

基于PINK1/Parkin介导的线粒体自噬探讨中药防治 神经退行性疾病的研究进展

赵芳芳¹, 郭燕可², 王雪可², 庞伯通¹, 朱艳强¹, 秦阳¹, 崔应麟^{2*}

(1. 河南中医药大学, 郑州 450046; 2. 河南省中医院, 郑州 450002)

[摘要] 神经退行性疾病是一类由神经元进行性变性及脑组织丧失所导致的重大疾病。神经元作为高能耗细胞,其存活与功能高度依赖于线粒体的能量供应与稳态维持。线粒体功能紊乱不仅引发能量危机,还可导致氧化应激失衡和细胞凋亡激活,是神经退行性疾病发生发展的关键机制。因此,维持线粒体质量控制对神经退行性疾病防治中具有重要意义,其中,线粒体自噬作为选择性清除受损线粒体的核心机制,已成为当前研究的热点。PTEN诱导假定激酶1(PINK1)/帕金森蛋白(Parkin)信号通路是线粒体自噬中最经典且关键的信号途径,其在介导线粒体清除、维持神经元存活中发挥核心作用。近年来,尽管PINK1/Parkin信号通路的分子机制已得到广泛研究,但系统阐述中医药通过调控该通路治疗神经退行性疾病的综述仍较为缺乏。该文基于这一研究空白,首次聚焦于中药单体及复方通过PINK1/Parkin信号通路调控线粒体自噬的作用机制,系统梳理其在阿尔茨海默病、帕金森病等神经退行性疾病中的神经保护效应,并深入探讨其多成分、多靶点、整体调控的作用优势。此外,该文还结合中医药“辨证论治”和“整体观”理论,剖析中药调控该通路的共性规律与个性特点,并提出未来利用化学蛋白质组学、病证结合类器官模型等前沿技术深入开展研究的策略。旨在为阐释中医药防治神经退行性疾病的现代化机制提供新视角,并为研发多靶点、低毒性的神经保护药物提供理论依据与思路拓展。

[关键词] 神经退行性疾病; 中药; 中药复方; PTEN诱导假定激酶1(PINK1)/帕金森蛋白(Parkin); 研究进展

[中图分类号] R277;R285;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)15-0297-12

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20252238

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20251117.1549.006>

[网络出版日期] 2025-11-17 17:46:17 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



Traditional Chinese Medicine for Prevention and Treatment of Neurodegenerative Diseases Based on PINK1/Parkin-mediated Mitophagy: A Review

ZHAO Fangfang¹, GUO Yanke², WANG Xueke², PANG Botong¹, ZHU Yanqiang¹,
QIN Yang¹, CUI Yinglin^{2*}

(1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;

2. Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China)

[Abstract] Neurodegenerative diseases are a major disease caused by progressive degeneration of neurons and loss of brain tissue. As high-energy-consuming cells, neurons are highly dependent on the energy supply and homeostasis maintenance of mitochondria for their survival and function. Mitochondrial dysfunction not only triggers an energy crisis, but also leads to oxidative stress imbalance and activation of cell apoptosis, which is a key mechanism in the onset and progression of neurodegenerative diseases. Therefore, maintaining mitochondrial quality control is of great significance in the prevention and treatment of neurodegenerative diseases, among which mitochondrial autophagy, as the core mechanism for selectively clearing damaged mitochondria, has become a hotspot of current research. The PTEN-induced putative kinase 1 (PINK1)/Parkin RBR E3 ubiquitin-

[收稿日期] 2025-08-19

[基金项目] 国家中医药管理局中医药科学技术研究专项课题(GZY-KJS-2021-017);国家中医药管理局2022年第二届全国名中医传承工作室建设项目(国中医药办人教函[2022]245号);河南省科技攻关项目(252102311014);2022年度河南省中医药科学研究专项课题(2022ZYD07)

[第一作者] 赵芳芳,在读博士,从事中医药防治脑病研究,E-mail:292710148@qq.com

[通信作者] * 崔应麟,主任医师,教授,博士生导师,从事内伤杂病及脑病研究,E-mail:cuiyinglin-vip@163.com

protein ligase (Parkin) pathway is the most classic and critical signaling pathway in mitochondrial autophagy, playing a central role in mediating mitochondrial clearance and maintaining neuronal survival. In recent years, although the molecular mechanism of the PINK1/Parkin pathway has been widely studied, there is still a lack of systematic reviews on how traditional Chinese medicine (TCM) regulates this pathway to treat neurodegenerative diseases. Based on this research gap, this article focuses for the first time on the mechanism of TCM monomers and formulas regulating mitochondrial autophagy through the PINK1/Parkin pathway. It systematically reviews their neuroprotective effects in neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease, and deeply explores their multi-component, multi-target, and overall regulatory advantages. In addition, this article also combines the theories of "syndrome differentiation and treatment" and "holistic view" of TCM to analyze the common laws and individual characteristics of TCM regulation of this pathway, and proposes strategies for future in-depth research using cutting-edge technologies such as chemical proteomics and disease syndrome combined organoid models. The aim is to provide a new perspective for explaining the modern mechanism of TCM in the prevention and treatment of neurodegenerative diseases, and to provide a theoretical basis and ideas for the development of multi-target, low-toxicity neuroprotective drugs.

[Keywords] neurodegenerative diseases; traditional Chinese medicine (TCM); TCM formulas; PTEN-induced putative kinase 1 (PINK1)/Parkin RBR E3 ubiquitin-protein ligase (Parkin); progress

磷酸酶及张力蛋白同源物(PTEN)诱导假定激酶1(PINK1)/帕金蛋白(Parkin)信号通路是调控线粒体自噬的核心信号途径,PINK1和Parkin 2个关键基因是在帕金森病(PD)中发现的,是经典的自噬通路^[1]。PINK1是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,能够感知线粒体损伤并启动自噬过程,而Parkin则作为PINK1的下游效应分子,通过泛素-磷酸化信号放大机制促进受损线粒体的清除。在正常情况下,PINK1通过线粒体靶向信号(MTS)易位到线粒体,并在去极化或活性氧(ROS)积累时启动线粒体自噬^[2]。在应激条件下,受损线粒体被泛素链标记,PINK1通过磷酸化泛素1(Ub1)中的丝氨酸65(Ser 65)残基进一步诱导Parkin泛素连接酶(E3)活性的激活,激活的Parkin识别多种底物,如线粒体融合蛋白(Mfn)、线粒体外膜转位酶(TOM)、线粒体Rho GTP酶(Miro)和动力相关蛋白1(Drp1),启动受损线粒体的清除。这一关键修饰激活Parkin的E3活性,促使多种线粒体外膜蛋白(OMM)发生泛素化修饰,以维持线粒体质量控制平衡^[3]。大量研究表明,在体外培养的神元和非神元细胞中,线粒体去极化剂可有效激活PINK1/Parkin介导的线粒体自噬^[4]。作为线粒体质量控制的关键机制,PINK1/Parkin信号通路通过选择性清除受损线粒体,维持健康的线粒体网络^[4]。在神经系统损伤过程中,该通路受到多种蛋白因子和药物的精细调控,从而在神经保护中发挥重要作用。

近年来,全球老龄化人口数量不断增长,神经退行性疾病(NDDs)发病率逐年升高,包括阿尔茨海默病(AD)、PD、亨廷顿舞蹈症(HD)、肌萎缩侧索硬化症(ALS)等疾病,是导致神经元变性和细胞死亡的进行性疾病^[5]。其特征是神经细胞内发生错误折叠蛋白的聚集,导致神经元进行性变性、死亡,从而影响患者的认知或运动功能^[6]。研究显示,到2050年,患此病的人数将高达1.5亿,严重增加了经济成本和社会医疗负担^[7]。尽管现有疗法(如左旋多巴和 β -淀粉样蛋白单抗)能够暂时改善临床症状,但其治疗作用仍存在显著局限性,如作用靶点单一,无法阻止病情恶化,且存在不良反应,这些问题严重制约了现有治疗方案的临床效果^[8]。因此,开发更安全有效的NDDs疗法具有重要意义。神经退行性疾病早在《黄帝内经》中就有论述“肾者主水,受五脏六腑

之精而藏之……今五脏皆衰,筋骨解堕,天癸尽矣,故发鬓白,身体重,行步不正。”认为肾精衰则髓海不充,导致行动迟缓、记忆力减退。大量临床研究证明了中药根据其辨证论治法治疗NDDs具有多成分、多靶点及药理作用广泛等优势。因此本文总结了中药单体及复方介导PINK1/Parkin信号通路对AD的治疗。

1 线粒体自噬

自噬是一种高度保守的细胞内降解过程,通过自噬体与溶酶体的融合,选择性清除异常蛋白质、受损细胞器等成分,从而维持细胞稳态^[9]。根据降解途径的不同通常分为3种不同的类型:巨自噬、伴侣介导的自噬和微自噬^[10]。线粒体自噬(mitophagy)是巨自噬的一种特殊形式,主要针对功能受损或多余的线粒体进行选择清除,以维持线粒体稳态^[11]。线粒体作为细胞的能量工厂,通过三羧酸循环和氧化磷酸化产生腺苷三磷酸(ATP),为细胞提供能量并维持其正常功能。然而,当线粒体受损时,突变线粒体DNA积累,导致线粒体膜电位降低、去极化及ROS大量生成,进一步加剧线粒体功能障碍和细胞稳态失衡^[12],可能导致炎症反应、氧化应激、细胞衰老甚至凋亡,进而加速疾病进展。此时,线粒体外膜上的特定受体被激活,识别损伤信号后发生构象变化,募集自噬相关蛋白,启动自噬体形成^[13]。随后,双层膜结构的自噬体包裹受损线粒体,成熟后与溶酶体融合形成自噬溶酶体,最终降解线粒体成分并释放可再利用的代谢产物^[14]。

2 PINK1/Parkin信号通路概述

PINK1和Parkin是线粒体质量控制中的关键蛋白,具有复杂的结构域和功能模块。PINK1是一种线粒体丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,由8个外显子编码,包含581个氨基酸。其结构包括N端MTS、跨膜结构域(TM)、N端调节域(NT)、激酶结构域[N端叶(N-lobe)和C端叶(C-lobe)]及C端结构域(CTD)^[15]。在生理状态下,PINK1的MTS使其能够通过TOM复合物(外膜转位酶复合物)和线粒体内膜转位酶23复合体(TIM23)复合物(内膜转位酶复合物)被导入线粒体内膜(IMM),并在健康线粒体中被线粒体加工肽酶(MPP)和早老素相关菱形样蛋白酶(PARL)切割,被线粒体蛋白酶降解^[16]。

