

基于PINK1/Parkin介导线粒体自噬探讨 中医药治疗功能性消化不良研究进展

王翠^{1,2}, 郭淑允^{1,2}, 朱庭轩^{1,2}, 张智华^{1,2}

(1.湖北中医药大学,湖北 武汉 430065;2.湖北时珍实验室,湖北 武汉 430065)

摘要:功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是一种常见的慢性消化系统疾病,具有反复发作的特点。针对其胃肠动力障碍机制,促进胃肠动力是临床上最主要的治疗方式,但西药临床疗效欠佳,导致患者反复就医,影响患者的生活质量。而诸多研究证实,中药在改善患者FD临床症状及提高日常生活质量方面具有一定的优势。线粒体自噬功能紊乱与胃肠动力障碍有密切关系,PINK1/Parkin信号通路是介导线粒体自噬最经典的通路。研究表明,中药通过调控PINK1/Parkin信号通路可提高线粒体的稳态及重建线粒体质量,促进FD胃肠动力,并控制FD复发。该文就中药复方、中成药、中药单体化合物、中药提取物调控PINK1/Parkin线粒体自噬信号通路治疗FD进行综述,为进一步对中药靶向治疗FD的研究提供新思路。

关键词:功能性消化不良;PINK1/Parkin信号通路;线粒体自噬;中医药;研究进展

中图分类号: R256.3

文献标志码: A

DOI: 10.13194/j.issn.1673-842X.2025.06.029

Exploration of the Research Progress of Traditional Chinese Medicine in Treating Functional Dyspepsia Based on PINK1/Parkin-mediated Mitophagy

WANG Cui^{1,2}, GUO Shuyun^{1,2}, ZHU Tingxuan^{1,2}, ZHANG Zhihua^{1,2}

(1.Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, Hubei, China;

2.Hubei Shizhen Laboratory, Wuhan 430065, Hubei, China)

Abstract: Functional dyspepsia (FD) is a common chronic gastrointestinal disease with recurrent episodes. To address the mechanism of gastrointestinal motility disorder, the promotion of gastrointestinal motility is the most important treatment modality in clinical practice. but the clinical efficacy of Western medicines is poor, which leads to repeated visits to the doctor and affects the quality of daily life of patients. Many studies have confirmed that traditional Chinese medicines (TCM) has certain advantages in improving the clinical symptoms of FD and the quality of daily life of the patients. Mitophagy dysfunction

基金项目:第五批全国中医临床优秀人才研修项目(国中医药人教函[2022]239号);湖北省自然科学基金中医药创新发展联合基金项目(2024AFD265)

作者简介:王翠(1994-),女,四川广安人,硕士在读,研究方向:方剂配伍规律及临床应用。

通讯作者:张智华(1977-),女,湖北黄梅人,教授、副主任医师,硕士研究生导师,博士,研究方向:方剂配伍规律及临床应用。

- 积与绝经后骨质疏松症的关系探讨[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(7): 1706-1708.
- [47] 徐子涵,蔡辉.《临证指南医案》痹病辨治特点试析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(3): 311-312, 389.
- [48] 吴佳莹,谢雁鸣,刘艳,等.基于HIS真实世界骨质疏松症9731例合并疾病及联合用药分析[J]. 中医药临床杂志, 2016, 28(9): 1201-1205.
- [49] 李欣芮.近三十年防治骨质疏松症的中药用药规律初探[D]. 杨凌:西北农林科技大学, 2018.
- [50] 章轶立,方圣杰,李秋月,等.补骨生髓方对骨质疏松症模型大鼠氧化应激及铁死亡相关指标的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(4): 75-79.
- [51] 张驰,章晓云,柴源,等.金天格胶囊治疗维甲酸诱导骨质疏松大鼠的蛋白质组学分析[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(35): 5634-5641.
- [52] 张晓,王啸,顾伯林,等.丹参对高铁环境下MC3T3-E1细胞凋亡、成骨功能的影响及其作用机制[J]. 中华实验外科杂志, 2017, 34(3): 443-445.
- [53] JIN H, DU J Y, REN H, et al. Astragaloside IV protects against iron loading-induced abnormal differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) [J]. FEBS Open Bio, 2021, 11(4): 1223-1236.
- [54] YANG F, YAN G G, LI Y, et al. Astragalus polysaccharide attenuated iron overload-induced dysfunction of mesenchymal stem cells via suppressing mitochondrial ROS [J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 39(4): 1369-1379.
- [55] 肖剑伟,蔡旭,郭粉莲,等.基于生物信息学及分子动力学探讨牛膝影响铁死亡治疗骨质疏松机制[J]. 特产研究, 2023, 45(1): 14-22.
- [56] 刘昭明,关智宇,蒋太平,等.由“从痰论治”理论探讨三七中槲皮素对破骨细胞分化的自噬调控机制[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(12): 1740-1744, 1749.
- [57] LI X C, ZENG J Y, LIU Y P, et al. Inhibitory effect and mechanism of action of quercetin and quercetin Diels-alder anti-dimer on erastin-induced ferroptosis in bone marrow-derived mesenchymal stem cells [J]. Antioxidants (Basel), 2020, 9(3): 205.
- [58] ZHANG Q L, ZHAO L, SHEN Y, et al. Curculigoside protects against excess-iron-induced bone loss by attenuating Akt-FoxO1-dependent oxidative damage to mice and osteoblastic MC3T3-E1 cells [J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 9281481.
- [59] JING X, DU T, CHEN K, et al. Icariin protects against iron overload-induced bone loss via suppressing oxidative stress [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(7): 10123-10137.
- [60] 林适,袁嘉尧,林贤灿,等.外周血干扰素 γ 、单核细胞趋化蛋白1对绝经后骨质疏松症的预测价值[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(2): 165-170.

