

DOI: 10.13376/j.cbbls/2025013

文章编号: 1004-0374(2025)02-0109-09

· 评述与综述 ·

线粒体功能障碍在慢性脑低灌注介导的 血管性认知障碍中的作用

刘竹暄^{1,2}, 曾珊珊², 谭惠中^{1,2}, 张秀丽³, 伍大华^{2*}

(1 湖南中医药大学研究生院, 长沙 410208; 2 湖南省中医药研究院附属医院
脑病科, 长沙 410006; 3 湖南中医药大学科技创新中心, 长沙 410208)

摘要: 线粒体作为真核生物细胞的能量工厂与氧化中心, 对于维持大脑的正常运转至关重要, 其功能障碍与血管性认知障碍 (vascular cognitive impairment, VCI) 病理机制之间存在不可忽视的联系。VCI 最常见的潜在病因是慢性脑低灌注 (chronic cerebral hypoperfusion, CCH), 其通过引发长期的能量与离子稳态失衡、氧化应激和神经炎症, 造成神经元死亡、突触功能障碍、血脑屏障破坏以及白质损伤等连锁反应。目前, 线粒体功能障碍与上述病理事件之间的关系仍不明确。本文意在梳理 CCH 引发 VCI 的病理机制, 并重点讨论线粒体功能障碍如何参与其中, 以期更好地厘清缺血性脑病中线粒体损伤与保护的作用, 为靶向线粒体功能修复以开发新型 VCI 治疗干预措施提供新的观点。

关键词: 线粒体功能障碍; 血管性认知障碍; 慢性脑低灌注; 兴奋性毒性; 氧化应激; 神经炎症
中图分类号: R743 **文献标志码:** A

The role of mitochondrial dysfunction in vascular cognitive impairment mediated by chronic cerebral hypoperfusion

LIU Zhu-Xuan^{1,2}, ZENG Shan-Shan², TAN Hui-Zhong^{1,2}, ZHANG Xiu-Li³, WU Da-Hua^{2*}

(1 Graduate School, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China; 2 Department of Neurology, Affiliated Hospital of Hunan Provincial Academy of Chinese Medicine, Changsha 410006, China; 3 Science and Technology Innovation Center, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

Abstract: Mitochondria as the energy factory and oxidation center of eukaryotic cells are essential for maintaining the normal functioning of the brain. The complex links of mitochondrial dysfunction to vascular cognitive impairment (VCI) cannot be overlooked. The most common underlying cause of VCI is chronic cerebral hypoperfusion (CCH), which triggers long-term imbalance of energy and ion homeostasis, oxidative stress and neuroinflammation, resulting in a series of consequences, including neuronal death, synaptic dysfunction, blood-brain barrier disruption and white matter damage. However, the relationship between mitochondrial dysfunction and the above pathological events is not fully understood. This article aims to sort out the pathological mechanism of VCI induced by CCH and emphasize the key role of mitochondrial dysfunction in this process, in order to better clarify the role of mitochondrial damage and protection in ischemic encephalopathy and provide new insights into the developing novel therapeutic interventions for VCI by targeted mitochondrial function repair.

Key words: mitochondrial dysfunction; vascular cognitive impairment; chronic cerebral hypoperfusion; excitotoxicity; oxidative stress; neuroinflammation

收稿日期: 2024-09-23; 修回日期: 2024-11-29

基金项目: 国家自然科学基金项目(82374441); 湖南省自然科学基金项目(2022JJ30358, 2023JJ30465); 湖南省研究生科研创新项目(CX20230809); 湖南中医药大学研究生创新课题项目(2023CX115)

*通信作者: E-mail: 893049352@qq.com

1 慢性脑低灌注与血管性认知障碍

血管性认知障碍 (vascular cognitive impairment, VCI) 是个相对宽泛的概念, 指由脑血管病及其危险因素造成的认知功能障碍, 临床上既可独立发生, 也可以与神经退行性疾病, 如阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 等非血管性病变混杂存在, 包括主观认知衰退、轻度认知障碍以及 VCI 最严重的形式——血管性痴呆 (vascular dementia, VD)^[1-2]。VCI 是仅次于 AD 的全球第二大痴呆原因, 约占所有痴呆病例的 20%~40%^[3]。

脑血管病导致脑损伤引起的认知功能障碍是 VCI 的根本特点^[4]。此外, VCI 患者还会出现注意力缺陷、执行功能障碍、构音障碍、帕金森综合征、步态障碍以及神经精神症状 (如抑郁、情感淡漠等)^[5]。由于合并症的存在, VCI 患者通常拥有更低的生存率, 确诊后的平均生存期为 4~7 年^[3, 6], 为家庭和社会带来了沉重的养护与经济负担。

鉴于脑血管疾病的异质性, VCI 的神经病理诊断标准目前仍未达成共识, 但临床脑血流量监测结果表明, 慢性脑低灌注 (chronic cerebral hypoperfusion, CCH) 是 VCI 血管病理和临床表现的主要驱动因素^[7]。CCH 是指由于脑血管功能障碍或疾病导致的脑血流量 (cerebral blood flow, CBF) 在较长时间内持续减少。CBF 下降可作为痴呆患病的强烈指征, 是 VCI 最早观察到的特征之一, 并且是在不同脑区中一致存在的现象^[8-11]。动物实验中也常用双侧颈总动脉狭窄或双侧颈总动脉闭塞等方法构建 CCH 模型以探索 VCI 的病理生理机制, 在 CCH 啮齿类动物模型中可以观察到明显的海马萎缩、神经元丢失、白质损伤、血脑屏障破坏、星形胶质细胞和小胶质细胞激活等 VCI 典型病理改变^[12-13]。

