

线粒体自噬在运动防治帕金森病中作用的研究进展

周国龙¹ 冉润欣¹ 周文辉^{2*}

(¹湖南科技大学体育学院, 湘潭 411100; ²常德职业技术学院, 常德 415000)

摘要 帕金森病(Parkinson's disease, PD)是发病率居于世界第二位的神经退行性疾病, 黑质致密部(substantia nigra pars compacta, SNpc)多巴胺(dopamine, DA)能神经元进行性丢失和 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -Syn)的特异性聚集为PD的典型病理特征。线粒体自噬功能障碍是驱动PD进展的关键环节。线粒体自噬能够通过清除和回收受损的线粒体, 恢复线粒体能量代谢, 从而维持神经元健康并防止神经元死亡。因此, 促进线粒体自噬可能成为潜在的PD治疗策略。运动作为PD的一种非药物干预手段, 在改善PD症状及延缓疾病进展中展现出独特潜力, 其机制可能是通过促进线粒体自噬, 从而促进受损线粒体的清除, 维持线粒体蛋白质稳态, 最终缓解DA神经元退化及改善PD行为功能障碍。因此, 该文对线粒体自噬在PD发病机制中的作用以及线粒体自噬介导的PD运动防治等方面的研究进行综述。

关键词 运动防治; 帕金森病; 线粒体自噬

Research Progress on the Role of Mitochondrial Autophagy in the Prevention and Treatment of Parkinson's Disease through Exercise

ZHOU Guolong¹, RAN Runxin¹, ZHOU Wenhui^{2*}

(¹School of Physical Education, Hunan University of Science and Technology, Xiangtan 411100, China;

²Changde Vocational and Technical College, Changde 415000, China)

Abstract PD (Parkinson's disease) is the second most prevalent neurodegenerative disease in the world, and progressive loss of DA (dopamine) ergic neurons and specific accumulation of α -Syn (α -synuclein) in the SNpc (substantia nigra pars compacta) are typical pathological features of PD. Mitophagy dysfunction is a key link driving PD progression. Mitophagy is able to maintain neuronal health and prevent neuronal death by removing and recycling damaged mitochondria and restoring mitochondrial energy metabolism. Therefore, promoting mitophagy may become a potential therapeutic strategy for PD. Exercise, as a non-pharmacological intervention for PD, shows unique potential in improving PD symptoms and delaying disease progression, and the mechanism may be through promoting mitophagy, thereby promoting the clearance of damaged mitochondria, maintaining mitochondrial proteostasis, and ultimately relieving DA neuron degeneration and improving PD behavioral dysfunction. Therefore, this article reviews the role of mitophagy in the pathogenesis of PD and the prevention and treatment of mitophagy-mediated PD exercise.

Keywords exercise prevention; Parkinson's disease; mitophagy

收稿日期: 2025-09-28 接受日期: 2025-11-24

湖南省研究生科研创新项目(批准号: CX20251597)资助的课题

*通信作者. Tel: 18474744772, E-mail: 1872637076@qq.com

Received: September 28, 2025 Accepted: November 24, 2025

This work was supported by the Hunan Province Graduate Student Scientific Research and Innovation Project (Grant No.CX20251597)

*Corresponding author. Tel: +86-18474744772, E-mail: 1872637076@qq.com

帕金森病(Parkinson's disease, PD)属于一类高发且成因复杂的神经退行性疾病,患者发病率与年龄呈正相关。目前,全球PD患病人数约为850万,预测到2030年,这一数字将超过1 000万^[1]。近年来,随着人口老龄化的进一步加剧,PD的患病率快速增长,据统计,在我国65岁以上的老年人中PD的患病率为1.7%^[2]。PD以黑质致密部(substantia nigra pars compacta, SNpc)多巴胺(dopamine, DA)能神经元进行性丢失和 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -Syn)的特异性聚集为典型病理特征,可导致运动症状如运动迟缓、静息性震颤、僵直以及姿势和步态改变^[3]。目前现有的PD临床治疗药物主要针对的是DA途径,但是这些药物目前仅能缓解患者的部分症状,无法减缓和阻止疾病的退行性病变和不良进展。因此,针对PD进行新的靶标探索有着迫切的需求和重要的科学意义。

线粒体自噬属于一类选择性较高的自噬过程,可特异性清除细胞内损伤或多余的线粒体,从而维持线粒体质量稳态与细胞内环境平衡^[4]。线粒体自噬发生异常会扰乱线粒体与神经元的稳态,造成线粒体降解过快以及新生成不足,进而加重剩余线粒体的功能负荷,最终引发依赖线粒体自噬的神经元死亡^[5]。研究表明,线粒体自噬功能障碍会导致受损线粒体的积累,从而加快PD的病理过程^[6]。在PD的辅助干预中,运动表现出显著的安全性与成本效益优势,相较于药物治疗更具应用潜力。流行病学与临床证据证实,规律的体育锻炼不仅能降低PD的发病率,还能延缓其行为功能障碍的进展^[7]。动物实验研究证实,运动干预能有效改善PD所引发的行为及运动功能障碍^[8]。而运动干预缓解PD行为功能障碍的神经生物学机制尚不完全清楚。研究发现,运动可能通过激活关键自噬基因转录,提高线粒体自噬通量及活性,从而提供神经保护^[9],表明线粒体自噬可能是运动防治PD的潜在分子靶点。因此,该文对线粒体自噬在PD进展中的作用以及线粒体自噬介导的PD运动防治等方面的研究进行综述,为运动防治PD的机制研究开辟新的视角。

