

# 线粒体自噬在临床疾病中的作用及中药对其影响的研究进展

马洪月<sup>1</sup>, 宋琳<sup>2\*</sup>, 朴钟源<sup>3</sup>, 白晓蕾<sup>1</sup>, 楚魏<sup>1</sup>, 郑远武<sup>2</sup>

(1. 黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040; 2. 惠州学院 生命科学学院, 广东惠州 516007;  
3. 惠州市第三人民医院/广州医科大学附属惠州医院, 广东惠州 516002)

**[摘要]** 线粒体自噬是清除细胞质中功能失调的线粒体,从而维持线粒体功能的完整性和细胞稳态的自噬方式。线粒体自噬是一个复杂的生理过程,能够维持线粒体质量和数量的平衡,在饥饿及恶劣条件下维持细胞生存,并具有维持细胞内环境稳定等功能。其分子机制涉及多种蛋白,许多因素可引发线粒体自噬,如饥饿、氧化胁迫、低氧、去极化、其他各种胁迫等,未折叠蛋白的积累也可诱发线粒体自噬。近年来,作为研究热点,线粒体形态和功能的异常与多种疾病的发生密切相关,线粒体自噬与临床疾病发病机制相关研究越来越受到重视,例如肿瘤、心血管系统疾病、肝脏疾病、神经系统疾病和糖代谢紊乱等疾病。人们发现调节线粒体自噬或许成为一些疾病治疗新的方向。同时临床研究人员对中医药重视程度逐渐升高,随着研究的不断深入发现中药在调节线粒体自噬中有一定价值。就线粒体自噬在相关疾病的发病机制及中药对其影响的研究中发现,目前中药调控肿瘤、心血管系统疾病及神经系统疾病线粒体自噬报道相对较多,但在线粒体自噬作用机制,线粒体自噬平衡及中药对线粒体自噬激活或抑制的作用差异仍存在疑问。调控线粒体自噬已成为中药防治疾病新的研究靶向策略。该文分析汇总近年来国内外文献,为中药对线粒体自噬调控研究提供参考资料,可为后续中药在线粒体自噬方面的研究提供思路。

**[关键词]** 线粒体自噬; 中药; 自噬; 信号通路

**[中图分类号]** R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)19-0250-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20221003

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220318.1010.002.html>

**[网络出版日期]** 2022-03-19 12:18

## Effect of Mitochondrial Autophagy in Clinical Diseases and Intervention by Chinese Medicine: A Review

MA Hongyue<sup>1</sup>, SONG Lin<sup>2\*</sup>, PIAO Zhongyuan<sup>3</sup>, BAI Xiaolei<sup>1</sup>, CHU Wei<sup>1</sup>, ZHENG Yuanwu<sup>2</sup>

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China;

2. School of Life Science, Huizhou University, Huizhou 516007, China;

3. Huizhou Third People's Hospital Affiliated to Guangzhou Medical University, Huizhou 516002, China)

**[Abstract]** Mitochondrial autophagy is a process to clear dysfunctional mitochondria in the cytoplasm to maintain the integrity of mitochondrial function and cell homeostasis. Mitochondrial autophagy is a complex physiological process, which can maintain the balance of mitochondrial quality and quantity, cell survival under starvation and harsh conditions, and the stability of the intracellular environment. Its molecular mechanism involves a variety of proteins. Many factors can induce mitochondrial autophagy, such as starvation, oxidative stress, hypoxia, depolarization, and other stresses. The accumulation of unfolded proteins can also induce mitochondrial autophagy. In recent years, as a research hotspot, the abnormality of mitochondrial morphology and function is closely related to the occurrence of a variety of diseases. The research on mitochondrial autophagy

**[收稿日期]** 2022-01-15

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81673860);广东省中医药管理局科研项目(20211402);广东省医学科学技术研究基金项目(B2020046);惠州市科技计划项目(20200401);国家级大学生创新创业训练计划项目(202010577007)