is closely related to gastrointestinal motility disorder, and the PINK1/Parkin signaling pathway is the most classical pathway mediating mitophagy. Studies have shown that TCM can improve mitochondrial homeostasis and rebuild the quality of mitochondria by modulating the PINK1/Parkin signaling pathway, which can achieve to promote gastrointestinal motility in FD and control the recurrence of FD. In this paper, we review the modulation of PINK1/Parkin mitophagy signaling pathway by Chinese herbal compounds, Chinese patent medicine, Chinese herbal monomers, and Chinese herbal extracts for the treatment of FD, which will provide a new way of thinking for further research on the targeted treatment of FD by TCM.

Keywords: functional dyspepsia; PINK1/Parkin; mitophagy; traditional Chinese medicine; research progress.

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是临床常见的慢性消化系统疾病,主要包括上腹痛、烧灼感、餐后饱胀感或早饱感等症状,且内镜检查示无器质性改变^[1]。全球数据统计结果显示,功能性消化不良患病率约为16%,且不同国家的患病率有所差异^[1-2]。到目前为止,功能性消化不良的病因及发病机制尚未完全阐明。现代研究发现,其可能与幽门螺杆菌感染、肠道菌群失调、胃酸分泌增高、精神心理因素、内脏高敏感、遗传易感、胃肠动力障碍、脑肠轴功能紊乱等机制密切相关,治疗以抗幽门螺杆菌、抑酸、促进胃肠动力、调节益生菌群、抗抑郁等为主^[3],胃肠动力障碍是公认的功能性消化不良发病机制之一^[4]。FD具有反复发作特点,临床上治疗以多潘立酮、莫沙必利促进胃肠动力为主,西医疗效欠佳,病情反复发作,严重影响日常生活。因此,寻求更加有效的治疗手段具有重大意义。中医药对FD的发病机制有着独特的认识 and 理论体系。针对FD上腹痛、烧灼感、餐后饱胀感或早饱感的临床表现,将其纳入中医学“胃脘痛”“痞满”“嘈杂”等病证范畴。中医认为外邪侵袭、饮食劳倦、情志失调、先天不足等致病因素均可导致FD的发生、发展,其病位在胃,涉及肝、脾两脏^[5-6],基本病机为脾虚气滞,胃失和降。本病属于本虚标实,虚实夹杂。即以脾虚为本,气滞、食积、痰湿、血瘀等邪实为标。故采用健脾和中、理气解郁、清热化湿、温中散寒、和胃开痞等治法^[7-8],中药以其安全、温和的特性在FD防治中已崭露头角。

研究证实,氧化应激损伤^[9]、呼吸链异常所致三磷酸腺苷(ATP)合成减少^[10]及Ca²⁺超载^[11]均可过度激活线粒体自噬,导致FD胃肠功能障碍。因此,线粒体自噬与FD胃肠功能障碍的生理、病理过程有密切关系。随着近年来对PINK1/Parkin信号通路研究的不断深入,发现该通路跟线粒体自噬的生理、病理机制存在密切关联。近年来中医药治疗FD的研究颇多,发现其促进胃肠动力作用较西药有一定的优势^[12-15]。目前诸多研究证实,中医药可通过抑制PINK1/Parkin信号通路有效调节线粒体自噬功能,通过促进胃肠动力治疗FD,并且控制复发。基于此,本文就中药调控PINK1/Parkin信号通路治疗FD的相关研究进展作以综述,为进一步对中药靶向治疗FD的研究提供新思路。

1 线粒体自噬的概述

线粒体不仅参与细胞能量代谢,还参与维持Ca²⁺稳态、生成活性氧(ROS)、合成ATP、调节膜电位并控制细胞程序性死亡、细胞增殖等一系列细胞活动。当氧化应激损伤、细胞老化、营养缺乏时,会导致线粒体受损,损伤与缺陷的线粒体对细胞内稳

态有害,线粒体自噬能清除受损或功能障碍的线粒体,促进线粒体的更新,防止功能失调的线粒体累积,以提高线粒体的质量及维持线粒体数量的动态平衡^[16],这一过程说明线粒体自噬的自我保护机制被激活。线粒体自噬由4个过程组成^[17]:(1)在ROS累积导致损伤、营养缺乏、细胞老化等外界刺激的作用下,受损的线粒体脱髓鞘,失去膜电位,这是线粒体自噬发生的前提条件;(2)线粒体被自噬体包裹形成线粒体自噬小体;(3)线粒体自噬体与溶酶体融合;(4)线粒体内容物被溶酶体降解。值得注意的是,过度激活线粒体自噬通路清除受损线粒体,会导致细胞的必需成分过度消化和降解,从而陷入恶性循环,进一步损伤健康线粒体,引发非凋亡的程序性细胞死亡^[18],在这种缺乏线粒体生物合成的情况下,过度的线粒体自噬对细胞是有害的^[19]。反之,当线粒体自噬水平过低时,在缺陷的线粒体细胞中,过量的线粒体不会降解,而是自行老化导致细胞死亡^[20]。线粒体自噬就是一把“双刃剑”,在不同条件下的作用各不相同,可能具有保护性,也可能具有损伤性。目前关于线粒体自噬的研究,大家普遍认为PINK1/Parkin、Nix/Bnip3、FUNDC1是启动线粒体自噬的关键信号通路^[21-23],其中PINK1/Parkin信号通路是研究线粒体自噬最经典、最深入的通路。

