

综 述

DOI: 10.16305/j.1007-1334.2026.z20250827004

基于 PINK1/Parkin 通路探讨中药调控线粒体自噬治疗血管性认知障碍的研究进展

何 欣¹, 鲁彩菊¹, 麻甜甜¹, 袁岳鹏²

1. 甘肃中医药大学中医临床学院(甘肃 兰州 730000); 2. 甘肃中医药大学附属庆阳市中医医院神志病科(甘肃 庆阳 745000)

【摘要】 血管性认知障碍(VCI)是由脑血管病变引起的认知损害综合征,其波动性的病程特点导致患者独立生活能力逐渐下降。线粒体广泛参与机体的各项生命活动,其功能异常与VCI密切相关,而线粒体自噬在VCI的防治中发挥重要作用。现有研究发现中药可通过调节PTEN诱导假定激酶1(PINK1)/帕金森蛋白(Parkin)信号通路,改善线粒体自噬,保护海马神经元从而保护大脑功能。总结了PINK1/Parkin信号通路在VCI治疗中的作用,以及中药在调控该通路改善线粒体自噬功能方面的潜在治疗效果,为中药在VCI防治中的应用提供参考。

【关键词】 血管性认知障碍;痴呆;作用机制;线粒体自噬;中药研究;综述

Research progress on regulation of mitophagy via PINK1/Parkin pathway by Chinese materia medica in treatment of vascular cognitive impairment

HE Xin¹, LU Caiju¹, MA Tiantian¹, YUAN Yuepeng²

1. Clinical College of Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China;
2. Psychiatric Department, Qingyang Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Gansu University of Chinese Medicine, Qingyang, Gansu 745000, China

Abstract: Vascular cognitive impairment (VCI) is a syndrome of cognitive impairment caused by cerebrovascular diseases. Its fluctuating course characteristic leads to the gradual decline of patients' ability to live independently. Mitochondria are widely involved in various life activities of the body, and their dysfunction is closely related to VCI. Mitophagy plays an important role in the prevention and treatment of VCI. Current studies have found that Chinese materia medica can regulate the PTEN-induced putative kinase 1 (PINK1)/Parkin signaling pathway to improve mitophagy and protect hippocampal neurons, thereby protecting brain function. This review summarizes the role of the PINK1/Parkin signaling pathway in treating VCI and the potential therapeutic effects of Chinese materia medica in regulating this pathway to improve mitophagy function, providing a reference for the application of Chinese materia medica in the prevention and treatment of VCI.

Keywords: vascular cognitive impairment; dementia; mechanism of action; mitophagy; Chinese materia medica research; review

[基金项目] 甘肃省教育厅青年人才项目(个人项目)(2025QNGR12);庆阳市联合科研基金专项-重大项目(QY-STK-2024A-119)

[作者简介] 何欣,男,硕士研究生,主要从事中医药防治神志疾病研究工作

[通信作者] 袁岳鹏,主任医师,硕士研究生导师;

E-mail: 1797678411@qq.com

血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)是指由脑血管病变及其危险因素引起的认知功能连续性损害,包括从轻度认知损害到血管性痴呆(vascular dementia, VD)的全过程^[1],其病因涉及血管危险因素、卒中事件及非血管性神经退行性病变的交互作用,导致记忆、执行功能及语言能力受损,显著降低老年患者生活自理能力^[2]。根据相关统计,我国60岁以上人群中VD患病率为1.6%,65

岁以上人群中脑血管病相关的轻度认知障碍占比高达 42%,且卒中后约 1/3 的患者会发展为卒中后认知障碍^[3]。目前对于 VCI 的治疗方案仍将胆碱酯酶抑制剂作为一线用药,但其疗效有限且伴发胃肠道、心血管及神经系统不良反应^[4]。近年来,中药凭借整体调节、多靶点干预、副作用小等优势在 VCI 治疗中取得了一定进展,但亟需阐明中药作用于 VCI 的具体分子机制。

线粒体自噬是维系细胞能量代谢平衡的关键过程,主要通过泛素依赖型和受体依赖型两条途径实现^[5]。而 PTEN 诱导假定激酶 1(PINK1)/帕金森蛋白(Parkin)作为泛素依赖型线粒体自噬的关键通路,有赖于 PINK1 对于受损线粒体的特异识别及 Parkin 对于线粒体膜外蛋白泛素化的催化作用^[6]。研究^[7]表明, PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬在维持线粒体功能稳态及改善认知功能障碍中具有重要作用。同时,中药通过调控 PINK1/Parkin 通路治疗 VCI 的研究日益深入。故本文通过对 PINK1/Parkin 信号通路在 VCI 相关线粒体自噬中的调控作用及中药干预该通路改善认知功能的相关研究进行综述,以期对 VCI 的精准防治提供参考。

