apoptosis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 288: 114988.
 - [39] Zhao M, Wang J, Zhu S, *et al.* Human neural stem cell-derived exosomes activate PINK1/Parkin pathway to protect against oxidative stress-induced neuronal injury in ischemic stroke[J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 402.
 - [40] Xu J, Wang L, Zhang L, *et al.* Mono-2-ethylhexyl phthalate drives progression of PINK1-parkin-mediated mitophagy via increasing mitochondrial ROS to exacerbate cytotoxicity[J]. *Redox Biol*, 2021, 38: 101776.
 - [41] Verma M, Lizama BN, Chu CT. Excitotoxicity, calcium and mitochondria: a triad in synaptic neurodegeneration[J]. *Transl Neurodegener*, 2022, 11(1): 3.
 - [42] Li YW, Liu Y, Luo SZ, *et al.* The significance of calcium ions in cerebral ischemia-reperfusion injury: mechanisms and intervention strategies[J]. *Front Mol Biosci*, 2025, 12: 1585758.
 - [43] Marchesan E, Nardin A, Mauri S, *et al.* Activation of Ca²⁺ phosphatase Calcineurin regulates Parkin translocation to mitochondria and mitophagy in flies[J]. *Cell Death Differ*, 2024, 31(2): 217-238.
 - [44] Calvo-Rodriguez M, Bacskai BJ. Mitochondria and calcium in Alzheimer's disease: from cell signaling to neuronal cell death[J]. *Trends Neurosci*, 2021, 44(2): 136-151.
 - [45] Huang E, Qu D, Huang T, *et al.* PINK1-mediated phosphorylation of LETM1 regulates mitochondrial calcium transport and protects neurons against mitochondrial stress[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1):

- 1399.
- [46] Barazzuol L, Giamogante F, Brini M, *et al.* PINK1/Parkin mediated mitophagy, Ca^{2+} signalling, and ER-mitochondria contacts in Parkinson's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1772.
- [47] Sun X, Ye G, Mai Y, *et al.* Parkin exerts the tumor-suppressive effect through targeting mitochondria[J]. *Med Res Rev*, 2023, 43(4): 855-871.
- [48] Bai X, Zhang Z, Li X, *et al.* FUNDC1: an emerging mitochondrial and MAMS protein for mitochondrial quality control in heart diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9151.
- [49] Hou M, Zhang Z, Fan Z, *et al.* The mechanisms of Ca^{2+} regulating autophagy and its research progress in neurodegenerative diseases: A review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(34): e39405.
- [50] Li Z, Xing J. Nuclear factor erythroid 2-related factor-mediated signaling alleviates ferroptosis during cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 180: 117513.
- [51] Wang H, Liu C, Zhao Y, *et al.* Mitochondria regulation in ferroptosis [J]. *Eur J Cell Biol*, 2020, 99(1): 151058.
- [52] Ma Y, Wang X, Li Y, *et al.* Mechanisms associated with mitophagy and ferroptosis in cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *J Integr Neurosci*, 2025, 24(3): 26458.
- [53] Yang Y, Jiang B, Shi L, *et al.* The potential of natural herbal plants in the treatment and prevention of non-small cell lung cancer: an encounter between ferroptosis and mitophagy[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 346: 119555.
- [54] Gross P. Mitophagy protects against ferroptosis[J]. *Nat Cell Biol*, 2024, 26(9): 1374.
- [55] Yang T, Yang Q, Lai Q, *et al.* AP39 inhibits ferroptosis by inhibiting mitochondrial autophagy through the PINK1/parkin pathway to improve myocardial fibrosis with myocardial infarction[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115195.
- [56] Zhou B, Liu J, Kang R, *et al.* Ferroptosis is a type of autophagy-dependent cell death[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 66: 89-100.
- [57] Li Z, Li M, Fang Z, *et al.* Immunological mechanisms and therapeutic strategies in cerebral ischemia-reperfusion injury: from inflammatory response to neurorepair[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(17): 8336.
- [58] Yang Y, Duan Y, Yue J, *et al.* Exosomes: an innovative therapeutic target for cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1552500.
- [59] Panigrahy D, Gilligan MM, Serhan CN, *et al.* Resolution of inflammation: An organizing principle in biology and medicine[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 227: 107879.
- [60] Duan WL, Wang XJ, Ma YP, *et al.* Therapeutic strategies targeting the NLRP3-mediated inflammatory response and pyroptosis in cerebral ischemia/reperfusion injury (review) [J]. *Mol Med Rep*, 2024, 29(3): 46.
- [61] Zhao X, Wang Z, Wang L, *et al.* The PINK1/Parkin signaling pathway-mediated mitophagy: a forgotten protagonist in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Pharmacol Res*, 2024, 209: 107466.
- [62] Qiu WQ, Ai W, Zhu FD, *et al.* Polygalaponins inhibit NLRP3 inflammasome-mediated neuroinflammation via SHP-2-Mediated mitophagy[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 179: 76-94.
- [63] Jiao K, Lai Z, Cheng Q, *et al.* Glycosides of Buyang Huanwu decoction inhibits inflammation associated with cerebral ischemia-reperfusion via the PINK1/Parkin mitophagy pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 325: 117766.
- [64] Kazmi S, Farokhi-Sisakht F, Davoody S, *et al.* Role of autophagy in neurotoxic protein's clearance following post-ischemic stroke: where we are and what we know?[J]. *Mol Brain*, 2025, 18(1): 60.
- [65] Wu X, Gong L, Xie L, *et al.* NLRP3 deficiency protects against intermittent hypoxia-induced neuroinflammation and mitochondrial ROS by promoting the PINK1-Parkin pathway of mitophagy in a murine model of sleep apnea[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 628168.
- [66] Bantle CM, Hirst WD, Weihofen A, *et al.* Mitochondrial dysfunction in astrocytes: a role in parkinson's disease? [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 608026.
- [67] Tang L, Zhang W, Liao Y, *et al.* Autophagy: a double-edged sword in ischemia-reperfusion injury[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2025, 30(1): 42.
- [68] Zhou J, Zhang L, Peng J, *et al.* Astrocytic LRP1 enables mitochondria transfer to neurons and mitigates brain ischemic stroke by suppressing ARF1 lactylation[J]. *Cell Metab*, 2024, 36(9): 2054-2068.e2014.
- [69] Scheiblich H, Eikens F, Wischhof L, *et al.* Microglia rescue neurons from aggregate-induced neuronal dysfunction and death through tunneling nanotubes[J]. *Neuron*, 2024, 112(18): 3106-3125.e3108.

(责任编辑: 蒋铭敏)