2 PINK1/Parkin对线粒体自噬的调控

2.1 PINK1与Parkin结构与功能

PINK1是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,有581个氨基酸的蛋白质,由N-末端线粒体靶向基序组成,该基序含有跨膜结构域(110个氨基酸长)、在N端中具有3个插入的高度保守的激酶结构域(Ins1、Ins2和Ins3)和C-末端自动调节序列^[24]。在正常线粒体中,PINK1作为线粒体健康的分子传感器,持续不断监测线粒体状态,由N-末端靶向序列引导至线粒体,并通过外膜移位酶(TOM)复合物和内膜移位酶(TIM23)复合物输入线粒体内膜。当PINK1到达线粒体定位序列(MTS)时,会在线粒体基质中被线粒体加工肽酶(MPP)降解,随后被线粒体蛋白酶早老素相关菱形蛋白(PARL)切割,最终使裂解的PINK1在细胞溶质中被蛋白酶体降解,处于难以检测的水平^[24-27]。当线粒体发生去极化时会抑制PINK1自行降解的途径,PINK1无法进入内膜,在外膜上进行累积,识别受损线粒体并激活自身,还磷酸化Parkin^[28],而Parkin是一种E3泛素连接酶,具有N末端泛素样域(UBL),RING0、RING1和RING2组成结构域,以及一个分隔RING1和RING2的中间环(IBR)结构域^[29]。Parkin主要的作用是使受损线粒体外膜的蛋白质泛素化,定位受损线粒体,以便它们通过线粒体自噬被清除^[30]。在稳态情况下,Parkin

平时保持自抑制状态,以低活性的状态存在于胞质中。当线粒体受损时, Parkin空间发生变化,被转化为活性的E3酶^[31],与PINK1协同工作以形成用于促进线粒体自噬的前馈环^[32],最终影响细胞的代谢、增殖和凋亡。

2.2 PINK1/Parkin介导线粒体自噬

介导线粒体自噬的经典通路包括泛素依赖性途径和非泛素依赖性途径两类,其中PINK1/Parkin通路是线粒体自噬最常见的泛素依赖性途径,它参与了清除哺乳动物受损线粒体的过程^[33]。在正常生理状态下, PINK1持续地被转运至线粒体内膜中进行降解, Parkin在胞质中一直处于低活性的自抑制状态。PINK1作为线粒体分子传感器,持续检测受损线粒体。当线粒体去极化时, PINK1激活自身,还通过UBL域Ser65磷酸化Parkin Ser65,经磷酸化的Parkin自抑制状态改变,解除了RINGO和REP结构域的抑制,催化的Cys431暴露, Parkin转化为活性的E3酶^[34]。活化的Parkin在受损线粒体上构建泛素链,进而泛素化大量的线粒体外膜(OMM)底物,这进一步增强PINK1对泛素链的磷酸化^[33]。磷酸化的泛素链与线粒体自噬接头蛋白整合体1(SQSTM1/p62)结合,借助p62与磷脂酰乙醇胺相联合的微管相关蛋白1轻链3(LC3I)催化形成LC3II,与其结合后互相作用引导线粒体被自噬体包裹,清除受损线粒体^[35-36]。研究发现, p62在线粒体多聚泛素链中的募集依赖于功能性Parkin,且敲除p62对Parkin的线粒体募集没有影响,但完全会影响受损线粒体的清除^[37]。表明接头蛋白p62在PINK1/Parkin信号通路介导线粒体自噬中发挥重要作用。此外,核点蛋白52(NDP52)、视神经磷酸酶(OPTN)自噬受体在PINK1/Parkin信号通路介导线粒体自噬也具有关键的作用。在线粒体去极化时, Parkin组装的泛素链触发OPTN、NDP52等自噬受体的招募,同时激活与自噬受体相关的Tank结合激酶1(TBK1), TBK1激活也促进OPTN和NDP52等自噬受体磷酸化^[38],并增强OPTN与Ub链的结合能力,参与PINK1/Parkin介导的非依赖性的线粒体自噬。TBK1介导的自噬受体磷酸化形成一个信号放大环路^[39]。另外,线粒体去极化导致PINK1和Parkin依赖的TBK1中的S172磷酸化^[38]。还有研究表明NDP52、OPTN参与PINK1/Parkin信号通路介导线粒体自噬,但敲除NDP52、OPTN不能触发与自噬小体结合进行自噬^[40]。

3 PINK1/Parkin介导线粒体自噬与FD的机制

3.1 氧化应激

氧化应激是ROS与内源性抗氧化系统不平衡导致的一种病理状态。胃肠道线粒体是产生ROS的重要场所, ROS累积所致的氧化应激损伤与多种胃肠道疾病相关^[41], CHANG Y J等^[42]研究发现氧化应激能够诱导FD大鼠的胃黏膜上皮细胞损伤,说明氧化应激与FD的发生、发展有关。已有研究证实,使用线粒体靶向的超氧化物清除剂(Mito-TEMPO),能降低线粒体的氧化应激从而对FD的胃黏膜有保护作用^[43-44]。氧化应激诱导的线粒体自噬在很大程度上归因于PINK1/Parkin通路^[45-46],研究发现ROS的累积可激活PINK1/Parkin信号通路,

