

中医药对FUNDCl介导的线粒体自噬在心血管、肌少症疾病中研究进展

付夜平,杨芳,孙鑫,刘洋

(辽宁中医药大学,辽宁 沈阳 110847)

摘要:线粒体是细胞的能量工厂,线粒体功能正常是细胞维持生命活动的前提。线粒体功能维持需要线粒体自噬(mitophagy)进行调控,故线粒体自噬被视为维持稳态的重要机制之一。线粒体自噬异常可导致细胞环境紊乱,诱发多种疾病(如心血管疾病、肌少症)。有多条信号通路被证实参与介导线粒体自噬的过程,FUN14结构域蛋白1(FUNDCl)介导的线粒体自噬通路是其中一种。FUNDCl是一种位于线粒体外膜(OMM)上的受体蛋白,FUNDCl的表达水平和磷酸化状态可调控疾病的发生、发展和预后。现代研究发现,肌少症不仅与心血管疾病直接相关,还可以通过影响心血管危险因素与心血管疾病间接相关。中医药既能够对心血管疾病、肌少症产生治疗效果,还可调控线粒体自噬来减轻线粒体损伤。故该文综述中医药对FUNDCl介导的线粒体自噬在心血管疾病(心肌缺血再灌注损伤、慢性心力衰竭、心肌梗死)、肌少症中的调控作用,旨在提供新的思路和研究方向,为心血管疾病、肌少症的防治提供基础实验理论依据,以期在临床治疗中发挥重要作用。

关键词:中医药;线粒体自噬;FUNDCl;心血管;肌少症

中图分类号:R255.6;R256.2

文献标志码:A

DOI:10.13194/j.issn.1673-842X.2025.02.010

Research Progress on Mitochondrial Autophagy Mediated by FUNDCl in Cardiovascular and Sarcopenia Diseases

FU Yeping, YANG Fang, SUN Xin, LIU Yang

(Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China)

Abstract: Mitochondria are the energy factories of cells, and the normal function of mitochondria is the premise of cell life activities. The maintenance of mitochondrial function requires the regulation of mitophagy, so mitochondrial autophagy is regarded as one of the important mechanisms for maintaining homeostasis. Abnormal mitochondrial autophagy can lead to a variety of diseases (such as cardiovascular disease, sarcopenia) caused by cell environment disorders. Several signaling pathways have been confirmed to be involved in the process of mitochondrial autophagy, and the FUNdCl-mediated mitochondrial autophagy pathway is one of them. FUN14 domain protein 1 (FUNDCl) is a receptor protein located on the mitochondrial outer membrane (OMM). The expression level and phosphorylation of FUNDCl can regulate the occurrence, development and prognosis of diseases. Modern research has found that sarcopenia is not only directly related to cardiovascular disease, but also indirectly related to cardiovascular disease by affecting cardiovascular risk factors. Traditional Chinese medicine can not only produce therapeutic effect on cardiovascular diseases and sarcopenia, but also regulate mitochondrial autophagy to reduce mitochondrial damage. Therefore, this paper reviews the regulatory role of traditional Chinese medicine on FUNDCl-mediated mitochondrial autophagy in cardiovascular diseases: Myocardial ischemia-reperfusion injury (MIRI), chronic heart failure (CHF), myocardial infarction (MI) and sarcopenia, aiming to provide new ideas and research directions, and provide basic experimental theoretical basis for the prevention and treatment of cardiovascular diseases and sarcopenia, with a view to playing an important role in clinical treatment.

Keywords: traditional Chinese medicine; mitochondrial autophagy; FUNDCl; cardiovascular; sarcopenia

在我国老龄化社会的背景下,心血管疾病(如心肌缺血再灌注、心力衰竭、心肌梗死等)成为我国老年人死亡的重要原因^[1]。肌肉减少症(sarcopenia)是一种全身性和进行性骨骼肌质量下降及肌肉功能丧失的老年疾病^[2]。与衰老、营养不良、缺乏运动和慢性疾病等因素相关^[3]。现代医学研究表明,肌少症与心血管疾病的发生发展存在密切联系^[4-5],主

要与胰岛素抵抗、炎症因子、氧化应激、线粒体功能障碍等病理机制相关^[6]。线粒体在疾病中的调控作用是当前的研究热点,线粒体自噬又是线粒体功能中的重要一环。FUN14结构域蛋白1(FUNDCl)是一种线粒体外膜(OMM)蛋白,与自噬体标记MAP1轻链3(LC3)相互作用介导线粒体自噬^[7]。新的证据表明,FUNDCl的水平 and 磷酸化状态与疾病的发

基金项目:国家自然科学基金(82104709);辽宁省应用基础研究计划项目(2022JH2/101300105);辽宁省科学技术计划项目(2023-BSBA-225)

作者简介:付夜平(1996-),男,河北沧州人,博士在读,研究方向:肌少-骨质疏松症的中医病因病机及防治。

通讯作者:杨芳(1978-),女,辽宁沈阳人,教授,博士,研究方向:中医基础理论病因病机。

生、进展和预后密切相关,所以FUNDC1可作为相关疾病潜在的治疗靶点。中医药在心血管疾病、肌少症的治疗上有其独特的优势,故笔者从FUNDC1介导的线粒体自噬入手,归纳总结中医药在心血管疾病、肌少症中的调控作用,旨在为基础研究提供思路,以期结合临床达到心血管疾病、肌少症共同防治的目的。

