

基于PINK1/Parkin介导线粒体自噬探讨中医药治疗代谢相关脂肪性肝病研究进展

乐佳蕴, 扈晓宇*

成都中医药大学临床医学院, 四川 成都

收稿日期: 2025年10月29日; 录用日期: 2025年11月28日; 发布日期: 2025年12月10日

摘 要

代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)是一类高发的代谢性疾病, 现已跃居我国肝脏疾病发病率榜首, 其治疗效果仍有待提升。线粒体自噬功能异常与肝脏脂质代谢紊乱存在密切关联, 其中PTEN诱导假定激酶1(pink1)/parkin通路是线粒体自噬调控的经典通路。研究表明, 部分中药单体和复方可通过激活PINK1/Parkin通路, 提升线粒体自噬活性, 改善线粒体功能, 减轻氧化应激和炎症反应从而治疗MAFLD。本研究聚焦于PINK1/Parkin信号通路, 旨在阐明其调控线粒体自噬的具体机制, 为中医药防治MAFLD提供理论依据并提出新思路。

关键词

代谢相关脂肪性肝病, PINK1/Parkin通路, 中医药, 作用机制, 研究进展

Exploration of Research Progress on Traditional Chinese Medicine in Treating Metabolic-Associated Fatty Liver Disease Based on PINK1/Parkin-Mediated Mitophagy

Jiayun Yue, Xiaoyu Hu*

Clinical Medical School, Chengdu University of TCM, Chengdu Sichuan

Received: October 29, 2025; accepted: November 28, 2025; published: December 10, 2025

*通讯作者。

文章引用: 乐佳蕴, 扈晓宇. 基于 PINK1/Parkin 介导线粒体自噬探讨中医药治疗代谢相关脂肪性肝病研究进展[J]. 中医学, 2025, 14(12): 5287-5294. DOI: 10.12677/tcm.2025.1412761

Abstract

Metabolism-associated fatty liver disease (MAFLD), a group of highly prevalent metabolic disorders, has now become the liver disease with the highest incidence rate in China, and its therapeutic efficacy still needs improvement. Abnormal mitophagy is closely associated with hepatic lipid metabolism disorders, and the PINK1/Parkin pathway is a classical pathway regulating mitophagy. Studies have shown that some single herbs and compound formulations of Traditional Chinese Medicine (TCM) can treat MAFLD by activating the PINK1/Parkin pathway, enhancing mitophagy activity, improving mitochondrial function, and reducing oxidative stress and inflammatory responses. This study focuses on the PINK1/Parkin signaling pathway, aiming to elucidate its specific mechanism in regulating mitophagy, thereby providing a theoretical basis and proposing new insights for the prevention and treatment of MAFLD with TCM.

Keywords

Metabolic-Associated Fatty Liver Disease, PINK1/Parkin Pathway, Traditional Chinese Medicine, Mechanism of Action, Research Progress

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

代谢相关脂肪性肝病(metabolic-associated fatty liver disease, MAFLD)属于代谢性肝病范畴,其发病并非由酒精摄入或其他明确肝损伤因素引发。本病以肝脏脂肪变性和脂质沉积为特征的代谢性肝病,主要表现为肝区疼痛、乏力、恶心、呕吐、食欲不振等,常伴肝脾进行性增大,疾病进展可导致肝纤维化、肝硬化甚至肝癌发生,严重降低患者的生活质量,加重社会及家庭负担。全球受到 MAFLD 和/或其并发症影响的人口约占 25% [1],在我国,MAFLD 患病率为 29.2%且处于增长趋势,日益成为我国严峻的公共卫生问题[2]。由于 MAFLD 在病程进展、临床表现、发病机制等方面呈现异质性,使得当前临床上缺乏靶向干预手段。因此,深入研究其发病机制并寻找有效治疗药物具有重要价值。中医药对 MAFLD 的发病机制构建了独具特色的认知框架与理论体系。根据 MAFLD 的临床表现,可将其归入“肝(痞)癖”“胁痛”“积聚”等病证范畴。中医认为其致病因素主要包括饮食失节、劳逸失衡、情志不畅、年老体弱等,其病位在肝,与脾、肾密切相关,核心病机为肝失疏泄,气机不畅,脾失健运,以疏肝健脾、行气活血为主要治法[3] [4]。现已有大量研究证实中医在 MAFLD 的治疗上取得了一定疗效[5],且具有多途径、多靶点综合调控的治疗优势[6]。

