

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.09.011  
文章编号: 1005-8982 (2025) 09-0070-08

综述

## 基于“阴阳学说”理论探讨线粒体自噬介导的 PINK1/Parkin 信号通路在动脉粥样硬化中的 调控机制\*

柳岳<sup>1,2</sup>, 陈杏<sup>1,2</sup>, 张书萌<sup>1,2</sup>, 刘映志<sup>1,2</sup>, 陆玉雯<sup>1,2</sup>, 朱贇<sup>1,2</sup>, 陈伶俐<sup>1,4</sup>, 李杰<sup>1,2,3</sup>

(1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208; 2. 湖南中医药大学中医诊断学湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410208; 3. 湖南省中药粉体与创新药物省部共建国家重点实验室培育基地, 湖南 长沙 410208; 4. 湖南中医药大学中西医结合病原生物学 湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410208)

**摘要:** 动脉粥样硬化是一种常见的血管疾病, 表现为动脉脂质堆积和斑块形成, 其高发病率、病死率严重影响全球人类的生命健康。线粒体作为细胞的能量中心和调节器, 参与细胞内的多种代谢过程, 对动脉粥样硬化的发生、发展具有重要影响。线粒体自噬用以描述线粒体的选择性自噬过程, 是维持细胞线粒体健康的关键机制, 在生理和病理生理环境中均发挥着重要作用, 其中PINK1/Parkin介导的通路是最具特征性的信号通路, 其在动脉粥样硬化中发挥着举足轻重的作用, 其调控与中医阴阳理论中的阴阳平衡、对立制约、互根互用以及“阳”推动、温煦、防御和“阴”静止、寒凉、内守的特性有相似之处。该文从阴阳理论为出发点, 探讨线粒体自噬PINK1/Parkin信号通路在动脉粥样硬化中的作用机制, 以及通过中药以及复方干预, 为中医药防治动脉粥样硬化提供新的思路。

**关键词:** 动脉粥样硬化; 阴阳理论; 线粒体自噬; PINK1/Parkin信号通路; 中医药

**中图分类号:** R541.4

**文献标识码:** A

## Role and mechanism of mitochondrial autophagy mediated by the PINK1/Parkin signaling pathway in atherosclerosis based on the theory of Yin-Yang\*

Liu Yue<sup>1,2</sup>, Chen Xing<sup>1,2</sup>, Zhang Shu-meng<sup>1,2</sup>, Liu Ying-zhi<sup>1,2</sup>, Lu Yu-wen<sup>1,2</sup>, Zhu Yun<sup>1,2</sup>,  
Chen Ling-li<sup>1,4</sup>, Li Jie<sup>1,2,3</sup>

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Hunan, Changsha 410208, China; 2. Hunan Provincial Key Laboratory of Traditional Chinese Medical Diagnostics, Hunan University of Chinese Medicine, Hunan, Changsha 410208, China; 3. Hunan Provincial Key Laboratory Breeding Base of Traditional Chinese Medicine Powder and Innovative Drugs, Hunan, Changsha 410208, China; 4. Hunan Provincial Key Laboratory of Pathogenic Biology in Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Hunan, Changsha 410208, China)

收稿日期: 2024-08-19

\* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 81874375); 湖南省自然科学基金面上项目(No: 2023JJ30452); 湖南省中医药科研重点课题(No: C2023002); 湖南中医药大学研究生创新课题(No: 2024CX150, 2024CX151, 2024CX152); 湖南省普通高等学校科技创新团队支持项目(No: 2023)

[通信作者] 李杰, E-mail: 003290@hnuem.edu.cn; Tel: 13308472992

**Abstract:** Atherosclerosis (AS) is a common vascular disease characterized by lipid accumulation and plaque formation in arteries, with high incidence and mortality rates that severely affect global human health. Mitochondria, serving as the energy center and regulator of cells, participate in various metabolic processes within cells and exert significant influence on the occurrence and development of atherosclerosis. Mitochondrial autophagy, which describes the selective autophagy process of mitochondria, is a key mechanism for maintaining cellular mitochondrial health and plays important roles in both physiological and pathological conditions. Among these, the PINK1/Parkin-mediated pathway is the most characteristic signaling pathway and plays a crucial role in AS. Its regulation is similar to the characteristics of Yin and Yang balance, including opposition, mutual restriction, mutual dependence, and the properties of "Yang" which is driving, warming, and defending, and "Yin" which is static, cold, and inward, according to traditional Chinese medicine theory. This article, based on the theory of Yin and Yang, explores the mechanism of action of the mitochondrial autophagy PINK1/Parkin signaling pathway in AS and provides new ideas for the prevention and treatment of AS through traditional Chinese medicine and compound interventions.