**[第一作者]** 马洪月,在读硕士,从事中医药防治痴呆机制研究,E-mail:2867063780@qq.com

**[通信作者]** \*宋琳,副教授,从事中医药防治痴呆机制研究,E-mail:drsonglin@163.com

and the pathogenesis of clinical diseases has attracted more attention, such as tumors, cardiovascular diseases, liver diseases, nervous system diseases, and glucose metabolism disorders. It has been found that regulating mitochondrial autophagy may inspire the treatment of some diseases. Meanwhile, clinical researchers have paid more attention to traditional Chinese medicine (TCM). As revealed by in-depth research, Chinese medicine has a certain value in regulating mitochondrial autophagy. The research on the pathogenesis of mitochondrial autophagy in related diseases and the intervention of Chinese medicine has found that there are many reports on the regulation of mitochondrial autophagy by Chinese medicine in tumors, cardiovascular diseases, and nervous system diseases. However, the mechanism of mitochondrial autophagy, the balance of mitochondrial autophagy, and the difference in the activation or inhibition of mitochondrial autophagy by Chinese medicine remain unclear. The regulation of mitochondrial autophagy has become a new research target strategy of Chinese medicine in the prevention and treatment of diseases. This paper reviewed the available literature in recent years to provide reference materials for the regulation of mitochondrial autophagy by Chinese medicine and ideas for the follow-up research of Chinese medicine in mitochondrial autophagy.

**[Keywords]** mitochondrial autophagy; Chinese medicine; autophagy; signaling pathways

自噬是真核生物中普遍存在的高度保守的分解代谢过程。有研究表明,自噬途径会选择性地降解特定的细胞材料,随着研究深入,线粒体自噬走入人们视线。线粒体是一种动态的细胞器,线粒体自噬,以线粒体为靶细胞器的自噬过程,是通过自噬体与自噬启动蛋白等相关因子共同作用来清除受损线粒体以维持生物体内线粒体的稳态,在维持细胞正常生命活动中起着重要的作用,被认为是保护神经元的关键要素<sup>[1-3]</sup>。在生理和病理条件下,线粒体质量控制系统积极地发挥作用,在蛋白质和细胞器水平保护线粒体免受应激和损伤。当线粒体发生损伤,线粒体通透性转换孔(mPTP)开放,线粒体外膜膜电位丢失,线粒体自噬开始<sup>[4]</sup>。线粒体钙摄取量下降会导致膜通透性改变。在线粒体自噬过程中,受损或多余的线粒体被“标记”,自噬小体包裹线粒体,并将其运送到溶酶体进行水解降解,完成线粒体自噬。

在研究中通常用微管相关蛋白1轻链3(LC3)和几个线粒体自噬受体作为线粒体自噬的标志<sup>[5]</sup>。在研究哺乳动物的线粒体自噬途径中巨自噬途径和线粒体质量控制蛋白Mieap介导途径比较被公认,其中巨自噬途径主要有磷酸酶及张力蛋白同源物诱导的蛋白激酶1(PINK1)/E3泛素连接酶(Parkin)介导途径和促凋亡蛋白NIX介导途径<sup>[6]</sup>。在发育过程中,NIX负责去除成熟红细胞中的线粒体,而Parkin和线粒体E3泛素蛋白连接酶1(MUL1)是小鼠受精后线粒体降解所必需的。PINK1和Parkin蛋白在线粒体聚拢分别表示线粒体自噬开始和线粒体自噬信号放大。线粒体受损后

会释放的活性氧(ROS)增加,进而引起细胞损伤,线粒体自噬可以及时将受损线粒体清除,从而线粒体的正常功能及数量。鉴于线粒体自噬在线粒体稳态和质量控制中的关键作用,线粒体功能障碍与许多病理条件相关就不足为奇了。在最近几年的研究中,人类各种疾病中线粒体吞噬过程的缺陷越来越明显。随后有研究发现中药在调节线粒体自噬干预疾病方面发挥的作用明显,本文以此为出发点,将近年来线粒体自噬在疾病中的作用以及中药对其影响的研究进展进行综述,以期对疾病治疗的研究提供新方向。

## 1 线粒体自噬与临床疾病

**1.1 线粒体自噬与肿瘤** 在众多研究中发现,线粒体自噬相关因子与肿瘤有密不可分的关联。如自噬受体中B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)/腺病毒E1B相互作用蛋白3(BNIP3)在乳腺癌肿瘤增殖和转移方面的抑制作用较为显著,被认为是测定乳腺癌发展趋势的关键标志,但也有研究提出异议,不同研究结果表明,化疗药物抵抗与线粒体自噬也有着千丝万缕的联系,线粒体自噬会促进肿瘤细胞存活<sup>[7]</sup>。受损线粒体会增加ROS的释放,ROS与肿瘤联系紧密,ROS会侵犯线粒体DNA进而作用氧化磷酸化进程,而大部分肿瘤组织都发现mtDNA突变<sup>[8]</sup>。从线粒体自噬与肿瘤关系的研究中可以发觉帕金森病(PD)蛋白2(PARK2)基因在众多癌症中不能如期发挥作用,并多次出现消失情况,提示PINK1/Parkin介导的线粒体自噬机制可能与肿瘤抑制有关<sup>[9]</sup>。肿瘤细胞较正常细胞不同的是,ROS大量产生和堆积致使他们需求更多线粒体代谢。研究发