1 线粒体自噬概述

线粒体是存在于细胞中的细胞器,为细胞活动供能并且具备调控细胞生长周期的能力。线粒体自噬(mitophagy)是一种基于组织、能量、应激和信号传导环境的细胞反应,它选择性地将线粒体转运到溶酶体进行降解,当线粒体损伤超过其数量和质量控制能力时,或当线粒体因细胞代谢而被去除时,线粒体自噬被激活^[2,8]。线粒体自噬过程中最先形成隔离膜,而后隔离膜延伸为自噬前体靶向至线粒体,将线粒体封闭隔离成为自噬体,自噬体与溶酶体结合成为自噬溶酶体,在其中将受损或多余线粒体降解^[9]。受损的线粒体不仅失去正常供能作用,而且会释放活性氧(ROS)类物质,ROS的积累或清除障碍会导致细胞凋亡。线粒体自噬通过去除功能失调或过剩的线粒体来保持线粒体的最佳状态。线粒体稳态需要线粒体自噬维持,而失控的线粒体自噬会打破这种平衡,导致神经系统、心血管、骨骼肌等疾病发生^[10]。与一般的非选择性自噬不同,线粒体自噬需要在线粒体表面聚集特异性受体蛋白并激活特异性信号通路。目前线粒体自噬通路的关注点主要包括两类,一类是受体非依赖性途径,由Parkin/PTEN通路介导;另一类是线粒体自噬受体蛋白介导,包括NIX、BNIP3、FUNDC1、NDP52、OPTN等。FUNDC1作为哺乳动物细胞中一种新的线粒体受体蛋白,其重要作用逐渐被重视。

2 FUNDC1结构及自噬调控

2.1 FUNDC1结构

FUNDC1是一种新发现的线粒体自噬相关蛋白,广泛表达在OMM,由155个氨基酸残基组成^[11]。此外,FUNDC1含有3个高度亲水性保守的 α -螺旋区段,包括胞质N-末端、OMM跨膜区和C-末端区,其中C-末端区域位于膜间,胞质N端暴露于细胞质,暴露的部分包括LC3相互作用区(LIR, Y18-E19-V20-L21),可以结合LC3来调节线粒体自噬的发生^[12]。FUNDC1介导的线粒体自噬很大程度上依赖自身LIR基序与LC3之间的直接相互作用,LIR敲除或结构改变可导致FUNDC1与LC3相互作用的减少和线粒体自噬的减少^[10,13]。

2.2 FUNDC1对线粒体自噬的调控

在生理状态下,线粒体自噬活性非常低,磷酸化FUNDC1是主要存在形式。缺氧及线粒体膜电位改变会激活FUNDC1介导的线粒体自噬。FUNDC1介导的自噬与LC3相关,其紧密程度则是FUNDC1 LIR的Ser17、Ser13和Tyr18的磷酸化和去磷酸化所决定的^[14]。线粒体自噬发生时,Ser17被磷酸化,而Ser13和Tyr18去磷酸化,其分别与LC3基序中的Lys49、Arg10和Asp19侧链形成氢键^[15],所以FUNDC1磷酸化及去磷酸化调节对线粒体自噬调控具有重要意义。

2.2.1 FUNDC1的磷酸化调节

在生理条件下,FUNDC1的Ser13和Tyr18会被肌酸激酶2(CK2)和肉瘤基因(Src)激酶磷酸化,磷酸化FUNDC1无法结合LC3介导线粒体自噬^[16]。然而,在缺氧或碳酰氰-4-三氟甲氧基苯腙(FCCP)刺激下,FUNDC1的Tyr18和Ser13处的磷酸化通过去磷酸化经历构象修饰,促进FUNDC1和LC3之间的相互作用并导致线粒体自噬^[8]。FUNDC1侧链中羟基的Tyr18位于LC3 HP1的Asp19侧链羧基附近,而FUNDC1的LIR的Ser13位于FUNDC1的Lys51和Lys49侧链之间的疏水部分,所以Y(18)EVL(21)特征性LIR结构域Tyr18的磷酸化状态在调节FUNDC1与LC3的结合亲和力和控制FUNDC1介导的自噬诱导活性中起重要作用,相比之下,Ser13在FUNDC1中的结合亲和力没有明显的变化^[17]。此外,通过对UNC-51样激酶1(ULK1)缺陷型突变体和FUNDC1敲除模型的联合研究发现,FUNDC1是ULK1的线粒体定位底物,并且可能具有ULK1衔接子的特性^[13]。进一步的研究显示,Src激酶可以抑制ULK1与线粒体的结合,并减少ULK1在Ser17上对FUNDC1的磷酸化。综上,ULK1和FUNDC1在线粒体自噬过程中发挥重要作用,通过磷酸化Ser17,并与Src以协同方式调节线粒体自噬。而Tyr18和Ser13处去磷酸化对线粒体自噬也具有重要意义。