1 PINK1/Parkin 通路概述

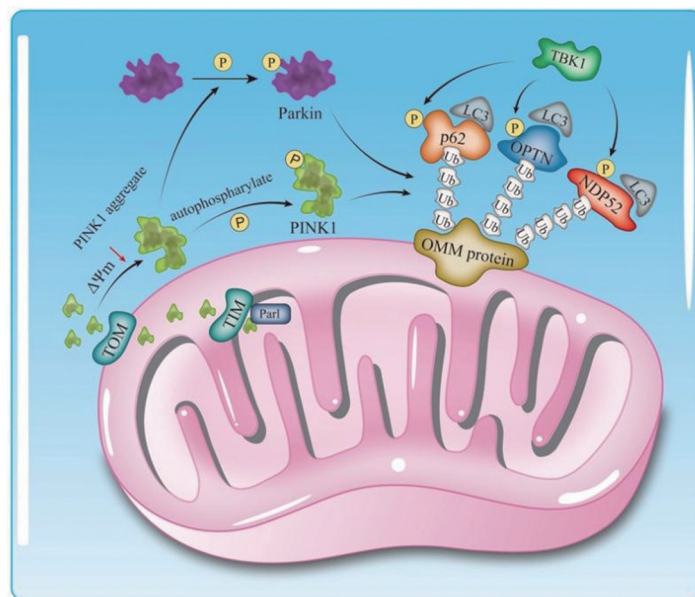
PINK1/Parkin 信号通路是细胞内调控线粒体质量的经典途径之一,其核心功能是通过选择性自噬清除受损线粒体而维持细胞稳态^[8]。该通路的失调与多种神经退行性疾病的发病机制密切相关^[9]。PINK1 是该通路的上游启动因子,由 *PARK6* 基因编码,是一种分子量约为 63 kDa、由 581 个氨基酸组成的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,其结构包含 N-末端线粒体靶向序列(MTS)、跨膜结构域(TM)、N-末端调节结构域(NT)、由 N 端半段和 C 端半段组成的保守蛋白激酶结构域,以及 C-末端结构域(CTD)^[10]。PINK1 的功能状态与线粒体膜电位紧密关联:在健康细胞中, PINK1 借助线粒体外膜转位酶复合物(TOM)与内膜转位酶复合物(TIM23)进入线粒体内膜,继而负责膜内切割的早老素相关菱形蛋白酶(PARL)切割,发生易位后经蛋白酶体降解^[11];当线粒体膜电位降低时, PINK1 大量积累于线粒体外膜发生自磷酸化从而被激活,这种稳定积累是启动 Parkin 介导的线粒体自噬的必要前提^[12]。Parkin 是一种 E3 泛素连接酶,其蛋白由 N-末端泛素样(Ubl)结构域和 C-末端环指 1-环间-环指 2(RING1-IBR-RING2)结构域组成^[13],生理状态下其通过分子内相

互作用以自抑制的形式弥漫存在于细胞质中;而 PINK1 的激活是解除 Parkin 自抑制状态的开关, Parkin 被完全激活后通过形成多聚泛素链标记损伤线粒体,随后与自噬受体结合,最终完成对受损线粒体的清除^[14]。

综上, PINK1/Parkin 信号通路从 PINK1 积累的损伤感知,到 Parkin 招募与激活的信号转导与放大,再到泛素化标记与自噬清除的效应执行,构成了线粒体质量控制的重要机制。

2 PINK1/Parkin 信号通路与线粒体自噬的关系

自噬是真核细胞借助双层膜结构的自噬体,包裹受损线粒体、错误折叠蛋白聚集体等细胞成分,再与溶酶体融合从而完成对包裹物的降解与回收的过程,其紊乱与帕金森病、2 型糖尿病及 VCI 等疾病密切相关^[15]。线粒体自噬属于自噬的特殊亚型,通过自噬-溶酶体途径选择性清除受损线粒体,是维持细胞内环境稳态的关键机制^[16]。线粒体作为细胞的能量工厂,通过三羧酸循环及氧化磷酸化将营养物质转化为腺苷三磷酸(ATP),从而调节细胞内的能量平衡与代谢稳态^[17]。若线粒体能量代谢出现异常会导致细胞衰老甚至凋亡,加重代谢性疾病及神经退行性疾病的进程^[18]。当线粒体受到氧化应激、神经炎症等刺激时,其结构受损同时生成并释放大量的活性氧(ROS),此时线粒体膜电位感受器 PINK1 转运受阻而积聚于受损的线粒体外膜,并在 Ser228/402 位点上发生自磷酸化从而激活激酶活性^[19],活化的 PINK1 磷酸化 Parkin 的泛素样(Ubl)结构域的第 65 位丝氨酸残基(Ser65),解除其自抑制构象,激活其 E3 泛素连接酶活性^[20]。激活的 Parkin 泛素化修饰线粒体外膜上的多种蛋白形成多聚泛素链^[21],多聚泛素链招募自噬受体,如整合体 1(p62)、视神经病变诱导反应蛋白(OPTN)、核点蛋白 52(NDP52)等^[22],并与自噬相关蛋白如微管相关蛋白轻链 3(LC3)结合,标记受损线粒体^[23]。随后,自噬体包裹受损线粒体并与溶酶体融合,在溶酶体水解酶的作用下降解受损线粒体成分,释放 ATP、氨基酸等小分子物质供细胞循环利用。此外, TANK 结合激酶 1(TBK1)可通过磷酸化 p62、OPTN、NDP52 等自噬受体增强其与泛素链的亲合力,直接驱动线粒体自噬进程^[24]。因此,细胞可通过 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬途径及时清除受损线粒体,防止 ROS 过度积累,维持细胞代谢稳态。见图 1。



