

·综述·

创伤性脑损伤后康复治疗联合药物治疗对线粒体功能恢复的研究进展*

古丽加克拉·艾山¹ 余克威¹ 朱玉连^{1,2}

创伤性脑损伤(trumatic brain injury,TBI)是指由外力引起的脑组织损伤,包括各种灾害如坠落、频发的交通事故、暴力等原因致脑组织损坏及神经细胞坏死,是儿童和青少年致死、致残的主要原因之一^[1]。此外,原发性脑损伤可能会引发二次损伤,并且将加重对神经功能的伤害^[2]。研究表明,创伤性脑损伤的长期治疗预后较差,每年全球约有1000万例的住院或死亡都与创伤性脑损伤直接相关^[3-4]。创伤性脑损伤分为原发性和继发性,原发性脑损伤是指由直接或间接施加于大脑的外力造成的,研究显示,原发性脑损伤会导致脑挫伤、血管的损害、机械破碎和轴突剪切(神经元的轴突被拉伸和撕裂)^[5-6]。原发性损伤的位置、性质和严重程度以及年龄、性别、既往疾病、药物使用史和饮酒史等共同决定损伤后的脑功能情况。继发性损伤是创伤造成的生化、细胞及分子层面的一系列级联反应,是由原发脑损伤引发的二次损伤。继发性损伤可在数分钟至数月内发生,甚至在原发性损伤数年后发生,并且最终导致脑细胞死亡。TBI具有复杂的病理生理过程,损伤过程可包括谷氨酸兴奋毒性、细胞内钙离子平衡紊乱、自由基生成和脂质过氧化增加、线粒体功能障碍、炎症、凋亡和弥漫性轴索损伤等^[7]。继发性脑损伤的延迟性表明存在可以防止脑组织进行性损伤和改善神经功能的治疗窗口^[8]。

由于全球老龄化以及交通事故频率升高,创伤性脑损伤发生率持续上升,到2020年,世界卫生组织预测TBI将成为全球发病率和死亡率的三大主要原因之一^[9]。但是治疗TBI的手段有限,缺乏有效的治疗措施改善患者由损伤引起的各种功能缺陷,仍给家庭与社会造成巨大的经济和精神负担。所以如何有效的治疗TBI,需进一步探讨研究。研究表明,将线粒体作为治疗靶点,阻止线粒体发生不可逆转的降解,从而可以阻止神经细胞死亡^[10-11]。线粒体作为细胞的强大动力在细胞信号的传导、分化和存活中发挥着重要作用。TBI后导致机体出现明显的线粒体功能受损及失调,从而可能导致细胞稳态的失调和细胞死亡,但其中潜在的机制和后

果并不明确。大脑高度依赖氧气和葡萄糖连续提供能量来维持细胞的完整性,在TBI后大量线粒体损伤出现能量的消耗,大脑供应的氧气不足,导致有氧代谢转化为无氧代谢,造成机体酸中毒和细胞能量的消耗。而各种康复手段可以通过促进脑损伤患者线粒体的修复或再生能力,从而为神经功能恢复提供必要的基础,因此可能成为TBI的新兴疗法。

1 线粒体病理生理机制

光镜下线粒体呈线状、粒状或杆状,直径0.5—1.0μm左右,不同功能状态或不同类型细胞其线粒体形态、大小、数量及排列分布各异。由于线粒体平均寿命只有10d左右,衰亡的线粒体由保留的线粒体直接分裂予以补充^[12-13]。通过显微镜追踪观察活体细胞时发现,线粒体在其生命过程中呈现动态变化过程,包括不间断的融合、分裂、运动、分配及形态改变等。

线粒体具有多种生理功能,能进行三羧酸循环、脂肪酸氧化、氨基酸代谢、尿素合成、DNA或RNA合成,但其最主要的功能是进行氧化磷酸化反应,通过改变能量形式,使之转变为细胞能直接利用的各种形式的能量。线粒体之所以具有上述功能,主要是由于基质中含有多种功能的酶。动物细胞中大部分能量的生成以及氧化反应均发生在线粒体内,可见线粒体是细胞生命活动中的重要细胞器之一^[14-15]。