2.2.2 FUNDC1的去磷酸化调节

FUNDC1的磷酸化调节对线粒体自噬的调控存在重要作用,而FUNDC1与相关因子的去磷酸化调节也是其调控线粒体自噬的重要手段。

2.2.2.1 PGAM5和FUNDC1的去磷酸化

磷酸甘油变位酶家族蛋白5(PGAM5)是一种位于线粒体的丝氨酸/苏氨酸磷酸酶,是线粒体自噬的正调节剂^[18]。它在FCCP或缺氧刺激时与FUNDC1的Ser13处的LIR基序发生相互作用,并使其脱磷酸化^[19],但Ser13的去磷酸化不会显著改变FUNDC1与LC3的结合亲和力,脱磷酸化的FUNDC1通过和LC3之间的结合来发挥作用。此外,CK2磷酸化的FUNDC1可以逆转PGAM5在激活FUNDC1依赖性线粒体自噬中的作用。PGAM5和CK2组成的调节回路将线粒体应激信号与FUNDC1的磷酸化/去磷酸化连接起来,从而调节线粒体自噬^[17]。

2.2.2.2 PINK1和FUNDC1的去磷酸化

当线粒体膜电位发生去极化时,磷酸酶张力蛋白诱导的假定蛋白激酶1(PINK1)会在线粒体外膜积累,对自身及周围泛素分子磷酸化来募集并激活Parkin而启动线粒体自噬^[19]。IMAI Y等^[20]发现,PINK1与PGAM5相互作用,并且PGAM5的敲除会抑制PINK1介导的线粒体自噬。FUNDC1的敲除减少帕金森病蛋白2(Parkin)易位至线粒体,导致线粒体自噬降低^[21],所以PGAM5和FUNDC1可能与PINK1/Parkin通路协同调控线粒体自噬。

2.2.2.3 BCL2L1和FUNDC1的去磷酸化

PGAM5的功能活动与抗凋亡蛋白BCL2L1紧密相连。在常氧情况下,BCL2L1通过BH3结构域与PGAM5相互作用并抑制PGAM5活化,二者的结合一方面降低了PGAM5,另一方面降低了PGAM5

对FUNDC1 Ser13结合位点的去磷酸化,从而减少FUNDC1与LC3的相互作用,抑制线粒体自噬^[22]。在缺氧条件下情况则相反,BCL2L1降解并释放PGAM5,促进FUNDC1 Ser13去磷酸化,从而启动FUNDC1介导的线粒体自噬。可见BCL2L1表达水平在缺氧环境下对FUNDC1介导的线粒体自噬存在调控作用,主要以调控PGAM5间接调控FUNDC1。因此,BCL2L1-PGAM5-FUNDC1信号轴对线粒体自噬调控至关重要。

2.2.2.4 其他相关分子与FUNDC1之间的调节作用

除上述外, Micro RNA-137 (miR-137)对FUNDC1介导的线粒体自噬有调控作用。miR-137的过表达通过抑制整体线粒体蛋白(包括内外线粒体膜蛋白Tim23、Tom20和VDAC1)的自噬降解来抑制缺氧诱导的线粒体自噬,而不影响全局自噬。LI W等^[23]通过实验证明miR-137靶向线粒体自噬受体FUNDC1,对线粒体自噬产生抑制作用,这损害了线粒体自噬受体与LC3的结合,从而抑制了线粒体对自噬体的靶向。FUNDC1的磷酸化状态可以调节其与视神经萎缩相关蛋白1(OPA1)及动力相关蛋白1(Drp1)的相互作用,影响线粒体自噬^[24]。FUNDC1在Ser13的磷酸化促进其与OPA1的相互作用,并减少其与Drp1的相互作用,抑制线粒体分裂^[25]。PGAM5使FUNDC1的Ser13去磷酸化,分解FUNDC1-OPA1复合物,并增加FUNDC1-Drp1复合物的形成^[26]。FUNDC1去磷酸化和Drp1介导的线粒体分裂共同促进线粒体自噬。膜相关锌指蛋白MARCH5是一种E3泛素连接酶,也参与FUNDC1介导线粒体自噬,而MARCH5和FUNDC1之间的相互作用意味着泛素和线粒体自噬之间的串扰。在缺氧条件下MARCH5出现聚集情况,在非Parkin介导的泛素化途径下降解FUNDC1,降低FUNDC1与LC3结合的数量,减少线粒体自噬^[27]。所以MARCH5通过负调节的形式参与FUNDC1介导的线粒体自噬。

综上所述,FUNDC1磷酸化和泛素化状态的平衡以及对线粒体裂变的调控控制着FUNDC1介导的线粒体自噬。

3 中医药对FUNDC1介导的线粒体自噬在心血管疾病、肌少症中的调控

线粒体损伤和功能障碍是心血管疾病、骨骼肌疾病的重要病理生理机制,线粒体自噬可缓解这些疾病,是潜在的治疗靶点。心肌及骨骼肌中富含丰富的线粒体,线粒体自噬功能正常才能保证ATP的充足,为心肌、骨骼肌的生理活动提供保障,当发生病理性改变时线粒体的形态及功能遭到破坏,线粒体自噬发挥作用,清除受损线粒体来维持肌细胞的正常功能。现代研究发现,中医药对心肌及骨骼肌中线粒体自噬具有重要调控作用,FUNDC1介导的线粒体自噬是线粒体自噬的一种重要途径^[28],中医药对FUNDC1存在调控作用。