注:PINK1为PTEN诱导假定激酶1, Parkin为帕金蛋白, $\Delta\Psi_m$ 为线粒体膜电位, P为磷酸化修饰, TOM为线粒体外膜转位酶复合物, TIM为线粒体内膜转位酶复合物, Parl为早老素相关菱形蛋白酶, TBK1为TANK结合激酶1, LC3为微管相关蛋白轻链3, p62为整合体1, OPTN为视神经病变诱导反应蛋白, NDP52为核点蛋白52, Ub1为泛素样蛋白, OMM protein为线粒体外膜蛋白, “↓”表示降低。图片使用Adobe Illustrator制作。

图1 PINK1/Parkin信号通路调控线粒体自噬机制

3 PINK1/Parkin 信号通路调控线粒体自噬途径与 VCI

缺血缺氧等会诱发线粒体动力学失衡及能量代谢障碍, 这种线粒体受损不仅导致ATP生成不足而加剧神经元损伤, 还会促使大量ROS的异常释放, 从而加剧氧化应激对神经元细胞的继发性损伤, 加速神经元细胞的衰老、凋亡, 影响认知功能^[25], 因此靶向调控线粒体自噬可能成为VCI的治疗方法。PINK1/Parkin作为线粒体自噬的经典途径之一, 不仅通过泛素化对受损线粒体进行靶向清除, 且通过泛素化、泛素磷酸化、Parkin募集与激活这一级联反应形成信号放大, 显著提升自噬效率^[26]。

腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)作为调控细胞能量平衡的核心分子, 对于认知功能障碍具有预防作用, 研究^[27-28]表明 Parkin 被磷酸化后作用于 AMPK/ Unc-51 样激酶 1 (ULK1) 信号转导通路激活线粒体自噬, 并与 PINK1/Parkin 通路协同作用。沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 是一种以烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD⁺) 为辅酶的去乙酰化酶, 广泛参与细胞代谢、氧化应激、衰老及疾病调控。Hou 等^[29]研究发现泛素特异性蛋白酶 7 (USP7) 可通过去泛素化稳定 SIRT1 蛋白的表达, 进而激活 PINK1/Parkin 通路增强线粒体自噬, 从而抑制神经元凋亡。人脐带间充

质干细胞 (UC-MSCs) 具有增殖能力强、多向分化潜能及免疫调节等优势, 可减少炎症因子的释放, 从而发挥保护神经元的作用^[30], 而这一作用有赖于外泌体的释放, UC-MSCs 来源的外泌体因易穿过血脑屏障而对中枢神经系统具有保护作用, Zhang 等^[31]研究发现 UC-MSCs 来源的外泌体可增加 PINK1 和 Parkin 的蛋白表达, 促进线粒体自噬相关蛋白 Beclin1 及 LC3-II 的生成, 抑制细胞凋亡。Sun 等^[32]研究发现, 广泛存在于人体大脑、神经系统中的二十二碳六烯酸 (DHA) 可通过 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬缓解线粒体功能障碍从而减轻神经元凋亡。Wu 等^[33]发现氢气能够显著上调脑缺血再灌注模型大鼠神经元中 PINK1 和 Parkin 表达, 表明氢气可通过 PINK1/Parkin 信号通路增强线粒体自噬从而发挥神经元保护作用。

由此可见, PINK1 表达的上调启动线粒体自噬作为早期防御机制对于神经元具有显著保护作用。但值得注意的是, 有研究^[34]表明, 在持续或过度的压力刺激下, 该通路可能被过度激活, 而过度的自噬会非选择性地降解功能正常的线粒体, 引发能量危机, 最终导致神经元细胞死亡。

综上, 通过靶向调控 PINK1/Parkin 通路可抑制神经元细胞凋亡, 延缓神经退行性疾病的发生发展。但过度的线粒体自噬会引起正常线粒体的破坏, 导致线粒体数量锐减, 能量代谢障碍, 加速神经

