

# 基于PINK1/Parkin介导的线粒体自噬探讨中西医防治MIRI的研究进展

曹琼雯<sup>1</sup>, 赵明旺<sup>2</sup>, 王凤儒<sup>3\*</sup>

(1. 黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040; 2. 山东中医药大学附属青岛市即墨区中医医院, 山东 青岛 266200; 3. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 哈尔滨 150040)

**[摘要]** 心肌缺血再灌注损伤(MIRI)是缺血性心脏病再灌注治疗中的关键并发症,由于其病理机制复杂,目前临床仍缺乏靶向药物及有效干预手段。线粒体作为细胞能量代谢的核心细胞器,不仅承担三磷酸腺苷(ATP)合成的关键职能,还通过调控离子动态平衡、氧化应激反应及细胞凋亡等途径维持细胞内环境稳态。线粒体自噬是调控线粒体稳态的重要机制,PTEN诱导假定激酶1(PINK1)/帕金蛋白(Parkin)信号通路作为其核心通路之一,已被证实具有重要生理功能。其介导的线粒体自噬可通过与氧化应激、钙稳态失衡、铁死亡的多层面调控机制,协同作用于MIRI的病理过程,从而通过减轻线粒体功能障碍、抑制细胞程序性死亡等途径,实现对MIRI的防治目的。研究表明,前蛋白转化酶枯草溶菌素9(PCSK9)抑制剂、DL-3-正丁基苯胺、达格列净等现代药物和酚类、皂苷类、黄酮类、萜醌类等中药活性成分,以及通心络胶囊、双参宁心胶囊、芪苈强心胶囊等中药复方及制剂可通过调控该通路介导的线粒体自噬,多靶点发挥心肌保护作用。该文聚焦PINK1/Parkin信号通路,旨在从PINK1/Parkin调控线粒体自噬角度,为中西医防治该病提供新的思路与方向。

**[关键词]** 心肌缺血再灌注损伤(MIRI); PTEN诱导假定激酶1(PINK1)/帕金蛋白(Parkin)信号通路; 线粒体自噬; 研究进展; 中西医

[中图分类号] R242;R285;R289 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2026)11-0350-11

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20251537

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.r.20250801.1757.007>

[网络出版日期] 2025-08-04 10:43:35 [增强出版附件] 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



## Traditional Chinese and Western Medicine in Prevention and Treatment of MIRI Based on PINK1/Parkin-mediated Mitophagy: A Review

CAO Qiongwen<sup>1</sup>, ZHAO Mingwang<sup>2</sup>, WANG Fengru<sup>3\*</sup>

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China; 2. Jimo District Qingdao Hospital of Traditional Chinese Medicine (TCM) Affiliated to Shandong University of TCM, Qingdao 266200, China; 3. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

**[Abstract]** Myocardial ischemia-reperfusion injury (MIRI) is a key complication of reperfusion therapy for ischemic heart disease. Due to its complex pathological mechanism, there is still a lack of targeted drugs and effective interventions in clinical practice. As the core organelle of cell energy metabolism, mitochondria not only undertake the key function of adenosine triphosphate (ATP) synthesis, but also maintain the homeostasis of intracellular environment by regulating ion dynamic balance, oxidative stress response and apoptosis. Mitophagy is an important mechanism to regulate mitochondrial homeostasis. Phosphatase and tensin homolog (PTEN)-induced putative kinase 1 (PINK1)/Parkin signaling pathway, as one of its core pathways, has been proved to have important physiological functions. Mitophagy mediated by PINK1/Parkin signaling pathway can synergistically act on the pathological process of MIRI through the multi-level regulatory mechanism of oxidative stress, calcium homeostasis

[收稿日期] 2025-05-12

[基金项目] 黑龙江省中医药管理局项目(ZHY2024-071,ZHY16-100)

[第一作者] 曹琼雯,在读硕士,从事中西医结合防治心血管疾病研究,E-mail:1261770230@qq.com

[通信作者] \*王凤儒,博士,副主任医师,从事中西医结合防治心血管疾病研究,E-mail:15515984167@163.com

imbalance and ferroptosis, so as to achieve the prevention and treatment of MIRI by reducing mitochondrial dysfunction and inhibiting programmed cell death. Studies have shown that modern drugs, such as proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors, *DL-3-n-butylphenylpeptide*, and dapagliflozin, active ingredients of traditional Chinese medicine such as phenols, saponins, flavonoids, and anthraquinones, as well as traditional Chinese medicine compounds and preparations such as Tongxinluo capsules, Shuangshen Ningxin capsules, and Qili Qiangxin capsules, can exert myocardial protection by regulating mitophagy mediated by this pathway and multiple targets. This study focuses on the PINK1/Parkin pathway, aiming to provide new ideas and directions for the prevention and treatment of MIRI from the perspective of PINK1/Parkin-mediated mitophagy.

**[Keywords]** myocardial ischemia reperfusion injury (MIRI); PTEN-induced putative kinase 1 (PINK1)/Parkin signaling pathway; mitophagy; research progress; Chinese and Western medicine

缺血性心脏病因其高发病率、严重并发症及广泛危险因素,持续威胁人类健康,根据流行病学研究数据,该疾病已被证实为全球心血管疾病死亡的首要致死病因<sup>[1]</sup>。近年来随着溶栓治疗、经皮冠状动脉介入治疗及冠状动脉旁路移植术等再灌注治疗技术的完善发展,缺血性心脏病患者的死亡率有所下降<sup>[2]</sup>。但同时再灌注治疗也带来了心肌损伤加重、梗死面积扩大、诱发恶性心律失常等问题,使患者获益降低,即心肌缺血再灌注损伤(MIRI)。MIRI是目前再灌注治疗中所面临的主要挑战,研究有效的防治策略具有重要临床意义。

现代医学研究对于引起MIRI的具体机制尚未完全阐明,其与氧化应激、细胞内钙超载、能量代谢紊乱、自噬、焦亡等机制有关,各机制间的相互作用,又直接或间接地加剧了MIRI<sup>[3]</sup>。线粒体自噬作为一种选择性自噬,可清除细胞内受损或衰老的线粒体,对维持细胞稳态、发挥细胞正常功能起到了重要作用<sup>[4]</sup>。而过度的线粒体自噬所导致的线粒体功能障碍,与动脉硬化、心力衰竭、心肌梗死、MIRI等心血管疾病的病理机制密切相关<sup>[5]</sup>。其中同源磷酸酶张力蛋白(PTEN)诱导假定激酶1(PINK1)/帕金森蛋白(Parkin)信号通路是介导线粒体自噬的主要通路之一,可通过多种机制调节线粒体稳态,从而在心肌细胞损伤过程中发挥重要调控作用<sup>[6]</sup>。

中医学根据MIRI的临床表现,将其归属于“真心痛”“心悸”“胸痹”等疾病范畴<sup>[7]</sup>。中医认为MIRI为本虚标实之证,其以心气亏虚为本,痰浊瘀血为标<sup>[8]</sup>。故在治疗时应标本兼顾,邪实者以活血化瘀、豁痰泄浊、调畅气机为要,正虚者当补益气血、燮理阴阳<sup>[9]</sup>。中药治疗MIRI具有多成分、多靶点、不良反应小等特点,单一中药或中药复方可针对多个信号通路,突出各成分间的协同作用改善心脏功能<sup>[10]</sup>。中医药治疗MIRI的优势和特色日益凸显,受到了国内外学者的广泛关注。本文基于PINK1/Parkin信号通路介导的线粒体自噬,阐述了其在MIRI中的作用机制,并对中西医防治MIRI进展进行探讨,为临床治疗MIRI的研究提供新的方向。

## 1 线粒体自噬概述

自噬是真核细胞所具有一种保守的代谢途径,平衡了细胞内的生物合成与代谢分解,是维持细胞内稳态的重要调节机制。线粒体作为细胞“能量工厂”,除负责生产三磷酸腺苷(ATP),调节细胞能量代谢外,还参与生成活性氧(ROS)、干预铁代谢及钙离子(Ca<sup>2+</sup>)信号传导,与内质网协同维持钙稳态<sup>[11]</sup>。并通过释放细胞色素C(Cyt C),激活半胱天冬酶产

生级联反应,调控细胞凋亡,具有重要生理功能<sup>[12]</sup>。线粒体自噬可选择性清除细胞内受损和功能障碍的线粒体,以保持线粒体的生理功能,是细胞实现代谢稳态和应激适应的重要机制。线粒体自噬功能失调与神经退行性疾病、心血管系统疾病、感染及癌症等多种疾病的病理过程密切相关<sup>[13]</sup>。在MIRI过程中,线粒体自噬具有双面性,适度的线粒体自噬可通过清除氧化受损的线粒体,减少ROS的积累,降低心肌细胞损伤<sup>[14]</sup>。而过度的线粒体自噬可激活心脏微循环内皮细胞凋亡途径,增加微血管及再灌注损伤,加剧能量消耗和心肌细胞死亡<sup>[15-16]</sup>。