3.1 中医药对心肌缺血再灌注损伤中FUNDC1介导线粒体自噬的调控

心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI)属中医“胸痹”“真心痛”的范畴,《黄帝内经》曰:“脉涩则血虚,血虚则痛”,张仲景在《金匮要略》中云:“阳微阴弦,即胸痹而痛”,

首次提出胸痹概念,对其病机进行了阐述。其病性属于本虚标实。有学者认为,MIRI是以气虚为本,血瘀、痰凝为标,故在临床尤以益气活血、祛瘀止痛作为MIRI的重要治则^[29]。

线粒体的完整性以及功能的改变是MIRI损伤关键的触发和挽回因素。FUNDC1介导的线粒体自噬在MIRI中的保护作用已经得到证实,同时中药成分以及一些复方通过FUNDC1介导的线粒体自噬保护MIRI的机制也在不断探究。辛高杰^[30]发现双参宁心胶囊(人参总皂苷、延胡索生物碱等)干预大鼠缺血再灌注损伤模型时可通过FUNDC1通路抑制线粒体自噬,防止缺血性心脏病的发生。JIA F F等^[31]发现双参宁心胶囊(由人参、丹参、延胡索组成)参与线粒体自噬信号通路,并通过实验证明该过程可由FUNDC1调控。蔡丹阳等^[32]发现人参皂苷-三七皂苷组分药能干预CK2 α 通路进而促进FUNDC1介导的线粒体自噬,干预MIRI。一些复方如加味丹参饮、补阳还五汤对于降低心肌线粒体肿胀、改善线粒体功能、调节自噬等有显著效果,但还没有相关实验从FUNDC1入手进行探究,也为后续的研究指明了方向。

FUNDC1通路的调控可能是MIRI中心脏保护的一种新策略,通过中医药干预MIRI中FUNDC1介导的线粒体自噬有利于心肌保护。

3.2 中医药对慢性心力衰竭中FUNDC1介导线粒体自噬的调控

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)属中医“喘证”“水肿”“心胀”“心痹”“心水”等疾病范畴,其病机可用“虚”“瘀”“水”概括^[33]。其中气虚是心衰发生发展的根本因素,贯穿于心衰的始终。现代医学认为CHF是由于各种原因引起的心脏功能或结构的异常改变,从而导致心室泵血功能受损引起的循环障碍症候群。CHF的主要病理变化是心室重构,而心室重构会带来结构、电生理和代谢方面的改变,CHF患者心肌代谢变化的研究备受关注^[34]。心肌细胞内有大量的线粒体来满足心脏收缩需要的ATP。有研究已经证明线粒体功能障碍是心力衰竭发展的主要因素。当线粒体自噬功能发生障碍时受损线粒体积累增多,ROS也会堆积在心肌细胞中,从而引起细胞凋亡。LI W J等^[35]发现 α -硫辛酸(α -LA)以乙醛脱氢酶2(ALDH2)依赖性方式减轻了压力超负荷诱导的心脏肥大和重塑,且通过ALDH2激活FUNDC1信号转导,促进线粒体自噬,防止压力过载引起的CHF。可见FUNDC1介导的线粒体自噬对CHF存在调控作用。在FUNDC1充足的条件下心肌组织正常生长,低氧环境导致LC3-II水平上升,启动线粒体自噬保护心肌^[36],证明FUNDC1同心肌损伤的拮抗作用^[37]。

目前中医药靶向FUNDC1介导的线粒体自噬途径治疗CHF已成为研究热点之一^[38]。WANG X P等^[39]发现中等剂量的丹芪丸(由丹参、三七的干燥根组成)能显著改善HF大鼠心脏功能,主要是通过改善FUNDC1介导的线粒体自噬防治HF。WANG X P等^[40]发现人参皂苷Rg3可以激活ULK1以触发FUNDC1介导的线粒体自噬以保护HF。基于PINK1/Parkin介导的线粒体自噬相关研究最多,如

QIU Z L等^[41]发现心复康口服液(由人参、黄芪、丹参、附子、淫羊藿、灵芝等组成)能通过PINK1/Parkin通路发挥调节作用并抑制过度心肌线粒体自噬。陈广等^[42]发现温阳振衰颗粒能下调心衰细胞线粒体自噬中PINK1/Parkin的表达水平来调控心室重构和心肌细胞凋亡。曹亚选等^[43]发现参附益心颗粒可激活Parkin依赖性通路而增强线粒体自噬、减少线粒体功能障碍缓解急性心肌梗死后心力衰竭。

线粒体自噬在维持心肌细胞稳态、保护心肌受损、抑制心室重构及防治CHF方面发挥着重要的作用。但从FUNDC1入手进行中医药对线粒体自噬调控的相关研究依然相对较少。

3.3 中医药对心肌梗死中FUNDC1介导线粒体自噬的调控

心肌梗死(myocardial infarction, MI)是由于供应心脏血流的一条或者多条动脉堵塞导致的心脏突然缺血后大量心肌细胞发生坏死^[44]。MI与MIRI类似,属中医“胸痹”“真心痛”的范畴,病机也基本相同。当MI发生时,损伤的线粒体不断积累,从而促进氧化应激及细胞凋亡。大量研究证据表明线粒体自噬是心肌梗死后修复损伤时的必要保护机制^[44]。此外多项研究^[45]证实FUNDC1介导的线粒体自噬在MI中具有保护作用,Mst1基因消融可维持FUNDC1水平和线粒体自噬功能,减少心肌梗死面积,保护心脏功能。ZHOU H等^[46]发现褪黑素能够通过恢复血小板中的PPAR γ ,同时抑制FUNDC1介导的线粒体自噬和血小板活化来减少梗死面积保护心功能。

