

综 述

DOI: 10.16305/j.1007-1334.2026.z20250819004

补肾调肝中药调控线粒体自噬治疗帕金森病进展

贺敬国¹, 王 艳^{2*}, 郑 纓³, 邓 青², 毛明宇¹, 李文涛¹

1. 上海中医药大学附属市中医医院(上海 200071); 2. 甘肃中医药大学中医临床学院(甘肃 兰州 730000);
3. 上海市静安区宝山路街道社区卫生服务中心康复医学科(上海 200071)

【摘要】 线粒体自噬异常与帕金森病(PD)肝肾亏虚的中医病机联系密切,是该病发生发展的关键环节。综述补肾调肝中药通过调控线粒体自噬治疗PD的研究进展,补肾调肝中药有效成分及复方制剂在调控线粒体自噬治疗PD运动或非运动症状功效方面存在一致性,其作用核心大多围绕[丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1(PINK1)]/E3泛素连接酶(Parkin)这一关键通路,通过促进或抑制线粒体自噬发挥神经保护作用,也可通过受体介导、沉默信息调节因子1(SIRT1)/叉头框蛋白O(FoxO)通路等调控线粒体自噬。以线粒体自噬为靶点,有望阐明补肾调肝中药治疗PD的现代生物学内涵。

【关键词】 帕金森病;线粒体自噬;中药;作用机制;非运动症状;研究进展

Progress in kidney-tonifying and liver-regulating traditional Chinese medicines for Parkinson's disease via regulating mitophagy

HE Jingguo¹, WANG Yan^{2*}, ZHENG Ying³, DENG Qing², MAO Mingyu¹, LI Wentao¹

1. Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China; 2. Clinical College of Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China; 3. Rehabilitation Medicine, Community Health Service Center, Baoshan Road Street, Jing'an District, Shanghai 200071, China

Abstract: Abnormal mitophagy is closely associated with the traditional Chinese medicine (TCM) pathogenesis of "liver-kidney deficiency" in Parkinson's disease (PD) and serves as a key link in the onset and progression of the disease. This review summarizes the research progress of kidney-tonifying and liver-regulating TCMs in treating PD by regulating mitophagy. Both active components and compound preparations of kidney-tonifying and liver-regulating TCMs show consistent efficacy in improving motor and non-motor symptoms of PD through mitophagy regulation. Their core mechanisms primarily focus on the serine/threonine-protein kinase 1 (PINK1)/E3 ubiquitin ligase (Parkin) pathway, exerting neuroprotective effects by promoting or inhibiting mitophagy. Additionally, they can regulate mitophagy via receptor-mediated pathways or the sirtuin 1 (SIRT1)/forkhead box O (FoxO) pathway. Targeting mitophagy is expected to clarify the modern biological connotations of kidney-tonifying and liver-regulating TCMs in PD treatment.

Keywords: Parkinson's disease; mitochondrial autophagy; Chinese materia medica; mechanism of action; non-motor symptoms; research progress

[基金项目] 上海市卫健委上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划项目[ZY(2018-2020)-FWTX-4023];上海市自然科学基金项目(22ZR1459300);上海市嘉定区卫健委科研课题计划重点项目(2024-KY-ZD-14)

[作者简介] 贺敬国,男,硕士研究生,主要从事中医药治疗神经系统疾病临床与研究工作。*王艳为共同第一作者

[通信作者] 李文涛,主任医师,教授,博士研究生导师;

E-mail: lwt1132@163.com

帕金森病(Parkinson's disease, PD)以特征性躯体运动功能障碍为临床特征,主要病理特征为黑质多巴胺能神经元的丢失及异常 α 突触核蛋白(α -Syn)的积累,是由遗传、环境和年龄等多重因素

复杂作用所致^[1-2]。预计至 2030 年,我国 PD 患者将突破 500 万^[3]。目前,PD 的治疗以缓解运动症状为主,但无法阻止疾病进展^[4]。中医学认为,肝肾亏虚是 PD 的核心病机,部分补肾调肝中药有效成分及复方具有多巴胺能神经元保护活性,但其分子机制仍需深入探索^[5]。线粒体稳态失衡是 PD 发生发展的核心环节,神经元的高能量代谢需求尤其依赖线粒体功能的完整性,而线粒体自噬是控制线粒体质量的主要机制,提示调控线粒体自噬可能是延缓 PD 进展的靶点^[5]。本文综述补肾调肝中药通过调控线粒体自噬治疗 PD 的研究进展,重点探讨其如何通过这一共同机制改善 PD 的运动与非运动症状。