随着激活PINK1/Parkin通路的信号转导促进胃组织线粒体过度自噬,清除正常线粒体,影响其供给胃肠活动能量,进而导致胃肠动力障碍,经中医治疗后能够抑制胃组织ROS累积,提升超氧化物歧化酶(SOD)活力,减少丙二醛(MDA)释放,从而改善氧化应激状态,进而抑制PINK1/Parkin信号通路的活化,改善过度的线粒体自噬^[47]。因此,抑制PINK1/Parkin信号通路以减少ROS含量,可以改善FD的胃肠动力障碍。

3.2 呼吸链异常

线粒体呼吸链又称电子传递链,是位于线粒体内膜上的一系列电子传递体系,由嵌在线粒体内膜中的复合物I、II、III和IV组成^[48]。当线粒体受到损伤时,线粒体膜结构发生变化,引起电子传递效率下降,造成ATP生成不足及更多ROS累积。研究证实线粒体呼吸链复合物I缺陷导致功能性胃肠疾病^[49],说明FD的发生、发展与线粒体呼吸链有关。另外,线粒体呼吸链在PINK1/Parkin通路介导线粒体自噬所致的胃肠动力障碍中发挥重要的作用。研究表明脾虚证FD大鼠胃黏膜线粒体呼吸链复合物IV亚单位(COX VA)蛋白及mRNA表达均下降,导致ATP生成受阻,引起胃肠动力障碍^[10]。进一步研究发现脾虚大鼠模型线粒体嵴减少, ATP水平下降, PINK1/Parkin信号通路受到抑制,以致线粒体自噬不能及时清除受损线粒体^[50-51],导致胃肠动力障碍。与之相反,有研究表明ATP含量降低, PINK1/Parkin信号通路介导线粒体自噬被过度激活^[52],而过度激活的线粒体自噬可导致FD的胃肠动力障碍^[53-54],以上实验表明, ATP含量减少, PINK1/Parkin信号通路会受到激活或抑制,进而导致胃肠动力障碍。因此,调控PINK1/Parkin通路有助于改善FD的胃肠动力障碍。

3.3 Ca²⁺超载

钙超载是指各种原因引起细胞内钙含量异常增多并导致细胞结构损伤和功能代谢障碍的现象,严重可影响细胞凋亡。线粒体功能都受到Ca²⁺的调节, Ca²⁺作为细胞内关键的第二信使,可进入线粒体膜间隙(IMS),然后到达基质,在此调节负责ATP合成的蛋白质、酶和转运体^[55]。在正常情况下,线粒体钙摄取可以维持线粒体的钙稳态^[55],有助于刺激ATP合成,也能刺激三羧酸(TCA)循环和烟酰胺嘌呤二核苷(NADH)的形成,从而促进呼吸链的活动,增加ATP的产生^[56],有利于提供能量以促进胃肠动力。当线粒体过度钙摄取会与细胞色素C的释放和凋亡级联激活一起发生,引起细胞凋亡,激活线粒体通透性转换孔,引起线粒体肿胀和破裂^[57],使线粒体自噬功能障碍、ATP生成不足等^[58],进而加重胃肠动力障碍。另外, ICC细胞中Ca²⁺的浓度变化在胃肠运动中起着决定性作用。研究表明,细胞内外Ca²⁺浓度变化形成离子流参与ICC细胞起搏和慢波形成^[59],以维持胃体平滑肌收缩与舒张功能。然而,线粒体中Ca²⁺超载或ICC细胞过度自噬时,会过度激活PINK1/Parkin信号通路介导线粒体自噬^[60-61],进而导致FD大鼠胃肠动力障碍^[62]。此外,有研究证实胞内Ca²⁺超载可触发内质网应激和腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)磷酸化,激活AMPK信号通路^[63],

使其过度激活PINK1/Parkin信号通路介导线粒体自噬,经中医药治疗后,能调控AMPK及其下游蛋白的表达,抑制PINK1/Parkin通路以降低线粒体自噬,减轻FD的胃肠动力障碍^[47,64]。因此,有望通过调控PINK1/Parkin信号通路改善FD胃肠动力障碍。

4 中医药干预PINK1/Parkin介导线粒体自噬对FD的影响

临床治疗FD的药物很多,中医药作为重要防治手段,疗效显著。目前中药复方、中成药、中药单体化合物、中药提取物治疗FD的有效性已被诸多医家挖掘。近年来,越来越多的学者以中医药防治作为切入点,对中药调控PINK1/Parkin信号通路治疗FD进行实验性研究。见表1。

4.1 复方和中成药

王香香等^[65]研究发现,柴胡疏肝散能显著下调PINK1、Parkin、LC3、PHB2蛋白表达,上调USP30蛋白表达水平,表明柴胡疏肝散能够抑制PINK1/Parkin信号通路,从而抑制ICCs线粒体过度自噬,进一步改善功能性消化不良的胃肠动力障碍。另外,体外细胞实验显示,给予柴胡疏肝散后PINK1、Parkin、PHB2蛋白表达下降,USP30、Mfn2蛋白表达上升,抑制线粒体自噬,而通过敲低USP30蛋白后激活PINK1/Parkin信号通路,可逆转对FD胃肠动力障碍的治疗作用^[66]。ZHANG J Q等^[67]体外细胞实验研究表明,香砂六君子汤下调PINK1、Parkin、LC3、Drp1、Beclin1蛋白表达,上调p62、Mfn1、Mfn2蛋白表达,减少过度的线粒体自噬,从而提高ATP水平,恢复线粒体膜电位,降低ROS水平,抑制线粒体自噬和分裂,促进线粒体融合以调节线粒体质量控制系统。另外,体内实验表明香砂六君子汤能下调脾虚证大鼠PINK1、Parkin、Drp1、Beclin1、LC3的蛋白表达,上调p62的蛋白表达,促进胃平滑肌收缩,以恢复线粒体功能和线粒体形态,改善胃肠动力障碍治疗FD。白璐^[68]研究表明和胃理气方可下调PINK1、Parkin、LC3蛋白表达,阻断PINK1/Parkin信号通路介导的线粒体自噬,能有效减轻FD的胃肠动力障碍。符佳等^[69]证实四磨汤口服液能够改善FD大鼠的胃肠动力障碍,主要是通过降低PINK1、Parkin、LC3自噬蛋白表达,升高p62蛋白表达,抑制过度的线粒体自噬。

