淫羊藿苷调控 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬对小鼠肺纤维化的影响

曹晓蕾[1]，李 特[1*]，张卓然[1]，田 辉[2]
（1. 黄石市第二医院呼吸与危重症医学科，湖北黄石 435002；2. 武汉市中医医院呼吸内科，湖北武汉 430014）

摘要：目的 探讨淫羊藿苷调控 PTEN 诱导的激酶（PTEN induced putative kinase，PINK）1/E3 泛素连接酶（E3 ubiquitin ligase，Parkin）介导的线粒体自噬对博来霉素诱导的小鼠肺纤维化的影响。**方法** 将小鼠分为正常组、模型组、淫羊藿苷（低、高剂量）组以及自噬抑制剂组，每组 10 只。分别检测肺组织病理学、线粒体变化、细胞凋亡、羟脯氨酸（hydroxyproline，HYP）水平；检测血清中活性氧（reactive oxygen species，ROS）、超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、丙二醛（malondialdehyde，MDA）水平；蛋白质印迹法检测肺组织中蛋白表达。**结果** 模型组肺组织水肿，可见大量胶原纤维增生和炎性细胞浸润，线粒体肿胀，出现少量线粒体自噬体，凋亡率、HYP、ROS 及 MDA 高于正常组，SOD、PINK1 及 Parkin 低于正常组（$P < 0.05$）；淫羊藿苷低、高剂量组肺组织损伤依次改善，线粒体自噬体依次增多，凋亡率、HYP、ROS 及 MDA 低于模型组，SOD、PINK1 及 Parkin 高于模型组（$P < 0.05$）；自噬抑制剂组可部分逆转淫羊藿苷高剂量组的上述变化。**结论** 淫羊藿苷可能通过激活 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬，抑制博来霉素诱导的小鼠的肺纤维化。

关键词：淫羊藿苷；PTEN 诱导的激酶 1；E3 泛素连接酶；线粒体自噬；博来霉素；肺纤维化
中图分类号：R-33 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2026)08-0864-007
引用：曹晓蕾, 李特, 张卓然, 等. 淫羊藿苷调控 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬对小鼠肺纤维化的影响[J]. 世界临床药物, 2026, 47(8): 864-870. DOI：10.13683/j.wph.2026.08.005

Effects of icariin on pulmonary fibrosis in mice through regulation of PINK1/Parkin mediated mitophagy

CAO Xiaolei[1], LI Te[1*], ZHANG Zhuoran[1], TIAN Hui[2]
(*1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Second Hospital of Huangshi City, Huangshi 435002, Hubei Province, China; 2. Department of Respiratory Medicine, Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430014, Hubei Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To explore the effect of icariin on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice by regulating PTEN induced putative kinase(PINK)1/E3 ubiquitin ligase(Parkin) mediated mitochondrial autophagy. ***Methods*** Mice were divided into normal group, model group, low- and high-dose icariin groups, and an autophagy inhibitor group, with 10 mice in each group. Lung histopathology, mitochondrial changes, apoptosis, and hydroxyproline(HYP) levels were examined. Serum levels of reactive oxygen species(ROS), superoxide dismutase(SOD), and malondialdehyde(MDA) were measured. Protein expression in lung tissue was detected via Western blotting. ***Results*** The model group exhibited pulmonary edema, significant collagen fiber proliferation, inflammatory cell infiltration, and swollen mitochondria with a small number of mitophagosomes. The apoptosis rate, along with HYP, ROS, and MDA levels, were significantly higher than those in the normal group($P<0.05$), whereas SOD, PINK1, and Parkin levels were lower($P<0.05$). In the low- and high-dose icariin groups, lung tissue damage progressively improved, the number of mitophagosomes increased sequentially, and the apoptosis rate, HYP, ROS, and MDA levels decreased compared with those in the model group,

收稿日期：2026-05-08
作者简介：曹晓蕾，副主任医师，研究方向：呼吸介入及间质肺疾病。
通信作者：李特，副主任医师，研究方向：肺疾病、呼吸危重症。
基金项目：武汉市中医药科研项目(WZ22C58)

while SOD, PINK1, and Parkin levels were elevated ($P<0.05$). The autophagy inhibitor group partially reversed the aforementioned changes observed in the high-dose icariin group. ***Conclusion*** Icariin may activate the mitochondrial autophagy mediated by PINK1/Parkin and inhibit the pulmonary fibrosis induced by bleomycin in mice.

