



中国比较医学杂志
Chinese Journal of Comparative Medicine
ISSN 1671-7856, CN 11-4822/R

《中国比较医学杂志》网络首发论文

题目： 基于 PINK1/Parkin 信号通路探讨中药复方及活性成分干预阿尔茨海默病的分子机制
作者： 陈一勋，苏钰铄，高玲莉
收稿日期： 2025-11-17
网络首发日期： 2026-07-02
引用格式： 陈一勋，苏钰铄，高玲莉. 基于 PINK1/Parkin 信号通路探讨中药复方及活性成分干预阿尔茨海默病的分子机制[J/OL]. 中国比较医学杂志.
<https://link.cnki.net/urlid/11.4822.r.20260701.1620.002>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

基于 PINK1/Parkin 信号通路探讨中药复方及活性成分干预阿尔茨海默病的分子机制

陈一勋^{1#}, 苏铄铄^{1#}, 高玲莉^{1, 2✉}

(1.河南中医药大学 康复医学院, 郑州 450046; 2.河南中医药大学 第一临床医学院, 郑州 450046)

*通信作者 高玲莉(1988—), 女, 讲师, 研究方向: 常见功能障碍中医康复临床及基础研究。E-mail:1127851604@qq.com

摘要 PTEN 诱导假定激酶 1/帕金森病相关蛋白 (PINK1/Parkin) 信号通路通过调控线粒体自噬维持线粒体质量稳态中发挥关键作用, 其功能障碍与阿尔茨海默病 (AD) 的发生、发展及潜在的治疗策略密切相关。本文梳理了近年来 PINK1/Parkin 信号通路在 AD 中的作用机制及中药复方及活性成分干预调节该通路的研究进展。研究表明, PINK1/Parkin 信号通路功能障碍可导致受损线粒体堆积, 进而加剧 β 淀粉样蛋白 (A β) 斑块沉积、Tau 蛋白过度磷酸化、神经炎症和氧化应激, 形成病理恶性循环, 驱动 AD 的病理进程。在治疗方面, 中药 (中药复方及活性成分) 可通过双向动态调节 PINK1/Parkin 通路: 一方面激活该通路, 促进受损线粒体清除, 改善线粒体功能; 另一方面抑制其过度激活, 维持自噬稳态, 防止神经元过度死亡。此外, 中药还能通过该通路减轻氧化应激、抑制神经炎症、干预 A β 与 Tau 蛋白病理, 并激活 SIRT1/3-FOXO3、AMPK 等上游调控节点, 形成多靶点、整体调节的网络效应。本综述为深入理解 AD 病理机制及探索基于 PINK1/Parkin 通路的中药治疗策略提供了重要参考。

关键词 中药复方; 中药活性成分; 阿尔茨海默病; PINK1/Parkin 信号通路; 分子机制

中图分类号 R749.1; R2-031; R741.02 **文献标志码** A

Exploring the molecular mechanisms of traditional Chinese medicine formulae and active components in Alzheimer's disease based on the PINK1/Parkin signaling pathway

CHEN Yixun^{1#}, SU Shuoshuo^{1#}, GAO Lingli^{1, 2✉}

(1. College of Rehabilitation Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China. 2. The First Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046)

Abstract The PTEN-induced putative kinase 1/E3 ubiquitin ligase (PINK1)/Parkin signaling pathway plays a critical role in maintaining mitochondrial quality homeostasis by regulating mitophagy. Dysfunction of this pathway is closely associated with the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease (AD), making it a potential therapeutic target. This review summarizes recent advances in understanding the mechanisms of the PINK1/Parkin pathway in AD and progress in understanding the modulation of this pathway by traditional Chinese medicine (TCM) compounds and their active ingredients. Studies indicate that impaired PINK1/Parkin signaling leads to the accumulation of damaged mitochondria, thereby exacerbating amyloid β -protein (A β) plaque deposition, Tau protein hyperphosphorylation, neuroinflammation, and oxidative stress. These processes create a vicious pathological cycle that drives the progression of AD. In terms of therapeutic intervention, TCM can dynamically and bidirectionally modulate the PINK1/Parkin pathway by activating it to promote the clearance of damaged mitochondria and improve mitochondrial function, or by inhibiting its overactivation to maintain autophagic homeostasis and prevent excessive neuronal death. Furthermore, TCM can alleviate oxidative stress, suppress neuroinflammation, intervene in A β and Tau pathologies, and activate upstream regulators such as SIRT1/3-FOXO3 and AMP-activated protein kinase, thereby forming a multitarget, holistic regulatory network. This review provides a deeper understanding of the pathological mechanisms of AD and serves as a reference for exploring TCM-based therapeutic strategies targeting the PINK1/Parkin pathway.

收稿日期: 2025-11-17

基金项目: 2021 年度河南中医药大学科研苗圃工程项目 (MP2020-3)。

作者简介: 陈一勋 (2004—), 女, 本科, 研究方向: 认知障碍中医康复临床及基础研究。E-mail:2951218090@qq.com; 苏铄铄 (2003—), 女, 本科, 研究方向: 认知障碍中医康复临床及基础研究。E-mail:2948246100@qq.com

网络首发时间: 2026-07-02 09:36:07 网络首发地址: <https://link.cnki.net/urlid/11.4822.r.20260701.1620.002>

Key words Traditional Chinese medicine compound formulations; Active ingredients of TCM; AD; PINK1/Parkin signaling pathway; Molecular mechanism

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是临床常见的进行性神经退行性疾病, 以 β -淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 斑块沉积、Tau 蛋白过度磷酸化形成的神经纤维缠结、神经元丢失及突触功能障碍为核心病理特征, 主要表现为整体认知功能下降、记忆力减退及行为障碍等^[1,2]。调查显示, 2019 年全球 AD 及其他痴呆症患者约 5,700 万, 预计 2050 年将达 1.39 亿, 年增长率约 152%, 主要驱动因素为人口老龄化^[3,4]。研究表明, PTEN 诱导假定激酶 1/帕金森病相关蛋白 (PTEN-induced putative kinase 1/Parkinson disease protein, PINK1/Parkin) 信号通路作为线粒体自噬的核心调控机制, 与 AD 的发生发展密切相关, 该通路功能障碍导致受损线粒体堆积, 触发 A β 沉积、Tau 蛋白过度磷酸化、神经炎症及氧化应激, 加速神经元死亡。近年来, 中医药通过调节 PINK1/Parkin 信号通路干预 AD 的机制研究取得进展, 本文结合现有研究成果, 从该通路在 AD 病理中的作用及中药复方及针刺调控策略角度进行综述, 具体如下。

1 PINK1/Parkin 信号通路的信号传导机制

PINK1 是一种线粒体蛋白激酶, Parkin 是一种 E3 泛素连接酶。在健康状态下, PINK1 不断进入线粒体, 并在内膜被线粒体早老素相关菱形样蛋白 (presenilin-associated rhomboid-like protein, PARL) 等剪切降解^[5,6]。当线粒体受损, 如线粒体膜电位 (mitochondrial membrane potential, $\Delta\Psi_m$) 下降即发生去极化时, PINK1 无法进入线粒体内膜, 从而稳定在线粒体外膜上^[7,8]。稳定后的 PINK1 磷酸化 Parkin 和泛素 (ubiquitin, Ub) 分子将 Parkin 招募到受损线粒体^[8-10]。Parkin 被激活后, 进一步泛素化线粒体外膜蛋白, 如线粒体融合蛋白 2 (mitofusin 2, Mfn2) 和电压依赖性阴离子通道蛋白 1 (voltage-dependent anion channel 1, VDAC1), 标记受损线粒体^[11]。这些泛素化的蛋白被自噬受体识别, 如视神经蛋白 (optineurin, OPTN)、泛素结合蛋白 p62 (ubiquitin-binding protein p62, p62) 和核点蛋白 52 (nuclear dot protein 52 kDa, NDP52), 进而与微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1A/1B light chain 3, MAP1LC3, LC3) 结合, 启动线粒体自噬^[5,7]。最终, 包含受损线粒体的自噬体与溶酶体融合, 完成线粒体的降解和清除^[7]。

2 PINK1/Parkin 信号通路在 AD 发病中的作用机制

2.1 线粒体功能障碍与自噬缺陷

PINK1 和 Parkin 在维持线粒体质量控制中起关键作用, 通过介导线粒体自噬选择性地清除受损的线粒体^[12]。AD 中, 线粒体功能障碍是重要特征之一, 受损线粒体的积累会加剧氧化应激等问题, 最终导致神经元损伤^[13]。研究表明, AD 模型中 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬活性异常激活, 或者线粒体自噬发生障碍, 都与 AD 的发生发展密切相关^[13-15]。

2.2 A β 生成与 Tau 蛋白过度磷酸化

A β 斑块和 Tau 蛋白过度磷酸化形成的神经纤维缠结是 AD 的两个主要病理标志^[16]。线粒体自噬功能障碍可能影响 A β 清除和 Tau 蛋白的代谢。PINK1/Parkin 通路的功能障碍可能导致受损线粒体的积累, 加剧氧化应激和炎症, 最终促进 A β 斑块的形成。^[17,18]

此外, 线粒体自噬也与 Tau 蛋白的磷酸化水平有关, 有效的线粒体自噬可能降低 Tau 蛋白的过度磷酸化, 从而减轻神经纤维缠结的形成^[18]。Tau 蛋白是一种微管相关蛋白, 可以稳定微管结构, 维持神经元的正常形态和功能^[19]。在 AD 患者的大脑中, Tau 蛋白会出现过度磷酸化, 导致其与微管分离并聚集形成神经缠结^[20]。线粒体自噬通过清除受损的线粒体, 减少氧化应激和炎症反应, 从而间接影响 Tau 蛋白的磷酸化水平^[21,22]。

