

引用:颜新宇,孙兴华,张森.中药调控PINK1/Parkin通路防治阿尔茨海默病的研究进展[J].中医导报,2026,32(2):173-178.

## 中药调控PINK1/Parkin通路防治 阿尔茨海默病的研究进展\*

颜新宇<sup>1</sup>,孙兴华<sup>2</sup>,张森<sup>2,3</sup>

(1.黑龙江中医药大学,黑龙江 哈尔滨 150040;

2.黑龙江中医药大学附属第二医院,黑龙江 哈尔滨 150001;

3.黑龙江省针药结合防治重大脑病重点实验室,黑龙江 哈尔滨 150040)

[摘要] 线粒体自噬功能异常是阿尔茨海默病(AD)的主要发病机制之一,而PTEN诱导激酶1(PINK1)/帕金蛋白(Parkin)通路作为线粒体自噬的主要信号转导通路,在线粒体质量控制以及维持线粒体稳态中发挥至关重要的作用。近年来,研究发现细叶远志皂苷、 $\beta$ -细辛醚等中药单体和黄芪散、开心散等中药复方均可通过干预PINK1/Parkin通路介导的线粒体自噬来防治AD。

[关键词] 阿尔茨海默病;PINK1/Parkin通路;中药;线粒体自噬;中药单体

[中图分类号] R277.7 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2026)02-0173-06

DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2026.02.029

### Research Progress of Chinese Medicine in Regulating PINK1/Parkin Pathway for the Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease

YAN Xinyu<sup>1</sup>, SUN Xinghua<sup>2</sup>, ZHANG Miao<sup>2,3</sup>

(1.Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang 150040, China; 2.The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang 150001, China; 3.Heilongjiang Provincial Key Laboratory of Acupuncture-Medicine Integrated Therapy for Major Cerebral Diseases, Harbin Heilongjiang 150040, China)

[Abstract] Abnormal mitophagy function is one of the major pathogenesis of Alzheimer's disease (AD). As the main signal transduction pathway of mitophagy, the PTEN-induced kinase 1 (PINK1)/Parkin pathway plays a crucial role in mitochondrial quality control and maintenance of mitochondrial homeostasis. In recent years, studies have found that Chinese medicine monomers such as tenuifolin and  $\beta$ -asarone, as well as Chinese medicine compound prescriptions such as Huangqi Powder (黄芪散) and Kaixin Powder (开心散), can prevent and treat AD by intervening in mitophagy mediated by the PINK1/Parkin pathway.

[Keywords] Alzheimer's disease; PINK1/Parkin pathway; Chinese medicine; mitophagy; Chinese medicine monomer

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)作为一种起病隐匿、进展缓慢的神经系统退行性疾病,以患者记忆力减退、认知功能障碍、行为和情绪变化为主要临床表现,同时随着患者年龄的增长,病情往往会进行性加重,可出现多器官功能障碍,最终导致死亡。随着人口老龄化加剧,预计到2050

年,我国60岁以上的AD患病人数将达到2 765万,经济负担将高达25 448亿元<sup>[1]</sup>。亦有研究表明,到2050年欧洲AD的患病率将翻一倍,在世界范围内翻三倍,全球将有1.31亿人受到影响<sup>[2-3]</sup>,这已成为老龄化社会的重大健康挑战之一。AD的发病机制复杂且至今尚未完全明确,目前提出的发病机制主要包括 $\beta$ 淀粉

\*基金项目:国家自然科学基金项目(82174509)

通信作者:张森,女,教授,主任医师,研究方向为中药临床药理学、针药结合防治重大脑病

样蛋白(amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ )异常沉积、Tau蛋白过度磷酸化、胆碱能神经元损伤、基因突变、免疫异常引起的炎症反应等<sup>[4]</sup>。然而,近年来研究表明,线粒体自噬功能异常在AD的发病中起到关键作用,会促使A $\beta$ 沉积和Tau蛋白过磷酸化,导致能量代谢紊乱、氧化应激增加以及神经元凋亡的发生<sup>[5]</sup>。而PTEN诱导激酶1(PETN-induced kinase1, PINK1)/帕金森蛋白(Parkin)信号通路作为线粒体自噬的主要信号转导通路,能够通过降解和清除受损线粒体,维持细胞内线粒体的质量和功能,从而减轻线粒体相关的病理损伤。此外,相对于传统西药而言,中药具有多靶点、多途径、毒副作用小等优势,可以通过调节PINK1/Parkin信号通路介导的线粒体自噬来发挥改善AD的作用。因此,本文基于这一途径介导的线粒体自噬,对近年来的中药单体及中药复方防治AD的作用机制和研究进展予以综述,以期AD的基础研究和临床治疗提供一定参考。

