

基于 PINK1/Parkin 信号通路探讨参苓白术散对扩张型心肌病小鼠心肌线粒体自噬的影响

芮浩森^{1,2}, 刘舜禹¹, 曾垂义^{1*}, 常红波²

(1. 河南中医药大学第二附属医院心病科, 河南 郑州 450000; 2. 河南中医药大学第二临床医学院, 河南 郑州 450000)

摘要: 目的 探讨参苓白术散对扩张型心肌病小鼠心肌线粒体自噬的影响。方法 膜内注射 5 mg/kg 阿霉素建立扩张型心肌病小鼠模型, 随机分为模型组, 参苓白术散低、高剂量组 (12、24 mg/kg), 卡托普利 (20.25 mg/kg) 组及高剂量参苓白术散+3-MA (自噬抑制剂, 30 mg/kg) 组, 另取 10 只小鼠作为对照组, 注射等体积生理盐水。给药 4 周后, 检测心脏指标 (LVFS、LVEF); 检测血清三磷酸腺苷 (ATP)、脑钠素 (BNP) 水平; 观察心肌组织病理形态及超微结构; qRT-PCR 法检测心肌组织 *p62*、*Beclin1* mRNA 表达; Western blot 法检测心肌组织 PINK1、Parkin 蛋白表达。结果 与对照组比较, 模型组小鼠 LVEF、LVFS、ATP 水平, *Beclin1* mRNA 及 PINK1、Parkin 蛋白表达降低 ($P < 0.01$), BNP 水平、*p62* mRNA 表达升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 参苓白术散各剂量组及卡托普利组 LVEF、LVFS、ATP 水平, *Beclin1* mRNA 及 PINK1、Parkin 蛋白表达升高 ($P < 0.01$), BNP 水平、*p62* mRNA 表达降低 ($P < 0.01$); 与参苓白术散高剂量组比较, 高剂量参苓白术散+3-MA 组 LVEF、LVFS、ATP 水平, *Beclin1* mRNA 及 PINK1、Parkin 蛋白表达降低 ($P < 0.01$), BNP 水平、*p62* mRNA 表达升高 ($P < 0.01$)。结论 参苓白术散通过激活 PINK1/Parkin 信号通路来促进扩张型心肌病小鼠心肌线粒体自噬, 改善心功能。

关键词: 参苓白术散; 扩张型心肌病; 线粒体; 自噬; PINK1/Parkin 信号通路

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)05-1688-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.05.038

扩张型心肌病是全球最常见的心肌病之一, 可导致左心室收缩功能障碍, 是心力衰竭的主要原因^[1], 目前该疾病尚无特效药, 尽管其治疗取得了进展, 但存在心率减慢、血压降低等问题^[2], 因此开发有效的治疗药物尤为重要。自噬是一个高度保守的细胞回收过程, 在心血管疾病的病理过程中起着至关重要的作用, 其水平降低可严重影响心肌细胞耐受环境压力的能力, 从而导致心肌细胞内部环境紊乱并诱导其程序性死亡。既往研究表明, 自噬在扩张型心肌病发病机制中发挥重要作用^[3-4], PTEN 诱导假定激酶 1 (PTEN-induced kinase 1, PINK1)/帕金蛋白 (Parkin) 通路是线粒体自噬的关键调节通路, 当线粒体受损时内膜去极化, 外膜上具有激酶活性的 PINK1, 将 Parkin 募集到线粒体表面, 激活线粒体自噬^[5]。先前研究表明, 促进 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬可预防心肌线

粒体功能障碍, 并改善心力衰竭引发的心脏功能损伤, 提示 PINK1/Parkin 信号通路介导的线粒体自噬可能影响扩张型心肌病的发展^[6]。参苓白术散是一种中药复方制剂, 对脂多糖诱导心脏损伤具有显著的保护作用, 可维持心肌功能^[7], 但其在扩张型心肌病中研究很少。本研究建立扩张型心肌病小鼠模型, 旨在探索参苓白术散对本病的疗效, 期为相关临床应用提供参考依据。