1 线粒体自噬

目前已知的线粒体自噬机制以泛素(ubiquitination, Ub)依赖和非依赖两种途径为主。在Ub依赖途径中,研究最为深入的是PTEN诱导的假定激

酶1(PTEN induced putative kinase 1, PINK1)/E3泛素蛋白连接酶Parkin(E3 ubiquitin-protein ligase Parkin, Parkin)通路^[10]。PINK1是一种由*PARK6*基因编码的线粒体外膜蛋白,参与调控线粒体功能,在生理条件下易被持续降解而处于低活性状态^[11]。线粒体膜电位下降会阻碍PINK1向线粒体内膜转移,导致其在线粒体外膜发生聚集。积累的PINK1继而招募并磷酸化Parkin,使其激活,最终导致线粒体外膜蛋白发生泛素化修饰。然后,PINK1还会磷酸化新形成的Ub基团,生成暴露于细胞质的磷酸化泛素链(p-Ub链)。p-Ub链可作为对接位点,招募自噬接头蛋白,如自噬受体OPTN(optineurin)和核点蛋白52(nuclear dot protein 52, NDP52),从而通过募集自噬起始因子Unc-51样激酶1(Unc-51-like kinase 1, ULK1)、双含FYVE-蛋白1(double FYVE-containing protein 1, DFCP1)和WD重复结构域磷酸肌醇互作蛋白1(WD repeat domain phosphoinositide interacting 1, WIPI1)来促进线粒体附近的自噬启动^[12]。自噬接头蛋白p62也被招募到线粒体中,其对最终清除至关重要。再者,OPTN和NDP52可以通过与微管相关蛋白1轻链3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)相互作用,推动线粒体自噬体的积累,线粒体自噬体是一种双层脂质膜,包围线粒体并与溶酶体融合,线粒体在酸性环境中被活性酶降解^[13-14]。由Parkin介导形成的泛素链能进一步招募自噬受体,并与TANK结合激酶1(TANK-binding kinase 1, TBK1)组装成复合物,TBK1是一种多功能激酶,它能够直接或间接地磷酸化所有已知的自噬受体^[15]。除PINK1/Parkin通路外,还存在不依赖于Parkin的泛素依赖性途径。具体而言,PINK1还能够通过磷酸化泛素,直接募集自噬受体OPTN和NDP52至线粒体表面,从而启动线粒体自噬^[16-17]。这一机制表明,OPTN和NDP52的募集可独立于Parkin发生。不过,Parkin的存在能够增强PINK1所介导的信号通路活性,进一步促进线粒体自噬。除了Parkin之外,多种E3泛素连接酶也参与调控线粒体蛋白的泛素化及线粒体自噬的启动,例如smad泛素化调节因子-1(smad ubiquitination regulatory factor-1, SMURF1)、线粒体E3泛素蛋白连接酶1(mitochondrial E3 ubiquitin protein ligase 1, MUL1)、糖蛋白78(glycoprotein 78, Gp78)等^[18]。

此外, PINK1/Parkin非依赖性线粒体自噬途径及其他参与者, 如BCL2相互作用蛋白3(BCL2-interacting protein 3, BNIP3)、NIP3样蛋白X(NIP3-like protein X, NIX)和FUN14结构域蛋白1(FUN14 domain-containing protein 1, FUNDC1), 它们都可以独立于PINK1/Parkin招募LC3促进线粒体自噬体形成^[19]。BNIP3还与PINK1相互作用并支持其稳定表达。再者, BNIP3和NIX都可以调节Parkin招募, 表明PINK1/Parkin依赖性和非依赖性通路之间存在潜在的相互作用。

2 线粒体自噬失衡与PD

研究发现, 泛素依赖性途径PINK1/Parkin介导的线粒体自噬是大量PD研究的主要焦点。两种关键的线粒体自噬蛋白PINK1和Parkin分别由*PARK6*和*PARK2*基因编码, *PARK6*和*PARK2*基因突变与家族性PD相关, 而这两种蛋白的突变会引起常染色体隐性早发性PD^[20]。在常染色体隐性幼年PD患者中也发现了Parkin和PINK1突变^[21]。事实上, PINK1和Parkin的功能缺失突变是45岁以下PD患者最常见的病因, 约占病例的13%^[22]。此外, *PINK1*基因敲除小鼠显示黑质DA能神经元进行性缺失^[23]。IMAI等^[24]的研究成果证实, Parkin突变会显著加剧果蝇的氧化应激损伤, 其具体病理变化包括线粒体结构受损(出现肿胀与嵴断裂), 并进一步造成DA能神经元的广泛丧失以及运动功能障碍。还有结果显示, Parkin缺失在猴脑发育早期对神经元存活的影响较小, 然而随着年龄增长, 其作用逐渐凸显, 具体表现为黑质DA能神经元发生进行性变性和数量减少, 并伴随纹状体DA合成水平下降^[25]。另有大量研究证实, 利用神经毒素(如MPTP、6-OHDA和百草枯)构建的PD小鼠模型, 其黑质PINK1/Parkin信号通路活性下降, 继而抑制线粒体自噬, 造成线粒体病理性累积与DA能神经元死亡, 这一过程伴随黑质内TH、SIRT3、PINK1、Parkin、Beclin1、LC3II的mRNA和蛋白表达均显著下调^[26-28]。值得注意的是, 激活PINK1或Parkin可改善PD中的线粒体自噬障碍。研究表明, 在PD动物和细胞模型中, 上调PINK1或Parkin的表达水平可降低SH-SY5Y细胞活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平, 减轻PD模型小鼠脑组织神经变性, 进而促进线粒体自噬并维持线粒体功能^[29]。PINK1/Parkin通路的活性失调是PD病因学的一个至关重要的因素, 但