**Keywords:** atherosclerosis; Yin-Yang theory; mitophagy; PINK1/Parkin signaling pathway; traditional Chinese medicine

动脉粥样硬化是冠状动脉粥样硬化性心脏病和外周血管病等疾病的主要病因,其特征为富含脂质的炎症斑块沉积在动脉壁,导致动脉壁增厚和管腔狭窄。动脉粥样硬化通常无明显症状,许多患者在发现冠状动脉事件时,往往已危及健康甚至生命安全。因此,迫切需要为动脉粥样硬化的早期诊断和治疗干预提供新的靶点<sup>[1]</sup>。冠状动脉发生严重阻塞时,心肌将无法得到足够的血液和氧气,进而引发心绞痛,甚至心肌梗死。若不及时救治,心肌将受到不可逆的损伤,导致心脏功能衰竭,最终可能引发死亡。心血管疾病的发病率和患病率仍在不断攀升,而动脉粥样硬化作为其背后的主要驱动力,其血脂异常和促炎状态共同作用所引发的病理过程,不仅加剧了疾病的进展,也增加了治疗的难度<sup>[2]</sup>。动脉粥样硬化的预防和治疗仍然是一项艰巨的任务,须不断深入研究其发病机制,探索更加有效的预防和治疗手段,保护人们的身体健康和生命安全。

2005年LEMASTERS<sup>[3]</sup>创新性地提出了“线粒体自噬”这一术语,用以描述线粒体的选择性自噬过程,线粒体自噬在生物学领域具有举足轻重的地位,可能在延缓线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)体细胞突变的积累中发挥至关重要的作用;并且,线粒体自噬具有选择性,可以选择性地去除受损的线粒体。线粒体功能障碍在动脉粥样硬化中所扮演的角色也已经得到了学界的普遍认同,具体来说,mtDNA突变的局部显现及具有显著线粒体功能障碍的细胞分布,可能共同促进了动

脉壁中动脉粥样硬化病变的局部性形成<sup>[4]</sup>。这一发现不仅深化了对动脉粥样硬化发病相关机制的理解,也为未来开发针对线粒体功能障碍的治疗策略提供了重要的理论依据。

## 1 阴阳学说的渊源及其底蕴

阴阳学说是以中国古代农业为背景而发展起来的一种深入而独特的认识世界的方式,其运动变化深刻反映着天地之间万事万物的复杂而多变的运动规律。阴阳消长和相互转化影响着事物的发展方向<sup>[5]</sup>。它们相互依存、相互制约,共同维持着人体的生理平衡与健康状态。从生命的诞生到衰老消亡,阴阳始终贯穿于其中,影响着人体的生长、发育、代谢等各个方面。

《素问·生气通天论》有云:“阴平阳秘,精神乃治。”中医理论认为,阴阳为万物之根本,欲明辨疾病之缘由,必先审视阴阳之平衡。“阴平阳秘”乃是机体最为理想的生命活动状态,一旦阴阳失调,彼此无法相互制约与调和,便意味着人体机能出现紊乱,预示着疾病即将发生<sup>[6]</sup>。阴阳学说深深贯穿于中医学理论体系的各个层面,不仅是中医学构建理论体系所不可或缺的核心观念与基本指导思想,更是中医学在医疗实践和理论研究中的重要理论工具。哲学中的阴阳学说,以其相对属性及对立制约、互根互用、消长转化的规律,深入揭示天地万物自然现象,探求自然规律的宇宙观与方法论,构成中国古代传统哲学的基本框架与核心思想<sup>[7]</sup>。这一理论深刻揭示了自然界中事物发展

的内在规律,为理解世界提供了宝贵的哲学视角。

## 2 阴阳学说与动脉粥样硬化的内在联系

### 2.1 阴阳失衡,酿而成斑

《诸病源候论·积聚候》曰:“积聚者,由阴阳不和,脏腑虚弱,受之风邪,搏于脏腑之气所为也。”也就是积聚的生成是阴阳失调、脏腑衰弱、外邪侵袭及内外邪气相互作用的结果<sup>[8]</sup>。在动脉粥样硬化的发病过程中,阴阳失衡体现为人体内环境的和谐状态被扰乱,脏腑功能的减弱则可能映射出心血管系统功能的衰退,中医所指的“风邪侵袭”,与脏腑之气相互抗衡,导致气血运行受阻,痰浊和瘀血在体内滋生,并滞留于血脉之中。这种病理过程会进一步损害脉络,使得脉道不畅,血府失去其原有的柔软与弹性,便可能逐渐形成动脉粥样硬化斑块。

《难经·五十五》:“积者,阴气也;聚者,阳气也。故阴沉而伏,阳浮而动。气之所积,名曰积;气之所聚,名曰聚。故积者,五脏所生;聚者,六腑所成也。积者,阴气也,其始发有常处,其痛不离其部,上下有所终始,左右有所穷处;聚者,阳气也,其始发无根本,上下无所留止,其痛无常处谓之聚。故以是别知积聚也。”“积”之成因,源自阴气的积聚,其特性深沉且潜藏不露。在人体内部,这种阴气的过度积聚便形成了所谓的“积”。此类积聚现象与五脏的生理功能密切相关,当五脏功能失调或受到损伤时,便可能导致阴气无法顺畅排出或有效转化。