1 材料

1.1 动物 BALB/c 雄性小鼠, 体质量 18~25 g, 7 周龄, 由安徽医科大学提供 [实验动物生产许可证号 SCXK (皖) 2022-001], 均饲养于河南省中医院 [实验动物使用许可证号 SYXK (豫) 2021-0018], 饲养于不含特定病原体的箱笼中, 环境温度 (22±2)℃, 相对湿度 50%±10%, 自由饮食, 12 h/12 h 光照/黑暗循环。动物实验经河南省中医院实

收稿日期: 2025-10-11

基金项目: 河南省卫生健康委国家中医临床研究基地科研专项 (2021JDZX2001, 2021JDZX2023); 河南省中医药拔尖人才培养项目 (豫卫中医函 [2021] 15 号); 河南省自然科学基金 (252300420625)

作者简介: 芮浩森 (1979—), 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向为中西医结合防治心血管疾病。E-mail: February0940@163.com

* 通信作者: 曾垂义 (1975—), 男, 硕士, 主任医师, 研究方向为中医药防治心血管疾病。E-mail: yizchui@163.com

验动物伦理委员会批准 [伦审第 (20240075) 号]。

1.2 药物与试剂 参苓白术散组方药材参照《方剂学》，即薏苡仁 9 g (批号 20230105)、甘草 10 g (批号 20230712)、莲子 9 g (批号 202309221)、山药 15 g (批号 20230715)、白扁豆 12 g (批号 20230502)、砂仁 6 g (批号 20230407)、桔梗 6 g (批号 20230406)、白术 15 g (批号 20231114)、茯苓 15 g (批号 20230619)、人参 15 g (批号 20230402)，均由河南省中医院提供，上述饮片 (总质量 112 g) 加入 8 倍量水浸泡 30 min，大火煮沸后转文火慢煎 30 min，纱布过滤取汁，药渣再加入 6 倍量水煎煮，过滤，合并 2 次煎液，水浴浓缩至质量浓度为 2.94 g/mL，4 ℃ 保存。卡托普利 [齐一生物科技 (上海) 有限公司，批号 20240118]；自噬抑制剂-3-MA (美国 Sigma 公司，批号 20240621)；阿霉素 [翌圣生物科技 (上海) 股份有限公司，批号 20240913]；三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 检测试剂盒 (南京建成生物工程研究所有限公司，批号 20241102)；脑钠素 (B-type natriuretic peptide, BNP) (上海晖科生物科技有限公司，批号 20240327)；PINK1、Parkin 抗体 (英国 Abcam 公司，批号 20240105、20240523)。

1.3 仪器 Acuson Cypress 动物超声心动仪 (美国西门子医疗系统公司)；51119000 FC 酶标仪 [赛默飞世尔 (上海) 仪器有限公司]；JEM-1400 透射电镜 (日本电子株式会社)。

2 方法

2.1 造模、分组与给药 随机选取 10 只小鼠作为对照组，剩余小鼠通过腹腔内注射 5 mg/kg 阿霉素建立扩张型心肌病模型，每周 1 次，持续 4 周，累积剂量为 20 mg/kg；对照组小鼠注射给予等量生理盐水，持续 4 周，随后进行超声心动图检查，当 2 组小鼠左室短轴缩短率 (left ventricular fractional shortening, LVFS)、左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 存在差异时，表明模型构建成功^[8]。将 50 只造模成功的小鼠随机分为模型组，参苓白术散低、高剂量组 (灌胃，12、24 mg/kg)^[9]，卡托普利组 (灌胃，20.25 mg/kg)^[10] 和高剂量参苓白术散 (灌胃，24 mg/kg) + 3-MA (自噬抑制剂，注射，30 mg/kg) 组^[11]，对照组和模型组小鼠灌胃给予等量生理盐水，每天 1 次，持续 4 周。