4.2 中药单体化合物(多糖类)

苍术多糖是一种广泛存在于自然界中的多糖类化合物,具有多种生物活性,有显著的抗氧化作用^[70]。徐慧颖等^[71]构建脾虚证大鼠模型发现过氧

化氢(H₂O₂)、ATP、线粒体膜电位(MMP)水平下降,线粒体肿胀,形状不规则,嵴减少,PINK1、Parkin、p62蛋白表达上调,LC3蛋白表达下降,经麸炒苍术多糖与生苍术多糖给药后能提升脾虚大鼠的H₂O₂、ATP、MMP水平,下调PINK1、Parkin、p62蛋白水平,上调LC3蛋白水平,且麸炒苍术多糖效果优于生苍术多糖,表明麸炒苍术多糖与生苍术多糖均能够通过抑制PINK1/Parkin通路介导线粒体自噬改善胃肠动力障碍。但刘璐菘等^[50]构建脾虚大鼠模型时,发现线粒体嵴减少,ATP水平下降,PINK1、Parkin、LC3 II蛋白表达下降,LC3 I、p62蛋白表达上升,表明线粒体自噬不足会影响清除受损线粒体,导致胃肠功能障碍。

4.3 中药提取物(醇提取物)

苍术醇提取物具有抗炎和肠道屏障保护等作用,且可通过抗炎作用来改善胃溃疡^[72-73]。徐慧颖等^[71]发现麸炒苍术醇提取物与生苍术醇提取物能提升脾虚大鼠的H₂O₂、ATP、MMP水平,下调PINK1、Parkin、p62蛋白表达,上调LC3蛋白表达,表明麸炒苍术醇提取物与生苍术醇提取物能够通过抑制PINK1/Parkin信号通路减轻线粒体自噬,进一步改善胃肠动力障碍。

综上所述,中医药通过干预PINK1/Parkin介导线粒体自噬改善胃肠动力障碍,在FD的治疗研究中具有重要的潜力。笔者通过总结中药复方、中成药的组成发现存在一定共性,中药复方、中成药中以配伍行气药为主,其中枳实、香附、木香、陈皮、柴胡为中药复方及中成药组成的常用药。因此,笔者推测,梳理气机是中药复方及中成药调控PINK1/Parkin通路介导线粒体自噬治疗FD的关键。另外,笔者发现FD胃肠功能障碍大多与激活线粒体自噬相关,且中药复方、中成药、中药单体、中药提取物都是通过抑制线粒体自噬治疗FD的胃肠动力不足,而脾虚证FD胃肠动力障碍存在激活或抑制线粒体自噬两种情况。笔者认为这可能与胃肠能量代谢有关,且脾虚证同时存在线粒体过度自噬及受损线粒体自噬清除障碍的情况^[74],这也证实可以通过双向调控PINK1/Parkin信号通路介导线粒体自噬功能以促进胃肠动力治疗FD。

5 讨论与展望

功能性消化不良是反复发作性疾病,难以完全根治。胃肠动力障碍是FD的重要发病机制。研究表明,过度地激活线粒体自噬会导致FD胃肠功能紊乱,PINK1/Parkin自噬信号蛋白表达与功能性消化不良的胃肠动力障碍有关。因此,PINK1/Parkin信

表1 中医药调控PINK1/Parkin通路干预功能性消化不良的机制

Table 1 Mechanisms of TCM regulating PINK1/Parkin pathway intervention in functional dyspepsia

单味药/复方	药物名称	成分/组方	调控机制	文献
复方	柴胡疏肝散	柴胡、白芍、川芎、枳实、陈皮、香附、炙甘草	PINK1 ↓、Parkin ↓、LC3 ↓、PHB2 ↓、USP30 ↑、Mfn2 ↑	[65-66]
复方	香砂六君子汤	党参、白术、茯苓、甘草、陈皮、半夏、木香、砂仁	PINK1 ↓、Parkin ↓、LC3 ↓、Drp1 ↓、Beclin1 ↓、p62 ↑、Mfn1 ↑、Mfn2 ↑	[67]
复方	和胃理气方	柴胡、枳实、厚朴、木香等	PINK1 ↓、Parkin ↓、LC3 ↓	[68]
中成药	四磨汤口服液	槟榔、乌药、枳壳、木香	PINK1 ↓、Parkin ↓、LC3 ↓、p62 ↑	[69]
单味药	苍术	苍术多糖	PINK1 ↓、Parkin ↓、p62 ↓、LC3 ↑	[71]
单味药	苍术	苍术醇提取物	PINK1 ↓、Parkin ↓、p62 ↓、LC3 ↑	[71]

