中医药基于 Parkin 调控线粒体稳态治疗帕金森病研究进展*

周娇[1,2]，沈晓明[1✉]，马云枝[1]，郭如月[1,2]，卢瑾[1,2]，宁允帆[1,2]，郝诗楠[1,2]，孟明贤[1,2]，郭惠平[1,2]

1. 河南中医药大学第一附属医院脑病二区，河南 郑州 450000；2. 河南中医药大学第一临床医学院，河南 郑州 450000

摘要：帕金森病是一种常见于中老年人的中枢神经系统退行性疾病，遗传、环境及线粒体稳态失衡等因素均参与其病理生理过程。在帕金森病致病相关蛋白中，*PARK2* 基因编码的 Parkin 蛋白作为 E3 泛素连接酶，在维持线粒体功能稳态中起关键作用，其通过调控线粒体动力学、线粒体自噬及线粒体功能障碍参与帕金森病发病的多个环节。帕金森病核心病机为肝肾阴虚、痰瘀阻络、肝风内动，临床多采用熄风定颤、滋补肝肾、活血通络等治法。中药复方及有效成分可通过调控线粒体相关因子或干预 Parkin 泛素化过程发挥神经保护作用。中西医结合治疗可减轻患者运动及非运动症状、延缓疾病进程，并减少西药用量、降低不良反应。目前研究多集中于细胞和动物水平，今后需进一步阐明帕金森病的具体发病机制及中医药调控 Parkin 的分子机制，为帕金森病治疗提供新思路。

关键词：Parkin；Parkin 泛素化；帕金森病；线粒体稳态；线粒体动力学；线粒体功能障碍；线粒体自噬；中医药

DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2026.08.255

中图分类号：R277　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2026)08－1707－06

Research Progress of TCM Treating Parkinson′s Disease Based on Parkin Regulation of Mitochondrial Homeostasis

ZHOU Jiao[1,2], SHEN Xiaoming[2], MA Yunzhi[2], GUO Ruyue[1,2], LU Jin[1,2], NING Yunfan[1,2], HAO Shinan[1,2], MENG Mingxian[1,2], GUO Huiping[1,2]

1. The Second Department of Encephalopathy, The First Affiliated Hospital to Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450000; 2. The First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450000

Abstract: Parkinson′s disease is a degenerative disease of the central nervous system commonly seen in middle－aged and elderly people. Its pathophysiology involves factors such as genetics, environment, and mitochondrial homeostasis imbalance. Among the proteins related to Parkinson′s disease, the Parkin protein encoded by the PARK2 gene acts as an E3 ubiquitin ligase and plays a key role in maintaining mitochondrial function. It participates in multiple aspects of Parkinson′s disease by regulating mitochondrial dynamics, mitophagy, and mitochondrial dysfunction. From a traditional Chinese medicine perspective, the core pathogenesis of Parkinson′s involves Liver and Kidney Yin deficiency, Phlegm and blood stagnation obstructing the collaterals, and internal movement of Liver Wind. Clinically, treatments often focus on calming tremors by stopping Wind, nourishing Liver and Kidney, and promoting blood circulation. Chinese herbal formulas and their active components can provide neuroprotective effects by regulating mitochondrial－related factors or intervening in Parkin ubiquitination processes. Integrating traditional Chinese and Western medicine can alleviate both motor and non－motor symptoms, slow disease progression, reduce Western drug dosages, and lower side effects. Current research mainly focuses on cell and

* **基金项目**：国家自然科学基金项目(81303011)；河南省重点研发与推广专项项目(科技攻关)(202102310166)；国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室建设项目｛豫中医业函〔2014〕86 号｝

作者简介：周娇(1997－)，女，江西萍乡人，硕士研究生，研究方向：中西医结合防治脑血管疾病。

✉ **通信作者**：沈晓明，医学博士，教授，研究方向：中西医结合防治脑血管疾病。E－mail：docsxm@126.com

animal studies, and future studies need to clarify the detailed pathogenesis of PD and the molecular mechanisms by which TCM regulates Parkin, providing new ideas for PD treatment.