现肿瘤诱发恶病质的动物模型的肌肉线粒体中线粒体自噬受到影响,其中丝裂融蛋白1(Mfn1)和丝裂融蛋白2(Mfn2)及裂殖1(FIS1)的mRNA表达均下降,线粒体形态也有所改变<sup>[10]</sup>。据文献说明,炎症信号与线粒体功能障碍有关,比如核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)、信号转导因子和转录激活因子3(STAT3)、母亲DPP同源物3(Smad3)的激活可导致线粒体一些功能下降,如呼吸功能、酶活性和腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)的产生<sup>[11-12]</sup>。PARK2编码的Parkin为肿瘤抑制因子之一,参与线粒体稳态调节,PARK2通过PINK1/Parkin介导的线粒体自噬抑制肺癌细胞生长<sup>[13]</sup>。

**1.2 线粒体自噬与心血管系统疾病** 线粒体功能受损会导致心脏功能损害,在心肌缺血再灌注(MIRI)阶段出现ROS增多、钙稳态失衡、白细胞汇集等,在该阶段过度激活的线粒体自噬容易引发许多正常细胞无辜死亡。因此,线粒体自噬对心血管疾病而言是一把双刃剑,在调控心肌细胞存活与死亡中发挥重要作用<sup>[14]</sup>。MIRI阶段线粒体自噬与心肌细胞的存亡关系密切,研究发现在该阶段抑制线粒体自噬可以保护心肌细胞<sup>[15]</sup>。王敏等<sup>[16]</sup>研究发现糖尿病心肌中线粒体出现结构及功能反常,线粒体糖脂代谢出现紊乱、产生ROS增加、线粒体分裂加剧等,最终出现心肌损伤。所以,及时将受损线粒体清除可以减轻糖尿病心肌损伤。研究发现适量的细胞自噬可以保护心肌,而过度自噬会出现正常线粒体损伤现象,导致心肌损伤,因此把控线粒体自噬对可以维持心肌细胞内环境的稳定。也有研究表明在糖尿病动物模型中,心肌线粒体中的氧化磷酸化功能减弱,ATP含量降低,心肌细胞舒缩供能下降,最终导致心肌功能障碍<sup>[17]</sup>。

有研究表明,在心力衰竭早期病生理观察中就存在线粒体功能障碍,及时改善线粒体障碍可以有效扭转心血管损伤。在小鼠心衰模型中,线粒体自噬会随着持续的超负荷应激增加,使用线粒体分裂抑制剂后,线粒体自噬明显降低,心肌纤维化沉积,心脏功能得到明显改善。研究表明,PINK1沉默或敲除的小鼠易受到再灌注损伤及压力负荷过载的影响而导致心力衰竭<sup>[18]</sup>。

**1.3 线粒体自噬与肝脏疾病** 研究发现线粒体自噬抑制剂哺乳动物不育系20样激酶1(Mst1)不仅可以抑制线粒体激活,还可以通过阻断腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)/PINK1信号通路,使Parkin蛋白表达下降,抑制线粒体自噬发生,但敲除Mst1后,非酒

精性脂肪性肝病情况减轻<sup>[19]</sup>。慢性四氯化碳暴露可以使乙醛脱氢酶(ALDH<sub>2</sub>)缺乏,ROS大量生成,线粒体自噬受到抑制,但与此同时肝损伤和肝纤维化病势加剧。Alda-1作为ALDH2的特殊激活剂可以通过激活线粒体自噬,有效改善肝纤维化<sup>[20]</sup>。研究发现肝细胞癌的发生与Parkin基因缺失,卵泡抑素上升,肝细胞抗凋亡有关<sup>[21]</sup>。研究证实Parkin为肝癌的一个抑癌基因,Parkin的表达高低在一定作用上会影响对肝癌患者生存时长,越低的Parkin表达意味着患者生存时间越短,反之同理<sup>[22]</sup>。在肝脏中,丙泊酚能够通过维护线粒体膜电位及线粒体呼吸链来减缓MIRI损伤<sup>[23]</sup>。线粒体自噬还能通过维持正常数目的线粒体的 $\beta$ 氧化的能力来阻止肝脏脂质堆积<sup>[24]</sup>。有研究证实酒精性肝损伤中的线粒体自噬水平略有提升,这是基于机体的自我保护,大幅度增强线粒体自噬水平可以扭转酒精对肝脏的损伤<sup>[25]</sup>。