Parkin是一种E3泛素连接酶,由14个外显子编码,包含

465个氨基酸。其结构包括N端泛素样结构域(Ubl)、中央环指蛋白1(RING1)结构域(用于结合E2酶)、IBR结构域(介于RING1和RING2之间)及C端RING2结构域(包含催化半胱氨酸残基)^[17]。Parkin在细胞质中处于自抑制状态,不会激活其E3泛素连接酶活性,在线粒体损伤的情况下PINK1通过磷酸化Parkin解除其自抑制,激活其泛素连接酶活性^[18],共同调控线粒体自噬。PINK1/Parkin介导的线粒体自噬病理机制见增强出版附加材料。

值得注意的是,PINK1/Parkin信号通路并非孤立地发挥作用,而是与多种关键的应激和代谢信号通路相互作用,形成复杂的调控网络。在上游调控中,腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)作为细胞能量状态的关键传感器,在低能量或线粒体应激状态下被激活,一方面可以直接磷酸化Unc-51样自噬激活激酶1(ULK1),启动自噬起始^[19];另一方面,研究表明AMPK还能够增强PINK1的稳定性,并促进Parkin向线粒体募集,形成正向调控轴,从而促进线粒体自噬^[20]。此外,ULK1不仅调控常规自噬的起始,还可能通过磷酸化PINK1及其他线粒体自噬相关蛋白,进一步增强PINK1/Parkin信号通路的活性,形成潜在的反馈放大环路^[21]。不仅如此,核转录因子- κ B(NF- κ B)和肿瘤蛋白p53(p53)等信号通路在不同的生理和病理条件下,也能以多种方式调控PINK1/Parkin信号通路,突显了其高度整合的网络化调控特性^[22]。

在对线粒体功能高度依赖的神经元中,PINK1/Parkin信号通路表现出独特的细胞类型特异性,与其他细胞类型相比,神经元中较高的基础线粒体膜电位可能影响PINK1的稳定性及激活阈值,使其对钙离子波动和氧化应激更为敏感^[23]。此外,神经元中Parkin的底物谱和泛素化修饰类型可能存在特定偏好,进而影响线粒体自噬的效率和选择性,这些特性使得PINK1/Parkin信号通路在维持神经元的突触功能、轴突运输及胞体存活方面发挥着不可替代的关键作用^[24]。该通路的失调更容易导致神经元出现神经退行性病理过程,为深入探索相关疾病机制提供了重要的研究切入点^[25]。

3 PINK1/Parkin信号通路与神经退行性疾病

3.1 AD AD患者大脑中 β 淀粉样蛋白(A β)斑块和tau蛋白过度磷酸化导致神经元损伤,同时线粒体能量代谢异常和自噬缺陷加剧了神经退行性变^[26]。研究表明,PINK1/Parkin信号通路介导的线粒体自噬在AD中显著受损,表现为PINK1、Parkin等关键蛋白表达下降,导致受损线粒体堆积和认知功能衰退^[27]。HOU等^[28]研究发现尿石素A(urolithin A)通过激活PINK1/Parkin信号通路减少tau磷酸化,而CEN等^[29]研究表明UMI-77通过髓系细胞白血病蛋白1(MCL-1)-微管相关蛋白1轻链3A(LC3A)相互作用增强线粒体清除^[30]。此外,ZHOU等^[31]发现沉默信息调节因子2同源蛋白3(SIRT3)/叉头框蛋白O3a(FoxO3a)等下游分子也被证实可调节线粒体自噬和神经炎症。这些发现提示,修复线粒体自噬通路是AD治疗的潜在策略。

3.2 PD PD的特征是黑质多巴胺(DA)能神经元退化,而线粒体功能障碍(如ROS过量、ATP耗竭)是核心诱因^[32]。研究发现,PINK1和Parkin基因突变会直接损害线粒体自噬

功能,导致受损线粒体堆积^[33]。此外,PD相关基因[如富亮氨酸重复序列激酶2(LRRK2)^[34]、 α -突触核蛋白(α -Syn)^[35]、葡萄糖脑苷脂酶1(GBA1)^[36]等]均通过干扰线粒体动力学或溶酶体降解途径,间接破坏PINK1/Parkin信号通路。研究表明^[37] α -Syn聚集会抑制线粒体功能,而帕金森病蛋白7(DJ-1)突变则导致PINK1/Parkin依赖性自噬过度激活。这些机制共同加剧了DA能神经元的线粒体稳态失衡,最终引发PD病理。因此,靶向调控PINK1/Parkin信号通路以恢复线粒体自噬功能。

3.3 HD 亨廷顿病是一种致命的常染色体显性遗传病,由亨廷顿蛋白(HTT)在其N端结构域内的聚谷氨酰胺束(CAG重复序列)扩张而错误折叠和聚集引起。该病会导致认知缺陷、舞蹈运动和精神障碍^[38]。突变的亨廷顿蛋白(mHTT)通过干扰ULK1自噬启动复合物,抑制线粒体自噬,并导致Drp1依赖性线粒体异常分裂^[39]。研究发现,HD患者和模型中存在明显的线粒体形态异常(如肿胀、环形化)和呼吸链损伤^[40]。而PINK1过表达可通过Parkin依赖性途径恢复线粒体质量控制,改善ATP生成和神经元存活。在HD小鼠模型中,KHALIL等^[41]发现PINK1过表达还能部分逆转纹状体神经元的线粒体自噬缺陷。

3.4 ALS 肌萎缩侧索硬化症是一种进行性和使人衰弱的神经肌肉疾病,其特征是大脑和脊髓中的运动神经元退化,导致肌肉萎缩、瘫痪,并在发病后3~5年死亡。线粒体功能障碍与ALS有关,ALS患者及SOD1G93A小鼠模型中均存在PINK1/Parkin表达异常,导致线粒体功能障碍^[42]。研究发现,Parkin过度激活会加剧超氧化物歧化酶(SOD)突变导致的线粒体损伤,而Parkin敲除反而延缓疾病进展,提示ALS中持续激活的线粒体自噬可能导致线粒体蛋白耗竭^[43]。此外,ALS的一个标志是泛素阳性内含物处的反式反应DNA结合蛋白43 kDa(TDP-43)的积累,TDP-43蛋白聚集会特异性降低Parkin表达,同时导致PINK1异常剪切和胞质积累,进一步损害线粒体功能^[44]。值得注意的是,SUN等^[44]发现调控PINK1/Parkin表达可改善TDP-43蛋白病模型的神经退行性表型,表明恢复该通路平衡可能是ALS的潜在治疗策略。

4 中药调控PINK1/Parkin信号通路介导的线粒体自噬对NDDs的干预

4.1 中药单体

4.1.1 皂苷类 人参皂苷Rg₁作为人参的主要活性成分,具有显著的抗炎、神经保护作用^[45]。体外细胞实验研究表明,人参皂苷Rg₁可上调PINK1和Parkin蛋白表达,促进下游自噬衔接蛋白核点蛋白52(NDP52)和视神经病变诱导蛋白(OPTN)的表达^[46];同时显著提高微管相关蛋白1轻链II型/I型(LC3 II/I)值并降低p62蛋白水平,从而有效增强PC12细胞的线粒体自噬活性。

三七及其提取物^[47]具有抗炎、抗氧化、抑制血小板聚集、调节血糖、降血压、抑制神经细胞凋亡和保护神经元等多方面的功能。三七总皂苷^[48]通过控制线粒体自噬的PINK1下游通路,尤其是影响Parkin蛋白参与的线粒体自噬方式,达

到了大量招募自噬蛋白NDP52、OPTN的效果,调节神经细胞线粒体自噬稳态,促进了神经元自噬过程,并且减少SAMP8小鼠脑内DNA损伤,增强抗氧化酶系统的功能,减轻神经细胞的氧化应激损伤,从而可能加速AD模型动物脑中受损的线粒体的清除,产生治疗AD的效果。

远志及其提取物远志皂苷(TEN)^[49]可以通过拮抗 $\text{A}\beta$ 毒性、抗炎反应、抑制氧化应激及提高单胺类神经递质、增强神经生长等作用达到防治AD的目的。动物实验研究发现TEN显著增高淀粉样前体蛋白/早老素1(APP/PS1)小鼠脑组织线粒体中组织蛋白酶D(Cathepsin D)、拉布7蛋白(Rab7)信使核糖核酸(mRNA)、PINK1、Parkin mRNA及其蛋白的表达量,表明TEN能够增强APP/PS1小鼠脑组织线粒体中溶酶体内蛋白水解酶的活性和溶酶体与自噬体的融合作用,提高线粒体的自噬水平,增强清除受损线粒体的能力^[50]。自噬抑制剂3-甲基腺嘌呤(3-MA)和TEN的共同干预结果表明,在线粒体自噬被抑制的情况下,TEN的上述作用也会受到抑制。

延龄草总皂苷是从延龄草属植物中提取的活性成分,现代药理学研究表明,延龄草属植物在抗炎、镇痛、抗AD、抗氧化及改善心脑血管和消化系统疾病等方面具有显著作用^[51]。动物研究发现,延龄草总皂苷干预能够上调D-半乳糖(D-gal)诱导的衰老大鼠海马组织中PINK1、Parkin、自噬关键分子酵母Atg6同系物(Beclin1)、LC3 II的表达,激活线粒体自噬,减轻神经元损伤,从而发挥抗衰老作用,改善认知功能障碍^[52]。

肉苁蓉苷A(CA)是从中药肉苁蓉中分离得到的苯乙醇苷类化合物,具有抗衰老、抗氧化和增强免疫力的作用。XU等^[53]研究发现,肉苁蓉苷A是治疗PD的潜在药物,可以通过激活PINK1/Parkin信号通路,修复线粒体外膜,增加p62及LC3的表达,进而促进线粒体自噬而减少氧化应激反应,减轻MPP诱导的PD细胞神经毒性。