由于中草药成分复杂,作用广泛,已成为治疗MI的重点、热点之一。孙晓宁等^[47]发现益气活血中药可能通过降低心肌组织中骨桥蛋白(OPN)表达水平改善心室重构,起到提高心功能、防治心肌梗死后心力衰竭的作用。王智博等^[48]研究发现复方人参补气颗粒可缓解急性心肌梗死后大鼠心肌损伤,增强心功能。可以看出中医对于心肌梗死的治疗多以益气活血为主。从FUNDC1介导的线粒体自噬探究中医药对MI的治疗机制研究尚待完善,阐明相关调控机制对于MI的治疗具有重要意义。

3.4 中医药对肌少症中FUNDC1介导线粒体自噬的调控

肌少症(sarcopenia)是一种与年龄相关的骨骼肌质量、功能和力量下降的疾病。中医学并无肌少症这一病名的记载,结合肌少症患者体质量减轻、四肢痿软乏力、不耐活动的临床特点,多归为“痿证”的范畴^[49]。《素问·痿论篇》最早记载:“痿谓痿弱,无力以运动”,文中所述与现代肌少症之临床表现基本一致。现代医家将肌少症的主要病因病机归结为先天不足与后天失养,在脏腑上体现为肾与脾功能的失常,尤以脾胃失和气血亏虚为要^[50]。临床中肌少症的治疗以健脾益气为主,温春瑜等^[51]在临床研究中给予老年肌少症患者补中益气汤治疗12周后发现肌少症患者的肌肉质量、肌肉力量、身体活动功能和日常生活能力均明显改善。WANG Q等^[52]在临床试验中发现给予肌少症患者参苓白术散12周后患者的握力、步行速度、四肢骨骼肌指数均出现明显升高。

近些年对肌少症的研究有很多,肌少症发病机制尚未完全明确,在众多参与因素中线粒体稳态失衡被认为是导致肌肉衰老的主要因素之一^[53]。线粒体自噬可以通过调节线粒体网络来调节骨骼肌的生长和再生过程,功能障碍线粒体的积累和吞噬的失败是相互联系的,可导致氧化应激增加,ATP产生减少,细胞分解代谢失败引起肌少症。通过中药单体对线粒体自噬进行调控是防治肌少症的一种有效方式。冯书雯等^[54]发现巴戟天多糖可以通过激活SIRT1/FOXO3/PINK1/Parkin通路介导的线粒体自噬改善小鼠骨骼肌萎缩。

目前还未发现运用中医药干预FUNDC1介导的线粒体自噬防治肌少症的相关研究,以运动方式来改变肌肉功能来调控肌少症的研究较多,于亮等^[55]探讨不同时长、不同强度运动对大鼠骨骼肌线粒体功能和自噬的影响及FUNDC1的作用时发现运动可诱导骨骼肌线粒体自噬,自噬的激活程度与运动时间和强度有关,运动的诱导机制可能是通过AMPK-ULK1通路影响FUNDC1的表达。张禹杰等^[56]发现速降跑步机跑步对大鼠骨骼肌线粒体结构/功能和线粒体自噬相关蛋白激活了PINK1/Parkin通路,并促进线粒体与Ub、p62和LC3的共定位,导致骨骼肌内的线粒体自噬和线粒体损伤。

所以运用中医药基于FUNDC1介导的线粒体自噬对肌少症骨骼肌线粒体进行调控是一种有效的方式,尽管目前的研究多以运动方式来干预FUNDC1介导的线粒体自噬来防治肌少症,但中医药对肌少症的治疗有其独特的优势,采用中药、功法、针刺、推拿等方法具有一定疗效^[56],为以后的基础及临床研究提供方向。

4 从中医学认识心血管疾病、肌少症的线粒体自噬

现今以线粒体自噬为靶点治疗疾病的研究日趋增多,线粒体自噬作为重要的稳态机制,对于物质转运及能量转换具有重要意义,同时也能促进脏腑生理功能活动,与中医学“气血相关”理论具有相似性。“气血相关”理论是重要的中医临床思维。气是构成生命最根本的物质,也是维持人体生命活动的动力源泉,气血是构成人体以及维持脏腑功能的重要物质基础,两者互根互用,相互配合,确保人体的正常生理功能。从脏腑角度来说,心主血脉,脾主统血,心和脾的生理联系体现在血液的化生与运行方面,《黄帝内经》记载:“胃纳脾运,食气入胃,浊气归心,淫精于脉”^[57]。血的化生有赖于心脾的共同作用。而血液的运行以心气推动为主、脾气固摄为辅。线粒体被认为是生命的能量之源,与中医系统中的气具有相似的作用。二者均来自自然界,是生命组成的微小物质,是生命活动的基础;此外,在生理上线粒体产生能量的同时还具有生物合成、免疫、调节等作用,气主宰整个生命活动,有化生血、精、津液等营养物质,调节阴阳五行,防御等作用^[58];病理上均可表现出生命体多系统、多组织、多器官的代谢紊乱,功能失调^[59]。