2.3 神经炎症的放大

激活的小胶质细胞和星形胶质细胞会释放白细胞介素 - 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因

子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等促炎细胞因子, 这些因子不仅直接损害神经元, 还会进一步激活更多的免疫细胞, 形成持续的炎症反应^[23,24]。例如, IL-1 β 能够促进 Tau 蛋白的过度磷酸化, 加剧神经纤维缠结的形成, 而 TNF- α 则会诱导神经元凋亡, 加速认知功能衰退^[25]。在 *Parkin* 基因敲除的 AD 模型中, 小胶质细胞和星形胶质细胞的活化显著增强, 释放大量的 IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子, 形成慢性神经炎症环境^[26,27]。

也有研究表明, PINK1 和 *Parkin* 能够抑制线粒体抗原的呈递, PINK1/*Parkin* 通路失调可能导致线粒体抗原过度暴露, 从而激活免疫系统, 加剧神经炎症反应^[28]。炎症因子激活 Tau 激酶 (如 GSK-3 β 、CDK5), 促进 Tau 蛋白异常磷酸化^[28], 同时抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator1 α , PGC-1 α) 表达, 减少线粒体生物合成, 进一步加剧能量代谢障碍和氧化应激^[29]。糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 beta, GSK-3 β) 和细胞周期素依赖蛋白激酶 5 (cyclin-dependent kinase 5, CDK5) 是参与 Tau 蛋白磷酸化的重要激酶, 它们的激活会导致 Tau 蛋白过度磷酸化, 形成神经纤维缠结, 最终导致神经元死亡^[30-32]。

因此, PINK1/*Parkin* 通路功能障碍与神经炎症形成自我强化环路, 加速神经退行性变。一方面, PINK1/*Parkin* 通路失调导致线粒体功能障碍和抗原暴露, 加剧神经炎症; 另一方面, 神经炎症产生的炎症因子又会反过来抑制 PINK1/*Parkin* 通路和 PGC-1 α 的表达, 进一步损害线粒体功能, 形成恶性循环。

2.4 氧化应激

PINK1/*Parkin* 通路参与调节细胞内的氧化应激水平^[29,33]。功能正常的线粒体是细胞内活性氧 (intracellular reactive oxygen species, ROS) 的主要来源之一, 这些 ROS 在细胞信号传导和维持细胞稳态中发挥作用, 然而, 当线粒体受损时, 它们会产生过量的 ROS, 超过细胞的抗氧化防御能力, 从而导致氧化应激^[34]。线粒体自噬能够清除产生过量 ROS 的受损线粒体, 从而维持细胞内的氧化还原平衡, 降低氧化应激^[35]。PINK1/*Parkin* 通路功能障碍与多种神经退行性疾病的病理机制密切相关^[36]。如果 PINK1/*Parkin* 通路发生突变或功能失调, 受损线粒体无法有效清除, 导致线粒体功能障碍和 ROS 过度产生, 最终导致神经元损伤和死亡^[27,28]。

3 中医药干预策略

3.1 中药复方调节 PINK1/Parkin 信号通路治疗 AD 的机制

3.1.1 双向调节线粒体自噬通路

AD 的病理进程与线粒体功能障碍密切相关, 异常线粒体堆积导致 ROS 爆发, 加速 A β 聚集和 Tau 蛋白磷酸化, 最终引发神经元凋亡^[17,37]。中药复方通过双向、动态调节 PINK1/*Parkin* 介导的线粒体自噬, 在 AD 治疗中体现独特优势, 一方面, 中药复方可激活 PINK1/*Parkin* 通路, 清除 A β 与异常线粒体、逆转氧化损伤; 另一方面可抑制该通路, 阻断自噬性死亡, 修复突触与线粒体结构, 防止神经元过度丢失; 最终使海马神经元存活率提升, 认知功能改善。推测中药复方双向调节线粒体自噬通路的作用, 取决于疾病阶段、模型类型或证候差异。

(1) 激 AD 除

地黄益智方在 APP/PS1 转基因小鼠模型中, 通过激活神经元线粒体 PINK1/*Parkin* 自噬的激活, 促进了受损线粒体的清除, 增强了突触结构, 增加了突触数量, 从而显著改善小鼠认知表现, 减少海马区 A β 沉积, 并抑制神经元凋亡, 提升认知功能^[38]。

当归芍药散在 A β 1-42 大鼠 AD 模型中, 使 PINK1、*Parkin* 表达升高, 使 LC3-II/LC3-I 表达升高, 同时 p62 表达显著降低, 海马区自噬体明显增多, 认知功能的显著提升; 在 STZ 大鼠 AD 模型中, 上调了 PINK1 和 *Parkin* 的蛋白表达, 上调了 LC3-II/LC3-I 与 p62 蛋白表达。说明当归芍药散激活 PINK1/*Parkin* 后, 成功启动了自噬体的形成, 确保了受损线粒体被有效清除, 保护神经元、改善突触功能, 使学习记忆能力恢复^[39,40]。

针对 APP/PS1 小鼠 AD 模型, 逍遥散的治疗不仅上调了 PINK1 和 *Parkin* 的 mRNA 和蛋白水

平,而且使 LC3 蛋白表达和荧光强度增加, p62 蛋白表达和荧光强度减少,同时线粒体肿胀破裂程度得到缓解,说明黑逍遥散可以激活 PINK1/Parkin 信号通路,增强线粒体自噬清除受损线粒体,从而治疗 AD^[41]。

有研究采用体内、体外及细胞模型相结合的策略系统评估了大建中汤的作用机制。首先,在 YFP-Parkin HeLa 细胞模型中,研究人员通过观察 YFP-Parkin 在线粒体上聚集形成“小体”这一经典现象,证实大建中汤能够有效诱导线粒体自噬的启动。随后,在 D-半乳糖 (D-Galactose, D-gal) 诱导的体内外衰老模型中进行了验证:在体外,用大建中汤处理 D-gal 损伤的 SH-SY5Y 神经母细胞瘤细胞;在体内,对皮下注射 D-gal 造模的小鼠,连续 35 d 灌胃给予大建中汤,发现大建中汤显著上调 PINK1/Parkin 通路活性,促进 Parkin 蛋白向线粒体膜转移,进而改善线粒体膜电位,逆转线粒体功能损伤,缓解认知衰老。最后,在 SH-SY5Y 细胞中使用 siRNA 敲低 PINK1 基因后,大建中汤对神经保护作用和对 Parkin 的增强作用被显著逆转,从而反向验证大建中汤的作用依赖于此通路。研究表明,大建中汤正是通过依赖 PINK1 的方式激活 Parkin,促进线粒体自噬,清除功能受损的线粒体,从而恢复能量稳态,延缓认知衰老的进程^[42]。

(2) 抑制过度激活,维持自噬稳态

宋晨曦等^[43]通过研究 A β 25-35 诱导的 PC12 细胞 AD 模型,发现与正常对照组比较,AD 模型中, PINK1、Parkin、Ubl、Ub、p-Ub、LC3 mRNA 表达升高,线粒体膜电位明显降低,自噬小体显著增多。推测在 AD 病理状态下,线粒体功能受损可导致 PINK1/Parkin 通路异常激活,引发过度的线粒体自噬,加速神经元死亡。而温肺降浊方的含药血清能显著降低 PINK1、Parkin、Ubl、p-Ub 及 LC3 的 mRNA 和蛋白表达,并减少过度产生的自噬小体,使降低的线粒体膜电位恢复正常,说明在 A β 毒性导致线粒体自噬过度激活的背景下,温肺降浊方通过抑制 PINK1/Parkin 通路,缓解了过度的自噬对细胞造成的负担,从而减轻了细胞损伤。

另外针对血管性痴呆 (vascular dementia, VaD) 模型,大量中药复方如温肺降浊方、定志小丸和当归补血汤干预后,也抑制了过度激活的 PINK1/Parkin 通路,减少病理性自噬体生成,使线粒体修复,最终为 AD 提供神经保护。温肺降浊方的研究显示,在通过双侧颈总动脉结扎法建立的 VaD 大鼠模型中,该方可使海马组织 PINK1、Parkin、p62、Ubl 蛋白和 mRNA 表达降低,大鼠海马 CA1 区细胞数量逐渐增多、排列紧密,这表明温肺降浊方通过下调 PINK1、Parkin、p62、Ubl 表达,抑制过度线粒体自噬,减少神经元凋亡,恢复海马结构及功能,从而改善学习记忆以治疗 AD^[44,45]。定志小丸在 VaD 小鼠模型中表现出类似的调控作用,不仅下调 PINK1、Parkin、Beclin-1 和 LC3 的过度表达,还通过上调肌细胞增强因子 2D (myocyte enhancer factor 2D, MEF2D) 促进神经元存活相关基因的表达,形成对线粒体自噬的双重调控^[46]。当归补血汤的研究显示,在 VaD 大鼠模型中,该方剂能够显著下调 PINK1、Parkin 及自噬标志蛋白 LC3-II 的表达,同时上调 p62 蛋白,表明其通过抑制过度自噬发挥神经保护作用^[47]。

3.1.2 干预 A β 与 Tau 蛋白病理

A β 沉积和 Tau 蛋白异常磷酸化是 AD 的两大核心病理标志。开心散和癫痫清颗粒的实验表明,中药复方可通过激活 PINK1/Parkin 通路,促进线粒体自噬,从而干预 A β 和 Tau 病理^[48,49]。开心散在 APP/PS1 小鼠模型中显著升高 PINK1、Parkin 蛋白表达,促进 LC3 表达及自噬通量产生,减少 A β 蛋白沉积,同时 NLRP3 炎症小体激活显著降低^[48];癫痫清颗粒在 P301S 小鼠模型中使 PINK1、Parkin、LC3 蛋白表达升高, p62 蛋白表达降低,显著降低 Tau 蛋白磷酸化水平 (Ser199、Ser202) 及 AT8 表达^[49]。这表明中药复方激活 PINK1/Parkin 通路后,通过清除受损线粒体、改善能量代谢,减少了 A β 产生和 Tau 蛋白过度磷酸化,阻断了 AD 核心病理进程。