元死亡,因此未来研究需进一步探索调控线粒体自噬的效应阈值。

4 中药调控 PINK1/Parkin 信号通路介导的线粒体自噬治疗 VCI

中医理论认为,“精”构成并维持人体生命活动,“气”则是生命活动的动力源泉,而“精化气”体现了有形物质向无形能量转化的过程。这一理念与现代生物学中线粒体自噬通过降解受损线粒体释放能量物质的机制高度吻合。王蓓蕾等^[35]认为自噬调节水平的异常与中医学“气虚痰瘀证”密切相关,自噬水平下降致使受损线粒体无法有效清除,蛋白质、核酸等病理产物过度堆积,在微观上则表现为脏腑功能减退、气血虚衰、气化不利、痰瘀互结。石丹丹等^[36]认为脏腑虚损与代谢异常对应线粒体自噬功能失调,而累积的受损线粒体及其释放的大量 ROS 恰与中医“痰”“毒”病理产物相符,调节线粒体自噬可祛除痰毒、修复虚损,有助于认知功能的恢复。综上,线粒体自噬功能异常可导致能量供给不足(虚损),随后受损线粒体、ROS 大量积聚(微观之痰瘀毒)加剧海马神经元凋亡,引发或加重 VCI。

4.1 中药单体 银杏总黄酮是中药银杏叶的主要活性成分,其在心脑血管疾病、神经退行性疾病中应用广泛^[37]。张琴等^[38]通过动物实验研究发现随着银杏总黄酮浓度升高,自噬相关蛋白及 PINK1、Parkin 的表达水平均显著上升,这提示通过激活 PINK1/Parkin 通路增强神经元自噬能力,可减轻神经元损伤。槲皮素是一种存在于山楂、黄芩等中药中的天然黄酮类化合物,具有抗炎、抗氧化的生物活性^[39]。唐森等^[40]发现槲皮素可显著上调 VD 大鼠脑组织中 PINK1、Parkin 及自噬蛋白表达水平,降低血清炎症因子水平,恢复线粒体形态及数量,减轻海马区神经元结构损伤,恢复 VD 大鼠的学习记忆功能,其效应与槲皮素剂量成正相关。川芎内酯是川芎的主要活性成分,具有抗氧化、抗炎等药理作用^[41]。Mao 等^[42]研究发现,川芎内酯可通过上调 PINK1、Parkin、LC3-II/LC3-I 表达,下调 p62 及线粒体标志物水平,激活线粒体自噬,从而改善缺血性脑卒中引起的线粒体功能障碍和神经元损伤,保护大鼠神经功能。而当 PINK1 缺乏或在线粒体分裂抑制剂(Midivi-1)的作用下,线粒体自噬则被抑制,细胞存活率降低。红景天苷是一种主要存在于红景天中的天然苷类化合物,其抗氧化活性显著,可调节血管功能,具有神经保护作用^[43]。Gu 等^[44]研究

发现,红景天苷可上调 PINK1、Parkin 及 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)的表达,降低凋亡相关蛋白 Bax 水平,通过激活线粒体自噬促进受损线粒体及 ROS 的清除以维持线粒体稳态,减轻缺血再灌注损伤后脊髓神经元的损伤。人参皂苷是来源于人参的生物活性化合物,可抑制神经细胞凋亡,有助于神经再生,研究^[45]发现人参皂苷 Rg1 可升高 PINK1、Parkin、p62 表达水平,通过调节小胶质细胞中 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬并抑制小胶质细胞 NLRP3 激活,减少脑组织凋亡,减轻炎症反应。 β -细辛醚是从石菖蒲中提取的天然芳香族化合物,具有抗炎、抗氧化、镇静、抗惊厥等多种药理作用,对于中枢神经系统和心血管系统具有重要保护作用^[46]。研究^[47]发现, β -细辛醚可上调模型大鼠的 PINK1、Parkin 水平,降低 β -淀粉样蛋白 1-42($A\beta_{1-42}$)、Bcl-2 及 p62 水平,提示 β -细辛醚能促进 PINK1/Parkin 通路介导的线粒体自噬,改善模型大鼠的学习与记忆功能。

4.2 中药复方 滋肾活血方是国医大师刘祖贻创制的临证效验方,有滋肾填精、活血通络之功,由制何首乌、枸杞子、桑椹、五味子、丹参、葛根、益智、石菖蒲、郁金、制远志、全蝎、山楂组成。研究^[48]表明滋肾活血方可减轻模型大鼠的海马损伤情况;Zhao 等^[49]在这一基础上进一步研究发现滋肾活血方可增加 VD 大鼠海马 CA1 区自噬小体数量,改善线粒体结构,同时调节 Parkin、PINK1 及相关蛋白的表达水平,提示滋肾活血方可通过 PINK1/Parkin 通路调节线粒体自噬水平,推动海马 CA1 区神经元再生,改善模型大鼠的认知功能。宋晨曦等^[50]认为肺的宣发肃降功能失常是 VD 发生的关键因素,因而提出以肺为切入点论治 VD,并研究温肺降浊方对于模型大鼠认知功能的改善效果,该方由党参、制附子、酒大黄、干姜、三七、炙甘草组成,其研究结果表明温肺降浊方可下调 PINK1、Parkin 及相关蛋白的表达,抑制 PINK1/Parkin 通路的过度激活,减少神经细胞凋亡,保护模型大鼠脑组织,提升其学习与记忆能力。当归补血汤由黄芪和当归以 5:1 的比例组方,具有补气生血的功效,现代药理学研究^[51]证实,该方可通过调节血流动力学、炎症反应、细胞凋亡、免疫功能及氧化应激等多种机制,实现对脑细胞的保护。祁桂芳等^[52]研究发现,当归补血汤能够下调 VD 模型大鼠中 PINK1、Parkin、LC3-II 及 Bax 蛋白的表达,同时上调 Bcl-2 的水平,且可显著提高抗氧化物超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)的含量,