动脉粥样硬化类似于中医学“积证”,其在早期阶段,由于脾胃亏虚,脉中正气不足,致使痰浊壅塞脉道。痰浊与血体相互交织,痰借血体滋生,血又借痰浊而凝固,两者胶结于血脉之中,逐渐形成斑块;而在后期,热毒之邪猛烈侵袭,人体正气难以抵御,导致局部毒邪腐肌伤肉,伤及血脉,从而使病情迅速加剧或恶化。在这个过程中,斑块微环境中的阴阳平衡状态不断遭受破坏,这种失衡进一步促进了斑块的生成与发展<sup>[9]</sup>。阴阳平衡代表着人体内的各个脏腑功能相互协调,气血运行顺畅,人体的新陈代谢、血液循环等各个系统都处于正常状态,能够有效抵御各种内外因素的干扰,即所谓“阴平阳秘,精神乃治”,从而减少动脉

斑块形成的风险。

### 2.2 阴阳对立,制约为衡

《类经附翼》指出:“动极者镇之以静,阴亢者胜之以阳<sup>[10]</sup>。”阴阳双方的对立制约关系,在人体内部维持着微妙的动态平衡,是人体健康的生理状态,当受到某些因素的影响时,这种制约关系可能失控,导致阴阳的动态平衡被打破,阴阳双方中的某一方面可能出现偏盛或偏衰,进而引发一系列病理状态,产生各种疾病。

肾中阳气亏损,则阴水无以制约,犹如江河决堤,泛滥成灾。此阴水非但泛滥于外,更可内凌于心,射于肺脏<sup>[11]</sup>。心为君主之官,神明出焉,肾水凌心,则心火受制,气血街衢不畅,心神无以主宰,遂致失常。肺为相傅之官,治节出焉,肾水射肺,则肺金受克,宣降失司,清肃之令不行。于是,胸中气机紊乱,呼吸为之不利,更添心神不宁之症。当阴水亏虚时,阴不制阳,导致阳气偏亢,进而引发一系列病理变化,阴虚状态下,血液运行受阻,瘀血逐渐内生,这些瘀血会阻塞脉道,影响气血的正常流通,长此以往,这种病理状态可能最终导致动脉粥样硬化的发生。

现代医学中,动脉粥样硬化局部的炎症性微环境,促炎分子与抑炎分子相互作用,其作用机制呈现出一种动态的平衡,确保机体维持正常的生理活动。那些具有生长与增殖特性的分子,可将其归类为“阳”;而具备抑制生长与增殖功能的分子,则归属为“阴”。因此,正性信号——促炎因子,因其活跃与推动的特性,被视为“阳”;而负性信号——抑炎因子,因其抑制与稳定的特质,被定义为“阴”<sup>[12]</sup>。这一过程,与中医理论中阴阳的对立制约关系颇为相似,体现了阴阳学说在阐释生命现象中的深刻智慧。

## 3 线粒体自噬介导的PINK1/Parkin信号通路在动脉粥样硬化中的作用机制

### 3.1 线粒体在动脉粥样硬化中的调控作用

线粒体作为真核细胞中至关重要的细胞器,扮演着能量转换的重要角色。其巧妙地通过氧化磷酸化过程,生成三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP),从而为细胞提供源源不断的能量支持<sup>[13]</sup>。这一过程确保了细胞各项生命活动的

正常进行,是维持生物体生命活力的关键所在。活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平的增加通过对大分子的氧化损伤,特别是通过血浆脂蛋白的氧化,促进心血管疾病的发展,导致动脉粥样硬化性血脂异常最突出的特征之一是低密度脂蛋白(small dense low-density lipoprotein, sdLDL)颗粒的血浆积聚,其特征是对氧化的敏感性增加,因此,脂质过氧化被认为是动脉粥样硬化形成的最早事件<sup>[14]</sup>。线粒体由双层膜组成,即线粒体内膜(inner mitochondrial membrane, IMM)和线粒体外膜(outer mitochondrial membrane, OMM),它们被膜间空间(intermembrane space, IMS)隔开,被认为是产生ROS的主要场所<sup>[15]</sup>。线粒体自噬在清除受损线粒体方面至关重要,作为一种特殊形式的选择性自噬过程,能够特异性识别和去除受损或功能异常的线粒体,这对于维护心血管系统的稳态具有至关重要的意义<sup>[16]</sup>。这一过程确保了心肌细胞能够持续、稳定地工作,从而维持心脏的正常功能。然而,线粒体自噬在动脉粥样硬化中所扮演的角色并非全然利大于弊,其影响具有复杂性和多面性。