## 2 PINK1/Parkin对线粒体自噬的调控

**2.1 PINK1/Parkin的结构及功能** 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<sup>[17]</sup>。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早老素相关菱形样蛋白酶(PARL)切割并降解,因此在正常生理状态下其表达水平极低<sup>[18]</sup>。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(OMM)上积累并高水平表达,从而启动自噬信号<sup>[19]</sup>。

Parkin蛋白是一种E3泛素连接酶,其结构特征复杂主要由6部分组成包括:N端的泛素样结构域(UBL)、锌指样RING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<sup>[20]</sup>。Parkin蛋白在线粒体自噬中的功能主要依赖于PINK1的调控。在正常生理状态下,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<sup>[21]</sup>。

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通过非共价结合,泛素化修饰受损的线粒体蛋白,从而招募自噬受体并进一步促进自噬囊泡的形成和自噬体的降解<sup>[22]</sup>。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”识别损伤,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。

**2.2 PINK1/Parkin介导线粒体自噬** 线粒体自噬根据其介导机制的不同,可分为以下两种类型,一种为依赖PINK1/Parkin信号通路介导的泛素化途径,另一种是由腺病毒

E1B19kD相互作用蛋白3(BNIP3)<sup>[23]</sup>、FUN14结构域蛋白1(FUNDC1)<sup>[24]</sup>等受体介导的非泛素依赖途径。其中PINK1/Parkin信号通路是研究线粒体自噬最为经典的信号通路。在关于MIRI的病理机制研究方面,PINK1/Parkin信号通路所介导的线粒体自噬在其中起着重要作用,与MIRI的关联性更强<sup>[25]</sup>。其自噬过程可简要概括为以下4个部分,分别为线粒体损伤的识别和信号触发、泛素化标识与受体募集、自噬体形成与包裹及溶酶体融合与降解。

当线粒体因氧化应激或损伤而功能异常时,OMM会出现 $\Delta\Psi_m$ 降低和去极化,此时PINK1在OMM上稳定积累并活化<sup>[26]</sup>。稳定化的PINK1在Ser228和Ser402位点进行自磷酸化,形成二聚体构象,并激活其激酶活性,为后续泛素化识别和信号传导做准备<sup>[27]</sup>。Ser65位点位于Parkin的UBL中,

PINK1通过磷酸化Parkin的Ser65位点,解除其自抑制构象,使UBL从RING0和RING1结构域中释放出来,从而暴露Parkin的核心催化结构域,激活其泛素连接酶活性<sup>[28]</sup>。激活的Parkin对线粒体外膜蛋白进行广泛的泛素化修饰,如线粒体融合蛋白(Mitofusin 1/2)、运输蛋白(Miro)、电压依赖性阴离子通道(VDAC1)等。Parkin通过其泛素连接酶活性,将泛素分子(Ub)连接到这些底物蛋白上,形成多聚泛素链<sup>[29]</sup>。泛素化后的线粒体蛋白通过其泛素结合区域被自噬受体蛋白识别,并进一步与微管相关蛋白1轻链3(LC3)结合,形成自噬体<sup>[30]</sup>。自噬体与溶酶体融合后,溶酶体酶降解线粒体内容物,以分解成氨基酸、脂肪酸和用于产生ATP的底物,该类物质将被细胞回收重新合成为ATP、蛋白质及其他细胞元件<sup>[31]</sup>。见图1。

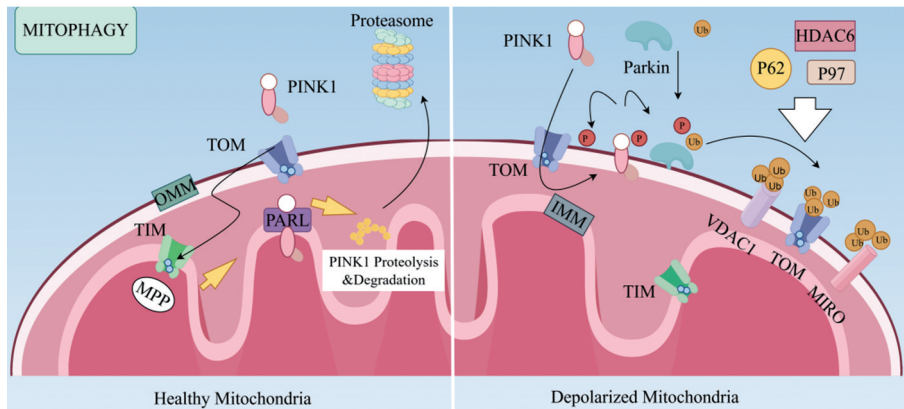


图1 PINK1/Parkin对线粒体自噬的调控机制(本图由Figdraw绘制)

Fig. 1 Regulation mechanism of PINK1/Parkin on mitochondrial autophagy (By Figdraw)

### 3 PINK1/Parkin介导的线粒体自噬与MIRI的机制

**3.1 氧化应激** 氧化应激是指机体内氧化与抗氧化系统失衡的状态,表现为ROS、活性氮(RNS)等强氧化性物质的过度积累,超出细胞抗氧化防御能力,导致蛋白质、脂质和DNA的损伤及组织功能障碍的病理过程<sup>[32]</sup>。其在MIRI过程中扮演了重要角色,CHEN等<sup>[33]</sup>研究发现,再灌注治疗后的心肌无复流损伤与过度氧化应激造成的内皮细胞损伤有关。此外在MIRI时,内皮细胞的增殖因过量的线粒体活性氧(mtROS)而受到延迟,氧化应激使内皮细胞迁移和管形成受损,并伴有血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶-2及VE-钙黏蛋白的表达降低,影响了再灌注心肌中微血管的再生修复<sup>[34-35]</sup>。

ROS是诱导氧化应激发生的主要因素,生理状态下,ROS在细胞代谢过程中产生并与抗氧化系统保持动态平衡,但当心肌发生缺血和再灌注时,由于黄嘌呤氧化酶形成增加、线粒体呼吸链受损、中性粒细胞呼吸爆发等多种机制的作用,造成ROS水平增加<sup>[36]</sup>。其中异常的线粒体呼吸链是ROS的主要来源和靶点,而通过激活PINK1/Parkin信号通路介导的线粒体自噬可以有效地清除受损的线粒体,避免ROS的过度积累<sup>[37]</sup>。JI等<sup>[38]</sup>研究发现,线粒体靶向抗氧化剂MITOQ可通过增强由PINK1/Parkin介导的线粒体自噬,从

而改善MIRI。

**3.2 钙稳态失衡** 钙稳态是指细胞内外Ca<sup>2+</sup>浓度和分布维持动态平衡的生理状态。Ca<sup>2+</sup>作为细胞内重要的第二信使,广泛参与人体多种生理活动,如信号传导、基因表达、细胞增殖、分化和凋亡及机体代谢等,在人体的生长发育过程中发挥了重要作用<sup>[39]</sup>。Ca<sup>2+</sup>水平的过度增加造成钙稳态失衡,刺激线粒体中的氧化磷酸化,并改变呼吸链复合体的三维结构,促进ATP的合成和ROS的产生。ROS的过度积累引起线粒体内膜的损伤及线粒体肿胀并激活半胱天冬酶诱导细胞凋亡<sup>[40]</sup>。

VDAC1作为OMM的主要通道蛋白,不仅参与代谢产物的运输,还通过调控Ca<sup>2+</sup>的跨膜流动影响线粒体钙稳态平衡<sup>[41]</sup>。同时VDAC1也是线粒体自噬的调节因子之一,可以被Parkin以PINK1依赖的方式泛素化,是介导线粒体自噬的重要泛素化底物<sup>[42]</sup>。在MIRI过程中,心肌细胞内氢离子(H<sup>+</sup>)聚集,钠离子(Na<sup>+</sup>)通过H<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup>交换体增加,而过多的Na<sup>+</sup>通过Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>交换体进行Na<sup>+</sup>排泄和Ca<sup>2+</sup>摄入,导致细胞内Ca<sup>2+</sup>水平显著升高<sup>[43]</sup>。Ca<sup>2+</sup>超载时破坏 $\Delta\Psi_m$ ,导致VDAC1构象发生多聚化并降低对己糖激酶2的亲和力,同时使VDAC1的表达水平上调,促进线粒体内膜通透性转变孔道(MPTP)开放和Cyt C的释放,进而导致线粒体内膜破

裂、 $\Delta\Psi_m$  丧失,损伤线粒体结构<sup>[44]</sup>。并通过激活 PINK1/Parkin 信号通路,引起过度的线粒体自噬,增加心肌细胞损伤<sup>[45]</sup>。