**1.4 线粒体自噬与神经系统疾病** 线粒体损伤后会先发生Drp1介导的线粒体分裂,分裂后再进行线粒体自噬,而线粒体过度分裂会出现神经系统功能障碍和神经元损伤,重则发生神经退行性改变。线粒体自噬介导途径Parkin发生突变可引起PD。线粒体自噬被认为是包括PD在内的一些神经退行性疾病的主要治疗靶点<sup>[26]</sup>。在最近的研究发现,PINK1和Parkin可以清除受损的线粒体,从而预防炎症和神经变性,减轻PD的表型<sup>[27]</sup>。Drp1与 $\beta$ 淀粉样蛋白(A $\beta$ )相互作用后,线粒体形状、大小等发生变化,这些变化会对线粒体健康造成破坏,破坏神经元的突触功能,最后会造成认知和记忆功能受损导致阿尔茨海默病(AD)发生<sup>[28]</sup>。在近来研究结果中,与AD相关的临床样本或动物样本中线粒体自噬都明显降低;给予线粒体自噬诱导剂后,患者记忆功能明显恢复。文献报道,线粒体异常和突触功能障碍的存在是A $\beta$ 蛋白聚集或Tau磷酸化的起因<sup>[29-31]</sup>,且线粒体自噬途径受损可能导致AD的发生<sup>[32-33]</sup>。在一种新被发现的机制中,PINK1依赖性信号可通过激活自噬受体OPTN或NDP52,修复A $\beta$ 介导的线粒体功能障碍<sup>[34]</sup>。由于AD的发病机制复杂,导致目前还没有可治愈AD的药物或方法,因此明确该病的发病机制和研发有效的治疗药物已经成为医药界研究的难点与热点<sup>[35]</sup>。

根据“自由基衰老理论”各种组织得衰老都与自由基的积累有关,而ROS主要由线粒体产生。受损线粒体产生的活性氧比健康线粒体产生的多十



会降低线粒体膜电位、升高ROS。给予白藜芦醇后,膜电位升高,ROS下降,使用自噬阻断剂氯喹后,线粒体又呈现损伤现象。结果表明针对乙醇诱导肝脏损伤导致的脂质累积、ROS增多和线粒体损伤,白藜芦醇有明显改善功能。

**2.4 中药对神经系统疾病线粒体自噬的影响** 丁红群<sup>[54]</sup>研究发现积雪草酸和穿心莲内酯在预防AD及PD方面疗效显著,积雪草酸和穿心莲内酯都具有保护线粒体自噬的功能。积雪草酸具有保护线粒体功能和增加线粒体数目等功能,并对由叠氮化钠和Aβ<sub>1-42</sub>导致的受损神经细胞疗效显著。穿心莲内酯在保护线粒体,对抗氧化应激方面作用明显,预期对PD治疗很有前景。黄炎等<sup>[55]</sup>研究发现远志皂苷能明显地降低Aβ<sub>1-40</sub>诱发的神经元毒性,能够较好的保护线粒体结构与功能。研究显示控制在一定浓度范围内的丹皮酚显著降低氧化应激发生频率,稳固线粒体功能,改善PD神经功能<sup>[56-57]</sup>。丹皮酚能使1-甲基-4-苯基吡啶碘化物(MPP<sup>+</sup>)诱导的Parkin表达提高,减少线粒体自噬发生次数,改善线粒体功能,保护神经细胞<sup>[58]</sup>。红景天苷具有较强的神经保护作用,王松海等<sup>[59]</sup>在PD体内动物实验的研究中发现红景天苷可能通过激活线粒体自噬信号通路进而保护多巴胺能神经元,红景天苷具有明显抑制细胞内氧化应激激活的作用。

周勇等<sup>[60]</sup>研究发现给予模型小鼠淫羊藿苷后,小鼠皮层中自噬调控基因LC3 mRNA表达升高、p62 mRNA水平下降,同时小鼠海马皮层中自噬蛋白LC3 II、Parkin、Bnip3L表达水平也有升高,这说明淫羊藿苷可以激活小鼠皮层线粒体自噬的相关