3.1.3 减轻氧化应激和炎症反应

多种中药复方如黄芪散、滋肾活血汤等能通过激活 PINK1/Parkin 通路增强线粒体自噬,有效清除功能异常的线粒体,从源头上减少 ROS 的产生。黄芪散在 A β 25-35 诱导的 PC12 细胞 AD 模型中的研究表明,该方剂能显著上调 PINK1、Parkin 蛋白表达,提高 LC3-II/LC3-I 比值,同时显著降低

ROS 水平,还能通过改善线粒体功能恢复细胞的抗氧化防御能力^[50]。另外,在 Aβ25-35 诱导的 AD 大鼠中,黄芪散降低了海马组织中 ROS 水平和炎症因子 IL-1β, IL-6, TNF-α 含量,并下调了 NLRP3 炎症小体蛋白表达,说明黄芪散激活 PINK1/Parkin 通路后,成功促进了线粒体自噬,改善了线粒体动力学,抑制了神经炎症^[51]。加減薯蓣丸能改善 APP/PS1 小鼠的学习记忆,减少神经元凋亡,它不仅上调了 PINK1/Parkin 的蛋白和 mRNA 表达,还显著提高了抗氧化酶 SOD 水平,降低了 ROS 水平。尤为关键的是,当联合使用自噬抑制剂氯喹时,加減薯蓣丸对认知、线粒体形态、SOD 水平以及 PINK1/Parkin 表达的改善作用均被逆转或削弱^[52]。这直接证明了加減薯蓣丸通过促进线粒体自噬来减轻氧化应激损伤,是其发挥神经保护作用的核心环节。滋肾活血汤能上调血管性痴呆大鼠模型中的海马组织 PINK1、Parkin 和 LC3-II/LC3-I 的蛋白表达,同时显著提高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性和谷胱甘肽(glutathione, GSH)水平,降低丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量^[53,54]。这种对氧化应激标志物的全面改善,说明激活 PINK1/Parkin 通路可有效增强细胞的抗氧化能力。

而针对定志小丸和当归补血汤的实验从 VaD 模型入手,共同揭示了中药方剂如何通过适度抑制 PINK1/Parkin 通路,降低氧化应激水平、保护线粒体功能、减少神经元凋亡,最终实现改善学习记忆能力的治疗目标^[51]。在两个实验的 VaD 模型组中,实验者们均观察到了显著的氧化应激状态:定志小丸模型组海马组织中 ROS、IL-1β、TNF-α 水平显著升高,而 GPX4(关键的抗氧化酶)水平显著降低^[46];当归补血汤模型组脑组织 MDA(脂质过氧化产物)水平显著上升,而总抗氧化能力、SOD、GSH 水平显著下降,同时 ROS 的重要来源, NADPH 氧化酶亚基(p22phox 和 p47phox)的 mRNA 表达增高^[47]。该实验还观察到模型组 PINK1、Parkin 表达增加,而 p62 表达下调、Bax 升高, Bcl-2 降低,说明这种强烈的氧化应激环境导致了大量线粒体损伤,细胞启动了 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬进行修复^[46,47],但是,在病理状态下,这种自噬反应可能是过度或无效的,无法有效清除损伤,最终导致神经元死亡。与模型组相比,给予定志小丸后, PINK1、Parkin、Beclin-1、LC3 的 mRNA 和蛋白表达显著下调,而 p62 和 MEF2D 的表达则上调,显著降低了 ROS、IL-1β、TNF-α,并提升了 GPX4 和 ZO-1,这表明,通过遏制过度的自噬,定志小丸直接降低了氧化应激和炎症反应水平^[46]。与模型组相比,当归补血汤给药后, PINK1、Parkin、LC3-II 的蛋白表达降低,同时 Bcl-2 表达增加, Bax 表达降低,它显著提升了 SOD、GSH 和总抗氧化能力,降低了 MDA 和 NADPH 氧化酶的表达,这意味着当归补血汤下调 PINK1/Parkin 通路,清除了大量的 ROS,减轻了线粒体所受的氧化攻击^[47]。

3.1.4 激活 PINK1/Parkin 通路的上游调控机制

沉默信息调节因子 1/3(silent information regulator 1/3, SIRT1/SIRT3)作为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)依赖的去乙酰化酶,可通过去乙酰化叉头框蛋白 O1/O3(forkhead box O1/O3, FOXO1/O3)促进其转录活性,而 FOXO1/O3 作为转录因子可直接调控 PINK1/Parkin 通路相关基因的表达^[14, 55]。基于“肾精亏虚”理论,有学者^[56]研究发现,六味地黄丸在 SAMP8 小鼠和 HT22 细胞模型中显著升高 SIRT3、PGC-1α、Mfn2、PINK1、Parkin 表达,降低 Ac-FOXO3a 水平,促进线粒体融合、抑制分裂,线粒体膜电位和 ATP 水平显著升高;SIRT3 抑制剂 3-(1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶(3-(1H-1,2,3-triazol-4-yl) pyridine,3-TYP)可阻断上述效应,证实六味地黄丸通过 SIRT3/FOXO3a 通路激活 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬。补肾健脑汤在 APP/PS1 小鼠中显著升高 SIRT1、FOXO3、PINK1、Parkin 表达,促进 LC3 表达、抑制 p62,使 ATP 水平升高、ROS 水平降低^[57]。这两项研究表明,中药复方可通过调控 SIRT1/SIRT3-FOXO3a 等上游信号,级联激活 PINK1/Parkin 通路,形成完整的线粒体质量控制网络。如表 1。

表1 中药复方调节PINK1/Parkin通路的效应总结
Table 1 Summary of the effects of TCM compound formulas on the PINK1/Parkin pathway

方剂名称	研究对象	作用	核心靶点变化	作用机制总结
Formula	Experimental	Effect	Core-target changes	Mechanistic summary

model			
地黄益智方 ^[38]	APP/PS1 小鼠 AD 模型	↑	通过增强 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬, 减少 A β 沉积与神经元凋亡, 增加突触数量, 提升记忆表现
Dihuang Yizhi Fang	APP/PS1 mouse model of AD	↑	Enhances PINK1/Parkin-mediated mitophagy, reduces A β deposition and neuronal apoptosis, increases synaptic density and improves memory performance
当归芍药散 ^[39]	A β 1-42 大鼠 AD 模型	↑	通过提高 PINK1 与 Parkin 蛋白表达, 促进线粒体自噬体形成并加速降解 p62, 清除受损线粒体, 减少细胞凋亡, 最终改善学习记忆能力
Danggui Shaoyao San	A β 1-42 rat model of AD	↑	Up-regulates PINK1 and Parkin, promotes mitophagosome formation and accelerates p62 degradation, clears damaged mitochondria, decreases apoptosis and improves learning-memory
当归芍药散 ^[40]	STZ 大鼠 AD 模型	↑	药物上调 PINK1 和 Parkin 后恢复线粒体自噬流, 降低 p62 堆积, 改善线粒体功能, 从而缓解认知障碍
Danggui Shaoyao San	STZ rat model of AD	↑	Restores mitophagic flux via elevated PINK1/Parkin, lowers p62 accumulation, improves mitochondrial function and relieves cognitive deficits
黑逍遥散 ^[41]	APP/PS1 小鼠 AD 模型	↑	增强 PINK1/Parkin 信号, 提升 LC3 介导的自噬活性, 降低 p62 水平, 减轻神经元损伤与线粒体肿胀, 改善海马组织结构, 提高记忆表现
Hei-Xiaoyao San	APP/PS1 mouse model of AD	↑	Reinforces PINK1/Parkin signaling, boosts LC3-mediated autophagy, lowers p62, attenuates neuronal injury and mitochondrial swelling, ameliorates hippocampal architecture and memory
大建中汤 ^[42]	D - 半乳糖认知衰老小鼠	↑	促进 PINK1/Parkin 信号, 增加 Parkin 转位至线粒体膜, 恢复线粒体功能与 ATP 生成, 改善神经病理和认知衰退
Dajianzhong Tang	D-gal -induced aging mice	↑	Facilitates PINK1/Parkin signaling, increases Parkin translocation to mitochondrial membrane, restores mitochondrial function and ATP production, improves neuropathology and cognitive decline
温肺降浊方 ^[43]	A β 25-35 PC12 细胞	↓	降低 PINK1/Parkin 表达以减轻过度自噬, 恢复线粒体膜电位, 减少自噬小体堆积, 从而缓解 A β 诱导的细胞损伤
Wenfei Jiangzhuo Formula	A β 25-35-injured PC12 cells	↓	Down-regulates PINK1/Parkin to restrain excessive autophagy, recovers mitochondrial membrane potential, reduces autophagosome accumulation and alleviates A β -induced cell damage
温肺降浊方 ^[44]	2-VO VaD 大鼠	↓	抑制通路过度激活, 减少异常自噬与凋亡, 改善海马 CA1 区细胞排列和数量, 提高水迷宫成绩
Wenfei Jiangzhuo Formula	2-VO rat model of VaD	↓	Inhibits over-activated pathway, decreases aberrant autophagy and apoptosis, improves pyramidal cell arrangement and number in hippocampal CA1, enhances water-maze performance
定志小丸 ^[46]	2-VO VaD 大鼠	↓	下调过度表达的 PINK1/Parkin, 减少氧化应激和炎症因子, 提升 MEF2D 和 p62 水平, 保护海马神经元并改善学习记忆
Dingzhi Xiaowan	2-VO rat model of VaD	↓	Suppresses over-expressed PINK1/Parkin, lowers oxidative stress and inflammatory cytokines, elevates MEF2D and p62, protects hippocampal neurons and improves learning-memory
当归补血汤 ^[47]	2-VO VaD 大鼠	↓	通过适度下调过度激活的 PINK1/Parkin 信号, 减少异常自噬, 提升 Bcl-2 抗凋亡蛋白表达, 保护海马神经元并改善学习记忆
Danggui Buxue Tang	2-VO rat model of VaD	↓	Moderately down-regulates hyper-active PINK1/Parkin signaling, reduces abnormal autophagy, increases anti-apoptotic Bcl-2, protects hippocampal neurons and improves cognition
开心散 ^[48]	APP/PS1 小鼠	↑	通过增强线粒体自噬, 抑制 NLRP3 炎症小体通路, 改善认知功能与神经病理
Kai Xin San	APP/PS1 mice	↑	Enhances mitophagy, inhibits NLRP3 inflammasome pathway, improves cognitive function and neuropathology
癫痫清颗粒 ^[49]	P301S 小鼠	↑	介导线粒体自噬, 减少 Tau 蛋白过度磷酸化, 上调突触蛋白, 修复神经细胞
Dian Xian Qing Granules	P301S mice	↑	Mediates mitophagy, reduces Tau hyperphosphorylation, upregulates synaptic proteins, repairs nerve cells