Key words: icariin; PTEN induced putative kinase 1; E3 ubiquitin ligase; mitochondrial autophagy; bleomycin; pulmonary fibrosis

间质性肺病（interstitial lung disease，ILD）是一类主要影响肺实质间质室的异质性肺疾病，患者中位生存期仅 3 ～ 5 年[1]。肺纤维化是各类间质性肺病进展至终末期的共同病理改变，目前临床常规治疗药物仅能延缓病情进展，尚无法逆转已形成的肺组织纤维化[2]。因此，迫切需要探讨肺纤维化的分子机制和相关治疗方法。博来霉素气管滴注法是目前构建肺纤维化模型的经典造模手段[3]。线粒体自噬通过去除受损或功能失调的线粒体，维持线粒体质量和数量[4]。PTEN 诱导的激酶（PTEN induced putative kinase，PINK）1/E3 泛素连接酶（E3 ubiquitin ligase，Parkin）是调控线粒体自噬的关键信号通路，当 PINK1/Parkin 表达不足时，会引起线粒体自噬受损，导致功能失调的线粒体积累、活性氧（reactive oxygen species，ROS）的过度产生以及线粒体动力学的改变，从而促进氧化应激和纤维化过程[5]。淫羊藿苷是中药淫羊藿的主要化学成分，其可通过抗纤维化、抗炎、抗氧化等特性抑制肺部疾病的进展[6]。然而，淫羊藿苷调节肺纤维化的作用和分子机制尚不清晰。故本研究据此进行探讨，报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

54 只 6 ～ 8 周龄 C57BL/6 雄性小鼠，平均体质量 18 ～ 22 g，购自武汉有度生物科技有限公司，生产许可证编号：SCXK（鄂）2021-0025，使用许可证编号：SYXK（鄂）2021-0115,，所有动物在（24±2）℃和（50±10）% 的相对湿度下，12 h 光照 / 12 h 黑暗循环饲养。试验经武汉有度生物科技有限公司动物实验中心动物委员会批准（202403028）。

淫羊藿苷（XY-BZP-1482，北京康瑞纳生物公司）；博来霉素（0219030610，MP Biomedicals）；自噬抑制剂 3- 甲基腺嘌呤（IPA1009-0010MG，上海伟进生物公司）；苏木精 - 伊红染色（hematoxylin-eosin staining，HE）染色试剂盒（E-IR-R117，北京信至利达商贸公司）；Masson 染色试剂盒（KGMST-8004，江苏凯基生物公司）；羟脯氨酸（hydroxyproline，HYP）试剂盒（XY-SH019，上海烜雅生物公司）；末端脱氧核苷酸转移酶介导的脱氧尿苷三磷酸缺口末端标记（terminal-deoxynucleoitidyl transferase mediated nick end labeling，TUNEL）染色试剂盒（KGA702C200，上海臻诺生物公司）；用 RIPA 裂解缓冲液（GD-F2014，上海古朵生物公司）；ROS、超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、丙二醛（malondialdehyde，MDA）酶联免疫吸附测定（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）试剂盒（CS-001-0657、CS-ELISA5966、CS-ELISA5989，上海莼试生物公司）；BCA 试剂盒（20201ES，上海翌圣生物公司）；兔源 β-actin、兔源 PINK1、鼠源 Parkin、山羊抗兔 HRP、山羊抗鼠 HRP（ab124964、ab300623、ab77924、ab205718、ab2057198，英国 Abcam 公司）；酶标仪（HBS-1101，浙江孚夏医疗科技公司）；倒置显微镜（DMi8 A，东南科仪）；离心机（FC5718R，上海奥豪斯国际贸易公司）；石蜡切片机（S700A，深圳市瑞沃德生命科技股份公司）。

1.2 建模、分组和给药

采用气管内滴注博来霉素制备小鼠模型[7]，禁食 12 h 后，随机选取 42 只小鼠放入含有 1 mL 麻醉剂（异氟烷和丙二醇以 3 ∶ 2 混合）的小动物麻醉瓶中进行深度麻醉，置于悬吊装置上，用镊子将小

鼠舌头向外牵拉暴露气管，向气管中滴入 100 μL 的博来霉素（0.4 mg/mL），旋转小鼠使药物弥漫至全肺，连续注射 28 d。28 d 后随机处死 2 只小鼠，根据 HE、Masson 染色证实肺泡结构被广泛破坏，肺泡间隔显著增厚，有大量的炎症细胞浸润且肺组织中 HYP 较正常组小鼠显著增加，说明建模成功。剩余 12 只小鼠注射等量生理盐水作为正常组，同样随机处死 2 只，肺组织正常。

