

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.01.019

综 述

线粒体氧化应激在非酒精性脂肪性肝病中的分子机制及靶向干预策略

尚丽婧综述 张祎审校

作者单位: 430074 武汉,华中科技大学医院全科

通信作者: 张祎, E-mail: 627991211@qq.com



【摘 要】 非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是目前全球发病率最高的慢性肝病之一,其病因复杂,尚缺乏有效治疗手段。近年来研究表明,线粒体氧化应激在NAFLD的发生发展中发挥关键作用。文章综述了线粒体氧化应激的来源与生物学基础,系统阐述其通过炎症反应激活、程序性细胞死亡和自噬障碍等多种途径介导肝脏损伤的机制,并总结了目前针对该过程的主要干预策略,包括抗氧化剂、线粒体靶向药物、天然活性成分和信号通路调控。在此基础上,进一步比较了不同干预策略的作用层次与机制差异,分析了当前研究所面临的挑战,并提出未来研究的重点与方向,以期对NAFLD的机制研究和干预策略提供理论支持与研究思路。

【关键词】 非酒精性脂肪性肝病;氧化应激;线粒体;活性氧;分子机制;干预策略

【中图分类号】 R575.5

【文献标识码】 A

Molecular mechanisms and targeted intervention strategies of mitochondrial oxidative stress in non-alcoholic fatty liver disease Shang Lijing, Zhang Yi. Department of General Medicine, Huazhong University of Science and Technology Hospital, Hubei, Wuhan 430074, China

Corresponding author: Zhang Yi, E-mail: 627991211@qq.com

【Abstract】 Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), one of the most prevalent chronic liver diseases worldwide, has complex etiology and lacks effective treatment. Recent studies have shown that mitochondrial oxidative stress plays a key role in the development of NAFLD. The review presents the sources and biological basis of mitochondrial oxidative stress, systematically elucidates its mechanisms of mediating liver damage through multiple pathways such as inflammatory activation, programmed cell death, and autophagy dysfunction, and summarizes the current main intervention strategies targeting this process, including antioxidants, mitochondrial-targeted drugs, natural bioactive compounds, and signaling pathway regulation. On this basis, we further compared the action levels and mechanistic differences among various intervention strategies, analyzed the challenges faced by current research and proposed future research priorities and directions, with the aim of providing theoretical support and research ideas for the mechanism research and intervention strategies of NAFLD.

【Key words】 Non-alcoholic fatty liver disease; Oxidative stress; Mitochondria; Reactive oxygen species; Molecular mechanisms; Intervention strategies

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一类以肝细胞内脂质沉积为特征,排除酒精摄入及其他明确病因所致的慢性肝病,其疾病谱可从单纯的肝脂肪变性进展为非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、肝硬化甚至肝癌,严重危害公共健康^[1-3]。其发病机制符合“多重打击”假说,涉及胰岛素抵抗、脂质代谢紊乱及慢性炎症反应等多个病理过程^[4]。其中,线粒体功能障碍及其介导的氧化应激是连接脂质代谢异常与肝细胞损伤的核心枢纽:活性氧(reactive oxygen species, ROS)的过度产生与堆积,将引发脂质过氧化、炎症因子释放及细胞凋亡等损伤反应,促使NAFLD的恶性进展^[5-6]。因此,靶向调控线粒体氧化应激已成

为极具潜力的治疗方向。本综述将系统阐述其分子机制,并重点围绕抗氧化剂、线粒体靶向药物、天然活性成分及信号通路调控这四大方向,系统梳理干预策略,以期为该领域的研究提供新思路。

1 线粒体氧化应激的生物学基础与致病机制

1.1 线粒体氧化应激的定义与来源 线粒体氧化应激是指由于线粒体功能紊乱,导致ROS生成过量,超出内源性抗氧化防御能力,进而引发氧化损伤的病理状态^[7]。肝细胞中的ROS主要源于线粒体氧化磷酸化过程,其中电子传递链(electron transport chain, ETC)的复合体I(NADH脱氢酶)和复合体III(细胞色素bc₁复合体)是电子泄漏、产生超氧阴离子(O₂⁻)的主要部