降低丙二醛(MDA)水平;这一结果提示,当归补血汤可通过调控 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬,改善线粒体结构,保护神经元。定志小丸由人参、远志、茯苓、石菖蒲组成,有补心益智安神之功,现代药理学研究^[53]表明其可通过改善氧化应激、减轻炎症反应等机制保护神经元。邓敏贞等^[54]研究发现定志小丸能够减轻 VD 大鼠海马组织中神经元的变

性程度,显著下调 PINK1、Parkin 及自噬相关蛋白的表达,同时上调肌细胞增强因子 2D(MEF2D)、p62 的表达,结果提示定志小丸可通过调控 PINK1/Parkin/MEF2D 介导的线粒体自噬,抑制氧化应激与炎症反应,从而保护 VD 大鼠海马神经元。中药单体及复方调控 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬对 VCI 的作用机制见表 1。

表 1 中药单体及复方调控 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬对 VCI 的作用机制

单体/复方	来源/组成	作用机制
银杏总黄酮 ^[38]	银杏叶	PINK1 ↑、Parkin ↑、Beclin1 ↑、LC3-II/LC3-I ↑
槲皮素 ^[40]	银杏叶、山楂、黄芩等	PINK1 ↑、Parkin ↑、Beclin1 ↑、LC3-II/LC3-I ↑
川芎内酯 ^[42]	川芎	PINK1 ↑、Parkin ↑、LC3-II/LC3-I ↑、p62 ↓、Tomm20 ↓、COX4I1 ↓
红景天苷 ^[44]	红景天	PINK1 ↑、Parkin ↑、Bcl-2/Bax ↑、LC3-II ↑、p62 ↓、Tomm20 ↓、Caspase-3 ↓、Caspase-9 ↓
人参皂苷 ^[45]	人参	PINK1 ↑、Parkin ↑、p62 ↑、NLRP3 ↓、Bax ↓
β-细辛醚 ^[47]	石菖蒲	PINK1 ↑、Parkin ↑、Aβ ₁₋₄₂ ↓、Bcl-2 ↓、p62 ↓
滋肾活血方 ^[49]	制何首乌、枸杞子、桑椹、五味子、丹参、葛根、益智、石菖蒲、郁金、制远志、全蝎、山楂	PINK1 ↑、Parkin ↑、PHB2 ↑、Drp1 ↑、Mfn2 ↓
温肺降浊方 ^[50]	党参、制附子、酒大黄、干姜、三七、炙甘草	PINK1 ↓、Parkin ↓、p62 ↓、Ubl ↓
当归补血汤 ^[52]	黄芪、当归	PINK1 ↓、Parkin ↓、LC3-II ↓、Bax ↓、Bcl-2 ↑
定志小丸 ^[54]	人参、远志、茯苓、石菖蒲	PINK1 ↓、Parkin ↓、Beclin1 ↓、LC3-II ↓、MEF2D ↑、p62 ↑

注:PINK1 为 PTEN 诱导假定激酶 1, Parkin 为帕金蛋白, Beclin1 为自噬相关蛋白, LC3-II 为微管相关蛋白轻链 3 II 型, LC3-I 为微管相关蛋白轻链 3 I 型, p62 为整合体 1, Tomm20 为线粒体外膜转位酶 20, COX4I1 为细胞色素 c 氧化酶 IV 亚型 1, Bcl-2 为 B 淋巴细胞瘤-2, Bax 为 B 淋巴细胞瘤-2 关联 X 蛋白, Caspase 为胱天蛋白酶, NLRP3 为 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3, Aβ₁₋₄₂ 为 β-淀粉样蛋白 1-42, Drp1 为动力相关蛋白 1, Mfn2 为线粒体融合蛋白 2, Ubl 为泛素样蛋白, PHB2 为抗增殖蛋白 2, MEF2D 为肌细胞增强因子 2D。“↑”表示升高,“↓”表示降低。