大脑位于体积固定的颅腔内, 与血管系统与脑脊液共存, 脑血管舒张与收缩的程度有限^[14], 且大脑具有高消耗但能量储存相对短缺的特点, 持续且充足的 CBF 供应是大脑发挥生理功能的必备条件。归因于此, 脑血管比人体其他部位的血管更容易发生狭窄、缺血和出血等情况。任何引起代谢和血管收缩异常的病理改变都会导致 CBF 失调, 包括但不限于动脉的狭窄或闭塞、血流动力学或血液成分的改变^[15], 以及高血压、糖尿病和动脉粥样硬化等血管危险因素^[16]。以上所有血管病因共同导致血管内皮功能障碍、张力增加、血管内侧重塑和血管肥大等改变, 最终造成静息状态下的 CCH^[17]。年龄是

导致认知能力下降的首位危险因素, 即使在没有其他危险因素存在的情况下, 65 岁以后老化的血管也会导致 CCH, 增加大脑对于痴呆的易感性^[18]。CCH 始于 VCI 早期并一直持续到晚期 VD, 致使大脑能量代谢紊乱, 诱发氧化应激和神经炎症反应, 影响神经递质传递, 引起神经元死亡、突触功能障碍、髓鞘丢失以及白质损伤, 造成永久性的神经损伤和认知功能障碍^[19-20]。

综上, 持续且充足的脑血流供应对于氧气与营养物质的输送十分重要, 但由于解剖结构的特殊性, 以及各种血管病理因素的存在, 大脑功能极易受到 CBF 的扰动, 引发 CCH 并激活多种病理损伤机制, 最终导致 VCI 发病。

2 线粒体在中枢神经系统中的重要作用

2.1 能量供应

生物能量需求是线粒体与中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 之间关系的核心。大脑仅占成人重量的 2%, 其能量需求却占人体总需求的 20%^[21], 神经元作为 CNS 最基本的结构与功能单位依赖恒定的能量供应以维持其生理功能。高度活跃的线粒体通过基质中的三羧酸循环 (tricarboxylic acid cycle, TAC) 以及内膜上的氧化磷酸化 (oxidative phosphorylation, OXPHOS) 将葡萄糖等底物转化为大脑能量代谢的主要货币——三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP), 以供应神经元进行电信号活动, 如维持静息与动作电位、突触传递、神经递质释放以及离子交换等^[22-24], 同时还支持神经元进行生物大分子周转、轴突运输、线粒体质子泄漏和肌动蛋白细胞骨架重塑等非信号转导活动^[25]。

2.2 维持钙稳态

钙离子 (calcium, Ca²⁺) 参与细胞信号转导、神经递质释放、基因表达以及突触可塑性等关键生理过程, 在维持神经元的存活与功能中扮演重要角色^[26]。神经元作为可兴奋细胞对于 Ca²⁺ 浓度的变化高度敏感。线粒体可以通过多种途径摄取、缓冲以及释放 Ca²⁺ 来动态调节 CNS 中的钙稳态, 如通过线粒体钙单向转运蛋白 (mitochondrial calcium uniporter, MCU) 吸收胞质和内质网中的 Ca²⁺, 通过线粒体通透转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) 以及钠钙交换体 (Na⁺/Ca²⁺ exchangers, NCX) 等机制将多余的 Ca²⁺ 排出膜间隙^[27], 以防止线粒体钙超载的发生。Ca²⁺ 稳态失衡已被证明与多

种神经退行性疾病相关^[28-29]。

2.3 调节氧化还原反应

氧化还原稳态是指机体氧化剂和抗氧化剂之间的平衡, 各种氧化还原反应通过调节酶活性与蛋白质功能, 在动态平衡中引导与控制生命过程^[30]。最常见的氧化剂是活性氧 (reactive oxygen species, ROS)^[31], 大脑中的 ROS 主要来源于线粒体电子传递链 (electron transport chain, ETC)。ETC 由线粒体内膜上的一系列复合物组成, 通过氧化代谢底物, 产生电化学质子梯度以支持 ATP 的合成。ROS 则在有氧呼吸过程中产生, 其中复合物 I 和 III 是 ROS 生成的主要位点^[32-33]。生理水平的 ROS 是细胞增殖、分化、迁移、凋亡和坏死的重要参与者^[34], 作为第二信使可以调节神经发生、极化以及成熟等一系列神经发育事件^[35]。

线粒体是氧化还原稳态调节的基石, 其功能与形态影响有氧呼吸与氧化剂的产生, 反过来氧化剂可以通过影响线粒体动力学、线粒体自噬以及 mPTP 的开放在多个病理生理过程中发挥作用^[31]。同时, 线粒体还具有非常强大的抗氧化系统, 将近三分之一的细胞抗氧化酶位于线粒体中, 如谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase)、过氧化氢酶 (peroxiredoxin) 和超氧化物歧化酶 (super oxide dismutase, SOD)^[36], 同时谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 等非酶类抗氧化剂也存在其中, 这对维持大脑氧化还原稳态至关重要^[37]。

2.4 调控免疫炎症反应与细胞死亡

线粒体在调节免疫反应方面发挥关键作用, 其成分和代谢产物, 如线粒体 DNA (mitochondrial deoxyribonucleic DNA, mtDNA)、ATP 代谢产物和 ROS 等^[22], 可作为损伤相关分子模式 (damage associated molecular patterns, DAMP) 释放到胞质或者胞外环境中, 激活模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs), 导致促炎细胞因子和趋化因子的产生^[38], 参与 CNS 中细胞炎症信号通路的启动^[39-40]。