将建模成功的小鼠按体质量从轻到重编号，应用 STATA 的 ralloc 程序生成不可预测的随机分配编码，采用简单随机法，将动物依次分配至模型组，淫羊藿苷低剂量、高剂量（灌胃 100、200 mg/kg 的淫羊藿苷[8]），自噬抑制剂（灌胃 200 mg/kg 的淫羊藿苷＋腹腔注射 15 mg/kg 自噬抑制剂 3- 甲基腺嘌呤[9]），正常和模型组腹腔注射和灌胃等量的生理盐水。每组 10 只，一日 1 次，连续 4 周。

1.3 方法

1.3.1 HE 和 Masson 染色检测肺组织病理学

麻醉处死所有 50 只小鼠，收集肺组织并将其固定在 4% 多聚甲醛溶液中过夜，组织脱水后包埋石蜡，切成 4 μm 切片，分别加入 HE 染液和 Masson 染液进行染色，在显微镜下观察组织形态学变化，每只小鼠随机选取 5 张切片，每张切片随机选取 5 个视野，单盲法评估病理损伤程度。

1.3.2 透射电镜下观察肺部组织线粒体形态与结构变化

取新鲜肺组织样本迅速切成约 1 mm^3 的小块，用 2.5% 戊二醛溶液固定过夜，样品用 1% 四氧化锇处理 2 h，用梯度乙醇（50% ～ 100%）脱水，将样品包裹在 Spurr 的环氧树脂中，并切割成超薄切片，在透射电镜下观察，每样本随机选取 5 个视野进行形态半定量分析。

1.3.3 肺组织中 HYP 的检测

将小鼠的肺组织进行匀浆，加入适量 12 mol/L 盐酸，在 95 ℃水解 20 h，离心 10 min 后，取上清液 200 μL，用 4 mol/L 盐酸 1 ∶ 2 稀释，在 4 mol/L 盐酸中制备 HYP 标准品（6.25 ～ 300 μmol/L），转移到微量滴度板上，加入含氯胺 T 的测定缓冲液后，样品在室温氧化 20 min，加入含有对二甲胺基苯甲醛的检测试剂，在 60 ℃孵育 1 h 后，采用酶标仪在 570 nm 处读取吸光度，计算肺组织中的羟脯氨酸含量。

1.3.4 TUNEL 染色检测肺组织细胞凋亡

取肺组织石蜡切片，梯度乙醇脱蜡，自来水冲洗，滴入蛋白酶工作液，37 ℃孵育 20 min，PBS 洗涤，加入 TUNEL 溶液，37 ℃孵育 1 h，PBS 洗涤后再滴入 TUNEL 溶液，室温孵育 20 min，PBS 漂洗，用 DAPI 进行细胞核染色，用抗荧光淬灭封片剂封片，在光学显微镜下观察。计算细胞凋亡率，$R_A = n_A/n_{tot} \times 100\%$，$R_A$ 为细胞凋亡率，n_A 为凋亡细胞数，n_{tot} 为总细胞数。

1.3.5 ELISA 试剂盒测定血清中 ROS、SOD、MDA 水平

处死小鼠前，采集小鼠腹主动脉血，离心取上清，分别采用 ROS、SOD、MDA ELISA 试剂盒进行反应，加入终止液终止反应，在酶标仪 450 nm 处测定吸光度，计算血清中 ROS、SOD、MDA 水平。

1.3.6 免疫印迹法（western blotting，WB）检测肺组织中 PINK1、Parkin 蛋白的表达

采用 RIPA 裂解缓冲液裂解肺组织，用 BCA 蛋白法测定蛋白浓度。等量的变性蛋白样品进行 6% 的十二烷基硫酸钠 - 聚丙烯酰胺凝胶电泳，转移到 PVDF 膜上，在室温用 TBS-T（含 5% 脱脂奶粉）封闭膜 1 h，与 β-actin（1 ∶ 10 000）、PINK1（1 ∶ 1 000）、Parkin（1 ∶ 1 000）一抗在 4 ℃孵育过夜，用 TBS-T 洗涤 3 次，随后与 HRP 标记的二抗（1 ∶ 2 000）在室温孵育 1 h，用 ECL 进行可视化，并使用 Image J 软件分析条带灰度值，以 β-actin 为内参，计算目的蛋白相对表达量。

1.4 统计学方法

采用 SPSS26.0 软件进行数据分析，服从正态

分布且方差齐的计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，多组间的比较用单因素方差分析，SNK-q 检验用于两组间的比较，$P<0.05$ 被认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组肺组织病理学的影响

正常组肺组织结构完整清晰；模型组肺组织出现水肿，可见大量胶原纤维增生和炎性细胞浸润；淫羊藿苷低、高剂量组胶原纤维增生和炎性细胞浸润依次减少；自噬抑制剂组胶原纤维增生和炎性细胞浸润进一步增多。见图 1。