**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,以脂质过氧化和铁离子( $Fe^{2+}$ )积累为核心特征,与包括 MIRI 在内的心血管系统疾病的发病和进展密切相关<sup>[46]</sup>。4-羟基壬烯醛(4-HNE)是铁死亡的关键脂质过氧化标志物,研究发现其通过促进谷胱甘肽过氧化酶 4(GPX4)泛素化降解,形成 4-HNE-GPX4 轴正反馈环路,从而诱导缺血心肌细胞铁死亡,加重心肌损伤<sup>[47]</sup>。线粒体自噬与铁死亡之间存在复杂的交互关系,PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬通过减轻细胞氧化应激、调控铁离子代谢和线粒体稳态等多种途径抑制铁死亡的发生,从而减轻心肌损伤,保护心功能。

线粒体是细胞内 ROS 的主要来源,mtROS 通过促进脂质过氧化作用诱导铁死亡<sup>[48]</sup>。LIN 等<sup>[49]</sup>研究发现,PINK1/Parkin 信号通路介导的线粒体自噬通过清除功能异常的线粒体,减少 mtROS 的过度积累,延缓 GPX4 水平的下调,从而降低脂质过氧化水平,抑制细胞铁死亡的发生。线粒体靶向硫化氢供体(AP39)是一种新型的线粒体靶向硫化氢( $H_2S$ )供体,其功能为选择性向线粒体递送  $H_2S$ ,调节细胞能量代谢、维持线粒体稳态。并可通过抑制 mtROS 产生及 MPTP 开放等机制发挥心肌细胞保护作用,减轻 MIRI<sup>[50]</sup>。在 MIRI 早期过程中,PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬可清除受损线粒体,减少 ROS 和  $Fe^{2+}$  的释放,抑制铁死亡。而过度激活的线粒体自噬,可导致铁蛋白降解和  $Fe^{2+}$  释放, $Fe^{2+}$  通过芬顿反应生成羟基自由基,进一步释放 ROS,加剧脂质过氧化,促进心肌细胞铁死亡。AP39 通过调控 PINK1/Parkin 途径抑制过度的线粒体自噬,从而抑制心肌细胞铁死亡,以减轻心肌缺血后心肌纤维化及 MIRI<sup>[51]</sup>。

沉默信息调节因子(SIRT)是一类依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸( $NAD^+$ )的去乙酰化酶,广泛参与细胞代谢、衰老、氧化应激和疾病调控。哺乳动物中存在 7 种 SIRT(SIRT1~SIRT7),其中沉默信息调节因子 1(SIRT1)和沉默信息调节因子 3(SIRT3)因在代谢调节、神经保护、抗衰老及心血管保护中的重要作用近年来受到了广泛关注<sup>[52]</sup>。SIRT1 与 SIRT3 可协同维持线粒体动力学,增强心肌细胞收缩能力,预防 MIRI 的发生<sup>[53]</sup>。且 SIRT1-SIRT3 轴具有明显的整体性,任意一方的破坏都会降低心肌细胞的抗应激能力,当 SIRT1、SIRT3 表达异常时,其通过沉默 PINK1/Parkin 信号通路介导的线粒体自噬引起心肌细胞铁死亡,促进 MIRI 的发生<sup>[54]</sup>。

#### 4 现代药物干预 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬对 MIRI 的影响

**4.1 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(PCSK9)抑制剂** PCSK9 抑制剂是一类新型降脂药物,通过靶向抑制 PCSK9,显著降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,并减少缺血性心血管事件的发生风险,现有药物包括阿利西尤单抗、依洛尤单抗等<sup>[55]</sup>。李润红<sup>[56]</sup>通过体内研究发现,PCSK9 抑制剂依洛尤单抗可下调缺氧/复氧(H/R)大鼠模型 PINK1、Parkin、p62 的

表达水平,通过抑制 PINK1/Parkin 信号通路,降低线粒体自噬水平,减轻大鼠心肌缺血损伤,缩小再灌注后无复流面积。

**4.2 DL-3-正丁基苯酚(NBP)** NBP 是一种从芹菜籽中提取的天然化合物,可通过多靶点机制实现神经系统保护,涵盖抗氧化应激、抗炎、线粒体保护、调节神经递质、改善微循环、抑制细胞凋亡等多个方面<sup>[57]</sup>。ZHANG 等<sup>[58]</sup>研究发现,NBP 可显著上调大鼠缺血/再灌注(I/R)模型的微管相关蛋白 1 轻链 3 II/I(LC3 II/I)比值和自噬相关蛋白 1(Beclin1)、PINK1、Parkin 表达水平,下调 p62 水平,促进线粒体自噬,并以剂量依赖性方式显著上调 Parkin 和 VDAC1 共表达。此外研究发现,NBP 可缩小大鼠心肌梗死面积,降低肌酸激酶同工酶 MB(CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)和乳酸脱氢酶(LDH)等急性心肌损伤标志物水平,减轻心肌损伤和氧化应激。

**4.3 达格列净** 达格列净为一种钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂,主要用于 2 型糖尿病的治疗。研究发现,达格列净在心血管方面同样具有保护作用,其可显著降低心力衰竭患者的全因死亡风险及心衰恶化事件的发生,降低患者住院率,增加患者远期获益,适用于心力衰竭、慢性肾脏病及糖尿病患者的心血管风险管理<sup>[59]</sup>。ZUO 等<sup>[60]</sup>通过体内研究发现,小鼠 MIRI 模型经过达格列净预处理后,其 LC3、PINK1、Parkin 表达水平显著升高,并降低 Cyt C 及异常心肌酶水平,提高线粒体自噬水平。此外该研究表明,达格列净可显著减少组织病理学改变,改善纤维化及心肌血流动力学,且梗死前预处理获益最多。

**4.4 多奈哌齐** 多奈哌齐是一种中枢选择性、可逆性乙酰胆碱酯酶抑制剂,主要用于治疗轻至中度阿尔茨海默病,并在其他神经系统疾病中展现出潜在应用价值。KHUANJING 等<sup>[61]</sup>研究发现,多奈哌齐可通过上调 I/R 心肌细胞中 PINK1、Parkin 表达,提高线粒体自噬水平,增加再灌注期间左心室射血分数(LVEF)、左室收缩末压(LVESp)、每搏输出量(SV)值,减少心肌梗死面积,改善心功能。并且该研究提出,多奈哌齐在 MIRI 期间(即预处理、缺血期间或再灌注时)的任何时间给予均可起到心肌保护作用。

**4.5 右美托咪定** 右美托咪定是一种高选择性  $\alpha_2$  肾上腺素能受体激动剂,具有镇静、镇痛、抗焦虑、抑制交感神经兴奋等多重作用,广泛应用于临床麻醉、重症监护及围手术期管理。吴华兵<sup>[62]</sup>通过体外研究发现,右美托咪定可明显下调 H/R 心肌细胞中 PINK1、Parkin、LC3 II/I 表达水平,上调 p62 表达水平,抑制过度的线粒体自噬,降低氧化应激对心肌细胞的损伤。

**4.6 右旋普拉克索(DPX)** DPX 为普拉克索的右旋异构体,是一种非麦角类多巴胺受体激动剂。TANG 等<sup>[63]</sup>研究发现,DPX 可增加 H/R 心肌细胞  $\Delta\Psi_m$ ,降低 LDH 水平,并以剂量依赖的方式提高了心肌细胞存活率,DPX 预处理可上调 PINK1 和 Parkin 的表达,减少了小鼠再灌注后的心脏损伤,改善心功能。此外该研究发现,通过敲除 Parkin 可逆转这一作用,说明 DPX 依赖于 Parkin 激活线粒体自噬,减轻心肌细胞 H/R 损伤。

**4.7 戊二醛聚合血红蛋白** 戊二醛聚合血红蛋白是一种通过化学交联技术制备的血红蛋白类氧载体,主要用作人工血液代用品。因其直径仅为约20 nm,远小于人体红细胞的直径(7~8  $\mu\text{m}$ ),使其能够容易地通过血管腔内的狭窄间隙,以向缺血细胞或组织供氧,从而减轻I/R损伤。ZHU等<sup>[64]</sup>进行体外研究发现,戊二醛聚合血红蛋白可降低I/R心肌细胞LDH水平及细胞凋亡率,上调PINK1、Parkin的表达,提高线粒体自噬水平,发挥心肌细胞保护作用,且不同浓度的戊二醛聚合血红蛋白对心肌细胞均无毒性作用。

综上所述,部分现代药物如降脂药、降糖药、神经系统保护药及麻醉药等,可通过调控PINK1/Parkin信号通路介导的线粒体自噬,治疗MIRI,从而发挥心肌保护作用。现代药物调控PINK1/Parkin介导的线粒体自噬对MIRI的作用机制总结见增强出版附加材料。