1 PD 的中医认识

PD 可归属于中医学“颤病”范畴,明代孙一奎《赤水玄珠·颤振门》首载“颤振证”。其核心病机为本虚标实,肝肾亏虚为本贯穿始终,风、火、痰、瘀等为标动态演变^[6-9]。肝主筋、藏血、司疏泄。肝血亏虚,筋脉失养,则肢体僵硬挛急;肝失疏泄,气滞血瘀津停,扰动筋脉发为震颤。肾为先天之本,藏精生髓。肾精亏虚,髓海失充,致动作迟缓、认知下降;肾阳不足,肝失温煦,加重气滞血瘀;肾阴亏耗,水不涵木,则虚风内动。乙癸同源,肝肾精血互生,一脏亏虚常累及另一脏,构成 PD 发病之根本^[10-11]。虽病程中证候虚实夹杂,但肝肾亏虚这一病机基础始终存在^[12]。

中医治疗 PD 以补肾调肝类中药为主,临床应用广泛^[13]。本课题组前期研究^[14-18]证实,补肾调肝中药具有一定的神经保护作用,对 PD 有良好的治疗效果,不仅可以改善运动症状,还可以缓解非运动症状。肝肾同调,保持精血动态平衡,减少风、火、痰、瘀等标实的产生与积累是中医治疗 PD 的基本原则^[19-20]。

2 线粒体自噬

线粒体面临在各种刺激下保持自身质量的挑战^[21]。线粒体自噬通常发生在溶酶体最丰富的细胞核周间隙,通过与表面蛋白质耦联的泛素分子或特异性受体结合,选择性清除受损线粒体,减少对细胞稳态的潜在伤害^[22]。

2.1 泛素依赖性 泛素依赖性途径即经典途径,由[丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1(PINK1)]/E3 泛素连接酶(Parkin)介导,该通路涉及磷酸化-泛素化级联、构象重排及多蛋白协同作用^[23-24]。若线粒体受损导致

膜电位去极化,使得 PINK1 不能进入内膜(IMM),而在外膜(OMM)上稳定积累,其激酶活性则会被激活并发生自磷酸化。随后,PINK1 通过磷酸化 OMM 上的泛素分子,引发 Parkin 募集到受损的 OMM 后直接磷酸化 Parkin,导致其构象变化并激活。激活的 Parkin 泛素化线粒体融合蛋白 1/2(Mfn1/2)、动力蛋白 1(Drp1)等多种外膜蛋白,形成多泛素链,作为“吃我”信号。p62(一种泛素结合蛋白,又称 SQSTM1)和光动力敏感蛋白 N(OPTN)等自噬受体识别并结合泛素化的线粒体蛋白,通过其微管相关蛋白 1A/1B-轻链 3(LC3)相互作用区与自噬体膜上的 LC3 结合,将线粒体锚定至自噬体膜。自噬体膜包裹泛素化线粒体形成自噬体,最终与溶酶体融合,在酸性水解酶的作用下降解。

综上,PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬过程包括线粒体损伤检测、PINK1 自磷酸化、Parkin 募集、OMM 泛素化、自噬受体募集、自噬体形成并与溶酶体融合后降解。

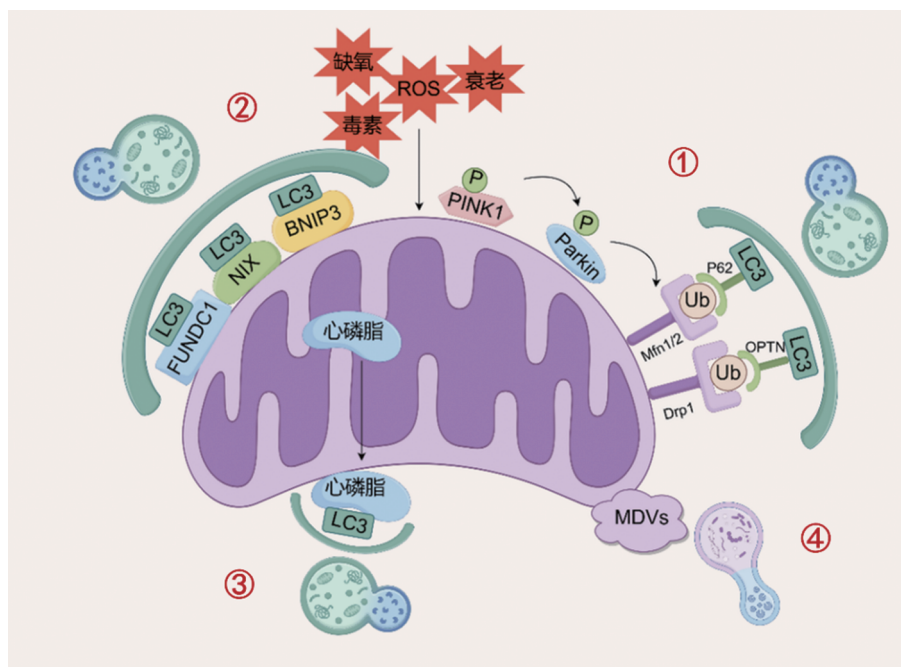
2.2 受体介导 受体介导的线粒体自噬是通过特定受体蛋白识别并结合异常的线粒体,从而启动降解的过程,核心特征在于通过 OMM 上的受体蛋白直接结合 LC3,无需依赖泛素化过程^[25]。在哺乳动物中,这一过程主要依赖 3 类经典受体,即 FUN14 结构域包含蛋白 1(FUNDC1)、Nip3 样蛋白 X(NIX)和 B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)蛋白 3 样受体(BNIP3)。BNIP3 和 NIX 属于同一家族蛋白,主要在缺氧条件下被激活,FUNDC1 则在缺氧、缺糖和线粒体膜电位降低的状态下被激活。这些受体通过与 LC3 的相互作用介导线粒体自噬,其活性受磷酸化状态的调控。值得注意的是,受体介导途径与 PINK1/Parkin 通路存在交叉,如 NIX 在氧化应激条件下通过促进线粒体去极化,辅助 PINK1/Parkin 通路激活。