2.2 各组肺部组织线粒体形态与结构的影响

正常组肺组织线粒体形态结构完整；模型组可见线粒体明显畸形且明显肿胀，嵴显著减少，出现少量线粒体自噬体及自噬溶酶体；淫羊藿苷低、高剂量组线粒体畸形、肿胀减轻，自噬体及自噬溶酶体数量增多；自噬抑制剂组线粒体畸形、肿胀进一步加重，自噬体及自噬溶酶体数量减少。见图 2。

2.3 各组肺组织 HYP 表达的影响

模型组 HYP 高于正常组（$P<0.05$）；淫羊藿苷低、高剂量组 HYP 低于模型组（$P<0.05$）；自噬抑制剂组 HYP 高于淫羊藿苷高剂量组（$P<0.05$）。见表 1。

2.4 各组肺组织中细胞凋亡的影响

模型组凋亡率高于正常组（$P<0.05$）；淫羊藿苷低、高剂量组凋亡率低于模型组（$P<0.05$）；自噬抑制剂组凋亡率高于淫羊藿苷高剂量组（$P<0.05$）。见图 3、表 2。

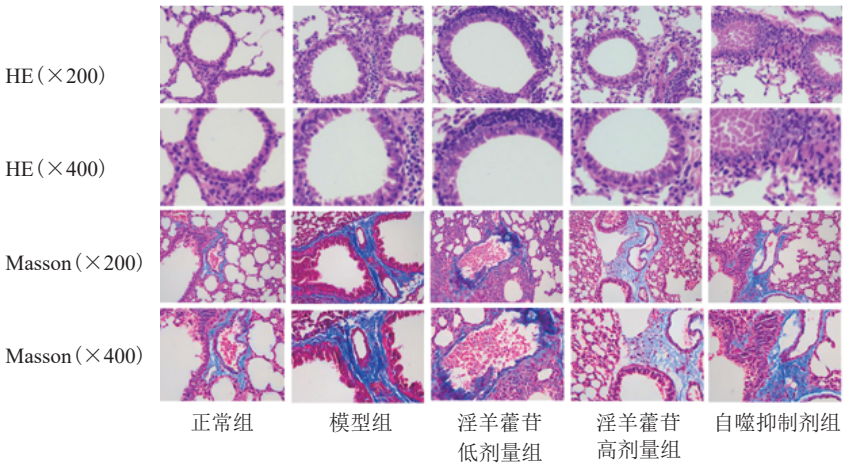


图 1 HE 和 Masson 染色检测肺组织病理学

Figure 1 HE and Masson staining for detecting the histopathology of lung tissue

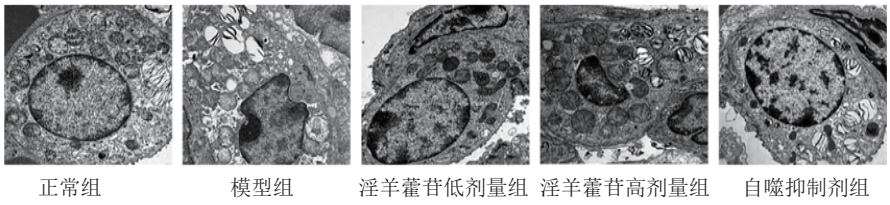


图 2 各组肺部组织线粒体形态与结构变化（×10 000）

Figure 2 Morphological and structural changes of mitochondria in lung tissue of each group（×10 000）

表 1 各组肺组织中 HYP 表达比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 1 Comparison of HYP expression in lung tissues of each group（$\bar{x}\pm s$）

分组	HYP/μg·mg^{-1}
正常组（n=10）	0.31±0.09
模型组（n=10）	0.74±0.13*
淫羊藿苷低剂量组（n=10）	0.53±0.11$^{\#}$
淫羊藿苷高剂量组（n=10）	0.34±0.10$^{\#\triangle}$
自噬抑制剂组（n=10）	0.68±0.12$^{\blacktriangle}$

注：与正常组比较，*P<0.05；与模型组比较，$^{\#}P$<0.05；与淫羊藿苷低剂量比较，$^{\triangle}P$<0.05；与淫羊藿苷高剂量比较，$^{\blacktriangle}P$<0.05。

Note: vs. normal group, *P<0.05; vs. the model group, $^{\#}P$<0.05; vs. low-dose icariin group, $^{\triangle}P$<0.05; vs. the high-dose icariin group, $^{\blacktriangle}P$<0.05.