号通路相关自噬蛋白的表达影响功能性消化不良疾病的发生、发展,与功能性消化不良的关联性研究有着重要临床意义。中药对功能性消化不良的疗效肯定,目前虽然中药在治疗功能性消化不良的临床及基础研究工作中取得较大进展,但尚存在诸多问题,需进一步探讨:①关于FD普遍存在的近期疗效报道较多,对远期疗效、复发率及预后的报道较少。②FD实验研究动物模型较少,构建病证结合的模式无统一标准,无法判断是否与其复杂的病因病机相符,故在研究中构建稳定的病证结合动物模型是中医药辨证论治研究的关键。③抑制线粒体自噬是FD主流的研究方向,线粒体自噬是有益还是有害,取决于诱导线粒体自噬的速度、持续时间及线粒体生物合成有无产生新的线粒体,具体作用机制还需进一步深入探索。④动物实验和细胞实验相关物质基础和作用机制研究也已相继开展,但临床试验处于经验总结阶段,无统一评判标准,且针对FD预后的研究相对缺乏。⑤基于PINK1/Parkin信号通路干预FD的研究主要集中在中药复方,缺乏中药单体、中药提取物、中药单味药物的研究,层次性有待完善。⑥FD中药疗效机制总体研究尚不够深入,目前研究以中药如何干预线粒体自噬探讨功能性消化不良为主,仍未完全阐明中医药如何影响线粒体自噬及各环节之间的联系。总之,基于目前研究进展,应当运用新技术、新方法,更为深入地开展FD中药研究及疗效机制研究,才能更好地提升中药治疗FD的疗效,从而为中药治疗功能性消化不良提供现代医学依据,以便中医药更好地服务于患者,为临床诊断提出新思路、新方向,减轻功能性消化不良患者的胃肠动力障碍,同时控制功能性消化不良的复发和加重。◆

参考文献

- [1] FORD A C, MAHADEVA S, CARBONE M F, et al. Functional dyspepsia [J]. *Lancet*, 2020, 396 (10263): 1689-1702.
- [2] MOUNSEY A, BARZIN A, RIETZ A. Functional dyspepsia: evaluation and management [J]. *Am Fam Physician*, 2020, 101 (2): 84-88.
- [3] SAYUK G S, PRAKASH GYAWALI C. Functional dyspepsia: diagnostic and therapeutic approaches [J]. *Drugs*, 2020, 80 (13): 1319-1336.
- [4] XIAO Z L, XU J, TAN J, et al. Zhizhu Kuanzhong, a traditional Chinese medicine, alleviates gastric hypersensitivity and motor dysfunction on a rat model of functional dyspepsia [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1026660.
- [5] 吕林,王静,唐旭东,等.基于脾主运化水液理论探讨功能性消化不良症状的产生[J].*中医杂志*, 2016, 57(6): 470-472.
- [6] 张声生,赵静怡,赵鲁卿.近20年调肝理脾法治疗功能性消化不良研究述评[J].*中医杂志*, 2020, 61(22): 1948-1952.
- [7] 张声生,赵鲁卿.功能性消化不良中医诊疗专家共识意见(2017)[J].*中华中医药杂志*, 2017, 32(6): 2595-2598.
- [8] 赵鲁卿,时昭红,张声生.功能性消化不良中医诊疗专家共识意见(2023)[J].*中华中医药杂志*, 2024, 39(3): 1372-1378.
- [9] BAECHLER B L, BLOEMBERG D, QUADRILATERO J. Mitophagy regulates mitochondrial network signaling, oxidative stress, and apoptosis during myoblast differentiation [J]. *Autophagy*, 2019, 15(9): 1606-1619.
- [10] 吕林,王风云,唐旭东,等.脾虚一号方对脾虚型功能性消化不良大鼠胃组织线粒体呼吸链复合物IV亚单位的影响[J].*中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(7): 102-108.
- [11] 张佳琪,张丽颖,王雪,等.从线粒体功能异常探讨功能性消化不良胃肠动力障碍的发病机制[J].*中华中医药杂志*, 2019, 34(8): 3637-3639.
- [12] HO L, ZHONG C C W, WONG C H L, et al. Chinese herbal medicine for functional dyspepsia: a network meta-analysis of prokinetic-controlled randomised trials [J]. *Chin Med*, 2021, 16(1): 140.
- [13] 范明明,张良霜,常雨,等.柴术理胃饮对肝郁脾虚型FD大鼠胃肠运动及氧化应激指标的影响[J].*湖北中医药大学学报*, 2022, 24(5): 10-14.
- [14] 汪芸吉,徐海燕.功能性消化不良的临床研究进展[J].*现代医药卫生*, 2023, 39(19): 3375-3379.
- [15] TAN N D, GWEE K A, TACK J, et al. Herbal medicine in the treatment of functional gastrointestinal disorders: a systematic review with meta-analysis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 35(4): 544-556.
- [16] PALIKARAS K, LIONAKI E, TAVERNARAKIS N. Mechanisms of mitophagy in cellular homeostasis, physiology and pathology [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(9): 1013-1022.
- [17] XU Y, SHEN J, RAN Z H. Emerging views of mitophagy in immunity and autoimmune diseases [J]. *Autophagy*, 2020, 16(1): 3-17.
- [18] LI X F, HU X R, WANG J C, et al. Inhibition of autophagy via activation of PI3K/Akt/mTOR pathway contributes to the protection of hesperidin against myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(4): 1917-1924.
- [19] CARREIRA R S, LEE Y, GHOCHANI M, et al. Cyclophilin D is required for mitochondrial removal by autophagy in cardiac cells [J]. *Autophagy*, 2010, 6(4): 462-472.
- [20] LI A Q, GAO M, LIU B L, et al. Mitochondrial autophagy: molecular mechanisms and implications for cardiovascular disease [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5): 444.
- [21] PERNAS L, SCORRANO L. Mito-morphosis: mitochondrial fusion, fission, and cristae remodeling as key mediators of cellular function [J]. *Annu Rev Physiol*, 2016, 78: 505-531.
- [22] DEUS C M, YAMBIRE K F, OLIVEIRA P J, et al. Mitochondria-lysosome crosstalk: from physiology to neurodegeneration [J]. *Trends Mol Med*, 2020, 26(1): 71-88.
- [23] HAMACHER-BRADY A, BRADY R N. Mitophagy programs: mechanisms and physiological implications of mitochondrial targeting by autophagy [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(4): 775-795.
- [24] KUMAR A, TAMJAR J, WADDELL A D, et al. Structure of PINK1 and mechanisms of Parkinson's disease-associated mutations [J]. *eLife*, 2017, 6: e29985.
- [25] PICKLES S, VIGIÉ P, YOULÉ P. Mitophagy and quality control mechanisms in mitochondrial maintenance [J]. *Curr Biol*, 2018, 28(4): R170-R185.
- [26] JIN S M, LAZAROU M, WANG C X, et al. Mitochondrial membrane potential regulates PINK1 import and proteolytic destabilization by PARL [J]. *J Cell Biol*, 2010, 191(5): 933-942.
- [27] DEAS E, PLUN-FAVREAU H, GANDHI S, et al. PINK1 cleavage at position A103 by the mitochondrial protease PARL [J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(5): 867-879.
- [28] 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.
- [29] EIYAMA A, OKAMOTO K. PINK1/Parkin-mediated mitophagy in mammalian cells [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2015, 33: 95-101.
- [30] SHIRES S E, KITSIS R N, GUSTAFSSON Å B. Beyond mitophagy: the diversity and complexity of parkin function [J]. *Circ Res*, 2017, 120(8): 1234-1236.
- [31] KOYANO F, OKATSU K, KOSAKO H, et al. Ubiquitin is phosphorylated by PINK1 to activate parkin [J]. *Nature*, 2014, 510(7503): 162-166.
- [32] AGUIRRE J D, DUNKERLEY K M, MERCIER P, et al. Structure of phosphorylated UBL domain and insights into PINK1-orchestrated parkin activation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(2): 298-303.
- [33] LI J, YANG D M, LI Z P, et al. PINK1/Parkin-mediated