另外,脾主肌肉,脾虚是肌少症的根本病机。心与脾在生理上关系密切,病理上互相影响,脾虚既是心病的原因,也是心病所导致的结果。结合现代线粒体自噬的认识,从中医药来调控肌少症、心血管疾

病必然是有迹可循、有理可依^[60-61]。

5 小结

心肌及骨骼肌中富含大量线粒体,作为能量需求较高的器官,线粒体功能的正常是至关重要的,线粒体功能又需线粒体自噬来维持。现代医学已经发现心血管疾病与肌少症存在密切联系,而线粒体自噬可作为二者的枢机,从中医角度,结合中医理论,运用中医中药对FUNDCl介导的线粒体自噬进行调控,可实现对心血管疾病与肌少症的有效防治。◆

参考文献

- [1] 王征天,崔莲,马建新. 心血管疾病与肌少症研究进展[J]. 中国实用内科杂志,2020,40(1): 70-74.
- [2] TRAUB J, BERGHEIM I, EIBISBERGER M, et al. Sarcopenia and liver cirrhosis—comparison of the European working group on sarcopenia criteria 2010 and 2019 [J]. *Nutrients*, 2020, 12(2): 547.
- [3] 徐帅,汪君民,刘静,等. 肌骨系统疾病肌骨共减综合征的代谢变化与机制[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2021, 14(4): 412-418.
- [4] KIM JH, CHO JJ, PARK YS. Relationship between sarcopenic obesity and cardiovascular disease risk as estimated by the Framingham risk score[J]. *J Korean Med Sci*, 2015, 30(3): 264-271.
- [5] KELLEY RC, FERREIRA LF. Diaphragm abnormalities in heart failure and aging: mechanisms and integration of cardiovascular and respiratory pathophysiology[J]. *Heart Fail Rev*, 2017, 22(2): 191-207.
- [6] VLAVCHESKI F, TSIANI E. Attenuation of free fatty acid-induced muscle insulin resistance by rosemary extract[J]. *Nutrients*, 2018, 10(11): 1623.
- [7] 樊俐慧,杨霞,王志刚. 线粒体自噬在糖尿病及其并发症中的作用与中药干预进展[J]. 中国中药杂志,2024,49(1): 46-54.
- [8] WANG S L, LONG H J, HOU L J, et al. The mitophagy pathway and its implications in human diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 304.
- [9] 林晶晶,杨宇丰. 线粒体自噬的调控机制及其在相关疾病中的作用[J]. 生物技术进展,2019,9(5): 467-475.
- [10] GUSTAFSSON ÅB, DORN GW. Evolving and expanding the roles of mitophagy as a homeostatic and pathogenic process[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(1): 853-892.
- [11] TAN N N, LIU T H, WANG X P, et al. The multi-faced role of FUNDCl in mitochondrial events and human diseases[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 918943.
- [12] BIRGISDOTTIR ÅB, LAMARK T, JOHANSEN T. The LIR motif – crucial for selective autophagy[J]. *J Cell Sci*, 2013, 126(Pt 15): 3237-3247.
- [13] 罗以楠. 线粒体自噬中受体蛋白FUNDCl研究进展[J]. 医学研究生学报,2020,33(5): 537-542.
- [14] 刘玉姣,陈佳,刘垒. 线粒体相关内质网膜在自噬起始中作用的研究进展[J]. 中国科学(生命科学),2022,52(1): 58-66.
- [15] 李文标,张海银,何建成,等. FUNDCl介导的线粒体自噬与心肌缺血/再灌注损伤[J]. 生命的化学,2019,39(4): 778-784.
- [16] 温建麟,黄锋,曾志羽. 线粒体自噬在心肌缺血再灌注损伤中作用的研究进展[J]. 山东医药,2018,58(17): 84-86.
- [17] 朱钰. 线粒体自噬受体FUNDCl研究进展[J]. 济宁医学院学报,2021,44(6): 442-446.
- [18] MA K L, ZHANG Z, CHANG R, et al. Dynamic PGAM5 multimers dephosphorylate BCL-xL or FUNDCl to regulate mitochondrial and cellular fate[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(3): 1036-1051.
- [19] 程婧,魏林,李苗. 线粒体动力学及线粒体自噬调控机制的研究进展[J]. 生理学报,2020,72(4): 475-487.
- [20] IMAI Y, KANAO T, SAWADA T, et al. The loss of PGAM5 suppresses the mitochondrial degeneration caused by inactivation of PINK1 in *Drosophila* [J]. *PLoS Genet*, 2010, 6

(12): e1001229.