基因和蛋白,具有抗脑衰老的作用。

研究发现,小续命汤可通过线粒体p53通路保护线粒体免受缺血性损伤,电镜显示缺血再灌注后线粒体肿胀或空泡化、嵴碎裂,线粒体自噬活性增强,但线粒体损伤减轻,嵴结构相对完整,小续命汤显著增加ATP含量,下调丙二醛(MDA)水平,提示小续命汤对线粒体功能可能也具有保护作用<sup>[61]</sup>。

**2.5 中药对糖代谢障碍线粒体自噬的影响** 张旭<sup>[62]</sup>在相关研究中发现加味大柴胡汤可以显著增加PINK1、Parkin和LC3 II的表达,降低p62水平,说明加味大柴胡汤可以通过PINK1/Parkin信号通路促进产生自噬小体,使自噬流的活性提高同时能够清除受损线粒体,有效防治胰岛素抵抗,最终维持细胞稳态。

综上所述,研究中药干预线粒体自噬机制时将落脚点放在不同信号通路上,不同中药通过调节线粒体自噬防治疾病的机制不同,目前作用方式主要有:①通过保护线粒体功能,对抗氧化应激或神经毒性,维持细胞内线粒体功能稳定。②利用中药升高细胞内ROS,降低线粒体膜电位,下调mPTP,导致线粒体损伤,最终诱导线粒体自噬,抑制疾病。③中药诱导自噬标志物LC3B表达,加速生成自噬小体,提高自噬流活性,激活线粒体自噬,及时将损伤线粒体清除。④通过使用中药减轻钙超载,减少细胞内ROS产生,恢复膜电位,抑制mPTP开放,减轻线粒体损伤,保护内脏功能。⑤中药为线粒体提供能量,促进ATP合成,降低钙离子浓度。⑥抑制Parkin及p62共定位表达,抑制LC3及线粒体表达,纠正疾病晚期自噬过度现象。见表1。

表1 中药作用与线粒体自噬方式

Table 1 Effect of Chinese medicine and mitochondrial autophagy

中药	作用方式
积雪草酸 <sup>[54]</sup> 、穿心莲内酯 <sup>[54]</sup> 、远志皂苷 <sup>[55]</sup> 、丹皮酚 <sup>[58]</sup> 、红景天苷 <sup>[59]</sup> 、小续命汤 <sup>[61]</sup>	保护线粒体,抑制氧化应激
大黄素乙酰 <sup>[40]</sup> 、西沙姜 <sup>[42]</sup> 、木犀草素 <sup>[51]</sup>	损伤线粒体,诱导线粒体自噬
丹参酮 I <sup>[41]</sup> 、槲皮素 <sup>[52]</sup> 、丹酚酸 B <sup>[45-46]</sup> 、加味大柴胡汤 <sup>[62]</sup> 、通心络 <sup>[44]</sup> 、小檗碱 <sup>[49]</sup> 、淫羊藿苷 <sup>[60]</sup>	激活线粒体自噬,清除受损线粒体
黄芪多糖 <sup>[43]</sup> 、通脉方 <sup>[48]</sup> 、白藜芦醇 <sup>[53]</sup>	降低线粒体损伤,保护内脏功能
人参总皂苷 <sup>[47]</sup>	为线粒体提供能量
心康复口服液 <sup>[50]</sup>	纠正疾病晚期自噬过度现象

### 3 结语与展望

综上所述,线粒体自噬与肿瘤、心血管系统、肝脏、神经系统等疾病关系密切。有关线粒体自噬的研究始于21世纪之初,近几年来发展可以说是十分迅速。线粒体自噬是一种选择性自噬降解过程,线

粒体自噬在平衡线粒体发生、维持线粒体稳态等方面具有重要作用。但目前线粒体自噬相关疾病中的研究还存在如下困难和挑战。第一,在不同疾病中的药物作用机制可能存在差异,线粒体自噬在不同疾病中可能呈现完全不同的双重作用,因此结合

临床表现深入探讨线粒体自噬对疾病发生发展的影响及其作用具有重要意义;第二,调控线粒体自噬的信号通路较为复杂,不同组织发生线粒体自噬可能有不同途径参与,而线粒体自噬与疾病的作用机制的研究尚未有确切结果,深入研究其作用机制可能为疾病的治疗提供新方向,为药物的研发提供新靶点;第三,线粒体自噬程度的掌控尤为重要,线粒体自噬过度或不足都会对细胞造成损害,找到线粒体自噬水平的平衡点,调节自噬稳态至关重要。