## 5 中医药干预PINK1/Parkin介导的线粒体自噬对MIRI的影响

近年来随着对线粒体自噬和MIRI的深入研究,相关学者结合现代医学从中医学角度对线粒体功能及自噬进行理解和探讨,阐述了新的观点。线粒体具有提供能量、维持体温、参与人体代谢活动和免疫反应等功能,在中医学视角下,其与阳气主温煦、推动、防御等生理作用存在高度契合<sup>[65]</sup>。清代医家张志聪在《黄帝内经素问集注·阴阳应象大论篇第五》中曰:“阳化万物之气,而吾人之气由阳化之”。线粒体进行三羧酸循环和氧化呼吸链将营养物质转化为能量的过程可视为“阳化气”在细胞微观层面的体现。有学者将细胞自噬降解代谢产物的过程视为“阴”,将其提供新的蛋白质和小分子物质为细胞供能的过程视为“阳”<sup>[66]</sup>。在生理状态下,线粒体自噬通过清除受损的线粒体以维持细胞稳态。这与《伤寒论·辨太阳病脉证并治》篇中所言“阴阳自和者,病自愈”的调控理念相符合,同时也体现了中医学“以平为期”的“致中和”思想。杨梦等<sup>[8]</sup>从“虚气留滞”角度对病理状态下,MIRI时的线粒体自噬进行阐述,认为正气虚衰是线粒体自噬不足的主要原因,而痰饮、瘀血等病理产物堆积则为引起线粒体自噬过度的重要因素。

### 5.1 中药单体

**5.1.1 酚类** 阿魏酸(FA)是一种天然存在的酚类化合物,为中药当归的活性成分之一,具有抗氧化、抗血小板聚集、清除自由基等作用<sup>[67]</sup>。LUO等<sup>[68]</sup>研究证实,FA可通过抑制PINK1/Parkin信号通路,抑制过度的线粒体自噬,减轻H/R诱导的H9C2细胞损伤,并抑制细胞凋亡。

白藜芦醇(Res)是中药虎杖的重要提取物之一,具有抗炎、抗氧化、抗衰老等生物活性。研究表明Res通过抑制过度的血管平滑肌细胞增殖,延缓动脉粥样硬化发展及血管术后再狭窄的发生<sup>[69]</sup>。研究发现,Res可上调PINK1、Parkin的表达水平,并进一步降低线粒体外膜转位酶20(TOM20)、线粒体内膜转位酶23(TIM23)、PARL蛋白活性,促进线粒体自噬,保护H9C2细胞免受H/R损伤<sup>[70]</sup>。

红景天苷(Sal)是一种天然植物来源的酚类化合物,为中药红景天主要活性成分。可通过保护血管内皮、减轻氧化

应激,改善心肌缺血再灌注损伤,同时具有调节糖脂代谢、抑制血栓形成、抗肿瘤等作用<sup>[71]</sup>。李召彬等<sup>[72]</sup>研究发现,在缺血性心脏病大鼠模型实验中,Sal可上调Beclin1、LC3 II/I表达水平,并下调p62的表达,通过促进PINK1/Parkin信号通路进一步促进线粒体自噬,减轻大鼠心肌损伤,抑制氧化应激,改善心功能。

天麻素(Gas)是中药天麻的主要活性成分,属于酚类糖苷化合物,对心血管系统具有显著的保护作用。可调节血管平滑肌,减轻氧化应激,改善内皮细胞功能,降低血压并延缓动脉粥样硬化的发展<sup>[73]</sup>。CHEN等<sup>[74]</sup>通过临床研究,动物实验及细胞体外实验,证实了Gas可从多机制调控自噬减轻MIRI,保护心功能。临床研究方面,围手术期应用Gas的冠状动脉旁路移植术患者,其术后N末端B型脑钠肽前体(NT-proBNP)水平明显低于对照组,提示Gas对于急性心肌梗死(AMI)患者的远期预后更有价值。在对MIRI小鼠模型体内研究发现,GAS可减少小鼠心肌梗死面积。且在体外H9C2细胞研究方面,Gas可下调p62的表达,上调Drp1、LC3B、LC3 II/I的表达水平,通过促进PINK1/Parkin信号通路恢复受损的线粒体自噬对MIRI的心肌细胞起到保护作用。

**5.1.2 皂苷类** 人参皂苷Rh<sub>1</sub>是中药人参炮制品红参中提取的主要生物活性成分之一,具有广泛的药理作用,包括抗炎、抗氧化、免疫调节及改善认知等功能<sup>[75]</sup>。GONG等<sup>[76]</sup>研究发现,人参皂苷Rh<sub>1</sub>可明显上调心肌缺血损伤C57BL/6小鼠模型中PINK1和Parkin的表达,同时显著增加 $\Delta\Psi\text{m}$ 并抑制ROS的产生,此外该研究指出,人参皂苷Rh<sub>1</sub>增强了其与受损心肌细胞中线粒体的共定位。

黄芪甲苷(AS-IV)是黄芪的主要活性成分之一,属于皂苷类化合物,具有多种生物活性,包括抗炎、抗氧化、抗纤维化、降血糖及心血管保护等作用<sup>[77]</sup>。李旭阳等<sup>[78]</sup>通过对大鼠MIRI模型进行体内实验研究发现,AS-IV可下调PINK1、Parkin、LC II的表达,抑制MIRI过程中过度的线粒体自噬,降低心肌梗死面积,且保护作用呈浓度性依赖。

三七总皂苷(PNS)是一种天然三萜皂苷化合物,为中药三七的核心药效物质,具有抗肿瘤、抗炎、神经保护及免疫调节作用<sup>[79]</sup>。杨子平<sup>[80]</sup>通过大鼠体内实验及体外细胞实验研究发现,PNS可下调PINK1、Parkin、LC II的表达,降低线粒体自噬水平,减少MIRI后梗死面积,并提高H/R后H9C2细胞活力。

**5.1.3 黄酮类** 灯盏花乙素(Scu)是中药灯盏细辛中提取的黄酮类化合物,可抗炎、抗氧化应激,抑制炎症因子释放,改善微循环,对缺血性心血管疾病具有保护作用<sup>[81]</sup>。WANG等<sup>[82]</sup>分别从小鼠体内模型和体外细胞实验,对Scu调控MIRI的作用机制进行研究。体内研究发现,Scu可显著缩小I/R小鼠模型的心肌梗死面积,降低CK-MB水平及LDH活性,增加MIRI小鼠心肌细胞LC3 II/I值,下调细胞中胱天蛋白酶(Caspase)-3的表达。而在体外细胞实验研究方面,Scu下调了p62的表达,上调了PINK1和Parkin的表达,通过促进PINK1/Parkin及细胞外调节蛋白激酶1/2-环磷酸腺苷

反应元件结合蛋白(ERK1/2-CREB)信号通路促进线粒体自噬,减轻心肌细胞损伤。

**5.1.4 蒽醌类** 大黄酸(Rhein)是中药大黄的主要生物活性成分,具有多种药理作用,如抗炎、抗肿瘤,保护肝脏、肾脏及心脑血管系统<sup>[83]</sup>。LI等<sup>[84]</sup>研究发现,Rhein可通过上调Beclin1、PINK1和Parkin的表达,促进线粒体自噬。AMI大鼠模型经Rhein预处理后,其梗死面积与心肌损伤指标显著降低,且该结果与体外H9C2细胞体外实验结果相同。

**5.1.5 萜类** 芍药苷(PF)是一种倍半萜苷类化合物,是芍药科植物白芍的重要药用活性成分。PF可通过抑制血小板聚集、调节脂质代谢、改善血管功能等机制,对动脉粥样硬化及心血管疾病发挥保护作用<sup>[85]</sup>。CHEN等<sup>[86]</sup>通过体外细胞研究发现,PF预处理可上调SIRT1、Beclin1、PINK1、Parkin和LC3的表达,并下调p62的表达,通过促进PINK1/Parkin介导的线粒体自噬,减轻再灌注对H9C2细胞的损伤。

香芹酚(CAR)是一种单萜酚类化合物,是中药牛至的重要活性成分,具有抗炎、抗氧化、免疫调节等多种药理作用<sup>[87]</sup>。闫莉等<sup>[88]</sup>通过大鼠体内实验及细胞体外实验研究发现,CAR可减少心肌细胞中ROS生成并通过上调PINK1、Parkin、Beclin1及LC3 II/I的表达,促进线粒体自噬,降低LDH、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、CK-MB水平及心肌梗死面积,减轻MIRI,保护心功能。

**5.1.6 生物碱类** 小檗碱(BBR)属于异喹啉类生物碱,为中药黄连的主要活性成分,BBR通过抑制血小板聚集、调节葡萄糖代、抑制细胞凋亡等机制,展现出治疗心血管疾病、糖尿病和神经退行性疾病等疾病的潜力<sup>[89]</sup>。孙建利等<sup>[90]</sup>通过体内研究指出,BBR可通过可上调PINK1、Parkin、LC3B的表达,并下调泛素特异性蛋白酶30(USP30)的表达,促进线粒体自噬,减轻I/R对心肌的损伤。