许多研究发现还有其他几个与PD相关的基因调节线粒体自噬。研究表明, 非依赖性线粒体自噬途径参与者包括BNIP3、NIX、FUNDC1等受体。BNIP3和NIX是凋亡调节因子BCL-2家族的成员, 具有LC3相互作用结构域。有证据显示, 在缺失功能性PINK1和Parkin的PD患者细胞系中, NIX介导的线粒体自噬途径可独立恢复线粒体自噬, NIX表达水平上调可能弥补了因PINK1/Parkin突变引起的自噬缺陷, 使细胞重新获得启动线粒体自噬的能力, 这一过程既不加剧线粒体过度降解, 也不引发细胞凋亡, 最终改善了PD患者细胞的线粒体能量代谢功能^[30]。WANG等^[31]研究发现, 在MPTP所致的小鼠PD模型中, 普拉克索能够通过调节BNIP3依赖的线粒体自噬通路, 缓解MPTP介导的神经元损害。还有研究显示, MPTP模型小鼠的FUNDC1表达下调, 而FUNDC1能通过HIF-1 α /FUNDC1/LC3通路在缺氧条件下调控线粒体自噬, 从而减少黑质DA能神经元死亡并抑制神经炎症, 发挥神经保护效应^[32]。

综上, 线粒体自噬异常与PD发病机制密切相关, 诱导线粒体自噬可能缓解PD病理。线粒体自噬通过降解异常的结构蛋白来消除功能失常的线粒体, 是PD潜在的治疗策略。

3 运动与PD

运动是一种辅助和替代的非药物治疗策略, 各种类型的运动疗法(如有氧运动、渐进性抗阻力训练和身心运动等)均在改善PD患者的行为功能障碍(如平衡、步态和跌倒风险)方面凸显其价值。

3.1 有氧运动与PD防治

有氧运动是目前研究最多的运动形式, 它能够有效改善PD相关行为功能障碍。例如, 跑步机训练、步行、舞蹈等有氧运动形式, 不仅可以改善中重度PD患者的运动功能, 还可以改善步态、平衡和生活质量^[33]。UYGUR等^[34]研究报道, 14例轻中度PD患者在接受静止卧位自行车训练后, 疾病严重程度、平衡、功能活动和上肢运动功能均有所改善。与伸展和耐力运动相比, 有氧运动如高强度间歇训练(high-intensity interval training, HIIT)可在更大程度上延缓PD患者运动症状的发展, 改善生活质量和功能活动^[35]。在多种类型的有氧运动中, 舞蹈可更有效地改善PD患者的运动症状^[36]。ROBINSON等^[37]研究发现, 跑步机运动增加了PD患者的步长和步频,

改善了活动能力。以下肢为重点的跑步以及水上障碍物训练等有氧运动更适合改善肌强直引起的冻结步态^[38], PD运动症状严重的患者可进行深水运动、步行和有节奏的舞蹈^[39-40]。

3.2 抗阻运动与PD防治

运动迟缓、肌无力等症状对PD患者的步态影响较大, 关节活动范围受限, 而抗阻/力量锻炼可通过提高肌肉质量、骨密度等增强PD患者的肌力, 对改善运动迟缓有显著疗效^[41]。25例PD患者接受9周抗阻训练后, 运动迟缓量表评分降低, 伸膝肌力量、步行能力、站立运动和其他下肢活动度均显著改善^[42]。研究表明, 12周适应性抗阻训练后, PD患者的冻结步态显著改善, 下肢肌力和生活质量也出现明显改善^[43-44]。负荷强度程序化增量的抗阻运动还可增强大脑的神经可塑性, 刺激神经营养因子的分泌, 并增强大脑不同区域之间的功能连接, 为PD患者提供认知获益^[45]。

3.3 身心运动与PD防治

瑜伽、太极拳、五禽戏、八段锦等身心锻炼能够促进身心健康、增强体质, 因其动作简单等优点被广泛应用于PD患者的康复锻炼中。与抗阻和伸展运动相比, 瑜伽可能更有效地缓解PD患者的情绪, 如焦虑和抑郁^[46]。有证据显示, 长期的太极拳训练能够显著改善PD患者的运动功能、步态、平衡能力及灵活性^[47]。中医健身锻炼五禽戏改善了PD患者的情绪, 显著增加了精细运动灵巧度, 同时还改善了运动症状、平衡和生活质量^[48-49]。