线粒体是细胞氧化磷酸化反应的主要场所,缺氧时细胞内氧分压降低及缺氧使ATP减少,Ca²⁺进入线粒体增多,线粒体氧化磷酸化功能障碍,细胞色素氧化系统功能失调,电子传递链受损,以致进入细胞内的氧经单电子还原而形成的氧自由基增多,而经4价还原形成的水减少。Ca²⁺进入线粒体内可使锰—超氧化物歧化酶减少,对自由基的清除能力下降,进而使自由基水平升高。大量的自由基破坏呼吸链电子传递而造成ATP合成障碍,诱导细胞坏死性死亡。此外有研究表明,线粒体是控制细胞死亡的重要环节之一,许多细胞死亡前都有膜通透性的改变,也是预测细胞死亡的重要指标

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2020.01.022

*基金项目:国家青年科学基金项目(81601961)

1 复旦大学附属华山医院康复医学科,上海,200040; 2 通讯作者

第一作者简介:古丽加克拉·艾山,女,硕士研究生,住院医师; 收稿日期:2018-02-24

之一。线粒体在细胞凋亡过程中也发挥着中心控制作用,参与细胞凋亡的发生、发展及调控过程。线粒体除了在生物能量学中的作用外,还有维持神经细胞稳态的重要作用^[16],其中包括自噬功能,消除破坏性代谢产物(包括活性氧ROS和钙的副产物)的能力,这些功能都是通过瞬间打开线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)完成的。线粒体内活性氧ROS的形成,既有益又有害,生成过多的活性氧会破坏体内的平衡,导致线粒体损伤,甚至导致细胞死亡^[17]。

2 创伤性脑损伤后线粒体变化

研究表明,线粒体功能障碍是创伤性脑损伤后出现神经细胞凋亡和坏死的关键因素,通常在创伤性脑损伤后会出现线粒体形态异常^[18-20]。目前国外已应用急性和慢性神经变性的动物模型,对线粒体形态学、能量学以及细胞凋亡的分子途径进行了广泛的研究^[21]。但是目前国内外,尚无特效方法抑制创伤性脑损伤导致的神经元的坏死,这可能与线粒体功能降低以及损伤有一定的关系。因此,如果可以将线粒体作为新靶点,通过康复手段增加线粒体功能,使线粒体再生,防止线粒体死亡从而阻止神经细胞死亡,可以为脑损伤患者的治疗带来新的希望。

目前,研究人员使用各种方法评估TBI严重程度,从脑成像到血清生物标志物。TBI死亡的主要原因是继发性损伤,主要是由于线粒体损伤导致氧化应激和细胞凋亡并降低细胞能量产生,从而引起继发性的神经功能障碍。因此减轻TBI后线粒体功能的损伤,可以减少继发性脑功能损伤。目前治疗脑损伤的方法如下:①低温治疗;②高压氧治疗;③抗氧化剂治疗;④运动疗法;⑤光疗。此外,研究人员正在探索新的方法来预防、诊断和治疗TBI,这些研究的主要焦点是保护线粒体功能^[22]。

3 创伤性脑损伤后保护线粒体功能的方法

3.1 低温治疗

轻度诱发低体温治疗是指身体温度维持32—35℃。轻度低温已被用于降低颅内压等。严重TBI的患者接受轻度至中度低温治疗可降低死亡率并改善神经功能^[23-27]。也有研究表明,使用低温治疗减少TBI后的线粒体损伤^[28-31],同时还有一篇系统分析和一项随机对比研究显示体温过低无效^[32-33]。因此对于创伤性脑损伤后低温治疗的有效性,仍需要更多高质量的随机对照研究来进一步验证。

3.2 高压氧治疗

创伤性脑损伤后会发生脑缺氧,而补充氧气可能会导致产生大量的活性氧,导致神经元细胞功能障碍的恢复。文献表明,TBI后进行高压氧治疗氧张力应维持在25—30mmHg

之间^[34-35],Palzur等^[36]发现,高压氧治疗是一种神经保护疗法,因为氧气保护了线粒体膜,一些动物实验也表明,高压氧治疗有助于维持大脑线粒体的功能^[37-38]。

