

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.10.036

Parkin 蛋白与人类疾病的关系及其天然产物调节作用*

李凤娇,李艳芹综述,张 范,顾 雯,杨 敏,穆健康,俞 捷,杨兴鑫[△]审校

(1. 云南中医药大学中药学院,昆明 650500;2. 云南省南药可持续利用重点实验室,昆明 650500)

[摘要] Parkin 蛋白是一种 E3 泛素连接酶,在机体不同部位均有表达,结构多样。研究发现, Parkin 蛋白功能障碍主要引起线粒体自噬异常,与人类诸多疾病发生、发展密切相关。目前尽管尚缺乏 Parkin 配体,但已有研究报道天然产物可通过调节 Parkin 蛋白功能而缓解疾病,且具有副作用小、疗效稳定、多途径作用、作用温和持久等优势。该文对 Parkin 蛋白结构功能,与人类疾病的关系及天然产物对 Parkin 的调节作用进行简要综述,提出当前研究存在的一些问题,并对未来研究方向进行展望。

[关键词] Parkin 蛋白;人类疾病;天然产物;调节作用

[中图分类号] R742.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)10-1788-06

Parkin protein and human diseases and its regulatory effect of nature products*

LI Fengjiao, LI Yanqin, ZHANG Fan, GU Wen, YANG Min, MU Jiankang, YU Jie, YANG Xingxin[△]

(1. College of Pharmaceutical Science, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming, Yunnan 650500, China; 2. Yunnan Provincial Key Laboratory of Sustainable Utilization of Southern Medicine Resources, Kunming, Yunnan 650500, China)

[Abstract] Parkin protein, an E3 ubiquitin ligase, is expressed in different parts of the body and has diverse structures. The studies have found that Parkin protein dysfunction will mainly cause abnormal mitophagy, which is an important pathogenesis of the occurrence and development of many human diseases. At present, although there is a lack of Parkin ligand, it has been reported that nature products can relieve the disease by regulating the function of Parkin protein, and it has the advantages such as low side effects, stable curative effect, multi-pathway effect and mild and long-lasting effect. This paper briefly reviews the structure and function of Parkin protein, its relationship with human diseases and regulatory effects of nature products on Parkin protein. Furthermore, some problems in the current research are proposed, and the future research directions are prospected.

[Key words] Parkin protein; human diseases; nature products; regulatory effect

Parkin 蛋白是激活 E3 泛素-蛋白连接酶活性的高效产物,研究表明, Parkin 蛋白与帕金森病,肿瘤,肝脏、心脏、骨骼肌等疾病密切相关。 Parkin 蛋白在不同部位均有表达,结构多样, Parkin 的功能可能与这些部位编码的蛋白质相关。

在 PDB 数据库(<https://www.rcsb.org/>)中检索到 Parkin 蛋白的结构共 385 个,其中有 145 个来源于人,37 个来源于运动发酵单胞菌,27 个来源于欧洲水蛭,22 个来源于大肠埃希菌,20 个来源于牛,14 个来源于热保护芽孢杆菌,12 个来源人体免疫缺陷病毒,108 个来源于其他。这些蛋白根据蛋白分子库名称进行分类有 51 个醛糖还原酶、37 个 Queuine tRNA-核糖基转移酶,27 个凝血酶原,24 个 E3 泛素连接酶,23 个碳酸酐酶 2,20 个水蛭素变体-1,5 个 Gag-

Pol polyprotein。本文针对 E3 泛素连接酶 Parkin 的结构功能,与人类疾病的关系及天然产物对 Parkin 的调节作用进行简要综述。

1 Parkin 蛋白结构

Parkin 基因,又称 PARK2,定位于染色体 6q25-q27,包含 12 个外显子,长约 1.5 mb,编码 465 个氨基酸,相对分子质量为 52×10^3 ,在健康人脑组织中呈散在分布,包括黑质、新皮质和海马等部位。 Parkin 是一种环间 E3 泛素连接酶(E3 ubiquitin ligases),在泛素与特定底物的共价连接中发挥作用, Parkin 的突变与帕金森病、癌症和分枝杆菌感染有关。环间 E3 连接酶家族被认为具有典型的环区和催化半胱氨酸残基,通常局限于 Hect E3 连接酶,因此被称为“环/Hect 杂合酶”。在 N 端有 1 个泛素样(UBL)功能区