毛蕊花糖苷(ACT)是肉苁蓉、生地黄等多种中草药的重要活性成分之一,具有抗氧化、免疫调节和神经保护等效应^[54]。研究发现,ACT能显著降低6-羟基多巴胺(6-OHDA)和鱼藤酮(ROT)诱导的SH-SY5Y细胞凋亡,显著提高正常大鼠肾细胞(NRK)和大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞(PC-12)的线粒体-溶酶体共定位,促进自噬小体形成,减少 α -Syn等异常蛋白的积累,降低PD相关病理损伤,且分子对接实验显示,ACT与PINK1(线粒体激酶)和Parkin(E3泛素连接酶)结合能力强,提示ACT通过激活PINK1/Parkin介导的线粒体自噬及抑制凋亡,清除受损线粒体,从而保护DA能神经元,为帕金森病的治疗提供了新的潜在药物靶点^[55]。

红景天苷是中药红景天的主要化学成分,研究证实,红景天苷具有较强的抗炎、抗氧化、抗疲劳及抗肿瘤等药理作用^[56]。李春曼等^[57]研究发现,红景天苷通过激活第10号染色体同源丢失性PTEN/蛋白激酶B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路增强自噬,改善帕金森病(PD)小鼠的运动功能,能增加黑质TH表达,提升线粒体功能(ATP合成酶和复合物I活性),上调PINK1/Parkin和LC3 II/I,同时降

低 α -Syn、p62、磷酸化(p)-Akt和p-mTOR水平,从而发挥神经保护作用。

4.1.2 黄酮类 漆黄素是从黄芩中提取出来的,具有抗炎、抗氧化和抗凋亡的作用^[58]。体外细胞实验研究发现漆黄素^[59]可通过PINK1/Parkin信号通路促进线粒体自噬、抑制小胶质细胞NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体的活化,进而缓解中枢炎症反应和认知功能损害。

琐琐葡萄是新疆特有的药食两用植物,研究发现琐琐葡萄及其提取物琐琐葡萄总黄酮(VTF)可通过抗氧化、抗凋亡、调节APP代谢等减轻AD细胞和动物模型损伤,起到神经保护作用^[60]。张鹏^[61]通过体外细胞及动物实验研究发现琐琐葡萄总黄酮在调控PINK1/Parkin介导的线粒体自噬过程中,提高Beclin1、LC3 II、LC3 II/LC3 I、PINK1表达水平,保护线粒体的正常结构,抑制自噬空泡的过度生成,维持细胞内稳态和基础水平自噬,激活负调控自噬蛋白,抑制细胞发生过度线粒体自噬,改善海马神经细胞损伤情况,维持神经元细胞稳态,减缓AD进程。

高丽槐素(MK)是从中药苦参中分离得到的一种化学物质。TSAI等^[62]通过显著上调PINK1/Parkin信号通路表达,增强线粒体自噬活性和泛素-蛋白酶体系统功能,有效减少6-OHDA诱导的多巴胺能神经元损伤和 α -Syn积累。在行为学层面,MK显著改善线虫的食物感知能力,延长寿命,并恢复运动功能。其神经保护机制涉及抑制凋亡、降低氧化应激及激活PINK1/Parkin依赖的线粒体质量控制途径。SH-SY5Y细胞实验进一步证实,MK通过Parkin依赖性途径提升线粒体膜电位并减少核凝聚,而Parkin siRNA可逆转这些保护作用。研究提示MK通过多靶点调控改善PD病理,具有潜在治疗价值。

桑黄素(Morin hydrate)是一种天然黄酮类化合物,主要从黄桑木、桑橙树等桑科植物的树皮中提取而来。WANG等^[63]发现,在1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)诱导的C57BL/6J小鼠PD模型中,桑黄素可以在不影响线粒体膜电位的情况下促进线粒体自噬调节因子TFEB的核易位,上调PINK1、Parkin表达进而激活AMPK/ULK1自噬信号通路,增加自噬产物LC3 II表达,从而减少DA能神经元损伤,并改善PD模型动物的行为障碍。

槲皮素(Quercetin)是一种黄酮类化合物,在牡丹皮、菊花等中药中均有分布,具有抗炎、抗氧化、神经保护等药理作用^[64]。WANG等^[65]通过6-OHDA诱导的PD大鼠模型和体外PC12细胞模型发现,槲皮素明显改善了行为学测试,其通过显著上调PINK1/Parkin、p-ULK1(Ser555)/ULK1、p-TANK结合激酶1(TBK1)/TBK1、LC3 II及SOD表达,增强线粒体自噬活性,同时降低ROS、丙二醛(MDA)和 α -Syn水平,恢复酪氨酸羟化酶(TH)表达,有效改善6-OHDA诱导的PD模型中的线粒体功能障碍和氧化应激,保护DA能神经元。证实其通过PINK1/Parkin依赖性线粒体自噬途径发挥神经保护作用,为PD的治疗提供了新的潜在策略。

4.1.3 多酚类 鞣花单宁在柯子、五倍子等中药中均有分布,其体内代谢物尿石素是一类活性明确的小分子化合物,

国内外研究表明尿色素类化合物可通过调节氧化应激、抑制神经炎症反应及调节线粒体自噬功能而发挥神经保护活性,改善神经元损伤和认知障碍^[66]。体外细胞实验研究显示尿色素 UA 能够改善脂多糖(LPS)引起的小胶质细胞内的炎症反应、改善线粒体自噬和线粒体功能,进一步研究显示其上调了 PINK1、Parkin、Bcl-2/腺病毒 E1B19kDa 蛋白相互作用蛋白 3 样蛋白(BNIP3L)和 ULK1 的蛋白表达水平,促进小胶质细胞内线粒体自噬,增强 AD 小胶质细胞炎症模型的线粒体自噬活动,并抑制神经炎症,保护神经元^[67]。

丹皮酚具有抗炎、抗氧化及抑制自噬的作用。王训翠等^[68]研究发现丹皮酚可通过上调 Parkin 蛋白的表达,降低 ROS 水平来减轻 SH-SY5Y 细胞受到的 1-甲基-4-苯基吡啶阳离子(MPP⁺)诱导的线粒体自噬损伤,从而提高线粒体自噬减轻线粒体氧化应激和稳态破坏,保护神经元。

4.1.4 多糖类 枸杞多糖是枸杞子的主要活性成分,具有抗氧化、抗肿瘤、调节免疫、保护神经、减轻炎症反应等作用^[69]。体外细胞实验研究发现^[70]枸杞多糖可减轻 β 淀粉样蛋白₁₋₄₂(A β ₁₋₄₂)诱导的 SH-SY5Y 细胞损伤,干预后 PINK1、Parkin、LC3A/B、Beclin1 蛋白表达升高,p62 蛋白表达降低,这表明枸杞多糖可能通过调控线粒体自噬,从而保护线粒体功能,维持细胞代谢平衡,进而对抗氧化应激和代谢紊乱造成的细胞损伤,对预防阿尔茨海默病具有重要意义。

人参多糖是人参中重要的活性成分之一,药理研究显示其具有免疫调节、抗氧化、抗衰老、抗疲劳等作用^[71]。体外细胞实验研究发现,人参多糖糖蛋白 4(GP4)能够显著升高 β 淀粉样蛋白 42 诱导剂 5(A β in-5)处理后迷你脑内 PINK1 和 Parkin 水平,增强线粒体和溶酶体的共定位,并且这种效果经用 PINK1 特异性 RNA 干扰(RNAi)处理 GMC101 秀丽隐杆线虫转基因株(GMC101)线虫后,人参多糖 GP4 处理未能减少 PINK1 敲低后 A β 的积累,因此人参多糖 GP4 介导的 A 聚集体形成,减少依赖于保守的线粒体自噬相关的 PINK1 基因,有能力减轻线粒体功能障碍,并恢复处理神经元的线粒体自噬活性,治疗 AD^[72]。

4.1.5 萜类化合物 石菖蒲为芳香开窍类中药,多用于脑部疾病的防治^[73]。 β -细辛醚是石菖蒲挥发油中主要的活性成分,能够通过血脑屏障,通过减轻氧化应激、蛋白异常蓄积、神经炎症、神经营养因子缺失、促进神经细胞存活及激活各种神经保护信号通路发挥神经保护作用^[74]。动物实验研究发现, β -细辛醚能升高 APP/PS1 小鼠海马内 LC3 I/II、Beclin1 的水平,并降低 p62 表达,促进自噬的发生,修复受损突触功能,改善 AD 病程中的自噬损伤,促进 AD 小鼠自噬功能,保护神经元^[75]。

灵芝提取物(GLE)是从中药灵芝中提取的以灵芝多糖、三萜类化合物等有效成分组成的复合物。REN 等^[76]发现,GLE 显著改善了小鼠的运动功能,增加了黑质致密部(SNpc)中 TH 的表达,并保护 DA 神经元免受氧化应激损伤。体外实验表明,GLE 通过调节线粒体功能、自噬和凋亡途径,减轻了 MPP⁺诱导的神经细胞损伤,具体表现为恢复线粒体膜电位、减少活性氧积累、提升 ATP 水平,并激活 AMPK/

mTOR 和 PINK1/Parkin 信号通路。这些发现表明,GLE 可能通过多靶点机制发挥神经保护作用,为 PD 的治疗提供了潜在的新策略。

穿心莲内酯(AG)是一种双环二萜内酯,主要来源于爵床科植物穿心莲的全草或叶,具有抗炎、免疫调节、调节自噬等功能^[77]。王辉等^[78]研究发现,AG 可显著改善 MPTP 诱导的 PD 小鼠神经行为学功能,增加 Parkin、LC3 II/I 表达,降低白细胞介素-1 β (IL-1 β)、NLRP3、p62 的水平,分析其机制主要是通过诱导线粒体自噬进而减轻神经炎症实现的。

4.1.6 其他 灯盏细辛味甘、性温,有舒筋活血、散寒解表、祛风除湿、健胃消食、消炎止痛等功效^[79]。现代药理研究发现,灯盏细辛具有抗炎、抗癌、抗氧化、抗凝、抗病毒、降血脂、保护神经及心脑血管等药理作用^[80]。动物实验研究发现^[81]灯盏细辛可改善 D-gal 联合三氯化铝(AlCl₃)诱导 AD 大鼠海马线粒体的超微结构,增加 AD 线虫和 AD 大鼠线粒体 ATP 含量及提升线粒体呼吸链复合体 I、III、IV 活性和线粒体膜电位,并提高 PINK1、Parkin、Beclin1 表达量和 LC3 II/LC3 I 值,电镜结果显示自噬小体和自噬溶酶体明显增加,线粒体结构形态趋于正常化。这些结果说明,灯盏细辛能够调控 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬,减轻 A β 毒性等 AD 病理变化。