3.3 药物治疗

抗氧化治疗:近年来研究者们不停的探索保护线粒体功能的方法,Cebak JE等^[39]研究发现脂质过氧化是创伤性脑损伤的病理生理的关键因素。传统的抗氧化剂疗法抑制自由基的产生,或者清除已生成的自由基,阻止其与脂质发生过氧化作用。一篇国外研究提到,TBI后最明确的损伤机制之一就是自由基诱导的脂质过氧化,脂质过氧化产物是具有神经毒性的活性羰基类物质,主要是一些不饱和醛,如:4-羟基壬烯醛(4-hydroxy-trans-2-nonenal, HNE)、丙烯醛(acrolein, ACR),清除这些活性羰基类物质可以防止细胞蛋白质失去功能,防止线粒体衰竭和随后的神经元死亡。而苯乙肼(PZ)是经美国食品和药物管理局(FDA)批准的,用于治疗难治性抑郁症的单胺氧化酶(MAO-1)抑制剂,已有研究证明^[40-41],苯乙肼有抑制羰基毒性的能力。研究者假设PZ将通过清除脂质过氧化分解产物来保护线粒体功能并减少氧化损伤。在第一批体外研究中,发现外源性应用4-HNE或ACR显著降低了呼吸功能和增加氧化损伤($P<0.05$),而正常小鼠大脑皮质经过PZ预处理后显著改善了线粒体功能障碍和减轻了氧化损伤($P<0.05$)。这种效应证实了PZ的线粒体保护作用与其羰基清除有关而与单胺氧化酶抑制无关。随后在体内研究中,运用PZ治疗时长15min的脑外伤,发现可以显著减轻72h后的线粒体呼吸功能障碍^[39-42]。

抑制线粒体衰竭:TBI早期有氧代谢显著受损,线粒体功能障碍导致能量和离子不平衡,脑ATP水平降低,线粒体膜通透性改变,细胞色素C的释放和诱导细胞凋亡^[43]。免疫抑制剂环孢素A通过与亲环素D结合并稳定线粒体通透性转换孔来抑制线粒体衰竭^[44-45]。一项两个中心进行的前瞻性随机、安慰剂对照、双盲临床试验显示,严重脑外伤后用环孢素A治疗的患者乳酸/丙酮酸比例显著降低,这可能反映了损伤后代谢改善。由于环孢素A进入大脑的时间很慢(6h),如果联合低温治疗,可延长治疗时间和保存生物能量,则环孢素A的线粒体益处可能会增强,但是由于它是免疫抑制剂,与低温相结合可能增加感染的风险。环孢素A的第三阶段临床试验正在准备中。然而,环孢素A显示具有双相药物反应曲线,长时间使用会对免疫系统产生不利影响^[46]。

3.4 运动疗法对线粒体通透性转换孔的影响和对线粒体自噬调控机制

Siesjo等^[47]研究认为,线粒体作为真核细胞的细胞器之一,不仅控制细胞内的能量生产,还与细胞损伤及其最终的转归密切相关。线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)是一个位于线粒体内外膜交

界处的蛋白复合体,其开放状态决定了线粒体膜的通透性。MPTP在细胞凋亡和坏死的过程中起到关键作用。有研究报道^[48-49],在大鼠局灶性脑缺血模型和大鼠全脑缺血模型中,抑制MPTP的开放可以减少梗死面积和改善神经症状的作用,提示MPTP可作为神经保护的作用靶点。王冬梅等^[50]研究发现,耐力运动可通过稳定MPTP开放,维持细胞内钙离子稳态,减少细胞色素C释放,上调Bcl-2/Bax基因表达,从而减少细胞凋亡。有研究表明,线粒体损伤后产生的线粒体DNA、甲酰胺、ATP、线粒体转录因子A(mitochondrial transcription factor A, TFAM)、琥珀酸、心磷脂及活性氧(reactive oxygen species, ROS)等成分能够作为损伤相关模式分子(damage-associated molecular patterns, DAMPs)参与机体天然免疫反应,导致各种炎症因子的分泌^[51]。损伤或功能残缺的线粒体可通过自噬途径被选择性地清除,有助于维持细胞内环境的稳定。如果线粒体自噬受阻,会导致线粒体功能的降低^[52]。研究发现运动训练不仅可以增强线粒体的功能,还可以通过调控线粒体的自噬功能,从而维持线粒体的数量以及质量的动态平衡,保持良好的供能状态^[53]。此外,有研究表明,脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)对神经元的存活与功能维持有重要作用, BDNF能促进小鼠颗粒细胞线粒体的活性^[54]。外界刺激与运动训练能够使神经元的活动及代谢增强,有利于神经元的存活及增强大脑可塑性^[55],这种功能的改变与提高线粒体氧化呼吸功能密切相关^[56]。