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82104381、82060707);云南省应用基础研究计划项目(2019FF002-061);云南省中青年学术和技术带头人后备人才(202005AC160059);云南省教育厅科学研究基金项目(2019Y0314)。 作者简介:李凤娇(1994—),硕士,主要从事中药物质基础研究。 [△] 通信作者, E-mail: yxx78945@163.com。

和1个靠近C端的RBR(RING-between-RING)功能区。RBR功能区调节锌离子,由2个RING功能区组成。1个RING功能区已经被鉴定是位于UBL和RBR的生物序列之间,具有锌离子结合能力。Parkin蛋白可以定位于细胞质和线粒体,依赖于线粒体膜电位的改变,具有E3泛素-蛋白连接酶活性,可连接并介导毒性蛋白发生泛素化,因此,毒性蛋白可以通过Parkin从泛素蛋白酶体通路降解。另外,Parkin蛋白还参与调控线粒体形态和功能维持,当存在线粒体肿胀、线粒体嵴断裂等明显缺陷时,通过线粒体自噬途径将其清除,从而达到提高线粒体功能的作用。

2 Parkin 蛋白表达与人类疾病

Parkin蛋白在不同部位的表达与人类疾病关系密切,Parkin蛋白在许多组织中均有表达,包括脑、骨骼肌、心脏和肝脏中,多分布在胞质,在线粒体外膜、高尔基体、内质网和突触小泡中也存在,提示Parkin蛋白也可能与这些部位的功能相关,具有广泛的生理意义。

2.1 Parkin 与帕金森病

Parkin是一种E3泛素连接酶,它用泛素标记特定的蛋白底物,并将它们靶向蛋白酶体或溶酶体^[1-2]。基因突变导致的Parkin功能丧失是家族性早发性常染色体隐性遗传性帕金森病(PD)最常见的原因^[3]。帕金森病是一种神经退行性疾病,其特征是黑质致密部产生多巴胺的神经元选择性丧失,并出现富含 α -突触核蛋白和泛素的包涵体路易小体。与PD相关的Parkin突变通过催化损伤或降低Parkin溶解度和稳定性导致Parkin功能丧失。在散发性帕金森病中,Parkin失活与淀粉样蛋白的积累有关,淀粉样蛋白的积累改变了它的溶解性,从而改变了它的稳定性^[4],这表明Parkin丧失功能可导致疾病的发生。

2.2 Parkin 与肿瘤

越来越多的证据表明,Parkin也是一种肿瘤抑制因子。已有报道称其在人类多种癌症中失活。Parkin在30%的人类肿瘤细胞中缺失,且Parkin缺陷的小鼠更容易发生肿瘤^[5-6]。Parkin基因定位于人类染色体6q25-27,这是癌症中经常丢失的区域^[4]。在乳腺癌、肺癌、结直肠癌和卵巢癌中已经观察到PARK2丢失^[7-8]。Parkin基因的突变已经在许多类型的癌症中被报道,如,Parkin基因在乳腺癌、结直肠癌、肺鳞癌和胃癌中发生突变^[9]。许多流行病学研究表明,PD与前列腺癌、肺癌、膀胱癌、胃癌、子宫癌和结直肠癌的风险降低及黑色素瘤、脑癌和乳腺癌的风险增加有关^[10]。在一项研究中,Parkin促进人癌细胞系异种移植植物中的磷酸甘油酸脱氢酶降解,抑制丝氨酸合成并抑制肿瘤生长^[11]。提示未来的研究还应该观察Parkin基因突变在介导PD和癌症风险之间的联系中的潜在作用。