牡蛎肽是牡蛎中的生物活性肽,许多研究表明牡蛎肽具有抑制肿瘤、抗氧化、降低血糖、减缓衰老和降低血管紧张素转换酶活性等生理作用^[82]。动物实验研究发现^[83]牡蛎肽能够激活沉默信息调节因子 1(SIRT1)/叉头框蛋白 O1(FoxO1)/PINK1/Parkin 信号通路,PINK1、Parkin、蛋白和 LC3 II/LC3 I 显著升高,提高前额叶皮质线粒体自噬水平,改善线粒体功能,有效延缓 AD 的发展,并且 D-gal 联合亚硝酸钠(NaNO₂)会抵消这种保护作用。四羟基芪糖苷(TSG)是从虎杖根茎、何首乌、淫羊藿等中提取出来的单体,具有调血脂、抗氧化、抗炎、提高学习记忆能力、保护神经细胞、保护血管上皮细胞等功能^[84]。体外细胞实验研究发现 TSG 促进参与 AMPK/PINK1/Parkin 信号通路的自噬,并且缺乏 PINK1 会抑制自噬,尤其是小胶质细胞中的线粒体自噬,重要的是,通过小干扰核糖核酸(siRNA)或成簇规律间隔短回文重复序列/CRISPR 相关蛋白 9(CRISPR/Cas9)系统敲低 PINK1 或 Parkin 消除了 TSG 的保护作用^[85]。研究表明 TSG 可通过 AMPK/PINK1/Parkin 依赖性增强线粒体自噬预防 LPS/ATP 和 A β 诱导的炎症。知母宁(Chinonin)是从百合科植物知母的干燥根茎中分离出来的天然化合物,具有抗炎、抗氧化、调节线粒体功能障碍等作用^[86]。冯思同^[87]发现,知母宁可以明显改善 PD 模型小鼠的运动功能,上调 PINK1、Parkin、Nip3 样蛋白 X(NIX)蛋白,抑制 Drp1 的表达,保护线粒体功能,发挥神经保护作用。为 PD 的治疗提供了新的实验依据和临床支持。五味子甲素是五味子的活性成分之一,具有抗炎、抗氧化、免疫调节及神经保护作用。ZHI 等^[88]研究发现五味子甲素可抑制 PD 小鼠脑中的 mTOR 表达,并促进 LC3 II、Beclin1、PINK1 和 Parkin 表达,说明五味子甲素可通过激活线粒体自噬和清除异常线粒体及蛋白质,保护神经元,进而改善运动功能和认知功能。甘草酸是中药甘草的活

性成分之一,具有抗炎、抗氧化等病理特点^[89],研究表明,可通过激活 PINK1/Parkin 通路抑制 MPTP 诱导的斑马鱼 PD 模型中自噬相关基因 α -Syn 和自噬相关基因 5(ATG5)的表达,并能进一步抑制炎症因子高迁移率族蛋白 B1a(HMGB1a)、Toll 样受体 4b(TLR4b)、NF- κ B、IL-1 β 和白细胞介素-6(IL-6)等 mRNA 的表达,通过改善自噬发挥抗 PD 作用^[90]。水飞蓟宾(Silymarin)是从植物水飞蓟种子中提取的主要活性成分,目前一些神经病理学研究认为其对 PD 和 AD 等神经退行性疾病具有保护作用^[91]。LIU 等^[92]发现,水飞蓟宾可以显著减轻 MPTP 诱导的 PD 大鼠运动障碍,减少 DA 神经元的丢失,上调 PINK1、Parkin 的表达及线粒体自噬活性,从而治疗 PD。

综上所述,中药有效成分是阐明中药疗效的关键物质基础。近年研究发现,某些中药有效成分能够特异性调控 PINK1/Parkin 信号通路,调节神经元细胞线粒体自噬,从而发挥神经保护作用。本部分总结了皂苷类、黄酮类、多酚类等中药有效成分在干预 PINK1/Parkin 信号通路介导的线粒体自噬中的作用机制,发现大多数中药单体通过促进 PINK1、Parkin、Beclin1 表达及提高 LC3 II/I 值等方式增强线粒体自噬,保护神经元细胞,维持神经元线粒体稳态,发挥神经保护作用。中药单体调控 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬对 NDDs 的作用机制见增强出版附加材料。

4.2 中药复方基于 PINK1/Parkin 信号通路对 AD 的干预作用 黄连解毒汤由黄连、黄芩、黄柏、栀子组成,主要用于清热解毒。LEE 等^[93]研究发现,黄连解毒汤可减轻百草枯诱导的 SH-SY5Y 型 PD 细胞模型细胞凋亡标志物[胱天蛋白酶-3(Caspase-3)、聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)剪切]、ROS 水平[二氢乙啶(DHE)、线粒体超氧化物红色荧光探针(MitoSOX)]、线粒体膜电位损失(TMRE)及 PINK1/Parkin 介导的过度线粒体自噬;同时,上调了线粒体稳定性和细胞存活率,PINK1 基因沉默可减轻 PD 的神经损伤,其保护作用主要通过抑制氧化应激和调控线粒体自噬实现,为黄连解毒汤(HLJDT)作为 PD 潜在治疗药物提供了科学依据。

温肾养肝汤由肉苁蓉、益智仁、淮山药、乌药、炒白芍、钩藤等组成,共奏温补肾阳、养肝息风之功效。徐成成等^[94]在运用温肾养肝汤对 MPTP 所致 PD 中的 DA 能神经元损伤保护的分子机制研究中发现,温肾养肝汤通过降低细胞凋亡(减少 TH 阳性神经元丢失)、氧化应激[降低 3,4-二羟基苯乙酸(DOPAC)/DA 和高香草酸(HVA)/DA 值]和线粒体功能障碍[抑制腺苷三磷酸酶(ATPase)和线粒体呼吸链复合物 I(Complex I)活性下降],同时上调了 DA 及其代谢物 HVA 含量、线粒体自噬通路关键蛋白(PINK1、Parkin、LC3 II/I)的表达,并抑制了自噬底物 p62 的积累。该方剂通过改善线粒体功能、激活 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬,显著缓解了 PD 小鼠的运动障碍(如爬杆时间缩短、滚筒实验时间延长),保护了 DA 能神经元,从而延缓了 PD 的疾病进程。

黄芪散源自《圣济总录》,由葛根、黄芪、桑白皮组成,共奏益气健脾,养阴清热之效。张运辉等^[95]发现黄芪散可能通过上调 LC3 II/I 值、PINK1 和 Parkin 的蛋白表达,增加自噬小体数量并促进自噬小体包裹受损线粒体,同时下调 p62 蛋

白表达,从而激活 PINK1/Parkin 信号通路以提高线粒体自噬水平,进而降低 ROS 水平、抑制 NLRP3 炎症小体的活化并改善突触可塑性,最终发挥治疗 AD 的作用。

滋肾活血方由制何首乌、枸杞子、桑葚、五味子、丹参、粉葛、益智仁等中药组成,有滋肾填精、活血通络之效。赵梓婷等^[96]对动物研究发现滋肾活血方可能通过上调 PINK1、Parkin、抑制素 2(PHB2)蛋白表达及 LC3 II/I 值,提高大鼠海马线粒体自噬水平,伴随着线粒体自噬水平的提升,SOD 活性增强而 MDA 含量减少,提示滋肾活血方可能通过激活 PINK1/Parkin 信号通路增强线粒体自噬,从而缓解海马氧化应激并减轻神经元损伤,最终发挥神经保护作用。

加減薯蓣丸^[97]由湖北省中医院药剂科制备,具体方药组成为山药、熟地黄、制何首乌、党参、白芍、当归、远志、石菖蒲等,有健脾补肾、化痰祛瘀、开窍益智之功。周剑杰等^[98]通过动物实验研究发现加減薯蓣丸不仅恢复了线粒体结构改变,而且上调 FoxO1、PINK1、Parkin mRNA 表达,增多了蛋白表达含量,减少自噬底物蛋白蓄积,促进了线粒体自噬的发生,减轻氧化应激反应,保护神经元损伤。此外,采用严格剂量的氯喹(CQ,自噬抑制剂)作为干预对照,发现 CQ 能明显促进细胞自由基的生成,并诱导细胞凋亡^[99]。因此,在加減薯蓣丸的基础上予以 CQ 再次逆转了上述改变,从而验证了线粒体自噬在 AD 发病机制中的重要作用。

海昆肾喜有健脾补肾、化痰祛瘀、开窍益智之功^[100]。孙妍华等^[100]通过体外细胞实验研究发现海昆肾喜胶囊以剂量依赖性提高小鼠神经母细胞瘤细胞(N2a)/App695 细胞中线粒体自噬相关蛋白 PINK1、Parkin 蛋白的表达,激活线粒体自噬,提高线粒体功能,抑制 A β 及 p-Tau S396 蛋白在神经细胞中的沉积,减弱其神经损伤,改善神经功能,进而起到防治 AD 的作用。

补肾健脑方以肉苁蓉、何首乌、益智仁、熟地黄、山药、山茱萸、远志、石菖蒲等中药组成,诸药合用共同发挥滋肾健脾、益精醒脑之功效^[101]。药理研究表明,方中组成药物具有增强机体免疫功能、增智、调节内分泌、抗衰老及抗氧化等药理作用,提示该方具有较好的改善患者认知功能的作用^[102]。补肾健脑方具有补气安神、益智开窍之功效,通过调控 SIRT1/FoxO3/PINK1/Parkin 信号通路,促进 SIRT1、FoxO3、PINK1、Parkin、LC3B 表达,抑制 p62 的表达,激活线粒体自噬,减轻线粒体损伤引发的氧化应激,进而保证神经元充足的能量供应,最终改善 AD 病理状态^[103]。