黄芪散 ^[50]	Aβ25-35 PC12 细胞	↑	PINK1 ↑, Parkin ↑,	激活 PINK1/Parkin 轴后促进线粒体自噬, 减少 ROS 产生, 抑制 NLRP3 炎症小体及下游炎症因子, 提升细胞存活率和突触可塑性
Huangqi San	Aβ25-35-injured PC12 cells		LC3-II/LC3-I ↑, p62 ↓	Activates PINK1/Parkin axis to promote mitophagy, decreases ROS, suppresses NLRP3 inflammasome and downstream inflammatory factors, enhances cell viability and synaptic plasticity
黄芪散 ^[51]	Aβ25-35 诱导的 AD 大鼠	↑	PINK1 ↑, Parkin ↑, Mfn1/2 ↑, IL-1β ↓, IL-6 ↓, TNF-α ↓, ROS ↓, NLRP3 ↓, PSD95 ↑, SYP ↑, BDNF ↑	激活 PINK1/Parkin 通路促进线粒体自噬, 改善线粒体功能, 抑制 NLRP3 炎症小体, 增强突触可塑性
Huang Qi San	Aβ25-35-induced AD rats			Activates PINK1/Parkin pathway to promote mitophagy, improves mitochondrial function, inhibits NLRP3 inflammasome, enhances synaptic plasticity
加减薯蓣丸 ^[52]	APP/PS1 小鼠	↑	PINK1 ↑, Parkin ↑, FOXO1 ↑, ROS ↓, SOD ↑, p62 ↓, LC3-II ↓	上调 FOXO1、PINK1、Parkin 表达, 促进线粒体自噬, 减轻氧化应激, 保护神经元
Modified Shu Yu Wan	APP/PS1 mice			Upregulates FOXO1, PINK1, and Parkin expression, promotes mitophagy, alleviates oxidative stress, protects neurons
滋肾活血汤 ^[53]	2-VO VaD 大鼠		PINK1 ↑, Parkin ↑,	提高 PINK1/Parkin 及 Beclin1 水平, 增强线粒体自噬, 清除损伤细胞器, 保护海马神经元, 提升学习记忆能力
Zishen Huoxue Tang	2-VO rat model of VaD	↑	LC3-II ↑, Beclin1 ↑	Elevates PINK1/Parkin and Beclin1, reinforces mitophagy, eliminates damaged organelles, protects hippocampal neurons and improves learning-memory
滋肾活血汤 ^[54]	2-VO VaD 大鼠		PINK1 ↑, Parkin ↑,	激活 PINK1/Parkin 轴促进线粒体自噬, 上调抗氧化酶 SOD、降低脂质过氧化产物 MDA, 抑制凋亡蛋白, 减轻缺血性损伤并改善认知
Zishen Huoxue Tang	2-VO rat model of VaD	↑	LC3-II/LC3-I ↑, p62 ↓	Activates PINK1/Parkin axis to enhance mitophagy, up-regulates antioxidant enzyme SOD, lowers lipid-peroxidation product MDA, inhibits apoptotic proteins, attenuates ischemic injury and improves cognition
六味地黄丸 ^[56]	SAMP8 小鼠、HT22 细胞	↑	SIRT3 ↑, Ac-FOXO3a ↓, PGC-1α ↑, PINK1 ↑, Parkin ↑, Mfn2 ↑, Drp1/Fis1 ↓, Aβ ↓, Tau ↓	通过调节 SIRT3/FOXO3a 介导的线粒体自噬, 改善线粒体功能障碍, 减少 Aβ 沉积和 Tau 磷酸化
Liu Wei Di Huang Wan	SAMP8 mice, HT22 cells			Regulates SIRT3/FOXO3a-mediated mitophagy, improves mitochondrial dysfunction, reduces Aβ deposition and Tau phosphorylation
补肾健脑汤 ^[57]	APP/PS1 小鼠	↑	SIRT1 ↑, FOXO3 ↑, PINK1 ↑, Parkin ↑, p62 ↑, LC3 ↓, ATP ↑, ROS ↓	通过调控 SIRT1-FOXO3-PINK1/Parkin 通路激活线粒体自噬, 减轻氧化应激, 改善能量供应与神经元结构
Bu Shen Jian Nao Tang	APP/PS1 mice			Regulates SIRT1-FOXO3-PINK1/Parkin pathway to activate mitophagy, alleviates oxidative stress, improves energy supply and neuronal structure

注: ↓表示下调; ↑表示上调。

Note. ↓ indicates downregulation; ↑ indicates upregulation.

3.2 中药活性成分调节 PINK1/Parkin 信号通路治疗 AD 的机制

3.2.1 双向调节 PINK1/Parkin 信号通路

中药活性成分对 PINK1/Parkin 信号通路也具有双向调节作用, 能够根据疾病的不同阶段和细胞的具体状态进行动态、双向的调节, 旨在恢复自噬流的生理稳态。一方面, 多数中药成分通过激活该通路促进线粒体自噬, 清除受损线粒体; 另一方面, 部分中药成分可抑制过度激活的自噬, 维持自噬稳态。

(1) 激活通路, 促进受损线粒体清除

人参皂苷属三萜类物质, 根据糖的位置不同, 可分为原人参二醇(protopanaxadiol, PPD)型(如 Rb1、Rb2、Rb3、Rc、Rd、Rg3 和 Rh2)、原人参三醇(protopanaxatriol, PPT)型(如 Re、Rg1、Rg2 和 Rh1)和齐墩果酸(oleanolic acid, OA)型^[58]。在 Aβ25-35 损伤的 PC12 细胞模型中, 人参皂苷 Rg1 高剂量组明显可见自噬小体包裹线粒体的超微结构改变, LC3-II/LC3-I 比值及 PINK1 蛋白表达显著上调, OPTN 蛋白表达显著下调, PINK1 mRNA 表达显著上调, 表明人参皂苷 Rg1 可增强线粒体自噬而发挥神经保护作用, 其机制与上调 PINK1/Parkin 通路、增加下游衔接靶点 NDP52 和 OPTN 的表达有关^[59]。进一步研究利用 PINK1 shRNA 技术证实, 当 PINK1 表达被敲低后, 人参皂苷 Rg1 不能再增加 PINK1 及其下游 Parkin 的表达, 并且不能显著影响 NDP52 的数量, 但其增强自噬的作用没有受到明显影响, 仍能够显著增加 LC3-II/LC3-I 比例并促进 OPTN 的消耗^[60]。这表明人参皂苷 Rg1 可能通过促进 PINK1 介导的线粒体自噬, 减轻线粒体受到的损伤, 这是其改善 Aβ 造成的细胞损伤的作用机制之一。人参皂苷 Rb1 同样表现出对 PINK1/Parkin 通路的激活作用^[61]。在 Aβ 损伤的 PC12 细胞模型中, 人参皂苷 Rb1 可促进细胞中自噬小体包裹受损线粒体, 升高 LC3-II/LC3-I 比值, 减少 p62 蛋白水平; 同时显著增加 PINK1 蛋白表达, 减少 OPTN 及 NDP52 蛋白水平; Parkin、OPTN mRNA 表达

显著上调。研究结果充分表明,人参皂苷 Rb1 主要通过促进 PINK1/Parkin 通路,增强 A β 损伤 PC12 细胞的线粒体自噬水平。

同样,细叶远志皂苷等中药活性成分也可直接上调 PINK1/Parkin 的表达,启动线粒体自噬程序,加速清除 A β 毒性环境中累积的受损线粒体,从而维持神经元能量供应和生存稳态。细叶远志皂苷可使 APP/PS1 双转基因 AD 模型小鼠神经元内 LC3 的积分光密度值显著升高,脑组织线粒体中 PINK1、Parkin mRNA 及蛋白表达量均显著升高,p62 mRNA 及其蛋白表达量显著降低,Cathepsin D、Rab7 mRNA 表达量显著升高^[62]。表明细叶远志皂苷可通过激活 PINK1/Parkin 信号通路来诱导 AD 模型小鼠脑组织线粒体自噬,增强溶酶体功能。在 D-gal 诱导的衰老大鼠模型中,延龄草总皂苷同样可上调 PINK1、Parkin 和 LC3-II 表达,降低 p62 表达,激活线粒体自噬^[63]。而在 A β 1-42 诱导的 SH-SY5Y 细胞损伤中,枸杞多糖可提升 PINK1、Parkin、Beclin-1 等自噬相关蛋白表达,降低 p62,从而抑制细胞凋亡,增强神经元突触可塑性^[64]。

(2) 抑制过度激活,维持自噬稳态

琐琐葡萄总黄酮(flavones from vitis vinifera., VTF)在 APP/PS1 转基因小鼠模型中表现出独特的双向调节作用:模型组小鼠脑内 PINK1、LC3-II/LC3-I 比值和 p62 水平均显著升高,提示自噬过度激活;而 VTF 干预后,这些指标显著降低,同时 p62 水平回升,表明 VTF 可抑制过度激活的自噬,维持自噬稳态^[65]。这一发现提示中药可能通过调节自噬平衡而非单纯促进自噬来发挥神经保护作用。

3.2.2 干预 A β 与 Tau 蛋白病理

A β 沉积和 Tau 蛋白过度磷酸化是 AD 的核心病理特征。研究表明,中药单体通过激活 PINK1/Parkin 通路促进线粒体自噬,可有效清除异常聚集的 A β 和磷酸化 Tau 蛋白,从而干预 AD 的核心病理进程。