综上所述,部分中药的提取物及活性成分可通过调控PINK1/Parkin信号通路介导的线粒体自噬,治疗MIRI。上述总结了酚类、皂苷类、黄酮类、蒽醌类、萜类、生物碱类调控PINK1/Parkin介导的线粒体自噬的作用机制,发现多数中药单体通过上调PINK1、Parkin、Beclin1、LC3 II/I表达等方式促进线粒体自噬的发生,保护心肌细胞,但黄芪甲苷、阿魏酸、三七总皂苷则是通过抑制线粒体自噬的方式,治疗MIRI,说明中药单体对线粒体自噬具有双向调节作用。中药单体调控PINK1/Parkin介导的线粒体自噬对MIRI的作用机制总结见增强出版附加材料。

## 5.2 中药复方及制剂

**5.2.1 中药复方** 通心络胶囊是一种中药复方制剂,由人参、赤芍、全蝎、水蛭、冰片等10余味中药组成,具有益气活血、通络止痛的功效,可用于治疗冠心病心绞痛<sup>[91]</sup>。YANG等<sup>[92]</sup>研究发现,通心络胶囊可上调LC II的表达水平,下调p62及UPS的表达。通过促进PINK1/Parkin介导的线粒体自噬,刺激自噬通量以保护心肌细胞免受MIRI,且与通心络剂量呈依赖性趋势。

双参宁心胶囊是以中药人参、丹参、延胡索的提取物人参皂苷、丹酚酸、延胡索生物碱为主要成分组成的中药复方

制剂,具有行气止痛,益气活血之效,用于治疗冠心病或冠脉微循环障碍<sup>[93]</sup>。JIA等<sup>[94]</sup>研究发现,双参宁心胶囊通过抑制PINK1/Parkin信号通路介导的线粒体自噬,减轻I/R造成的心肌损伤,缩小梗死面积,保护心肌的结构和功能。

芪苈强心胶囊是由黄芪、人参、葶苈子、陈皮、丹参、附子等中药组成,具有温阳益气,活血利水之功效,临床用于慢性心力衰竭的治疗<sup>[95]</sup>。ZHOU等<sup>[96]</sup>研究表明,芪苈强心胶囊可明显提高MI后小鼠的存活率和心功能,减少ROS的产生,增加 $\Delta\Psi_m$ ,其机制与促进PINK1/Parkin介导的线粒体自噬有关。此外芪苈强心胶囊可逆转心肌梗死后B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)/Bcl-2值,减少心肌梗死后心室重构期心肌细胞凋亡。

参元丹胶囊是由丹参、黄芪、党参、玄参、水蛭、地龙等8味中药组成的中药复方制剂,具有益气活血之效,用于治疗冠心病气虚血瘀证<sup>[97]</sup>。ZHANG等<sup>[98]</sup>通过体外研究指出,参元丹可提高H/R心肌细胞ATP含量,激活超氧化物歧化酶(SOD)活性,并下调动力相关蛋白1(Drp1)、LC3、PINK1、Parkin的表达水平,通过抑制线粒体自噬水平治疗MIRI。

栝楼薤白半夏汤为中医经典名方,具有通阳散结,祛痰宽胸之功效,用于治疗胸痹心痛病。李想等<sup>[99]</sup>研究发现,栝楼薤白半夏汤对MIRI模型大鼠具有显著的心功能保护作用,其作用为显著下调PINK1、Parkin、Beclin1等自噬相关蛋白的表达,同时上调线粒体融合蛋白2(Mfn2)的表达。提示该中药复方可通过调节线粒体动态平衡,抑制过度的线粒体自噬。

金丹含药由中药乌腺金丝桃与丹参按1:2比例组成。李永鑫等<sup>[100]</sup>研究发现,金丹含药可抑制PINK1/Parkin信号通路介导的线粒体自噬,提升H/R心肌细胞活力,降低ROS、LDH水平及心肌细胞凋亡率。

参莲提取物为中药丹参与穿心莲提取物按照一定比例配伍而成。LI等<sup>[101]</sup>研究表明,可抑制MPTP过度开放及PINK1/Parkin信号通路的激活,调节线粒体自噬水平,减少MIRI后心肌无复流面积。此外其可显著降低心肌细胞中白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 和IL-10含量,从而降低微血栓形成和微血管阻塞风险。

**5.2.2 中药注射液** 中药注射液通过静脉给药方式直接进入血液循环,避免了传统口服中药的首过效应,显著缩短了药物的起效时间。研究表明中药注射液可通过多靶点调控作用干预MIRI,徐丽萍<sup>[102]</sup>通过体内实验研究发现,丹红注射液可通过下调PINK1、Parkin的表达,降低心肌细胞中线粒体自噬水平,抑制氧化应激反应,改善实验大鼠心功能。YU等<sup>[103]</sup>通过体外实验研究发现,参麦注射液可上调LC3、Beclin1、PINK1、Parkin的表达,增加 $\Delta\Psi_m$ 并抑制心肌线粒体中MPTP开放,减少H/R对H9C2细胞的损伤。

综上所述,多种中药复方及制剂通过调控PINK1/Parkin信号通路介导的线粒体自噬,在防治MIRI中展现出显著疗效。本部分总结了通心络胶囊、双参宁心胶囊、芪苈强心胶囊、参元丹胶囊等中药复方及制剂的调控机制,发现其主要以丹参、人参、黄芪、赤芍、半夏等中药配伍而成,具有益气活

血、祛痰通络的功效,可多靶点调控心肌细胞线粒体自噬,保护心功能。中药复方及制剂调控 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬对 MIRI 的作用机制总结见增强出版附加材料。

## 6 讨论

MIRI 是缺血性心脏病治疗过程中亟待解决的关键问题,其病理机制复杂,目前尚未有靶向药物对其进行治疗。线粒体与 MIRI 发生、发展存在紧密关联,心脏作为高耗能、高需氧的器官,心肌组织中线粒体含量丰富,心肌细胞内线粒体约占细胞体积的 30%~40%,并生成所需 90% 的 ATP<sup>[104]</sup>。线粒体自噬作为调节心肌细胞内稳态的重要机制,在 MIRI 病理演变过程中扮演了核心角色,靶向干预或调控线粒体自噬水平,有望成为未来治疗 MIRI 的新途径。基于上述,本文从线粒体自噬的经典泛素化途径 PINK1/Parkin 信号通路入手,探讨线粒体自噬在 MIRI 过程中的作用机制,并且对现代医学及中医药调控 PINK1/Parkin 信号通路介导的线粒体自噬治疗 MIRI 进行综述。

通过总结发现,在现代药物方面,主要包括降糖药、降脂药、神经系统保护药物及麻醉药等,涵盖多种药品类型。目前现代药物对该机制的研究,主要以动物体内实验及体外细胞实验为主,这些基础研究为未来临床应用奠定了重要理论基础,但现有研究仍存在明显局限性,特别是临床数据支撑尚待完善,药物作用机制与临床疗效之间仍需通过广泛临床试验进一步验证。在中医药方面,现代中医认为 MIRI 属本虚标实,虚实夹杂之证,其以气虚为本,瘀血痰浊为标,且血瘀为重,痰浊次之<sup>[105]</sup>。而在参与该机制治疗 MIRI 的中药单体、中药复方及制剂中多数具有益气活血、化痰通络之功效,与前言所述 MIRI 的中医病机高度契合,由此可知中医药治疗 MIRI 的机制可能是通过调控 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬来实现。但中医药调控机制复杂,对于 PINK1/Parkin 信号通路的调控具有多靶点、多通路协同作用的特点,未来需结合细胞组学和代谢组学开展更加深入的系统性研究。

线粒体自噬的作用具有双面性,其在 MIRI 的不同病理阶段发挥不同的作用。若在 MIRI 初期过程中线粒体自噬水平不足,则无法快速清除受损的线粒体,造成炎症积累,引起细胞功能障碍,但在 MIRI 后期不恰当地使用某些药物,导致线粒体自噬过度激活引起非选择性降解,将破坏健康的线粒体,进一步加重心肌损伤<sup>[106]</sup>。此外合理的线粒体自噬水平也与患者的血管病变程度、侧支循环代偿情况及缺血耐受力等个体差异有关。因此如何把握线粒体自噬水平及时间节点,是未来研究的重点。当前关于调控线粒体自噬干预 MIRI 的实验研究中,不论是现代药物还是中医药领域,多数研究集中在单一时间节点(如再灌注预处理或后处理),而贯穿 MIRI 进程全时间节点的相关研究则较为缺乏。鉴于线粒体自噬在 MIRI 过程中展现出的抑制和促进心肌损伤的双重作用,在治疗 MIRI 时对线粒体自噬的调控需结合病理阶段和个体化差异进行。目前笔者对心肌细胞线粒体自噬的研究仍处于初级阶段,关于其动态调控机制、特异性标志物筛选及精准干预时间窗等关键问题尚未完全阐明,这直接制约着相关治疗靶点向临床应用的转化进程,仍待笔者进一步研