除以上经典受体外,Bcl-2 蛋白 13 样受体(BCL2L13)、抗增殖蛋白 2(PHB2)等新型受体也可以通过类似机制参与线粒体质量控制^[26]。

2.3 其他线粒体自噬及衍生囊泡(MDVs)途径 除泛素依赖性和受体介导途径以外,线粒体自噬还有其他调控机制。心磷脂是 IMM 独有磷脂成分,线粒体损伤后,可外翻到 OMM,与 LC3 相互作用,从而启动线粒体自噬,此过程不依赖泛素化或受体蛋白,而是通过脂质成分的直接信号传递完成^[27-28]。MDVs 是一种全新的线粒体质量控制途径,可有效清除受损 IMM,防止损伤扩散。当发生轻度损伤

时,线粒体自噬并没有被激活,线粒体膜会形成 MDVs,选择性包裹受损组分,转运至溶酶体降解,

而无需包裹整个线粒体^[29]。
线粒体自噬途径见图 1。



注:①为泛素依赖性途径,②为受体介导途径,③为心磷脂外翻途径,④为衍生囊泡(MDVs)途径。PINK1为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1, Parkin是E3泛素连接酶,ROS为活性氧,Mfn1/2为融合蛋白1/2,Drp1为动力蛋白1,Ub为泛素化,OPTN为光动力敏感蛋白N,LC3为微管相关蛋白1A/1B-轻链3,BNIP3为B细胞淋巴瘤-2蛋白3样受体,NIX为Nip3样蛋白X,FUNDC1为FUN14结构域包含蛋白1。

图1 线粒体自噬途径(由Figdraw绘制,授权ID:zAeq6bb67)

3 线粒体自噬与PD及肝肾亏虚病机的关系

线粒体自噬失调是导致PD的关键因素。*PINK1*和*Parkin*基因突变已被证实是家族性PD的主要遗传因素,突变后受损线粒体无法被有效清除,导致多巴胺能神经元死亡。在PD果蝇和小鼠模型中,*PINK1*或*Parkin*缺失会导致线粒体碎片积累、运动障碍及神经元退化,与PD病理特征一致^[30]。研究^[31]发现, α -Syn异常聚集会阻碍线粒体自噬,强调了在早期PD患者中改善线粒体自噬的潜在益处。此外,敲除*NIX*基因后,模型小鼠线粒体自噬受到影响,其多巴胺能神经元出现线粒体堆积,继而出现运动功能减退等PD表现^[32]。

在生理层面,线粒体作为主要能量供应器,类似中医认识下的肝肾推动气血作用;线粒体自噬则通过去除受损或冗余线粒体以维持细胞稳态,类似中医认识下的肝肾调控阴阳升降作用。^[33-34]肝藏血、司疏泄,肝血充足、肝气条达,则血液运行流畅;肾藏精,为先天之本,所藏之精是化生能量的根本。肝肾同源,精血互生,共同推动气血津液化生及正常运行。线粒体能量代谢推动诸多生命活动(如维

持血液中红细胞、血小板等基本成分的健康状态)以保障血液质量与正常运行,与肝肾推动气血运行功能相似。肝阳主升,肾阴主降,肝肾共同调控阴阳升降,升清降浊,维持阴阳平衡。线粒体自噬作为一种高度保守的质量控制机制,在维持线粒体网络稳态和功能完整性方面发挥重要作用。这一去芜存菁的过程,与肝肾调控功能层面具有共通性,生理状态下,适度的线粒体自噬是维持细胞健康的必要条件,正如肝肾调和是维持机体健康的基础^[35]。