癫痫清颗粒由熟地黄、制何首乌、石菖蒲、柴胡、郁金、知母等 10 味中药组成,具有填精益智、开窍豁痰、活血祛瘀的功效^[104],齐越等^[105]通过动物实验研究发现癫痫清颗粒可有效改善 P301S 小鼠的认知功能障碍,显著升高 PINK1、Parkin、LC3B、tau 蛋白第 199 位丝氨酸(Ser199)、tau 蛋白第 202 位丝氨酸(Ser202)蛋白磷酸化水平和降低抗磷酸化 Tau 蛋白单克隆抗体(AT8)、p62 蛋白的表达水平,促进自噬溶酶体结合,增强线粒体自噬,清除受损线粒体,进一步减少 tau 蛋白过度磷酸化,修复受损神经细胞,进而缓解 AD 相关症状。

当归芍药散由当归、芍药、川芎、泽泻、白术、茯苓6味药组成。全方具有肝脾同调,痰瘀并治的作用^[106]。杨苗等^[107]通过动物实验研究发现当归芍药散治疗AD后显著提高大鼠脑内PINK1、Parkin表达,激活LC3B-p62自噬流,并且线粒体自噬明显增加,维持神经元线粒体的正常功能,发挥神经保护作用。

健脑益智方是由楮实子、人参、黄连、川芎组成的中药复方,诸药相配具有补肾益气、活血解毒的功效^[108]。刘南阳等^[109]通过动物实验研究发现健脑益智方能够增加APP/PS1小鼠的PINK1、Parkin蛋白表达水平,下调p62蛋白表达,但并未检测LC3 II/I蛋白表达比值的大小,这需要进一步的研究证实,但仍从线粒体自噬角度证明了健脑益智方改善认知功能的潜在机制,为进一步临床合理运用提供依据。

六味地黄丸由熟地黄、山药、山萸肉、泽泻、茯苓、牡丹皮组成,是滋阴补肾的名方。丁蕊^[110]通过体内外研究证实六味地黄丸可上调SIRT3表达,促进FoxO3a去乙酰化(Ac-FoxO3a减少),进而激活PINK1/Parkin信号通路,上调融合蛋白线粒体融合蛋白2(Mfn2)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子-1 α (PGC-1 α)表达,增强线粒体生成,下调分裂蛋白Drp1/线粒体裂变蛋白1(Fis1),恢复线粒体动态平衡,为PINK1/Parkin介导的自噬提供结构基础,增强线粒体自噬,降低A β 荧光强度(免疫荧光)和p-tau蛋白水平,减轻神经元损伤,并且使用SIRT3抑制剂3-TYP后,PINK1/Parkin表达进一步降低,而六味地黄丸可逆转这一效应,因此六味地黄丸能通过PINK1/Parkin通路SAMP8小鼠空间学习及记忆能力,降低SAMP8小鼠脑内A β 沉积、抑制Tau蛋白磷酸化、保护神经元细胞。

综上所述,除中药单体外,中药复方在干预PINK1/Parkin信号通路介导的线粒体自噬、防治NDDs中展现出显著疗效。本部分总结了补肾健脑方、滋肾活血方、当归芍药散等中药复方的调控机制,发现中药复方多以补肾填精、化痰开窍、活血化瘀类药物为主,如熟地黄、山萸肉、石菖蒲等,配伍使用以调节神经元细胞PINK1、Parkin等蛋白的表达,调控线粒体自噬,维持神经元线粒体稳态,保护神经元细胞。中药复方调控PINK1/Parkin介导的线粒体自噬对AD的作用机制见增强出版附加材料。

5 小结与展望

NDDs是当今老龄化社会面临的重大健康挑战,其发病机制复杂,目前尚缺乏能够延缓或逆转疾病进程的有效策略。神经元作为高度特化的终末分化细胞,其能量代谢和细胞功能高度依赖于线粒体的稳态。线粒体自噬作为选择性清除受损线粒体的核心质量控制机制,在维持神经元存活与功能中扮演着至关重要的角色。基于上述,本文从线粒体自噬的经典PINK1/Parkin信号通路入手,探讨其在AD、PD等神经退行性疾病中的关键作用,并对中医药通过调控该通路治疗NDDs的研究进展进行综述。基于现有研究,笔者识别出中医药调控PINK1/Parkin信号通路的一些关键规律。在共性层面,多种中药活性成分(如生物碱类、皂苷类、多酚类)均通过抑制Akt/mTOR信号通路、激活AMPK/TFEB信号通

路、缓解氧化应激等共同上游机制,最终汇聚于PINK1/Parkin信号通路的激活,促进受损线粒体的清除。这一共性特征揭示了中医药多成分、多靶点调控作用的汇聚效应。在个性层面,不同中药成分展现出独特优势:如人参皂苷Rg₁具有优异的血脑屏障穿透性;而中药复方(如六味地黄丸、补肾健脑方等)则通过成分间协同作用,在调控线粒体自噬的同时兼顾神经炎症、血管保护等多重效应。

通过总结发现,在中药方面,靶向PINK1/Parkin信号通路的化合物在NDDs中被证实可激活有益的线粒体自噬,清除错误折叠蛋白(如A β 、 α -Syn)和功能失调的线粒体,从而改善神经元存活和认知运动功能。然而,这些研究目前多集中于临床前阶段,其向临床转化的有效性和安全性仍需大量实验验证。在中医药方面,中医认为NDDs属“髓海不足”“元神失养”之本虚,兼夹“痰浊”“瘀血”之标实。诸多具有补肾填精、化痰开窍、活血通络功效的中药单体(如人参皂苷)及复方,被证实可通过多靶点、多通路的方式协同调控PINK1/Parkin介导的线粒体自噬,这与NDDs的复杂病机高度契合,展现了中医药整体调节的优势。然而,线粒体自噬在NDDs中的作用具有显著的双刃剑效应。适度的线粒体自噬有助于清除损伤源,维持细胞内环境稳定;但过度或功能失调的线粒体自噬反而会导致能量危机并引发程序性细胞死亡,加速疾病进程。这种作用的双重性决定了干预时必须精准把握调控的水平和时机。目前大多数研究仅针对疾病的某一阶段进行静态干预,而贯穿NDDs发生发展全过程的动态调控研究仍较为缺乏,其具体作用靶点和网络机制仍需结合蛋白质组学、代谢组学等现代技术进行系统性阐释。

针对这些挑战,笔者提出以下具体研究建议:首先,建议采用化学蛋白质组学技术直接鉴定中药活性成分与PINK1/Parkin信号通路相关蛋白的相互作用靶点,从“相关”研究迈向“因果”验证。其次,建立患者来源诱导多能干细胞(iPSC)诱导的神经元及脑类器官模型,结合中医证候生物学标志物,构建“病-证结合”的研究体系,在更接近人体的模型中进行中药干预评价。第三,开发可实时监测线粒体自噬动态过程的生物传感器及成像技术,精准界定不同疾病阶段的最佳干预时间窗。最后,推动高质量临床研究,建立融合分子影像(监测脑内线粒体功能)、体液生物标志物(检测线粒体自噬相关指标)和中医证候量表在内的多维疗效评价体系。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NDDs方面取得一定进展,随着机制研究的逐步完善,可以解析中医药调控PINK1/Parkin信号通路的共性规律与个性特征,并采用前沿技术解决当前研究的瓶颈问题,PINK1/Parkin信号通路将在未来成为NDDs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] 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.
- [2] MEISSNER C, LORENZ H, HEHN B, et al. Intramembrane protease PARL defines a negative regulator of PINK1- and PARK2/Parkin-dependent mitophagy[J]. Autophagy, 2015, 11(9): 1484-1498.
- [3] CORNELISSEN T, HADDAD D, WAUTERS F, et al. The deubiquitinase USP15 antagonizes Parkin-mediated mitochondrial ubiquitination and mitophagy[J]. Hum Mol Genet, 2014, 23(19): 5227-5242.
- [4] OH C K, SULTAN A, PLATZER J, et al. S-Nitrosylation of PINK1 attenuates PINK1/Parkin-dependent mitophagy in hiPSC-based Parkinson's disease models[J]. Cell Rep, 2017, 21(8): 2171-2182.
- [5] FRUHWÜRT H, ZETTERBERG H, PALUDAN S R. Microglia and amyloid plaque formation in Alzheimer's disease: Evidence, possible mechanisms, and future challenges[J]. J Neuroimmunol, 2024, 390: 578342.
- [6] BARNES L L. Alzheimer disease in African American individuals: Increased incidence or not enough data? [J]. Nat Rev Neurol, 2022, 18(1): 56-62.
- [7] WARREN S L, MOUSTAFA A A. Functional magnetic resonance imaging, deep learning, and Alzheimer's disease: A systematic review[J]. J Neuroimaging, 2023, 33(1): 5-18.
- [8] OSSENKOPPELE R, VAN DER KANT R, HANSSON O. Tau biomarkers in Alzheimer's disease: Towards implementation in clinical practice and trials[J]. Lancet Neurol, 2022, 21(8): 726-734.
- [9] LIU L, BAI F, SONG H, et al. Upregulation of TIPE1 in tubular epithelial cell aggravates diabetic nephropathy by disrupting PHB2 mediated mitophagy[J]. Redox Biol, 2022, 501: 02260.
- [10] NIXON R A. The role of autophagy in neurodegenerative disease[J]. Nat Med, 2013, 19(8): 983-997.
- [11] LUO Y, ZHANG L, SU N, et al. YME1L-mediated mitophagy protects renal tubular cells against cellular senescence under diabetic conditions[J]. Biol Res, 2024, 57(1): 10.
- [12] PALIKARAS K, LIONAKI E, TAVERNARAKIS N. Mechanisms of mitophagy in cellular homeostasis, physiology and pathology[J]. Nat Cell Biol, 2018, 20(9): 1013-1022.
- [13] LIN J, CHEN K, CHEN W, et al. Paradoxical mitophagy regulation by PINK1 and TUFM[J]. Mol Cell, 2020, 80(4): 607-620.
- [14] 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.
- [15] SHIMURA H, HATTORI N, KUBO S, et al. Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase[J]. Nat Genet, 2000, 25(3): 302-305.
- [16] SPRATT D E, WALDEN H, SHAW G S. RBR E3 ubiquitin ligases: New structures, new insights, new questions[J]. Biochem J, 2014, 458(3): 421-437.
- [17] RILEY B E, LOUGHEED J C, CALLAWAY K, et al. Structure and function of Parkin E3 ubiquitin ligase reveals aspects of RING and HECT ligases[J]. Nat Commun, 2013, 4: 1982.
- [18] HOSHINO A, WANG W J, WADA S, et al. The ADP/ATP translocase drives mitophagy independent of nucleotide exchange[J]. Nature, 2019, 575(7782): 375-379.
- [19] GUO Y, JIANG H, WANG M, et al. Metformin alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury aggravated by hyperglycemia via regulating AMPK/ULK1/PINK1/Parkin pathway-mediated mitophagy and apoptosis[J]. Chem Biol Interact, 2023, doi: 10. 1016/j. cbi. 2023. 110723.
- [20] LONGO M, BISHNU A, RISIGLIONE P, et al. Opposing roles for AMPK in regulating distinct mitophagy pathways[J]. Mol Cell, 2024, 84(22): 4350-4367.
- [21] KUMAR A, SHAHA C. SESN2 facilitates mitophagy by helping Parkin translocation through ULK1 mediated Beclin1 phosphorylation[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 615.
- [22] LIN Y, KOUMBA M H, QU S, et al. Blocking NFATc3 ameliorates azoxymethane/dextran sulfate sodium induced colitis-associated colorectal cancer in mice via the inhibition of inflammatory responses and epithelial-mesenchymal transition[J]. Cell Signal, 2020, 74: 109707.
- [23] GU Y Y, ZHAO X R, ZHANG N, et al. Mitochondrial dysfunction as a therapeutic strategy for neurodegenerative diseases: Current insights and future directions[J]. Ageing Res Rev, 2024, 102: 102577.
- [24] NGUYEN T N, PADMAN B S, LAZAROU M. Deciphering the molecular signals of PINK1/parkin mitophagy[J]. Trends Cell Biol, 2016, 26(10): 733-744.
- [25] DEAS E, WOOD N W, PLUN-FAVREAU H. Mitophagy and Parkinson's disease: The PINK1-parkin link[J]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1813(4): 623-633.
- [26] PRADEEPKIRAN J A, REDDY P H. Defective mitophagy in Alzheimer's disease[J]. Ageing Res Rev, 2020, 64: 101191.
- [27] MOSCONI L. Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. FDG-PET studies in MCI and AD[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2005, 32(4): 486-510.
- [28] HOU Y, CHU X, PARK J H, et al. Urolithin A improves Alzheimer's disease cognition and restores mitophagy and lysosomal functions[J]. Alzheimers Dement, 2024, 20(6): 4212-4233.
- [29] CEN X, CHEN Y, XU X, et al. Pharmacological targeting of MCL-1 promotes mitophagy and improves disease pathologies in an Alzheimer's disease mouse model[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 5731.
- [30] FANG E F, HOU Y, PALIKARAS K, et al. Mitophagy inhibits amyloid- β and tau pathology and reverses cognitive deficits in models of Alzheimer's disease[J]. Nat Neurosci, 2019, 22(3): 401-412.
- [31] ZHOU Y, ZHAO Q, ZHANG Y, et al. A new andrographolide derivative ADA targeting SIRT3-FoxO3a signaling mitigates cognitive impairment by activating mitophagy and inhibiting neuroinflammation in ApoE4 mice[J]. Phytomedicine, 2024, 124: 155298.
- [32] WANG B, ABRAHAM N, GAO G, et al. Dysregulation of autophagy and mitochondrial function in Parkinson's disease