位^[6]。在 NAFLD 状态下,脂质超载导致脂肪酸 β -氧化代偿性增强,使得 ETC 电子流过载、泄漏增加,ROS 持续过量生成^[8]。与此同时,肝细胞内的 NADPH 氧化酶(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX)、细胞色素 P450(cytochrome P450, CYP450)等酶系也被激活,共同加重氧化负荷^[9]。过量的 ROS 会直接攻击并损伤线粒体组件,诱导线粒体膜脂质过氧化、蛋白质功能失活及线粒体 DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)突变,进一步削弱 ETC 功能,加剧 ROS 泄漏,形成“ROS 累积-线粒体损伤”的恶性循环^[8]。此循环是 NAFLD 中线粒体功能衰退和氧化应激持续恶化的病理基础。

1.2 介导肝脏损伤的分子机制 线粒体氧化应激主要通过激活炎症反应通路及诱导程序性细胞死亡,驱动肝脏损伤。一方面,过量 ROS 是强烈的炎症反应激活信号,它不仅能直接激活 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎症小体,促进白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和 IL-18 等强效促炎因子的释放,还可激活核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路,上调肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6 等炎症介质的表达,形成炎症反应级联放大的正反馈环路,这是 NASH 发生的典型特征^[10-11]。另一方面,ROS 作为多种程序性细胞死亡的关键诱导因素,除通过激活 Caspase-9 和 Caspase-3,启动细胞凋亡级联反应外,还可激活 Caspase-1 引发炎症反应性焦亡,导致细胞膜破裂与促炎因子释放,进一步加重肝组织炎症反应损伤^[12-13]。值得注意的是,ROS 通过促进脂质过氧化物积累并抑制关键抗氧化酶谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase, GPX4)的活性,进而触发铁死亡这一新型铁依赖性细胞死亡模式^[14]。这些死亡方式共同导致肝细胞大量丧失,是疾病进展的重要病理基础。

此外,氧化应激还可破坏线粒体的自噬系统,通过抑制 PTEN 诱导假定激酶 1(PTEN-induced putative kinase 1, PINK1)/Parkin 介导的线粒体自噬通路,导致受损线粒体碎片无法被及时清除,从而加剧 ROS 的持续累积与能量代谢障碍^[15]。同时,自噬功能障碍还会引起脂滴和异常蛋白在肝细胞内蓄积,诱导肝细胞脂肪变性和功能衰竭^[16]。

上述病理过程共同塑造并维持紊乱的肝脏免疫微环境。ROS 通过促进抗原递呈细胞分泌炎症介质、诱导趋化因子表达等方式,驱动炎症细胞向肝脏组织浸润,形成慢性低度炎症反应微环境^[17]。同时,ROS 还可调控 T 细胞亚群的分化方向,导致辅助性 T 细胞 17(T helper 17 cells, Th17)与调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)比例失衡,进一步扰乱肝脏免疫稳态,加速 NAFLD 的肝纤维化进程^[18]。

2 靶向线粒体氧化应激的干预策略研究

线粒体氧化应激在 NAFLD 发病中的关键作用,使其成为近年来药物干预研究的重要靶点。当前的治疗策略主要围绕清除 ROS、恢复线粒体功能、增强抗氧化能力及调控相关信号通路展开,具体干预手段涵盖抗氧化剂、线粒体靶向小分子药物、天然活性成分及信号通路调控等四大方向。

2.1 抗氧化剂 抗氧化剂可通过清除 ROS、保护细胞膜结构及

增强抗氧化酶活性等途径缓解氧化应激,减轻肝细胞损伤^[19]。维生素 E(vitamin E, Vit E)作为经典的脂溶性抗氧化剂,可通过清除自由基并抑制脂质过氧化反应来保护细胞膜并改善肝脏炎症损伤,国内外多项系统综述与随机对照研究表明 Vit E 可降低 NAFLD 患者的血清转氨酶水平并改善部分组织学指标^[20-23]。N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)是谷胱甘肽的前体物质,可通过增加细胞内还原型谷胱甘肽储备以增强内源性抗氧化能力,抑制线粒体膜通透性转换孔开放,从而减轻 ROS 介导的细胞凋亡和肝损伤^[23]。此外, α -硫辛酸(α -lipoic acid, ALA)、褪黑素等也被证实可通过调节线粒体复合体活性与 ETC 稳定性,进一步改善氧化应激水平^[24-25]。