### 1 线粒体自噬与PINK1/Parkin通路概述

线粒体自噬是通过选择性自噬清除受损或衰老线粒体的过程,是维持线粒体质量和功能的关键<sup>[6]</sup>。其途径一般包括泛素型线粒体自噬途径和自噬受体介导两种途径。PINK1/Parkin通路是泛素型线粒体自噬途径中最核心的通路,其中PINK1是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,主要聚集于线粒体外膜。由于正常的线粒体具有较高的膜电位( $\Delta\Psi_m$ ),PINK1可以被线粒体内膜的跨膜电压依赖性转运系统TOM/TIM复合体转运至线粒体的基质,并在基质中被线粒体内膜的蛋白酶切割和降解,从而保持低水平表达<sup>[7-9]</sup>。当线粒体受损 $\Delta\Psi_m$ 消失时,跨膜转运系统失调,PINK1无法进入到线粒体基质中,使其在受损线粒体外膜积累并通过在Ser228、Ser402等多个位点发生自磷酸化并被激活,作为线粒体受损的信号<sup>[9-11]</sup>。激活的PINK1磷酸化E3泛素连接酶Parkin的Ser65位点,从而解除其自抑制状态并招募其至受损线粒体的外膜。此外,PINK1还可通过磷酸化Ub的Ser65位点进一步增强与Parkin的亲性和性,继而提高Parkin的活力<sup>[12-14]</sup>。随后,被激活的Parkin对线粒体外膜蛋白进行多聚泛素化修饰,标记受损的线粒体<sup>[15]</sup>,这些标记被p62、OPTN等自噬受体识别并与自噬相关蛋白LC3相结合,促使自噬体包裹住受损线粒体<sup>[15]</sup>。包裹后的自噬体与溶酶体融合形成自噬溶酶体,在其中受损线粒体可被降解为氨基酸、脂质等基础分子,以供细胞循环利用<sup>[15]</sup>。

### 2 PINK1/Parkin介导的线粒体自噬失调与AD

在AD发病过程中,PINK1/Parkin通路失调则会导致受损线粒体无法被有效清除,加剧线粒体功能障碍和大量活性氧(reactive oxygen species, ROS)的积累,诱发神经元死亡和认知障碍<sup>[16-17]</sup>。此外,A $\beta$ 沉积是导致线粒体和神经元损伤的主要原因之一<sup>[18]</sup>。A $\beta$ 在细胞质中的异常沉积使PINK1和Parkin蛋白的表达水平明显下降,导致靶向功能失调线粒体的自噬体生成不足,引起线粒体自噬功能障碍和损伤,同时功能受损的线粒体在细胞内的积累又进一步加剧A $\beta$ 的沉积,形成恶性循环<sup>[19]</sup>,最终诱导神经细胞死亡并加重AD的病理进程。Tau蛋白亦可协同淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)通过特定的分子机制抑制PINK1和Parkin在线粒体外膜聚集,直

接影响其介导的线粒体自噬过程,导致氧化应激增加、能量代谢紊乱等问题,加剧细胞的病理变化<sup>[20]</sup>。另有研究表明<sup>[21]</sup>,N-末端截断的Tau蛋白(N-terminal truncated Tau)会诱导Parkin异常聚集于线粒体,引起过度的线粒体自噬和突触功能障碍,从而加速神经元损伤。综上,PINK1/Parkin通路的失调常通过多种机制加剧线粒体功能障碍和神经退行性病变,推动AD进程。

### 3 PINK1/Parkin介导的线粒体自噬对AD的潜在治疗作用

3.1 减少A $\beta$ 沉积 已有研究发现,PINK1表达的增加可减少AD小鼠中A $\beta$ 的积累,从而改善其认知功能障碍。其潜在机制包括诱导线粒体自噬途径、调节APP的转录或分泌酶活性、增加小胶质细胞对A $\beta$ 的清除和吞噬、促进线粒体自噬和改善线粒体功能<sup>[22-23]</sup>。KHANDELWAL P J等<sup>[24]</sup>通过增加三重转基因AD小鼠脑内Parkin的表达,泛素化细胞内的A $\beta$ ,不仅可有效清除受损线粒体及其碎片,降低细胞内的A $\beta$ 水平和细胞外斑块的沉积,防止线粒体功能障碍,同时还能够调节神经递质的平衡以保护神经元功能。