## 3.2 PINK1/Parkin 信号通路在动脉粥样硬化中的调控机制

### 3.2.1 PINK1/Parkin 信号

PINK1/Parkin介导的通路是线粒体自噬中最具特征的信号通路<sup>[17]</sup>。PTEN诱导的激酶1(PTEN-induced putative kinase 1, PINK1)是一种丝氨酸/苏氨酸泛素激酶,与E3泛素连接酶(parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase, Parkin)协同作用<sup>[18]</sup>。在正常情况下,OMM具有少量的泛素(Ubiquitin, Ub),外膜转运器与内膜转运器复合物不断将PINK1转运至线粒体,以维持其低表达水平<sup>[19]</sup>。当线粒体特征受到损害时,线粒体跨膜电位( $\Delta\Psi_m$ )跨越IMM发生异常,PINK1便不再被导入线粒体内部进行降解,并在OMM上积累<sup>[20]</sup>,进而刺激Parkin的募集,随后,Parkin对线粒体外膜上的多个成分进行泛素化,Ub作为泛素,PINK1磷酸化poly-Ub链,作为自噬机制的一个“吃掉我”的信号,线粒体蛋白上的磷酸化多Ub链被适配蛋白(如p62、OPTN、TAX1BP1、NBR1、NDP52、HDAC6和ABIN-1或TNIP1)识别,这些适配蛋白随后与LC3结合,自噬体开始形成<sup>[21]</sup>。其通路机制见图1(此图由Biorender软件制作)。

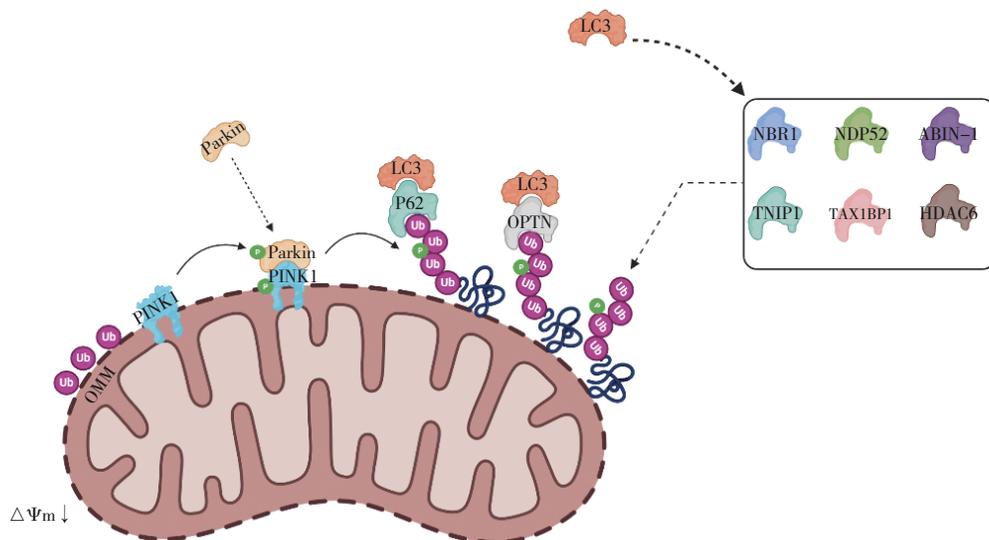


图1 线粒体自噬PINK1/Parkin信号通路

### 3.2.2 PINK1/Parkin 信号通路介导的动脉粥样硬化

在深入探索载脂蛋白E敲除(apolipoprotein E knockout, ApoE<sup>-/-</sup>)小鼠模型中apelin-13诱导的血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)增殖及动脉粥样硬化病变的进程中,在apelin-13刺激

下主动脉VSMC通过自噬体(即线粒体自噬)机制,吞噬并清除受损线粒体,值得注意的是,apelin-13增加磷酸化的AMP-活化蛋白激酶α(phosphorylated AMP-activated protein kinase alpha, p-AMPKα)并促进线粒体自噬活性,在ApoE<sup>-/-</sup>小鼠模

型中, apelin-13 的治疗显著加速了动脉粥样硬化病变的发展, 增加了体内主动脉壁中的 p-AMPK $\alpha$  和线粒体自噬, 并加剧动脉粥样硬化病变的进展<sup>[22]</sup>。在 VSMC 中, PINK1/Parkin 线粒体自噬的作用, 会加剧动脉粥样硬化的发生, 在动脉粥样硬化的病理环境中, VSMC 中的 PINK1/Parkin 线粒体自噬被持续触发激活, 进而促进了动脉粥样硬化的不良发展, 而 VSMC 中 PINK1/Parkin 线粒体自噬的适度激活可能产生适应性反应并减轻动脉粥样硬化<sup>[23]</sup>。过度的线粒体自噬可能导致正常线粒体的错误清除, 破坏了细胞的能量供应和代谢平衡, 进而促进了动脉粥样硬化的进程, 适度的线粒体自噬能够及时清除受损或功能异常的线粒体, 防止有害物质释放到细胞质中, 减轻炎症反应和氧化应激, 从而起到保护血管、减缓动脉粥样硬化发展的作用。