人参多糖(Polysaccharida Panacis Ginsengs)GP4 在 AD 线虫、3D 迷你脑及细胞模型中可显著上调 PINK1 和 Parkin 表达,激活线粒体自噬^[66]。当使用 RNAi 敲低 PINK1 基因后,GP4 的干预未能减少 AD 线虫体内 A β 聚集,证实 GP4 抑制 A β 异常聚集的作用机制依赖于 PINK1/Parkin 通路。在 APP/PS1 小鼠中, β -细辛醚通过激活 PINK1/Parkin 通路,同时显著降低海马内 A β 前体蛋白 APP、早老素 PS1 及 β -分泌酶 BACE1 的表达,从而减少 A β 的生成^[67]。灯盏细辛总咖啡酰奎宁酸(caffeoylquinic acid from Erigeron breviscapus,EBCQA)能够延缓线虫瘫痪,减少 A β 寡聚体生成,提升 PINK1、pdr-1 mRNA 表达,增加 ATP 含量,提升 $\Delta\Psi_m$ 水平在 AD 大鼠中,EBCQA 给药显著改善学习记忆功能,提升 PINK1、Parkin 表达和 LC3-II/LC3-I 比值,降低 p62 表达。该实验表明 EBCQA 依赖 PINK1/Parkin 增强线粒体自噬,清除 A β 寡聚体,改善认知^[68]。在 D-gal 诱导的 HT22 细胞模型中,知母黄柏提取物激活 PINK1/Parkin 通路,改善线粒体功能障碍,清除 A β 寡聚体,改善能量代谢,保护神经元^[7]。褐藻多糖硫酸酯(fucoidan polysaccharide sulfate, FPS)在 N2a/APP695 细胞模型中,可显著上调 PINK1、Parkin 和 LC3-II 表达,降低 p62 表达,同时减少 A β 含量和 Tau 蛋白水平,改善线粒体膜电位,降低 ROS 生成。当使用线粒体自噬抑制剂 Mdivi-1 干预后,FPS 对 PINK1、Parkin 的活化作用及对 Tau 和 A β 的清除作用均被显著抑制,表明 FPS 的神经保护作用依赖于 PINK1/Parkin 信号通路^[69]。

3.2.3 减轻氧化应激损伤

三七总皂苷可于 SAMP8 快速老化小鼠 AD 模型和 A β 25-35 损伤 PC12 细胞中,上调 PINK1、Parkin、NDP52、OPTN mRNA 与蛋白,升高 LC3-II/LC3-I,降低 p62。在 SAMP8 快速老化小鼠 AD 模型中,三七总皂苷能提高脑内抗氧化酶(如 GSH-PX、SOD)的活性,增加 GSH 含量,降低脂质过氧化产物 MDA 和 DNA 氧化损伤标志物 8-OHdG 的水平。这些抗氧化效应与其调节 PINK1 下游通路、增强线粒体自噬密切相关^[70,71]。

FPS 在 N2a/APP695 细胞模型中表现出神经保护作用。FPS 可显著上调 PINK1、Parkin 和 LC3-II 表达,降低 p62 表达,同时减少 A β 1-42 含量和 p-Tau S396 蛋白水平。在线粒体功能方面,FPS 可改善线粒体膜电位,降低 ROS 含量,升高 ATP 含量。当使用线粒体自噬抑制剂 Mdivi-1 干预后,FPS

对 PINK1、Parkin 的活化作用及对 p-Tau 和 A β 的清除作用均被显著抑制，表明 FPS 的神经保护作用依赖于 PINK1/Parkin 信号通路^[69]。

小檗碱在 APP/PS1 小鼠和 N2a 细胞模型中，通过抑制 PINK1 启动子甲基化，恢复 PINK1/Parkin 通路介导的线粒体自噬，改善线粒体功能，降低 ROS 生成，减轻 A β 和 Tau 病理负担，改善认知缺陷^[72,73]。

槲子苷在 A β 25-35 损伤的 HT22 细胞中，可上调 PINK1 和 Parkin 蛋白表达，增强自噬通量，且通过增强细胞存活率和保留线粒体膜电位，有效降低并减轻 A β 25-35 引起的氧化应激和凋亡速率。这种保护作用可被线粒体自噬抑制剂环孢素 A（cyclosporin A, CsA）削弱，证实槲子苷通过激活 PINK1/Parkin 依赖性线粒体自噬发挥神经保护作用^[74]。

3.2.4 抑制神经炎症

中药活性成分可通过 PINK1/Parkin 信号通路调节线粒体自噬，抑制 NLRP3 炎症小体；抑制促炎因子，上调抗炎因子，调节整体炎症平衡，从而抑制神经炎症，保护神经元。

山茱萸苷在 A β 1-42 诱导的 AD 小鼠模型和 BV2 细胞模型中表现出抗炎作用。山茱萸苷可显著改善行为学缺陷，保护突触可塑性，减轻神经元损伤。重要的是，山茱萸苷可通过 PINK1/Parkin 信号通路促进线粒体自噬，表现为提高 PINK1、Parkin、LC3-II，降低 p62，进而抑制 NLRP3 炎症小体活化，降低 NLRP3 及 IL-1 β 水平^[75]。

2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-o- β -d-葡萄糖苷（2,3,5,4'-Tetrahydroxystilbene-2-o- β -d-glucoside, TSG）在 LPS/ATP 和 A β 诱导的小胶质细胞和神经元炎症模型中，可通过 PINK1/Parkin 信号通路增强线粒体自噬，抑制 NLRP3 炎症小体活化，并减少 TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子分泌。当使用 siRNA 或 CRISPR/Cas9 敲低 PINK1 或 Parkin 后，TSG 的抗炎作用消失，证实其抗炎作用依赖于 PINK1/Parkin 通路^[76]。

人参多糖 GP4 在 AD 模型中，除抑制 A β 聚集外，还可抑制炎症因子 IL-6 和 TNF- α ，上调抗炎因子 IL-10，调节炎症微环境。其抗炎作用与 PINK1/Parkin 通路介导的线粒体自噬密切相关，提示线粒体自噬在调节神经炎症中的重要作用^[66]。

3.2.5 激活 PINK1/Parkin 通路的上游调控机制

腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)是细胞能量代谢的关键调节因子，在能量应激条件下可被激活，可直接磷酸化 Parkin 蛋白调节自噬^[77]。TSG 通过 AMPK/PINK1/Parkin 信号轴增强线粒体自噬，抑制 NLRP3 炎症小体活化，减少炎症因子分泌，发挥神经保护作用。这一研究揭示了能量代谢调节与线粒体自噬之间的密切联系^[76]。

在有氧运动联合牡蛎肽干预的 AD 大鼠模型中，牡蛎肽可显著上调 SIRT1、FOXO1 mRNA 和蛋白表达，同时升高 PINK1、Parkin 表达和 LC3-II/LC3-I 比值，降低 A β 和 p-Tau/Tau 水平，改善认知功能。这一研究表明牡蛎肽可能通过 SIRT1- FOXO1-PINK1/Parkin 信号轴调节线粒体自噬^[78]。如表 2。

表2 中药活性成分调节PINK1/Parkin通路的效应总结
Table 2 Summary of the effects of active ingredients of TCM in regulating the PINK1/Parkin pathway

中药活性成分 Active ingredients of TCM	主要来源 Primary source	研究对象 Experimental model	核心靶点变化 Core-target changes	作用机制总结 Mechanism summary
人参皂苷 Rg1 ^[59] Ginsenoside Rg1	人参 <i>Panax ginseng</i> C. A. Mey.	A β 25-35 损伤的 PC12 细胞 A β 25-35-injured PC12 cells	PINK1 $\uparrow$, LC3-II/LC3-I $\uparrow$, NDP52 mRNA $\uparrow$, OPTN mRNA $\uparrow$, p62 $\downarrow$	通过上调 PINK1/Parkin 通路，增加下游 NDP52、OPTN 表达，激活线粒体自噬，清除受损线粒体 By upregulating the PINK1/Parkin pathway, increasing the expression of downstream NDP52 and OPTN, activating mitophagy to clear damaged mitochondria
人参皂苷 Rg1 ^[60]	人参 <i>Panax ginseng</i> C.	A β 25-35 损伤的 PC12 细胞	PINK1 $\uparrow$, Parkin $\uparrow$, LC3-II/LC3-I $\uparrow$, p62 $\downarrow$, OPTN $\downarrow$	增强线粒体自噬，提高线粒体膜电位，保护作用可被自噬抑制剂阻断，机制依赖 PINK1/arkinarkin 通路