3.5 电针治疗保护脑损伤后线粒体功能的机制

电针是非常受欢迎的中国传统疗法,据回顾性研究显示每年有210万成年人接受电针治疗^[57]。已有研究证明电针对TBI后的神经元细胞具有神经保护作用。钟淑波等^[58]发现电针可能通过缓解缺血半影区mtDNA的氧化性损伤,保护由其编码的细胞色素C氧化酶等呼吸链组成部分的正常表达,增强了呼吸链功能、降低了氧自由基的产生,改善了线粒体的能量供应及抗氧化能力。电针是否通过调控MPTP的开放,从而起到保护神经的作用,还需进一步研究。田梧琦等人^[59]研究发现对脑缺血再灌注损伤的大鼠中用3mA强度的电针治疗可以通过提高琥珀酸脱氢酶和乳酸脱氢酶的活性来加强有氧代谢,同时通过增强Na⁺-K⁺ATP酶的活性维持神经元细胞外部和内部的离子平衡并缓解细胞水肿,改善线粒体的能量代谢。

3.6 光疗对减少细胞凋亡的机制

自激光发明近四十年来,临床上已使用低强度光疗来减轻疼痛、炎症和水肿,促进伤口、深层组织和神经愈合,并防止组织损伤。Farivar等^[60]研究发现,细胞色素C氧化酶(Cox)是电子传递链中的终端酶,电子传递链是存在于线粒体内膜上的一系列电子传递体。此末端酶是把呼吸底物的

电子经过细胞色素系统直接传递给分子态氧(即具有自动氧化作用),在细胞生物学中起着至关重要的作用,而且同时又是在红外-近红外光谱下的主要光感受器,可以通过吸收光能量,加速电子转移反应,增加ATP的合成。研究人员已经认同线粒体是细胞内存在的主要光感受器,是光的初始效应的可能位点,可以增加ATP的产生,调节活性氧物质和转录因子的表达,从而最终促进细胞增殖和迁移,特别是成纤维细胞的增殖及迁移。照射低水平的激光通过调节与细胞增殖有关的基因的表达来直接刺激细胞生长,并调节与细胞迁移和重塑、DNA合成和修复。低照度光疗法(low level light therapy, LLLT)治疗趋势向脑疾病方向发展,研究者们开展了大量的机制研究,研究结果表明,低照度光疗法主要作用靶点为线粒体,可以促进细胞的氧化呼吸作用,并激发代谢相关分子通路,进而提高新陈代谢,增强细胞的生存能力,阻止细胞的凋亡,促进神经功能的恢复^[61]。Chuang H等^[62]学者认为LLLT是创伤性脑损伤可行性的治疗方式,认为LLLT可以增加线粒体活性,抑制线粒体相关的细胞凋亡。近年来选择合适的治疗窗口以及合适的波长光在治疗TBI后的患者成为研究的热点之一, Wu等^[63]研究发现不同波长的LLLT对TBI小鼠治疗效果不同,665nm和810nm改善了神经损伤严重程度评分,而730nm和980nm则没有治疗效果。研究者认为这是由于细胞色素对730nm的吸收很弱,因此造成730nm波长的治疗效果欠佳。而980nm波长没有治疗效果的原因可能与错误的参数选择有关,因为在其他研究中发现980nm仍起到了正性作用^[64]。