综上, 各种运动疗法在PD全程管理中均显示出潜在的效益。目前仍缺乏高质量的随机对照试验来明确何种运动对改善PD患者功能最为有效, 未来需通过大样本研究进一步比较不同运动干预的优劣。

4 运动与线粒体自噬

运动能够通过激活关键自噬基因的转录增加线粒体自噬通量, 从而增强线粒体自噬活性^[50]。有研究发现, 12个月的跑步机运动可使健康小鼠大脑中LC3II、p62和Beclin1的表达水平显著上调, 且进一步的测试显示线粒体中自噬标志物LC3表达水平也出现显著上调^[51], 证明运动可能促进线粒体自噬。同样, 在神经退行性疾病阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)中观察到的线粒体自噬障碍也可通过运动改善。ZHAO等^[52]研究发现, 12周的跑台训练可使AD模型

小鼠海马线粒体自噬活性显著增加, 表现为模型小鼠p62和PINK1表达水平显著降低以及LC3II和Parkin表达水平显著升高, 线粒体超微结构显著改善, 模型小鼠相关学习记忆能力显著提高。赵娜等^[53]研究表明, 对AD模型小鼠进行为期12周的有氧跑台运动干预, 能显著增强模型小鼠海马线粒体自噬活性, 具体表现为: 线粒体中PINK1和p62蛋白表达水平显著降低, 而Parkin和BNIP3蛋白表达水平显著升高; 同时, 超微结构受损的线粒体数量明显减少, 线粒体功能相关指标也得到改善, 包括线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)/核DNA(nuclear DNA, nDNA)值、复合体I和IV活性以及ATP含量均显著增加, 而H₂O₂含量则显著下降, 模型小鼠学习记忆能力也得到显著提升, 在Morris水迷宫定位航行测试中, 实验第3至5天动物的逃避潜伏期明显缩短, 同时在目标象限的停留时间也显著延长; 在空间探索测试中, 模型小鼠穿过原平台区域的次数及其在目标象限的停留时间均明显延长。此外, 李翠等^[54]研究显示, 对神经病理性疼痛模型大鼠实施为期4周的低中强度跑台训练能显著缓解其疼痛症状, 具体表现为大鼠的机械性缩足反射阈值显著升高且热缩足潜伏期显著延长, 这种镇痛效应可能与前扣带回皮质中线粒体自噬活动的调节有关: PINK1和p62蛋白表达水平显著降低, 而Parkin蛋白表达水平及LC3II/LC3I值显著升高, 且电镜观察进一步证实线粒体形态维持良好, 以杆状为主, 未出现明显的破碎、肿胀或空泡化现象。

综上, 运动可通过增强线粒体自噬活性保护细胞, 进而发挥神经保护作用, 从而延缓神经退行性疾病进展。然而, 不同运动模式(频率、强度、类型、持续时间)对多种疾病背景下线粒体自噬活性的具体影响, 仍有待深入探索。

5 线粒体自噬介导的PD运动防治

作为细胞内的能量工厂, 线粒体主要负责生成ATP以满足细胞需求, 同时还调控着代谢、细胞凋亡和应激反应等多种关键生理过程。然而, 线粒体在经历过度的氧化应激、损伤或衰老时, 可能会发生功能失常, 进一步导致细胞功能障碍。因此, 细胞需要一种机制来去除这些功能受损的线粒体, 以维持细胞的健康状态。这一机制即为线粒体自噬。PINK1/Parkin通路在调控线粒体自噬中起着关键作用。当线粒体受损时, PINK1会积累在线粒体外

膜。PINK1在健康线粒体上被快速清除,反之在线粒体受损时则稳定积累于外膜。这些积累的PINK1会招募Parkin,随后Parkin介导线粒体外膜蛋白[线粒体融合蛋白1(mitofusin 1, MFN1)、线粒体融合蛋白2(mitofusin 2, MFN2)、OPTN和NDP52]的泛素化,这些受体蛋白一方面可以识别泛素化信号,另一方面可以与LC3相互作用。LC3是自噬体膜上的关键蛋白,通过这种相互作用,自噬相关蛋白被招募到受损线粒体周围,开始形成隔离膜,将线粒体逐渐包裹起来,形成线粒体自噬体,线粒体自噬体最终通过自噬途径被降解,以维持细胞内的线粒体稳态。在PD中,PINK1/Parkin途径的异常或失调可能导致线粒体自噬受损,致使ATP生成减少和ROS增加,从而加重神经细胞的损伤和死亡^[55]。