Ginsenoside Rg1	A. Mey.	Aβ25-35-injured PC12 cells	ΔΨm↑	Enhances mitophagy, improves mitochondrial membrane potential; the protective effect can be blocked by autophagy inhibitors, indicating a mechanism dependent on the PINK1/Parkin pathway
人参皂苷 Rb1 ^[61]	人参	Aβ 损伤的 PC12 细胞	PINK1↑, Parkin↑, NDP52↓, OPTN↓	激活 PINK1/ Parkin 通路, 促进线粒体自噬, 表现为下游衔接蛋白消耗, 增强自噬小体形成
Ginsenoside Rb1	<i>Panax ginseng</i> C. A. Mey.	Aβ-injured PC12 cells		Activates the PINK1/Parkin pathway, promotes mitophagy, evidenced by consumption of downstream adaptor proteins and enhanced autophagosome formation
细叶远志皂苷 ^[62]	远志	APP/PS1 转基因 AD 模型小鼠	PINK1↑, Parkin↑, LC3↑, p62↓, Cathepsin D↑, Rab7 mRNA↑	通过激活 PINK1/Parkin 信号通路诱导脑组织线粒体自噬, 增强溶酶体功能, 改善 AD 病理
Tenuifolin	<i>Polygala tenuifolia</i> Willd.	APP/PS1 transgenic AD model mice		Induces brain tissue mitophagy by activating the PINK1/Parkin signaling pathway, enhances lysosomal function, and improves AD pathology
延龄草总皂苷 ^[63]	延龄草	D - 半乳糖诱导的衰老大鼠	PINK1↑, Parkin↑, LC3-II ↑, p62↓	通过上调 PINK1、Parkin、Beclin1 等自噬蛋白, 激活线粒体自噬, 改善认知功能, 减少神经元损伤
Total saponins of <i>Trillium tschonoskii maxim</i>	<i>Trillium tschonoskii maxim</i>	D-gal -induced aging rats		Upregulates autophagy proteins such as PINK1, Parkin, and Beclin1 to activate mitophagy, improve cognitive function, and reduce neuronal damage
枸杞多糖 ^[64]	枸杞	Aβ1-42 诱导的 SH-SY5Y 细胞	PINK1↑, Parkin↑, Beclin-1↑, p62↓, ΔΨm↑	通过上调 PINK1/Parkin 通路相关蛋白, 增强线粒体自噬, 抑制细胞凋亡, 提升突触可塑性
<i>Lycium barbarum polysaccharide</i>	<i>Lycium barbarum</i> L.	Aβ1-42-induced SH-SY5Y cells		Upregulates proteins related to the PINK1/Parkin pathway, enhances mitophagy, inhibits apoptosis, and improves synaptic plasticity
琐琐葡萄总黄酮 ^[65]	琐琐葡萄	APP/PS1 转基因小鼠、Aβ1-42 诱导的 SH-SY5Y 细胞	PINK1↓, p62↑, LC3-II /LC3- I ↓	通过抑制过度自噬标志蛋白, 调控 PINK1/Parkin 通路, 维持基础自噬水平, 并抑制凋亡, 保护神经元稳态
flavones from <i>vitis vinifera</i> L.	<i>Vitis vinifera</i> L.	APP/PS1 transgenic mice, Aβ1-42-induced SH-SY5Y cells		Regulates the PINK1/Parkin pathway by inhibiting markers of excessive autophagy, maintains basal autophagy levels, inhibits apoptosis, and protects neuronal homeostasis
人参多糖 GP4 ^[66]	人参	aftin-5 处理的 SH-SY5Y 细胞和迷你脑, 过表达 Aβ42 肽的秀丽隐杆线虫	PINK1↑, Parkin↑, Aβ↓, IL-6↓, TNF-α↓, IL-10↑	通过激活 PINK1/parkin 介导的线粒体自噬, 抑制 Aβ 异常聚集和神经炎症, 改善线粒体功能
<i>Polysaccharida Panacis Ginsengis</i> GP4	<i>Panax ginseng</i> C. A. Mey.	Aftin-5-treated SH-SY5Y cells and mini-brains, Aβ42 peptide-overexpressing <i>C. elegans</i>		Activates PINK1/Parkin-mediated mitophagy, inhibits abnormal Aβ aggregation and neuroinflammation, and improves mitochondrial function
β-细辛醚 ^[67]	石菖蒲	APP/PS1 小鼠	PINK1↑, p-Parkin↑, Beclin-1↑, p62↓	激活 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬, 降低 APP、BACE1 表达, 改善认知功能
β-Asarone	<i>Acorus tatarinowii</i> Schott	APP/PS1 mice		Activates PINK1/Parkin-mediated mitophagy, reduces expression of APP and BACE1, and improves cognitive function
灯盏细辛总咖啡酰奎宁酸 ^[68]	灯盏细辛	AD 线虫 CL4176、D - 半乳糖+AICl ₃ 诱导的 AD 大鼠	PINK1↑, Parkin↑, LC3-II /LC3- I ↑, p62↓, ΔΨm↑, ATP↑, Aβ↓	通过激活 PINK1/Parkin 通路增强线粒体自噬, 提升 ATP 和线粒体膜电位, 延缓瘫痪和认知损伤
Total caffeoylquinic acids from <i>Erigeron breviscapus</i>	<i>Erigeron breviscapus</i> (Vaniot) Hand.-Mazz.	AD nematode CL4176, D-ga + AICl ₃ -induced AD rats		Enhances mitophagy by activating the PINK1/Parkin pathway, increases ATP and mitochondrial membrane potential, delays paralysis and cognitive impairment
知母黄柏提取物 ^[7]	知母、黄柏	D - 半乳糖损伤的 HT22 细胞	PINK1↑, Parkin↑, LC3↑, p62↓, Aβ↓	通过 PINK1/Parkin 途径促进线粒体自噬, 逆转 D - 半乳糖诱导的线粒体功能障碍, 保护神经元
Extract of <i>Anemarrhena asphodeloides</i> and <i>Phellodendron</i>	<i>Anemarrhena asphodeloides</i> Bge., <i>Phellodendron</i>	D-ga-damaged HT22 cells		Promotes mitophagy via the PINK1/Parkin pathway, reverses D-ga-induced mitochondrial dysfunction, and protects neurons

<i>chinense</i>	<i>chinense</i> Schneid.			
褐藻多糖硫酸酯 ^[69]	昆布	N2a/APP695 细胞	PINK1↑, Parkin↑, LC3-II ↑, p62↓, Aβ↓, p-Tau↓, ΔΨm↑, ROS↓	通过上调 PINK1/Parkin 通路激活线粒体自噬, 改善线粒体功能, 抑制 Aβ 及 p-Tau 沉积, 保护神经元
Fucoidan, FPS	<i>Ecklonia kurome</i> Okam.	N2a/APP695 cells		Upregulates the PINK1/Parkin pathway to activate mitophagy, improves mitochondrial function, inhibits Aβ and p-Tau deposition, and protects neurons
三七总皂苷 ^[70]	三七	SAMP8 小鼠	Parkin↑, OPTN↑, NDP52↑, LC3↑, GSH↑, GSH-PX ↑, SOD↑, MAD↓, App mRNA↓	通过控制 PINK1 下游通路, 尤其 Parkin 蛋白, 调节线粒体自噬, 改善学习记忆, 增强抗氧化功能
Total saponins of <i>Panax notoginseng</i>	<i>Panax notoginseng</i> (Burk.) F. H. Chen	SAMP8 mice		Regulates mitophagy by controlling the downstream pathway of PINK1, particularly the Parkin protein, improves learning and memory, and enhances antioxidant function
三七总皂苷 ^[71]	三七	Aβ 损伤的 PC12 细胞	Parkin↑, NDP52↑, OPTN↓, LC3-II /LC3-I ↑, ΔΨm↑	通过增加 Parkin 表达调控下游 NDP52、OPTN, 激活线粒体自噬, 恢复线粒体膜电位与自噬流
Total saponins of <i>Panax notoginseng</i>	<i>Panax notoginseng</i> (Burk.) F. H. Chen	Aβ-injured PC12 cells		Regulates downstream NDP52 and OPTN by increasing Parkin expression, activates mitophagy, and restores mitochondrial membrane potential and autophagic flux
小檗碱 ^[72]	黄连	APP/PS1 小鼠、N2a 细胞	PINK1↑, Parkin↑, ΔΨm↑, ROS↓, Aβ↓, Tau↓	通过抑制 PINK1 启动子甲基化, 恢复 PINK1/Parkin 通路功能, 改善线粒体自噬与认知功能
Berberine	<i>Coptis chinensis</i> Franch.	APP/PS1 mice, N2a cells		Restores PINK1/Parkin pathway function by inhibiting PINK1 promoter methylation, improves mitophagy and cognitive function
栀子苷 ^[74]	栀子	Aβ25-35 损伤的 HT22 细胞	PINK1↑, Parkin↑, LC3-II ↑, p62↓, ΔΨm↑, ROS↓	通过增强 PINK1 和 Parkin 表达, 激活线粒体自噬, 减轻氧化应激和细胞凋亡, 保护神经元
Geniposide	<i>Gardenia jasminoides</i> Ellis	Aβ25-35-injured HT22 cells		Activates mitophagy by enhancing PINK1 and Parkin expression, alleviates oxidative stress and apoptosis, and protects neurons
山茱萸苷 ^[75]	山茱萸	Aβ1-42 诱导的 AD 小鼠、BV2 细胞	PINK1↑, Parkin↑, LC3-II ↑, p62↓, NLRP3↓, ROS↓	通过 PINK1/Parkin 通路促进线粒体自噬, 并抑制 NLRP3 炎症小体活化, 减轻神经炎症与神经元损伤
Cornus iridoid glycoside	<i>Cornus officinalis</i> Sieb. et Zucc.	Aβ1-42-induced AD mice, BV2 cells		Promotes mitophagy via the PINK1/Parkin pathway and inhibits NLRP3 inflammasome activation, reducing neuroinflammation and neuronal damage
2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-β-D-葡萄糖苷 ^[76]	何首乌	LPS/ATP 和 Aβ 诱导的小胶质细胞与神经元	PINK1↑, Parkin↑, p-AMPK↑, p62↓, TNF-α↓, IL-1β↓, NLRP3↓	通过 AMPK/PINK1/Parkin 通路增强线粒体自噬, 抑制 NLRP3 炎症反应, 发挥神经保护作用
2,3,5,4'-Tetrahydroxystilbene-2-O-β-D-glucoside	<i>Polygonum multiflorum</i> Thunb.	LPS/ATP and Aβ-induced microglia and neurons		Enhances mitophagy via the AMPK/PINK1/Parkin pathway, inhibits NLRP3-mediated inflammatory response, exerting neuroprotective effects
牡蛎肽 ^[78]	牡蛎	D-半乳糖 + NaNO ₂ 诱导的 AD 大鼠	SIRT1↑, FOXO1↑, PINK1↑, Parkin↑, LC3-II /LC3-I ↑, Aβ↓, Tau↓	通过激活 Sirt1-Fox O1-PINK1/Parkin 信号通路, 提高线粒体自噬水平, 改善线粒体功能, 延缓 AD 进程
Oyster peptide	<i>Ostrea gigas</i> Thunberg	D-ga + NaNO ₂ -induced AD rats		Activates the Sirt1-FoxO1-PINK1/Parkin signaling pathway, increases mitophagy levels, improves mitochondrial function, and delays AD progression

注: ↓表示下调; ↑表示上调。

Note. ↓ indicates downregulation; ↑ indicates upregulation.