在病理层面,线粒体功能障碍是中医“虚证”的现代生物学基础之一,线粒体自噬异常与PD肝肾亏虚病机联系密切^[36]。线粒体自噬异常则线粒体稳态失衡,能量生成不足,异常线粒体及 α -Syn等病理产物蓄积,与风、火、痰、瘀等标实概念契合。标实引起线粒体自噬过度,溶酶体不能及时降解增加的自噬体,影响细胞稳态,则肝肾亏虚更显。能量不足与产物蓄积交互影响,动态演变,故线粒体自噬异常契合PD肝肾亏虚、本虚标实的中医病机。从肝肾亏虚视角可解释PD中能量代谢障碍(虚)、毒性蓄积(实)与线粒体自噬失调的紧密联系^[34]。

4 补肾调肝中药调控线粒体自噬治疗 PD 的可能机制

补肾调肝中药治疗 PD 具有多靶点、整体调节的作用特点,既可改善运动症状,又可缓解非运动症状,弥补了现代医学治疗 PD 的不足^[37]。

4.1 中药有效成分 补肾调肝中药有效成分可能通过 PINK1/Parkin 通路及受体介导途径改善线粒体自噬,从而治疗 PD。

肉苁蓉入肾经,具有补肾阳、益精血的作用。在 1-甲基-4-苯基吡啶离子(MPP⁺)处理的人神经母细胞瘤细胞(SH-SY5Y)中,肉苁蓉有效成分松果菊苷虽不能逆转线粒体碎片化,但可稳定线粒体膜电位,抑制线粒体过度自噬,从而发挥神经保护作用^[38]。在 MPP⁺诱导的鼠多巴胺能神经元细胞(MES23.5)中,肉苁蓉苷 A 可减少活性氧(ROS)积累,减少线粒体膜电位下降,促进自噬体活化;在 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)诱导的 PD 模型小鼠中,肉苁蓉苷 A 可改善小鼠运动功能和多巴胺能神经元损伤,增加酪氨酸羟化酶(TH)的表达,促进 p62 降解和 LC3 上调,其机制可能是增强 PINK1/Parkin/p62 通路介导的线粒体自噬,加速受损线粒体的降解,进而发挥神经元保护作用。^[39]

地黄入肝肾经,生品重补肝肾阴,熟地黄重补益精血。在鱼藤酮(ROT)诱导的高分化大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞(PC-12)以及 6-羟基多巴胺(6-OHDA)诱导的 SH-SY5Y 细胞中,毛蕊花糖苷(同时存在于肉苁蓉、地黄、熟地黄中)可上调 LC3 的表达,通过增强 PINK1/Parkin 通路介导的线粒体自噬发挥保护作用^[40]。

知母入肾经,具有滋补肾阴的作用。知母主要成分知母宁可以上调 MPTP 诱导的 PD 模型小鼠纹状体 Pink1、Parkin 以及 NIX、BNIP3、FUNDC1、p62 的表达,增强线粒体自噬,改善小鼠运动功能^[41]。值得注意的是,p62 表达增加一般反映线粒体自噬减弱,故上述实验研究结果需在线粒体自噬这一动态变化过程中进一步阐释。

灵芝入肝肾经,可补肾气、益肝血。灵芝提取物可上调 MPP⁺处理的 SH-SY5Y 细胞中 NIX、单磷酸腺苷激活蛋白激酶(AMPK)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、UNC-51 样激酶 1(ULK1)、PINK1、Parkin 等蛋白表达,其机制可能与增强 AMPK/mTOR 和 PINK1/Parkin 信号通路介导的线粒体自噬有关^[42]。

4.2 复方 治疗 PD 的补肾调肝复方多以中医理论为指导,在补益肝肾中药的基础上配伍平肝熄风、活血化瘀中药化裁而成,可通过多种途径干预线粒体自噬,进而发挥防治 PD 的作用。

芍地帕宁方由白芍、熟地黄、枸杞子、肉苁蓉、地龙、鸡血藤组成。沉默信息调节因子(SIRT)参与调节氧化应激及能量代谢,SIRT3 是线粒体中 SIRT 的同源物。芍地帕宁方可增加 α -Syn 氨基末端区域第 53 个氨基酸由丙氨酸突变为苏氨酸(A53T)及小鼠脑黑质中的 TH 数量,改善线粒体结构,升高 SIRT3、PINK1、Parkin、LC3 II/I 表达水平,降低 α -syn、p62 表达水平;增加 MPP⁺诱导的 SH-SY5Y 细胞中 TH 含量,减少 α -Syn 含量,升高 SIRT3、PINK1、Parkin、LC3 II/I 表达水平,其机制可能是通过上调 SIRT3/PINK1/Parkin 通路来促进线粒体自噬。^[43]