Key words: Parkin; Parkin ubiquitination; Parkinson's disease; mitochondrial dynamics; mitochondrial dysfunction; mitophagy; TCM

帕金森病是一种常见于中老年人的中枢神经系统退行性疾病，其病理特征以黑质－纹状体区多巴胺（dopamine，DA）能神经元缺失和路易小体聚集为主，主要运动症状表现为静止性震颤、肌肉强直、运动迟缓及姿势反射障碍[1]。帕金森病的发病机制目前尚未明确，近年来研究显示，遗传因素、环境因素以及各种原因引起的线粒体稳态失衡，均可能影响其发生发展。现已发现 18 个帕金森病相关基因位点，其中 *Parkin* 基因突变与常染色体隐性遗传性帕金森病相关。Parkin 参与线粒体动力学、线粒体自噬及线粒体功能稳态的调控。此外，线粒体介导的程序化细胞死亡与帕金森病患者 DA 能神经元变性有关。本文通过梳理并归纳中医药基于 Parkin 调控线粒体稳态治疗帕金森病的研究进展，挖掘从线粒体通路治疗和预防帕金森病的作用及机制，以期为中医药治疗帕金森病提供新视野和新靶点。

1　Parkin 与 Parkin 泛素化

Parkin 蛋白广泛分布于全身，可在脑、肝、肾等器官中表达[2]。Parkin 蛋白末端包含 UBL 结构域，而 UBL 结构域的 N 端可被磷酸化激活，参与识别底物，因此 Parkin 蛋白呈 E3 泛素连接酶活性，且具有高度底物依赖性[3]。泛素（Ubiquitin）是一种存在于真核生物中的由 76 个氨基酸组成的多肽。泛素化是指通过酶促级联反应形成多聚泛素链，并与靶蛋白共价连接，使靶蛋白被蛋白酶体识别并降解。Parkin 定位于线粒体内膜，可泛素化多种靶蛋白，包括线粒体融合蛋白 1（mitofusin 1，MFN1）、MFN2、线粒体外膜转位酶 20（TOM20）、线粒体 Rho GTP 酶 1 Miro1 及电压依赖性阴离子通道 1（VDAC1）[4]。Parkin 在线粒体动力学、线粒体自噬及其他多种功能中起着重要作用。研究显示，PINK1 可被招募至去极化线粒体，Parkin 随之被激活并促进 MFN 的泛素化和随后的降解；MFN 降解可阻止受损线粒体与未受损线粒体网络发生融合；MFN 降解受 p97（一种参与内质网相关降解的 AAA－ATP 酶）调节，p97 在去极化线粒体上的积累可能有助于从外膜中提取泛素化 Mfn（以及可能的其他 Parkin 底物）。除 MFN 外，Parkin 还可介导多种线粒体外膜蛋白的降解，如 TOM20、TOM40、TOM70 及 OMP25。为了促进线粒体蛋白的广泛降解，Parkin 在易位至线粒体后激活泛素－蛋白酶体系统，涉及 K48 连接泛素化的富集及蛋白酶体向线粒体的募集，可能导致线粒体外膜破裂。随后诱导线粒体自噬，此过程同样具有 Parkin 依赖性。Parkin 介导的 K63 泛素化是一种泛素修饰，研究证明其与自噬过程中聚集体的形成和清除有关。K63 多聚泛素对几种线粒体底物的修饰发生在线粒体损伤剂诱导的解偶联之后。与此一致的是，细胞培养物分析中氨基酸的稳定同位素标记分析发现，线粒体去极化后 Parkin 介导的 K63 连接多聚泛素化显著增加，这可能有助于招募 HDAC6 和 p62，这两种蛋白都是泛素结合蛋白，优先识别 K63 泛素链并促使线粒体在核周区域聚集。p62 能够直接与自噬体蛋白轻链 3 相互作用，从而在泛素化蛋白和自噬机制之间建立联系。HDAC6 能够通过向泛素化蛋白招募皮质蛋白依赖性肌动蛋白重塑机制，刺激自噬体－溶酶体融合，这对于受损线粒体的最终清除很重要。p62 和 HDAC6 的协同作用可能共同促进溶酶体对受损线粒体的最终清除。