表 2 各组肺组织中细胞凋亡率比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 2 Comparison of apoptosis rates in lung tissues of each group（$\bar{x}\pm s$）

分组	凋亡率/%
正常组（n=10）	1.87±0.57
模型组（n=10）	21.53±2.83*
淫羊藿苷低剂量组（n=10）	13.26±1.96$^{\#}$
淫羊藿苷高剂量组（n=10）	6.54±1.35$^{\#\triangle}$
自噬抑制剂组（n=10）	18.32±2.47$^{\blacktriangle}$

注：与正常组比较，*P<0.05；与模型组比较，$^{\#}P$<0.05；与淫羊藿苷低剂量比较，$^{\triangle}P$<0.05；与淫羊藿苷高剂量比较，$^{\blacktriangle}P$<0.05。

Note: vs. normal group, *P<0.05; vs. the model group, $^{\#}P$<0.05; vs. low-dose icariin group, $^{\triangle}P$<0.05; vs. the high-dose icariin group, $^{\blacktriangle}P$<0.05.

2.5 各组血清中 ROS、SOD、MDA 表达的影响

模型组 ROS、MDA 高于正常组，SOD 低于正常组（P < 0.05）；淫羊藿苷低、高剂量组 ROS、MDA 低于模型组，SOD 高于模型组（P < 0.05）；自噬抑制剂组 ROS、MDA 高于淫羊藿苷高剂量组，SOD 低于淫羊藿苷高剂量组（P < 0.05）。见表 3。

表 3 各组血清中 ROS、SOD 及 MDA 表达比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 3 Comparison of ROS, SOD and MDA expressions in serum of each group（$\bar{x}\pm s$）

分组	ROS/U·mL^{-1}	SOD/μmol·L^{-1}	MDA/μmol·L^{-1}
正常组（n=10）	44.28±6.52	72.51±8.26	9.47±1.98
模型组（n=10）	97.51±10.21*	19.57±3.05*	36.25±4.17*
淫羊藿苷低剂量组（n=10）	73.26±8.14$^{\#}$	36.25±4.35$^{\#}$	24.18±2.84$^{\#}$
淫羊藿苷高剂量组（n=10）	54.06±7.38$^{\#\triangle}$	67.49±7.14$^{\#\triangle}$	13.59±2.02$^{\#\triangle}$
自噬抑制剂组（n=10）	84.49±9.56$^{\blacktriangle}$	22.38±3.26$^{\blacktriangle}$	29.88±3.65$^{\blacktriangle}$

注：与正常组比较，*P<0.05；与模型组比较，$^{\#}P$<0.05；与淫羊藿苷低剂量比较，$^{\triangle}P$<0.05；与淫羊藿苷高剂量比较，$^{\blacktriangle}P$<0.05。

Note: vs. normal group, *P<0.05; vs. the model group, $^{\#}P$<0.05; vs. low-dose icariin group, $^{\triangle}P$<0.05; vs. the high-dose icariin group, $^{\blacktriangle}P$<0.05.

2.6 各组肺组织中 PINK1、Parkin 蛋白表达的影响

模型组 PINK1、Parkin 低于正常组（P < 0.05）；淫羊藿苷低、高剂量组 PINK1、Parkin 高于模型组（P < 0.05）；自噬抑制剂组 PINK1、Parkin 低于淫羊藿苷高剂量组（P < 0.05）。见图 4、表 4。

3 讨论

ILD 是一种由数百种罕见的肺部病变组成的庞大异质性群体，其进行性致残性病程会导致患者出现严重症状，并伴有显著的躯体功能受损与健康相关生活质量的下降[10]。临床上 ILD 患者可能表现为肺功能下降、呼吸系统症状恶化、死亡率升高，这可归因于肺的进行性纤维化。各种触发因素可启动纤维化途径的级联反应，引起细胞凋亡，导致肺损伤[11-12]。因此，探讨博来霉素诱导的肺纤维化的分子机制并寻找相关靶点的新药物至关重要。本研