线粒体还参与 CNS 中不同方式的细胞死亡^[22]。除细胞坏死与凋亡以外, 线粒体还可以通过调控神经炎症参与另一种细胞程序性死亡方式——细胞焦亡。线粒体 ROS 与线粒体 DNA 通过放大炎症反应, 控制下游消皮素 D (gasdermin D, GSDMD) 家族蛋白, 诱发以细胞膜破裂与促炎介质释放为特征的细胞焦亡, 参与 CCH 以及多种 CNS 疾病的发病过程^[41-42]。线粒体还可以通过调节 ROS 生成、铁代谢、脂质过氧化以及内质网相互作用等多种机制

参与细胞铁死亡^[43], 在神经退行性疾病以及缺血性脑损伤中扮演重要角色^[44-45]。

3 线粒体功能障碍是 CCH 状态下介导 VCI 发生发展的关键

3.1 兴奋性毒性与钙超载——线粒体功能障碍的起始环节

CCH 后葡萄糖与氧气供应中断, 影响 ATP 的生成, 引起能量稳态失衡导致兴奋性神经递质谷氨酸过度释放, 谷氨酸受体过度激活驱动神经元功能丧失与死亡, 这种现象被称为神经兴奋性毒性, 是 CNS 几种慢性疾病的共有机制^[46]。

由于缺乏 ATP, 维持神经元静息膜电位的钠/钾泵失活, 导致线粒体外膜上的电压依赖性阴离子通道 1 (voltage-dependent anion channel 1, VDAC1) 开放, 细胞内 Ca^{2+} 浓度急剧升高^[47], 从而无法维持正常的跨膜离子梯度; 接着, 神经元发生不受调节的缺氧去极化^[48], 进而引起兴奋性神经递质谷氨酸的过度释放和再回收障碍, 持续激活 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 和 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, AMPAR) 等谷氨酸受体^[49], 最终导致不可逆的兴奋性毒性损伤。

NMDARs 激活导致 NCX 功能紊乱, 同时上调 MCU 的表达, 进一步促进线粒体对 Ca^{2+} 的吸收^[24]。钙蓄积在基质中引起钙超载, 导致 mPTP 通透性增加, 线粒体膜完整性与功能受损, OXPHOS 受到抑制, 细胞能量循环崩溃, 触发大量细胞色素 C 与 ROS 的释放, 进而激活细胞凋亡途径, 加剧神经元损伤^[50] (图 1A)。

3.2 氧化应激——线粒体功能障碍的直接后果

氧化应激是指氧化还原稳态的偏离, 机体内源性抗氧化防御系统枯竭, 产生的过氧化物以及自由基破坏了蛋白质、脂质和 DNA 等细胞重要成分^[51]。增强的氧化应激是 CCH 引起认知能力下降进展的主要因素^[52]。在 VD 患者临床样本中也发现血浆抗氧化剂水平降低^[53]、脂质过氧化物水平升高^[54]、脑脊液氧化 DNA 生物标志物增加等现象^[55]。

线粒体是 ROS 的主要来源与直接作用靶点^[56], 因为它既负责产生 ROS, 又负责对 ROS 诱导的细胞变化做出响应^[57]。线粒体 ROS 生成还受细胞内 Ca^{2+} 的调节^[58]。在 CCH 状态下, 线粒体过度吸收 Ca^{2+} , 导致 mPTP 的病理性开放与线粒体内膜通透

性增加,引起线粒体膜去极化,激活下游 ROS 生成酶,如烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX) 和黄嘌呤氧化酶 (xanthine oxidase, XO), 导致 ROS 的过度生成^[59]。NOX 家族中的 NOX1 是 CCH 后海马中 ROS 产生的主要介质,其引起的氧化损伤是 VCI 神经退化和认知障碍的关键上游过程^[60]。ROS 反过来又会导致线粒体肿胀,破坏 ETC 复合物的活性并损伤线粒体呼吸功能^[61],并介导 SOD 和 GSH 等内源性抗氧化剂的减少,加重氧化应激损伤^[62-63]。除了 ROS 水平显著上升,在 CCH 动物模型中还观察到了一氧化氮 (nitric oxide, NO) 生物利用率降低和内皮功能障碍等现象^[64]。氧化应激通过破坏 NO 信号转导造成血管内皮细胞功能异常,加剧血流动力学改变,破坏血脑屏障,导致脑血管的自我调节功能进一步下降^[65](图 1B)。

3.3 神经炎症——线粒体功能障碍诱导神经细胞死亡的主要原因

神经炎症是 CNS 对于损伤做出的反应,VD 患者血浆和脑脊液中的炎症生物标志物水平均发生改变,如白介素 -6 (interleukin-6, IL-6)、IL-18、IL-1 β 、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 以及肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 等,这些介质可促成炎症反应,促进组织基质降解和外周白细胞浸

润^[66-67],造成神经元的直接损伤、血脑屏障的破坏与持续性的认知障碍。

如前所述,线粒体是氧化应激与神经炎症的重要调节者,尽管二者是完全不同的病理事件,但它们相互串扰,作为关键致病机制构成了 VCI 病程发展中能被观察到的病理损伤表型^[7]。CCH 后,持续的氧化应激与细胞死亡伴随着细胞膜与腔室通透性的增加,同时 DAMPs 激活 PRRs^[68],使得机体处于慢性炎症状态,这一过程主要是通过激活炎症小体与胶质细胞来实现的^[69-70]。

炎症小体是一种大分子蛋白质复合物,由心磷脂锚定的线粒体外膜是炎症小体定位与激活的平台^[71]。CCH 过程中研究最为广泛的是 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3, NLRP3)^[72],其形成与激活的潜在机制尚未完全阐明,但 ROS 的产生、mtDNA 释放与钙稳态失衡等线粒体功能障碍均为 NLRP3 炎症小体形成的上游事件。CCH 动物模型大脑皮层、海马和纹状体中 NLRP3 受体的表达显著增加^[73]。NLRP3 炎症小体可以通过激活效应蛋白胱天蛋白酶 1 (caspase-1) 产生促炎细胞因子,如 IL-1 β 和 IL-18^[74-75]。线粒体自噬是通过自噬溶酶体途径清除衰老或受损线粒体以维持内环境稳态的一种生理过程,CCH 动物模型与认知障碍患者中均观