2　Parkin 泛素化调控帕金森病线粒体稳态的现代医学研究

2.1　Parkin 泛素化调控帕金森病线粒体动力学

涉及细胞器生物发生、融合、裂变和选择性降解的复杂线粒体动力学，参与维持细胞器的生物能量能力。线粒体生命周期中这种活力的破坏，对细胞（尤其是神经元）活力具有显著影响。哺乳动物 GTP 酶、线粒体融合蛋白（MFN1、MFN2）及视神经萎缩蛋白 1（OPA1）构成线粒体融合的核心机制，而另一种 GTP 酶——动力相关蛋白 1（Drp1）则是线粒体裂变的主要调节因子。现有研究表明，位于细胞器表面的 MFNs 通过形成分子间反平行卷曲线螺旋结构来启动外膜融合，将两个邻近的线粒体拴在一起。Parkin 可以泛素化动力蛋白相关蛋白 1（dynamin－related protein 1，Drp1）并促进其降解。遗传学研究表明，PINK1/Parkin 通路可促进果蝇线粒体裂变和/或抑制线粒体融合，因为 PINK1 或 Parkin 缺乏诱导的缺陷，可以通过增加 DLP1 或 Fis1 水平和/或降低 MFN 或 OPA1 水平得以抑制，并通过降低 DLP1 水平而加剧[5-6]。在携带 PINK1 突变的帕金森病患

者原代成纤维细胞中，有少数细胞显示出线粒体网络碎片化[7]。研究还证明，Parkin 可有效促进 Drp1 的泛素化和蛋白酶体依赖性降解，从而促进 DA 神经元线粒体延伸[8]。研究发现，当 SJ1 和 Sac2 功能丧失或突变时，其 Sac 结构域可能在突触内吞途径中具有一些重叠的功能，导致突触内吞流减少，进而加速帕金森病的发生[9]。Parkin 通过调节 MFN2 和 Drp1 影响线粒体裂变/融合，提示 PINK1/Parkin 通路有助于维持鱼藤酮诱导的神经毒性中的线粒体稳态[10]。研究发现，过表达 Parkin 会提高 DA 细胞线粒体膜电位和 mtDNA 的转录和修复能力，减少活性氧生成，增强线粒体活性，从而维持线粒体稳态[11]。果蝇模型中，DA 神经元 Parkin 不足会抑制多巴胺能神经元中 PGC－1α 及其下游转录因子 NRF1 和 TFAM 表达，导致模型组果蝇出现多巴胺能神经元进行性丧失和运动缺陷[12]。总体而言，上述研究表明 PINK1/Parkin 可直接影响 DA 神经元线粒体动力学。