线粒体融合蛋白 (mitofusin 2, Mfn2), 在线粒体自噬中起着重要作用, PINK1 稳定在去极化的线粒体中磷酸化 Mfn2, Mfn2 吸引并结合 Parkin 来促进线粒体自噬, 在没有 Mfn2 的情况下, 线粒体自噬质量控制的 PINK1/Parkin 通路中断, 异常线粒体积聚, 加大了对心脏的毒性<sup>[24]</sup>。Mfn2 作为线粒体动力学的重要调控因子, 通过线粒体自噬, 维持线粒体的形态和功能稳定, 受损的线粒体被有效清除, 防止了线粒体释放有害物质, 从而减轻了动脉粥样硬化发生的风险。有研究表明, 在动脉粥样硬化大鼠的心肌组织、主动脉和冠状动脉中 Mfn2 蛋白水平显著降低<sup>[25]</sup>。Mfn2 作为线粒体融合蛋白家族的重要成员, 在线粒体自噬中发挥着关键作用, Mfn2 蛋白通过干预线粒体的自噬过程, 对动脉粥样硬化起到了缓解作用, 这一过程有助于及时清除受损线粒体, 减少其在细胞内的积累, 从而减轻细胞损伤和炎症反应。

线粒体自噬在动脉粥样硬化过程中所起的作用, 可谓是一把“双刃剑”。其既可以通过清除受损线粒体来维护细胞稳态和减轻炎症反应, 从而对粥样硬化起到缓解作用; 过度或不当的线粒体自噬也可能对细胞功能造成负面影响, 进而加速动脉粥样硬化的进展。深入理解和调控线粒体自噬的平衡, 对防治动脉粥样硬化具有重要意义。

#### 4 基于阴阳探讨线粒体自噬介导的 PINK1/Parkin 信号通路与动脉粥样硬化的内在联系

“阳动而散, 故化气, 阴静而凝, 故成形。”其论述表明人体内能量代谢与物质合成的动态演变过程<sup>[26]</sup>。PINK1/Parkin 作为调节动脉粥样硬化的重要机制, 在动脉粥样硬化的发生与发展中, 无处不体现着阴阳的微妙动态变化。阴阳象征着宇宙中相对立的两极。阳气, 以其推动、温煦、防御的特性, 赋予生命活力; 阴气, 则以其藏敛、润养、成形的特质, 维系着生命的稳定与和谐。二者相互依存、作用, 共同维系着生命的动态平衡。只有当阴阳的消长运动达到一种动态均衡的状态, 即“阴阳自和”, 才能确保生命活动的正常进行<sup>[27]</sup>。这种阴阳的消长变化平衡, 不仅揭示了生命过程的内在规律, 更深刻地体现了生命活动的协调有序与和谐统一。

在自噬过程中, 阳气发挥着至关重要的作用。其不仅能够清除细胞内的垃圾, 还能够转化其他底物或使其重新被利用, 实现细胞的修复、保护与更新, 这种“自我净化”作用正是阳气功能的体现, 在自噬的过程中, 受到阳气的承载与传导功能, 自噬对各种信号进行调控, 使机体能够作出相应的反应。这些信号分子的调控作用, 与中医气的中介作用相类似, 是其表达刺激的微观物质基础<sup>[28]</sup>。阳气作为人体内部各脏腑组织器官之间联系的中介, 能够感应传导信息, 以维系机体的整体联系。

线粒体自噬过程中的信号调控, 可以看作是气中介作用在微观层面上的表达。IMM 的电子传递链 (electron transport chain, ETC) 缺陷引起的 ATP 耗竭和 ROS 生成过多会引发一系列不良后果, 最终线粒体功能失调, 破坏细胞内环境的平衡, 线粒体中产生的过量 ROS 会导致 mtDNA 突变并破坏线粒体和细胞质中的低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 氧化为氧化性低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, OX-LDL) 增加 ROS 水平, ROS 的水平通过激 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬而降低, 从而保护血管内皮细胞<sup>[29]</sup>。PINK1/Parkin 介导的信号通路在人体内发挥着至关重要的作用, 其如中医理论中的阳气一般, 具有温煦、推动、发散和气化等多重作用。这一信号通路能够做出响应, 启动自噬机制, 从而维护细胞内环境

的稳定。通过这种方式,PINK1/Parkin信号通路显著降低了动脉粥样硬化的发生风险,并减缓了其发展进程,其作用机制与中医理论中阳气的功能有着异曲同工之妙。

若体内阳气不足,机体阴阳失衡,阳不制阴,细胞的自噬能力下降,无法有效清除体内产生病理产物,这些无法被及时清除的有形之阴的产物会在体内逐渐积累,进而形成动脉粥样硬化病理改变。PTEN通过抑制线粒体自噬来加速内皮细胞的凋亡过程,同时,脂质激活的真核起始因子2a(eukaryotic initiation factor 2a, eIF2a)能够抑制Parkin介导的线粒体自噬,进而在动脉粥样硬化中加剧由高脂血症引发的炎症,此外磷酸呋喃酸性簇分选蛋白-2(phosphofurin acidic cluster sorting protein-2, PACS-2)的破坏作用也会抑制线粒体自噬,从而增强动脉粥样硬化中脂质诱导VSMC凋亡<sup>[30]</sup>。这些生物学机制共同作用于机体的不同层面,对动脉粥样硬化的发生、发展产生深远影响。在中医理论中,“阴”代表着物质的、静止的、内守的、下降的、寒凉的等方面,当机体出现“阴”的病理变化时,往往表现为物质代谢的障碍、功能活动的减退或抑制等,这与上述生物学机制中,相关蛋白对线粒体自噬的抑制,以及由此导致的内皮细胞凋亡、炎症和动脉粥样硬化的形成,具有一定的相似和关联性。