抗帕颗粒由熟地黄、山茱萸、红参、黄芪、丹参、水蛭、全蝎、僵蚕组成。该方可减少 MPTP 诱导的 PD 模型小鼠结肠 Cajal 间质细胞 MDVs 数量,降低结肠组织 PINK1 和 Parkin 表达水平,并减少 α -Syn 在小鼠脑黑质及肠道神经中的沉积,进而改善 PD 便秘症状^[44-45]。

苁蓉舒痉颗粒由肉苁蓉、制黄精、丹参、赤芍、牡丹皮组成。该方可降低 ROT 诱导的 PD 模型大鼠脑组织 ROS 水平,促进 SIRT1、叉头框蛋白 O (FoxO)、LC3 II/I 表达,改善大鼠运动功能,上述作用可能是通过 SIRT1/FoxO 通路调节线粒体自噬而实现的^[46]。

温肾养肝汤由肉苁蓉、益智仁、山药、乌药、炒白芍、钩藤组成。经温肾养肝汤干预后,MPTP 诱导的 PD 模型小鼠行为学功能障碍改善,脑黑质中线粒体 PINK1、Parkin、LC3 II/I 表达升高,p62 表达抑制,提示该方可能是通过增强 PINK1/Parkin 通路促进线粒体自噬而延缓 PD 进程^[47]。

复方地黄颗粒由熟地黄、白芍、钩藤、珍珠母、丹参、石菖蒲、全蝎组成。复方地黄颗粒可改善阴虚动风证 PD 模型大鼠的行为学症状,上调纹状体 PINK1、Parkin 表达,下调 α -Syn 表达,从而促进线粒体自噬,保护多巴胺神经元^[48]。

补肾调肝中药通过调控线粒体自噬治疗 PD 可能机制见表 1。

5 结论

PD 的治疗方案已由补充替代治疗逐步走向疾病修饰治疗,但现代医学缺乏具备循证依据的修饰

表 1 补肾调肝中药调控线粒体自噬治疗帕金森病(PD)可能机制

中药有效成分/ 复方	来源/组成	模型	机制
松果菊苷 ^[38]	肉苁蓉	MPP ⁺ 处理的 SH-SY5Y 细胞	稳定线粒体膜电位,抑制线粒体自噬
肉苁蓉苷 A ^[39]	肉苁蓉	MPTP 诱导的 PD 小鼠及 MPP ⁺ 诱导的 MES23.5 细胞	LC3 ↑、p62 ↓、ROS ↓,增强 PINK1/Parkin/p62 通路
毛蕊花糖苷 ^[40]	肉苁蓉/地黄/熟地黄	ROT 和 6-OHDA 诱导的 PC-12 和 SH-SY5Y 细胞	LC3 ↑,增强 Pink1/Parkin 通路
知母宁 ^[41]	知母	MPTP 诱导的 PD 小鼠	Pink1 ↑、Parkin ↑、NIX ↑、BNIP3 ↑、FUNDC1 ↑、p62 ↑,增强线粒体自噬
灵芝提取物 ^[42]	灵芝	MPP ⁺ 处理的 SH-SY5Y 细胞	NIX ↑、AMPK ↑、mTOR ↑、ULK1 ↑、PINK1 ↑、Parkin ↑,增强 AMPK/mTOR 和 PINK1/Parkin 通路
芍地帕宁方 ^[43]	白芍、熟地黄、枸杞子、肉苁蓉、地龙、鸡血藤	A53T 小鼠及 MPP ⁺ 诱导 SH-SY5Y 细胞	SIRT3 ↑、PINK1 ↑、Parkin ↑、LC3 II / I ↑、p62 ↓,增强 SIRT3/PINK1/Parkin 通路
抗帕颗粒 ^[44-45]	熟地黄、山茱萸、红参、黄芪、丹参、水蛭、全蝎、僵蚕	MPTP 诱导的 PD 小鼠	PINK1 ↓、Parkin ↓,减少 MDVs 数量,抑制 PINK1/Parkin 通路,抑制线粒体过度自噬
苁蓉舒痉颗粒 ^[46]	肉苁蓉、制黄精、丹参、赤芍、牡丹皮	ROT 诱导的 PD 大鼠	SIRT1 ↑、FoxO1 ↑、FoxO3a ↑、LC3 II / I ↑,增强 SIRT1/FoxO 通路
温肾养肝汤 ^[47]	肉苁蓉、益智仁、淮山药、乌药、炒白芍、钩藤	MPTP 诱导的 PD 小鼠	PINK1 ↑、Parkin ↑、LC3 II / I ↑、p62 ↓,增强 PINK1/Parkin 通路
复方地黄颗粒 ^[48]	熟地黄、白芍、钩藤、珍珠母、丹参、石菖蒲、全蝎	6-OHDA 制备的阴虚动风证 PD 大鼠	PINK1 ↑、Parkin ↑、α-Syn ↓,增强 PINK1/Parkin 通路