- [21] CHEN G, HAN Z, FENG D, et al. A regulatory signaling loop comprising the PGAM5 phosphatase and CK2 controls receptor-mediated mitophagy [J]. *Mol Cell*, 2014, 54(3): 362-377.
- [22] 史霄雨,于亮,王祯. FUNDCl与运动诱导线粒体自噬[J]. 生理科学进展,2017,48(5): 388-392.
- [23] LI W, ZHANG X L, ZHUANG H X, et al. MicroRNA-137 is a novel hypoxia-responsive microRNA that inhibits mitophagy via regulation of two mitophagy receptors FUNDCl and NIX [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(15): 10691-10701.
- [24] 骆慧,于月,廖照辉,等. 线粒体自噬的信号通路及其在肿瘤中的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志,2022,27(7): 661-668.
- [25] CHEN M, CHEN Z H, WANG Y Y, et al. Mitophagy receptor FUNDCl regulates mitochondrial dynamics and mitophagy [J]. *Autophagy*, 2016, 12(4): 689-702.
- [26] 金元媛,洪思婷,刘越. 线粒体自噬与心血管疾病[J]. 临床与病理杂志,2022,42(3): 750-756.
- [27] CHEN Z H, LIU L, CHENG Q, et al. Mitochondrial E3 ligase MARCH5 regulates FUNDCl to fine-tune hypoxic mitophagy [J]. *EMBO Rep*, 2017, 18(3): 495-509.
- [28] 江木秀,姜春明. 线粒体自噬对脓毒症心肌的影响及信号转导途径研究进展[J]. 国际儿科学杂志,2020,47(7): 477-480.
- [29] 李冀,宋一婵,高彦宇. 中药调控线粒体自噬抗心肌缺血再灌注的研究概述[J]. 中医药学报,2021,49(4): 93-99.
- [30] 辛高杰. 双参宁心胶囊调控FUNDCl介导的线粒体自噬保护心肌缺血再灌注损伤机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院,2020.
- [31] JIA F F, CHEN Y Y, XIN G J, et al. Shuangshen Ningxin capsule alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury in miniature pigs by modulating mitophagy: network pharmacology and experiments in vivo [J]. *Chin Med*, 2023, 18(1): 120.
- [32] 蔡丹阳,李洁,李运伦. 以线粒体自噬为靶点的益气活血类中药保护心肌缺血再灌注损伤研究进展[J]. 环球中医药, 2023, 16(9): 1913-1919.
- [33] 王健,李芳,周晓露,等. 加味真武汤辨治慢性心力衰竭阳气亏虚证心肌纤维化的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(11): 173-178.
- [34] 陈绍熠,金艳蓉,柴琳,等. 慢性心力衰竭心肌能量代谢中医研究进展[J]. 中国民族民间医药,2022,31(13): 55-58,84.
- [35] LI W J, YIN L, SUN X L, et al. Alpha-lipoic acid protects against pressure overload-induced heart failure via ALDH2-dependent Nrf1-FUNDCl signaling [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(7): 599.
- [36] 辛城霖,金沐,薛富善,等. 泛素与非泛素依赖途径的线粒体自噬对心肌损伤的影响[J]. 心肺血管病杂志,2021,40(1): 112-115.
- [37] ZHANG W L, REN H, XU C L, et al. Hypoxic mitophagy regulates mitochondrial quality and platelet activation and determines severity of I/R heart injury [J]. *Elife*, 2016, 5: e21407.
- [38] 周家谭,卢健棋,罗文宽,等. 中医药调控线粒体自噬相关信号通路防治心力衰竭的研究进展[J]. 广西中医药大学学报,2023,26(4): 66-70.
- [39] WANG X P, JIANG Y Y, ZHANG Y W, et al. The roles of the mitophagy inducer Danqi pill in heart failure: a new therapeutic target to preserve energy metabolism [J]. *Phytomedicine*, 2022, 99: 154009.
- [40] WANG X P, LING G J, WEI Y, et al. Activation of ULK1 to trigger FUNDCl-mediated mitophagy in heart failure: effect of Ginsenoside Rg3 intervention [J]. *Phytomedicine*, 2023, 120: 155042.
- [41] QIU Z L, HU Y H, GENG Y T, et al. Xin Fu Kang oral liquid inhibits excessive myocardial mitophagy in a rat model of advanced heart failure [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(10): 3198-3210.
- [42] 陈广,吴晓霞,蔡虎志,等. 温阳振衰颗粒对慢性心衰大鼠模型心肌细胞线粒体自噬关键蛋白的影响[J]. 时珍国医国药,2019,30(1): 16-18.

蒲公英化学成分、药理作用及质量标志物预测分析

张怡情, 黄清霞, 冯旭, 韦建华, 梁臣艳

(广西中医药大学, 广西 南宁 530200)

摘要: 蒲公英是一种药食同源植物, 具有很高的营养价值和药用价值, 产地分布广泛。蒲公英的主要化学成分有黄酮类、酚酸类、萜类、甾醇类、多糖类和挥发油类等。其药理作用复杂, 涉及到抗菌、抗炎、抗肿瘤、降血糖、抗氧化和胃肠保护等多个方面。蒲公英还具有清热解毒、消痈散结、利尿通淋等传统功效。通过对蒲公英的化学成分、药理作用及传统功效的总结和分析, 认为蒲公英含有的绿原酸、菊苣酸、咖啡酸、木犀草素可作为其质量标志物。

关键词: 蒲公英; 化学成分; 药理作用; 传统功效; 质量标志物

中图分类号: R284; R285

文献标志码: A

DOI: 10.13194/j.issn.1673-842X.2025.02.011

Chemical Components and Pharmacological Actions of Pugongying (Taraxacilterba) and Predictive Analysis on Q-markers