## 5 中医药及其复方干预线粒体自噬PINK1/Parkin信号通路在动脉粥样硬化中的研究进展

### 5.1 中药及活性成分

**5.1.1 川陈皮素** 是一种来自柑橘的黄酮类化合物,具有多种生物活性,包括抗氧化、抗炎、降低血糖等作用。川陈皮素通过激活PINK1/Parkin介导的线粒体自噬,消除过度表达的ROS,清除受损的线粒体,减弱NLRP3炎症小体的激活,减少泡沫细胞焦亡的发生,从而预防动脉粥样硬化<sup>[31]</sup>。川陈皮素在减少ROS积累和动脉粥样硬化形成方面展现出显著的效果,具有显著的治疗潜力。

**5.1.2 大黄酸** 能有效减小心肌梗死面积,显著缓解心肌组织的病理形态改变,并降低心肌组织纤维化的程度,有效抑制线粒体分裂,显著提升线

粒体自噬相关蛋白Parkin和PINK1的水平,从而促进线粒体的融合;通过增强线粒体自噬能力,大黄酸明显改善线粒体的损伤状况,进而优化了H9c2心肌细胞的超微结构,从而抑制心肌细胞的凋亡过程<sup>[32]</sup>。动脉粥样硬化块内细胞过度凋亡会促进不稳定斑块的形成,增加斑块破裂和血栓形成的风险,抑制心肌细胞凋亡可能有助于稳定动脉粥样硬化斑块,降低心血管疾病的风险。

**5.1.3 黄芪甲苷** 是从中药黄芪中提取的一种有效成分,也是黄芪皂苷中主要活性成分之一。在缺血性心脏病的治疗中,黄芪甲苷能有效防止心肌纤维化的发生,显著提升心肌的收缩能力,并保护心肌细胞免受缺血和缺氧带来的损伤。黄芪甲苷通过调控PINK1/Parkin途径,能够显著降低缺血性心脏病患者的心肌损伤标志物,如肌酸激酶同工酶(creatin kinase-MB isoenzyme, CK-MB)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)及天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)的水平,有效抑制心肌细胞的凋亡过程,改善线粒体自噬功能,从而对缺血性心脏病发挥治疗作用<sup>[33]</sup>。在动脉粥样硬化的形成过程中,脂质沉积在动脉内膜,逐渐形成斑块,导致动脉壁增厚、变硬,进而使动脉管腔狭窄、堵塞,这种狭窄和堵塞会限制血液流向心脏,从而引发心肌缺血,而黄芪甲苷通过对调控PINK1/Parkin途径及减少炎症因子的形成,这对动脉粥样硬化的防治提供了科学参考。

### 5.2 中药复方

**5.2.1 新加苁蓉菟丝子丸** 是由肉苁蓉、菟丝子、覆盆子、桑寄生、熟地黄、当归、淫羊藿、鸡血藤、香附、菟藟子、枸杞子、泽兰、山药、山茱萸组成,是一种活肾、补血、促进血液循环的中药化合物。新加苁蓉菟丝子丸处理显著增加了线粒体自噬的数量,新加苁蓉菟丝子丸处理也增强了ATP,通过激活体内的PINK1/Parkin信号通路,促进了线粒体自噬,从而有效减轻了线粒体肿胀的程度,并增加了线粒体自噬的数量,抑制了内源性氧化应激损伤和细胞凋亡和ROS水平的增强<sup>[34]</sup>。三者都是动脉粥样硬化的发生发展的重要推动因素,通过调控这些因素,有助于预防和治疗动脉粥样硬化提供新的治疗策略。

**5.2.2 心脉康片** 是由党参、枳实、鳖甲、地龙所

组成的中药复方,且在其中发现了一些具有直接抗动脉粥样硬化作用的化学成分,例如亚油酸,花生四烯酸和雌三醇。心脉康片增加了在线粒体自噬中 PINK1、Parkin、线粒体外膜转位酶 20 (translocase of outer mitochondrial membrane 20, TOMM20) 和 LC3A/BII/I 的水平,并降低了整合体 1 (sequestosome 1, SQSTM1) 与 ROS 水平,且通过 PINK1/Parkin 信号通路促进巨噬细胞线粒体自噬<sup>[35]</sup>。心脉康片中的成分展现出了显著的抗动脉粥样硬化效果,有效缓解了动脉粥样硬化的发生和进展。