然而,多数抗氧化剂受限于生物利用度低、线粒体靶向性差及长期疗效不稳定等问题,其临床应用仍需更多循证医学验证^[26]。因此,研究者逐渐将关注点由非特异性清除 ROS 的常规抗氧化剂,转向可直接作用于线粒体内膜的靶向药物,以期从氧化应激的源头实现更精准的调控。

2.2 线粒体靶向药物 线粒体靶向小分子药物通过维持线粒体膜稳定、提高电子传递效率或调控关键代谢通路,有效抑制 ROS 生成并改善能量代谢,是当前研究的热点^[27]。代表性药物 SS-31 是一种四肽类化合物,具有高度线粒体靶向性,可特异性结合线粒体内膜的心磷脂,稳定 ETC 复合体结构,从而减少电子泄漏与 ROS 生成,提高 ATP 合成效率^[28]。在高脂饮食诱导的 NAFLD 动物模型中,SS-31 可显著改善肝脏脂肪变性、氧化应激和肝功能异常^[27-29]。MitoQ 是首个成功实现临床转化的线粒体靶向抗氧化剂,其分子中含有三苯基膦阳离子,可依靠线粒体膜电位主动聚集在线粒体基质中,直接清除线粒体 ROS(mitochondrial ROS, mtROS)。动物实验证实, MitoQ 具有改善肝脏脂肪变性、抑制 NLRP3 炎症小体激活和减轻肝纤维化等多重作用,代表了抗氧化治疗靶向化的发展方向^[30]。此外,吡咯喹啉醌(pyrrroloquinoline quinone, PQQ)和辅酶 Q10(coenzyme Q10, CoQ10)等通过增强线粒体生物发生与电子传递效率,间接抑制氧化应激反应,改善肝细胞脂质代谢紊乱状态,延缓 NAFLD 疾病进展^[31-33]。

尽管线粒体靶向策略具有明确方向性与较高的药物疗效,但仍面临药物递送效率与长期安全性验证不足等挑战。

2.3 天然活性成分与中药复方 天然活性成分及中药复方因其结构多样性与作用靶点广泛性,在 NAFLD 防治研究中展现出良好前景。白藜芦醇作为一种多酚类化合物,可通过激活 SIRT1/PGC-1 α 信号通路,促进线粒体生物发生与自噬,从而减少 ROS 积聚并改善能量代谢与细胞稳态^[34-35]。2023 年,He 等^[36]发表的一项 Meta 分析进一步证实,白藜芦醇对 NAFLD 具有肝脏保护作用,并可延缓疾病进展。黄酮类物质如槲皮素、姜黄素等通过激活 Nrf2/Keap1 通路上调抗氧化酶的表达,发挥线粒体保护与抗氧化作用^[37]。近期研究表明,槲皮素可在高脂饮食诱导的 NAFLD 小鼠中激活 Nrf2 并促进腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)介导的线粒体自噬,从而清除受损线粒体、减少 mtROS 生成并改善肝脏脂质积聚^[38]。姜黄素则通过稳定 Keap1-Nrf2 复合物并促进 Nrf2 核转位,增强抗氧化酶的表达,

显著抑制氧化应激和炎症反应,改善肝细胞线粒体膜电位与能量代谢^[3]。此外,中药复方制剂如“葛根芩连汤”在 NAFLD 治疗中也表现出调节线粒体功能及清除 ROS 的潜力,但其成分复杂,作用机制尚需进一步明确^[4]。

总体而言,天然药物干预以多靶点信号网络调节和抗氧化作用为主,但其作用成分复杂、机制尚未完全明晰,仍需现代组学及靶点验证研究支撑其临床应用的安全性、有效性及精准性。