3.2 抑制Tau蛋白过磷酸化 Tau蛋白是神经元细胞中含量丰富的微管相关蛋白,具有促进微管组装、促进轴突运输、维持神经元功能和结构稳定的作用,当其发生自磷酸化和错误折叠时,会聚集形成有毒的寡聚体和纤维,最终形成神经元纤维缠结,导致神经元死亡<sup>[25]</sup>。JIANG X J等<sup>[26]</sup>在向海马CA1区注射全长人Tau蛋白的腺相关病毒hTau小鼠模型中发现,过表达PINK1能够激活线粒体自噬,促进Tau蛋白的降解,减少神经元丢失、突触损伤,并减轻认知功能障碍。不仅如此,线粒体自噬诱导剂尿石素A(urolithin A, UA)可以通过激活PINK1/Parkin信号通路促进线粒体自噬<sup>[27]</sup>,有效降低AD小鼠脑内A $\beta$ 的生成,抑制Tau蛋白的过度磷酸化,进而减轻AD的病理损伤。

3.3 减轻氧化应激 线粒体功能障碍引起的ROS水平升高和氧化应激被认为是多种代谢性疾病、神经退行性疾病以及衰老发生的重要原因。研究发现,PINK1基因的超表达能明显抑制ROS的产生及氧化应激相关标志物4-羟基壬烯醛和二硝基苯酚的生成,从而保护大鼠皮质神经元免受毒胡萝卜素诱导而出现的氧化应激和细胞死亡<sup>[28]</sup>。

3.4 改善突触可塑性 突触可塑性是指当突触主动活动或受到外界刺激时,动态调整其功能和结构特性的能力,是神经可塑性的核心组成部分,也是构成学习和记忆能力的重要生理基础。而AD的发生常伴随着突触可塑性的损伤。研究表明,PINK1过表达可通过改善mAPP小鼠的线粒体功能,有效恢复因淀粉样蛋白沉积所致的突触损伤,并且能够明显增强小鼠海马CA1区的基础突触传导和长时程增强(LTP),进而改善其突触可塑性,逆转AD的病理进程<sup>[22]</sup>。

### 4 中药调控PINK1/Parkin介导的线粒体自噬防治AD的研究进展

在中医学中,阿尔茨海默病被归属为“痴呆”“呆病”的范畴,属本虚标实之疾。由于目前西药在治疗AD方面疗效欠佳且副作用明显。近年来,中药因其多靶点、多途径的综合调节

作用以及毒副作用小等特点,逐渐成为治疗AD的重要研究方向。特别是在调控PINK1/Parkin信号通路介导的线粒体自噬和改善AD相关病理方面,中药展现出独特优势。这为AD的预防和治疗提供了全新的视角和思路。

#### 4.1 中药单体

4.1.1 细叶远志皂苷 远志作为我国常用的中草药,最早记载于《神农本草经》中,其性辛温,味苦,归心、肾、肺三经,具有改善认知功能、抗痴呆、提高记忆力、镇静安神、抗抑郁等多种功效<sup>[30]</sup>。其中,细叶远志皂苷(tenuifolin, TEN)是远志的主要活性成分,能够很好地改善AD的病理。陆晓华等<sup>[31]</sup>发现, TEN可以通过激活PINK1/Parkin通路,促进APP/PS1双转基因AD模型小鼠脑内的线粒体自噬,改善线粒体和溶酶体功能,有效保护AD小鼠脑神经元,减轻其病理损伤。此外,刘艳丽等<sup>[32]</sup>通过对A $\beta$ 25-35诱导的PC12细胞损伤模型进行TEN干预,发现TEN能够显著增加线粒体膜电位,降低PINK1、Parkin以及LC3 II/I蛋白的表达,同时上调P62蛋白的表达,从而通过调控PINK1/Parkin通路适度抑制线粒体自噬,减轻氧化应激引起的神经元损伤,最终改善AD细胞模型的功能状态。由此, TEN可以通过激活或适度抑制PINK1/Parkin通路来调控线粒体自噬,保护神经元,是治疗AD的潜在药物。