综上,中药对于 VCI 的治疗具有重要作用,其疗效机制与 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬密切相关。本文通过梳理调控该信号通路发挥治疗作用的中药单体及复方,发现临床用药多以补气药、补肾填精益髓药、活血通络药、化痰开窍药为主,共奏补气益肾、活血化瘀之功。值得注意的是,部分方剂基于“肺与大肠相表里”理论通过清除毒性物质亦可延缓认知障碍进展。此外,大多数中药单体及复方通过上调 PINK1、Parkin 表达,促进线粒体自噬防治 VCI,但又如温肺降浊方、当归补血汤、定志小丸是通过下调 PINK1、Parkin 表达,抑制过度亢进的线粒体自噬发挥治疗作用,由此可推测中药对于 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬具有双向调节作用。当海马神经元线粒体代谢衰退时,中药可通过促进线粒体自噬以清除功能异常的线粒体;当自噬水平过度亢进导致正常线粒体耗损时,中药通过抑制该通路活性维持线粒体稳态。

5 小结与展望

VCI 病理机制复杂,尽管近年来针对 VCI 的临

床与基础研究逐渐丰富,但现有研究多停留在症状改善及综合干预层面,缺乏针对特定病理机制的靶向治疗。现代药理研究证实,线粒体功能紊乱与 VCI 的发病密切相关,而线粒体自噬对于维持线粒体稳态至关重要,靶向调控线粒体自噬对于 VCI 疗效显著。本文以 PINK1/Parkin 通路为切入点,探讨线粒体自噬在 VCI 发病过程中的作用机制,并对中药调控该通路介导的线粒体自噬治疗 VCI 的研究作了梳理。笔者通过总结发现中药可调节 PINK1、Parkin 及其下游蛋白的表达,双向调节线粒体自噬水平,清除异常线粒体和 ROS 的堆积,从而维持线粒体稳态,减轻海马神经元损伤。但仍存在以下不足:①现有实验研究仅局限于特定实验模型,对于不同致病因素下的作用机制阐述不足;②中药单体及复方的研究大多为动物实验,临床试验数据不足;③线粒体自噬需维持在适当水平才对神经元细胞具有保护作用,通过回顾现有研究发现中药可通过 PINK1/Parkin 通路双向调节线粒体自噬水平,但这种非线性剂量效应的分子机制尚不明确。

因此,未来研究应聚焦于以下几个方面:结合

慢性脑缺血、血管炎症、代谢紊乱等多重致病因素,建立更贴近临床的 VCI 模型,系统比较中药在不同病理因素下的作用差异;进一步开展多中心、随机、双盲、对照的临床研究,评估中药单体或复方对 VCI 患者认知功能、影像学及生物标志物变化的影响,并建立统一的疗效评价标准以实现横向比较;通过转录组、蛋白组、代谢组联合分析,筛选潜在的上游调节因子和下游效应分子;采用剂量梯度实验,结合实时荧光成像技术、流式细胞术和代谢组学技术,探索中药对 PINK1/Parkin 通路的激活程度、线粒体自噬流以及细胞存活率的非线性关系。

深入挖掘中药通过 PINK1/Parkin 通路调控线粒体自噬的作用机制及双向调节规律,可为中医药靶向干预 VCI 的线粒体稳态失衡提供理论和实验依据,推动中药在 VCI 防治中的临床转化应用。

参考文献:

- [1] 杨新宇,李彦杰,秦合伟,等.SIRT1 在血管性认知障碍中的作用[J].协和医学杂志,2024, 15(5): 1124-1130.
- [2] LU H, ZHANG J, LIANG Y, et al. Network topology and machine learning analyses reveal microstructural white matter changes underlying Chinese medicine Dengzhan Shengmai treatment on patients with vascular cognitive impairment [J]. Pharmacol Res, 2020, 156: 104773.
- [3] 中国卒中学会血管性认知障碍分会.中国血管性认知障碍诊治指南(2024 版)[J].中华医学杂志,2024, 104(31): 2881-2894.
- [4] JIMENEZ-RUIZ A, AGUILAR-FUENTES V, BECERRA-AGUIAR N N, et al. Vascular cognitive impairment and dementia: a narrative review [J]. Dement Neuropsychol, 2024, 18: e20230116.
- [5] 黎观华,马月辉,周哲屹.中药调控线粒体自噬治疗脑缺血再灌注损伤的研究现状[J].中国临床药理学杂志,2024, 40(15): 2273-2277.
- [6] LIVINGSTON M J, WANG J, ZHOU J, et al. Clearance of damaged mitochondria via mitophagy is important to the protective effect of ischemic preconditioning in kidneys [J]. Autophagy, 2019, 15(12): 2142-2162.
- [7] 刘艳,董新刚,王晓元,等.线粒体自噬与血管性认知障碍的相关性研究进展[J].协和医学杂志,2025, 16(2): 338-349.
- [8] THAYER J A, PETERSEN J D, HUANG X, et al. Novel reporter of the PINK1-Parkin mitophagy pathway identifies its damage sensor in the import gate [J/OL]. bioRxiv, 2025 [2025-10-20]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2025.02.19.639160v1>.
- [9] 南淞华,彭超杰,李振家,等.中医药靶向调控线粒体质量控制防治阿尔茨海默病的研究进展[J].中药新药与临床药理, 2024, 35(12): 1944-1951.
- [10] 李姣姣.线粒体靶向荧光小分子 IR-61 通过激活 PINK1/Parkin 通路减轻力竭性心脏损伤的实验研究[D].保定:河北大学, 2022.
- [11] IMBERECHTS D, KINNART I, WAUTERS F, et al. DJ-1 is an essential downstream mediator in PINK1/parkin-dependent mitophagy[J]. Brain, 2022, 145(12): 4368-4384.
- [12] 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.
- [13] CONNELLY E M, FRANKEL K S, SHAW G S. Parkin and mitochondrial signalling[J]. Cell Signal, 2023, 106: 110631.
- [14] 杨骐瑞,仇兴华,戴兴业,等.电针“内关”对心肌缺血再灌注损伤大鼠缺血期和再灌注期线粒体自噬的调控作用[J].中国针灸, 2025, 45(5): 646-656.
- [15] 张浩,张悦,赵文武,等.PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬及其在肝脏疾病发生发展中的作用机制[J].临床肝胆病杂志, 2020, 36(7): 1663-1665.
- [16] 谢建,高波,梁珊珊,等.茯苓酸通过调控 PINK1/Parkin 信号通路介导的线粒体自噬改善冠心病大鼠心肌损伤[J].中国药房, 2025, 36(18): 2267-2272.
- [17] LIANG R, ZHU L, HUANG Y, et al. Mitochondria: fundamental characteristics, challenges, and impact on aging[J]. Biogerontology, 2024, 25(6): 923-941.
- [18] PAHAL S, MAINALI N, BALASUBRAMANIAM M, et al. Mitochondria in aging and age-associated diseases [J]. Mitochondrion, 2025, 82: 102022.
- [19] PARK S, CHOI S G, YOO S M, et al. Pyruvate stimulates mitophagy via PINK1 stabilization[J]. Cell Signal, 2015, 27(9): 1824-1830.
- [20] 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.
- [21] WHITEN D R, COX D, SUE C M. PINK1 signalling in neurodegenerative disease [J]. Essays Biochem, 2021, 65(7): 913-923.
- [22] 蒋蓉,徐琳杰,隋世燕.线粒体自噬介导的细胞凋亡在动物病理生理中的作用机制研究进展[J].动物医学进展, 2025, 46(3): 108-113.
- [23] 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.
- [24] RICHTER B, SLITER D A, HERHAUS L, et al. Phosphorylation of OPTN by TBK1 enhances its binding to Ub chains and promotes selective autophagy of damaged mitochondria [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(15): 4039-4044.
- [25] HU Z, WEN T, HU K, et al. Transcutaneous electrical acupoint stimulation ameliorates cognitive function through PINK1/Parkin mediated mitophagy in VD rats [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 2810794.
- [26] 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.
- [27] HUNG C M, LOMBARDO P S, MALIK N, et al. AMPK/ULK1-mediated phosphorylation of Parkin ACT domain mediates an early step in mitophagy [J]. *Sci Adv*, 2021, 7(15): eabg4544.
- [28] ZHAO Y, ZHANG J, ZHENG Y, et al. NAD⁺ improves cognitive function and reduces neuroinflammation by ameliorating mitochondrial damage and decreasing ROS production in chronic cerebral hypoperfusion models through Sirt1/PGC-1 α pathway[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 207.
- [29] HOU D, HU Y, YUN T, et al. USP7 promotes PINK1/Parkin-dependent mitophagy to ameliorate cerebral ischemia-reperfusion injury by deubiquitinating and stabilizing SIRT1 [J]. *Brain Res*, 2025, 1858: 149638.