2.2 心脏指标检测 给药 4 周后麻醉小鼠，仰卧

位固定，脱除胸部毛发，采用 30 MHz 换能器由二维超声进行 M 型超声心动图检查，测量 LVEF、LVFS。

2.3 血清 ATP、BNP 水平检测 钝性分离小鼠皮肤与皮下组织，充分暴露颈静脉，缓慢抽取血液至离心管中，室温静置，4 ℃、4 900 r/min 离心，取血清。在 ATP、BNP 抗体酶标板中加入血清，室温下置于摇床上孵育，洗涤后加入酶标抗体、底物、显色剂等，终止反应后在 450 nm 波长处测定吸光度，计算 ATP、BNP 水平。

2.4 心肌组织病理形态观察 小鼠麻醉后颈椎脱位处死，迅速取出心脏，横切，一部分以 10% 甲醛固定，石蜡包埋切片，二甲苯脱蜡，梯度乙醇水化，室温苏木精染色，去除漂浮色，伊红染料复染，经乙醇浸泡、脱水后密封于中性胶中，在显微镜下观察并拍照。

2.5 心肌组织超微结构观察 将小鼠心肌组织在 4 ℃ 下用含 2.5% 磷酸盐缓冲液的戊二醛、四氧化锇固定，梯度乙醇浸泡，脱水，包埋，切片，乙酸铀酰和柠檬酸铅染色，在显微镜下观察并拍照。

2.6 qRT-PCR 法检测心肌组织 *p62*、*Beclin1* mRNA 表达 取部分小鼠心肌组织，匀浆，Trizol 法提取总 RNA，逆转录成 cDNA，以 SYBR green 为荧光探针，qRT-PCR 检测自噬蛋白 *p62*、*Beclin1* mRNA 表达，以 β -actin 为内参，采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算目的基因相对表达量。引物由生工生物工程 (上海) 股份有限公司合成，序列见表 1。

表 1 引物序列

基因	序列 (5'→3')	长度/bp
<i>p62</i>	正向 TGTGGTGGAACTCGCTATAAGT	221
	反向 AAAGGGGTTGGGAAAGATGAG	
<i>Beclin1</i>	正向 GTCTAAGCGCTCCAGCAGCAC	149
	反向 CGCCTGGGCTGTGGTAAGTAA	
β -actin	正向 GGTTCATCACCATTTGGCAA	113
	反向 AGAGTTGAAGGTAGTTTCCTGGA	

2.7 Western blot 法检测心肌组织 PINK1、Parkin 蛋白表达 从小鼠心肌组织匀浆中提取蛋白，测定浓度，8%~12% 十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶分离，转移到聚乙烯膜上，5% 脱脂牛奶封闭，加入 PINK1、Parkin 一抗，4 ℃ 孵育过夜，再加入二抗，孵育 1 h，采用化学发光法 (ECL) 进行显影，ImageJ 软件分析蛋白条带灰度值。

2.8 统计学分析 通过 SPSS 27.0 软件进行处理，计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，多组间比较采用单因素

方差分析, 两两比较采用 SNK-*q* 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 参苓白术散对扩张型心肌病小鼠 LVEF、LVFS 的影响 与对照组比较, 模型组 LVEF、LVFS 降低 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 参苓白术散各剂量组及卡托普利组 LVEF、LVFS 升高 ($P < 0.01$); 与参苓白术散低剂量组比较, 参苓白术散高剂量组与卡托普利组 LVEF、LVFS 升高 ($P < 0.01$); 参苓白术散高剂量组与卡托普利组无明显差异 ($P > 0.05$); 与参苓白术散高剂量组比较, 高剂量参苓白术散+3-MA 组 LVEF、LVFS 水平降低 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 参苓白术散对小鼠 LVEF、LVFS 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	LVEF/%	LVFS/%
对照组	79.05±7.97	34.02±3.44
模型组	35.47±3.61**	14.21±1.45**
参苓白术散低剂量组	46.17±4.67###	22.12±2.26###
参苓白术散高剂量组	69.06±6.97### $\Delta\Delta$	31.24±3.20### $\Delta\Delta$
卡托普利组	70.24±7.11### $\Delta\Delta$	32.11±3.29### $\Delta\Delta$
高剂量参苓白术散+3-MA 组	46.04±4.65 $\Delta\Delta$	21.55±2.21 $\Delta\Delta$