近几年来中医药调节线粒体自噬逐渐走入研究者视野中,在一些疾病干预作用机制的研究也取得较明显进展。线粒体自噬在疾病不同阶段发挥作用尚不清楚,如何最大限度发挥中药调节线粒体自噬治疗疾病的作用是难点也是重点。在文献报导可见中药调节线粒体自噬或通过激活或抑制线粒体自噬发生,其作用机制不同笔者认为很有可能与中药作用于线粒体自噬不同时期有关,目前在这方面研究并没有得到研究者重视,在今后研究中是否可以进行动态的研究,值得深入探讨。随着研究的深入中药调控线粒体自噬的机制将在更多疾病研究中进一步清晰明确。

#### [参考文献]

- [1] LIU H, HUANG H, LI R, et al. Mitophagy protects SHSY5Y neuroblastoma cells against the TNF- $\alpha$ -induced inflammatory injury: Involvement of microRNA-145 and BNIP3[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109:957-968.
- [2] LOU G, PALIKARAS K, LAUTRUP S, et al. Mitophagy and neuroprotection[J]. *Trends Mol Med*, 2020, 26(1):8-20.
- [3] CHAO H, LIN C, ZUO Q, et al. Cardiolipin-dependent mitophagy guides outcome after traumatic brain injury[J]. *J Neurosci*, 2019, 39(10):1930-1943.
- [4] 赵雨薇,付建华,李磊,等. 中药通过线粒体自噬保护缺血心肌的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(6):210-217.
- [5] 朱琪,林芳. 自噬的分子标志物[J]. *药学学报*, 2016, 51(1):33-38.
- [6] MIYAMOTO Y, KITAMURA N, NAKAMURA Y, et al. Possible existence of lysosome-like organella within mitochondria and its role in mitochondrial quality control[J]. *PLoS One*, 2011, 6(1):e16054.
- [7] 程婧,魏林,李苗. 线粒体动力学及线粒体自噬调控机制的研究进展[J]. *生理学报*, 2020, 72(4):475-487.
- [8] 熊珊珊,石英英,石汉平. 活性氧与肿瘤研究进展[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2014, 21(13):1045-1048.
- [9] 李旭卉,吴习习,张凯,等. 线粒体自噬与癌症关系的研究进展[J]. *动物医学进展*, 2017, 38(9):109-114.
- [10] WHITE J P, BALTGALVIS K A, PUPPA M J, et al. Muscle oxidative capacity during IL-6-dependent cancer cachexia[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2011, 300(2):R201-R211.
- [11] ARGILÉS J M, LÓPEZ-SORIANO F J, BUSQUETS S. Muscle wasting in cancer: The role of mitochondria[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2015, 18(3):221-225.
- [12] WEGRZYN J, POTLA R, CHWAE Y J, et al. Function of mitochondrial Stat3 in cellular respiration[J]. *Science*, 2009, 323(5915):793-797.
- [13] ZHANG Z L, WANG N N, MA Q L, et al. Somatic and germline mutations in the tumor suppressor gene PARK2 impair PINK1/Parkin-mediated mitophagy in lung cancer cells[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(1):93-100.
- [14] HUANG M L, CHIANG S, KALINOWSKI D S, et al. The role of the antioxidant response in mitochondrial dysfunction in degenerative diseases: Cross-talk between antioxidant defense, autophagy, and apoptosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:6392763.
- [15] LIN C, LIU Z, LU Y, et al. Cardioprotective effect of Salvianolic acid B on acute myocardial infarction by promoting autophagy and neovascularization and inhibiting apoptosis[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2016, 68(7):941-952.
- [16] 王敏,余薇,查文良. 自噬和线粒体自噬在糖尿病心肌病中的作用研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(10):1337-1340.
- [17] 王佳兴. Pink1/Parkin介导的线粒体自噬在糖尿病心肌病中的作用[D]. 西安:第四军医大学, 2015.
- [18] 冯津萍,陈程,陈树涛,等. 自噬与心力衰竭关系的最新进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2018, 20(2):202-204.
- [19] BAO L, TIAN C, LIU S, et al. The Y chromosome sequence of the channel catfish suggests novel sex determination mechanisms in teleost fish[J]. *BMC Biol*, 2019, 17(1):6.
- [20] MA X, LUO Q, ZHU H, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 activation ameliorates CCl<sub>4</sub>-induced chronic liver fibrosis in mice by up-regulating Nrf2/HO-1 antioxidant pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(8):3965-3978.