- [30] 郭春秀,张晶晶,吴进一,等.脐带间充质干细胞衰老研究进展[J].*中国细胞生物学学报*,2024, 46(2): 308-318.
- [31] ZHANG L, LIN Y, BAI W, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosome suppresses programmed cell death in traumatic brain injury via PINK1/Parkin-mediated mitophagy[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(8): 2236-2258.
- [32] SUN E, ZHANG J, DENG Y, et al. Docosahexaenoic acid alleviates brain damage by promoting mitophagy in mice with ischaemic stroke[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 3119649.
- [33] WU X, LI X, LIU Y, et al. Hydrogen exerts neuroprotective effects on OGD/R damaged neurons in rat hippocampal by protecting mitochondrial function via regulating mitophagy mediated by PINK1/Parkin signaling pathway[J]. *Brain Res*, 2018, 1698: 89-98.
- [34] TANG Y C, TIAN H X, YI T, et al. The critical roles of mitophagy in cerebral ischemia[J]. *Protein Cell*, 2016, 7(10): 699-713.
- [35] 王蓓蓓,阮越勇,于洋,等.从中医“气化”角度探讨自噬现象[J].*中华中医药杂志*,2020, 35(11): 5452-5454.
- [36] 石丹丹,宁梓淇,郭晓晨,等.基于“虚损-瘀毒”与线粒体自噬的关系探讨阿尔茨海默病的中医病因病机[J/OL].*中国全科医学*, 2025 [2025-10-05]. <https://doi.org/10.12114/j.issn.1007-9572.2025.0013>.
- [37] 李静,黄娅芬,夏晓枫,等.银杏总黄酮对 IL-1 β 诱导的髓核细胞凋亡及 Nrf2/ARE 信号通路的影响[J].*河北医学*, 2021, 27(10): 1585-1591.
- [38] 张琴,饶佳涛,王超越,等.银杏总黄酮对血管性痴呆大鼠神经元损伤的影响及作用机制[J].*中国老年学杂志*, 2024, 44(6): 1466-1469.
- [39] 王翌,邓颖.槲皮素在不同类型脑卒中细胞死亡中的调控作用[J].*感染、炎症、修复*, 2025, 26(2): 139-145.
- [40] 唐森,方建,高立功,等.基于 PINK1/Parkin 通路研究槲皮素减轻血管性痴呆大鼠海马神经元损伤的作用机制[J].*中草药*, 2022, 53(20): 6529-6535.
- [41] XIA K, JIN Z, QIU Q, et al. Ligustilide alleviates oxidative stress during renal ischemia-reperfusion injury through maintaining Sirt3-dependent mitochondrial homeostasis [J]. *Phytomedicine*, 2024, 134: 155975.
- [42] MAO Z, TIAN L, LIU J, et al. Ligustilide ameliorates hippocampal neuronal injury after cerebral ischemia reperfusion through activating PINK1/Parkin-dependent mitophagy [J]. *Phytomedicine*, 2022, 101: 154111.
- [43] YANG S, WANG L, ZENG Y, et al. Salidroside alleviates cognitive impairment by inhibiting ferroptosis via activation of the Nrf2/GPX4 axis in SAMP8 mice[J]. *Phytomedicine*, 2023, 114: 154762.
- [44] GU C, LI L, HUANG Y, et al. Salidroside ameliorates mitochondria-dependent neuronal apoptosis after spinal cord ischemia-reperfusion injury partially through inhibiting oxidative stress and promoting mitophagy [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 3549704.
- [45] SUI C, LIU Y, JIANG J, et al. Ginsenoside Rg1 ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury by regulating Pink1/Parkin-mediated mitochondrial autophagy and inhibiting microglia NLRP3 activation[J]. *Brain Res Bull*, 2024, 216: 111043.
- [46] NING Z, ZHONG X, WU Y, et al. β -Asarone improves cognitive impairment and alleviates autophagy in mice with vascular dementia via the cAMP/PKA/CREB pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 123: 155215.
- [47] HAN Y, WANG N, KANG J, et al. β -Asarone improves learning and memory in A β_{1-42} -induced Alzheimer's disease rats by regulating PINK1-Parkin-mediated mitophagy [J]. *Metab Brain Dis*, 2020, 35(7): 1109-1117.
- [48] 姚婷,刘璐,王馨苑,等.滋肾活血方对血管性痴呆大鼠认知功能障碍的治疗作用[J].*山西医科大学学报*,2024, 55(6): 722-730.
- [49] ZHAO Z, XIE L, SHI J, et al. Neuroprotective effect of Zishen Huoxue Decoction treatment on vascular dementia by activating PINK1/Parkin mediated mitophagy in the hippocampal CA1 region [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 1): 117172.
- [50] 宋晨曦,张鼎,陈炜,等.基于 PINK1/Parkin 信号通路调控线粒体自噬探讨温肺降浊方对血管性痴呆模型大鼠的作用机制[J/OL].*辽宁中医杂志*, 2025 [2025-10-05]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1128.R.20250123.1934.014>.
- [51] 李子航,朱景天,尹凯,等.当归补血汤通过调控 Sirt1/ER Stress 通路改善糖尿病脑病的机制研究[J].*时珍国医国药*, 2024, 35(1): 68-71.
- [52] 祁桂芳,姜玥,谭韵湘,等.当归补血汤对血管性痴呆模型大鼠 PINK1/Parkin 通路的影响[J/OL].*中国实验方剂学杂志*, 2025 [2025-10-05]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20251398>.
- [53] 钟晓琴,宁振求,王凯,等.定志小丸有效成分对阿尔茨海默病转基因模型小鼠的氧化应激、炎症和自噬因子的作用研究[J].*吉林中医药*, 2022, 42(8): 940-944.
- [54] 邓敏贞,王宇,宁振求,等.定志小丸对血管性痴呆小鼠 PINK1/PARKIN/MEF2D 线粒体自噬通路的影响[J].*中药新药与临床药理*, 2025, 36(3): 328-337.

编辑:杨轶舜

收稿日期:2025-08-27