MAFLD 的发病进程主要与脂质代谢紊乱、胰岛素抵抗状态密切相关,同时肝脏内大量脂质蓄积所引发的氧化应激反应及脂质过氧化损伤,亦构成其重要病理基础。自噬功能紊乱在上述发病机制中具有重要作用[7]。其中,源性磷酸酶张力蛋白(PTEN)诱导的假定激酶 1 (PINK1)与帕金蛋白(Parkin)构成的信号通路能通过多种机制恢复线粒体功能,并在肝细胞损伤进程中发挥重要的调控作用[8]。本文围绕 PINK1/Parkin 通路介导的线粒体自噬在 MAFLD 中的作用机制,结合中医药防治 MAFLD 的研究进展展开论述,旨在为中药靶向干预 MAFLD 提供多元化的研究思路。

2. 线粒体自噬概述

自噬作为一种高度保守的细胞分解代谢机制, 主要负责将受损或衰老的细胞器转运至溶酶体进行降解, 从而实现细胞内组分的循环利用与更新, 维持细胞完整性和内稳态[9]。自噬根据其作用模式可分为三大类别: 巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬。其中, 线粒体自噬作为巨自噬的一种特异性表现形式, 是细胞针对氧化应激、营养匮乏等外界不利刺激所触发的一种防御性反应机制。通过特异性清除功能异常的线粒体, 有效维持线粒体内环境的稳定。这对于抑制功能失调线粒体的过度蓄积及 ROS 的过量生成具有关键作用。目前普遍认为触发线粒体自噬的关键信号传导通路主要有自噬相关基因(ATGs)、PINK1-Parkin 途径、BCL-2 家族成员 BNIP3/NIX 介导的线粒体自噬等, 其中 PINK1/Parkin 信号通路是线粒体自噬的主要途径[10]。

3. PINK1/Parkin 对线粒体自噬的调控

线粒体自噬受体可划分为泛素依赖性、泛素非依赖性两类[11], 其中 PINK1/Parkin 通路是最经典的信号通路。

PINK1 属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族, 主要位于线粒体。由 5 个部分构成, 分别是 N 端结构域、跨膜区(TMD)、外膜定位信号(OMS)、保持细胞质的激酶结构域(KD)以及参与底物结合的 C 端片段[12]。生理情况下, PINK1 借助 TOM 与线粒体内膜转位酶(TIM)转运至线粒体内膜, 在 TMD 区域被 PINK1/PGAM5 相关菱形样蛋白酶(PARL)切割, 裂解后的 PINK1 逆向易位至细胞质, 经泛素-蛋白酶体系统降解, 在胞质内维持较低水平[13]。

Parkin 作为 E3 泛素连接酶, 结构上包含一个 N 末端泛素样域(UBL)及四个锌指结构域, 即 RING0、RING1、IBR 与 RING2 [14]。其核心功能在于使受损线粒体外膜的蛋白质泛素化, 标记异常线粒体并促使其通过自噬途径清除[15]。生理状态下, Parkin 在细胞质中以自抑制形式存在, 酶活性处于静息状态。