2.4 信号通路调控与基因干预 近年来,线粒体氧化应激相关信号通路的研究为 NAFLD 的靶向治疗提供了新思路。AMPK/SIRT1/PGC-1 α 通路是调节线粒体生物发生与能量稳态的关键调控轴,AMPK 激活后可促进 SIRT1 介导的 PGC-1 α 去乙酰化,增强线粒体新生并上调抗氧化酶表达^[4]。研究表明,激活 AMPK 的药物如 5-氨基咪唑-4-甲酰胺核苷酸(5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide, AICAR)和二甲双胍可有效改善脂质代谢紊乱并抑制 ROS 生成^[42-43]。同时,Nrf2 作为调节细胞抗氧化反应的主要转录因子,其激活可诱导血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)、醌氧化还原酶 1(NAD(P)H quinone oxidoreductase 1, NQO1)等多种抗氧化酶的表达,从而增强细胞清除 ROS 的能力,减轻肝组织氧化应激损伤^[44]。

随着基因编辑与 RNA 干扰技术的发展,针对 ROS 生成关键酶(如 NOX4)或线粒体自噬调控因子(如 PINK1、Parkin)的干预手段也逐步应用于 NAFLD 模型研究,并显示出较强的治疗潜力与靶向性,为未来 NAFLD 的精准治疗提供了新方向^[43]。

2.5 四类干预策略的机制差异与优势互补 基于前述研究进展,不同干预策略在作用层面、调控深度及临床可行性上各具特色,其主要机制差异及优缺点见表 1。从机制层面来看,这四类策略在作用靶点上呈现出由下游到上游的梯度互补关系。抗氧化剂主要作用于下游环节,能够直接清除过量的 ROS、阻断脂质过氧化反应链,从而迅速缓解氧化损伤,是目前最常用的基础干预手段^[4]。线粒体靶向药物则将靶点进一步前移,直接稳定线粒体膜电位,修复 ETC 结构与功能,从源头上减少 ROS 的过度生成^[2]。相比之下,天然活性成分通过调控多条信号通路(如 SIRT1/PGC-1 α 、Nrf2/Keap1 等)实现系统性抗氧化与代谢重塑,既能改善线粒体功能,又能增强细胞整体抗氧化防御能力,从而维持细胞内氧化还原稳态,减轻氧化应激损

伤^[36-37]。而信号通路调控策略处于调控网络的最上游,通过基因和转录水平的调节,全面重建能量代谢与抗氧化防御体系,实现深层次的稳态调控^[41-44]。

此外,这四类干预策略不仅在作用靶点上互为补充,也在时间效应与调控层次上形成协同梯度:抗氧化剂起效快但维持时间短;信号通路调控起效慢却具有持久效应;线粒体靶向药物具备高度精确性但开发难度较高;天然药物则以多靶点特性为优势,但其作用机制仍需进一步明确。基于此,未来研究可探索多靶点协同干预模式,例如联合应用抗氧化剂与信号通路激动剂,以兼顾快速清除 ROS 与上游持续调控,或将线粒体靶向药物与天然活性成分配合使用,以实现精准递送与多通路保护的双重效果。这种复合策略有望突破单一治疗手段疗效有限的瓶颈,从整体上恢复线粒体功能与氧化还原稳态,为 NAFLD 的精准干预提供新的研究思路与治疗方向。

3 小结与展望

线粒体氧化应激在 NAFLD 的发生和进展中起着关键作用,它不仅介导 ROS 的过量生成与清除失衡,还影响能量代谢稳态和细胞程序性死亡等多重病理过程。近年来,围绕线粒体氧化应激的干预研究不断深入,抗氧化剂、线粒体靶向药物、天然活性成分及信号通路调控等多种策略相继被提出并取得积极进展。这些手段在作用层次上各有侧重,既包括直接清除 ROS 的下游干预,也涵盖上游信号调控与多靶点代谢重塑,为 NAFLD 的综合治疗提供了新的思路。

尽管如此,当前研究仍存在机制认识不深入、靶向递送效率不足及高质量临床证据缺乏等问题。展望未来,建议从以下几个方面加强探索:(1)借助多组学和系统生物学手段,深入揭示线粒体氧化应激在不同疾病阶段的分子调控网络;(2)开发更高效的靶向递送体系,如基于纳米载体、脂质体或信号肽的线粒体导向药物平台,提高药物或活性成分在肝脏线粒体内的富集与持久性;(3)探索多靶点协同干预的新模式,实现抗氧化与代谢调控的双重效应。