2.2　Parkin 调控帕金森病线粒体自噬　Parkin 可参与并介导调控细胞线粒体自噬[13]。研究显示，经线粒体损伤剂处理过的细胞，大量 Parkin 转运至线粒体，激活线粒体自噬机制，使受损线粒体自动降解，从而保护细胞免于死亡[14]。帕金森病相关应激源增加了线粒体 Parkin 易位及其与线粒体内膜蛋白 Mitofilin 的相互作用，通过泛素化促进 Mitofilin 降解，这也是线粒体膜电位降低和活性氧产生增加的原因[15]。另外，在 DA 神经元中，DJ－1 蛋白参与 Parkin 依赖的线粒体自噬，明确了 DJ－1 是 Parkin 重要的下游介质[16]。PINK1 稳定于线粒体外膜（OMM）中，并通过双重机制介导 Parkin 的激活。一旦完全激活，Parkin 就会泛素化 OMM 蛋白，以便其随后的蛋白酶体降解。值得注意的是，Parkin－pSer65Ub 相互作用可显著提高 PINK1 对 Parkin 的磷酸化速率，从而建立前馈机制来放大信号[17]。Parkin 对线粒体蛋白的泛素化最终被自噬机制解码，该自噬机制通过在泛素化线粒体周围组装自噬体膜来捕获受损的细胞器，并通过溶酶体融合驱动其降解。Cai 等[18]利用荧光标记的 Parkin、自噬体/溶酶体标记物及实时成像方法，证实接受线粒体损伤剂处理的初级皮质神经元体细胞树突区域中发生了 Parkin 依赖性线粒体清除。这些事件与外源表达的 Parkin 募集至功能失调线粒体有关，且在 PINK1 缺陷的神经元中被消除。线粒体靶向 pH 敏感荧光生物传感器（如 mito－Keima）与 RNA 干扰方法相结合，也被证实对于检测 DA 神经元中生理线粒体自噬并将其与 Parkin 联系起来尤为有用[19]。mito－Keima 最近被用于诱导多能干细胞衍生的 DA 神经元，揭示 PARK2 突变患者神经元的线粒体自噬损伤[20]。Parkin 对线粒体外膜蛋白的泛素化可通过蛋白酶体降解和/或 p62/SQSTRM 结合导致其快速降解，并通过选择性自噬（线粒体自噬）消除受损线粒体[21－22]。除此之外，药物直接结合作用靶点能够发挥神经保护作用，是一种快捷有效的方式。如 Li 等[23]发现红景天苷能触发 Parkin 介导的线粒体自噬，保护多巴胺能神经元。

2.3　Parkin 泛素化调控帕金森病线粒体功能障碍　线粒体电子传递链（ETC）相关酶功能缺陷可导致 ROS 过量产生，引起线粒体 DNA（mtDNA）、蛋白质和脂质的氧化损伤[24]，导致线粒体功能障碍，并最终促进帕金森病的发生。Parkin 突变患者的培养成纤维细胞显示出形态和功能性线粒体缺陷，即膜电位下降（30%），复合体Ⅰ活性下降（45%），ATP 产生下降（58%），鱼藤酮诱导的线粒体断裂增加[25]。神经型 NOS（nNOS）存在于线粒体内膜，对呼吸功能持续起调节作用[26]。多项研究表明，抑制 nNOS 可减轻 Parkin 缺失的帕金森病啮齿动物模型的神经元凋亡，提示 NO 参与帕金森病中 DA 能神经元及其他神经元的凋亡[27－28]。重要的是，帕金森病患者死后脑组织表现出 NOS、活性氮[29]和活性氧[30－31]的上调。Parkin 底物之一是 PARIS（锌指蛋白 746），是 PGC－1α 的主要阻遏蛋白[32]。Parkin 泛素化 PARIS 并调节其表达水平。在 Parkin 敲除小鼠和帕金森病大脑中，PARIS 水平升高，PGC－1α 水平降低[32]。PGC－1α 是核编码和线粒体编码基因表达的中枢调节因子，线粒体蛋白表达随帕金森病大脑中 PGC－1α 的减少而降低[33]。PGC－1α 缺失会引起大脑多个区域的海绵状病变，导致轴突退化，尤其是纹状体神经退化，同时表现为行为过度活跃[34]。线粒体功能缺陷导致的能量稳态和 ROS 代谢受损，极有可能引发大脑轴突变性，从而导致行为多动[35]。

3　Parkin 泛素化调控帕金森病线粒体稳态的中医药研究进展

3.1　中医药治疗帕金森病研究概述　帕金森病可归属于中医“颤证”“痉证”等范畴，其主要病因是中老年人肝肾阴气自然衰退，过度劳累伤及精血，导致肝肾阴虚；肝主筋，肾主骨，五志过极，阴阳失衡，气

机郁结，日久化火，熬伤阴津，肝肾不足，上盛下衰，阳盛化风，风动于筋导致出现肢体震颤。风为百病之长，常与痰、瘀、湿、毒之邪合而为患，致使全身经脉气机失常，气血不足，不能供养于筋脉，加重震颤症状。因此，帕金森病的核心病机在于肝肾阴虚，痰瘀相互阻滞，肝风内动为其本质。临床多采用熄风定颤、滋补肝肾、活血通络等治法，可有效缓解帕金森病症状，提高患者生活质量。