注: ↑ 为表达升高, ↓ 为表达降低。MPP⁺为 1-甲基-4-苯基吡啶离子,SH-SY5Y 为人神经母细胞瘤细胞,MPTP 为 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶,MES23.5 为鼠多巴胺能神经元细胞,LC3 为微管相关蛋白 1A/1B-轻链 3,p62 为一种泛素结合蛋白(又称 SQSTM1),ROS 为活性氧,PINK1 为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1,Parkin 为 E3 泛素连接酶,ROT 为鱼藤酮,6-OHDA 为 6-羟基多巴胺,PC-12 为高分化大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞,NIX 为 Nip3 样蛋白 X,BNIP3 为 B 细胞淋巴瘤-2 蛋白 3 样受体,FUNDC1 为 FUN14 结构域包含蛋白 1,AMPK 为单磷酸腺苷激活蛋白激酶,mTOR 为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白,ULK1 为 UNC-51 样激酶 1,SIRT 为沉默信息调节因子,MDVs 为衍生囊泡,FoxO 为叉头框蛋白 O。

疗法。已有研究^[49]发现了 PD 的全新靶点,并筛选出了候选药物,但真正应用于临床仍需数十年时间。中医药在 PD 修饰治疗中存在潜在价值,线粒体自噬异常是导致 PD 的关键因素并与中医肝肾亏虚病机相符。补肾调肝中药有效成分(如松果菊苷、毛蕊花糖苷、知母宁)及复方制剂(如芍地帕宁方、抗帕颗粒)在调控线粒体自噬治疗 PD 运动或非运动症状功效方面存在一致性,其作用核心大多围绕 PINK1/Parkin 这一关键通路,通过促进或抑制线粒体自噬发挥神经保护作用,也可通过受体介导、SIRT1/FoxO 通路等调控线粒体自噬。此外,相对中药单体而言,中药复方制剂的调控途径更复杂、更全面,这种多靶点特性使得复方在应对 PD 复杂多变的本虚标实病机、兼顾运动与非运动症状的综合治疗方面,展现出比单一成分更大的潜力和临床优势,为 PD 治疗提供更多选择。

从调控线粒体自噬角度研究补肾调肝中药,可能会寻找到适合多数 PD 患者的中药,但尚有诸多不足。①相关研究多聚焦于改善 PD 运动症状的机制探索,缺乏对缓解 PD 非运动症状的研究,复方研究亦面临成分复杂、机制不清等挑战。②对线粒体

自噬相关分子机制研究不够深入,只通过单条途径阐述调控机制不够严谨,缺乏与相关上游因子及其他调控通路的关系研究,诸多研究发现增强线粒体自噬可以发挥神经保护作用;也有部分研究表明,抑制线粒体自噬亦能发挥神经保护作用,其符合线粒体自噬动态调控过程,但可靠性需进一步研究。③中医理论微观阐释不足,线粒体自噬与肝肾亏虚中医证候的具体分子关联不明确,缺乏证候与自噬调控的动态相关性研究,目前的研究尚不能体现中医病证结合、分期论治的理论内涵,距中医病-证-方-药的细化论治思路还有较大差距。

未来在进一步研究补肾调肝中药治疗 PD 运动症状的同时,需重视缓解非运动症状方面的机制探索,研究多因子、多通路之间的协同作用。线粒体自噬是一个动态调控过程,可运用多组学技术和人工智能工具进一步明确其机制,特别是其在 PD 中的作用。基于这些基础研究,可以开展高质量临床研究,从而为 PD 防治提供中西医综合策略。

参考文献:

[1] BEN-SHLOMO Y, DARWEESH S, LLIBRE-GUERRA J, et al. The epidemiology of Parkinson's disease[J]. The Lancet, 2024,