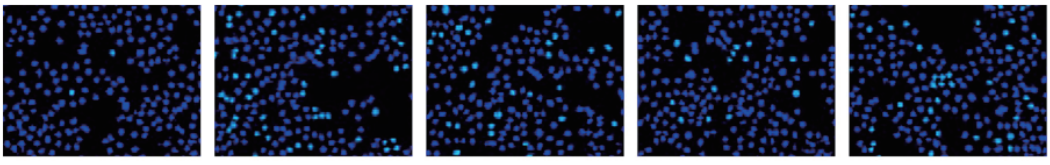


图 3 TUNEL 染色检测肺组织细胞凋亡（×400）

Figure 3 TUNEL staining for detecting apoptosis of lung tissue cells（×400）

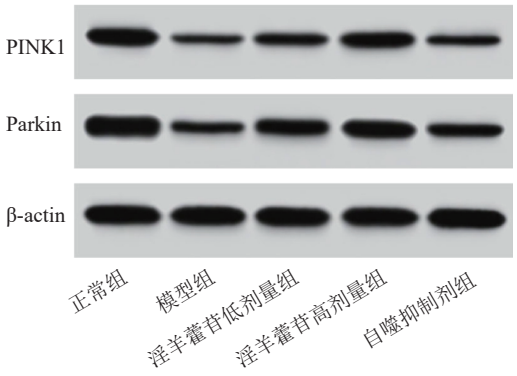


图 4 WB 检测肺组织中蛋白表达

Figure 4 WB analysis of protein expression in lung tissue

表 4 各组肺组织中 PINK1 和 Parkin 蛋白表达比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of PINK1 and Parkin protein expressions in lung tissues of each group ($\bar{x}\pm s$)

分组	PINK1	Parkin
正常组(n=10)	0.89±0.11	1.05±0.13
模型组(n=10)	0.25±0.04*	0.42±0.09*
淫羊藿苷低剂量组(n=10)	0.47±0.07$^{\#}$	0.67±0.11$^{\#}$
淫羊藿苷高剂量组(n=10)	0.76±0.09$^{\#\triangle}$	0.92±0.12$^{\#\triangle}$
自噬抑制剂组(n=10)	0.34±0.05$^{\blacktriangle}$	0.53±0.10$^{\blacktriangle}$

注：与正常组比较，*P<0.05；与模型组比较，$^{\#}P$<0.05；与淫羊藿苷低剂量比较，$^{\triangle}P$<0.05；与淫羊藿苷高剂量比较，$^{\blacktriangle}P$<0.05。

Note: vs. normal group, *P<0.05; vs. the model group, $^{\#}P$<0.05; vs. low-dose icariin group, $^{\triangle}P$<0.05; vs. the high-dose icariin group, $^{\blacktriangle}P$<0.05.

究采用博来霉素制备小鼠模型，结果显示肺组织出现水肿，可见大量胶原纤维增生和炎性细胞浸润，血清中 HYP、ROS、MDA 表达升高，SOD 表达降低，肺组织细胞凋亡率增加，提示博来霉素诱导小鼠出现明显的氧化应激、炎性细胞浸润，引起细胞凋亡，导致肺组织纤维化。然而，本研究数据均为肺组织整体水平下的综合结果，仅能证实淫羊藿苷对肺组织存在整体保护效应。

线粒体自噬在控制线粒体稳态和维持线粒体动态平衡过程中起到至关重要的作用，增强线粒体自噬有助于清除功能失调的线粒体，防止过度的细胞损伤，PINK1/Parkin 通路是调控线粒体自噬的经典通路[13]。当线粒体受到氧化应激损伤时，线粒体跨膜电位被破坏，导致 PINK1 易位和降解受阻，使得 PINK1 积聚在线粒体外膜表面，将 Parkin 招募到受损的线粒体，并通过介导 Parkin 的活化和泛素化开始线粒体自噬[14]。白藜芦醇通过促进 Pink1/Parkin 相关的线粒体自噬和抑制 NLRP3 炎性小体，可减少巨噬细胞的焦亡，减轻急性肺损伤模型小鼠的肺损伤和炎症[15]。肉桂醛通过激活 PINK1/Parkin 信号通路介导的线粒体自噬，抑制过氧化氢诱导的间充质干细胞氧化应激和细胞凋亡，进而抑制特发性肺纤维化[16]。BCAP31 最终通过激活 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬和阻断 mROS/ROS/NF-κB 通路，在体外抑制脂多糖诱导的肺泡上皮Ⅱ型细胞的炎症反应和凋亡，在体内抑制急性肺损伤模型小鼠的炎症反应、肺病理损伤和呼吸功能障碍，进而缓解急性肺损伤[17]。ACSL1 过表达通过激活 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬体外，其过表达可减轻博来霉素暴露下的线粒体损伤，在体内抑制博来霉素诱导的大鼠肺组织纤维化[18]。本研究结果显示，在博来霉素诱导的小鼠中 PINK1/Parkin 通路表达降低，线粒体明显畸形且明显肿胀，出现少量线粒体自噬体及自噬溶酶体，提示 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬受损，可能介导氧化应激、组织纤维化、炎症反应等过程导致肺纤维化进展。

淫羊藿苷具有神经保护、抗纤维化、骨保护、心血管保护、抗肿瘤、抗炎、免疫保护、促生殖功能等多种药理活性，在多种疾病中发挥重要作用[19]。Guo 等[20] 发现，淫羊藿苷通过补体 C5a-C5aR1 和 TLR4 信号通路改善脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤。Du 等[21] 发现，淫羊藿苷可降低博来霉素诱导的大鼠模型中 CB1 和 CB2 的表达，抑制慢性阻塞性肺疾病模型大鼠的肺纤维化，进而减轻肺损伤。研究[22] 表明，淫羊藿苷通过抑制 miR-138-5p 的表达，激活 SIRT1/AMPK/PGC-1α 信号通路，抑制过氧化氢诱