- [J]. Transl Neurodegener, 2016, 5: 19.
- [33] WANG Y, LIU N, LU B. Mechanisms and roles of mitophagy in neurodegenerative diseases[J]. CNS Neurosci Ther, 2019, 25(7): 859-875.
- [34] CHEN M L, WU R M. LRRK 2 gene mutations in the pathophysiology of the ROCO domain and therapeutic targets for Parkinson's disease: A review [J]. J Biomed Sci, 2018, 25(1): 52.
- [35] IMAIZUMI Y, OKADA Y, AKAMATSU W, et al. Mitochondrial dysfunction associated with increased oxidative stress and α -synuclein accumulation in PARK2 iPSC-derived neurons and postmortem brain tissue [J]. Mol Brain, 2012, 5: 35.
- [36] DE LA MA M, COTÁN D, OROPESA-ÁVILA M, et al. Pharmacological chaperones and coenzyme Q10 treatment improves mutant β -glucocerebrosidase activity and mitochondrial function in neuronopathic forms of gaucher disease [J]. Sci Rep, 2015, 5: 10903.
- [37] BONIFATI V, RIZZU P, VAN M J, et al. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism [J]. Science, 2003, 299(5604): 256-259.
- [38] LAZAROU M, SLITER D A, KANE L A, et al. The ubiquitin kinase PINK1 recruits autophagy receptors to induce mitophagy [J]. Nature, 2015, 524(7565): 309-314.
- [39] SHIRENDEB U P, CALKINS M J, MANCZAK M, et al. Mutant huntingtin's interaction with mitochondrial protein Drp1 impairs mitochondrial biogenesis and causes defective axonal transport and synaptic degeneration in Huntington's disease [J]. Hum Mol Genet, 2012, 21(2): 406-420.
- [40] BROWNE S E, BOWLING A C, MACGARVEY U, et al. Oxidative damage and metabolic dysfunction in Huntington's disease: Selective vulnerability of the basal ganglia [J]. Ann Neurol, 1997, 41(5): 646-653.
- [41] KHALIL B, EL FISSI N, AOUANE A, et al. PINK1-induced mitophagy promotes neuroprotection in Huntington's disease [J]. Cell Death Dis, 2015, 6(1): e1617.
- [42] KNIPPENBERG S, SIPOS J, THAU-HABERMANN N, et al. Altered expression of DJ-1 and PINK1 in sporadic ALS and in the SOD1 (G93A) ALS mouse model [J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2013, 72(11): 1052-1061.
- [43] PALOMO G M, GRANATIERO V, KAWAMATA H, et al. Parkin is a disease modifier in the mutant SOD1 mouse model of ALS [J]. EMBO Mol Med, 2018, doi: 10.15252/emmm.201808888.
- [44] SUN X, DUAN Y, QIN C, et al. Distinct multilevel misregulations of Parkin and PINK1 revealed in cell and animal models of TDP-43 proteinopathy [J]. Cell Death Dis, 2018, 9(10): 953.
- [45] 王凤鸣, 周丽琴, 刘吉鸿, 等. 人参皂苷在阿尔茨海默病治疗中的研究进展 [J]. 赣南医科大学学报, 2025, 45(1): 25-29.
- WANG F M, ZHOU L Q, LIU J H, et al. Research progress of ginsenosides in the treatment of Alzheimer's disease [J]. J Gannan Med Univ, 2025, 45(1): 25-29.
- [46] LI H M, JIANG Y X, HUANG P L, et al. Ginsenoside Rg₁ protects PC12 cells against A β -induced injury through promotion of mitophagy by PINK1/parkin activation [J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(2): 484-491.
- [47] 曹国琼, 过利敏, 张海静, 等. 三七皂苷类成分治疗阿尔茨海默病研究进展 [J]. 中成药, 2016, 38(12): 2647-2651.
- CAO G Q, GUO L M, ZHANG G J, et al. Research progress in the treatment of Alzheimer's disease with *Panax notoginseng* saponins [J]. Chin Tradit Pat Med, 2016, 38(12): 2647-2651.
- [48] 林珍梅. 三七总皂苷调节氧化应激-线粒体自噬治疗AD的机制研究 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2018.
- LIN Z M. Mechanism of Sanqi saponins regulating oxidative stress mitochondrial autophagy in the treatment of Alzheimer's disease [D]. Nanning: Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, 2018.
- [49] 张运辉, 杨梦琳. 淫羊藿、远志及其有效成分干预阿尔茨海默病发病机制研究概况 [J]. 亚太传统医药, 2019, 15(7): 187-189.
- ZHANG Y H, YANG M L. Overview of the research on the intervention of *Epimedium*, *Fargesia* and their active ingredients in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. Asia Pac Tradit Med, 2019, 15(7): 187-189.
- [50] 陆晓华, 金桂芳, 余河汉, 等. 基于PINK1/Parkin信号通路研究细叶远志皂苷对AD模型小鼠脑组织线粒体自噬的影响 [J]. 中国药房, 2021, 32(22): 2748-2754.
- LU X H, JIN G F, YU H H, et al. Study on the effect of saponins from *Ganoderma lucidum* on mitochondrial autophagy in brain tissue of AD model mice based on PINK1/Parkin signaling pathway [J]. J China Pharm, 2021, 32(22): 2748-2754.
- [51] 刘逸宇, 杜江伟, 屈春慧, 等. 延龄草属植物化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中国现代中药, 2024, 26(5): 889-902.
- LIU Y Y, DU J W, QU C H, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of plants in the genus *Yanling* grass [J]. Chin J Mod Tradit Chin Med, 2024, 26(5): 889-902.
- [52] 王刚, 谢雅, 杨丽君, 等. 延龄草总皂苷对D-gal诱导的衰老大鼠认知功能及线粒体自噬的影响 [J]. 中国药理学通报, 2023, 39(2): 380-386.
- WANG G, XIE Y, YANG L J, et al. The effect of total saponins from *Herba Trillium* on cognitive function and mitochondrial autophagy in D-gal-induced aging rats [J]. Chin Pharmacol Bull, 2023, 39(2): 380-386.
- [53] XU C, WU Y, TANG L, et al. Protective effect of cistanoside A on dopaminergic neurons in Parkinson's disease via mitophagy [J]. Biotechnol Appl Biochem, 2023, 70(1): 268-280.
- [54] LI W, DENG R, JING X, et al. Acteoside ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis through inhibiting peroxynitrite-mediated mitophagy activation [J]. Free Radic Biol Med, 2020, 146: 79-91.
- [55] 木塔力甫·艾买提, 伊木然江·苏布哈提, 伊力亚尔·尼加提, 等. 毛蕊花糖苷通过调节线粒体自噬保护帕金森病神经细胞的作用研究 [J]. 现代医药卫生, 2023, 39(16): 2715-2720.
- MUTALIFU A, IMURANJIANG S, ILYAR N, et al. Study on