综上所述,靶向线粒体氧化应激代表了 NAFLD 精准治疗的重要方向。随着基础研究与临床转化的不断推进,多层次、协同化的干预策略有望实现线粒体功能的整体修复,从而有效延缓乃至逆转 NAFLD 病程进展,为该疾病的防治提供全新的策略支撑与理论依据。

表 1 四类靶向线粒体氧化应激干预策略的机制差异与优势互补

干预策略	主要作用环节	代表药物/成分	优势	局限性
抗氧化剂	直接清除 ROS、阻断脂质过氧化反应链	维生素 E、NAC、 α -硫辛酸	起效迅速、安全性高、临床基础丰富	靶向性不足、生物利用度低、疗效持续性差
线粒体靶向药物	稳定线粒体膜结构、提高电子传递效率	SS-31、MitoQ、CoQ10	靶点明确、作用精准、可直接改善线粒体功能	药代学数据不足、长期安全性有待验证
天然活性成分	多靶点调控、激活抗氧化与代谢通路	白藜芦醇、槲皮素、姜黄素、葛根芩连汤	来源广、安全性好、具有多重生物活性	成分复杂、靶点不明晰、剂量标准化困难
信号通路调控药物	从上游调控 ROS 生成及线粒体生物发生	AICAR、二甲双胍、Nrf2 激动剂	系统性强、可实现精准分子调控	临床转化有限、特异性不足、潜在脱靶风险

注:ROS.活性氧;NAC.N-乙酰半胱氨酸;SS-31.线粒体靶向肽;MitoQ.线粒体靶向抗氧化剂;CoQ10.辅酶 Q10;AICAR.5-氨基咪唑-4-甲酰胺核苷酸;Nrf2.核因子 E2 相关因子 2。