2.3 Parkin 与肝脏疾病

近年来,大量研究表明Parkin与肝脏疾病密切相

关,2013年PLOS PATHOGENS首次在慢性丙型肝炎患者的肝组织检测到了Parkin诱导的线粒体自噬,这在慢性丙型肝炎相关的线粒体肝损伤中有重要贡献^[12]。随后,WILLIAMS等^[13]研究发现与正常小鼠相比,乙醇导致Parkin基因敲除小鼠肝损伤、氧化应激和脂肪变性更严重,这可能是由于乙醇处理后,Parkin基因敲除小鼠肝脏的线粒体损伤和功能障碍比正常小鼠肝脏严重所致。PENG等^[14]讨论了调节Parkin介导的线粒体自噬可能是治疗酒精性脂肪肝的途径。YAMADA等^[15]和LIU等^[16]研究发现Pink1/Parkin介导的线粒体自噬能缓解非酒精性脂肪肝(NAFLD)。李相迁^[17]研究发现,随NAFLD发展,线粒体损伤加重,Pink1/Parkin介导线粒体自噬降低,ROS释放增加,炎症反应加重,推测Pink1/Parkin介导的线粒体自噬途径参与了NAFLD过程。2019年ZHOU等^[18]研究发现Mst1通过AMPK途径调节Parkin的表达,阻断AMPK抑制了Parkin介导的线粒体自噬,使肝细胞线粒体发生凋亡,研究证实非酒精性脂肪肝与Mst1上调导致的Parkin介导线粒体自噬密切相关。

2.4 Parkin 与心脏疾病

2019年SUN等^[19]报道了Parkin通过催化CypD的泛素化来抑制MPTP的开放,减轻心肌损伤,改善心脏功能。KAGEYAMA等^[20]证明需要蛋白Drp1和Parkin协同维持小鼠心脏和大脑线粒体结构和功能的完整性。缺乏Drp1的小鼠表现出致命的心脏缺陷。在Drp1基因敲除后,线粒体泛素化不依赖于Parkin,这会加重心脏缺陷。ZHANG等^[21]通过研究Parkin蛋白在心肌梗死大鼠心功能和心室重构中的作用发现,经Parkin治疗后,心肌梗死大鼠相关mRNA水平降低,凋亡细胞数量减少,心肌纤维形态恢复正常,心肌梗死范围缩小,心功能改善。证明Parkin对心肌梗死大鼠的心功能和心室重构有积极的作用。QIAO等^[22]研究发现利拉鲁肽通过上调NAD依赖的蛋白去乙酰化酶sirtuin-1(SIRT1)的表达,从而增加Parkin的表达,激活线粒体自噬,进而发挥心肌梗死的修复作用。Parkin过表达也能激活Nrf2/ARE信号通路,减少炎症介导的心肌细胞凋亡。

2.5 Parkin 与骨骼肌功能

2018年PEKER等^[23]研究发现,将体外培养的骨骼肌Parkin基因敲除后可导致肌小管萎缩,且Parkin基因敲除的肌肉中线粒体功能受损,肌纤维面积变小,这表明Parkin是骨骼肌生长发育所必需的。同年,GOUSPILLOU等^[24]报道了在Park2-/-小鼠中发现Parkin消融导致肌肉比力降低,线粒体呼吸严重减少,线粒体解偶联,并增加了通透性转换孔开放的敏感性。这些结果表明Parkin在维持骨骼肌的线粒体功能方面起着保护作用。

2.6 Parkin 与抗菌作用

Parkin 还在通过吞噬异种来防御病原体方面起着关键作用,这是一种与线粒体自噬相关的途径。在异源吞噬中,细菌被泛素链标记,这些泛素链招募泛素结合的自噬适配器,导致自噬小体的形成,并最终与溶酶体融合。这一途径涉及的泛素化底物和连接酶目前了解甚少。基因组研究证实 Parkin 是细胞内麻风分枝杆菌病原体的易感因素。近年来,已经证明 Parkin 是通过自噬依赖的机制来抵抗细胞内的病原体,如结核分枝杆菌和肠沙门菌^[25]。线粒体和细菌的共同作用表明了 Parkin 介导的自噬的共同机制,但异种

吞噬是否需要 PINK1 或相关激酶尚不清楚。

3 天然产物对 Parkin 蛋白的调节作用

天然产物富含众多活性成分,其特点是从多环节、多靶点调节机体功能,从而达到综合治疗的目的。当前,从天然产物中发现可调节 Parkin 蛋白进而缓解相关疾病的活性物质/药物已成为研究热点,其对于天然产物资源的开发具有重大意义。研究发现,一些天然产物对 Parkin 蛋白有调节作用并能有效缓解相关病症(表 1),这些天然产物主要是通过调节 Parkin 蛋白表达量以发挥药效。