**5.2.3 搜风祛痰中药方** 是全蝎、蜈蚣、地龙、水蛭、陈皮、半夏、白术组成的中药复方,具有搜风祛痰,祛瘀通络的功效。搜风祛痰中药方通过有效降低动脉粥样硬化小鼠血清中的总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglycerides, TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 含量并提升高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 的含量,且其与冠心病的风险呈负相关,其水平每上升 1 mg/dL,可使冠心病的发病率降低 2% ~ 3%,并上调 PINK1/Parkin 以及自噬相关蛋白 LC3B-II 的表达量,这表明搜风祛痰中药方通过激活线粒体自噬的 PINK1/Parkin 信号通路,在治疗动脉粥样硬化方面展现出积极的疗效。其显著降低血清中的脂质含量,有效减轻血管内皮下的脂质积聚,从而展现出对血管的显著保护作用<sup>[36-37]</sup>。当血管内皮细胞的功能或其正常结构遭到破坏时,会引发功能障碍及形态变化,这一系列变化会显著加剧机体的炎症反应、促进血栓的形成、增强氧化应激反应以及导致血管收缩等病理过程,持续的血管内皮细胞受损最终会演变成动脉粥样硬化<sup>[38]</sup>。深入探究搜风祛痰中药方影响血管内皮损伤的机制,对于减缓动脉粥样硬化类疾病的进展及降低不良事件的风险具有重要意义。

## 6 总结

本文以阴阳理论为出发点,阴阳人体内不断消长转化,保持平衡状态,人体的各项功能都能够正常运作,生命活动有条不紊地进行,一旦阴阳失衡,就会出现阴阳的偏盛或偏衰的病理变化。阴

阳失衡是动脉粥样硬化形成的关键因素,维护阴阳平衡,对预防和治疗动脉粥样硬化至关重要,PINK1/Parkin 作为线粒体自噬关键信号通路,在动脉粥样硬化中的调控发挥着重要作用,然而,线粒体自噬 PINK1/Parkin 信号通路在动脉粥样硬化中的扮演“双刃剑”的角色,既有益于清除损伤,也可能有不利影响,未来更加需深入研究。通过挖掘相关中医药干预线粒体自噬 PINK1/Parkin 信号通路的相关研究依旧较少,且相关机制和治疗靶点尚未清楚,未来期望通过中医相关理论作为基础,通过现代技术为线粒体自噬的 PINK1/Parkin 及相关通路寻找干预动脉粥样硬化的药物及其潜在治疗靶点,为临床提供新的思路。

## 参 考 文 献 :

- [1] 周杰,熊雁,曹中静. MicroRNA-183-5p 在动脉粥样硬化患者中的表达及其临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(8): 1-6.
- [2] SIRCA T B, MUREŞAN M E, PALLAG A, et al. The role of polyphenols in modulating PON1 activity regarding endothelial dysfunction and atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(5): 2962.
- [3] LEMASTERS J J. Selective mitochondrial autophagy, or mitophagy, as a targeted defense against oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging[J]. *Rejuvenation Res*, 2005, 8(1): 3-5.
- [4] MARKIN A M, KHOTINA V A, ZABUDSKAYA X G, et al. Disturbance of mitochondrial dynamics and mitochondrial therapies in atherosclerosis[J]. *Life (Basel)*, 2021, 11(2): 165.
- [5] 张文静,徐浩群,李冲,等. 基于阴阳学说探讨自噬与缺血性脑卒中相关性[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(10): 147-153.
- [6] 黄珍,门奕年,雷超芳,等. 基于“阴阳相秘”理论探讨肠道微生物对双相情感障碍的影响[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(7): 3388-3391.
- [7] 张宇鹏. 中医阴阳学说探析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(1): 9-12.
- [8] 刘嘉湘,田建辉. 传承中医药学术精华,促进肿瘤学创新发展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2023, 30(11): 944-949.
- [9] 杨颖溪,刘琪,周欢,等. 斑块微环境与中医阴阳学说的关系[J]. 中医杂志, 2020, 61(10): 862-865.
- [10] 金镇雄,唐德志,施杞. 骨折愈合中骨髓间充质干细胞与骨骼肌卫星细胞的阴阳属性[J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(7): 891-896.
- [11] 敖玉涵,苏嘉楠,张明雪,等. 基于“阴阳水火”论心力衰竭合并失眠中医病机及治疗思路[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(3): 69-74.
- [12] 王怡茹,韦婧,刘萍. 冠心病斑块炎症反应与中医阴阳相关性的探讨[J]. 中国医药导报, 2020, 17(32): 128-130.
- [13] VERCELLINO I, SAZANOV L A. The assembly, regulation and