注: 与对照组比较, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, ### $P < 0.01$; 与参苓白术散低剂量组比较, $\Delta\Delta$ $P < 0.01$; 与参苓白术散高剂量组比较, $\Delta\Delta$ $P < 0.01$ 。

3.2 参苓白术散对扩张型心肌病小鼠血清 ATP、BNP 水平的影响 与对照组比较, 模型组小鼠血清 ATP 水平降低 ($P < 0.01$), BNP 水平升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 参苓白术散各剂量组与卡托普利组血清 ATP 水平升高 ($P < 0.01$), BNP 水

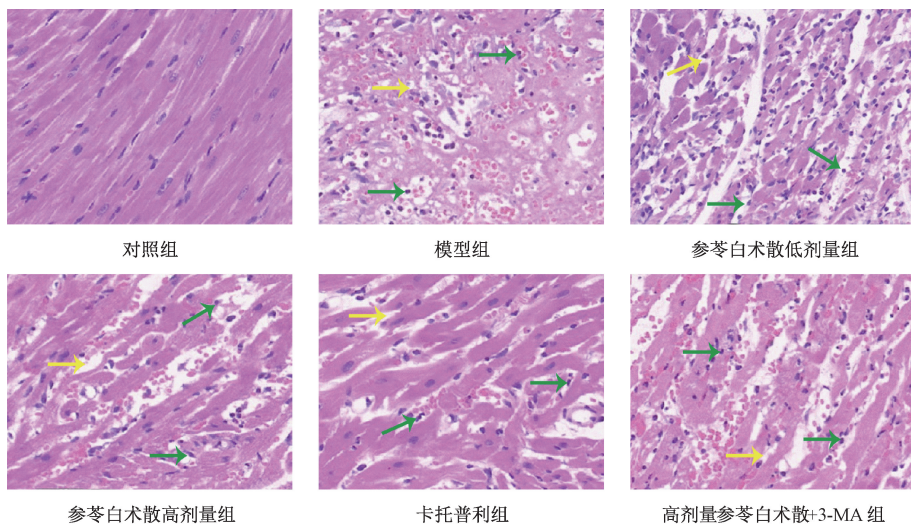
平降低 ($P < 0.01$); 与参苓白术散低剂量组比较, 参苓白术散高剂量组与卡托普利组血清 ATP 水平升高 ($P < 0.01$), BNP 水平降低 ($P < 0.01$); 参苓白术散高剂量组与卡托普利组无明显差异 ($P > 0.05$); 与参苓白术散高剂量组比较, 高剂量参苓白术散+3-MA 组血清 ATP 水平降低 ($P < 0.01$), BNP 水平升高 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 参苓白术散对扩张型心肌病小鼠血清 ATP、BNP 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	ATP/(nmol·L ⁻¹)	BNP/(pg·mL ⁻¹)
对照组	2 141.35±218.52	123.02±12.44
模型组	805.34±81.22**	355.74±35.94**
参苓白术散低剂量组	1 245.34±125.77###	204.37±20.64###
参苓白术散高剂量组	2 034.25±204.53### $\Delta\Delta$	140.27±14.11### $\Delta\Delta$
卡托普利组	2 089.67±209.84### $\Delta\Delta$	138.24±13.96### $\Delta\Delta$
高剂量参苓白术散+3-MA 组	1 228.62±122.97 $\Delta\Delta$	211.34±21.31 $\Delta\Delta$

注: 与对照组比较, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, ### $P < 0.01$; 与参苓白术散低剂量组比较, $\Delta\Delta$ $P < 0.01$; 与参苓白术散高剂量组比较, $\Delta\Delta$ $P < 0.01$ 。

3.3 参苓白术散对扩张型心肌病小鼠心肌组织病理形态的影响 对照组小鼠心肌组织有序排列, 细胞核染色均匀; 模型组小鼠心肌组织排列紊乱, 细胞核固缩, 纤维化显著, 有空泡、水肿发生; 参苓白术散、卡托普利干预后小鼠心肌组织细胞核固缩改善, 空泡、水肿不显著, 细胞排列逐渐有序, 以参苓白术散高剂量组与卡托普利组更明显; 高剂量参苓白术散+3-MA 组小鼠心肌组织病理学接近参苓白术散低剂量组, 但细胞核固缩、碎裂更严重, 见图 1。