光线是否会渗入大脑? Jagdeo等^[65]使用人尸体头部(头骨具有完整的软组织)来测量830nm光的穿透性,发现穿透取决于颅骨的解剖区域(颞叶区为0.9%、额叶区为2.1%、枕骨区域占11.7%)。红光(633nm)几乎没有穿透。Tedord等^[66]同样使用人类尸体的颅骨来比较660nm、808nm和940nm光的穿透力。他们发现波长为808nm光是最好的,并且可以达到大脑深度40—50mm。无论治疗部位如何,LLLT可以在全身范围内导致促炎细胞因子的下调和抗炎细胞因子的上调,这意味着即时照射部位不是大脑,但患者可能依旧可以获益。另一种可能性是LLLT可以刺激线粒体产生尚未鉴定的细胞外信号分子,此信号分子被运输到全身,发挥对大脑细胞和其他部位的细胞的远程作用^[67]。照射部位的选择,顾名思义就是大脑,更具体可以选择前额,前额没有头发的干扰,因为头发是光的衰减器,光可以从前额穿透皮质到前额叶,前额叶是大脑重要的一部分,是涉及规划复杂的认知行为,个性表达,决策和调节社会行为等复杂的认知功能。Naeser等^[68]进行的研究,对11例慢性轻度TBI患者进行共18次LED治疗,LED放置的位置分别为前额两侧、头部顶点、枕部突起的部位,足底和足背交替放置,LED簇头用柔软

的尼龙帽固定,每次总治疗时间为20min,结果显示受试者的执行功能和言语功能、记忆得到改善。截至目前,经颅LLLT研究仍处于相对初期阶段。虽然在动物模型中已经无数次地证明了它的积极效果,但尚未广泛的应用在临床试验中。而目前的研究结果表明,LLLT可以成为神经系统疾病的可行治疗方法之一。

4 线粒体为靶点治疗TBI的研究展望

创伤性脑损伤治疗水平不断地在提升,许多TBI患者生命得到了挽救,但这些患者不同的程度地残留了神经功能障碍,使患者生存质量下降,给家庭以及社会带来了负担。创伤性脑损伤的机械性损伤是不可避免的,因此,治疗的目标是减少继发性的脑损伤。线粒体是维持细胞所有功能和能量的重要的细胞器,而TBI后产生活性氧过多,这些物质可引起氧化应激反应,使线粒体功能障碍。随后线粒体损害导致细胞的进一步损伤。一系列的研究表明抗氧化治疗、运动疗法、针灸、光疗法等可提高线粒体数量,增强线粒体功能,促进能量合成等。因此,对TBI的新兴康复治疗的研究具有重大的意义,药物治疗结合康复治疗,对最新的靶点线粒体进行针对性的治疗,维持线粒体功能、减少神经细胞死亡,将帮助TBI患者最大限度地恢复神经功能,促进患者融入正常的生活以及社会工作。