在 MAFLD 的发病机制中, PINK1/Parkin 信号通路调控的线粒体自噬过程起着关键作用, 主要涵盖三个环节: PINK1 启动自噬信号、Parkin 介导信号扩大以及自噬受体的募集与结合[16]。线粒体损伤时, PINK1 经泛素-蛋白酶体系统的降解过程受阻, 在线粒体外膜(OMM)上积累且呈高水平表达, 进而磷酸化 OMM 蛋白上的泛素。Parkin 既可以将这些磷酸化泛素募集至 OMM 并由 PINK1 激活; 也可以直接被 PINK1 磷酸化, 与磷酸化泛素结合而获得活性。活化后的 Parkin 以非共价形式结合并泛素化修饰受损线粒体蛋白, 以此募集自噬受体, 推动自噬囊泡形成, 最终完成自噬降解[17]-[19]。PINK1 与 Parkin 通过这种协同机制共同维持线粒体稳态平衡。

4. PINK1/Parkin 通路在 MAFLD 中的作用

4.1. 氧化应激

氧化应激指的是活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成超过细胞内抗氧化系统的清除能力, 最终导致脂质过氧化、蛋白质变性和 DNA 突变等氧化损伤[20]。在肝脏中, 过量 ROS 可诱导肝细胞脂质过氧化, 产生高细胞毒性的醛类产物, 破坏细胞膜、损伤线粒体功能, 从而加剧脂肪变性及肝细胞损伤, 促进肝纤维化进程[21]。Martín-Fernández 等[22]的研究发现, NASH 评分 ≥ 4 分的患者其脂质过氧化产物水平显著升高, 进一步说明氧化损伤与 MAFLD 的发生发展密切相关。

线粒体作为细胞内 ROS 的主要产生部位, 当其呼吸链功能出现异常时, 会加剧氧化应激程度。在此过程中, 线粒体自噬可有效清除功能障碍的线粒体, 防止 ROS 过度积累, 在缓解肝细胞损伤与死亡中发挥关键作用[23]。该保护机制依赖于 PINK1/Parkin 通路的正常运作: 在氧化应激状态下, 该通路能够识别并清除受损线粒体, 通过限制 ROS 大量产生来维持细胞内部稳态[24]。有研究显示, 在 db/db 小鼠模

型肝脏中 Parkin 与 PINK1 表达下降, 这导致线粒体自噬小体数量减少, 肝脏细胞氧化应激程度随之增加[25]。张志杨[26]的研究进一步指出, 激活小鼠肝细胞中由受损线粒体触发的 PINK1/Parkin 通路并缓解炎症反应, 有助于减轻肝脏氧化损伤。因此, 调控 PINK1/Parkin 信号以降低 ROS 水平, 可能为改善 MAFLD 肝细胞损伤提供潜在策略。

4.2. 改善脂质代谢

脂质代谢紊乱是 MAFLD 的关键病理特征, 表现为肝细胞内甘油三酯(TG)与胆固醇(TC)的过度沉积。研究表明, PINK1/Parkin 通路可通过调控线粒体功能与脂质氧化, 在改善肝细胞脂质代谢中发挥关键作用。

在高脂饮食诱导的 MAFLD 小鼠模型中, 与转入空载体的细胞相比, 经慢病毒载体转染的 HepG2 细胞在游离脂肪酸刺激下出现明显脂滴蓄积, TG 含量上升, PINK1 与 Parkin 蛋白表达降低。槲皮素干预组细胞 TG 水平下降, PINK1 和线粒体蛋白 Frataxin 表达有所增加, 这提示槲皮素可能通过上调 Frataxin, 激活 PINK1-Parkin 通路介导的线粒体自噬, 来维持线粒体稳态, 从而缓解肝脏脂肪变性及脂质代谢异常[27]。此外, 白色脂肪组织中的研究也从侧面佐证了该通路的重要性——蛋白 PNPLA7 被发现可通过与 Parkin 相互作用, 抑制其磷酸化过程, 促进线粒体自噬并阻碍白色脂肪向棕色样表型转化的产热过程; 而敲除 PNPLA7 能抑制 Parkin 的线粒体转位, 减少脂质储存, 这为全面理解 PINK1/Parkin 在机体脂质稳态调节中的作用提供了新的视角[28]。