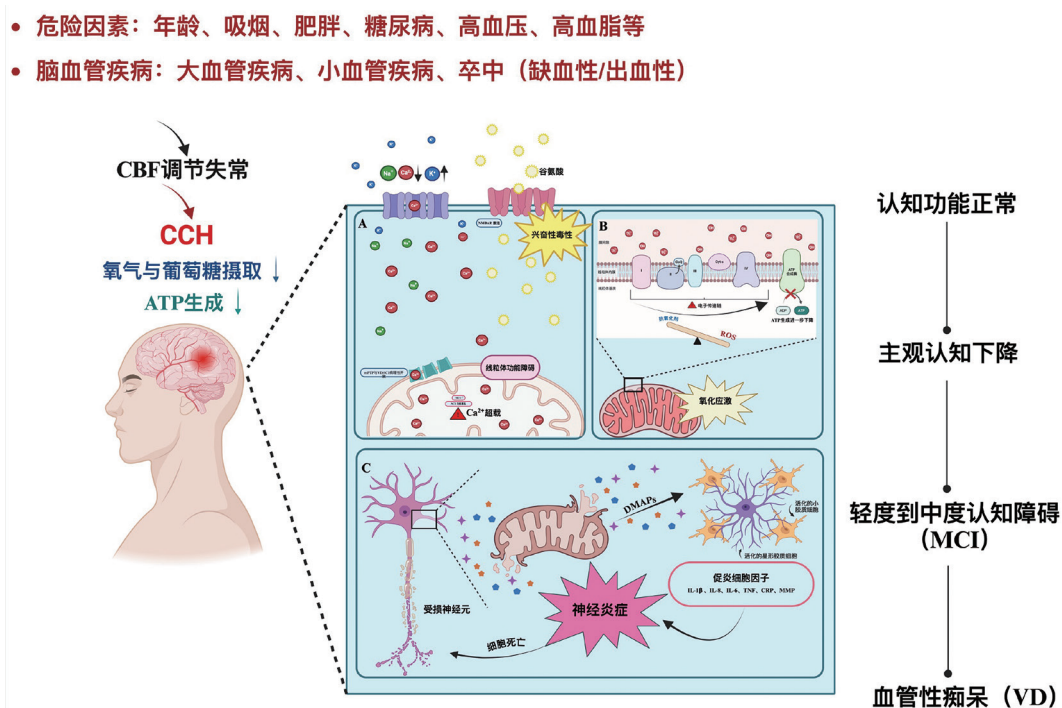


图1 线粒体功能障碍在CCH介导VCI病理机制中的作用

观察到线粒体自噬被抑制^[76-77]。NLRP3 炎症小体可以通过 caspase-1 依赖的方式抑制线粒体自噬, 并下调线粒体自噬关键调节因子帕金森病相关蛋白 parkin 的表达, 进一步加剧线粒体损伤, 如膜电位耗散、通透性增加以及线粒体碎片化^[78]。此外, 神经炎症介导的细胞焦亡可以通过 NLRP3/caspase-1/GSDMD 信号通路参与 VCI 认知功能障碍的发生发展^[79]。

星形胶质细胞和小胶质细胞的活化是神经炎症的重要特征^[80]。星形胶质细胞主要通过糖酵解来满足自身的能量需求^[23], 但适度的 OXPHOS 有助于降解脂肪酸以维持大脑的脂质代谢稳态^[81]。脂肪酸氧化酶的富集是区分星形胶质细胞线粒体蛋白质组与神经元线粒体蛋白质组的关键特征^[82]。CCH 状态下, 线粒体受损导致 OXPHOS 功能异常, 通过诱导脂滴积累和星形胶质细胞反应性增生来启动氧化应激与神经炎症, 脂质超载的星形胶质细胞不能再为神经元提供营养支持以及发挥清除过量脂质的作用^[81]。在 CCH 模型大鼠的大脑中也观察到脂肪酸浓度增加^[83], 丙二醛^[84]和 4-羟基-2-壬烯醛^[85]等脂质过氧化标志物水平升高的现象。线粒体功能障碍与由此产生的 ROS 已被证明是驱动小胶质细胞活化的关键原因^[86]。小胶质细胞主要由 OXPHOS 供能, 但神经炎症启动后激活的小胶质细胞发生代谢重编程, 形成以有氧糖酵解为主的代谢表型, 在 CCH 状态下进一步限制了神经元的能量可用性。同时, 活化的小胶质细胞释放介导继发性脑损伤的促炎因子, 如基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMPs)、TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等^[87-88]; 在炎症条件下内皮细胞中的细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 和血管黏附分子 (vascular cell adhesion molecule, VCAM) 表达增加, 加速细胞外基质主要成分的降解与白细胞的浸润, 破坏 BBB 的完整性, 并进一步释放促炎细胞因子和 ROS, 形成激活氧化应激与神经炎症的恶性反馈环路^[89-90] (图 1C)。

4 靶向线粒体功能的神经保护新策略

改善线粒体生理功能是促进神经功能恢复的关键。在 CCH 模型小鼠海马组织中特异性过表达线粒体功能调节因子——过氧化物酶体增殖激活受体- γ 共激活剂-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ co-activator-1 α , PGC-1 α), 可有效减少海马组织中 ROS 的生成, 促进 SOD2、过氧化氢酶 3 (PRDX3) 以及谷胱甘肽过氧化物酶 1 (GPx1) 等抗氧化