- mitophagy in neurodegenerative diseases[J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 84: 101817.
- [34] KOYANO F, MATSUDA N. Molecular mechanisms underlying PINK1 and Parkin catalyzed ubiquitylation of substrates on damaged mitochondria[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1853 (10 Pt B): 2791–2796.
- [35] BJØRKHØY G, LAMARK T, BRECH A, et al. p62/SQSTM1 forms protein aggregates degraded by autophagy and has a protective effect on huntingtin-induced cell death[J]. *J Cell Biol*, 2005, 171 (4): 603–614.
- [36] TANIDA I, UENO T, KOMINAMI E. LC3 and autophagy[J]. *Methods Mol Biol*, 2008, 445: 77–88.
- [37] GEISLER S, HOLMSTRÖM K M, SKUJAT D, et al. PINK1/Parkin-mediated mitophagy is dependent on VDAC1 and p62/SQSTM1[J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12 (2): 119–131.
- [38] HEO J M, ORDUREAU A, PAULO J A, et al. The PINK1-PARKIN mitochondrial ubiquitylation pathway drives a program of OPTN/NDP52 recruitment and TBK1 activation to promote mitophagy[J]. *Mol Cell*, 2015, 60 (1): 7–20.
- [39] RICHTER B, SLITER D A, HERHAUS L, et al. Phosphorylation of OPTN by TBK1 enhances its binding to Ub chains and promotes selective autophagy of damaged mitochondria[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113 (15): 4039–4044.
- [40] KE P Y, CHANG C W, HSIAO Y C. Baicalein activates parkin-dependent mitophagy through NDP52 and OPTN[J]. *Cells*, 2022, 11 (7): 1132.
- [41] BHATTACHARYYA A, CHATTOPADHYAY R, MITRA S, et al. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases[J]. *Physiol Rev*, 2014, 94 (2): 329–354.
- [42] CHANG Y J, WEI W, TONG L, et al. Weikangning therapy in functional dyspepsia and the protective role of Nrf2[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14 (4): 2885–2894.
- [43] MAZUMDER S, DE R, SARKAR S, et al. Selective scavenging of intra-mitochondrial superoxide corrects diclofenac-induced mitochondrial dysfunction and gastric injury: a novel gastroprotective mechanism independent of gastric acid suppression[J]. *Biochem Pharmacol*, 2016, 121: 33–51.
- [44] YAO X T, MEI Y B, MAO W Y. Quercetin improves mitochondrial function and inflammation in H₂O₂-induced oxidative stress damage in the gastric mucosal epithelial cell by regulating the PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 1386078.
- [45] GARZA-LOMBÓ C, PAPP A, PANAYIOTIDIS M I, et al. Redox homeostasis, oxidative stress and mitophagy[J]. *Mitochondrion*, 2020, 51: 105–117.
- [46] SULKSHANE P, RAM J, THAKUR A, et al. Ubiquitination and receptor-mediated mitophagy converge to eliminate oxidation-damaged mitochondria during hypoxia[J]. *Redox Biol*, 2021, 45: 102047.
- [47] 崔俊宇. 基于氧化应激研究“通经调脏”推拿法改善功能性消化不良的作用机制[D]. 长春: 长春中医药大学, 2023.
- [48] CHANDEL N S. Mitochondria[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2021, 13 (3): a040543.
- [49] KURANOBU H, MURAKAMI J, KURANOBU N, et al. Mitochondrial respiratory chain complex I deficiency causes intractable gastrointestinal symptoms[J]. *Pediatr Int*, 2016, 58 (12): 1337–1340.
- [50] 刘璐菘, 刘文俊, 许欣竹, 等. 脾气虚大鼠胃黏膜细胞线粒体自噬相关蛋白表达的研究[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2020, 22 (9): 3089–3093.
- [51] 陈慧, 陈燕, 王丹, 等. 两种脾虚证大鼠肝脏线粒体自噬及细胞凋亡的比较研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39 (11): 1359–1365.
- [52] ZHOU J R, LU Y, LI Z L, et al. Sphingosylphosphorylcholine ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity in zebrafish and H9c2 cells by reducing excessive mitophagy and mitochondrial dysfunction[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2022, 452: 116207.