4.1.2  $\beta$ -细辛醚 石菖蒲是天南星科石菖蒲的多年生草本植物,性微温,味辛、苦,归心、胃二经,具有开窍化痰、醒神益智的功效。其主要活性成分 $\beta$ -细辛醚因能快速穿越血脑屏障,在AD、PD等神经系统疾病的治疗中得到了广泛应用<sup>[33]</sup>。王南卜等<sup>[34]</sup>将80只APP/PS1小鼠分为 $\beta$ -细辛醚低剂量组、 $\beta$ -细辛醚中剂量组、 $\beta$ -细辛醚高剂量组、模型组、多奈哌齐组、雷帕霉素组、3-甲基腺嘌呤组、环孢霉素A组和正常组,旨在通过比较各组间的差异探讨 $\beta$ -细辛醚在改善学习记忆、调控自噬及PINK1/Parkin通路激活方面的潜在机制。实验结果表明,在模型组和PINK1/Parkin通路抑制剂环孢霉素A(CsA)组中, PINK1和Parkin蛋白的表达均受到明显抑制,而 $\beta$ -细辛醚中剂量组却能够提高PINK1、p-Parkin蛋白及Parkin mRNA的表达,进一步提示了 $\beta$ -细辛醚可通过调节PINK1/Parkin通路来促进线粒体自噬,减轻APP/PS1小鼠AD病程中的线粒体损伤,提高AD小鼠的学习记忆能力。

4.1.3 人参皂苷 人参属于五加科多年生草本植物,性微温,味甘、微苦,归心、脾、肺、肾四经,具有补益元气、健脾益肺、生津、安神益智等功效。其主要有效成分人参皂苷R<sub>g1</sub>、R<sub>b1</sub>具有突出的神经保护功能,可改善快速衰老模型SAMP8小鼠的认知功能缺陷<sup>[35]</sup>,在防治AD方面具有潜在的价值。李和梅等<sup>[36]</sup>通过建立A $\beta$ 损伤的PC12细胞模型发现,人参皂苷R<sub>g1</sub>可显著提高受损细胞PC12的活力,上调LC3 II/I蛋白比例,促进p62蛋白的降解。同时, R<sub>g1</sub>还可增加PINK1和parkin蛋白的表达,进一步促进PINK1/Parkin介导的线粒体自噬,减轻线粒体损伤,从而改善PC12细胞损伤,发挥其神经保护作用。另有研究表明<sup>[37]</sup>,人参皂苷R<sub>b1</sub>也可以通过激活PINK1/Parkin通路清除受损线粒体,保护神经元。可见人参皂苷R<sub>g1</sub>和R<sub>b1</sub>二者均可通过调控线粒体自噬途径发挥神经保护的重要作用,从而防

治AD。

4.1.4 三七总皂苷 三七总皂苷(panax notoginseng saponins, PNS)是从三七根部提取的主要活性成分,具有抗衰老、抗氧化、抗细胞凋亡等神经保护作用<sup>[38]</sup>。林珍梅<sup>[39]</sup>探讨PNS通过调控氧化应激相关线粒体自噬信号通路改善SAMP8模型小鼠症状的机制。将SAMP8小鼠随机分为模型组、不同剂量的PNS治疗组和石杉碱甲组,连续干预8周后,发现PNS中、低剂量组可以改善AD模型小鼠的学习记忆能力,增强小鼠脑内谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-PX)和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)等抗氧化酶活性,减少氧化应激,并通过调控PINK1/Parkin通路,增加Parkin蛋白的表达,促进线粒体自噬稳态,减轻神经细胞损伤。由此证明, PNS能通过调控PINK1/Parkin介导的线粒体自噬,改善神经细胞的氧化应激损伤和AD模型小鼠的症状,展现出治疗AD的潜力。

4.1.5 淫羊藿苷 淫羊藿苷(Icariin, ICA)是中药淫羊藿中的主要活性成分之一<sup>[40]</sup>,具有保护神经、心血管,改善生殖功能以及抗炎等多种药理作用。周勇等<sup>[41]</sup>对D-半乳糖诱导脑衰老的小鼠进行不同剂量的ICA干预,发现ICA可以提高小鼠皮层中LC3 mRNA及LC3-II、Parkin、Bnip3L蛋白的表达,同时降低p62 mRNA的表达,且能改善小鼠的行为状态和学习记忆能力。这表明ICA可能通过激活PINK1/Parkin介导的线粒体自噬通路,促进线粒体功能的恢复与代谢平衡,从而发挥延缓脑衰老的作用。