注: 黄色箭头指示空泡, 绿色箭头指示细胞核固缩。

图 1 参苓白术散对扩张型心肌病小鼠心肌组织病理形态的影响 (HE 染色, $\times 200$)

3.4 参苓白术散对扩张型心肌病小鼠心肌组织超微结构的影响 对照组小鼠线粒体呈椭圆形，纤维肌膜完整，结构清晰；模型组小鼠线粒体排列紊乱，肌原纤维破碎，肌节杂乱，边界模糊不清；参苓白术散、卡托普利干预后小鼠线粒体空泡化减

少，排列逐渐规则有序，以参苓白术散高剂量组与卡托普利组更明显；高剂量参苓白术散+3-MA组小鼠肌原纤维排列略整齐，线粒体呈现不规则肿胀，见图2。

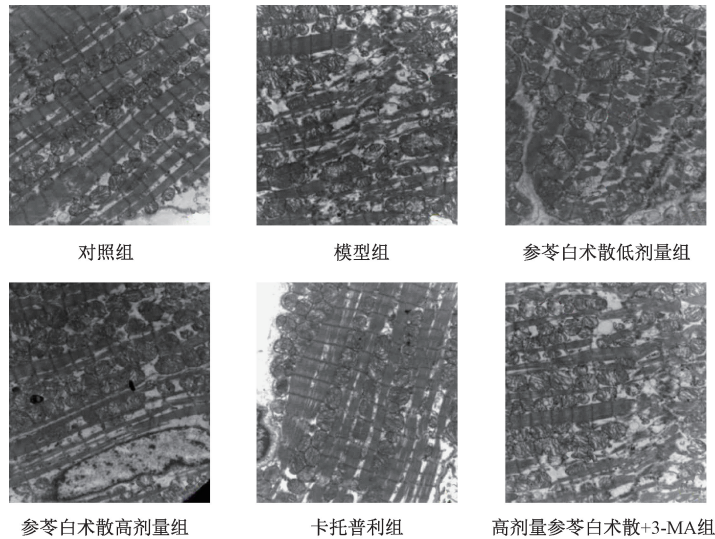


图2 参苓白术散对扩张型心肌病小鼠心肌组织超微结构的影响 (透射电镜, ×8 000)

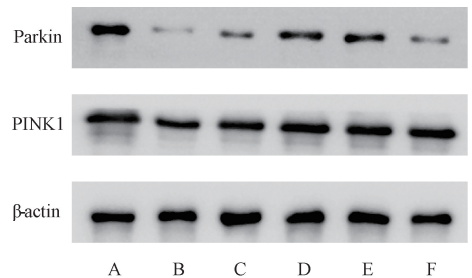
3.5 参苓白术散对扩张型心肌病小鼠心肌组织 p62、Beclin1 mRNA 表达的影响 与对照组比较，模型组小鼠心肌组织 Beclin1 mRNA 表达降低 ($P < 0.01$)，p62 mRNA 表达升高 ($P < 0.01$)；与模型组比较，参苓白术散各剂量组与卡托普利组小鼠心肌组织 Beclin1 mRNA 表达升高 ($P < 0.01$)，p62 mRNA 表达降低 ($P < 0.01$)；与参苓白术散低剂量组比较，参苓白术散高剂量组与卡托普利组小鼠心肌组织 Beclin1 mRNA 表达升高 ($P < 0.01$)，p62 mRNA 表达降低 ($P < 0.01$)；参苓白术散高剂量组与卡托普利组无明显差异 ($P > 0.05$)；与参苓白术散高剂量组比较，高剂量参苓白术散+3-MA组小鼠心肌组织 Beclin1 mRNA 表达降低 ($P < 0.01$)，p62 mRNA 表达升高 ($P < 0.01$)，见表4。