4.3. 逆转肝纤维化

肝纤维化是 MAFLD 向终末期肝病进展的关键病理阶段, 其核心病理过程涉及肝星状细胞(HSC)的异常活化及细胞外基质的过度沉积。多项研究证实, PINK1/Parkin 信号通路的过度激活是推动 HSC 活化并促进纤维化发生的重要机制之一。

有研究报道, 壬基酚(NP)能够通过激活 Pink1/Parkin 介导的线粒体自噬, 促使 HSC 内脂滴分解, 进而诱导其转化为高表达 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)及胶原蛋白 I(Collagen I)的肌成纤维细胞, 最终加剧肝纤维化进程。在体内外实验中均发现, NP 暴露可显著下调脂滴包被蛋白 Plin5 的表达, 同时使纤维化标志物(α -SMA, Collagen I)和线粒体自噬相关蛋白(Pink1, Parkin, LC3 II)表达上升。在使用 Parkin 抑制剂或敲除 Parkin 基因后, NP 诱导的促纤维化效应被明显抑制[29]。李秀惠等研究表明, 其院内制剂“软肝颗粒”的部分抗肝纤维化作用可能源于调节 Pink1/Parkin 介导的线粒体自噬, 从而减轻肝细胞的炎症反应及氧化应激水平, 并抑制 α -SMA 的释放。上述研究表明 PINK1/Parkin 通路是肝纤维化调控的一个关键节点[30]。

5. 中医药干预 PINK1/Parkin 介导线粒体自噬对 MAFLD 的影响

中医药在 MAFLD 的防治中具有多靶点、多途径的优势且疗效良好。近年研究表明, 中药单体、中药复方和中药提取物能通过调控 PINK1/Parkin 信号通路介导的线粒体自噬过程在干预 MAFLD 中发挥积极作用。

5.1. 中药单体

矢车菊素-3-O-葡萄糖苷(Cyanidin-3-O-glucoside, C3G)是花色苷类化合物中含量最高且生物活性最明确的单体, 常被认为是该类成分的关键功效物质[31]。研究显示, C3G 可减轻高糖高脂饮食导致的胰岛 β 细胞功能损害[32]。在 MAFLD 模型小鼠中, C3G 处理显著抑制了肝脏中的氧化应激反应、NLRP3 炎症小体激活及脂质积累现象, 并全面改善了机体的葡萄糖代谢状况[33]。这些效应可能与其上调

PINK1/Parkin 蛋白表达、促进该通路在线粒体的定位以及增强 PINK1 依赖的线粒体自噬过程相关, 提示 C3G 或可作为 MAFLD 治疗的潜在药物。Liu 等[34]发现槲皮素可以缓解高脂饮食诱导的肥胖小鼠的肝脏脂肪变性、脂质代谢异常及线粒体结构损伤, 这可能与槲皮素促进 Frataxin 蛋白表达, 激活 PINK1/Parkin 通路介导的线粒体自噬相关。Li 等发现[35]橙皮素(Hst)可激活 PINK1/Parkin 信号通路, 从而清除棕榈酸诱导的功能障碍线粒体, 改善线粒体功能, 抑制 NLRP3 炎症小体激活, 进而减轻肝细胞损伤, 为 MAFLD 的防治提供了新思路。