- the protective effect of verbascoside on Parkinson's disease neurons by regulating mitochondrial autophagy [J]. *Mod Med Health*, 2023, 39(16): 2715-2720.
- [56] 胡樱,甘禹鑫,贾慧萍,等. 红景天化学成分及药理活性研究进展[J]. *青海草业*, 2021, 30(2): 53-56.
- HU Y, GAN Y X, JIA H P, et al. Research progress on chemical components and pharmacological activities of *Rhodiola rosea* [J]. *Qinghai Prataculture*, 2021, 30(2): 53-56.
- [57] 李春曼,房硕,刘荣,等. 红景天苷对帕金森小鼠的神经保护作用及机制研究[J]. *解剖科学进展*, 2023, 29(3): 260-263.
- LI C M, FANG S, LIU R, et al. The neuroprotective effect and mechanism of salidroside on Parkinson's mice [J]. *Prog Anat Sci*, 2023, 29(3): 260-263.
- [58] BJØRKLUND G, DADAR M, CHIRUMBOLO S, et al. Flavonoids as detoxifying and pro-survival agents: What's new? [J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 110: 240-250.
- [59] 廖忠,廖伟健,赖国利,等. 漆黄素抑制小胶质细胞 NLRP3 炎症小体活化解缓脓毒症后认知功能损害的研究[J]. *天津医药*, 2024, 52(10): 1025-1030.
- LIAO Z, LIAO W J, LAI G L, et al. Study on the inhibition of NLRP3 inflammasome activation in microglia by quercetin and alleviation of cognitive impairment after sepsis [J]. *Tianjin Med J*, 2024, 52(10): 1025-1030.
- [60] 黄云飞,刘玲,袁芳. 琐琐葡萄总黄酮对 $A\beta_{25-35}$ 诱导 PC12 细胞 Bax 表达的影响[J]. *时珍国医国药*, 2015, 26(9): 2064-2066.
- HUANG Y F, LIU L, YUAN F. The effect of total flavonoids from Zosuo grapes on Bax expression induced by $A\beta_{25-35}$ in PC12 cells [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2015, 26(9): 2064-2066.
- [61] 张鹏. 琐琐葡萄总黄酮调控阿尔兹海默病自噬的机制研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2023.
- ZHANG P. Study on the mechanism of total flavonoids from Zosuo grape regulating autophagy in Alzheimer's disease [D]. Urumqi: Xinjiang Medical University, 2023.
- [62] TSAI R T, TSAI C W, LIU S P, et al. Maackiain ameliorates 6-Hydroxydopamine and SNCA Pathologies by modulating the PINK1/Parkin pathway in models of Parkinson's disease in *Caenorhabditis elegans* and the SH-SY5Y cell line [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4455.
- [63] WANG Z, CUI J, LI D, et al. Morin exhibits a neuroprotective effect in MPTP-induced Parkinson's disease model via TFEB/AMPK-mediated mitophagy [J]. *Phytomedicine*, 2023, 116: 154866.
- [64] COSTA L G, GARRICK J M, ROQUÈ P J, et al. Mechanisms of neuroprotection by quercetin: Counteracting oxidative stress and more [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, doi: 10.1155/2016/2986796.
- [65] WANG W W, HAN R, HE H J, et al. Administration of quercetin improves mitochondria quality control and protects the neurons in 6-OHDA-lesioned Parkinson's disease models [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(8): 11738-11751.
- [66] D'AMICO D, ANDREUX P A, VALDÉS P, et al. Impact of the natural compound urolithin A on health, disease, and aging [J]. *Trends Mol Med*, 2021, 27(7): 687-699.
- [67] 马倩. UA 通过 AMPK- α 途径上调小胶质细胞内线粒体自噬并抑制 LPS 诱导的炎症反应[D]. 南宁: 广西医科大学, 2022.
- MA Q. UA upregulates mitochondrial autophagy in microglia through AMPK- α pathway and inhibits LPS induced inflammatory response [D]. Nanning: Guangxi Medical University, 2022.
- [68] 王训翠,朱国旗,赖桂华,等. 丹皮酚对 MPP⁺ 诱导的 SH-SY5Y 细胞线粒体自噬和死亡的保护作用[J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(12): 1655-1661.
- WANG X C, ZHU G Q, LAI G H, et al. Protective effects of paeonol on MPP⁺-induced mitochondrial autophagy and death in SH-SY5Y cells [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2018, 34(12): 1655-1661.
- [69] 邹新,产柳佳,易冰,等. 枸杞化学成分及其药理作用研究[J]. *湖北农业科学*, 2022, 61(18): 120-130.
- ZOU X, CHAN L J, YI B, et al. Research on the chemical components and pharmacological effects of Goji berry [J]. *Hubei Agric Sci*, 2022, 61(18): 120-130.
- [70] 苏琴,贾思玮,郭敏芳,等. 枸杞多糖干预 β -淀粉样蛋白 1-42 诱导 SH-SY5Y 细胞损伤: 线粒体自噬的保护作用[J]. *中国组织工程研究*, 2025, 29(31): 6688-6696.
- SU Q, JIA S W, GUO M F, et al. *Lycium barbarum* polysaccharides intervene in β -amyloid protein 1-42 induced SH-SY5Y cell damage: Protective effect of mitochondrial autophagy [J]. *Chin J Tissue Eng*, 2025, 29(31): 6688-6696.
- [71] 杨珊,赵暖暖,杨鑫,等. 人参活性成分及药理作用研究进展[J]. *中医药导报*, 2023, 29(1): 105-107, 116.
- YANG S, ZHAO N N, YANG X, et al. Research progress on active ingredients and pharmacological effects of ginseng [J]. *Guide J Tradit Chin Med*, 2023, 29(1): 105-107, 116.
- [72] 李金梦. 人参多糖 GP4 的制备及其抑制 β -淀粉样蛋白异常聚集的作用机制研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2024.
- LI J M. Preparation of ginseng polysaccharide GP4 and its mechanism of inhibiting abnormal aggregation of β -amyloid protein [D]. Changchun: Changchun University of Traditional Chinese Medicine, 2024.
- [73] 郝野陆,牛文民. 石菖蒲挥发油用于中枢神经系统疾病防治研究进展[J]. *陕西中医药大学学报*, 2022, 45(2): 141-145.
- HAO Y L, NIU W M. Research progress on the use of volatile oil from *Acorus tatarinowii* for the prevention and treatment of central nervous system diseases [J]. *J Shaanxi Univ Tradit Chin Med*, 2022, 45(2): 141-145.
- [74] BALAKRISHNAN R, CHO D Y, KIM I S, et al. Molecular mechanisms and therapeutic potential of α - and β -asarone in the treatment of neurological disorders [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(2): 281.
- [75] 王南卜,王志芳,韩玉凤,等. β -细辛醚激活 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬改善 APP/PS1 小鼠认知和记忆功能障碍的研究[J]. *湖南中医药大学学报*, 2021, 41(8): 1178-1187.
- WANG N B, WANG Z F, HAN Y F, et al. Study on the improvement of cognitive and memory dysfunction in APP/PS1 mice by activating PINK1/Parkin mediated mitochondrial autophagy with β -asarone [J]. *J Hunan Univ Tradit Chin Med*, 2021, 41(8): 1178-1187.