表4 参苓白术散对扩张型心肌病小鼠心肌组织 p62、Beclin1 mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	p62	Beclin1
对照组	1.08±0.12	0.95±0.10
模型组	2.45±0.26**	0.24±0.04**
参苓白术散低剂量组	1.88±0.20##	0.55±0.07##
参苓白术散高剂量组	1.24±0.14###△△	0.86±0.09###△△
卡托普利组	1.12±0.13###△△	0.91±0.10###△△
高剂量参苓白术散+3-MA组	1.79±0.19▲▲	0.52±0.07▲▲

注：与对照组比较，** $P < 0.01$ ；与模型组比较，## $P < 0.01$ ；与参苓白术散低剂量组比较，△△ $P < 0.01$ ；与参苓白术散高剂量组比较，▲▲ $P < 0.01$ 。

3.6 参苓白术散对扩张型心肌病小鼠心肌组织 PINK1、Parkin 蛋白表达的影响 与对照组比较，模型组小鼠心肌组织 PINK1、Parkin 蛋白表达降低 ($P < 0.01$)；与模型组比较，参苓白术散各剂量组与卡托普利组小鼠心肌组织 PINK1、Parkin 蛋白表达升高 ($P < 0.01$)；与参苓白术散低剂量组比较，参苓白术散高剂量组与卡托普利组小鼠心肌组织 PINK1、Parkin 蛋白表达升高 ($P < 0.01$)；参苓白术散高剂量组与卡托普利组无明显差异 ($P > 0.05$)；与参苓白术散高剂量组比较，高剂量参苓白术散+3-MA组小鼠心肌组织 PINK1、Parkin 蛋白表达降低 ($P < 0.01$)，见图3、表5。



注：A为对照组，B为模型组，C~D分别为参苓白术散低、高剂量组，E为卡托普利组，F为高剂量参苓白术散+3-MA组。

图3 各组小鼠心肌组织 PINK1、Parkin 蛋白条带

4 讨论

扩张型心肌病是引起终末期心力衰竭的主要原

表 5 参苓白术散对扩张型心肌病小鼠心肌组织 PINK1、Parkin 蛋白表达的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	PINK1/ β -actin	Parkin/ β -actin
对照组	1.28 \pm 0.13	1.11 \pm 0.12
模型组	0.44 \pm 0.05**	0.18 \pm 0.03**
参苓白术散低剂量组	0.71 \pm 0.08##	0.37 \pm 0.04##
参苓白术散高剂量组	1.05 \pm 0.11## $\Delta\Delta$	0.72 \pm 0.08## $\Delta\Delta$
卡托普利组	1.09 \pm 0.11## $\Delta\Delta$	0.69 \pm 0.07## $\Delta\Delta$
高剂量参苓白术散+3-MA 组	0.75 \pm 0.08 $\Delta\Delta$	0.41 \pm 0.05 $\Delta\Delta$

注:与对照组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,## $P<0.01$;与参苓白术散低剂量组比较, $\Delta\Delta P<0.01$;与参苓白术散高剂量组比较, $\Delta\Delta P<0.01$ 。

因,世界卫生组织将其定义为一种严重心脏病,其引发的心律失常、心力衰竭等并发症会导致患者死亡率明显升高。尽管近年来该疾病的治疗取得了一定进展,但其预后仍然很差^[12],因此需要寻求新的治疗方案。