参考文献

- [1] 许耀璇, 赵佳欣, 杨立刚. 非酒精性脂肪性肝病流行现状及危险因素研究进展 [J]. 中国全科医学, 2024, 27(30): 3825-3834. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0893.
- [2] Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15(1): 11-20. DOI: 10.1038/nr-gastro.2017.109.
- [3] Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease [J]. Cell, 2021, 184(10): 2537-2564. DOI: 10.1016/j.cell.2021.04.015.
- [4] Tilg H, Adolph TE, Moschen AR. Multiple parallel hits hypothesis in nonalcoholic fatty liver disease: Revisited after a decade [J]. Hepatology, 2021, 73(2): 833-842. DOI: 10.1002/hep.31518.
- [5] Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative stress [J]. Annu Rev Biochem, 2017, 86: 715-748. DOI: 10.1146/annurev-biochem-061516-045037.
- [6] Zheng Y, Wang S, Wu J, et al. Mitochondrial metabolic dysfunction and non-alcoholic fatty liver disease: new insights from pathogenic mechanisms to clinically targeted therapy [J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 510. DOI: 10.1186/s12967-023-04367-1.
- [7] Bessone F, Razori MV, Roma MG. Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression [J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(1): 99-128. DOI: 10.1007/s00018-018-2947-0.
- [8] Mendez-Sanchez N, Cruz-Ramon VC, Ramirez-Perez OL, et al. New aspects of lipotoxicity in nonalcoholic steatohepatitis [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(7): 2034. DOI: 10.3390/ijms19072034.
- [9] Radosavljevic T, Brankovic M, Samardzic J, et al. Altered mitochondrial function in MASLD: Key features and promising therapeutic approaches [J]. Antioxidants (Basel), 2024, 13(8): 906. DOI: 10.3390/antiox13080906.
- [10] Mridha AR, Wree A, Robertson AAB, et al. NLRP3 inflammasome blockade reduces liver inflammation and fibrosis in experimental NASH in mice [J]. J Hepatol, 2017, 66(5): 1037-1046. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.01.022.
- [11] 孙婷婷, 李京涛, 魏海梁, 等. TNF α /NF- κ B 信号通路调控非酒精性脂肪性肝病的研究现状 [J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(9): 2095-2098. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.09.047.
- [12] Cheng Z, Chu H, Seki E, et al. Hepatocyte programmed cell death: the trigger for inflammation and fibrosis in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis [J]. Front Cell Dev Biol, 2024, 12: 1431921. DOI: 10.3389/fcell.2024.1431921.
- [13] Tan Y, Chen Q, Li X, et al. Pyroptosis: a new paradigm of cell death for fighting against cancer [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 153. DOI: 10.1186/s13046-021-01959-x.
- [14] Tsurusaki S, Tsuchiya Y, Koumura T, et al. Hepatic ferroptosis plays an important role as the trigger for initiating inflammation in nonalcoholic steatohepatitis [J]. Cell Death Dis, 2019, 10(6): 449. DOI: 10.1038/s41419-019-1678-y.
- [15] He H, Tang Y, Zhuang L, et al. PINK1/Park2-mediated mitophagy relieve non-alcoholic fatty liver disease [J]. Physiol Res, 2024, 73(2): 253-263. DOI: 10.33549/physiolres.934925.
- [16] Udoh US, Rajan PK, Nakafuku Y, et al. Cell Autophagy in NASH and NASH-related hepatocellular carcinoma [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(14): 7734. DOI: 10.3390/ijms23147734.
- [17] Sutti S, Albano E. Adaptive immunity: an emerging player in the progression of NAFLD [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(2): 81-92. DOI: 10.1038/s41575-019-0210-2.
- [18] Riaz F, Wei P, Pan F. Fine-tuning of regulatory T cells is indispensable for the metabolic steatosis-related hepatocellular carcinoma: A review [J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 949603. DOI: 10.3389/fcell.2022.949603.
- [19] 李凤, 李茂微, 王雨杉. 非酒精性脂肪肝病的治疗模式和潜在疗法 [J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(10): 2082-2086. DOI: 10.12449/JCH241025.
- [20] Wen H, Deng H, Yang L, et al. Vitamin E for people with non-alcoholic fatty liver disease [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2024, 10(10): Cd015033. DOI: 10.1002/14651858.CD015033.pub2.
- [21] Chee NM, Sinnanaidu RP, Chan WK. Vitamin E improves serum markers and histology in adults with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Systematic review and meta-analysis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2024, 39(12): 2545-2554. DOI: 10.1111/jgh.16723.
- [22] 刘申申, 邢怡青, 王宁, 等. 维生素 E 治疗儿童非酒精性脂肪性肝病效果的 Meta 分析 [J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(7): 1545-1550. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.07.019.
- [23] Yang K, Kim HH, Shim YR, et al. Comprehensive transcriptomic analysis and meta-analysis identify therapeutic effects of N-acetylcysteine in nonalcoholic fatty liver disease [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1186582. DOI: 10.3389/fphar.2023.1186582.
- [24] Longhitano L, Distefano A, Amorini AM, et al. (+) -Lipoic acid reduces lipotoxicity and regulates mitochondrial homeostasis and energy balance in an in vitro model of liver steatosis [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(19): 14491. DOI: 10.3390/ijms241914491.
- [25] Miguel FM, Picada JN, Da Silva JB, et al. Melatonin attenuates inflammation, oxidative stress, and DNA damage in mice with nonalcoholic steatohepatitis induced by a methionine- and choline-deficient diet [J]. Inflammation, 2022, 45(5): 1968-1984. DOI: 10.1007/s10753-022-01667-4.
- [26] Martinelli C, Pucci C, Battaglini M, et al. Antioxidants and nanotechnology: Promises and limits of potentially disruptive approaches in the treatment of central nervous system diseases [J]. Adv Healthc Mater, 2020, 9(3): e1901589. DOI: 10.1002/adhm.201901589.
- [27] Zhang T, Nie Y, Wang J. The emerging significance of mitochondrial targeted strategies in NAFLD treatment [J]. Life Sci, 2023, 329: 121943. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.121943.
- [28] Tung C, Varzideh F, Farroni E, et al. Elamipretide: A review of its structure, mechanism of action, and therapeutic potential [J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(3): 944. DOI: 10.3390/ijms26030944.
- [29] Shang L, Ren H, Wang S, et al. SS-31 protects liver from ischemia-reperfusion injury via modulating macrophage polarization [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 6662156. DOI: 10.1155/2021/6662156.
- [30] Shan S, Liu Z, Liu Z, et al. MitoQ alleviates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice through regulating JNK/YAP pathway [J]. Toxicol Res (Camb), 2022, 11(5): 852-862. DOI: 10.1093/toxres/tfac062.
- [31] Mohamad Ishak NS, Ikemoto K. Pyrroloquinoline-quinone to reduce