5.2. 中药复方

皂术茵陈方是在经典方剂茵陈蒿汤基础上加用皂角刺与白术而成, 兼具清热利湿、健脾益气及活血化瘀之效。周志佳[36]基于高脂饮食诱导的非酒精性脂肪性肝炎(NASH)大鼠模型研究发现, 该方可通过激活 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬维持线粒体稳态, 改善脂质代谢异常。张旭[37]通过研究肝郁脾虚型胰岛素抵抗肥胖小鼠模型发现, 加味大柴胡汤能激活 PINK1/Parkin 信号通路, 促进线粒体自噬, 恢复线粒体功能, 减轻氧化应激与炎症反应, 最终改善肥胖相关的胰岛素抵抗及代谢异常。脂肝方是周福生教授治疗脂肪肝的经验方, 李蓓蕾[38]的实验表明, 该方可显著减轻 NASH 大鼠肝脏脂肪沉积与脂质堆积, 其作用机制与 PINK1 表达下调, Parkin 表达上调相关, 可以减轻肝脏炎症与肝细胞损伤。孙东琪等[39]发现, 理中汤可显著回升高脂饮食诱导的 NAFLD 大鼠模型中下降的 PINK1、Parkin 与 LC3II 蛋白表达, 提升线粒体自噬水平, 同时与其血脂、转氨酶水平、肝组织炎症及脂肪变性程度成负相关。

5.3. 中药提取物

Corilagin 是一种多酚单宁酸化合物, 广泛存在于龙眼、叶下珠及余甘子等植物中。Zhang 等[40]研究发现, 该成分能够通过激活 Parkin 和 LC3-II 蛋白的表达, 恢复高脂饮食所抑制的线粒体自噬功能。Vutiglabin (VUTI)是源自光甘草定的一种小分子化合物, 通过对氧磷酶 2 (PON2)上调 PINK1/PRKN、BNIP3L 等关键因子的表达激活线粒体自噬, 缓解氧化应激与炎症反应, 对 NASH 发挥积极的代谢调节作用[41]。

6. 讨论与展望

近年研究表明, 线粒体自噬功能失调与神经系统疾病、心血管疾病、肿瘤以及代谢相关性疾病等发病机制密切相关[42]。尤其在 MAFLD 中, 作为能量与脂质代谢核心器官的肝脏, 常出现线粒体结构异常、ROS 过量产生、ATP 合成减少及氧化应激加重等一系列功能紊乱。PINK1/Parkin 通路在清除损伤线粒体、维持细胞能量稳定以及缓解氧化损伤方面发挥着关键作用。本文系统阐述了 PINK1/Parkin 通路在 MAFLD 发病过程中对线粒体自噬的调控机制, 着重分析了中医药通过调控该通路在调节脂质代谢、抑制肝纤维化进展及对抗氧化应激等方面的潜在治疗价值。

目前研究表明, 多种中药单体(如 C3G、槲皮素、橙皮素)、复方(如加味大柴胡汤、皂术茵陈方、脂肝方、理中汤)及提取物(如 Corilagin、Vutiglabin)能够通过上调 PINK1、Parkin 等关键蛋白表达, 增强线粒体自噬活性, 从而显著改善 MAFLD 模型中的代谢紊乱和肝脏病理变化。这些发现不仅从现代分子生物学层面部分揭示了中医药“多成分-多靶点-多通路”的整体调控优势, 也为其临床应用提供了实验依据。然而, 当前研究仍存在局限性。首先, 大多数证据来源于动物模型和细胞实验, 缺乏大规模临床随机对照试验的支持; 其次, 中药复方成分复杂, 其具体活性成分及药效物质基础尚未完全明确, PINK1/Parkin 通路是否为其核心作用靶点仍需进一步验证; 此外, 线粒体自噬与其他细胞过程(如凋亡、炎症小体激活)之间的交互作用在 MAFLD 中的具体调控网络也有待深入解析。

展望未来, 研究应侧重以下几方面: 一是结合基因组学、蛋白组学等高通量技术, 系统筛选中药中特异性调控 PINK1/Parkin 通路的关键活性成分; 二是利用基因敲除或抑制剂等手段在机制层面明确中医药干预线粒体自噬的特异性和必要性; 三是推进基础研究向临床应用转化, 开展设计严谨、多中心、大样本的随机对照试验, 结合中医证候特点, 科学评估中药复方或单体治疗 MAFLD 的有效性与安全性; 四是从系统生物学角度整合多组学数据, 构建“中药成分 - PINK1/Parkin 通路 - 线粒体功能 - 代谢稳态”多维调控网络, 阐释中医药在 MAFLD 治疗中的调节机制, 为中药临床精准应用与理论创新提供支撑。