参考文献

- [1] Shames J, Treger I, Ring H, et al. Return to work following traumatic brain injury: trends and challenges[J]. Disabil Rehabil, 2007, 29(17): 1387—1395.
- [2] McIntosh TK, Saatman KE, Raghupathi R, et al. The dorothy russell memorial lecture. The molecular and cellular sequelae of experimental traumatic brain injury: pathogenetic mechanisms[J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 1998, 24(4): 251—267.
- [3] Nasser M, Bejjani F, Raad M, et al. Traumatic brain injury and blood-brain barrier cross-talk[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2016, 15(9): 1030—1044.
- [4] Thal SC, Neuhaus W. The blood-brain barrier as a target in traumatic brain injury treatment[J]. Arch Med Res, 2014, 45(8): 698—710.
- [5] Chauhan NB. Chronic neurodegenerative consequences of traumatic brain injury[J]. Restor Neurol Neurosci, 2014, 32(2): 337—365.
- [6] Algattas H, Huang JH. Traumatic brain injury pathophysiology and treatments: early, intermediate, and late phases post-injury[J]. Int J Mol Sci, 2013, 15(1): 309—341.
- [7] Yokobori S, Mazzeo AT, Gajavel S, et al. Mitochondrial neuroprotection in traumatic brain injury: rationale and therapeutic strategies[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2014, 13(4): 606—619.
- [8] Loane DJ, Faden AL. Neuroprotection for traumatic brain injury: translational challenges and emerging therapeutic strategies[J]. Trends Pharmacol Sci, 2010, 31(12): 596—604.
- [9] Bulstode H, Nicoll JA, Hudson G, et al. Mitochondrial DNA and traumatic brain injury[J]. Annals of Neurology, 2014, 19(3): 186—195.
- [10] Wang WX, Visavadiya NP, Pandya JD, et al. Mitochondria-associated microRNAs in rat hippocampus following traumatic brain injury[J]. Exp Neurol, 2015, 265: 84—93.
- [11] Yonutas HM, Vekaria HJ, Sullivan PG. Mitochondrial specific therapeutic targets following brain injury[J]. Brain Res, 2016, 1640(Pt A): 77—93.
- [12] 杨怡, 张静波, 林建银. 医学分子细胞生物学[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2002. 204.
- [13] Cheng G, Kong RH, Zhang LM, et al. Mitochondria in traumatic brain injury and mitochondrial-targeted multipotential therapeutic strategies[J]. Br J Pharmacol, 2012, 167(4): 699—719.
- [14] 杨怡. 细胞生物学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005. 169—181.
- [15] Andreyev AY, Kushnareva YE, Starkov AA. Mitochondrial metabolism of reactive oxygen species[J]. Biochemistry (Mosc), 2005, 70(2): 200—214.
- [16] Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release[J]. Physiol Rev, 2014, 94(3): 909—950.
- [17] Kawagishi H, Finkel T. Unraveling the truth about antioxidants: ROS and disease: finding the right balance[J]. Nat Med, 2014, 20(7): 711—713.
- [18] Lifshitz J, Sullivan PG, Hovda DA, et al. Mitochondrial damage and dysfunction in traumatic brain injury[J]. Mitochondrion, 2004, 4(5—6): 705—713.
- [19] Fiskum G. Mitochondrial participation in ischemic and traumatic neural cell death[J]. J Neurotrauma, 2000, 17(10): 843—855.
- [20] Balan IS, Saladino AJ, Aarabi B, et al. Cellular alterations in human traumatic brain injury: changes in mitochondrial morphology reflect regional levels of injury severity[J]. Journal of Neurotrauma, 2013, 30(5): 367—381.
- [21] Morganti-Kossmann MC, Yan E, Bye N. Animal models of traumatic brain injury: is there an optimal model to reproduce human brain injury in the laboratory?[J]. Injury, 2010, 41(Suppl 1): S10—13.
- [22] Hiebert JB, Shen Q, Thimmesch AR, et al. Traumatic brain injury and mitochondrial dysfunction[J]. Am J Med Sci,