- 403(10423): 283-292.
- [2] WANG Q, XUE H, YUE Y, et al. Role of mitophagy in the neurodegenerative diseases and its pharmacological advances: A review[J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 1014251.
 - [3] LI G, MA J, CUI S, et al. Parkinson's disease in China: a forty-year growing track of bedside work[J]. *Transl Neurodegener*, 2019, 8: 1-9.
 - [4] FOLTYNIE T, BRUNO V, FOX S, et al. Medical, surgical, and physical treatments for Parkinson's disease [J]. *The Lancet*, 2024, 403(10423): 305-324.
 - [5] CHEN P, ZHANG J, WANG C, et al. The pathogenesis and treatment mechanism of Parkinson's disease from the perspective of traditional Chinese medicine [J]. *Phytomedicine*, 2022, 100: 154044.
 - [6] MORRIS H R, SPILLANTINI M G, SUE C M, et al. The pathogenesis of Parkinson's disease [J]. *The Lancet*, 2024, 403(10423): 293-304.
 - [7] 南泓华, 彭超杰, 庞伯通, 等. 基于 CiteSpace 的中医药治疗帕金森病可视化分析[J]. *中医药导报*, 2023, 29(9): 182-188.
 - [8] 刘梓言, 吕少华, 周志成, 等. 帕金森病中医证型专家问卷调查分析[J]. *中国中医药信息杂志*, 2023, 30(11): 157-161.
 - [9] 孙天颖, 袁灿兴. 袁灿兴以滋补肝肾为主分期论治帕金森病经验[J]. *上海中医药杂志*, 2023, 57(6): 68-71.
 - [10] 黄瑞欧, 王省, 盛蕾, 等. 基于“肝主筋脉, 调畅情志”中医辨治帕金森病抑郁的思路和方法[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2022, 24(3): 933-938.
 - [11] 张寒, 杨丽芳, 刘玉梅, 等. 基于“一气周流”理论探讨帕金森病病机及论治[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2024, 26(8): 128-132.
 - [12] 刘红喜, 张允岭. 帕金森病肝肾亏虚相关证候的研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(9): 4164-4166.
 - [13] 马宝锋, 署文杰, 孙西庆. 基于数据挖掘研究现代中医治疗帕金森病用药规律[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2022, 24(10): 4015-4021.
 - [14] 刘毅, 邵祥芸, 李亚纪, 等. 中西医协同治疗帕金森病的优势与展望[J]. *神经病学与神经康复学杂志*, 2025, 21(2): 99-105.
 - [15] 高晗, 蔡丽, 王伟为, 等. 补肾止颤方加减治疗肝肾不足型帕金森病的随机对照研究[J]. *上海中医药大学学报*, 2021, 35(2): 8-11.
 - [16] 张凌凌, 高晗, 索李慧, 等. 补肾止颤方颗粒治疗肝肾不足型帕金森病的疗效观察[J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(2): 256-259.
 - [17] LIU L, TIAN X, LI W. Mechanistic study of the anti-excitatory amino acid toxicity of Bushen Zhichan decoction for Parkinson's disease based on the transcriptional regulation of EAAT1 by YY1 [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 325: 117857.
 - [18] 刘蕾蕾, 田心韵, 李文涛. 补肾止颤方对帕金森病小鼠模型神经保护及抗兴奋性氨基酸作用[J]. *中草药*, 2023, 54(21): 7096-7103.
 - [19] 陈友明, 胡玉英. 基于“肝肾同源”理论论治帕金森病的研究进展[J]. *内蒙古中医药*, 2025, 44(2): 165-168.
 - [20] 陈勋, 付于. 从“肝肾同治”论治颤证[J]. *中国民间疗法*, 2023, 31(8): 35-37.
 - [21] ELDEEB M A, THOMAS R A, RAGHEB M A, et al. Mitochondrial quality control in health and in Parkinson's disease [J]. *Physiol Rev*, 2022, 102(4): 1721-1755.
 - [22] SINGH F, GANLEY I G. Parkinson's disease and mitophagy: an emerging role for LRRK2[J]. *Biochem Soc Trans*, 2021, 49(2): 551-562.
 - [23] RUBAN D, HOU X, CAULFIELD T R, et al. PINK1, Parkin, and mitochondrial quality control: what can we learn about Parkinson's disease pathobiology? [J]. *J Parkinsons Dis*, 2017, 7(1): 13-29.
 - [24] D'ARCY M S. Mitophagy in health and disease. Molecular mechanisms, regulatory pathways, and therapeutic implications [J]. *Apoptosis*, 2024, 29(9): 1415-1428.
 - [25] ZHANG Y, WENG J, HUAN L, et al. Mitophagy in atherosclerosis: from mechanism to therapy [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1165507.
 - [26] CHEN Y, ZHANG Y, WU Q, et al. The neuroprotective effect of Chinese herbal medicine for cerebral ischemia reperfusion injury through regulating mitophagy [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1378358.
 - [27] MURAKAWA T, YAMAGUCHI O, HASHIMOTO A, et al. Bcl-2-like protein 13 is a mammalian Atg32 homologue that mediates mitophagy and mitochondrial fragmentation [J]. *Nat Commun*, 2015, 6(1): 7527.
 - [28] YUK J M, SILWAL P, JO E K. Inflammasome and mitophagy connection in health and disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13): 4714.
 - [29] PRASHAR A, BUSSI C, FEARNES A, et al. Lysosomes drive the piecemeal removal of mitochondrial inner membrane [J]. *Nature*, 2024, 632(8027): 1110-1117.
 - [30] YOULE R J, NARENDRA D P. Mechanisms of mitophagy [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12(1): 9-14.
 - [31] GEIBL F F, HENRICH M T, XIE Z, et al. α -Synuclein pathology disrupts mitochondrial function in dopaminergic and cholinergic neurons at-risk in Parkinson's disease [J]. *Mol Neurodegener*, 2024, 19(1): 69.
 - [32] DI RITA A, STRAPPAZZON F. Mitophagy could fight Parkinson's disease through antioxidant action [J]. *Rev Neurosci*, 2019, 30(7): 729-742.
 - [33] 王亚男, 胡敏棣, 张为强, 等. 基于“虚气留滞”探讨线粒体功能障碍对帕金森病的影响及中医药防治进展[J/OL]. *辽宁中医药大学学报*, 2025[2025-09-20]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1543.r.20250905.1829.014>.
 - [34] 文晓东, 谭文澜, 刘钰, 等. 从线粒体自噬探讨帕金森病中西医结合观层次的结合点[J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30(27): 3021-3024.
 - [35] 程园园, 黄传兵, 朱雅文, 等. 从“肝肾-线粒体”关联探讨铁死亡与骨关节炎相关性[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2024, 30(12): 1826-1831.
 - [36] 张茂林, 张六通, 邱幸凡, 等. 论线粒体与中医“气”的关系[J].