谌盈帆等[36]采用补肾活血方治疗帕金森病模型大鼠，结果表明该方可通过抑制 NF－κB 信号通路，抑制 DA 能神经元损伤。袁惠莉等[37]使用细菌脂多糖构建帕金森病模型，经远志皂苷干预后，黑质炎症因子降低，DA 能神经元存活率增加，神经元稳态得以维持。临床治疗方面，黄艳丽等[38]用熄风定颤丸干预治疗 60 例帕金森病患者，经过 8 周治疗后，治疗组有效率明显高于对照组，能有效改善帕金森病临床症状，并减轻西药不良反应。

3.2　中医药与帕金森病线粒体稳态的研究概述

钩藤可分离出黄烷类化合物，研究发现黄烷类化合物可通过上调 ATP 和 ROS 的产生，维持线粒体膜电位和线粒体复合物活性，诱导线粒体保护并改善帕金森病线粒体功能[39]。黄酮类柚皮素是从陈皮中提取的，称为 5，7－二羟基－2－（4－羟基苯基）－2，3－二氢苯并吡喃－4－酮。柚皮素是最重要的多酚黄烷酮之一，具有强效自由基清除特性，在帕金森病中发挥神经保护作用。在百草枯诱导的大鼠模型中，40 $mg \cdot kg^{-1}$柚皮素处理可显著防止百草枯诱导模型的行为缺陷、氧化应激、线粒体功能障碍及星形细胞增多[40]。经 100 $\mu mol \cdot L^{-1}$花萼素喂养的果蝇，在氧化应激减轻、DA 神经元丢失减少、多巴胺含量降低等方面，均表现出对百草枯诱导的死亡和运动缺陷的显著抵抗[41]。川陈皮素是一种天然多甲氧基黄酮。其预处理可改善线粒体呼吸复合物Ⅰ—Ⅳ的破坏和脂多糖诱导的 ROS 增强，同时增强 BV－2 小胶质细胞中的 MMP[42]。苯乙醇苷类化合物松果菊苷处理显著减轻 6－羟基多巴胺诱导的 PC12 细胞中 MMP 的降低[43]。马齿苋已被证明具有神经保护作用，其标准化提取物可通过靶向线粒体呼吸发挥作用。经马齿苋标准化提取物预处理，可维持 SK－N－SH 细胞中复合物Ⅰ活性及小鼠纹状体区域复合物Ⅱ—Ⅲ活性，并防止 MMP 丢失和 ROS 产生[44]。在帕金森病患者的皮肤成纤维细胞中观察到，白藜芦醇可介导下游基因 TFAM 和 COX1 的 PGC－1α 转录活性激活，增加 mtDNA/nDNA 比率，并上调 LC3－Ⅱ水平以增强自噬通量[45]。

3.3　中医药与帕金森病中 Parkin 泛素化研究概述

国内外关于中医药与帕金森病中 Parkin 泛素化过程进行了大量研究。刘莹等[46]通过淫羊藿苷干预转染 α－*Syn* 基因的 PC12 细胞，结果显示细胞内 Parkin 蛋白表达增加。在体外实验中，何首乌有效成分二苯乙烯苷通过减少 Parkin 的过表达，激活 α－*Syn* 基因转染 PC12 细胞中 α－Syn 的降解[47]。在 *Parkin* 基因敲除细胞模型中，补阴牵正方可降低 SH－SY5Y 细胞中 Parkin、PINK1 和线粒体融合蛋白表达，通过调节线粒体动力学，使线粒体保持动态平衡[48]。人参皂苷 Re 可增强 NO 的产生，并通过增加 LRPPRC、Hsp90 及 Hsp60 水平逆转 PINK1/Parkin 缺陷细胞中复合物Ⅳ活性的缺陷；LRPPRC、Hsp90 及 Hsp60 均为线粒体复合物Ⅳ的组装因子[49]。研究表明，在黄芩素治疗的帕金森病模型中可观察到 PINK1/Parkin 依赖性线粒体自噬增强，降低 p62 蛋白水平并增加 Parkin 和 LC3－Ⅱ表达，从而发挥神经保护作用[50]。