综上所述, 以 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬为切入点, 不仅深化了对 MAFLD 发病机制的理解, 也为中医药防治该病提供了新的方向和治疗策略。随着研究的不断深入, 中医药有望在代谢性肝病的治疗和整体调节中发挥更重要的作用。

参考文献

- [1] Drescher, H., Weiskirchen, S. and Weiskirchen, R. (2019) Current Status in Testing for Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). *Cells*, **8**, Article 845. <https://doi.org/10.3390/cells8080845>
- [2] Zhou, F., Zhou, J., Wang, W., Zhang, X., Ji, Y., Zhang, P., et al. (2019) Unexpected Rapid Increase in the Burden of NAFLD in China from 2008 to 2018: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatology*, **70**, 1119-1133. <https://doi.org/10.1002/hep.30702>
- [3] 张璐璐, 张建军, 张秀平, 等. 代谢相关脂肪性肝病的中医研究进展[J]. 世界中医药, 2025, 20(5): 860-866.
- [4] 周强, 陶琳, 张声生. 代谢相关脂肪性肝病的中医认识及辨治[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(11): 6380-6384.
- [5] 廖莹莹, 乐滢玉, 莫世聪, 等. 代谢相关脂肪性肝病中西医治疗的研究进展[J]. 中国医药, 2023, 18(11): 1747-1751.
- [6] 赵双梅, 王红, 王素盈, 等. 中医药治疗代谢相关性脂肪性肝病的作用机制及研究进展[J/OL]. 中国实验方剂学杂志: 1-15. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20251529>, 2025-10-28.
- [7] 赵文廷, 卢秉久. 基于“阳化气, 阴成形”与自噬的微观联系探讨代谢相关脂肪性肝病的中医药防治[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(1): 145-147.
- [8] 施雨峰, 卢晨霞, 吕安淇, 等. 中医药调控线粒体自噬防治代谢相关脂肪性肝病机制的研究进展[J]. 天津中医药, 2024, 41(10): 1354-1360.
- [9] 潘萌, 史晓燕. 线粒体自噬在肝脏相关疾病发生发展中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(2): 413-418.
- [10] 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.
- [11] Terešák, P., Lapao, A., Subic, N., Boya, P., Elazar, Z. and Simonsen, A. (2021) Regulation of PRKN-Independent Mitophagy. *Autophagy*, **18**, 24-39. <https://doi.org/10.1080/15548627.2021.1888244>
- [12] Whiten, D.R., Cox, D. and Sue, C.M. (2021) PINK1 Signalling in Neurodegenerative Disease. *Essays in Biochemistry*, **65**, 913-923. <https://doi.org/10.1042/ebc20210036>
- [13] Sekine, S., Wang, C., Sideris, D.P., Bunker, E., Zhang, Z. and Youle, R.J. (2019) Reciprocal Roles of Tom7 and OMA1 during Mitochondrial Import and Activation of Pink1. *Molecular Cell*, **73**, 1028-1043.e5. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.01.002>
- [14] Seirafi, M., Kozlov, G. and Gehring, K. (2015) Parkin Structure and Function. *The FEBS Journal*, **282**, 2076-2088. <https://doi.org/10.1111/febs.13249>
- [15] Shires, S.E., Kitsis, R.N. and Gustafsson, Å.B. (2017) Beyond Mitophagy. *Circulation Research*, **120**, 1234-1236. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.310179>
- [16] 李瑞萌, 赵进, 刘岩. PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2019, 35(10): 1072-1079.
- [17] Kane, L.A., Lazarou, M., Fogel, A.I., Li, Y., Yamano, K., Sarraf, S.A., et al. (2014) PINK1 Phosphorylates Ubiquitin to Activate Parkin E3 Ubiquitin Ligase Activity. *Journal of Cell Biology*, **205**, 143-153. <https://doi.org/10.1083/jcb.201402104>
- [18] Harper, J.W., Ordureau, A. and Heo, J. (2018) Building and Decoding Ubiquitin Chains for Mitophagy. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **19**, 93-108. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.129>
- [19] Condos, T.E., Dunkerley, K.M., Freeman, E.A., Barber, K.R., Aguirre, J.D., Chaugule, V.K., et al. (2018) Synergistic