剂的表达, 减少星形胶质细胞与小胶质细胞的活化, 从而减轻氧化应激与神经炎症以改善 CCH 引起的认知障碍^[91]。在小鼠海马神经元中过表达 PGC-1 α , 可有效减轻氧糖剥夺导致的线粒体膜电位降低、ROS 过度生成以及细胞凋亡, 同时促进线粒体自噬标志物微管相关蛋白轻链 3-II (microtubule-associated protein light chain 3-II, LC3-II) 的形成以及内源性抗氧化物的表达^[92]。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) 的体内给药也可以通过上调 PGC-1 α 及其上游转录因子沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, Sirt1) 的表达, 以减少 CCH 大鼠模型中小胶质细胞的活化, 从而抑制神经炎症, 改善认知障碍^[88]。NAD⁺ 前体烟酰胺核糖苷 (nicotinamide riboside, NR) 具有良好的口服生物利用度, 体内补充 3 个月后, 可有效改善 VD 大鼠因 CCH 引发的线粒体分裂与自噬通量受损, 保护线粒体结构的完整性, 减少神经元中受损线粒体的积累, 维持线粒体自噬平衡; 同时, 在 VD 大鼠脑内观察到 NAD⁺ 含量上升、CBF 增加以及海马神经元树棘突密度提高, 提示 NR 可能通过改善线粒体功能发挥神经保护作用^[93]。

外源性的药理干预是纠正线粒体功能障碍的有效途径, 而细胞间的线粒体转移是机体补充内源性线粒体的新兴手段。过去认为线粒体只能被限制在胞质内发挥作用, 近来诸多研究表明线粒体可以经隧道纳米管、细胞外微囊泡以及缝隙连接等在同种或不同种细胞间进行水平转移^[94]。在神经元与神经元、神经元与胶质细胞以及胶质细胞之间都已观察到双向线粒体转移现象的发生^[95]。

生理状态下线粒体转移现象的发生十分有限, 这有助于维护细胞稳态, 促进组织器官发育。病理状态下转移的线粒体大大增多, 从而参与受体细胞的损伤修复与功能重建。缺血性脑卒中后, 星形胶质细胞来源的线粒体可以通过低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (low density lipoprotein receptor related protein 1, LRP1) 转移至受损神经元中, 并通过抑制 ADP-核糖基化因子 1 (ADP-ribosylation factor 1, ARF1) 的磷酸化减轻神经元的缺血/再灌注损伤^[96]; 过表达牙本质基质蛋白 1 (dentin matrix protein 1, DMP1) 的星形胶质细胞可以将功能性线粒体转移至内皮细胞中, 以维护衰老过程中血脑屏障的完整性^[97]; 脊髓损伤后, 锌可以通过 Sirt3/线粒体融合蛋白 2 (mitofusin 2, Mfn2) 信号通路促进小胶质细胞线粒体转移至神经元中以重塑受损的线粒体网络^[98]。目前

有关线粒体转移的药理途径或外源性移植研究仅停留在实验室阶段, 虽然短期的治疗作用已被证实, 但对于机体的长期影响仍需要进一步观察。VCI 状态下是否能够通过线粒体转移途径修复受损神经功能亟待探究, 通过细胞间线粒体转移实现药物跨血脑屏障的靶向递送可能是未来治疗 CNS 疾病的有效途径。

5 总结

线粒体功能障碍密切参与 CCH 后发生的一系列病理事件, 尤其是在促进氧化应激与神经炎症中起到重要作用, 既是 VCI 发病的重要病理特征, 也是加重脑血管损伤和认知功能障碍的关键推动者。回顾 VCI 的临床试验, 在纳入人群、评估诊断、干预方法以及结果方面都存在高度的异质性, 直至目前, 临床上仍未有批准治疗 VCI 的针对性药物^[42, 99], 推荐使用的非竞争性 NMDARs 拮抗剂与胆碱酶抑制剂也是基于 VCI 和 AD 的共同病理。尽管罹患痴呆的风险随年龄的增长逐步上升, 但痴呆并不是衰老的必然结果。与急性缺血性中风相比, CCH 的干预时间窗口更长, 通过积极治疗 VCI 可达到临床治愈。因此, 纠正线粒体功能障碍正是 VCI 及衰老相关疾病的重要突破口。目前的研究主要集中在控制线粒体质量, 如通过药理途径促进线粒体自噬清除受损线粒体、调控线粒体动力学与生物发生恢复细胞线粒体网络稳态等, 而线粒体转移作为线粒体质量控制的新兴补充手段也是未来研究的重点。此外, 明确线粒体功能障碍与 VCI 之间的关系也有助于 VCI 新型生物标志物的发现与诊断方式的更新。

综上, 靶向线粒体开发 VCI 防治措施具有极大的科研前景, 但仍需要进一步开展基础与临床研究以把握确切的神经保护证据, 并通过多学科协同, 构建安全有效的治疗体系, 推动技术与方法的进步, 促进成果落地转化, 为延缓 VCI 发病与临床进展提供新方案。

[参 考 文 献]

[1] 中国卒中学会血管性认知障碍分会. 中国血管性认知障碍诊治指南(2024版). 中华医学杂志, 2024, 104: 2881-94

[2] Rundek T, Tolea M, Ariko T, et al. Vascular cognitive impairment (VCI). *Neurotherapeutics*, 2022, 19: 68-88

[3] Medina-Rioja R, Patwardhan A, Mercado-Pompa A, et al. Ten things to remember (and not forget) about vascular cognitive impairment. *Stroke*, 2024, 55: e29-32

[4] Hosoki S, Hansra GK, Jayasena T, et al. Molecular

biomarkers for vascular cognitive impairment and dementia. *Nat Rev Neurol*, 2023, 19: 737-53

[5] Paradise MB, Sachdev PS. Vascular cognitive disorder. *Semin Neurol*, 2019, 39: 241-50

[6] Kua EH, Ho E, Tan HH, et al. The natural history of dementia. *Psychogeriatrics*, 2014, 14: 196-201