导的气道平滑肌细胞炎症和氧化应激，促进细胞增殖。Du 等[23]发现，淫羊藿苷通过激活 Hippo/YAP 通路减少博来霉素诱导的大鼠胶原沉积和炎症，减轻肺纤维化。本研究结果显示，淫羊藿苷可激活 PINK1/Parkin 信号通路，抑制氧化应激、炎性细胞浸润和细胞凋亡，减轻线粒体畸形、肿胀，增加自噬体及自噬溶酶体数量，而自噬抑制剂则可逆转淫羊藿苷的作用，提示淫羊藿苷可抑制博来霉素诱导的小鼠肺纤维化，其机制可能是激活 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬实现的。

4 结论

综上所述，淫羊藿苷可能通过激活 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬，抑制博来霉素诱导的小鼠肺纤维化。然而，本研究淫羊藿苷对小鼠的作用局限于 PINK1/Parkin 信号通路，且目前只对小鼠进行试验，不能明确线粒体自噬具体作用的细胞类型，且缺少线粒体自噬通量检测与细胞水平验证，机制证据较为间接，后续会关注更多信号通路和设计细胞试验，继续深入探讨。

参考文献：

[1] Cerro Chiang G, Parimon T. Understanding interstitial lung diseases associated with connective tissue disease (CTD-ILD): genetics, cellular pathophysiology, and biologic drivers[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3): 2405.

[2] 曾艳艳, 彭思芊, 郑岩, 等. 进展性肺纤维化抗纤维化治疗的临床研究新进展[J]. 世界临床药物, 2025, 46(11): 1181-1187.

[3] Oliveira R P, Ribeiro R, Melo L, *et al*. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease[J]. Pulmonology, 2022, 28(2): 113-118.

[4] 魏艳华, 李嘉欣, 宋捷, 等. 基于Nrf2调控Pink1/Parkin介导的线粒体自噬探讨金丝桃苷防治脓毒症相关急性肾损伤的作用机制[J]. 中草药, 2026, 57(2): 515-526.

[5] Chen C, Zhou C, Zhang W, *et al*. Effect and mechanism of PINK1/Parkin-mediated mitochondrial autophagy in rat lung injury induced by nano lanthanum oxide[J]. Nanomaterials (Basel), 2022, 12(15): 2594.

[6] Lu R, Xu K, Qin Y, *et al*. Network pharmacology and experimental validation to reveal effects and mechanisms of icariin combined with nobiletin against chronic obstructive pulmonary diseases[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022: 4838650.

[7] 邱明亮, 熊佳丽, 肖晨晓, 等. 温肺化纤汤对系统性硬化症相关间质性肺病模型小鼠肺组织纤维化及内质网应激的影响[J]. 中医杂志, 2024, 65(13): 1383-1391.

[8] 肖冬焱, 何伟, 肖志滢, 等. 淫羊藿苷对四氯化碳诱导小鼠急性肺损伤的保护作用机制[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(23): 3654-3660.

[9] 林雪容, 王佳, 张志斌, 等. 自噬在失血性休克小鼠急性肺损伤中的生物学作用及相关机制[J]. 中华危重病急救医学, 2024, 36(8): 848-852.

[10] 简张翔, 张卫平. 抗体偶联药物相关间质性肺病的研究进展[J]. 世界临床药物, 2026, 47(1): 93-98.

[11] Shao T, Shi X, Yang S, *et al*. Interstitial lung disease in connective tissue disease: a common lesion with heterogeneous mechanisms and treatment considerations[J]. Front Immunol, 2021, 12(1): 684699.

[12] 李国杰, 邓轶方, 刘珉宇. 肺泡Ⅱ型上皮细胞在特发性肺纤维化过程中的变化[J]. 世界临床药物, 2024, 45(11): 1187-1191.

[13] 赖桂花, 李萌萌, 谭金曲, 等. 血必净注射液对PINK1/Parkin介导的急性肺损伤大鼠线粒体自噬和细胞焦亡的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2026, 37(1): 61-69.

[14] Wang J, Sun Z, Jiang L, *et al*. Activation of Pink1/Parkin-mediated mitochondrial autophagy alleviates exertional heat stroke-induced acute lung injury in rats[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2024, 88(1): 13-31.