- Recruitment of Ubch7~Ub and Phosphorylated Ubl Domain Triggers Parkin Activation. *The EMBO Journal*, **37**, e100014. <https://doi.org/10.15252/embj.2018100014>
- [20] Migdal, C. and Serres, M. (2011) Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *Médecine*, **27**, 405-412. <https://doi.org/10.1051/medsci/2011274017>
- [21] 李含雪, 任秋月, 赵一冰, 等. 中药治疗 2 型糖尿病合并代谢功能障碍相关脂肪性肝病研究进展[J/OL]. 中国中医药信息杂志: 1-12. <https://link.cnki.net/urlid/11.3519.R.20250912.1127.003>, 2025-09-12.
- [22] Martín-Fernández, M., Arroyo, V., Carnicero, C., Sigüenza, R., Busta, R., Mora, N., *et al.* (2022) Role of Oxidative Stress and Lipid Peroxidation in the Pathophysiology of NAFLD. *Antioxidants*, **11**, Article 2217. <https://doi.org/10.3390/antiox11112217>
- [23] Grattagliano, I., Russmann, S., Diogo, C., Bonfrate, L., J. Oliveira, P., Q.-H. Wang, D., *et al.* (2011) Mitochondria in Chronic Liver Disease. *Current Drug Targets*, **12**, 879-893. <https://doi.org/10.2174/138945011795528877>
- [24] Liu, X., Hussain, R., Mehmood, K., Tang, Z., Zhang, H. and Li, Y. (2022) Mitochondrial-Endoplasmic Reticulum Communication-Mediated Oxidative Stress and Autophagy. *BioMed Research International*, **2022**, Article ID: 6459585. <https://doi.org/10.1155/2022/6459585>
- [25] Zhou, P., Xie, W., Meng, X., Zhai, Y., Dong, X., Zhang, X., *et al.* (2019) Notoginsenoside R1 Ameliorates Diabetic Retinopathy through PINK1-Dependent Activation of Mitophagy. *Cells*, **8**, Article 213. <https://doi.org/10.3390/cells8030213>
- [26] 张志杨. 活性多肽保护肝脏的作用与机制研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广东药科大学, 2020.
- [27] 刘佩意. 槲皮素对肝脂肪变性中线粒体稳态与自噬的调控及 Frataxin 的介导机制[D]: [博士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2018.
- [28] Ji, X., Zhang, X., Zhang, T., Xue, Y., He, M., Li, C., *et al.* (2025) PNPLA7 Mediates Parkin-Mitochondrial Recruitment in Adipose Tissue for Mitophagy and Inhibits Browning. *Nature Communications*, **16**, Article No. 6651. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-61904-w>
- [29] Li, F., Yu, J., Wang, S., Yang, X., Yao, H., Pan, K., *et al.* (2025) Mechanistic Study on Nonylphenol-Induced Liver Fibrosis via PINK1/Parkin-Mediated Mitophagy and Lipid Droplet Degradation in Hepatic Stellate Cells. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **305**, Article 119206. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2025.119206>
- [30] Xing, Y., Zhong, W., Peng, D., Han, Z., Zeng, H., Wang, Y., *et al.* (2023) Chinese Herbal Formula Ruangan Granule Enhances the Efficacy of Entecavir to Reverse Advanced Liver Fibrosis/Early Cirrhosis in Patients with Chronic HBV Infection: A Multicenter, Randomized Clinical Trial. *Pharmacological Research*, **190**, Article 106737. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106737>