- fat accumulation and ameliorate obesity progression [J]. *Front Mol Biosci*, 2023, 10: 1200025. DOI: 10.3389/fmolb.2023.1200025.
- [32] Chen K, Chen X, Xue H, et al. Coenzyme Q10 attenuates high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease through activation of the AMPK pathway [J]. *Food Funct*, 2019, 10(2): 814-823. DOI: 10.1039/c8fo01236a.
- [33] Vrentzos E, Ikonomidis I, Pavlidis G, et al. Six-month supplementation with high dose coenzyme Q10 improves liver steatosis, endothelial, vascular and myocardial function in patients with metabolic-dysfunction associated steatotic liver disease: a randomized double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2024, 23(1): 245. DOI: 10.1186/s12933-024-02326-8.
- [34] Kasprzak-Drozdz K, Niziński P, Kasprzak P, et al. Does resveratrol improve metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(7): 3746. DOI: 10.3390/ijms25073746.
- [35] Wu SK, Wang L, Wang F, et al. Resveratrol improved mitochondrial biogenesis by activating SIRT1/PGC-1 α signal pathway in SAP [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 26216. DOI: 10.1038/s41598-024-76825-9.
- [36] He X, Li Y, Deng X, et al. Integrative evidence construction for resveratrol treatment of nonalcoholic fatty liver disease: preclinical and clinical meta-analyses [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1230783. DOI: 10.3389/fphar.2023.1230783.
- [37] Liu X, Song L. Quercetin protects human liver cells from α , β -DDT-induced toxicity by suppressing Nrf2 and NADPH oxidase-regulated ROS production [J]. *Food Chem Toxicol*, 2022, 161: 112849. DOI: 10.1016/j.fct.2022.112849.
- [38] Cao P, Wang Y, Zhang C, et al. Quercetin ameliorates nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) via the promotion of AMPK-mediated hepatic mitophagy [J]. *J Nutr Biochem*, 2023, 120: 109414. DOI: 10.1016/j.jnuthio.2023.109414.
- [39] Li Y, Deng X, Tan X, et al. Protective role of curcumin in disease progression from non-alcoholic fatty liver disease to hepatocellular carcinoma: a meta-analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1343193. DOI: 10.3389/fphar.2024.1343193.
- [40] 骆倩, 罗涛, 宋针珍, 等. 基于 Nrf2/SLC7A11/GPX4 通路探讨葛根苓连汤通过抑制铁死亡改善非酒精性脂肪性肝病作用机制 [J]. *中国比较医学杂志*, 2025, 35(2): 72-84. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.02.007.
- [41] Zong Y, Li H, Liao P, et al. Mitochondrial dysfunction: mechanisms and advances in therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 124. DOI: 10.1038/s41392-024-01839-8.
- [42] Zineldeen DH, Tahoon NM, Sarhan NI. AICAR ameliorates non-alcoholic fatty liver disease via modulation of the HGF/NF- κ B/SNARK signaling pathway and restores mitochondrial and endoplasmic reticular impairments in high-fat diet-fed rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3367. DOI: 10.3390/ijms24043367.
- [43] Ruan G, Wu F, Shi D, et al. Metformin: update on mechanisms of action on liver diseases [J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 1327814. DOI: 10.3389/fnut.2023.1327814.
- [44] Xu D, Xu M, Jeong S, et al. The role of Nrf2 in liver disease: Novel molecular mechanisms and therapeutic approaches [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1428. DOI: 10.3389/fphar.2018.01428.
- [45] Murphy MP, Hartley RC. Mitochondria as a therapeutic target for common pathologies [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(12): 865-886. DOI: 10.1038/nrd.2018.174.