究和探索。综上,现代药物及中医药在调控 PINK1/Parkin 信号通路介导的线粒体自噬干预 MIRI 方面取得一定进展,随着机制研究的逐步完善,该靶点或将在未来成为 MIRI 防治的重要靶点,具有重要的医学价值。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

## [参考文献]

- [1] DAI H, MUCH A A, MAOR E, et al. Global, regional, and national burden of ischaemic heart disease and its attributable risk factors, 1990—2017: Results from the global burden of disease study 2017[J]. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes, 2022, 8(1):50-60.
- [2] SHU T, TANG M, HE B, et al. Assessing global, regional, and national time trends and associated risk factors of the mortality in ischemic heart disease through global burden of disease 2019 study: Population-based study[J]. JMIR Public Health Surveill, 2024, 10:e46821.
- [3] HE J, LIU D, ZHAO L, et al. Myocardial ischemia/reperfusion injury: Mechanisms of injury and implications for management (Review)[J]. Exp Ther Med, 2022, 23(6):430.
- [4] HAMACHER-BRADY A, BRADY N R. Mitophagy programs: Mechanisms and physiological implications of mitochondrial targeting by autophagy[J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73(4):775-795.
- [5] LI A, GAO M, LIU B, et al. Mitochondrial autophagy: Molecular mechanisms and implications for cardiovascular disease[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(5):444.
- [6] WU Y, JIANG T, HUA J, et al. PINK1/Parkin-mediated mitophagy in cardiovascular disease: From pathogenesis to novel therapy[J]. Int J Cardiol, 2022, 361:61-69.
- [7] 李睿,刘诗怡,纪树亮,等. 心肌缺血再灌注损伤中医辨证论治研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(1):145-151. LI R, LIU S Y, JI S L, et al. Research progress in traditional Chinese medicine diagnosis and treatment of myocardial ischemia reperfusion injury[J]. J Basic Chin Med, 2024, 30(1):145-151.
- [8] 杨梦,胡思远,李琳,等. 基于“虚气留滞”理论探讨线粒体自噬在心肌缺血再灌注损伤中的调控机制[J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(10):8-13. YANG M, HU S Y, LI L, et al. Regulatory mechanism of mitochondrial autophagy in myocardial ischemia/reperfusion injury based on the theory of "deficiency Qi retention"[J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2024, 31(10):8-13.
- [9] 李冀,王洋洋,胡晓阳,等. 中医药干预心肌缺血再灌注损伤研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(2):4-7. LI J, WANG Y Y, HU X Y, et al. Research progress of TCM intervention in myocardial ischemia reperfusion injury[J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2021, 23(2):4-7.
- [10] XING N, LONG X T, ZHANG H J, et al. Research progress on effects of traditional Chinese medicine on myocardial ischemia-reperfusion injury: A review[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:

- 1055248.
- [11] YANG M, LINN B S, ZHANG Y, et al. Mitophagy and mitochondrial integrity in cardiac ischemia-reperfusion injury[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(9): 2293-2302.
- [12] BOCK F J, TAIT S W G. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(2): 85-100.
- [13] 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.
- [14] DELBRIDGE L M D, MELLOR K M, TAYLOR D J, et al. Myocardial stress and autophagy: Mechanisms and potential therapies[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(7): 412-425.
- [15] MARIN W, MARIN D, AO X, et al. Mitochondria as a therapeutic target for cardiac ischemia-reperfusion injury (Review)[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(2): 485-499.
- [16] 孙艺英. PARP调控线粒体自噬在心肌缺血再灌注损伤中的作用及机制研究[D]. 济南:山东大学, 2020.
- SUN Y Y. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibition protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via suppressing mitophagy[D]. Jinan: Shandong University, 2020.
- [17] 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.
- [18] JIN S M, LAZAROU M, WANG C, et al. Mitochondrial membrane potential regulates PINK1 import and proteolytic destabilization by PARL[J]. *J Cell Biol*, 2010, 191(5): 933-942.
- [19] NARENDRA D P, JIN S M, TANAKA A, et al. PINK1 is selectively stabilized on impaired mitochondria to activate Parkin[J]. *PLoS Biol*, 2010, 8(1): e1000298.
- [20] SEIRAFI M, KOZLOV G, GEHRING K. Parkin structure and function[J]. *FEBS J*, 2015, 282(11): 2076-2088.
- [21] QUINN P M J, MOREIRA P I, AMBRÓSIO A F, et al. PINK1/PARKIN signalling in neurodegeneration and neuroinflammation[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2020, 8(1): 189.
- [22] CONDOS T E C, DUNKERLEY K M, FREEMAN E A, et al. Synergistic recruitment of UbcH7-Ub and phosphorylated Ubl domain triggers parkin activation[J]. *EMBO J*, 2018, 37(23): e100014.
- [23] NOVAK I, KIRKIN V, MCEWAN D G, et al. Nix is a selective autophagy receptor for mitochondrial clearance[J]. *EMBO REP*, 2010, 11(1): 45-51.
- [24] LIU L, FENG D, CHEN G, et al. Mitochondrial outer-membrane protein FUNDC1 mediates hypoxia-induced mitophagy in mammalian cells[J]. *Nat Cell Biol*, 2012, 14(2): 177-185.
- [25] 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.
- [26] MATSUDA N, SATO S, SHIBA K, et al. PINK1 stabilized by mitochondrial depolarization recruits Parkin to damaged mitochondria and activates latent Parkin for mitophagy[J]. *J Cell Biol*, 2010, 189(2): 211-221.
- [27] ONISHI M, YAMANO K, SATO M, et al. Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy[J]. *EMBO J*, 2021, 40(3): e104705.
- [28] KAZLAUSKAITE A, KONDAPALLI C, GOURLAY R, et al. Parkin is activated by PINK1-dependent phosphorylation of ubiquitin at Ser65[J]. *Biochem J*, 2014, 460(1): 127-141.
- [29] ASHRAFI G, SCHWARZ T L. The pathways of mitophagy for quality control and clearance of mitochondria[J]. *Cell Death Differ*, 2013, 20(1): 31-42.
- [30] 王香香, 凌江红, 王煜姣, 等. Pink1/Parkin 信号通路调控线粒体自噬的研究进展[J]. *基因组学与应用生物学*, 2022, 41(4): 919-926.
- WANG X X, LING J H, WANG Y J, et al. Regulation of mitochondrial autophagy by Pink1/Parkin signaling pathway[J]. *Genomics Appl Biol*, 2022, 41(4): 919-926.
- [31] DONG Y, UNDYALA V V, GOTTLIEB R A, et al. Autophagy: Definition, molecular machinery, and potential role in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2010, 15(3): 220-930.
- [32] WU J, LUO J, CAI H, et al. Expression pattern and molecular mechanism of oxidative stress-related genes in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2023, 10(2): 79.
- [33] CHEN Y, LIU C, ZHOU P, et al. Coronary endothelium no-reflow injury is associated with ROS-modified mitochondrial fission through the JNK-Drp1 signaling pathway[J]. *Oxid Med Cell Longevity*, 2021, doi: 10. 1155/2021/6699516.
- [34] LIANG S, REN K, LI B, et al. LncRNA SNHG1 alleviates hypoxia-reoxygenation-induced vascular endothelial cell injury as a competing endogenous RNA through the HIF-1 $\alpha$ /VEGF signal pathway[J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 465(1/2): 1-11.
- [35] ZHANG H F, WANG Y L, TAN Y Z, et al. Enhancement of cardiac lymphangiogenesis by transplantation of CD34<sup>+</sup>VEGFR-3<sup>+</sup> endothelial progenitor cells and sustained release of VEGF-C[J]. *Basic Res Cardiol*, 2019, 114(6): 43.
- [36] ZHOU H, TOAN S. Pathological roles of mitochondrial oxidative stress and mitochondrial dynamics in cardiac microvascular ischemia/reperfusion injury[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(1): 85.
- [37] LIU X, HUSSAIN R, MEHMOOD K, et al. Mitochondrial-endoplasmic reticulum communication-mediated oxidative stress and autophagy[J]. *BioMed Res Int*, 2022, doi: 10. 1155/2022/6459585.
- [38] JI Y, LENG Y, LEI S, et al. The mitochondria-targeted antioxidant MitoQ ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury by enhancing PINK1/Parkin-mediated mitophagy in type 2 diabetic rats[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2022, 27(4): 353-367.
- [39] PERRONE M, PATERGNANI S, DI MAMBRO T, et al. Calcium homeostasis in the control of mitophagy[J]. *Antioxid Redox Signaling*, 2023, 38(7/9): 581-598.
- [40] GE M, ZHANG J, CHEN S, et al. Role of calcium homeostasis in Alzheimer's disease[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2022, 18:

- 487-498.
- [41] SCORZIELLO A, BORZACCHIELLO D, SISALLI M J, et al. Mitochondrial homeostasis and signaling in Parkinson's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 100.
- [42] HAM S J, LEE D, YOO H, et al. Decision between mitophagy and apoptosis by Parkin via VDAC1 ubiquitination [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(8): 4281-4291.
- [43] WANG R, WANG M, HE S, et al. Targeting calcium homeostasis in myocardial ischemia/reperfusion injury: An overview of regulatory mechanisms and therapeutic reagents [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 872.
- [44] WANG K, ZHU Q, LIU W, et al. Mitochondrial apoptosis in response to cardiac ischemia-reperfusion injury [J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 125.
- [45] YANG X, ZHOU Y, LIANG H, et al. VDAC1 promotes cardiomyocyte autophagy in anoxia/reoxygenation injury via the PINK1/Parkin pathway [J]. *Cell Biol Int*, 2021, 45(7): 1448-1458.
- [46] FANG X, ARDEHALI H, MIN J, et al. The molecular and metabolic landscape of iron and ferroptosis in cardiovascular disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(1): 7-23.
- [47] LIU L, PANG J, QIN D, et al. Deubiquitinase OTUD5 as a novel protector against 4-HNE-triggered ferroptosis in myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Adv Sci (Weinheim Ger)*, 2023, 10(28): e2301852.
- [48] LI J, JIA Y, DING Y, et al. The crosstalk between ferroptosis and mitochondrial dynamic regulatory networks [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(9): 2756.
- [49] LIN Q, LI S, JIN H, et al. Mitophagy alleviates cisplatin-induced renal tubular epithelial cell ferroptosis through ROS/HO-1/GPX4 axis [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(4): 1192.
- [50] KARWI Q G, BORNBAUM J, BOENGLER K, et al. AP39, a mitochondria-targeting hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) donor, protects against myocardial reperfusion injury independently of salvage kinase signalling [J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(4): 287-301.
- [51] 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.
- [52] WU Q J, ZHANG T N, CHEN H H, et al. The sirtuin family in health and disease [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 402.
- [53] ZHANG J, HE Z, FEDOROVA J, et al. Alterations in mitochondrial dynamics with age-related Sirtuin1/Sirtuin3 deficiency impair cardiomyocyte contractility [J]. *Aging cell*, 2021, 20(7): e13419.
- [54] LIAO Y, KE B, LONG X, et al. Abnormalities in the SIRT1-SIRT3 axis promote myocardial ischemia-reperfusion injury through ferroptosis caused by silencing the PINK1/Parkin signaling pathway [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2023, 23(1): 582.
- [55] SCHWARTZ G G, STEG P G, SZAREK M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(22): 2097-2107.
- [56] 李润红. 基于线粒体自噬研究 PCSK9 抑制剂对心肌缺血再灌注损伤后无复流的影响及其机制 [D]. 贵州: 贵州医科大学, 2022.
- LI R H. The study of the effects of PCSK9 inhibitors on no reflux after myocardial ischemia-reperfusion injury based on mitophagy [D]. Guizhou: Guizhou Medical University, 2022.
- [57] 潘茜丽, 成美芳, 马静萍. 丁苯酞及其衍生物在脑缺血再灌注损伤中的保护机制 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2022, 17(6): 341-343.
- PAN Z L, CHENG M F, MA J P. Protective mechanism of butylphthalide and its derivatives in cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Neural Injury Funct Reconstr*, 2022, 17(6): 341-343.
- [58] ZHANG D, ZHENG N, FU X, et al. DL-3-n-butylphthalide attenuates myocardial ischemia reperfusion injury by suppressing oxidative stress and regulating cardiac mitophagy via the PINK1/Parkin pathway in rats [J]. *J Thorac Dis*, 2022, 14(5): 1651-1662.
- [59] SERENELLI M, BÖHM M, INZUCCHI S E, et al. Effect of dapagliflozin according to baseline systolic blood pressure in the dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in heart failure trial (DAPA-HF) [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(36): 3402-3418.
- [60] ZUO W, WANG L, TIAN R, et al. Dapagliflozin alleviates myocardial ischaemia reperfusion injury by activating mitophagy via the AMPK-PINK1/Parkin signalling pathway [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2024, 22(3): 203-217.
- [61] KHUANJING T, PALEE S, KERDPHOO S, et al. Donepezil attenuated cardiac ischemia/reperfusion injury through balancing mitochondrial dynamics, mitophagy, and autophagy [J]. *Transl Res*, 2021, 230: 82-97.
- [62] 吴华兵. 右美托咪定预处理调控 PINK1/Parkin 通路对 H9C2 细胞缺氧/复氧损伤线粒体自噬的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(10): 1772-1778.
- WU H B. Effects of dexmedetomidine preconditioning on mitochondrial autophagy induced by hypoxia/reoxygenation injury in H9C2 cells by regulating PINK1/Parkin pathway [J]. *Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovascular Dis*, 2022, 20(10): 1772-1778.
- [63] TANG L, LI Y P, HU J, et al. Dexpramipexole attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury through upregulation of mitophagy [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 899: 173962.
- [64] ZHU W, 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.
- [65] LUO J, SHEN S, XIA J, et al. Mitochondria as the essence of yang qi in the human body [J]. *Phenomics*, 2022, 2(5): 336-348.
- [66] 尚奇, 任辉, 沈耿杨, 等. 基于肾阴阳理论探讨自噬在激素性骨质疏松症中的作用 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(8): 3300-3303.
- SHANG Q, REN H, SHEN G Y, et al. Discussion on effects of

- autophagy on glucocorticoid-induced osteoporosis based on kidney yin-yang theory[J]. *China J Tradit Chin Med*, 2018, 33(8):3300-3303.
- [67] LI D, RUI Y X, GUO S D, et al. Ferulic acid: A review of its pharmacology, pharmacokinetics and derivatives[J]. *Life Sci*, 2021, 284:119921.
- [68] LUO C, ZHANG Y, GUO H, et al. Ferulic acid attenuates hypoxia/reoxygenation injury by suppressing mitophagy through the PINK1/Parkin signaling pathway in H9c2 cells[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:103.
- [69] BREUSS J M, ATANASOV A G, UHRIN P. Resveratrol and its effects on the vascular system[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7):1523.
- [70] ZHAO L X, SUN W, BAI D C. Protective effect of resveratrol on rat cardiomyocyte H9C2 cells injured by hypoxia/reoxygenation by regulating mitochondrial autophagy PTEN-induced putative kinase protein 1/Parkinson disease protein 2 signaling pathway[J]. *J Tradit Chin Med*, 2022, 42(2):176-186.
- [71] CHEN Y, TANG M, YUAN S, et al. *Rhodiola rosea*: A therapeutic candidate on cardiovascular diseases[J]. *Oxid Med Cell Longevity*, 2022, doi: 10.1155/2022/1348795.
- [72] 李召彬,孔佳杰,席树强,等. 红景天苷调节PINK1/Parkin信号通路对缺血性心脏病大鼠线粒体自噬的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2024, 28(22):8-15.
- LI Z B, KONG J J, XI S Q, et al. Impacts of salidroside on mitochondrial autophagy in ischemic cardiomyopathy rats by regulating the PINK1/Parkin signaling pathway[J]. *J Clin Med Pract*, 2024, 28(22):8-15.
- [73] CHEN X Y, He Y, CHEN J Y. Pharmacological effects and mechanisms of *Gastrodia elata* and its active ingredients in the treatment of cardiovascular diseases[J]. *Tradit Med Res*, 2023, 8(9):52.
- [74] CHEN L, LV Y, WU H, et al. Gastrodin exerts perioperative myocardial protection by improving mitophagy through the PINK1/Parkin pathway to reduce myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Phytomedicine*, 2024, 133:155900.
- [75] TAM D N H, TRUONG D H, NGUYEN T T H, et al. Ginsenoside Rh<sub>1</sub>: A systematic review of its pharmacological properties[J]. *Planta Med*, 2018, 84(3):139-152.
- [76] GONG S, CHEN H, FANG S, et al. Ginsenoside Rh<sub>1</sub> mitigates mitochondrial dysfunction induced by myocardial ischaemia through its novel role as a sirtuin 3 activator[J]. *Br J Pharmacol*, 2025, 182(13):3017-3035.
- [77] LIANG Y, CHEN B, LIANG D, et al. Pharmacological effects of astragaloside IV: A review[J]. *Molecules*, 2023, 28(16):6118.
- [78] 李旭阳,张东伟,赵宏月. 黄芪甲苷对缺血再灌注诱导的大鼠心肌细胞及线粒体自噬的调节作用机制研究[J]. *中医药学报*, 2020, 48(9):27-32.
- LI X Y, ZHANG D W, ZHAO H Y. Mechanisms of Astragaloside IV on autophagy of myocardial cells and mitochondria induced by ischemia-reperfusion in rats[J]. *Acta Chin Med Pharmacol*, 2020, 48(9):27-32.
- [79] CHEN S R, DAI Y, ZHAO J, et al. A mechanistic overview of triptolide and celastrol, natural products from *Tripterygium wilfordii* Hook F[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:104.
- [80] 杨子平. 三七总皂苷通过调控PINK1/Parkin途径线粒体自噬抗心肌缺血再灌注损伤的研究[D]. 上海:上海中医药大学, 2019.
- YANG Z P. Panax notoginseng saponins regulate mitophagy against myocardial ischemia-reperfusion injury via PINK1/Parkin pathway [D]. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2019.
- [81] 施蕊,余显伦,陆卿,等. 灯盏花乙素防治缺血性心脑血管疾病的分子机制研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(24):3626-3630.
- SHI R, YU X L, LU Q, et al. Research progress on molecular mechanism of scutellarin in prevention and treatment of ischemic cardiovascular and cerebrovascular diseases[J]. *Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovascular Dis*, 2018, 16(24):3626-3630.
- [82] WANG W W, LIU X L, DING Y, et al. Scutellarin protects myocardial ischemia-reperfusion injury via ERK1/2-CREB regulated mitophagy[J]. *Pharmacogn Mag*, 2023, 19(4):1021-1036.
- [83] LI G M, CHEN J R, ZHANG H Q, et al. Update on Pharmacological Activities, Security, and Pharmacokinetics of Rhein[J]. *J Evidence-Based Complementary Altern Med*, 2021, doi: 10.1155/2021/4582412.
- [84] LI H, JIA Y, YAO D, et al. Rhein alleviates myocardial ischemic injury by inhibiting mitochondrial division, activating mitochondrial autophagy and suppressing myocardial cell apoptosis through the Drp1/Pink1/Parkin pathway[J]. *Mol Biol Rep*, 2024, 51(1):266.
- [85] WU M, YU Z, LI X, et al. Paeonol for the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: A pharmacological and mechanistic overview [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:690116.
- [86] CHEN X, SUN T, QI Y, et al. Paeoniflorin ameliorates reperfusion injury in H9C2 cells through SIRT1-PINK1/parkin-mediated mitochondrial autophagy[J]. *Mol Immunol*, 2025, 177:32-43.
- [87] MARCONI G D, DELLA ROCCA Y, FONTICOLI L, et al. The beneficial effect of carvedilol in HL-1 cardiomyocytes treated with LPS-G: Anti-inflammatory pathway investigations [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(2):386.
- [88] 闫莉,杨光,程功. 香芹酚通过增强PTEN诱导激酶1/Parkin介导的自噬而减轻心肌缺血再灌注损伤的动物及细胞实验[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2021, 29(11):69-78.
- YAN L, YANG G, CHENG G. Carvedilol Reduces myocardial ischemia-reperfusion injury by activating PTEN induced putative Kinase 1/parkin-mediated autophagy: Animal and cell experiments[J]. *Pract J Cardiac Cereb Pneu Vasc Dis*, 2021, 29(11):69-78.
- [89] GARCÍA-MUÑOZ A M, VICTORIA-MONTESINOS D, BALLESTER P, et al. A descriptive review of the antioxidant