[7] Rajeev V, Chai YL, Poh L, et al. Chronic cerebral hypoperfusion: a critical feature in unravelling the etiology of vascular cognitive impairment. *Acta Neuropathol Commun*, 2023, 11: 93

[8] Van Dinther M, Hooghiemstra AM, Bron EE, et al. Lower cerebral blood flow predicts cognitive decline in patients with vascular cognitive impairment. *Alzheimers Dement*, 2024, 20: 136-44

[9] Ciacciarelli A, Sette G, Giubilei F, et al. Chronic cerebral hypoperfusion: an undefined, relevant entity. *J Clin Neurosci*, 2020, 73: 8-12

[10] Jann K, Shao X, Ma SJ, et al. Evaluation of cerebral blood flow measured by 3D PCASL as biomarker of vascular cognitive impairment and dementia (VCID) in a cohort of elderly latinx subjects at risk of small vessel disease. *Front Neurosci*, 2021, 15: 627627

[11] Huang D, Guo Y, Guan X, et al. Recent advances in arterial spin labeling perfusion MRI in patients with vascular cognitive impairment. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2023, 43: 173-84

[12] Zhou Z, Ma Y, Xu T, et al. Deeper cerebral hypoperfusion leads to spatial cognitive impairment in mice. *Stroke Vasc Neurol*, 2022, 7: 527-33

[13] Washida K, Hattori Y, Ihara M. Animal models of chronic cerebral hypoperfusion: from mouse to primate. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 6176

[14] Richard D. 格氏解剖学[M]. 北京大学医学出版社, 2006

[15] Zhao Y, Gong CX. From chronic cerebral hypoperfusion to Alzheimer-like brain pathology and neurodegeneration. *Cell Mol Neurobiol*, 2015, 35: 101-10

[16] Sarti C, Pantoni L, Bartolini L, et al. Cognitive impairment and chronic cerebral hypoperfusion: what can be learned from experimental models. *J Neurol Sci*, 2002, 203-204: 263-6

[17] De Silva TM, Faraci FM. Microvascular dysfunction and cognitive impairment. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36: 241-58

[18] Global status report on the public health response to dementia[EB/OL]. [2023-11-30]. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240033245>

[19] Duncombe J, Kitamura A, Hase Y, et al. Chronic cerebral hypoperfusion: a key mechanism leading to vascular cognitive impairment and dementia. Closing the translational gap between rodent models and human vascular cognitive impairment and dementia. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131: 2451-68

[20] Xu W, Bai Q, Dong Q, et al. Blood-brain barrier dysfunction and the potential mechanisms in chronic cerebral hypoperfusion induced cognitive impairment. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 870674

[21] Magistretti PJ, Allaman I. Lactate in the brain: from

- metabolic end-product to signalling molecule. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19: 235-49
- [22] Song N, Mei S, Wang X, et al. Focusing on mitochondria in the brain: from biology to therapeutics. *Transl Neurodegener*, 2024, 13: 23
- [23] Cunnane SC, Trushina E, Morland C, et al. Brain energy rescue: an emerging therapeutic concept for neurodegenerative disorders of ageing. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19: 609-33
- [24] Bordone MP, Salman MM, Titus HE, et al. The energetic brain -- A review from students to students. *J Neurochem*, 2019, 151: 139-65
- [25] Dienel GA. Brain glucose metabolism: integration of energetics with function. *Physiol Rev*, 2019, 99: 949-1045
- [26] Madreiter-Sokolowski CT, Thomas C, Ristow M. Interrelation between ROS and Ca²⁺ in aging and age-related diseases. *Redox Biol*, 2020, 36: 101678
- [27] Bravo-Sagua R, Parra V, López-Crisosto C, et al. Calcium transport and signaling in mitochondria. *Compr Physiol*, 2017, 7: 623-34
- [28] Bo X, Xie F, Zhang J, et al. Deletion of Calhm2 alleviates MPTP-induced Parkinson's disease pathology by inhibiting EFHD2-STAT3 signaling in microglia. *Theranostics*, 2023, 13: 1809-22
- [29] Calvo-Rodriguez M, Bacskai BJ. Mitochondria and calcium in Alzheimer's disease: from cell signaling to neuronal cell death. *Trends Neurosci*, 2021, 44: 136-51
- [30] Sies H, Mailloux RJ, Jakob U. Fundamentals of redox regulation in biology. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25: 701-19
- [31] Sies H, Jones DP. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21: 363-83
- [32] Brand MD. Mitochondrial generation of superoxide and hydrogen peroxide as the source of mitochondrial redox signaling. *Free Radic Biol Med*, 2016, 100: 14-31
- [33] Bleier L, Wittig I, Heide H, et al. Generator-specific targets of mitochondrial reactive oxygen species. *Free Radic Biol Med*, 2015, 78: 1-10
- [34] Matilainen O, Quirós PM, Auwerx J. Mitochondria and epigenetics - crosstalk in homeostasis and stress. *Trends Cell Biol*, 2017, 27: 453-63
- [35] Jomova K, Raptova R, Alomar SY, et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Arch Toxicol*, 2023, 97: 2499-574
- [36] Zhang Y, Wong HS. Are mitochondria the main contributor of reactive oxygen species in cells. *J Exp Biol*, 2021, 224: jeb221606
- [37] Chen TH, Wang HC, Chang CJ, et al. Mitochondrial glutathione in cellular redox homeostasis and disease manifestation. *Int J Mol Sci*, 2024, 25: 1314
- [38] West AP, Shadel GS. Mitochondrial DNA in innate immune responses and inflammatory pathology. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17: 363-75
- [39] Grazioli S, Pugin J. Mitochondrial damage-associated molecular patterns: from inflammatory signaling to human diseases. *Front Immunol*, 2018, 9: 832
- [40] Murphy MP, Hartley RC. Mitochondria as a therapeutic target for common pathologies. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17: 865-86
- [41] Bertheloot D, Latz E, Franklin BS. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18: 1106-21
- [42] He Y, Chen X, Wu M, et al. What type of cell death occurs in chronic cerebral hypoperfusion? A review focusing on pyroptosis and its potential therapeutic implications. *Front Cell Neurosci*, 2023, 17: 1073511
- [43] Gan B. Mitochondrial regulation of ferroptosis. *J Cell Biol*, 2021, 220: e202105043
- [44] Ryan SK, Zelic M, Han Y, et al. Microglia ferroptosis is regulated by SEC24B and contributes to neurodegeneration. *Nat Neurosci*, 2023, 26: 12-26
- [45] Li Y, Li M, Feng S, et al. Ferroptosis and endoplasmic reticulum stress in ischemic stroke. *Neural Regen Res*, 2024, 19: 611-8
- [46] Neves D, Salazar IL, Almeida RD, et al. Molecular mechanisms of ischemia and glutamate excitotoxicity. *Life Sci*, 2023, 328: 121814
- [47] He Y, He T, Li H, et al. Deciphering mitochondrial dysfunction: pathophysiological mechanisms in vascular cognitive impairment. *Biomed Pharmacother*, 2024, 174: 116428
- [48] Bodalia A, Li H, Jackson MF. Loss of endoplasmic reticulum Ca²⁺ homeostasis: contribution to neuronal cell death during cerebral ischemia. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, 34: 49-59
- [49] Fang YC, Hsieh JY, Vidyanti AN, et al. HDACi protects against vascular cognitive impairment from CCH injury via induction of BDNF-related AMPA receptor activation. *J Cell Mol Med*, 2021, 25: 7418-25
- [50] Van Opdenbosch N, Lamkanfi M. Caspases in cell death, inflammation, and disease. *Immunity*, 2019, 50: 1352-64
- [51] Liguori I, Russo G, Curcio F, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*, 2018, 13: 757-72
- [52] Luca M, Luca A, Calandra C. The role of oxidative damage in the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015: 504678
- [53] Polidori MC, Mattioli P, Aldred S, et al. Plasma antioxidant status, immunoglobulin g oxidation and lipid peroxidation in demented patients: relevance to Alzheimer disease and vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2004, 18: 265-70
- [54] Gustaw-Rothenberg K, Kowalczyk K, Stryjecka-Zimmer M. Lipids' peroxidation markers in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Geriatr Gerontol Int*, 2010, 10: 161-6
- [55] Gackowski D, Rozalski R, Siomek A, et al. Oxidative stress and oxidative DNA damage is characteristic for mixed Alzheimer disease/vascular dementia. *J Neurol Sci*, 2008, 266: 57-62
- [56] Picca A, Calvani R, Coelho-Junior HJ, et al. Mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and neuroinflammation: intertwined roads to neurodegeneration. *Antioxidants*