(收稿日期: 2025-08-15)

(上接 100 页)

- [22] 王阿芳, 魏淑凤, 张媛, 等. 参苓白术散联合二甲双胍对 2 型糖尿病(T2DM)肥胖患者的 miR-146a、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)及血脂的影响 [J]. *糖尿病新世界*, 2022, 25(6): 15-18. DOI: 10.16658/j.cnki.1672-4062.2022.06.015.
- [23] 王立栋. 肥胖型 2 型糖尿病应用五苓散联合瑞格列奈治疗的效果分析 [J]. *糖尿病新世界*, 2024, 27(9): 101-104. DOI: 10.16658/j.cnki.1672-4062.2024.09.101.
- [24] 王炜炜, 葛显应, 程娟. 藿朴夏苓汤联合西格列汀治疗肥胖 2 型糖尿病的临床效果 [J/OI]. *辽宁中医杂志*, 2025, 52(6): 118-121. DOI: 10.13192/j.issn.1000-4719.2025.06.031.
- [25] 王向歌, 刘爱华, 郭莉阁. 参苓白术散辅助西医对肥胖 2 型糖尿病患者血糖控制、体质指数及胰岛 β 细胞功能的影响 [J]. *潍坊医学院学报*, 2023, 45(6): 438-441. DOI: 10.16846/j.issn.1004-3101.2023.06.011.
- [26] 叶锦珠. 参苓白术散加减医治肥胖型 2 型糖尿病脾虚湿困证的疗效观察 [J]. *北方药学*, 2021, 18(5): 52-53. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8351.2021.05.026.
- [27] 原红果, 董全星, 郭连萍. 参苓白术散联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病肥胖临床观察 [J]. *实用中医药杂志*, 2023, 39(5): 978-980. DOI: CNKI: SUN: ZYAO.0.2023-05-062.
- [28] 张伯微. 五苓散加味联合瑞格列奈治疗肥胖型 2 型糖尿病的效果评价 [J]. *内蒙古中医药*, 2023, 42(4): 25-27. DOI: 10.16040/j.cnki.cn15-1101.2023.04.075.
- [29] 郑夏洁. 二术二陈汤联合八段锦治疗腹型肥胖 2 型糖尿病患者的临床疗效观察及其对 IL-6 的影响 [J]. *广州中医药大学学报*, 2022, 39(2): 249-255. DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2022.02.004.
- [30] 张翠, 裴琴, 潘慧, 等. 经方六君子汤加减对新发 2 型糖尿病伴脾气壅塞、痰瘀阻络型肥胖的干预作用 [J]. *实用中医内科杂志*, 2024, 38(3): 67-71. DOI: 10.13729/j.issn.1671-7813.Z20240093.
- [31] 赵洁, 吴秋生, 胡剑卓. 五苓散化裁治疗脾虚湿盛型 2 型糖尿病合并肥胖疗效观察 [J]. *山西中医*, 2024, 40(4): 22-24. DOI: 10.20002/j.issn.1000-7156.2024.04.008.
- [32] 周翠. 基于健脾祛湿理论运用减脂散治疗超重及肥胖型 2 型糖尿病的临床研究 [J]. *成都: 成都中医药大学*, 2022.
- [33] 陶静怡, 李敏, 胡利江, 等. 健脾祛湿方联合盐酸二甲双胍片治疗肥胖型 2 型糖尿病临床观察 [J]. *新中医*, 2018, 50(1): 48-52. DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.01.013.
- [34] 路平, 史汶龙, 杨思雨, 等. 茯苓化学成分及药理作用研究进展 [J]. *中成药*, 2024, 46(4): 1246-1254. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.04.028.
- [35] 李怡诺, 李力恒, 陈丽萍, 等. 泽泻与白术配伍药理作用及临床应用研究进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2025, 27(2): 74-79. DOI: 10.13194/j.issn.1673-842X.2025.02.013.

(收稿日期: 2025-07-10)