- [76] REN Z L, WANG C D, WANG T, et al. *Ganoderma lucidum* extract ameliorates MPTP-induced parkinsonism and protects dopaminergic neurons from oxidative stress via regulating mitochondrial function, autophagy, and apoptosis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(4): 441-450.
- [77] BURGOS R A, ALARCÓN P, QUIROGA J, et al. Andrographolide, an anti-inflammatory multitarget drug: All roads lead to cellular metabolism [J]. *Molecules*, 2020, doi: 10.3390/molecules26010005.
- [78] 王辉,任秀君,谭小宇. 穿心莲内酯通过诱导线粒体自噬对实验性帕金森病小鼠改善作用研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2022, 21(2): 117-122.
WANG H, REN X J, TAN X Y. Study on the improvement effect of Chuanxinlian lactone on experimental Parkinson's disease mice by inducing mitochondrial autophagy [J]. *J Clin Exp Med*, 2022, 21(2): 117-122.
- [79] 王宁,杨兆祥,杨生元. 灯盏细辛研究开发的回顾和展望 [J]. *云南中医中药杂志*, 2012, 33(5): 69-72.
WANG N, YANG Z X, YANG S Y. Review and prospect of the research and development of Dengzhan Xixin [J]. *Yunnan J Tradit Chin Med*, 2012, 33(5): 69-72.
- [80] 谢安然,韦玮,郝二伟,等. 灯盏细辛及其制剂联合用药的研究进展 [J]. *华西药学杂志*, 2022, 37(3): 345-348.
XIE A R, WEI W, HAO E W, et al. Research progress on the combination therapy of *Scutellaria baicalensis* and its preparations [J]. *West China J Pharm Sci*, 2022, 37(3): 345-348.
- [81] 普元柱,陈海丰,王欣怡,等. 灯盏细辛总咖啡酰奎宁酸激活 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬改善 AD 认知损伤和线粒体功能障碍 [J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(14): 3969-3979.
PU Y Z, CHEN H F, WANG X Y, et al. The activation of PINK1/Parkin mediated mitochondrial autophagy by total caffeoylquinic acid from *Scutellaria baicalensis* improves cognitive impairment and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease [J]. *China J Chin Mater Med*, 2025, 50(14): 3969-3979.
- [82] GUO Z, ZHAO F, CHEN H, et al. Heat treatments of peptides from oyster (*Crassostrea gigas*) and the impact on their digestibility and angiotensin I converting enzyme inhibitory activity [J]. *Food Sci Biotechnol*, 2020, 29(7): 961-967.
- [83] 黄硕涵. 有氧运动联合牡蛎肽通过改善 PFC 的线粒体自噬异常预防 AD 的形成 [D]. 扬州:扬州大学, 2024.
HUANG S H. Aerobic exercise combined with oyster peptides prevents the formation of Alzheimer's disease by improving mitochondrial autophagy abnormalities in PFC [D]. Yangzhou: Yangzhou University, 2024.
- [84] 江勋,彭婷婷,周峰. 高效液相色谱法同时检测安神补脑胶囊中 2,3,5,4'-四羟基二苯乙烷-2-O- β -D 葡萄糖苷和淫羊藿苷含量 [J]. *中国药业*, 2020, 29(23): 63-66.
JIANG X, PENG T T, ZHOU F. Simultaneous detection of 2, 3, 5, 4'- tetrahydroxystilbene-2-O- β -D-glucoside and icariin content in Anshen Bu Nao capsules by high-performance liquid chromatography [J]. *China Pharm*, 2020, 29(23): 63-66.
- [85] JIANG D Q, ZANG Q M, JIANG L L, et al. SIRT3 expression alleviates microglia activation-induced dopaminergic neuron injury through the mitochondrial pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2022, 24(5): 662.
- [86] KAVITHA M, NATARAJ J, ESSA M M, et al. Mangiferin attenuates MPTP induced dopaminergic neurodegeneration and improves motor impairment, redox balance and Bcl-2/Bax expression in experimental Parkinson's disease mice [J]. *Chem Biol Interact*, 2013, 206(2): 239-247.
- [87] 冯思同. 知母宁影响 PD 线粒体自噬的研究及中医药治疗 PD 伴抑郁的系统评价 [D]. 北京:北京中医药大学, 2021.
FENG S T. Study on the effect of Zhimu Ning on mitochondrial autophagy in PD and systematic review of traditional Chinese medicine treatment for PD with depression [D]. Beijing: Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [88] ZHI Y, JIN Y, PAN L, et al. Schisandrin A ameliorates MPTP-induced Parkinson's disease in a mouse model via regulation of brain autophagy [J]. *Arch Pharm Res*, 2019, 42(11): 1012-1020.
- [89] 张伟. 高效液相色谱-质谱法联合分析牛黄解毒片中抑菌物质黄芩苷、甘草苷 [J]. *化学分析计量*, 2023, 32(10): 26-30, 34.
ZHANG W. Combined analysis of antibacterial substances baicalin and glycyrrhizin in Niu Huang Jie Du tablets by high performance liquid chromatography tube disk method [J]. *Chem Anal Meterage*, 2023, 32(10): 26-30, 34.
- [90] REN Q, JIANG X, PAUDEL Y N, et al. Co-treatment with natural HMGB1 inhibitor Glycyrrhizin exerts neuroprotection and reverses Parkinson's disease like pathology in Zebrafish [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 292: 115234.
- [91] KUJAWSKA M, JODYNIS-LIEBERT J. Polyphenols in Parkinson's disease: A systematic review of *in vivo* studies [J]. *Nutrients*, 2018, 10(5): 642.
- [92] LIU X, LIU W, WANG C, et al. Silibinin attenuates motor dysfunction in a mouse model of Parkinson's disease by suppression of oxidative stress and neuroinflammation along with promotion of mitophagy [J]. *Physiol Behav*, 2021, 239: 113510.
- [93] LEE I J, CHAO C Y, YANG Y C, et al. Huang Lian Jie Du Tang attenuates paraquat-induced mitophagy in human SH-SY5Y cells: A traditional decoction with a novel therapeutic potential in treating Parkinson's disease [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 134: 111170.
- [94] 徐成成,陆艳,唐莉莉,等. 温肾养肝汤对 MPTP 所致帕金森病多巴胺能神经元损伤保护的分子机制研究 [J]. *南京中医药大学学报*, 2022, 38(2): 122-128.
XU C C, LU Y, TANG L L, et al. Molecular mechanism study of Wen Shen Yang Gan Tang in protecting dopaminergic neurons from MPTP induced Parkinson's disease [J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2022, 38(2): 122-128.
- [95] 张运辉,杨梦琳,周小青,等. 基于网络药理学和实验验证探讨黄芪散治疗阿尔茨海默病的作用机制 [J]. *天然产物研究与开发*, 2022, 34(12): 2119-2129.
ZHANG Y H, YANG M L, ZHOU X Q, et al. Exploring the mechanism of Huangqi San in treating Alzheimer's disease

- based on network pharmacology and experimental verification [J]. *Nat Prod Res Dev*, 2022, 34(12): 2119-2129
- [96] 赵梓婷, 伍大华, 张秀丽, 等. 滋肾活血方对2-VO模型大鼠海马CA1区线粒体自噬的调节及神经元再生的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(20): 45-52.
- ZHAO X T, WU D H, ZHANG X L, et al. The regulation of mitochondrial autophagy and neuronal regeneration in the hippocampal CA1 region of 2-VO model rats by Zishen Huoxue formula [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2022, 28(20): 45-52.
- [97] 王小燕, 谭子虎, 喻小明, 等. 基于NLRP3/ASC/Caspase-1通路探讨加減薯蓣丸对APP/PS1痴呆小鼠神经炎症的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(3): 8-14.
- WANG X Y, TAN Z H, YU X M, et al. Exploring the effect of modified yam pills on neuroinflammation in APP/PS1 dementia mice based on the NLRP3/ASC/Caspase-1 pathway [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2021, 27(3): 8-14.
- [98] 周剑杰, 谭子虎, 杨哲, 等. 加減薯蓣丸介导线粒体自噬改善APP/PS1小鼠氧化应激损伤及学习记忆能力[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(6): 43-53.
- ZHOU J J, TAN Z H, YANG Z, et al. Modified Dioscorea pill mediates mitochondrial autophagy to improve oxidative stress damage and learning and memory abilities in APP/PS1 mice [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2022, 28(6): 43-53.
- [99] 谭令, 付长庚, 邓秘, 等. 活血解毒中药配伍对缺氧/复氧诱导H9C2心肌细胞自噬损伤的保护机制[J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(11): 1620-1627.
- TAN L, FU C G, DENG M, et al. The protective mechanism of the combination of traditional Chinese medicine for promoting blood circulation and detoxification on autophagic injury induced by hypoxia/reoxygenation in H9C2 cardiomyocytes [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2021, 37(11): 1620-1627.
- [100] 孙妍华, 季敬, 彭娇, 等. 基于PINK1-Parkin线粒体自噬通路探讨海昆肾喜含药血清对N2a/APP695细胞的神经保护作用[J]. *中国药理学通报*, 2024, 40(3): 461-468.
- SUN Y H, JI J, PENG J, et al. Exploring the neuroprotective effect of Haikun Shenxi drug containing serum on N2a/APP695 cells based on PINK1 Parkin mitochondrial autophagy pathway [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2024, 40(3): 461-468.
- [101] 黄桥生, 徐止浩. 补肾健脑方联合奥氮平治疗精神行为障碍老年痴呆疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(24): 2701-2703, 2713.
- HUANG Q S, XU Z H. Observation on the therapeutic effect of Bushen Jiannao formula combined with Olanzapine in the treatment of elderly dementia with mental and behavioral disorders [J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med*, 2019, 28(24): 2701-2703, 2713.
- [102] 刘永惠, 李少为, 郑清莲. 补肾健脑方对血管性痴呆大鼠皮质和海马脑血流量及乙酰胆碱含量的影响[J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2011, 32(4): 512-515, 522.
- LIU Y H, LI S W, ZHENG Q L. The effect of kidney tonifying and brain strengthening formula on cortical and hippocampal cerebral blood flow and acetylcholine content in vascular dementia rats [J]. *J Xi'an Jiaotong Univ Med Sci*, 2011, 32(4): 512-515, 522.
- [103] 何志华. 补肾健脑汤调控线粒体自噬改善APP/PS1小鼠认知功能的机制研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2024.
- HE Z H. Mechanism study on the regulation of mitochondrial autophagy and improvement of cognitive function in APP/PS1 mice by Bushen Jiannao Tang [D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2024.
- [104] 康凯. 癫痫清颗粒对阿尔茨海默病模型小鼠Tau蛋白磷酸化及 $A\beta$ 产生的影响[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2017.
- KANG K. The effect of epileptic clear granules on Tau protein phosphorylation and $A\beta$ production in Alzheimer's disease model mice [D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2017.
- [105] 齐越, 贾冬, 张艳军, 等. 癫痫清颗粒介导线粒体自噬对P301S小鼠Tau蛋白的影响[J]. *中国药房*, 2023, 34(14): 1712-1718.
- QI Y, JIA D, ZHANG Y J, et al. The effect of epileptic clear granules mediated mitochondrial autophagy on Tau protein in P301S mice [J]. *China Pharm*, 2023, 34(14): 1712-1718.
- [106] 宋祯彦, 夏小芳, 王玉珂, 等. 当归芍药散通过调控NLRP3/Caspase-1信号通路抑制AD大鼠神经炎症的作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(19): 1-8.
- SONG Z Y, XIA X F, WANG Y K, et al. The inhibitory effect of Danggui Shaoyao San on neuroinflammation in AD rats by regulating the NLRP3/Caspase-1 signaling pathway [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2021, 27(19): 1-8.
- [107] 杨苗, 于文静, 贺春香, 等. 基于PINK1-Parkin介导的线粒体自噬研究当归芍药散对AD大鼠的影响[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(2): 534-541.
- YANG M, YU W J, HE C X, et al. He Chunxiang, et al. Study on the effect of Danggui Shaoyao San on AD rats based on PINK1 Parkin mediated mitochondrial autophagy [J]. *China J Chin Mater Med*, 2023, 48(2): 534-541.
- [108] 张帅. 健脑益智方治疗阿尔茨海默病的临床研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2018.
- ZHANG S. Clinical study on the treatment of Alzheimer's disease with Jiannao Yizhi formula [D]. Beijing: Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine, 2018.
- [109] 刘南阳, 李浩. 健脑益智方调控线粒体自噬改善APP/PS1转基因小鼠认知功能[J]. *光明中医*, 2024, 39(17): 3452-3455.
- LIU N Y, LI H. Jiannao Yizhi Fang regulates mitochondrial autophagy to improve cognitive function in APP/PS1 transgenic mice [J]. *Guangming J Chin Med*, 2024, 39(17): 3452-3455.
- [110] 丁蕊. 六味地黄丸通过Sirt3/FoxO3a通路调节线粒体自噬防治早期AD的机制研究[D]. 郑州: 河南中医药大学, 2023.
- DING R. Mechanism study of Liuwai Dihuang pill regulating mitochondrial autophagy through Sirt3/FoxO3a pathway in the prevention and treatment of early Alzheimer's disease [D]. Zhengzhou: Henan University of Traditional Chinese Medicine, 2023.

[责任编辑 孙丛丛]