4.1.6 四羟基芪糖苷 2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O- $\beta$ -D-葡萄糖苷(TSG)是中药何首乌的主要活性成分之一,具有提高记忆力、延缓衰老、神经保护和抗氧化等功效<sup>[42]</sup>。GAO Y等<sup>[43]</sup>的研究进一步揭示了TSG在抗炎和神经保护中的作用机制,他们发现TSG可通过抑制NLRP3炎性小体的激活和炎症因子的分泌,缓解LPS/ATP和A $\beta$ 25-35诱导的炎症反应;同时TSG还能通过激活AMPK/PINK1/Parkin通路促进线粒体自噬,从而改善线粒体功能障碍并增强神经保护作用。进一步的研究结果表明,当通过siRNA或CRISPR/Cas9敲低PINK1或Parkin的表达后, TSG的保护作用完全消失,这表明其神经保护作用依赖于PINK1/Parkin介导的线粒体自噬通路。这一发现为TSG在AD等神经退行性疾病的防治中提供了重要的理论依据。

#### 4.2 中药复方

4.2.1 黄芪散 黄芪散最早源于《圣济总录》,由黄芪、葛根、桑白皮3味药材组成,不仅可用于治疗消渴病,在AD的治疗中亦有独特的神经保护作用<sup>[44]</sup>。张运辉等<sup>[45]</sup>通过应用黄芪散对A $\beta$ 25-35诱导的PC12细胞损伤AD模型进行干预,发现黄芪散可以增加神经细胞营养因子脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)以及PINK1、parkin、LC3 II蛋白的表达,同时降低P62和NLRP3蛋白表达,提高PC12细胞的存活率和突触长度。这进一步证实黄芪散能够通过激活PINK1/Parkin信号通路清除受损线粒体,降低活性氧(ROS)水平并抑制炎症小体NLRP3的活性,从而减少下游炎症因子IL-1 $\beta$ 、IL-18和TNF- $\alpha$ 的释放,进而改善神经突触的可塑性,提示

黄芪散可通过靶向PINK1/Parkin通路发挥神经保护作用。

4.2.2 当归芍药散 当归芍药散记载于《金匮要略》中,由当归、芍药、川芎、白术、茯苓和泽泻6味药材组成,具有养血柔肝、活血化瘀、健脾益气等功用,是治疗妇科疾病经典方剂之一。然而,近年来研究发现,当归芍药散对AD小鼠同样具有明显的治疗作用,可促进线粒体自噬,缓解氧化应激与炎症反应,从而改善AD鼠的认知功能缺陷<sup>[46-47]</sup>。杨苗等<sup>[48]</sup>使用当归芍药散干预链脲佐菌素(streptozocin, STZ)诱导的AD大鼠模型,发现干预后PINK1和Parkin蛋白的表达水平提高,LC3B- I / LC3B- II 和p62表达水平下降,线粒体自噬活性增强,同时AD大鼠的学习记忆能力也明显改善。具体机制是其可通过激活PINK1/Parkin介导的线粒体自噬清除受损线粒体,维持线粒体的正常功能,减少神经元损伤进而改善认知障碍。

4.2.3 开心散 开心散最早记载于唐代医家孙思邈的《备急千金要方》,由远志、人参、石菖蒲和茯苓4味药组成,具有安神益智、益气养血等功效,同时可发挥抗炎、抗氧化应激、抑制神经细胞凋亡等作用,是治疗AD的代表方<sup>[49]</sup>。SHAN X X等<sup>[50]</sup>研究发现开心散可减少APP/PS1小鼠脑内A $\beta$ 的沉积,并促进PINK1/Parkin通路蛋白和LC3B蛋白的表达,增强自噬流生成,同时抑制NLRP3炎性小体的活化,进而缓解神经炎症,改善AD的病理特征。然而,当线粒体自噬抑制剂氯喹干预后,这些作用明显减弱,进一步验证了开心散改善AD病理的效果依赖于PINK1/Parkin介导的线粒体自噬,显示出其作为治疗AD潜在药物的价值。

## 5 结 语

AD作为一种复杂的神经退行性疾病,其病理机制的多样性和临床治疗的困难性使其成为全球亟待解决的重大健康问题之一。通过对近年来相关研究的系统总结可以发现,许多中药单体和复方均能通过调控PINK1/Parkin通路促进线粒体自噬,清除受损线粒体,改善线粒体功能,并有效减轻A $\beta$ 沉积、Tau蛋白异常磷酸化、氧化应激及炎症反应,从而缓解AD的病理进程。这些研究不仅为AD的治疗提供了新思路,也为中药的现代化应用奠定了科学基础。然而,尽管现有研究已初步揭示了PINK1/Parkin介导的线粒体自噬在AD防治中的重要作用及中药调控该通路的显著疗效,但仍存在诸多挑战有待解决。一方面,中药调控线粒体自噬的具体分子生物学机制尚不完全明确,PINK1/Parkin通路的多层次、多环节作用如何被特定的中药成分精准调控以及不同成分之间是否存在协同效应,仍需要深入研究探讨;另一方面,中药单体和复方在剂量选择、作用持久性及个体化差异上的研究略显不足,限制了其在临床实践中的应用。因此,未来应通过建立标准化剂量模型、开展持久性研究以及探索个体化诊疗策略,不断提高其临床应用率和可行性。此外,当前中药调控PINK1/Parkin通路介导的线粒体自噬的研究多停留在实验室阶段,未来应增加大规模的临床试验验证其安全性、有效性及长期稳定性。