[15] Wu D, Zhang H, Li F, *et al*. Resveratrol alleviates acute lung injury in mice by promoting Pink1/Parkin-related mitophagy and inhibiting NLRP3 inflammasome activation[J]. Biochim Biophys Acta Gen Subj, 2024, 1868(7): 130612.

[16] Ke S, Zhu W, Lan Z, *et al*. Cinnamaldehyde regulates mitochondrial quality against hydrogen peroxide induced apoptosis in mouse lung mesenchymal stem cells via the PINK1/Parkin signaling pathway[J]. PeerJ, 2022, 10: 14045.

[17] Zhu P, Wang X, Wu Q, *et al*. BCAP31 Alleviates lipopolysaccharide-mediated acute lung injury via induction of PINK1/Parkin in alveolar epithelial type Ⅱ cell[J]. Research (Wash D C), 2024, 7: 498.

（下转第 878 页）

155(4): 1202-1209.

[22] Wu H M, Huang Q Y, Yu Z K, *et al*. Association of *ALDH2* rs671 and *MTHFR* rs1801133 polymorphisms with hypertension among Hakka people in Southern China[J]. Bio Med Central Cardiovasc Disord, 2022, 22(1): 128.

[23] Li Z C, Huang M, Yao Q Y, *et al*. Association between *MTHFR* C677T gene polymorphisms and the efficacy of vitamin therapy in lowering homocysteine levels among stroke patients with hyperhomocysteinemia[J]. J Integr Neurosci, 2024, 23(1): 3.

[24] Huang L W, Li L L, Li J, *et al*. Association of the methylenetetrahydrofolate reductase(MTHFR) gene variant C677T with serum homocysteine levels and the severity of ischaemic stroke: a case-control study in the southwest of China[J]. J Int Med Res, 2022, 50(2): 3000605221081632.

[25] Saraswathy K N, Asghar M, Samtani R, *et al*. Spectrum of *MTHFR* gene SNPs C677T and A1298C: a study among 23 population groups of India[J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(4): 5025-5031.

[26] 叶桂云, 陈丽娟, 蒋凌, 等. H型高血压患者亚甲基四氢叶酸还原酶A1298C基因多态性对叶酸治疗后颈动脉内膜中层厚度的影响[J]. 中华高血压杂志(中英文), 2024, 32(4): 382-385.

[27] Mulerova T A, Filimonov E S, Maksimov S A, *et al*. Interrelation of cardiovascular risk factors with high albuminury among patients with arterial hypertension living in Mountain Shoriya[J]. Ter Arkh, 2019, 91(1): 71-77.

[28] Ma L, Zeng L R, Wang X W. *MTHFR* C677T gene polymorphism in patients with coronary heart disease and hypertension treated with enalapril and folic acid: implications for prognosis[J]. Cell Mol Biol(Noisyle Grand), 2024, 70(9): 142-147.

[29] 袁婧玮, 赵广阳, 郭丽. 依那普利叶酸片对H型高血压伴左心室肥厚患者心脏重构的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2020, 29(3): 300-302.

[30] Chalupsky K, Kracun D, Kanchev I, *et al*. Folic acid promotes recycling of tetrahydrobiopterin and protects against hypoxia-induced pulmonary hypertension by recoupling endothelial nitric oxide synthase[J]. Antioxid Redox Signal, 2015, 23(14): 1076-1091.

(编辑：王 佳)

(上接第870页)

[18] Lin Q, Lin Y, Liao X, *et al*. ACSL1 improves pulmonary fibrosis by reducing mitochondrial damage and activating PINK1/Parkin mediated mitophagy[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 26504.

[19] Li Y, Wei Z F, Su L. Anti-aging effects of icariin and the underlying mechanisms: A mini-review[J]. Aging Med(Milton), 2024, 7(1): 90-95

[20] Guo J, Zhang Q Y, Xu L, *et al*. Icariin ameliorates LPS-induced acute lung injury in mice via complement C5a-C5aR1 and TLR4 signaling pathways[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 131: 111802.

[21] Du W, Zhang T, Yang F, *et al*. Endocannabinoid signalling/cannabinoid receptor 2 is involved in icariin-mediated protective effects against bleomycin-induced pulmonary fibrosis[J]. Phytomedicine, 2022, 103: 154187.

[22] Huang Y F, Ou G C, Ma S H, *et al*. Effect of icariin on the H_2O_2-induced proliferation of mouse airway smooth muscle cells through miR-138-5p regulating SIRT1/AMPK/PGC-1α axis[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2023, 37: 3946320231151515.

[23] Du W, Tang Z, Yang F, *et al*. Icariin attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis by targeting Hippo/YAP pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 143: 112152.

(编辑：沈佳婕)