研究表明,运动诱发的线粒体自噬依赖于PINK1/Parkin通路^[56]。在此过程中,由运动刺激产生的鸢尾素(Irisin)发挥着积极作用,它与该通路的活性呈正相关关系^[57]。另一个核心环节是DJ-1蛋白,该蛋白通过稳定PINK1和精密调控Parkin的活性,在线粒体自噬的启动与进行中发挥关键的调控作用。在PD模型小鼠中,运动能促进DJ-1的mRNA及蛋白表达,这一效应在其外周和中枢系统中均有体现^[58]。而AMP活化的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)作为关键的能量感应器,其激活能上调PINK1与Parkin的表达,从而增强线粒体自噬,这一过程通常由线粒体内AMP/ATP值升高所触发的能量应激启动^[59]。HWANG等^[60]研究发现,在MPTP诱导的小鼠模型中实施8周渐进式跑台运动(速度阶梯上升至15 m/min后再下降,5天/周),结果表明,该干预显著降低了黑质和纹状体中 α -Syn的表达水平,同时,黑质酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)表达水平显著增加,进一步研究还发现,线粒体自噬通路关键蛋白PINK1和Parkin表达上调,而p62表达则出现下调,模型小鼠的运动协调能力显著改善。ALMEIDA等^[61]研究表明,对鱼藤酮诱导的PD大鼠模型进行为期6周(40 min/天,5天/周,50%~60%的最大运动能力)的运动干预后,模型大鼠黑质中 α -Syn表达水平降低,而TH表达水平显著升高,此外,线粒体自噬相关蛋白呈现PINK1表达水平上升和TOM-20表达水平下降的趋势,模型大鼠的运动功能得到明显改善。CHUANG等^[62]研究发现,为期4周(15 m/min, 30 min/天,5天/周)的跑

台训练显著改善了6-OHDA诱导的PD模型大鼠的运动功能和神经病理表现,主要体现在黑质TH免疫阳性细胞数量明显增多,纹状体内TH终末含量也显著上升,同时,黑质和纹状体区域多种关键蛋白[例如TH、线粒体融合蛋白(OPA1-L、FN2)、线粒体分裂蛋白Drp-1以及线粒体自噬相关蛋白PINK1和Parkin]表达水平显著上调,模型大鼠的步态分析结果有明显改善。

综上,运动可能通过协同上调Irisin、DJ-1蛋白及AMPK的表达,共同激活PINK1/Parkin轴,进而诱导线粒体自噬。该过程可以有效促进受损线粒体的清除,恢复线粒体能量代谢,维持线粒体蛋白质稳态,从而降低病理 α -Syn蛋白水平,最终缓解DA神经元退化及改善PD行为功能障碍(图1)。