综上,PINK1/Parkin介导的线粒体自噬为探究AD发病机

制和治疗策略提供了重要的切入点,而中药在这一领域展现出了突出的潜力。随着研究的不断深入,中药基于该通路的治疗策略有望成为治疗AD的重要手段,为AD的防治带来突破性进展。

## 参考文献

- [1] 徐勇,王军,王虹峥,等.2023中国阿尔茨海默病数据与防控策略[J].阿尔茨海默病及相关病杂志,2023,6(3):175-192,173.
- [2] SCHELTENS P, DE STROOPER B, KIVIPELTO M, et al. Alzheimer's disease[J]. Lancet,2021,397(10284):1577-1590.
- [3] CUMMINGS J, LEE G, RITTER A, et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2020[J]. Alzheimers Dement Transl Res ClinInterv,2020,6(1):e12050.
- [4] 李婉琳,宋勋,叶亮,等.阿尔茨海默病发病机制及药物治疗方法研究进展[J].中国临床神经科学,2021,29(5):581-589,596.
- [5] CAI Q, JEONG Y Y. Mitophagy in Alzheimer's disease and other age-related neurodegenerative diseases[J]. Cells, 2020,9(1):150.
- [6] 李凤娇,顾雯,俞捷,等.线粒体自噬机制、相关疾病及中药对其调节作用的研究进展[J].中国药房,2018,29(20):2865-2871.
- [7] JIN S M, YOULE R J. PINK1- and Parkin-mediated mitophagy at a glance[J]. JCell Sci,2012,125(Pt 4):795-799.
- [8] LAZAROU M, JIN S M, KANE L A, et al. Role of PINK1 binding to the TOM complex and alternate intracellular membranes in recruitment and activation of the E3 ligase Parkin[J]. DevCell,2012,22(2):320-333.
- [9] 李瑞萌,赵进,刘岩,等.PINK1/Parkin介导的线粒体自噬[J].中国生物化学与分子生物学报,2019,35(10):1072-1079.
- [10] WU W W, XU H, WANG Z M, et al. PINK1-parkin-mediated mitophagy protects mitochondrial integrity and prevents metabolic stress-induced endothelial injury[J]. PLoS One,2015,10(7):e0132499.
- [11] 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.
- [12] QUINN P M J, MOREIRA P I, AMBRÓSIO A F, et al. PINK1/PARKIN signalling in neurodegeneration and neuroinflammation[J]. Acta NeuropatholCommun,2020,8(1):189.
- [13] 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.
- [14] XU W L, OCAK U, GAO L S, et al. Selective autophagy as a therapeutic target for neurological diseases[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(4): 1369–1392.
- [15] 张明军, 罗俊一, 杨毅宁, 等. PINK1, Parkin与泛素协同调控线粒体自噬的研究进展[J]. *医学综述*, 2020, 26(10): 1887–1892.
- [16] MISRANI A, TABASSUM S, YANG L. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 617588.
- [17] ZENG K, YU X, MAHAMAN Y A R, et al. Defective mitophagy and the etiopathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *Transl Neurodegener*, 2022, 11(1): 32.
- [18] REDDY P H, OLIVER D M. Amyloid beta and phosphorylated tau -induced defective autophagy and mitophagy in Alzheimer's disease[J]. *Cells*, 2019, 8(5): 488.
- [19] 毛婉一, 张雨萌, 黎静, 等. 基于线粒体自噬治疗阿尔茨海默症的药物及机制研究进展[J]. *山东化工*, 2023, 52(17): 127–130.
- [20] MARTÍN-MAESTRO P, GARGINI R, GARCÍA E, et al. Mitophagy failure in APP and tau overexpression model of Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 70(2): 525–540.
- [21] CORSETTI V, FLORENZANO F, ATLANTE A, et al. NH2 -truncated human tau induces deregulated mitophagy in neurons by aberrant recruitment of Parkin and UCHL-1: Implications in Alzheimer's disease[J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(11): 3058–3081.
- [22] DU F, YU Q, YAN S J, et al. PINK1 signalling rescues amyloid pathology and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2017, 140(12): 3233–3251.
- [23] HAN Y F, WANG N B, KANG J, et al.  $\beta$ -Asarone improves learning and memory in A $\beta$  (1–42)-induced Alzheimer's disease rats by regulating PINK1–Parkin-mediated mitophagy[J]. *Metab Brain Dis*, 2020, 35(7): 1109–1117.
- [24] KHANDELWAL P J, HERMAN A M, HOE H S, et al. Parkin mediates beclin-dependent autophagic clearance of defective mitochondria and ubiquitinated Abeta in AD models[J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(11): 2091–2102.
- [25] HORIE K, BARTHÉLEMY N R, SATO C, et al. CSF tau microtubule binding region identifies tau tangle and clinical stages of Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2021, 144(2): 515–527.
- [26] JIANG X J, WU Y Q, MA R, et al. PINK1 alleviates cognitive impairments via attenuating pathological tau aggregation in a mouse model of tauopathy[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 9: 736267.
- [27] FANG E F, HOU Y J, PALIKARAS K, et al. Mitophagy inhibits amyloid- $\beta$  and tau pathology and reverses cognitive deficits in models of Alzheimer's disease[J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(3): 401–412.
- [28] LI L, HU G K. Pink1 protects cortical neurons from thapsigargin-induced oxidative stress and neuronal apoptosis[J]. *Biosci Rep*, 2015, 35(1): e00174.
- [29] GYÖRFFY B A, TÓTH V, TÖRÖK G, et al. Synaptic mitochondrial dysfunction and septin accumulation are linked to complement-mediated synapse loss in an Alzheimer's disease animal model[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(24): 5243–5258.
- [30] DAWEI L, LIPING K, BAIPING M. Chemical constituents and pharmacological activities of *Polygala tenuifolia* Willd.: Research advances[J]. *Int J Pharm Res*, 2012, 39: 32–36.
- [31] 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.
- [32] 刘艳丽, 梁小裕, 周妍妍. 细叶远志皂苷通过A $\beta$ 25–35诱导PC12细胞损伤对PINK1–Parkin介导的线粒体自噬的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2023, 50(2): 149–152, 224–225.
- [33] 韩沉沉, 方洪, 谷丽华, 等. 基于网络药理学石菖蒲挥发油干预中枢神经系统疾病共性物质基础和作用机制探讨[J]. *上海中医药大学学报*, 2022, 36(3): 52–60, 88.
- [34] 王南卜, 王志芳, 韩玉凤, 等.  $\beta$ -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.
- [35] YANG Y J, LI S S, HUANG H, et al. Comparison of the protective effects of ginsenosides Rb1 and Rg1 on improving cognitive deficits in SAMP8 mice based on anti-neuroinflammation mechanism[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 834.
- [36] 李和梅, 蒋怡萱, 黄盼玲, 等. 人参皂苷Rg1通过激活PINK1/parkin增强线粒体自噬保护A $\beta$ 损伤的PC12细胞[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(2): 484–491.
- [37] 蒋怡萱, 谢晓琴, 黄盼玲, 等. 人参皂苷Rb1在A $\beta$ 损伤的PC12细胞中激活线粒体自噬的机制研究[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2021, 23(7): 2319–2326.
- [38] 张阳, 杨秀, 浦周芳, 等. 三七总皂苷在阿尔茨海默症治疗中的研究进展[J]. *中国药物评价*, 2023, 40(2): 159–162.
- [39] 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.
- [40] ZHANG H M, WANG H, WEI J, et al. Comparison of the active compositions between raw and processed