- [31] 刘莉娜, 付芳, 罗昕妍, 等. 矢车菊素-3-O-葡萄糖苷通过抑制自噬促进白色脂肪细胞棕色化[J]. 南昌大学学报(医学版), 2025, 65(1): 26-30+107.
- [32] 马存花, 高静. 基于 HGF/c-Met 通路探究矢车菊素-3-O-葡萄糖苷改善高糖高脂诱导胰岛 β 细胞损伤的机制[J]. 现代药物与临床, 2024, 39(1): 1-7.
- [33] Li, X., Shi, Z., Zhu, Y., Shen, T., Wang, H., Shui, G., *et al.* (2020) Cyanidin-3-o-Glucoside Improves Non-Alcoholic Fatty Liver Disease by Promoting PINK1-Mediated Mitophagy in Mice. *British Journal of Pharmacology*, **177**, 3591-3607. <https://doi.org/10.1111/bph.15083>
- [34] Liu, P., Lin, H., Xu, Y., Zhou, F., Wang, J., Liu, J., *et al.* (2018) Frataxin-Mediated PINK1-Parkin-Dependent Mitophagy in Hepatic Steatosis: The Protective Effects of Quercetin. *Molecular Nutrition & Food Research*, **62**, e1800164. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201800164>
- [35] Li, W., Cai, Z., Schindler, F., Afjeji-Sadat, L., Montsch, B., Heffeter, P., *et al.* (2024) Elevated PINK1/Parkin-Dependent Mitophagy and Boosted Mitochondrial Function Mediate Protection of HepG2 Cells from Excess Palmitic Acid by Hesperetin. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **72**, 13039-13053. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c09132>
- [36] 周志佳. 基于线粒体自噬 PINK1/Parkin 信号通路探讨皂苷茵陈方治疗大鼠非酒精性脂肪性肝炎的作用机制[D]: [硕士学位论文]. 厦门: 厦门大学, 2021.
- [37] 张旭. 基于 PINK1/Parkin 信号通路研究加味大柴胡汤调节线粒体自噬改善胰岛素抵抗肥胖的作用机制[D]: [博士学位论文]. 成都: 成都中医药大学, 2020.
- [38] 李蓓蕾. PINK/Parkin 介导 NASH 肝细胞线粒体选择性自噬机制及脂肝方的干预效应[D]: [硕士学位论文]. 南宁: 广西中医药大学, 2018.
- [39] 孙东琪, 周晓玲, 吴腾, 等. 理中汤通过调控线粒体自噬改善非酒精性脂肪性肝病的作用机制研究[J]. 海南医学院学报, 2023, 29(21): 1614-1619.
- [40] Zhang, R., Chu, K., Zhao, N., Wu, J., Ma, L., Zhu, C., *et al.* (2020) Corilagin Alleviates Nonalcoholic Fatty Liver Disease

- in High-Fat Diet-Induced C57BL/6 Mice by Ameliorating Oxidative Stress and Restoring Autophagic Flux. *Frontiers in Pharmacology*, **10**, Article No. 1693. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01693>
- [41] Shin, G., Lee, H.M., Kim, N., Hur, J., Yoo, S., Park, Y.S., *et al.* (2024) Paraoxonase-2 Agonist Vutiglabridin Promotes Autophagy Activation and Mitochondrial Function to Alleviate Non-Alcoholic Steatohepatitis. *British Journal of Pharmacology*, **181**, 3717-3742. <https://doi.org/10.1111/bph.16438>
- [42] Lu, Y., Li, Z., Zhang, S., Zhang, T., Liu, Y. and Zhang, L. (2023) Cellular Mitophagy: Mechanism, Roles in Diseases and Small Molecule Pharmacological Regulation. *Theranostics*, **13**, 736-766. <https://doi.org/10.7150/thno.79876>