- [21] FUJIWARA M, MARUSAWA H, WANG H Q, et al. Parkin as a tumor suppressor gene for hepatocellular carcinoma[J]. *Oncogene*, 2008, 27(46): 6002-6011.
- [22] ZHANG X, LIN C, SONG J, et al. Parkin facilitates proteasome inhibitor-induced apoptosis via suppression of NF- $\kappa$ B activity in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(10): 719.
- [23] KIM D, CHOI J W, HAN S, et al. Ischemic preconditioning protects against hepatic ischemia-reperfusion injury under propofol anesthesia in rats[J]. *Transplant Proc*, 2020, 52(10): 2964-2969.
- [24] MA X, MCKEEN T, ZHANG J, et al. Role and mechanisms of mitophagy in liver diseases[J]. *Cells*, 2020, 9(4): 837.
- [25] LU X, XUAN W, LI J, et al. AMPK protects against alcohol-induced liver injury through UQCRC2 to up-regulate mitophagy [J]. *Autophagy*, 2021, 17(11): 3622-3643.
- [26] WANG Z, ZHOU H, ZHENG H, et al. Autophagy-based unconventional secretion of HMGB1 by keratinocytes plays a pivotal role in psoriatic skin inflammation[J]. *Autophagy*, 2021, 17(2): 529-552.
- [27] SLITER D A, MARTINEZ J, HAO L, et al. Parkin and PINK1 mitigate STING-induced inflammation [J]. *Nature*, 2018, 561(7722): 258-262.
- [28] REDDY P H, REDDY T P, MANCZAK M, et al. Dynamin-related protein 1 and mitochondrial fragmentation in neurodegenerative diseases[J]. *Brain Res Rev*, 2011, 67(1/2): 103-118.
- [29] CAI Q, TAMMINENI P. Mitochondrial aspects of synaptic dysfunction in Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 57(4): 1087-1103.
- [30] GUO L, TIAN J, DU H. Mitochondrial dysfunction and synaptic transmission failure in Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 57(4): 1071-1086.
- [31] TANG J, OLIVEROS A, JANG M H. Dysfunctional mitochondrial bioenergetics and synaptic degeneration in Alzheimer disease [J]. *Int Neurourol J*, 2019, 23(Suppl 1): S5-S10.
- [32] KERR J S, ADRIAANSE B A, GREIG N H, et al. Mitophagy and Alzheimer's disease: Cellular and molecular mechanisms[J]. *Trends Neurosci*, 2017, 40(3): 151-166.
- [33] BELL S M, BARNES K, DE MARCO M, et al. Mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease: A biomarker of the future? [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(1): 63.
- [34] GAO Y, LI J, LI J, et al. Tetrahydroxy stilbene glycoside alleviated inflammatory damage by mitophagy via AMPK related PINK1/Parkin signaling pathway[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 177: 113997.
- [35] LIU Y, CONG L, HAN C, et al. Recent progress in the drug development for the treatment of Alzheimer's disease especially on inhibition of amyloid-peptide aggregation [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2021, 21(8): 969-990.
- [36] 李冀, 宋一婵, 高彦宇. 中药调控线粒体自噬抗心肌缺血再灌注的研究概述[J]. *中医药学报*, 2021, 49(4): 93-99.
- [37] KLIONSKY D J, ABDEL-AZIZ A K, ABDELFATAH S, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4<sup>th</sup> edition)(1) [J]. *Autophagy*, 2021, 17(1): 1-382.
- [38] 时丽丽, 张莉, 谭初兵, 等. 线粒体功能损伤与胰岛素抵抗[J]. *中国药理学通报*, 2012, 28(11): 1481-1486.
- [39] OZSVARI B, SOTGIA F, LISANTI M P. A new mutation-independent approach to cancer therapy: Inhibiting oncogenic RAS and MYC, by targeting mitochondrial biogenesis [J]. *Aging (Albany NY)*, 2017, 9(10): 2098-2116.
- [40] 莫媛媛, 侯华新, 黎丹戎, 等. 大黄素乙酰化物致鼻咽癌 CNE-1 细胞线粒体自噬活性的研究[J]. *中国癌症防治杂志*, 2014(1): 1-6.
- [41] 陈婷婷. 丹参酮 I 通过 BNIP3/NIX 介导的线粒体自噬和代谢重编程抑制宫颈癌转移机制的研究[D]. 扬州: 扬州大学, 2021.
- [42] AKIMOTO M, IIZUKA M, KANEMATSU R, et al. Anticancer effect of ginger extract against pancreatic cancer cells mainly through reactive oxygen species-mediated autotic cell death [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0126605.
- [43] 范宗静, 谢连娣, 董巧稚, 等. 黄芪多糖抗心肌缺血再灌注损伤的线粒体机制研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2017, 23(4): 484-487.
- [44] CUI H, LI X, LI N, et al. Induction of autophagy by Tongxinluo through the MEK/ERK pathway protects human cardiac microvascular endothelial cells from hypoxia/reoxygenation injury [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2014, 64(2): 180-190.
- [45] 王新宇. 线粒体自噬—NLRP3 炎症小体轴介导丹酚酸 B 对心肌缺血损伤的保护作用[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [46] LIU Y, HU Y, QIUKAI E, et al. Salvianolic acid B inhibits mitochondrial dysfunction by up-regulating mortalin [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 43097.
- [47] 侯明晓, 敖定椿. 人参总皂甙抗心肌缺血一再灌注