- [53] WEI X, LIN Y P, ZHAO D F, et al. Electroacupuncture relieves suppression of autophagy in interstitial cells of Cajal of diabetic gastroparesis rats[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 2020: 7920715.
- [54] 李莉, 贾庆玲, 王煜姣, 等. 柴胡疏肝散对功能性消化不良大鼠胃组织线粒体功能及线粒体自噬的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27 (23): 26–34.
- [55] CONTRERAS L, DRAGO I, ZAMPESE E, et al. Mitochondria: the calcium connection[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1797 (6–7): 607–618.
- [56] ROSSI A, PIZZO P, FILADI R. Calcium, mitochondria and cell metabolism: a functional triangle in bioenergetics[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2019, 1866 (7): 1068–1078.
- [57] MARCHI S, PATERGNANI S, PINTON P. The endoplasmic reticulum-mitochondria connection: one touch, multiple functions[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1837 (4): 461–469.
- [58] WALKON L L, STRUBBE-RIVERA J O, BAZIL J N. Calcium overload and mitochondrial metabolism[J]. *Biomolecules*, 2022, 12 (12): 1891.
- [59] 纪云西, 凌江红, 庞黎明, 等. 胃肠道Cajal间质细胞、Ca²⁺与胃肠动力[J]. *实用医学杂志*, 2013, 29 (11): 1872–1873.
- [60] YU M, YANG J H, GAO X, et al. Lanthanum chloride impairs spatial learning and memory by inducing [Ca²⁺]_m overload, mitochondrial fission-fusion disorder and excessive mitophagy in hippocampal nerve cells of rats[J]. *Metallomics*, 2020, 12 (4): 592–606.
- [61] 王思思, 王永兵, 刘慧琴, 等. “抗帕颗粒”通过PINK1/Parkin信号通路对帕金森小鼠结肠ICC线粒体自噬的影响[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2024, 32 (6): 392–397.
- [62] 曾丽君, 凌江红, 邓静, 等. 柴胡疏肝散对功能性消化不良大鼠胃窦肌间Cajal间质细胞自噬的影响[J]. *时珍国医国药*, 2017, 28 (5): 1041–1044.
- [63] MIAO Z Y, MIAO Z R, FENG S, et al. Chlorpyrifos-mediated mitochondrial calcium overload induces EPC cell apoptosis via ROS/AMPK/ULK1[J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2023, 141: 109053.
- [64] 白璐. 和胃理气方调节线粒体自噬治疗功能性消化不良的实验研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2021.
- [65] 王香香, 王煜姣, 李莉, 等. 基于线粒体自噬及Pink1/Parkin信号通路探讨柴胡疏肝散治疗功能性消化不良大鼠的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29 (2): 45–51.
- [66] WANG X X, LIU X J, WANG Y J, et al. Chaihu Shugan Powder inhibits interstitial cells of Cajal mitophagy through USP30 in the treatment of functional dyspepsia[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 323: 117695.
- [67] ZHANG J Q, WANG X, WANG F Y, et al. Xiangsha Liujunzi Decoction improves gastrointestinal motility in functional dyspepsia with spleen deficiency syndrome by restoring mitochondrial quality control homeostasis[J]. *Phytomedicine*, 2022, 105: 154374.
- [68] 白璐. 基于PINK1/Parkin通路探讨和胃理气方调控线粒体自噬对功能性消化不良胃肠动力障碍的作用机制[J]. *空军军医大学学报*, 2023, 44 (6): 529–535.
- [69] 符佳, 周赛男. 四磨汤口服液改善功能性消化不良模型大鼠的作用机制[J]. *中国药房*, 2023, 34 (21): 2589–2594.
- [70] 张玉秀, 李桂娟. 正交实验法提取苍朮多糖的工艺优化及抗氧化性能研究[J]. *广东化工*, 2019, 46 (17): 58–60.
- [71] 徐慧颖, 丁奕辉, 董昊, 等. 苍朮多糖与正丁醇部位对脾虚大鼠线粒体自噬的影响[J]. *天然产物研究与开发*, 2023, 35 (8): 1372–1379.
- [72] HOSSEN M J, CHOU J Y, LI S M, et al. An ethanol extract of the rhizome of *Atractylodes chinensis* exerts anti-gastritis activities and inhibits Akt/NF-κB signaling[J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 228: 18–25.
- [73] 石坤, 雷林, 谢颖, 等. 焦苍朮对肠道损伤保护及抗腹泻效应部位研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39 (23): 2365–2369.
- [74] 陶永彪, 汪龙德, 李正菊, 等. 基于“木郁土虚”病机探讨线粒体自噬稳态失衡在功能性消化不良中的应用[J]. *中国中医药信息杂志*, 2023, 30 (10): 22–26.