4 小结

综上所述, PINK1/Parkin 信号通路与 AD 的关系密切。在 AD 发病中, 该通路功能障碍导致受损线粒体积累, 加剧氧化应激、钙失衡及神经元损伤; Aβ 斑块形成与 Tau 蛋白过度磷酸化, 促进神经纤维缠结; 神经炎症放大, 小胶质细胞活化、促炎因子释放; ROS 累积, 形成病理恶性循环。在 AD 的中药治疗中, 机制上, 中药(复方及活性成分)能对 PINK1/Parkin 通路进行双向、动态调节, 既可激活通路以清除受损线粒体、改善能量代谢(如在 APP/PS1、Aβ 模型中的多数方剂), 也可抑制其过度激活以维持自噬稳态、防止细胞凋亡。效应上, 中药通过此核心通路, 产生多靶点协同效应: 包括减少 Aβ 沉积与 Tau 蛋白磷酸化、减轻氧化应激与神经炎症、保护突触结构与功能。网络调控

上,部分中药可作用于上游调控节点(如 SIRT1/3-FOXO3、AMPK),级联强化 PINK1/Parkin 信号,形成更完整的神经保护网络。元。

尽管 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬通路在 AD 发病机制中的潜在作用日益受到关注,当前的相关研究仍面临一些关键性的局限和挑战,亟待深入探索和解决。首先,本文虽提及“双向调节 PINK1/Parkin 信号通路”,现有研究仅报告了中药在特定模型中“上调”或“下调”通路的现象,但未阐明决定调节方向的生物学阈值、分子开关或关键条件(如特定的疾病阶段、线粒体损伤程度、细胞能量状态)。其次,现有证据几乎完全建立在转基因动物和化学诱导的临床前模型,缺乏足够的临床数据,限制了其临床转化前景。最后,在中医药理论视角下,AD 患者常表现出不同的中医证候,如“肾精亏虚”“痰瘀阻络”“心脾两虚”等,而目前研究尚未能建立起基于 AD 病理亚型或中医辨证分型的精准化 PINK1/Parkin 通路干预策略。

今后,应建立疾病阶段特异性(如早期、中期、晚期)的 AD 模型,动态监测自噬流变化,明确中药双向调控机制;同时,优先在人源 iPSC 分化的神经元/小胶质细胞共培养体系及 3D 脑类器官中验证中药的效果,提高临床相关性,之后探索性临床研究,评估中药对 AD 患者线粒体功能和自噬相关标志物的影响,为大规模临床试验提供初步证据;结合 AD 的中医证候,研究分阶段、分证型、多方面干预方案,进一步解析 PINK1/Parkin 信号通路的分子机制。

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

参考文献

- [1] Liu Y, Méric G, Havulinna A S, et al. Early prediction of incident liver disease using conventional risk factors and gut-microbiome-augmented gradient boosting [J]. *Cell Metab*, 2022, 34(5): 719-730.e4.
- [2] Ahmad F, Karan A, Sharma R, et al. Evolving therapeutic interventions for the management and treatment of Alzheimer's disease [J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 95: 102229.
- [3] Ji Z, Chen Q, Yang J, et al. Global, regional, and national health inequalities of Alzheimer's disease and Parkinson's disease in 204 countries, 1990–2019 [J]. *Int J Equity Heal*, 2024, 23(1): 125.
- [4] Li X, Feng X, Sun X, et al. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2019 [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 937486.
- [5] Wang X L, Feng S T, Wang Z Z, et al. Parkin, an E3 ubiquitin ligase, plays an essential role in mitochondrial quality control in Parkinson's disease [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2021, 41(7): 1395-1411.
- [6] Pickrell A M, Youle R J. The roles of PINK1, parkin, and mitochondrial fidelity in Parkinson's disease [J]. *Neuron*, 2015, 85(2): 257-273.
- [7] Xue A, Zhao D, Zhao C, et al. Study on the neuroprotective effect of Zhimu-Huangbo extract on mitochondrial dysfunction in HT22 cells induced by D-galactose by promoting mitochondrial autophagy [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318(Pt B): 117012.
- [8] 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.
- [9] Imai Y. PINK1-Parkin signaling in Parkinson's disease: Lessons from *Drosophila* [J]. *Neurosci Res*, 2020, 159: 40-46.
- [10] Okatsu K, Oka T, Iguchi M, et al. PINK1 autophosphorylation upon membrane potential dissipation is essential for Parkin recruitment to damaged mitochondria [J]. *Nat Commun*, 2012, 3: 1016.
- [11] Yang X, Xu J, Xu Y, et al. Regulatory mechanism of perinatal nonylphenol exposure on cardiac mitochondrial autophagy and the PINK1/Parkin signaling pathway in male offspring rats [J]. *Phytomedicine*, 2024, 126: 155434.
- [12] Quinn P M J, Moreira P I, Ambrósio A F, et al. PINK1/PARKIN signalling in neurodegeneration and neuroinflammation [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2020, 8(1): 189.
- [13] 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.
- [14] Zhao N, Zhang X, Li B, et al. Treadmill exercise improves PINK1/Parkin-mediated mitophagy activity against Alzheimer's disease pathologies by upregulated SIRT1-FOXO1/3 axis in APP/PS1 mice [J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(1): 277-291.
- [15] 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.
- [16] Sahu M, Vashishth S, Kukreti N, et al. Synergizing drug repurposing and target identification for neurodegenerative diseases [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2024, 205: 111-169.
- [17] Xie C, Aman Y, Adriaanse B A, et al. Culprit or bystander: defective mitophagy in Alzheimer's disease [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 7: 391.
- [18] Tang Y, Song X, Xiao M, et al. Inhibition of A β aggregation and tau phosphorylation with functionalized biomimetic nanoparticles for synergic Alzheimer's disease therapy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(45): 61774-61786.
- [19] Brion J P, Anderton B H, Authélet M, et al. Neurofibrillary tangles and tau phosphorylation [J]. *Biochem Soc Symp*, 2001, 67: 81-88.
- [20] Sharma M, Pal P, Gupta S K. Advances in Alzheimer's disease: a multifaceted review of potential therapies and diagnostic techniques for early detection [J]. *Neurochem Int*, 2024, 177: 105761.
- [21] Ghasemi M, Mehranfar N. Neuroprotective actions of norepinephrine in neurological diseases [J]. *Pflugers Arch*, 2024, 476(11): 1703-1725.
- [22] Kim N, Chen D, Zhou X Z, et al. Death-associated protein kinase 1 phosphorylation in neuronal cell death and neurodegenerative disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3131.
- [23] Gazestani V, Kamath T, Nadaf N M, et al. Early Alzheimer's disease pathology in human cortex involves transient cell states [J]. *Cell*, 2023, 186(20): 4438-4453.e23.