- 损伤的作用机制[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2000, 7(4): 256-259.
- [48] ZHAO Y, GUO R, LI L, et al. Tongmai formula improves cardiac function via regulating mitochondrial quality control in the myocardium with ischemia/reperfusion injury [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 132: 110897.
- [49] ABUDUREYIMU M, YU W, CAO R Y, et al. Berberine promotes cardiac function by upregulating PINK1/Parkin-mediated mitophagy in heart failure[J]. Front Physiol, 2020, 11: 565751.
- [50] 邱志凌. 心复康口服液干预心力衰竭大鼠心肌线粒体质量控制的机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2018.
- [51] 张怀念, 曹治家, 陈红梅, 等. 木犀草素对肝癌 HepG2 细胞线粒体自噬及 Bcl-2 表达的影响[J]. 广东医学, 2015, 36(23): 3586-3590.
- [52] 刘佩意. 槲皮素对肝脂肪变性中线粒体稳态与自噬的调控及 Frataxin 的介导机制[D]. 武汉: 华中科技大学, 2018.
- [53] 杨风丽. 基于 Pink1/Parkin 信号通路研究白藜芦醇在酒精性脂肪肝中的线粒体自噬作用[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2017.
- [54] 丁红群. 积雪草酸及穿心莲内酯靶向线粒体抵御神经退行性疾病的作用及相关机制研究[D]. 镇江: 江苏大学, 2019.
- [55] 黄炎, 陈逸青, 陈勤, 等. 远志皂苷对  $A\beta_{1-40}$  诱导痴呆大鼠海马神经细胞线粒体的保护作用[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(1): 93-97.
- [56] LAI G H, WANG X C, LI Q L. Paeonol protects SH-SY5Y cells from  $MPP^+$  induced damage by inhibiting mitochondrial oxidative stress[J]. J Anhui Tradit Chin Med Coll, 2013, 32(4): 61-65.
- [57] WANG X, ZHU G, YANG S, et al. Paeonol prevents excitotoxicity in rat pheochromocytoma PC12 cells via downregulation of ERK activation and inhibition of apoptosis[J]. Planta Med, 2011, 77(15): 1695-1701.
- [58] 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.
- [59] 王松海, 康超, 谢燕华, 等. 红景天苷通过抑制线粒体自噬通路减轻 1-甲基-4-苯基吡啶离子诱导的 PC12 细胞凋亡实验研究[J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(6): 652-656.
- [60] 周勇, 刘晶, 陈刚. 淫羊藿苷对 D-半乳糖诱导的脑衰老模型小鼠皮层线粒体自噬的影响[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(12): 5674-5678.
- [61] LAN R, ZHANG Y, WU T, et al. Xiao-Xu-Ming decoction reduced mitophagy activation and improved mitochondrial function in cerebral ischemia and reperfusion injury [J]. Behav Neurol, 2018, doi: 10.1155/2018/4147502.
- [62] 张旭. 基于 PINK1/Parkin 信号通路研究加味大柴胡汤调节线粒体自噬改善胰岛素抵抗肥胖的作用机制[D]. 成都: 成都中医药大学, 2020.

[责任编辑 周冰冰]