- function of the mitochondrial respiratory chain[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23(2): 141-161.
- [14] VEKIC J, STROMSNES K, MAZZALAI S, et al. Oxidative stress, atherogenic dyslipidemia, and cardiovascular risk[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(11): 2897.
- [15] HERNANSANZ-AGUSTÍN P, ENRÍQUEZ J A. Generation of reactive oxygen species by mitochondria[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(3): 415.
- [16] CHEN Y M, QIN W H, LI L, et al. Mitophagy: critical role in atherosclerosis progression[J]. *DNA Cell Biol*, 2022, 41(10): 851-860.
- [17] WU Y Z, JIANG T, HUA J H, et al. PINK1/parkin-mediated mitophagy in cardiovascular disease: from pathogenesis to novel therapy[J]. *Int J Cardiol*, 2022, 361: 61-69.
- [18] WANG Z T, CHAN S W, ZHAO H, et al. Outlook of PINK1/Parkin signaling in molecular etiology of Parkinson's disease, with insights into *Pink1* knockout models[J]. *Zool Res*, 2023, 44(3): 559-576.
- [19] MA L X, HAN T Y, ZHAN Y A. Mechanism and role of mitophagy in the development of severe infection[J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 88.
- [20] ZIMMERMANN A, MADEO F, DIWAN A, et al. Metabolic control of mitophagy[J]. *Eur J Clin Invest*, 2024, 54(4): e14138.
- [21] TITUS A S, SUNG E A, ZABLOCKI D, et al. Mitophagy for cardioprotection[J]. *Basic Res Cardiol*, 2023, 118(1): 42.
- [22] HE L, ZHOU Q L, HUANG Z, et al. PINK1/parkin-mediated mitophagy promotes apelin-13-induced vascular smooth muscle cell proliferation by AMPK $\alpha$  and exacerbates atherosclerotic lesions[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 8668-8682.
- [23] AJOLABADY A, CHIONG M, LAVANDERO S, et al. Mitophagy in cardiovascular diseases: molecular mechanisms, pathogenesis, and treatment[J]. *Trends Mol Med*, 2022, 28(10): 836-849.
- [24] CHEN Y, DORN G W 2nd. PINK1-phosphorylated mitofusin 2 is a Parkin receptor for culling damaged mitochondria[J]. *Science*, 2013, 340(6131): 471-475.
- [25] KONG D Z, SUN P, LU Y, et al. Yi Mai granule improve energy supply of endothelial cells in atherosclerosis via miRNA-125a-5p regulating mitochondrial autophagy through Pink1-Mfn2-Parkin pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 1): 117114.
- [26] 张宜帆, 周曼丽, 刘培, 等. 从“阳化气, 阴成形”理论浅析冠心病证治机理[J]. *中医药信息*, 2022, 39(7): 45-48.
- [27] 雷萍, 韩晓伟, 徐铭, 等. 从阴阳自和角度探讨灰树花多糖对CIF模型线粒体自噬蛋白PINK1和Parkin的调节效应[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(11): 2597-2600.
- [28] 彭成, 郭滢, 于洋, 等. 基于阴阳理论探讨自噬在卵巢癌中的作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(16): 185-192.
- [29] WANG J H, ZOU J B, SHI Y J, et al. Traditional Chinese medicine and mitophagy: a novel approach for cardiovascular disease management[J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155472.
- [30] ZHOU H, HE L, XU G S, et al. Mitophagy in cardiovascular disease[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 507: 210-218.
- [31] DENG Y D, TU Y L, YANG X S, et al. Anti-atherosclerosis effect of nobiletin via PINK1/Parkin-mediated mitophagy and NLRP3 inflammasome signaling pathway[J]. *J Funct Foods*, 2023, 100: 105369.
- [32] 姚道敏. 大黄酸在心肌细胞损伤中的保护作用及机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2022.
- [33] 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.
- [34] JIN Y, DI-SI D, KE-MING W. XinJiaCongRongTuSiZiWan protects triptolide-induced rats from oxidative stress injury via mitophagy mediated PINK1/Parkin signaling pathway[J]. *Acta Cir Bras*, 2024, 39: e391424.
- [35] CAO Y H, CHEN X, PAN F Q, et al. Xinmaikang-mediated mitophagy attenuates atherosclerosis via the PINK1/Parkin signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2023, 119: 154955.
- [36] 韩艳平. 基于PINK1/Parkin信号通路探讨搜风祛痰中药对动脉粥样硬化ApoE $^{-/-}$ 小鼠自噬的影响[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2022.
- [37] 赵忠平, 刘虎, 盛红专. HDL-C/ApoA1、MCP-1水平与中青年冠心病患者病变程度及炎症反应的相关性[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(16): 49-54.
- [38] 林红丽, 张雪菲, 彭慧, 等. MicroRNA-29a与冠心病心绞痛患者血管内皮损伤及斑块不稳定性的相关性[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(17): 84-88.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 柳岳, 陈杏, 张书萌, 等. 基于“阴阳学说”理论探讨线粒体自噬介导的PINK1/Parkin信号通路在动脉粥样硬化中的调控机制[J]. *中国现代医学杂志*, 2025, 35(9): 70-77.

Cite this article as: LIU Y, CHEN X, ZHANG S M, et al. Role and mechanism of mitochondrial autophagy mediated by the PINK1/Parkin signaling pathway in atherosclerosis based on the theory of Yin-Yang[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2025, 35(9): 70-77.