- effects and mechanisms of action of berberine and silymarin[J]. *Molecules*, 2024, 29(19):4576.
- [90] 孙建利,赵庆伟,李朋朋,等. 小檗碱对心肌缺血再灌注损伤大鼠线粒体自噬及对PINK1/Parkin通路的影响[J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(4):637-644.
- SUN J L, ZHAO Q W, LI P P, et al. Effects of berberine on mitochondrial autophagy and PINK1/Parkin pathway in rats with myocardial ischemia-reperfusion[J]. *Drugs Clinic*, 2021, 36(4):637-644.
- [91] 潘立燕,程森,李亚侃,等. 通心络胶囊结合丁苯酞治疗对颈动脉支架植入术后狭窄及血流动力学的影响[J]. *天津中医药大学学报*, 2024, 43(11):966-970.
- PAN L Y, CHENG M, LI Y K, et al. Effect of Tongxinluo capsule combined with butylphthaloin on restenosis and hemodynamics of carotid artery after stent implantation[J]. *J Tianjin Univ Tradit Chin Med*, 2024, 43(11):966-970.
- [92] YANG H X, WANG P, WANG N N, et al. Tongxinluo ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury mainly via activating parkin-mediated mitophagy and downregulating ubiquitin-proteasome system[J]. *Chin J Integr Med*, 2021, 27(7):542-550.
- [93] WANG J, HOU J, LIN C, et al. Shuangshen ningxin capsule, a traditional Chinese medicinal preparation, alleviates myocardial ischemia through autophagy regulation[J]. *J Evidence-Based Complementary Altern Med*, 2015, doi:10.1155/2015/581260.
- [94] JIA F, CHEN Y, XIN G, et al. Shuangshen Ningxin capsule alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury in miniature pigs by modulating mitophagy: Network pharmacology and experiments in vivo[J]. *Chin Med*, 2023, 18(1):120.
- [95] 宗道然,周明丽,杨功强. 芪蒯强心胶囊治疗慢性心力衰竭合并糖尿病临床观察[J]. *辽宁中医杂志*, 2024, 51(9):64-66.
- ZONG D R, ZHOU M L, YANG G Q. Observation of Qili Qiangxin capsules for patients with chronic heart failure complicated with diabetes mellitus[J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2024, 51(9):64-66.
- [96] ZHOU J, WANG Z, HE Y, et al. Qiliqiangxin reduced cardiomyocytes apoptosis and improved heart function in infarcted heart through Pink1/Parkin -mediated mitochondrial autophagy[J]. *BMC Complement Med*, 2020, 20(1):203.
- [97] 解长旭,郭帅杰,陈思琪,等. 参元丹胶囊对气虚血瘀型斑马鱼的治疗作用[J]. *世界中医药*, 2023, 18(24):3532-3537.
- XIE C X, GUO S J, CHEN S Q, et al. Effect of Shenyuandan capsules on zebrafish model of qi deficiency and blood stasis[J]. *World J Tradit Chin Med*, 2023, 18(24):3532-3537.
- [98] ZHANG Z, ZHOU M, LIU H, et al. Protective effects of Shen Yuan Dan on myocardial ischemia-reperfusion injury via the regulation of mitochondrial quality control[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2023, 13(2):395-407.
- [99] 李想,张华敏,崔海峰,等. 栝楼薤白半夏汤对心肌缺血再灌注损伤大鼠自噬及PINK1/Parkin通路作用研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2020, 26(11):1626-1630.
- LI X, ZHANG H M, CUI H F, et al. Effects of Gualou Xiebai Banxia decoction on autophagy and PINK1/parkin pathway in rats with myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *J Basic Chin Med*, 2020, 26(11):1626-1630.
- [100] 李永鑫,高彦宇,王晓雨,等. 金丹含药血清通过PINK1/Parkin通路减轻H9c2心肌细胞H/R损伤的机制研究[J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(11):2615-2618.
- LI Y X, GAO Y Y, WANG X Y, et al. The mechanism of Jindan-containing serum reducing H/R injury of H9c2 cardiomyocytes through PINK1/Parkin pathway[J]. *J Li-shizhen Tradit Chin Med*, 2022, 33(11):2615-2618.
- [101] LI J J, WANG Y J, WANG C M, et al. Shenlian extract decreases mitochondrial autophagy to regulate mitochondrial function in microvascular to alleviate coronary artery no-reflow [J]. *Phytother Res: PTR*, 2023, 37(5):1864-1882.
- [102] 徐丽萍. 基于PINK1/Parkin通路探讨丹红注射液对冠心病大鼠心肌线粒体损伤的保护作用及机制[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2024, 22(21):3878-3891.
- XU L P. Protective effect of Danhong injection on myocardial mitochondrial damage in rats with coronary heart disease based on PINK1/Parkin pathway [J]. *Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovascular Dis*, 2024, 22(21):3878-3891.
- [103] YU J, LI Y, LIU X, et al. Mitochondrial dynamics modulation as a critical contribution for Shenmai injection in attenuating hypoxia/reoxygenation injury[J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 237:9-19.
- [104] MURPHY E, LIU J C. Mitochondrial calcium and reactive oxygen species in cardiovascular disease[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(5):1105-1116.
- [105] 杜婷婷,张志明. 基于中医气血津液理论探讨细胞自噬与心肌缺血再灌注损伤的相关性[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(12):7086-7088.
- DU T T, ZHANG Z M. Discussion on correlation between autophagy and myocardial ischemia-reperfusion injury from the theory of qi, blood and fluid in Chinese medicine[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2021, 36(12):7086-7088.
- [106] TITUS A S, SUNG E A, ZABLOCKI D, et al. Mitophagy for cardioprotection[J]. *Basic Res Cardiol*, 2023, 118(1):42.

[责任编辑 孙丛丛]