- [24] Kopp K O, Glotfelty E J, Li Y, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and neuroinflammation: Implications for neurodegenerative disease treatment [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 186: 106550.
- [25] Liu N, Liang X, Chen Y, et al. Recent trends in treatment strategies for Alzheimers disease and the challenges: a topical advancement [J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 94: 102199.
- [26] 姜诚诚, 李洋洋, 段可欣, 等. Parkin 通过介导 PINK1/Parkin 线粒体自噬信号通路加速小鼠帕金森病发展及加剧神经炎症发生 [J]. 南方医科大学学报, 2024, 44 (12): 2359-2366.
Jiang C C, Li Y Y, Duan K X, et al. Parkin deletion affects PINK1/Parkin-mediated mitochondrial autophagy to exacerbate neuroinflammation and accelerate progression of Parkinson's disease in mice [J]. *J South Med Univ*, 2024, 44(12): 2359-2366.
- [27] Borsche M, König I R, Delcambre S, et al. Mitochondrial damage-associated inflammation highlights biomarkers in PRKN/PINK1 Parkinsonism [J]. *Brain*, 2020, 143(10): 3041-3051.
- [28] Matheoud D, Sugiura A, Bellemare-Pelletier A, et al. Parkinson's disease-related proteins PINK1 and Parkin repress mitochondrial antigen presentation [J]. *Cell*, 2016, 166(2): 314-327.
- [29] Rakshe P S, Dutta B J, Chib S, et al. Unveiling the interplay of AMPK/SIRT1/PGC-1 α axis in brain health: Promising targets against aging and NDDs [J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 96: 102255.
- [30] Yan N, Shi X L, Tang L Q, et al. Synthesis and biological evaluation of thieno [3, 2-c] pyrazol-3-amine derivatives as potent glycogen synthase kinase 3 β inhibitors for Alzheimer's disease [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2022, 37(1): 1724-1736.
- [31] Ryu H Y, Kim L E, Jeong H, et al. GSK3B induces autophagy by phosphorylating ULK1 [J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53(3): 369-383.
- [32] Zhao Z, Yuan Y, Li S, et al. Natural compounds from herbs and nutraceuticals as glycogen synthase kinase-3 β inhibitors in Alzheimer's disease treatment [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(8): e14885.
- [33] Barodia S K, Creed R B, Goldberg M S. Parkin and PINK1 functions in oxidative stress and neurodegeneration [J]. *Brain Res Bull*, 2017, 133: 51-59.
- [34] Gualtieri R, Kalthur G, Barbato V, et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress caused by cryopreservation in reproductive cells [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(3): 337.
- [35] Li L, Huang T, Yang J, et al. PINK1/Parkin pathway-mediated mitophagy by AS-IV to explore the molecular mechanism of muscle cell damage [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 161: 114533.
- [36] Joselin A P, Hewitt S J, Callaghan S M, et al. ROS-dependent regulation of Parkin and DJ-1 localization during oxidative stress in neurons [J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(22): 4888-4903.
- [37] Yang K, Zeng L, Zeng J, et al. Research progress in the molecular mechanism of ferroptosis in Parkinson's disease and regulation by natural plant products [J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 91: 102063.
- [38] Zhang L, An H, Zhen R, et al. Di Huang Yi Zhi Fang improves cognitive function in APP/PS1 mice by inducing neuronal mitochondrial autophagy through the PINK1-Parkin pathway [J]. *J Alzheimers Dis*, 2025, 103(2): 372-382.
- [39] Song Z, Luo D, Wang Y, et al. Neuroprotective effect of Danggui Shaoyao San via the mitophagy-apoptosis pathway in a rat model of Alzheimer's disease [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 3995958.
- [40] 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. Effect on Danggui Shaoyao Powder on mitophagy in rat model of Alzheimer's disease based on PINK1-Parkin pathway [J]. *China J Chin Materia Med*, 2023, 48(2): 534-541.
- [41] 王虎平, 裴文丽, 韩玉梅, 等. 黑逍遥散调控 PINK1/Parkin 信号通路干预线粒体自噬防治阿尔茨海默病的机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31 (19): 162-170.
Wang H P, Pei W L, Han Y M, et al. Mechanism of Hei Xiaoyaosan in preventing and treating Alzheimer's disease via regulation of PINK1/Parkin signaling pathway and intervention in mitophagy [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2025, 31(19): 162-170.
- [42] Zou M, Wang D, Chen Y, et al. Dajianzhong decoction ameliorated D-gal-induced cognitive aging by triggering mitophagy in vivo and in vitro [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 2): 117212.
- [43] 张鼎, 胡芷涵, 宋晨曦, 等. 温肺降浊方通过 A β 25-35 诱导 PC12 细胞损伤对 PINK1/PARKIN 介导的线粒体自噬的影响 [J]. 中药材, 2024, 47 (2): 448-454.
Zhang D, Hu Z H, Song C X, et al. Effects of Wenfei Jiangzhuo formula on PINK1/PARKIN-mediated mitochondrial autophagy via A β 25-35-induced PC12 cell injury [J]. *J Chin Med Mater*, 2024, 47(2): 448-454.
- [44] 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]. 辽宁中医杂志, 2026, 53 (2): 182-186, 225.
Song C X, Zhang D, Chen W, et al. Mechanism of action of Wenfei Jiangzhuo formula (温肺降浊方) on rats with vascular dementia model based on regulation of mitochondrial autophagy by PINK1/Parkin signaling pathway [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2026, 53 (2): 182-186, 225.
- [45] 李杰, 尹发明, 王渊, 等. 血管性痴呆大鼠模型研究进展 [J]. 现代中医药, 2022, 42 (5): 1-5.
Li J, Yin F M, Wang Y, et al. Research progress of vascular dementia rat model [J]. *Mod Tradit Chin Med*, 2022, 42(5): 1-5.
- [46] 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.
Deng M Z, Wang Y, Ning Z Q, et al. Effect of Dingzhi Xiaowan decoction on PINK1/PARKIN/MEF2D mitophagy pathway in vascular dementia mice [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2025, 36(3): 328-337.
- [47] 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 信号通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2026, 32 (2): 15-24.
Qi G F, Jiang Y, Tan Y X, et al. Effect of Danggui buxuetang on PINK1/Parkin signaling pathway of vascular dementia rats [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2026, 32(2): 15-24.
- [48] Shan X, Tao W, Li J, et al. Kai-Xin-San ameliorates Alzheimer's disease-related neuropathology and cognitive impairment in APP/PS1 mice via the mitochondrial autophagy-NLRP3 inflammasome pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 329: 118145.
- [49] 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. Effects of Dianxianqing granules on tau protein in P301S mice by regulating mitophagy [J]. *China Pharm*,

- 2023, 34(14): 1712-1718.
- [50] 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. Study on the mechanism of Huangqisan in treating Alzheimer's disease based on network pharmacology and experimental verification [J]. Nat Prod Res Dev, 2022, 34(12): 2119-2129.
- [51] 张运辉, 袁云川, 杨梦琳, 等. 基于 PINK1/Parkin 信号通路探讨黄芪散改善阿尔茨海默病大鼠海马突触可塑性的机制 [J]. 天然产物研究与开发, 2025, 37 (4): 612-623.
Zhang Y H, Yuan Y C, Yang M L, et al. Mechanism of Huangqisan improves hippocampal synaptic plasticity in Alzheimer's disease rats based on PINK1/Parkin signaling pathway [J]. Nat Prod Res Dev, 2025, 37(4): 612-623.
- [52] 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 shuyuwan mediated mitochondrial autophagy improve APP/PS1 mice oxidative stress injury and ability of learning and memory [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2022, 28(6): 43-53.
- [53] 谢乐, 伍大华, 曹思佳, 等. 滋肾活血方通过 PINK1/Parkin 信号通路增加自噬对血管性痴呆大鼠的影响 [J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40 (9): 1082-1085.
Xie L, Wu D H, Cao S J, et al. Effects of zishen Huoxue decoction on vascular dementia rats by increasing autophagy through the PINK1/Parkin signaling pathway [J]. J Hunan Univ Chin Med, 2020, 40(9): 1082-1085.
- [54] 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: 117172.
- [55] Xi S, Chen W, Ke Y. Advances in SIRT3 involvement in regulating autophagy-related mechanisms [J]. Cell Div, 2024, 19(1): 20.
- [56] 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: 7.
Ding R. Mechanism of Liuwei Dihuang Wan regulating mitophagy via Sirt3/FoxO3a pathway for prevention and treatment of early AD [D]. Zhengzhou: Henan University of Chinese Medicine, 2023: 7.
- [57] 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: 19.
He Z H. Mechanism of Bushen Jiannao Decoction regulating mitophagy to improve cognitive function in APP/PS1 mice [D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2024: 19.
- [58] 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.
- [59] 蒋怡萱, 谢晓琴, 李和梅, 等. 人参皂苷 Rg1 对 A β 25-35 损伤的 PC12 细胞中线粒体自噬的调节作用 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37 (3): 1369-1373.
Jiang Y X, Xie X Q, Li H M, et al. Regulating effect of ginsenoside Rg1 on mitochondrial autophagy in A β 25-35 damaged PC12 cells [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 37(3): 1369-1373.
- [60] 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 β 损伤的 PC12 细胞 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47 (2): 484-491.
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 Materia Med, 2022, 47(2): 484-491.
- [61] 蒋怡萱, 谢晓琴, 黄盼玲, 等. 人参皂苷 Rb1 在 A β 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.
Jiang Y X, Xie X Q, Huang P L, et al. Mechanism of ginsenoside Rb1 activating mitophagy in PC12 cells injured by A β [J]. Mod Tradit Chin Med Materia Med World Sci Technol, 2021, 23(7): 2319-2326.
- [62] 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 effects of tenuifolin on brain mitochondrial autophagy in AD model mice based on PINK1/Parkin signaling pathway [J]. China Pharm, 2021, 32(22): 2748-2754.
- [63] 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. Effects of total saponins from Trillium tschonoskii maxim on cognition impairment and mitochondrial autophagy in aging rats induced by D-gal [J]. Chin Pharmacol Bull, 2023, 39(2): 380-386.
- [64] 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 polysaccharide intervenes in SH-SY5Y cell injury induced by β -amyloid protein 1-42: protective effect of mitochondrial autophagy [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2025, 29(31): 6688-6696.
- [65] 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: 43.
Zhang P. Mechanism of total flavonoids from Suosuo grape regulating autophagy in Alzheimer's disease [D]. Xinjiang Med Univ, 2023: 43.
- [66] 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: 50-54.
Li J M. Preparation of ginseng polysaccharide GP4 and its mechanism of inhibiting abnormal aggregation of β -amyloid protein [D]. Changchun Univ Chin Med, 2024: 50-54.
- [67] 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. β -Asarone improves cognitive and memory impairment in APP/PS1 mice by activating PINK1/Parkin mediated mitochondrial autophagy [J]. J Tradit Chin Med Univ Hunan, 2021, 41(8): 1178-1187.
- [68] 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. Caffeoylquinic acids from Erigeron breviscapus ameliorates cognitive impairment and mitochondrial

- dysfunction in AD by activating PINK1/Parkin-mediated mitophagy [J]. *China J Chin Materia Med*, 2025, 50(14): 3969-3979.
- [69] 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. The neuroprotective effects of Haikun Shenxi capsule medicated serum on N2a/APP695 cells based on PINK1 - Parkin mitophagy pathway [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2024, 40(3): 461 -468.
- [70] 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: 57-63.
Lin Z M. Mechanism of Panax notoginseng saponins in treating AD by regulating oxidative stress-mitophagy [D]. Nanning: Guangxi University of Chinese Medicine, 2018: 57-63.
- [71] 蒋怡萱. 三七总皂苷通过线粒体自噬途径保护 A β 损伤的 PC12 细胞的机制研究 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2021: 48-53.
Jiang Y X. Mechanism of Panax notoginseng saponins protecting A β -injured PC12 cells through mitophagy pathway [D]. Nanning: Guangxi University of Chinese Medicine, 2021: 48-53.
- [72] Wang C, Zou Q, Pu Y, et al. Berberine rescues D-ribose-induced Alzheimer's pathology via promoting mitophagy [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5896.
- [73] De Jager P L, Srivastava G, Lunnon K, et al. Alzheimer's disease: early alterations in brain DNA methylation at ANK1, BIN1, RHBDF2 and other loci [J]. *Nat Neurosci*, 2014, 17(9): 1156-1163.
- [74] Ye J, Wu J, Ai L, et al. Geniposide effectively safeguards HT22 cells against A β -induced damage by activating mitophagy via the PINK1/Parkin signaling pathway [J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 226: 116296.
- [75] Zhou F, Lian W, Yuan X, et al. Cornuside alleviates cognitive impairments induced by A β 1-42 through attenuating NLRP3-mediated neurotoxicity by promoting mitophagy [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2025, 17(1): 47.
- [76] 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.
- [77] Silvian L F. PINK1/Parkin pathway activation for mitochondrial quality control-which is the best molecular target for therapy? [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 890823.
- [78] 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: 68-70.
Huang S H. Aerobic exercise combined with oyster peptide prevents AD formation by improving mitophagy abnormality in PFC [D]. Yangzhou University, 2024: 68-70.