- 中国中医基础医学杂志, 2001, 7(4): 60-61.
- [37] 庞博, 吴远华. 中医药通过线粒体自噬防治帕金森病的研究进展[J/OL]. 中国实验方剂学杂志, 2025[2025-05-09]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20251227>.
- [38] 朱敏, 周密, 石莹, 等. 松果菊苷对 MPP⁺ 诱发的线粒体碎片化、自噬及细胞凋亡的影响(英文)[J]. 中西医结合学报, 2012, 10(12): 1427-1432.
- [39] 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.
- [40] 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, 2724.
- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] 董薇. 芍地帕宁方调控 SIRT3-PINK1-PARKIN 通路介导的线粒体自噬治疗帕金森病的作用机制研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2024.
- [44] 邱伟, 王永兵, 赵晓晖, 等. 抗帕颗粒与益生菌对帕金森便秘小鼠 α -Syn 在脑肠轴不同部位表达的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(9): 1189-1193.
- [45] 王思思, 王永兵, 刘慧琴, 等. “抗帕颗粒”通过 PINK1/Parkin 信号通路对帕金森小鼠结肠 ICC 线粒体自噬的影响[J]. 脑与神经疾病杂志, 2024, 32(6): 392-397.
- [46] 李茜羽, 姚淑红, 陈小倩, 等. 苁蓉舒痉颗粒对帕金森模型大鼠中脑线粒体氧化应激及自噬相关 SIRT1/FoxO 通路的影响[J]. 福建中医药, 2022, 53(3): 26-30.
- [47] 徐成成, 陆艳, 唐莉莉, 等. 温肾养肝汤对 MPTP 所致帕金森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.
- [48] 吕子微, 梁建庆, 康永强, 等. 复方地黄颗粒对帕金森病阴虚动风证大鼠纹状体 PINK1, Parkin, α -syn 表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(8): 117-125.
- [49] WU K M, XU Q H, LIU Y Q, et al. Neuronal FAM171A2 mediates α -synuclein fibril uptake and drives Parkinson's disease [J]. Science, 2025, 387(6736): 892-900.

编辑: 严 林

收稿日期: 2025-08-19

(上接第 80 页)

- [16] XIE L, ZHAO Y X, ZHENG Y, et al. The pharmacology and mechanisms of platycodin D, an active triterpenoid saponin from *Platycodon grandiflorus* [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1148853.
- [17] 孟达, 张雅琼, 秦定梅, 等. 余甘子的酚类成分及药理活性研究进展[J]. 中成药, 2022, 44(10): 3269-3274.
- [18] BAI J, ZHANG Y, TANG C, et al. Gallic acid: Pharmacological activities and molecular mechanisms involved in inflammation-related diseases[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 133: 110985.
- [19] WANG X, FISHER D, PRONYUK K, et al. Agent in urgent need of clinical practice: corilagin[J]. Mini Med Chem, 2023, 23(16): 1642-1652.
- [20] 熊乐文, 金莹, 王彦予, 等. 金银花酚酸类化学成分、药理活性及体内代谢研究进展[J]. 中成药, 2022, 44(3): 864-871.
- [21] PYRZYNSKA K. Hesperidin: A review on extraction methods, stability and biological activities[J]. Nutrients, 2022, 14(12): 2387.
- [22] 张良琦, 李文姣, 肖美凤. 紫苏不同部位活性成分比较及其药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(24): 6551-6571.
- [23] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2020年版): 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.

编辑: 季春来

收稿日期: 2025-07-11