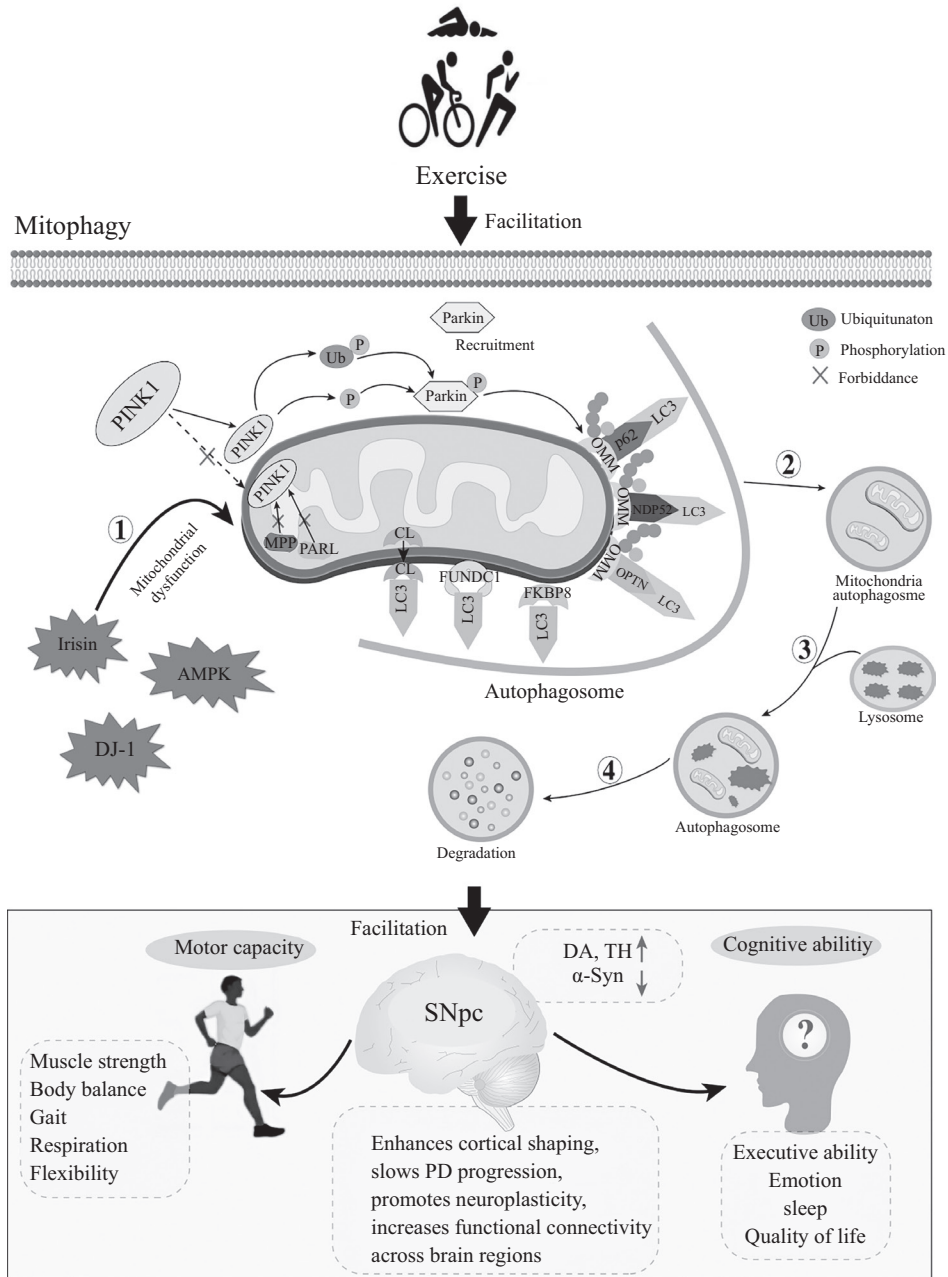
6 小结与展望

线粒体自噬通过清除受损或多余的线粒体来维持细胞内稳态,其功能失调会导致线粒体功能障碍,从而加快PD的病理过程。运动作为PD的一种非药物干预手段,可显著改善PD相关行为功能障碍,其机制可能是通过诱导线粒体自噬实现的。

运动诱导的自噬能否改善PD运动症状,在人体中仍有待直接验证。这一策略转化为临床应用也仍面临诸多挑战。未来研究的关键在于利用脑成像与生物标志物评估运动的个体化疗效,并以此为基础优化运动强度、频率与类型,最终实现精准的PD管理。

参考文献 (References)

- [1] SU D, CUI Y, HE C, et al. Projections for prevalence of Parkinson's disease and its driving factors in 195 countries and territories to 2050: modelling study of Global Burden of Disease Study 2021 [J]. *BMJ*, 2025, 388: e080952.
- [2] JELLINGER K A. Pathobiology of cognitive impairment in Parkinson disease: challenges and outlooks [J]. *IJMS*, 2023, 25(1): 498.
- [3] MITCHELL A K, BLISS R R, CHURCH F C. Exercise, neuroprotective exerkins, and Parkinson's disease: a narrative review [J]. *Biomolecules*, 2024, 14(10): 1241.
- [4] OREKHOV A N, ZHURAVLEV A D, VINOKUROV A Y, et al. Defective mitophagy impairs response to inflammatory activation of macrophage-like cells [J]. *Curr Med Chem*, 2025, 32(1): 111-2.
- [5] CEN X, ZHANG M, ZHOU M, et al. Mitophagy regulates neurodegenerative diseases [J]. *Cells*, 2021, 10(8): 1876.
- [6] WANG S, LONG H, HOU L, et al. The mitophagy pathway and its implications in human diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 304.



①线粒体损伤; ②自噬体包裹受损线粒体; ③自噬体与溶酶体融合; ④自噬体降解线粒体。

① mitochondrial damage; ② autophagosome engulfs damaged mitochondria; ③ fusion of autophagosome with lysosome; ④ autophagosome degrades mitochondria.

图1 线粒体自噬介导的PD运动防治

Fig.1 Mitophagy-mediated PD exercise prevention and treatment

[7] MITCHELL A K, BLISS R R, CHURCH F C. Exercise, neuroprotective exerkinases, and Parkinson's disease: a narrative review [J]. *Biomolecules*, 2024, 14(10): 1241.

[8] 陈平, 耿小飞, 刘晓莉, 等. 运动通过上调mGluR2/3表达抑制帕金森病模型大鼠纹状体中等多棘神经元异常电活动[J]. *中国运动医学杂志*(CHEN P, GENG X F, LIU X L, et al. Inhibition of abnormal electrical activity of striatal medium spiny neurons in Parkinson's disease model rats by exercise through up-regulation of mGluR2/3 expression [J]. *Chinese Journal of Sports Medicine*), 2022, 41(7): 523-4.

[9] ZHAO N, XIA J, XU B. Physical exercise may exert its therapeutic influence on Alzheimer's disease through the reversal of mitochondrial dysfunction via SIRT1-FOXO1/3-PINK1-Parkin-mediated mitophagy [J]. *J Sport Health Sci*, 2021, 10(1): 1-3.

[10] PALIKARAS K, LIONAKI E, TAVERNARAKIS N. Mechanisms of mitophagy in cellular homeostasis, physiology and pathology [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(9): 1013-22.

[11] WANG N, ZHU P, HUANG R, et al. PINK1: the guard of mitochondria [J]. *Life Sci*, 2020, 259: 118247.

[12] VARGAS J N S, WANG C, BUNKER E, et al. Spatiotemporal control of ULK1 activation by NDP52 and TBK1 during selective autophagy [J]. *Mol Cell*, 2019, 74(2): 347-62.