表 1 天然产物调节 Parkin 蛋白、缓解疾病的作用

产物类型	天然产物	疾病	对 Parkin 蛋白的调节机制	药理作用
混合物	抗帕颗粒 ^[26]	帕金森病	提高 Parkin 蛋白的表达	抑制 α -突触核蛋白异常聚集,对多巴胺神经元具有保护作用
	大补阴丸和牵正散 ^[27]	帕金森病	降低线粒体中 Parkin 蛋白的聚集	促进正常细胞线粒体形成网络,保护线粒体形态损伤
	刺五加 ^[28]	帕金森病	使 PD 相关蛋白 Parkin、Pink1 的表达均恢复到接近正常水平	保护中脑线粒体不肿胀,减轻膜电位降低
	复方蒲黄汤 ^[29]	缺血性脑损伤	诱导 Parkin 蛋白的表达增加	在早期防护缺血性脑病神经元损伤
	丹红注射液 ^[30]	缺血性脑卒中	增强脑内 Parkin 蛋白的表达,提高培养神经元的相对线粒体还原酶活性	对脑卒中患者具有线粒体保护和功能恢复作用
	参麦注射液 ^[31]	心肌缺氧再灌注损伤	诱导 Parkin 和 Pink1 的表达显著增加	诱导心肌细胞有丝分裂,调节线粒体动力学,减轻心肌细胞损伤
	中药复方通心络胶囊 ^[32]	心肌缺血再灌注损伤	诱导 Parkin 蛋白在线粒体中高表达	通过激活 Parkin 介导的有丝分裂吞噬作用改善大鼠心肌缺血再灌注损伤
	脂肝方 ^[33]	非酒精性脂肪性肝炎	介导 Pink/parkin 通路及其下游的蛋白 Mfn1、Mfn2、Opa1、LC3 的表达	减轻肝脏炎症反应,抑制肝细胞凋亡
黄芪三七方 ^[34]	糖尿病肾病	激活 PINK1/Parkin 信号	上调自噬和激活 PINK1/Parkin 信号来保护肾脏免受炎症损伤	
单体	红景天苷 ^[35]	帕金森病	显著恢复 MPP+ 诱导的 PINK1 和 Parkin 蛋白表达水平下降	通过 PINK1-Parkin 通路在 MPP+ 诱导的 SH-SY5Y 细胞中维持线粒体形态和功能
	雷公藤红素 ^[36]	帕金森病	通过灭活 Pink1 并防止其磷酸化从而抑制 Parkin 和泛素的结合并抑制 Parkin 聚集	阻断 Parkin 对线粒体的复张,防止了羰基氧化物 m-氯苯胍或 γ -腈诱导的线粒体热休克蛋白 90 (HSP 90) 抑制线粒体去极化的有丝分裂反应
	五味子甲素 ^[37]	帕金森病	激活了自噬相关蛋白 Parkin 和 Pink1 的表达	通过调节脑部自噬对帕金森病的发生具有神经保护作用
	芍药苷 ^[38]	阿尔兹海默症	过表达 Parkin 蛋白	抑制 SH-SY5Y 细胞凋亡,改善细胞受损状态
	藤黄乙素 ^[39]	脑缺血再灌注损伤	触发 Parkin 转位到受损的线粒体	促进 PINK1-Parkin 介导的有丝分裂通路,保护脑缺血再灌注损伤
	大蒜辣素 ^[40]	糖尿病性心脏病	提高 Parkin 蛋白的表达	抑制糖尿病小鼠心肌细胞的凋亡

续表 1 天然产物调节 Parkin 蛋白、缓解疾病的作用

产物类型	天然产物	疾病	对 Parkin 蛋白的调节机制	药理作用
	迷迭香酸 ^[41]	糖尿病性心脏病	增加 Parkin 蛋白的表达	激活高糖培养下心肌细胞线粒体自噬,抑制高糖诱导的心肌细胞凋亡与心肌细胞肥大
	老鹳草素 I 和麦角黄酮 ^[42]	心肌缺血再灌注损伤	向线粒体募集 Parkin	降低 H9c2 细胞缺血/再灌注损伤模型的细胞死亡和活性氧水平,减轻心肌缺血再灌注损伤
	芹菜素 ^[43]	心肌梗死	增加 Parkin 蛋白的表达	保护心肌梗死所致的心肌细胞损伤
	黄芪甲苷 ^[44]	血管平滑肌细胞线粒体功能障碍	使 Parkin 蛋白在线粒体中的表达增加,促进线粒体自噬	抑制 ROS 过度产生,促进线粒体自噬和线粒体生物发生
	姜黄素 ^[45]	肠屏障功能障碍	通过 AMPK 激活和 TFEF 核易位诱导 Parkin 依赖的有丝分裂	改善氧化应激,增强肠屏障功能和线粒体功能
	小檗碱 ^[46]	急性肾损伤	增加 Parkin 蛋白表达	逆转顺铂诱导的细胞活性氧和线粒体膜电位水平