- 2015, 350(2): 132—138.
- [23] Sandestig A, Romner B, Grande PO. Therapeutic hypothermia in children and adults with severe traumatic brain injury[J]. *Ther Hypothermia Temp Manag*, 2014, 4(1): 10—20.
- [24] Urbano LA, Oddo M. Therapeutic hypothermia for traumatic brain injury[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2012, 12(5): 580—591.
- [25] Ji X, Luo Y, Ling F, et al. Mild hypothermia diminishes oxidative DNA damage and pro-death signaling events after cerebral ischemia: a mechanism for neuroprotection[J]. *Front Biosci*, 2007, 12: 1737—1747.
- [26] Zhi D, Zhang S, Lin X. Study on therapeutic mechanism and clinical effect of mild hypothermia in patients with severe head injury[J]. *Surg Neurol*, 2003, 59(5): 381—385.
- [27] Presneill J, Gantner D, Nichol A, et al. Statistical analysis plan for the POLAR-RCT: The Prophylactic hypOthermia trial to Lessen trAumatic bRain injury- Randomised Controlled Trial[J]. *Trials*, 2018, 19(1): 259.
- [28] Fox JL, Vu EN, Doyle-Waters M, et al. Prophylactic hypothermia for traumatic brain injury: a quantitative systematic review[J]. *CJEM*, 2010, 12(4): 355—364.
- [29] Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. III. Prophylactic hypothermia[J]. *J Neurotrauma*, 2007, 24 (Suppl 1): S21—25.
- [30] Tokutomi T, Morimoto K, Miyagi T, et al. Optimal temperature for the management of severe traumatic brain injury: effect of hypothermia on intracranial pressure, systemic and intracranial hemodynamics, and metabolism[J]. *Neurosurgery*, 2003, 52(1): 102—111; discussion 111—112.
- [31] Jiang J, Yu M, Zhu C. Effect of long-term mild hypothermia therapy in patients with severe traumatic brain injury: 1-year follow-up review of 87 cases[J]. *J Neurosurg*, 2000, 93(4): 546—549.
- [32] Crossley S, Reid J, Mclatchie R, et al. A systematic review of therapeutic hypothermia for adult patients following traumatic brain injury[J]. *Crit Care*, 2014, 18(2): R75.
- [33] Nichol AD, Trapani T, Murray L, et al. Hypothermia in patients with brain injury: the way forward?[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(5): 405; author reply 406—407.
- [34] Raj R, Benel S, Reinikainen M, et al. Hyperoxemia and long-term outcome after traumatic brain injury[J]. *Crit Care*, 2013, 17(4): R177.
- [35] Narotam PK. Eubalic hyperoxia: controversies in the management of acute traumatic brain injury[J]. *Crit Care*, 2013, 17(5): 197.
- [36] Palzur E, Zaaroor M, Vlodavsky E, et al. Neuroprotective effect of hyperbaric oxygen therapy in brain injury is mediated by preservation of mitochondrial membrane properties [J]. *Brain Res*, 2008, 1221: 126—133.
- [37] Daugherty WP, Levasseur JE, Sun D, et al. Effects of hyperbaric oxygen therapy on cerebral oxygenation and mitochondrial function following moderate lateral fluid-percussion injury in rats[J]. *J Neurosurg*, 2004, 101(3): 499—504.
- [38] Lou M, Chen Y, Ding M, et al. Involvement of the mitochondrial ATP-sensitive potassium channel in the neuroprotective effect of hyperbaric oxygenation after cerebral ischemia[J]. *Brain Research Bulletin*, 2006, 69(2): 109—116.
- [39] Cebak JE, Singh IN, Hill RL, et al. Phenelzine protects brain mitochondrial function in vitro and in vivo following traumatic brain injury by scavenging the reactive carbonyls 4-Hydroxynonenal and acrolein leading to cortical histological neuroprotection[J]. *J Neurotrauma*, 2017, 34(7): 1302—1317.
- [40] Galvani S, Coatrieux C, Elbaz M, et al. Carbonyl scavenger and antiatherogenic effects of hydrazine derivatives[J]. *Free Radic Biol Med*, 2008, 45(10): 1457—1467.
- [41] Burcham PC, Fontaine FR, Kaminskas LM, et al. Protein adduct-trapping by hydrazinophthalazine drugs: mechanisms of cytoprotection against acrolein-mediated toxicity[J]. *Mol Pharmacol*, 2004, 65(3): 655—664.
- [42] Singh IN, Gilmer LK, Miller DM, et al. Phenelzine mitochondrial functional preservation and neuroprotection after traumatic brain injury related to scavenging of the lipid peroxidation-derived aldehyde 4-hydroxy-2-nonenal[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2013, 33(4): 593—599.
- [43] Mazzeo AT, Beat A, Singh A, et al. The role of mitochondrial transition pore, and its modulation, in traumatic brain injury and delayed neurodegeneration after TBI[J]. *Exp Neurol*, 2009, 218(2): 363—370.
- [44] Mbye LH, Singh IN, Carrico KM, et al. Comparative neuroprotective effects of cyclosporin A and NIM811, a non-immunosuppressive cyclosporin A analog, following traumatic brain injury[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2009, 29(1): 87—97.
- [45] Mbye LH, Singh IN, Sullivan PG, et al. Attenuation of acute mitochondrial dysfunction after traumatic brain injury in mice by NIM811, a non-immunosuppressive cyclosporin A analog[J]. *Exp Neurol*, 2008, 209(1): 243—253.
- [46] Mazzeo AT, Alves OL, Gilman CB, et al. Brain metabolic and hemodynamic effects of cyclosporin A after human severe traumatic brain injury: a microdialysis study[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2008, 150(10): 1019—1031; discussion 1031.