- [13] QIU Y, WANG J, LI H, et al. Emerging views of OPTN (optineurin) function in the autophagic process associated with disease [J]. *Autophagy*, 2022, 18(1): 73-5.
- [14] PADMAN B S, NGUYEN T N, UOSELIS L, et al. LC3/GABARAPs drive ubiquitin-independent recruitment of Optineurin and NDP52 to amplify mitophagy [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 408.
- [15] HEO J M, ORDUREAU A, SWARUP S, et al. RAB7A phosphorylation by TBK1 promotes mitophagy via the PINK-PARKIN pathway [J]. *Sci Adv*, 2018, 4(11): eaav0443.
- [16] LAZAROU M, SLITER D A, KANE L A, et al. The ubiquitin kinase PINK1 recruits autophagy receptors to induce mitophagy [J]. *Nature*, 2015, 524(7565): 309-14.
- [17] 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]. *P Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(15): 4039-44.
- [18] MUKHERJEE R, CHAKRABARTI O. Ubiquitin-mediated regulation of the E3 ligase GP78 by MGRN1 in trans affects mitochondrial homeostasis [J]. *J Cell Sci*, 2016, 129(4): 757-73.
- [19] TERESAK P, LAPAO A, SUBIC N, et al. Regulation of PRKN-independent mitophagy [J]. *Autophagy*, 2022, 18(1): 24-9.
- [20] CHU C T. Multiple pathways for mitophagy: a neurodegenerative conundrum for Parkinson's disease [J]. *Neurosci Lett*, 2019, 697: 66-71.
- [21] LAZAROU M, SLITER D A, KANE L A, et al. The ubiquitin kinase PINK1 recruits autophagy receptors to induce mitophagy [J]. *Nature*, 2015, 524(7565): 309-14.
- [22] PADMANABHAN S, POLINSKI N K, MENALLED L B, et al. The Michael J. fox Foundation for Parkinson's Research strategy to advance therapeutic development of PINK1 and Parkin [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(8): 296.
- [23] CASTELLAZZI M, PATERGNANI S, DONADIO M, et al. Autophagy and mitophagy biomarkers are reduced in sera of patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 20009.
- [24] IMAI Y. PINK1-Parkin signaling in Parkinson's disease: lessons from *Drosophila* [J]. *Neuroscience Res*, 2020, 159: 40-6.
- [25] HAN R, WANG Q, XIONG X, et al. Deficiency of parkin causes neurodegeneration and accumulation of pathological α -synuclein in monkey models [J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(20): e179633.
- [26] 张贵君, 汪瑶, 李军令, 等. 电针对帕金森病小鼠 SIRT3/PINK1/Parkin 通路介导的线粒体自噬的影响 [J]. 针刺研究 (ZHANG G J, WANG Y, LI J L, et al. Effect of electroacupuncture on SIRT3/PINK1/Parkin pathway-mediated mitophagy in Parkinson's disease mice [J]. *Acupuncture Study*), 2024, 49(3): 221-30.
- [27] LI R, CHEN J. Salidroside protects dopaminergic neurons by enhancing PINK1/Parkin-mediated mitophagy [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019(1): 9341018.
- [28] YAN J, SUN W, SHEN M, et al. Idebenone improves motor dysfunction, learning and memory by regulating mitophagy in MPTP-treated mice [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 28.
- [29] MARKERS D. Retracted: inhibition of miR-421 preserves mitochondrial function and protects against Parkinson's disease pathogenesis via Pink1/Parkin-dependent mitophagy [J]. *Disease Markers*, 2023, 2023: 9865394.
- [30] KOENTJORO B, PARK J S, SUE C M. Nix restores mitophagy and mitochondrial function to protect against PINK1/Parkin-related Parkinson's disease [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 44373.
- [31] WANG D X, YANG Y, HUANG X S, et al. Pramipexole attenuates neuronal injury in Parkinson's disease by targeting miR-96 to activate BNIP3-mediated mitophagy [J]. *Neurochem Int*, 2021, 146: 104972.
- [32] 张泰铭. FUNDC1 通过促进线粒体自噬调控缺氧状态下帕金森病的作用及机制研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2023.
- [33] AMARA A W, MEMON A A. Effects of exercise on non-motor symptoms in Parkinson's disease [J]. *Clin Ther*, 2018, 40(1): 8-15.
- [34] UYGUR M, BELLUMORI M, KNIGHT C A. Effects of a low-resistance, interval bicycling intervention in Parkinson's disease [J]. *Physiother Theory Pract*, 2017, 33(12): 897-904.
- [35] ERNST M, FOLKERTS A K, GOLLAN R, et al. Physical exercise for people with Parkinson's disease: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2024, 1(1): CD013856.
- [36] CORDANI C, MOSCONI B. What type of physical exercise works best to improve movement and quality of life for people with Parkinson's disease?—A Cochrane Review summary with commentary [J]. *NeuroRehabilitation*, 2024, 54(4): 699-702.
- [37] ROBINSON A G, DENNETT A M, SNOWDOW D A. Treadmill training may be an effective form of task-specific training for improving mobility in people with Parkinson's disease and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Physiotherapy*, 2019, 105(2): 174-6.
- [38] RUTZ D G, BENNINGER D H. Physical therapy for freezing of gait and gait impairments in Parkinson disease: a systematic review [J]. *PM&R*, 2020, 12(11): 1140-56.
- [39] DOS SANTOS DELABARY M, MONTEIRO E P, DONIDA R G, et al. Can Samba and Forró Brazilian rhythmic dance be more effective than walking in improving functional mobility and spatiotemporal gait parameters in patients with Parkinson's disease [J]? *BMC Neurol*, 2020, 20(1): 305.
- [40] MONTEIRO E P, FRANZONI L T, CUBILLOS D M, et al. Effects of nordic walking training on functional parameters in Parkinson's disease: a randomized controlled clinical trial [J]. *Scand J Med Sci Sports*, 2017, 27(3): 351-8.
- [41] PALASZ E, NIEWIADOMSKI W, GASIOROWSKA A, et al. Exercise-induced neuroprotection and recovery of motor function in animal models of Parkinson's disease [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 1143.
- [42] VIEIRA DE MORAES FILHO A, CHAVES S N, MARTINS W R, et al. Progressive resistance training improves bradykinesia, motor symptoms and functional performance in patients with Parkinson's disease [J]. *Clin Interv Aging*, 2020, 15: 87-95.
- [43] SILVA-BATISTA C, DE LIMA-PARDINI A C, NUCCI M P, et al. A randomized, controlled trial of exercise for Parkinsonian individuals with freezing of gait [J]. *Mov Disord*, 2020, 35(9): 1607-17.
- [44] YANG X, WANG Z. Effectiveness of progressive resistance training in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *European Neurol*, 2023, 86(1): 25-33.
- [45] CHOW Z S, MORELAND A T, MACPHERSON H, et al. The central mechanisms of resistance training and its effects on cog-