4 总结与展望

Parkin 蛋白是线粒体自噬调控的关键靶位, Parkin 功能异常将会引发线粒体自噬异常,进而诱发帕金森、肿瘤等相关疾病发生、发展。然而当前已发现的可调节 Parkin 表达量的小分子配体仍非常少,且仍未见报道可调节 Parkin 活力的小分子配体;此外,虽然当前已发现一些天然产物可调节 Parkin 蛋白表达而调节线粒体自噬,进而缓解相关病症,但已报道的可调节 Parkin 蛋白表达的单体成分仍较少,且通过调节 Parkin 活力而防治疾病的天然产物当前仍未见报道。因此,应广泛开展 Parkin 配体的筛选研究,以期发现更多 Parkin 配体(尤其是小分子配体),为 新药研发提供新思路;同时,应加强天然产物对 Parkin 蛋白表达量/活力的调节作用及相关机制的研究,为揭示天然产物发挥药效的本质提供科学依据。

此外,当前对于天然产物调节 Parkin 蛋白而缓解疾病的大量研究仍停留在实验室阶段,未能较好地指导临床用药。广大科研工作者仍需将天然产物调节 Parkin 蛋白相关作用机制运用到疾病防治中,为临床探索防治疾病的有效方法提供新途径。

可以相信,随着 Parkin 蛋白与人类疾病关系,以及天然产物对 Parkin 蛋白调节等研究的不断深入,将会发现众多可通过调节 Parkin 蛋白而缓解疾病的天然药品或健康产品,并将明确天然产物调节 Parkin 作用机制,不仅有助于阐明天然产物复杂体系的抗病机制,还能提高新药研发及临床治疗水平,同时也为其他疾病的防治提供依据。

参考文献

[1] WILKAMIEC A, LENKIEWICZ A M, BABIEC L, et al. Exogenous alpha-synuclein evoked parkin downregulation promotes mitochondrial dysfunction in neuronal cells[J]. *Front Aging*

Neurosci, 2021, 13: 591475.
 [2] ROVERATO N D, SAILER C, CATONE N, et al. Parkin is an E3 ligase for the ubiquitin-like modifier FAT10, which inhibits Parkin activation and mitophagy[J]. *Cell Rep*, 2021, 34(11): 108857.
 [3] BISWAS S, BAGCHI A. Mutational impact on "in-Between-Ring" (IBR) domain of PARKIN on protein Stability and function[J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2021, 193(6): 1603-1616.
 [4] 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*, 2020, 41(7): 1395-1411.
 [5] 张浩, 张悦, 赵文武, 等. PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬及其在肝脏疾病发生发展中的作用机制[J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(7): 1663-1665.
 [6] QIE S, DIEHL J A. Cyclin D degradation by E3 ligases in cancer progression and treatment[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 67: 159-170.
 [7] PARK K R, YUN J S, PARK M H, et al. Loss of parkin reduces lung tumor development by blocking p21 degradation[J]. *PLoS One*, 2019, 14(5): e0217037.
 [8] WAHABI K, PERWEZ A, KAMARUDHEEN S, et al. Parkin gene mutations are not common, but its epigenetic inactivation is a frequent event and predicts poor survival in advanced breast cancer patients[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19: 820.
 [9] FREZZA C. Metabolism and cancer: the future is now[J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(2): 133-135.