阿霉素属于蒽环类药物,是治疗乳腺癌、血液系统癌症等多种恶性肿瘤最常用的化疗药物之一,但临床上会引起累积性、剂量依赖性的心脏毒性,其特征是LVEF降低甚至发生心力衰竭,限制了其使用。越来越多的研究表明,阿霉素诱导的心脏病理与扩张型心肌病相似,常被用于建立扩张型心肌病动物模型^[13-14]。本研究结果显示,小鼠腹腔注射阿霉素后心功能受损,提示扩张型心肌病小鼠模型建立成功,但其确切机制尚不清楚。心肌中含有丰富的线粒体以维持生理功能,心肌细胞可通过线粒体合成、自噬等各种生物过程来维持线粒体稳态,但在病理条件下受损的线粒体积聚在细胞内外,可导致能量缺乏,引发心功能障碍。线粒体自噬是线粒体的一种选择性自噬,通过去除受损的线粒体来在线粒体质量控制、细胞存活中起关键作用,其失调与心血管疾病的病理生理学有关^[15-16]。研究表明,阿霉素在自噬调节中发挥作用时线粒体是最先受到攻击的部位,其损伤会影响细胞内能量代谢稳态,从而异常调节自噬,影响心肌细胞功能^[17-18];本研究发现,阿霉素诱导的心肌病中ATP水平降低,线粒体超微结构损伤,自噬标志蛋白Beclin1表达降低,p62表达升高,提示阿霉素可导致线粒体自噬异常,参与扩张型心肌病发展。参苓白术散由多种中药组成,包括人参、甘草等,具有较强的抗炎、抗氧化活性^[19]及保护心脏作用^[7],本研究发现,参苓白术散干预后小鼠心功能障碍及重构情况改善,自噬水平提高,保护了心肌超微结构,减少线粒体损伤,提示它可能在治

疗扩张型心肌病中发挥保护作用,其机制涉及线粒体自噬。

PINK1/Parkin信号通路是经典的自噬通路,两者相互作用以调节线粒体自噬、维持线粒体质量,当线粒体受损时其内膜电位降低,在线粒体外膜上积累PINK1,通过磷酸化其泛素样结构域来激活Parkin,促进线粒体外膜蛋白的泛素化及自噬蛋白之间的相互作用,导致线粒体自噬^[20-21]。既往研究表明,PINK1/Parkin信号通路增强线粒体自噬时,可减轻高葡萄糖诱导H9C2细胞损伤,抑制心肌细胞凋亡,缓解心肌缺血/再灌注损伤^[22]。王冰等^[23]研究表明,抗纤益心方通过上调PINK1、Parkin蛋白表达,促进线粒体自噬,从而保护扩张型心肌病心脏免受损伤;本研究结果显示,阿霉素可诱导心肌病小鼠心肌组织PINK1、Parkin蛋白表达下调,自噬水平受限,导致小鼠心脏受损,提示抑制PINK1/Parkin信号通路可能通过阻止线粒体自噬参与扩张型心肌病发展,而经参苓白术散干预后PINK1、Parkin蛋白表达被激活,自噬水平升高,线粒体结构改善,心肌损伤减轻,推测参苓白术散在扩张型心肌病中可能发挥心脏保护作用,其机制可能与上调PINK1/Parkin通路、促进线粒体自噬有关。最后,本实验引入自噬抑制剂进行验证,结果显示3-MA逆转了参苓白术散对扩张型心肌病小鼠的保护作用,表明它通过激活PINK1/Parkin通路来促进扩张型心肌病小鼠心肌线粒体自噬,改善心功能。

综上所述,参苓白术散可促进心肌线粒体自噬,改善阿霉素诱导小鼠心肌损伤,其机制与激活PINK1/Parkin信号通路有关,但中药涉及靶点较多,其他相关机制仍需继续考察。

参考文献:

[1] Wu W, Ziemann M, Huynh K, et al. Activation of Hippo signaling pathway mediates mitochondria dysfunction and dilated cardiomyopathy in mice[J]. *Theranostics*, 2021, 11(18): 8993-9008.

[2] 常红波,王振涛,刘舜禹,等.抗纤益心方通过AMPK/mTOR通路改善扩张型心肌病大鼠心功能的作用机制[J]. *北京中医药大学学报*, 2021, 44(1): 54-59.

[3] 倪胜南,陈一鸣.基于生物信息学分析扩张型心肌病发病机制中潜在的自噬关键基因[J]. *医学信息*, 2023, 36(1): 17-23.

[4] Martin T G, Sherer L A, Kirk J A. BAG3 localizes to mitochondria in cardiac fibroblasts and regulates mitophagy[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2024, 326(5): H1124-H1130.