- nitive function [J]. *Sports Med*, 2021, 51(12): 2483-6.
- [46] KWOK J Y Y, CHOI E P H, WONG J Y H, et al. A randomized clinical trial of mindfulness meditation versus exercise in Parkinson's disease during social unrest [J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2023, 9(1): 7.
- [47] LI Z, WANG T, SHEN M, et al. Comparison of Wuqinxi Qigong with stretching on single-and dual-task gait, motor symptoms and quality of life in Parkinson's disease: a preliminary randomized control study [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(13): 8042.
- [48] WANG T, XIAO G, LI Z, et al. Wuqinxi exercise improves hand dexterity in patients with Parkinson's disease [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020(1): 8352176.
- [49] LI Z, WANG T, SHEN M, et al. Comparison of Wuqinxi Qigong with stretching on single-and dual-task gait, motor symptoms and quality of life in Parkinson's disease: a preliminary randomized control study [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(13): 8042.
- [50] XING Y, YANG S D, WANG M M, et al. The beneficial roles of exercise training via autophagy in neurological diseases and possible mechanisms [J]. *Life Sci*, 2019, 221: 130-4.
- [51] KWON I, JANG Y, LEE Y. Endurance exercise-induced autophagy/mitophagy coincides with a reinforced anabolic state and increased mitochondrial turnover in the cortex of young male mouse brain [J]. *J Mol Neurosci*, 2021, 71(1): 42-4.
- [52] ZHAO N, YAN Q W, XIA J, et al. Treadmill exercise attenuates A β -induced mitochondrial dysfunction and enhances mitophagy activity in APP/PS1 transgenic mice [J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(5): 1202-14.
- [53] 赵娜. NAD⁺代谢在有氧运动改善APP/PS1小鼠海马线粒体自噬障碍中的作用及机制研究[D]. 上海: 华东师范大学, 2023.
- [54] 李翠, 王晓歌, 杨帅, 等. 跑台运动通过调节大鼠前扣带回线粒体自噬改善神经病理性疼痛[J]. *生理学报*(LI C, WANG X G, YANG S, et al. Treadmill exercise improves neuropathic pain by regulating mitophagy in the anterior cingulate gyrus of rats [J]. *Journal of Physiology*), 2023, 75(2): 160-70.
- [55] YANG K, YAN Y, YU A, et al. Mitophagy in neurodegenerative disease pathogenesis [J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(5): 998-1005.
- [56] ZHAO N, ZHANG X, LI B, et al. Treadmill exercise improves PINK1/Parkin-mediated mitophagy activity against Alzheimer's disease pathologies by upregulated SIRT1-FOXO1/3 axis in APP/PS1 mice [J]. *Molecular Neurobiol*, 2023, 60(1): 277-91.
- [57] WANG J, DAI L, CHEN S, et al. Protein-protein interactions regulating α -synuclein pathology [J]. *Trends Neurosci*, 2024, 47(3): 209-26.
- [58] VIANA S D, PITA I R, LEMOS C, et al. The effects of physical exercise on nonmotor symptoms and on neuroimmune RAGE network in experimental parkinsonism [J]. *J Appl Physiol*, 2017, 123(1): 161-71.
- [59] JIANG H. AMPK: balancing mitochondrial quality and quantity through opposite regulation of mitophagy pathways [J]. *Mol Cell*, 2024, 84(22): 4261-3.
- [60] HWANG D J, KOO J H, KWON K C, et al. Neuroprotective effect of treadmill exercise possibly via regulation of lysosomal degradation molecules in mice with pharmacologically induced Parkinson's disease [J]. *J Physiol Sci*, 2018, 68(5): 707-16.
- [61] ALMEIDA M F, SILVA C M, CHAVES R S, et al. Effects of mild running on substantia nigra during early neurodegeneration [J]. *J Sports Sci*, 2018, 36(12): 1363-70.
- [62] CHUANG C S, CHANG J C, CHENG F C, et al. Modulation of mitochondrial dynamics by treadmill training to improve gait and mitochondrial deficiency in a rat model of Parkinson's disease [J]. *Life Sci*, 2017, 191: 236-44.