- [10] DING D, AO X, LIU Y, et al. Post-translational modification of Parkin and its research progress in cancer[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2019, 39:77.
- [11] DALTON W B. Parkin on serine: a Parkinson disease gene suppresses serine synthesis in cancer[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130:2820-2822.
- [12] KIM S J, SYED G H, SIDDIQUI A. Hepatitis C virus induces the mitochondrial translocation of Parkin and subsequent mitophagy [J]. *PLoS Pathog*, 2013, 9(3):e1003285.
- [13] WILLIAMS J A, NI H M, DING Y F, et al. Parkin regulates mitophagy and mitochondrial function to protect against alcohol-induced liver injury and steatosis in mice[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2015, 309(5):G324-340.
- [14] PENG H, QIN X, CHEN S, et al. Parkin deficiency accentuates chronic alcohol intake-induced tissue injury and autophagy defects in brain, liver and skeletal muscle[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2020, 52: 665-674.
- [15] YAMADA T, MURATA D, ADACHI Y, et al. Mitochondrial stasis reveals p62-mediated ubiquitination in parkin-independent mitophagy and mitigates nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Cell Metab*, 2018, 28(4):588-604.
- [16] LIU P, LIN H K, XU Y Y, et al. Frataxin-mediated pink1-parkin-dependent mitophagy in hepatic steatosis: the protective effects of quercetin[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(16): e1800164.
- [17] 李相迁. PINK1 介导的线粒体自噬障碍在 NASH 发病机制中的作用[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2017.
- [18] ZHOU T, CHANG L, LUO Y, et al. Mst1 inhibition attenuates non-alcoholic fatty liver disease via reversing Parkin-related mitophagy [J]. *Redox Biol*, 2019, 21:101120.
- [19] SUN T, DING W, XU T, et al. Parkin regulates programmed necrosis and myocardial ischemia/reperfusion injury by targeting cyclophilin-D [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 31: 1177-1193.
- [20] KAGEYAMA Y, HOSHIJIMA M, SEO K, et al. Parkin-independent mitophagy requires Drp1 and maintains the integrity of mammalian heart and brain [J]. *EMBO J*, 2014, 33(23): 2798-2813.
- [21] ZHANG S X, ZHUANG L L, LIU J, et al. The role of Parkin protein in cardiac function and ventricular remodeling in myocardial infarction rats[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(15):5004-5013.
- [22] QIAO H Y, REN H Y, DU H, et al. Liraglutide repairs the infarcted heart: the role of the SIRT1/Parkin/mitophagy pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(3):3722-3734.
- [23] PEKER N, DONIPADI V, SHARMA M, et al. Loss of Parkin impairs mitochondrial function and leads to muscle atrophy[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2018, 315(2):C164-185.
- [24] GOUSPILLOU G, GODIN R, PIQUEREAU J, et al. Protective role of Parkin in skeletal muscle contractile and mitochondrial function[J]. *J Physiol (Lond)*, 2018, 596(13):2565-2579.
- [25] MANZANILLO P S, AYRES J S, WATSON R O, et al. The ubiquitin ligase parkin mediates resistance to intracellular pathogens [J]. *Nature*, 2013, 501(7468):512-516.
- [26] 颜静, 赵晓晖, 王永兵, 等. “抗帕颗粒”通过泛素-蛋白酶体途径对帕金森小鼠 α -syn 异常聚集的影响[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2020, 28(11):692-697.
- [27] 马凌. 从 PINK1 基因角度探讨大补阴丸合牵正散对帕金森病细胞模型线粒体的保护作用[D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
- [28] LIU S M, LI X Z, ZHANG S N, et al. *Acanthopanax senticosus* protects structure and function of mesencephalic mitochondria in a mouse model of parkinson's disease[J]. *Chin J Integr Med*, 2018, 24(11):835-843.
- [29] 袁瑾静, 夏韵. 复方蒲黄汤对缺血性脑损伤小鼠脑组织中 Parkin、Cyclin E 蛋白的影响[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2014, 35(5):38-41, 46.
- [30] ORGAH J O, REN J, LIU X Y, et al. Danhong injection facilitates recovery of post-stroke motion deficit via Parkin-enhanced mitochondrial function[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2019, 37(4):375-395.
- [31] YU J H, LI Y H, LIU X Y, et al. Mitochondrial dynamics modulation as a critical contribution for Shenmai injection in attenuating hypoxia/reoxygenation injury [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 237:9-19.
- [32] YANG H X, WANG P, WANG N N, et al. Tongxinluo ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury mainly via activating parkin-mediated mitophagy and downregulating ubiq-