- [5] Yang T, Yang Q, Lai Q, *et al.* AP39 inhibits ferroptosis by inhibiting mitochondrial autophagy through the PINK1/parkin pathway to improve myocardial fibrosis with myocardial infarction[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115195.
- [6] Guan Z J, Chen J, Wang L H, *et al.* Nuanxinkang prevents the development of myocardial infarction-induced chronic heart failure by promoting PINK1/Parkin-mediated mitophagy[J]. *Phytomedicine*, 2023, 108: 154494.
- [7] 黄 娟, 王一阳, 肖 凡, 等. 参苓白术散调控 TLR4/NF- κ B 通路抑制 LPS 诱导心肌细胞炎性损伤的机制[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(10): 1815-1821.
- [8] Sun X, Duan J F, Gong C Y, *et al.* Colchicine ameliorates dilated cardiomyopathy *via* SIRT2-mediated suppression of NLRP3 inflammasome activation[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(13): e025266.
- [9] 张淑芹, 李彦杰, 秦合伟, 等. 基于 AMPK 信号通路探讨参苓白术散改善肥胖型 2 型糖尿病小鼠的作用机制[J]. 中药材, 2022, 45(11): 2737-2742.
- [10] 杨凤鸣, 边汝涛, 王 冰, 等. 基于 RhoA/ROCK1 信号通路探讨抗纤益心方对扩张型心肌病大鼠心肌纤维化的影响[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(9): 89-93; 26.
- [11] 陆晓华, 金桂芳, 余河汉, 等. 基于 PINK1/Parkin 信号通路研究细叶远志皂苷对 AD 模型小鼠脑组织线粒体自噬的影响[J]. 中国药房, 2021, 32(22): 2748-2754.
- [12] Hu J X, Xu J M, Tan X, *et al.* Dapagliflozin protects against dilated cardiomyopathy progression by targeting NLRP3 inflammasome activation[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2023, 396(7): 1461-1470.
- [13] Liu Y F, Xu Y Y, Yao Y W, *et al.* I- κ B kinase- ϵ deficiency improves doxorubicin-induced dilated cardiomyopathy by inhibiting the NF- κ B pathway[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 934899.
- [14] Wang P X, Wang M H, Hu Y H, *et al.* Isorhapontigenin protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity *via* increasing YAP1 expression[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(3): 680-693.
- [15] Zhang J, Liu X L, Nie J, *et al.* Restoration of mitophagy ameliorates cardiomyopathy in Barth syndrome[J]. *Autophagy*, 2022, 18(9): 2134-2149.
- [16] Liu M Y, Zhai L H, Yang Z H, *et al.* Integrative proteomic analysis reveals the cytoskeleton regulation and mitophagy difference between ischemic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2023, 22(12): 100667.
- [17] He L, Liu F X, Li J X. Mitochondrial sirtuins and doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2021, 21(3): 179-191.
- [18] Zhang S, Wei X P, Zhang H J, *et al.* Doxorubicin downregulates autophagy to promote apoptosis-induced dilated cardiomyopathy *via* regulating the AMPK/mTOR pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 162: 114691.
- [19] Chen J, Shen B X, Jiang Z L. Traditional Chinese medicine prescription Shenling BaiZhu Powder to treat ulcerative colitis: Clinical evidence and potential mechanisms[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 978558.
- [20] Zhu H Y, Yu Y, Li Y T, *et al.* Puerarin ameliorates high glucose-induced MIN6 cell injury by activating PINK1/Parkin-mediated mitochondrial autophagy[J]. *Heliyon*, 2024, 10(16): e36176.
- [21] Wang H R, Luo W J, Chen H Y, *et al.* Mitochondrial dynamics and mitochondrial autophagy: Molecular structure, orchestrating mechanism and related disorders[J]. *Mitochondrion*, 2024, 75: 101847.
- [22] Ji Y L, Leng Y, Lei S Q, *et al.* The mitochondria-targeted antioxidant MitoQ ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury by enhancing PINK1/Parkin-mediated mitophagy in type 2 diabetic rats[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2022, 27(4): 353-367.
- [23] 王 冰, 刘舜禹, 王振涛, 等. 抗纤益心方对扩张型心肌病模型小鼠心肌组织线粒体质量控制的影响[J]. 中医杂志, 2022, 63(7): 664-670.