4　结语

目前，西医治疗帕金森病的方法包括药物替代疗法、立体定向苍白球损毁术及脑深部电刺激术，但均无法从根本上解决黑质－纹状体区 DA 能神经元不足的问题。临床治疗该病存在一定局限性，如药物不良反应较大且频繁、长期使用易致耐药性等。此外，药物价格较高，给患者带来经济负担，且依从性较差。手术治疗存在并发症和复发风险，增加了治疗过程的不确定性。中医药不仅可对症减轻患者的运动及非运动症状，还能延缓疾病进程，提高患者生存质量。中药治疗帕金森病可减少西药用量，降低长期用药所致不良反应，且能针对患者的运动及非运动症状辨证施治。本文将 Parkin 泛素化调控线粒体相关因子与中医药治疗帕金森病的理论相结合，归纳近年来中西医关于 Parkin 泛素化调节线粒体形态及线粒体自噬对 DA 神经元影响的研究进展。Parkin 通过调控线粒体动力学、线粒体自噬及线粒体功能以维持线粒体稳态，保护 DA 能神经元，中医药则可通过干预 Parkin 泛素化过程，改善帕金森病中 DA 神经元功能。今后需进一步阐明帕金森病的具体发病机制及中医药调控 Parkin 的分子机制，为帕金森病治疗提供新思路为中医药靶向成粒体治疗该病提供了新的思路与理论依据。

参考文献：

[1] Borsche M, Pereira S L, Klein C, et al. Mitochondria and Parkinson's disease: clinical, molecular, and translational aspects[J]. J Parkinsons Dis, 2021, 11(1): 45 – 60.

[2] Safadi S S, Shaw G S. Differential interaction of the E3 ligase parkin with the proteasomal subunit S5a and the endocytic protein Eps15 [J]. J Biol Chem, 2010, 285(2): 1424 – 1434.

[3] Li X L, Gehring K. Structural studies of parkin and sacsin: Mitochondrial dynamics in neurodegenerative diseases[J]. Mov Disord, 2015, 30(12): 1610 – 1619.

[4] Ham S J, Lee D, Yoo H, et al. Decision between mitophagy and apoptosis by Parkin via VDAC1 ubiquitination[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(8): 4281 – 4291.

[5] Deng H S, Dodson M W, Huang H X, et al. The Parkinson's disease genes pink1 and parkin promote mitochondrial fission and/or inhibit fusion in Drosophila[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(38): 14503 – 14508.

[6] Poole A C, Thomas R E, Andrews L A, et al. The PINK1/Parkin pathway regulates mitochondrial morphology [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(5): 1638 – 1643.

[7] Grünewald A, Gegg M E, Taanman J W, et al. Differential effects of PINK1 nonsense and missense mutations on mitochondrial function and morphology[J]. Exp Neurol, 2009, 219(1): 266 – 273.

[8] Wang H X, Song P P, Du L, et al. Parkin ubiquitinates Drp1 for proteasome – dependent degradation: implication of dysregulated mitochondrial dynamics in Parkinson disease[J]. J Biol Chem, 2011, 286(13): 11649 – 11658.

[9] Cao M, Park D, Wu Y M, et al. Absence of Sac2/INPP5F enhances the phenotype of a Parkinson's disease mutation of synaptojanin 1[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(22): 12428 – 12434.

[10] Peng K G, Xiao J S, Yang L K, et al. Mutual antagonism of PINK1/parkin and PGC – 1α contributes to maintenance of mitochondrial homeostasis in rotenone – induced neurotoxicity[J]. Neurotox Res, 2019, 35(2): 331 – 343.

[11] Kuroda Y, Mitsui T, Kunishige M, et al. Parkin enhances mitochondrial biogenesis in proliferating cells [J]. Hum Mol Genet, 2006, 15(6): 883 – 895.

[12] Pirooznia S K, Yuan C Q, Khan M R, et al. PARIS induced defects in mitochondrial biogenesis drive dopamine neuron loss under conditions of parkin or PINK1 deficiency[J]. Mol Neurodegener, 2020, 15(1): 17.