- utin-proteasome system [J]. *Chin J Integr Med*, 2021, 27(7):542-550.
- [33] 李蓓蕾. PINK/parkin 介导 NASH 肝细胞线粒体选择性自噬机制及脂肪肝的干预效应[D]. 南宁:广西中医药大学, 2018.
- [34] WEN D, TAN R Z, ZHAO C Y, et al. Astragalus mongholicus bunge and panax notoginseng (Burkill) F. H. Chen formula for renal injury in diabetic nephropathy- and evidence for autophagy regulation[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 732.
- [35] 张伟, 李涛, 陈磊等. 红景天苷通过 PINK1-Parkin 通路在 MPP+ 诱导的 SH-SY5Y 细胞中维持线粒体形态和功能[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(9):1649-1653.
- [36] ZHANG C G, WANG R C, LIU Z Y, et al. The plant triterpenoid celastrol blocks PINK1-dependent mitophagy by disrupting PINK1's association with the mitochondrial protein TOM20[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(18):7472-7487.
- [37] ZHI Y H, JIN Y X, PAN L L, et al. Schisandrin A ameliorates MPTP-induced Parkinson's disease in a mouse model via regulation of brain autophagy[J]. *Arch Pharm Res*, 2019, 42(11): 1012-1020.
- [38] 余婧萍, 贺春香, 李泽, 等. 芍药苷对 PINK1-Parkin 介导的线粒体自噬在 H₂O₂ 诱导 SH-SY5Y 细胞损伤中的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2020, 27(11):45-51.
- [39] WU M, LU G, LAO Y Z, et al. Garciesculenxanthone B induces PINK1-Parkin-mediated mitophagy and prevents ischemia-reperfusion brain injury in mice[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(2):199-208.
- [40] 荆哲, 刘峰舟, 郭文韵, 等. 大蒜辣素对 db/db 糖尿病小鼠心肌细胞凋亡及 Pink1/Parkin 信号通路的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2017, 22(6):601-605.
- [41] 刁佳宇, 赵宏谋, 宁玉洁, 等. 迷迭香酸激活 Parkin 介导的线粒体自噬并抑制高糖诱导的心肌细胞肥大[J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(11): 1628-1633.
- [42] XIANG Q, WU M, ZHANG L, et al. Gerontoxanthone i and macluraxanthone induce mitophagy and attenuate ischemia/reperfusion injury [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:452.
- [43] WANG Z L, ZHANG H, LIU Z H, et al. Apigenin attenuates myocardial infarction-induced cardiomyocyte injury by modulating Parkin-mediated mitochondrial autophagy[J]. *J Biosci*, 2020, 45:75.
- [44] LU Y, LI S, WU H F, et al. Beneficial effects of astragaloside IV against angiotensin II-induced mitochondrial dysfunction in rat vascular smooth muscle cells[J]. *Int J Mol Med*, 2015, 36(5):1223-1232.
- [45] CAO S T, WANG C C, YAN J T, et al. Curcumin ameliorates oxidative stress-induced intestinal barrier injury and mitochondrial damage by promoting Parkin dependent mitophagy through AMPK-TFEB signal pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 147:8-22.
- [46] QI J Y, XUE Q, KUANG L Y, et al. Berberine alleviates cisplatin-induced acute kidney injury by regulating mitophagy via PINK 1/Parkin pathway [J]. *Transl Androl Urol*, 2020, 9:1712-1724.

(收稿日期:2021-11-12 修回日期:2022-03-28)

(上接第 1787 页)

- al. LncRNA MIAT/miR-133a-3p axis regulates atrial fibrillation and atrial fibrillation-induced myocardial fibrosis[J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(4):2605-2617.
- [36] XU J, WU H, CHEN S, et al. MicroRNA-30c suppresses the pro-fibrogenic effects of cardiac fibroblasts induced by TGF- β 1 and prevents atrial fibrosis by targeting TGF β R II [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(6):3045-3057.
- [37] YANG Z, XIAO Z, GUO H, et al. Novel role of the clustered miR-23b-3p and miR-27b-3p in enhanced expression of fibrosis-associated genes by targeting TGFBR3 in atrial fibroblasts[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(5):3246-3256.
- [38] SU L, YAO Y, SONG W. Downregulation of miR-96 suppresses the profibrogenic functions of cardiac fibroblasts induced by angiotensin II and attenuates atrial fibrosis by upregulating KLF13[J]. *Hum Cell*, 2020, 33(2):337-346.
- [39] RUPAIMOOLE R, SLACK F J. MicroRNA therapeutics; towards a new era for the management of cancer and other diseases[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(3):203-222.

(收稿日期:2021-10-28 修回日期:2022-03-26)