- (Basel), 2020, 9: 647
- [57] Handy DE, Loscalzo J. Redox regulation of mitochondrial function. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 16: 1323-67
- [58] Görlach A, Bertram K, Hudecova S, et al. Calcium and ROS: a mutual interplay. *Redox Biol*, 2015, 6: 260-71
- [59] Poh L, Sim WL, Jo DG, et al. The role of inflammasomes in vascular cognitive impairment. *Mol Neurodegener*, 2022, 17: 4
- [60] Choi DH, Lee KH, Kim JH, et al. NADPH oxidase 1, a novel molecular source of ROS in hippocampal neuronal death in vascular dementia. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 21: 533-50
- [61] Qiao M, Malisza KL, Del Bigio MR, et al. Transient hypoxia-ischemia in rats: changes in diffusion-sensitive MR imaging findings, extracellular space, and Na⁺-K⁺-adenosine triphosphatase and cytochrome oxidase activity. *Radiology*, 2002, 223: 65-75
- [62] Zhang X, Wu B, Nie K, et al. Effects of acupuncture on declined cerebral blood flow, impaired mitochondrial respiratory function and oxidative stress in multi-infarct dementia rats. *Neurochem Int*, 2014, 65: 23-9
- [63] Zuo L, Zhou T, Pannell BK, et al. Biological and physiological role of reactive oxygen species--the good, the bad and the ugly. *Acta Physiol (Oxf)*, 2015, 214: 329-48
- [64] Yu W, Li Y, Hu J, et al. A study on the pathogenesis of vascular cognitive impairment and dementia: the chronic cerebral hypoperfusion hypothesis. *J Clin Med*, 2022, 11: 4742
- [65] Rajeev V, Fann DY, Dinh QN, et al. Pathophysiology of blood brain barrier dysfunction during chronic cerebral hypoperfusion in vascular cognitive impairment. *Theranostics*, 2022, 12: 1639-58
- [66] Erhardt EB, Adair JC, Knoefel JE, et al. Inflammatory biomarkers aid in diagnosis of dementia. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 717344
- [67] Shang J, Yamashita T, Fukui Y, et al. Different associations of plasma biomarkers in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, vascular dementia, and ischemic stroke. *J Clin Neurol*, 2018, 14: 29-34
- [68] Marchi S, Guilbaud E, Tait SWG, et al. Mitochondrial control of inflammation. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23: 159-73
- [69] Qin P, Sun Y, Li L. Mitochondrial dysfunction in chronic neuroinflammatory diseases (Review). *Int J Mol Med*, 2024, 53: 47
- [70] Teleanu DM, Niculescu AG, Lungu II, et al. An overview of oxidative stress, neuroinflammation, and neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 5938
- [71] Pizzuto M, Pelegrin P. Cardiolipin in immune signaling and cell death. *Trends Cell Biol*, 2020, 30: 892-903
- [72] Liang T, Zhang Y, Wu S, et al. The role of NLRP3 inflammasome in Alzheimer's disease and potential therapeutic targets. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 845185
- [73] Poh L, Fann DY, Wong P, et al. AIM2 inflammasome mediates hallmark neuropathological alterations and cognitive impairment in a mouse model of vascular dementia. *Mol Psychiatry*, 2021, 26: 4544-60
- [74] Kelley N, Jeltema D, Duan Y, et al. The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 3328
- [75] Xu Y, Yang Y, Chen X, et al. NLRP3 inflammasome in cognitive impairment and pharmacological properties of its inhibitors. *Transl Neurodegener*, 2023, 12: 49
- [76] Fang EF, Hou Y, Palikaras K, et al. Mitophagy inhibits amyloid- β and tau pathology and reverses cognitive deficits in models of Alzheimer's disease. *Nat Neurosci*, 2019, 22: 401-12
- [77] Zhao Z, Xie L, Shi J, et al. Neuroprotective effect of Zishen Huoxue decoction treatment on vascular dementia by activating PINK1/Parkin mediated mitophagy in the hippocampal CA1 region. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319: 117172
- [78] Biasizzo M, Kopitar-Jerala N. Interplay between NLRP3 inflammasome and autophagy. *Front Immunol*, 2020, 11: 591803
- [79] Jiang W, Liu Z, Wu S, et al. Neuroprotection of emodin by inhibition of microglial NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis. *J Integr Neurosci*, 2023, 22: 48
- [80] Newton K, Dixit VM. Signaling in innate immunity and inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2012, 4: a006049
- [81] Mi Y, Qi G, Vitali F, et al. Loss of fatty acid degradation by astrocytic mitochondria triggers neuroinflammation and neurodegeneration. *Nat Metab*, 2023, 5: 445-65
- [82] Fecher C, Trovò L, Müller SA, et al. Cell-type-specific profiling of brain mitochondria reveals functional and molecular diversity. *Nat Neurosci*, 2019, 22: 1731-42
- [83] Toyran N, Zorlu F, Severcan F. Effect of stereotactic radiosurgery on lipids and proteins of normal and hypoperfused rat brain homogenates: a Fourier transform infrared spectroscopy study. *Int J Radiat Biol*, 2005, 81: 911-8
- [84] Aytac E, Seymen HO, Uzun H, et al. Effects of iloprost on visual evoked potentials and brain tissue oxidative stress after bilateral common carotid artery occlusion. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2006, 74: 373-8
- [85] Lee CH, Park JH, Yoo KY, et al. Pre- and post-treatments with escitalopram protect against experimental ischemic neuronal damage via regulation of BDNF expression and oxidative stress. *Exp Neurol*, 2011, 229: 450-9
- [86] Rojo AI, McBean G, Cindric M, et al. Redox control of microglial function: molecular mechanisms and functional significance. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 21: 1766-801
- [87] Chai YL, Rajeev V, Poh L, et al. Chronic cerebral hypoperfusion alters the CypA-EMMPRIN-gelatinase pathway: implications for vascular dementia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2023, 43: 722-35
- [88] Zhao Y, Zhang J, Zheng Y, et al. NAD⁺ improves cognitive function and reduces neuroinflammation by ameliorating mitochondrial damage and decreasing ROS production in chronic cerebral hypoperfusion models through Sirt1/PGC-1 α pathway. *J Neuroinflammation*, 2021, 18: 207
- [89] Chen L, Deng H, Cui H, et al. Inflammatory responses and

- inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 2017, 9: 7204-18
- [90] Ling C, Liu Z, Song M, et al. Modeling CADASIL vascular pathologies with patient-derived induced pluripotent stem cells. *Protein Cell*, 2019, 10: 249-71
- [91] Han B, Jiang W, Liu H, et al. Upregulation of neuronal PGC-1 α ameliorates cognitive impairment induced by chronic cerebral hypoperfusion. *Theranostics*, 2020, 10: 2832-48
- [92] Han B, Zhao H, Gong X, et al. Upregulation of PGC-1 α attenuates oxygen-glucose deprivation-induced hippocampal neuronal injury. *Neural Plast*, 2022, 2022: 9682999
- [93] Wang L, Peng T, Deng J, et al. Nicotinamide riboside alleviates brain dysfunction induced by chronic cerebral hypoperfusion via protecting mitochondria. *Biochem Pharmacol*, 2024, 225: 116272
- [94] Liu Y, Fu T, Li G, et al. Mitochondrial transfer between cell crosstalk--An emerging role in mitochondrial quality control. *Ageing Res Rev*, 2023, 91: 102038
- [95] Geng Z, Guan S, Wang S, et al. Intercellular mitochondrial transfer in the brain, a new perspective for targeted treatment of central nervous system diseases. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29: 3121-35
- [96] Zhou J, Zhang L, Peng J, et al. Astrocytic LRP1 enables mitochondria transfer to neurons and mitigates brain ischemic stroke by suppressing ARF1 lactylation. *Cell Metab*, 2024, 36: 2054-68
- [97] Liu D, Liao P, Li H, et al. Regulation of blood-brain barrier integrity by Dmp1-expressing astrocytes through mitochondrial transfer. *Sci Adv*, 2024, 10: eadk2913
- [98] Guo H, Chen LQ, Zou ZR, et al. Zinc remodels mitochondrial network through SIRT3/Mfn2-dependent mitochondrial transfer in ameliorating spinal cord injury. *Eur J Pharmacol*, 2024, 968: 176368
- [99] Masserini F, Baso G, Gendarini C, et al. Therapeutic strategies in vascular cognitive impairment: a systematic review of population, intervention, comparators, and outcomes. *Alzheimers Dement*, 2023, 19: 5795-804