[13] Niu K F, Fang H B, Chen Z X, et al. USP33 deubiquitinates PRKN/parkin and antagonizes its role in mitophagy[J]. Autophagy, 2020, 16(4): 724 – 734.

[14] Bowling J L, Skolfield M C, Riley W A, et al. Temporal integration of mitochondrial stress signals by the PINK1: Parkin pathway[J]. BMC Mol Cell Biol, 2019, 20(1): 33.

[15] Imam Aliagan A D, Ahwazi M D, Tombo N, et al. Parkin interacts with Mitofilin to increase dopaminergic neuron death in response to Parkinson's disease – related stressors[J]. Am J Transl Res, 2020, 12(11): 7542 – 7564.

[16] 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.

[17] Harper J W, Ordureau A, Heo J M. Building and decoding ubiquitin chains for mitophagy[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2018, 19(2): 93 – 108.

[18] Cai Q, Zakaria H M, Simone A, et al. Spatial parkin translocation and degradation of damaged mitochondria via mitophagy in live cortical neurons[J]. Curr Biol, 2012, 22(6): 545 – 552.

[19] Ashrafi G, Schlehe J S, Lavoie M J, et al. Mitophagy of damaged mitochondria occurs locally in distal neuronal axons and requires PINK1 and Parkin[J]. J Cell Biol, 2014, 206(5): 655 – 670.

[20] Bingol B, Tea J S, Phu L, et al. The mitochondrial deubiquitinase USP30 opposes parkin – mediated mitophagy[J]. Nature, 2014, 510(7505): 370 – 375.

[21] Narendra D, Tanaka A, Suen D F, et al. Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy[J]. J Cell Biol, 2008, 183(5): 795 – 803.

[22] Narendra D, Kane L A, Hauser D N, et al. p62/SQSTM1 is required for Parkin – induced mitochondrial clustering but not mitophagy; VDAC1 is dispensable for both[J]. Autophagy, 2010, 6(8): 1090 – 1106.

[23] Li R R, Chen J Z. Salidroside protects dopaminergic neurons by enhancing PINK1/parkin – mediated mitophagy [J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019(1): 9341018.

[24] Bhatti J S, Bhatti G K, Reddy P H. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders – A step towards mitochondria based therapeutic strategies[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2017, 1863(5): 1066 – 1077.

[25] Mortiboys H, Thomas K J, Koopman W J, et al. Mitochondrial function and morphology are impaired in parkin – mutant fibroblasts[J]. Ann Neurol, 2008, 64(5): 555 – 565.

[26] Ghafourifar P, Richter C. Nitric oxide synthase activity in mitochondria[J]. FEBS Lett, 1997, 418(3): 291 – 296.

[27] Duncan A J, Heales S J R. Nitric oxide and neurological disorders[J]. Mol Aspects Med, 2005, 26(1/2): 67 – 96.

[28] Zhang L, Dawson V L, Dawson T M. Role of nitric oxide in Parkinson's disease[J]. Pharmacol Ther, 2006, 109(1/2):

33 – 41.

[29] Barthwal M K, Srivastava N, Shukla R, et al. Polymorphonuclear leukocyte nitrite content and antioxidant enzymes in Parkinson's disease patients[J]. Acta Neurol Scand, 1999, 100(5): 300 – 304.

[30] Zhang Y, Gao J, Chung K K, et al. Parkin functions as an E2 – dependent ubiquitin – protein ligase and promotes the degradation of the synaptic vesicle – associated protein, CDCrel – 1[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000, 97(24): 13354 – 13359.

[31] Packer M A, Stasiv Y, Benraiss A, et al. Nitric oxide negatively regulates mammalian adult neurogenesis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(16): 9566 – 9571.

[32] Shin J H, Ko H S, Kang H, et al. PARIS (ZNF746) repression of PGC – 1α contributes to neurodegeneration in Parkinson's disease[J]. Cell, 2011, 144(5): 689 – 702.