- Epimedium from different species[J]. *Molecules*, 2018, 23(7):1656.
- [41] 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.
- [42] 王宏杨,迟继铭,姜雪,等.何首乌提取物二苯乙烯苷药理及临床研究进展[J].*中华中医药学刊*, 2019,37(10):2464-2469.
- [43] GAO Y, LI J T, LI J P, et al. Tetrahydroxy stilbene glycoside alleviated inflammatory damage by mitophagy via AMPK related PINK1/Parkin signaling pathway [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 177: 113997.
- [44] 郭珂一,李清华,柯尊记.黄芩散对阿尔茨海默病的防治作用研究进展[J].*新乡医学院学报*, 2020,37(5):489-493.
- [45] 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芩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.
- [46] SONG Z Y, LUO D Y, WANG Y K, et al. Neuro-protective effect of Danggui Shaoyao San via the mi-tochondry-apoptosis pathway in a rat model of Alzheimer's disease[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021:3995958.
- [47] HUANG J W, WANG X Y, XIE L Y, et al. Extract of Danggui-Shaoyao-San ameliorates cognition deficits by regulating DHA metabolism in APP/PS1 mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 253: 112673.
- [48] 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.
- [49] 单晓晓,周乐乐,李大伟,等.经典名方开心散治疗阿尔茨海默病的机制研究进展[J].*中草药*, 2023,54(11):3685-3695.
- [50] SHAN X X, TAO W W, LI J Y, et al. Kai-Xin-San ameliorates Alzheimer's disease-related neuropathology and cognitive impairment in APP/PS1 mice via the mi-tochondrial autophagy-NLRP3 inflammasome pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024,329:118145.