ZHANG Yiqing, HUANG Qingxia, FENG Xu, WEI Jianhua, LIANG Chenyan

(Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, Guangxi, China)

Abstract: As a medicinal and edible homologous plant, Pugongying (Taraxacilterba) has high nutritional and medicinal value. The chemical components of Pugongying (Taraxacilterba) mainly include flavonoids, phenolic acids, terpenoids, sterols, polysaccharides, and volatile oils. Its pharmacological actions are complex, involving multiple aspects such as antibacterial, anti-inflammatory, anti-tumor, hypoglycemic, antioxidant, and gastrointestinal protection. It also has traditional actions such as clearing heat and detoxifying, resolving carbuncle and dispersing nodules, diuresis and relieving gonorrhea. By summarizing and analyzing the chemical components, pharmacological actions, and traditional actions of Pugongying (Taraxacilterba), it is believed that the contents of chlorogenic acid, chicory acid, caffeic acid and luteolin in it could be used as quality markers (Q-markers).

基金项目: 国家重点研发计划项目(2019YFC17123012); 广西自然科学基金项目(2022JJA141307)

作者简介: 张怡情(1998-), 女, 河北保定人, 硕士在读, 研究方向: 中药质量分析与评价。

通讯作者: 冯旭(1975-), 男, 广西玉林人, 教授, 硕士, 研究方向: 中药、民族药的有效成分和质量控制方法。

- [43] 曹亚选, 郑荣菲, 王贺, 等. 参附益心颗粒对急性心肌梗死后心力衰竭大鼠心肌细胞线粒体自噬的影响[J]. 中国药房, 2022, 33(10): 1183-1188.
- [44] 张文静, 李晓峰, 孙明明, 等. 线粒体自噬在心肌梗死中的作用及研究进展[J]. 中华全科医学, 2022, 20(7): 1194-1198.
- [45] YU W C, XU M, ZHANG T, et al. Mst1 promotes cardiac ischemia-reperfusion injury by inhibiting the ERK-CREB pathway and repressing FUNDC1-mediated mitophagy[J]. J Physiol Sci, 2019, 69(1): 113-127.
- [46] ZHOU H, LI D D, ZHU P J, et al. Melatonin suppresses platelet activation and function against cardiac ischemia/reperfusion injury via PPAR γ /FUNDC1/mitophagy pathways[J]. J Pineal Res, 2017, 63(4): 10.
- [47] 孙晓宁, 张艳, 朱爱松, 等. 益气活血中药干预OPN对心肌梗死后心衰大鼠心室重构的影响研究[J]. 海南医学院学报, 2020, 26(17): 1297-1301, 1306.
- [48] 王智博, 吴昱杰, 张业昊, 等. 基于“益气活血法”的复方人参补气颗粒对心肌梗死后心衰大鼠心肌保护药效学研究[J]. 中药药理与临床, 2021, 37(3): 150-157.
- [49] 邓斌, 刘温华, 宋银枝, 等. 从脾肾论治慢性心力衰竭肌少症之机制探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(8): 1313-1315.
- [50] 王慧, 滕士超, 胡紫薇, 等. 从脾肾探讨中医对肌少症的认识与研究进展[J]. 实用中医内科杂志, 2023, 37(10): 122-125.
- [51] 温春瑜, 陈颖颖, 彭鹏, 等. 补中益气汤加减辅助治疗老年肌少症的临床疗效观察[J]. 实用中西医结合临床, 2018, 18(7): 72-73.
- [52] WANG Q, ZHANG B, LIN P, et al. Clinical effect of Senling Baizhu San on patients with sarcopenia[J]. Zhonghua Weizhongbing Jijiu Yixue, 2021, 33(8): 994-998.
- [53] 钟文, 贾华楠, 刘传凤, 等. 线粒体稳态与骨骼肌衰老[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(7): 1759-1762.
- [54] 冯书雯, 张小河, 陈冬青, 等. 巴戟天多糖调控线粒体自噬通路减轻小鼠骨骼肌萎缩的机制研究[J]. 中医药导报, 2022, 28(11): 36-40.
- [55] 于亮, 史霄雨, 刘子铭, 等. 运动时长和强度对大鼠骨骼肌线粒体自噬的影响及其机制[J]. 生理学报, 2020, 72(5): 631-642.
- [56] 张禹杰, 方淑蓓, 岑俊, 等. 中医药治疗肌少症的临床应用及治疗机制初探[J]. 上海中医药杂志, 2022, 56(12): 16-22.
- [57] 戚方明, 谢海波. “从脾治心”理论探析[J]. 中医临床研究, 2021, 13(34): 71-73.
- [58] 耿爽, 王凤荣. 从“气血失和”探讨线粒体功能障碍对动脉粥样硬化的影响[J]. 中医药学报, 2022, 50(9): 5-9.
- [59] 林飞, 郭丽丽, 王阶. 基于线粒体的功能阐释中医“气”的作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(8): 903-906.
- [60] 席智男, 苏瑞, 李楠, 等. 中药干预线粒体自噬治疗心血管疾病研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(7): 68-72.
- [61] 赵晶晶, 任路, 陈海洋. 基于“气虚理论”探讨针灸调控线粒体自噬治疗缺血性脑卒中相关机制[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(3): 47-51.