[33] Handschin C. The biology of PGC – 1α and its therapeutic potential[J]. Trends Pharmacol Sci, 2009, 30(6): 322 – 329.

[34] Lloret A, Beal M F. PGC – 1α, sirtuins and PARPs in Huntington's disease and other neurodegenerative conditions: NAD + to rule them all[J]. Neurochem Res, 2019, 44(10): 2423 – 2434.

[35] Lin J D, Handschin C, Spiegelman B M. Metabolic control through the PGC – 1 family of transcription coactivators[J]. Cell Metab, 2005, 1(6): 361 – 370.

[36] 谌盈帆, 栾振先, 李绍旦, 等. 补肾活血方对帕金森病模型小鼠 TLR4/NF – κB 信号通路的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(3): 350 – 355.

[37] 袁惠莉, 宫晓丽, 范征, 等. 远志皂苷对脂多糖诱导的帕金森病模型大鼠的作用及机制研究[J]. 首都医科大学学报, 2020, 41(6): 914 – 922.

[38] 黄艳丽, 王佳彬, 马云枝, 等. 熄风定颤丸治疗帕金森病肝肾阴虚证的临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(4): 2358 – 2362.

[39] Kim S M, Park Y J, Shin M S, et al. Acacetin inhibits neuronal cell death induced by 6 – hydroxydopamine in cellular Parkinson's disease model[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2017, 27(23): 5207 – 5212.

[40] Barone M C, Sykiotis G P, Bohmann D. Genetic activation of Nrf2 signaling is sufficient to ameliorate neurodegenerative phenotypes in a Drosophila model of Parkinson's disease[J]. Dis Model Mech, 2011, 4(5): 701 – 707.

[41] Chaouhan H S, Li X, Sun K T, et al. Calycosin alleviates paraquat – induced neurodegeneration by improving mitochondrial functions and regulating autophagy in a Drosophila model of Parkinson's disease[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(2): 222.

[42] Qi G Y, Mi Y S, Fan R, et al. Nobiletin protects against systemic inflammation – stimulated memory impairment via MAPK and NF – κB signaling pathways[J]. J Agric Food Chem, 2019, 67(18): 5122 – 5134.

[43] Wang Y H, Xuan Z H, Tian S, et al. Echinacoside protects against 6 – hydroxydopamine – induced mitochondrial dysfunction and inflammatory responses in PC12 cells via reducing ROS production[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015: 189239.

[44] Hosamani R, Krishna G, Muralidhara. Standardized Bacopa monnieri extract ameliorates acute paraquat – induced oxidative stress, and neurotoxicity in prepubertal mice brain[J]. Nutr Neurosci, 2016, 19(10): 434 – 446.

[45] Ferretta A, Gaballo A, Tanzarella P, et al. Effect of resveratrol on mitochondrial function: implications in parkin – associated familiar Parkinson's disease[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1842(7): 902 – 915.

[46] 刘莹, 张兰, 李雅莉, 等. 淫羊藿苷对基因转染 PC12 细胞 α – 突触核蛋白过表达和泛素 – 蛋白酶体系统的影响[J]. 首都医科大学学报, 2011, 32(1): 79 – 83.

[47] 刘莹, 李林, 张兰. 二苯乙烯苷对基因转染 PC12 细胞 α – 突触核蛋白过表达和泛素 – 蛋白酶体系统的影响[J]. 中国药学杂志, 2012, 47(1): 34 – 39.

[48] Ma H J, Gai C, Chai Y, et al. Bu – Yin – Qian – Zheng formula ameliorates MPP + – induced mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease via parkin[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 577017.

[49] Kim K H, Song K R, Yoon S H, et al. Rescue of PINK1 protein null – specific mitochondrial complex IV deficits by ginsenoside Re activation of nitric oxide signaling[J]. J Biol Chem, 2012, 287(53): 44109 – 44120.

[50] Kuang L H, Cao X B, Lu Z N. Baicalein protects against rotenone – induced neurotoxicity through induction of autophagy[J]. Biol Pharm Bull, 2017, 40(9): 1537 – 1543.

收稿日期: 2026 – 02 – 22
编辑: 吴楠