- [47] Siesjo BK, Elmer E, Janelidze S, et al. Role and mechanisms of secondary mitochondrial failure[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 1999,73: 7—13.
- [48] Li PA, Kritian T, He QP, et al. Cyclosporin a enhances survival, ameliorates brain damage, and prevents secondary mitochondrial dysfunction after a 30-minute period of transient cerebral ischemia[J]. *Exp Neurol*, 2000, 165(1): 153—163.
- [49] Uchino H, Elmer E, Uchino K, et al. Amelioration by cyclosporin A of brain damage in transient forebrain ischemia in the rat[J]. *Brain Res*, 1998, 812(1—2): 216—226.
- [50] 王冬梅,董军,漆正堂,等. 运动对骨骼肌线粒体通透性转换孔及细胞凋亡的影响[J]. *西安体育学院学报*, 2011,28(4): 471—475.
- [51] Nakahira K, Hisata S, Choi AM. The roles of mitochondrial damage-associated molecular patterns in diseases[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 23(17): 1329—1350.
- [52] Hirota Y, Kang D, Kanki T. The physiological role of mitophagy: new insights into phosphorylation events[J]. *Int J Cell Biol*, 2012, 2012: 354914.
- [53] 张辉,刘洪珍,朱磊. 低氧与运动训练对线粒体自噬影响的研究进展[J]. *曲阜师范大学学报(自然科学版)*, 2015,(4):69—73.
- [54] El Idrissi A, Trenkner E. Growth factors and taurine protect against excitotoxicity by stabilizing calcium homeostasis and energy metabolism[J]. *J Neurosci*, 1999, 19(21): 9459—9468.
- [55] Ghosh A, Carnahan J, Greenberg ME. Requirement for BDNF in activity-dependent survival of cortical neurons[J]. *Science*, 1994, 263(5153): 1618—1623.
- [56] Markham A, Cameron I, Franklin P, et al. BDNF increases rat brain mitochondrial respiratory coupling at complex I, but not complex II[J]. *Eur J Neurosci*, 2004, 20(5): 1189—1196.
- [57] Mayer DJ. Acupuncture: an evidence-based review of the clinical literature[J]. *Annu Rev Med*, 2000, 51: 49—63.
- [58] 钟淑波,李忠仁,王次霞,等. 电针对暂时性脑缺血大鼠线粒体功能损伤的保护作用[J]. *针刺研究*, 2006, (6): 337—341.
- [59] Tian WQ, Peng YG, Cui SY, et al. Effects of electroacupuncture of different intensities on energy metabolism of mitochondria of brain cells in rats with cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Chin J Integr Med*, 2015, 21(8): 618—623.
- [60] Farivar S, Malekshahi T, Shiari R. Biological effects of low level laser therapy[J]. *J Lasers Med Sci*, 2014,5(2):58—62.
- [61] Hashmi JT, Huang YY, Osmani BZ, et al. Role of low-level laser therapy in neurorehabilitation[J]. *PMR*, 2010, 2(12 Suppl 2): S292—305.
- [62] Chung H, Dai T, Shama SK, et al. The nuts and bolts of low-level laser (Light) therapy[J]. *Ann Biomed Eng*, 2012,40(2):516—533.
- [63] Wu Q, Xuan W, Ando T, et al. Low-level laser therapy for closed-head traumatic brain injury in mice: effect of different wavelengths[J]. *Lasers Surg Med*, 2012,44(3):218—226.
- [64] Park JJ, Kang KL. Effect of 980-nm GaAlAs diode laser irradiation on healing of extraction sockets in streptozotocin-induced diabetic rats: a pilot study[J]. *Lasers Med Sci*, 2012, 27(1): 223—230.
- [65] Jagdeo JR, Adams LE, Brody NI, et al. Transcranial red and near infrared light transmission in a cadaveric model[J]. *PLoS One*, 2012,7(10):e47460.
- [66] Tedford CE, DeLapp S, Jacques S, et al. Quantitative analysis of transcranial and intraparenchymal light penetration in human cadaver brain tissue[J]. *Lasers Surg Med*, 2015,47(4):312—322.
- [67] Sommer AP, Trelles MA. Light pumping energy into blood mitochondria: a new trend against depression?[J]. *Photomed Laser Surg*, 2014,32(2):59—60.
- [68] Naeser MA, Zafonte R, Krengel MH. Significant improvements in cognitive performance post-transcranial, red/near-infrared light-emitting diode treatments in chronic, mild traumatic brain injury: open-protocol study[J]. *J Neurotrauma*, 2014,31(11):1008—1017.