(收稿日期:2025-04-23 编辑:罗英姣)

(上接第160页)

- [30] 韩思琪,哈伟,师彦平.大黄及其有效成分抗炎作用的研究进展[J].*中草药*, 2023,54(1):303-316.
- [31] 饶啸天,黄林樨,郑培森,等.肠制大黄对便秘模型小鼠排便功能及结肠组织病理变化的影响[J].*中医杂志*, 2023, 64(18):1916-1921.
- [32] 党萍,蒋华.大黄牡丹汤对湿热型便秘患者的肠道菌群及肠道黏膜屏障功能指标的影响[J].*中医学报*, 2025,53(2):77-82.
- [33] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].北京:中国医药科技出版社,2020.
- [34] 贡钰霞,王浩,侯毅,等.大剂量生白术配伍枳实对慢传输型便秘大鼠结肠5-HT<sub>3R</sub>、5-HT<sub>4R</sub>表达的影响[J].*中国中西医结合杂志*, 2019,39(8):988-992.
- [35] 顾思浩,孔维崧,张彤,等.白术的化学成分与药理作用及复方临床应用进展[J].*中华中医药学刊*, 2020,38(1):69-73.
- [36] 卢茜,黄宗文,叶苗苗.基于黄芪汤加减的中医综合疗法治疗老年功能性便秘[J].*吉林中医药*, 2023,43(11):1316-1320.
- [37] 翟孟凡,贾小强,王泽鹏,等.“黄芪-白术”药对治疗功能性便秘的网络药理学机制[J].*世界中医药*, 2021,16(10):1514-1519.
- [38] 哈小琴,杨志华,白燕清,等.黄芪多糖联合TPHK对低氧水浸复合应激致大鼠胃肠道损伤的防护作用[J].*西北国防医学杂志*, 2021,42(6):423-430.
- [39] 孙永奇,胡运新,曾昭龙,等.肉苁蓉联合复方左旋多巴对改善便秘及肠道菌群的影响观察[J].*中华保健医学杂志*, 2022,24(3):215-217.
- [40] 范毓慧,赵迪,刘欢乐,等.基于网络药理学技术的肉苁蓉治疗便秘的分子机制研究[J].*山西大学学报(自然科学版)*, 2022,45(1):225-236.
- [41] 刘延忠,贾新梅,郭洪章,等.肉苁蓉多糖对便秘型肠易激综合征大鼠的影响[J].*中国药房*, 2023,34(18):2208-2212.
- [42] 魏巍,张明发,沈雅琴.厚朴酚及和厚朴酚的胃肠道药理作用及其机制的研究进展[J].*药物评价研究*, 2022,45(9):1914-1921.
- [43] 王璐,隋楠.助阳通便汤治疗功能性便秘患者的临床观察及对便秘模型小鼠结肠组织VIP的影响[J/OL].*中华中医药学刊*, 1-7[2025-03-01].<https://link.cnki.net/urlid/21.1546.r.20240709.1753.004>.
- [44] 王梁凤,柳小莉,李慧婷,等.基于网络药理学的枳实挥发油治疗慢性传输型便秘的机制研究[J].*中国中药杂志*, 2020,45(08):1909-1917.
- [45] 谢家诚,马晓聪,杨靖芸,等.罗伟生从肝胃论治功能性消化不良经验[J].*陕西中医*, 2023,44(6):766-768.
- [46] SHU Y S, HE D, LI W, et al. Hepatoprotective effect of *Citrus aurantium* L against APAP-induced liver injury by regulating liver lipid metabolism and apoptosis[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(5): 752-765.
- [47] 刘安琪,唐学贵.枳实对慢传输型便秘的药理作用及配伍应用研究现状[J].*陕西中医*, 2025,46(2):277-280.

(收稿日期:2025-03-11 编辑:李海洋)