

引用:陈海云,陈卓,孙敏,王巍,赵辉,刘菊.天然药物调控线粒体稳态-免疫原性死亡网络在肝损伤中的应用进展[J].中医导报,2026,32(4):136-143,152.

天然药物调控线粒体稳态-免疫原性死亡网络在肝损伤中的应用进展*

陈海云^{1,2}, 陈卓^{1,2}, 孙敏², 王巍², 赵辉², 刘菊^{1,2}
(1.湖北中医药大学,湖北 武汉 430065;
2.武汉市第一医院,湖北 武汉 430033)

[摘要] 本文探讨线粒体功能稳态、免疫原性细胞死亡在肝损伤发生发展中的作用及中医药靶向干预线粒体稳态-免疫原性细胞死亡网络的肝保护效应。氧化应激、能量代谢障碍、线粒体膜电位紊乱、线粒体DNA损伤等因素会引起线粒体功能稳态失衡,进而通过多种信号通路介导肝细胞炎症损伤,最终引起肝细胞免疫原性死亡发生,说明线粒体功能稳态在细胞免疫原性死亡中发挥着重要作用。天然药物可通过靶向线粒体膜电位、抑制线粒体呼吸链复合物、干扰线粒体代谢、调节线粒体活性氧(ROS)水平以及影响线粒体自噬过程等途径发挥肝保护作用。因此,研究线粒体功能稳态、免疫原性细胞死亡与肝损伤的关系以及天然药物的干预作用,对于深入了解肝损伤的新发病机制、研发新型治疗策略具有重要价值。

[关键词] 肝损伤;线粒体;免疫原性细胞死亡;细胞焦亡;铁死亡;天然药物;综述

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2026)04-0136-08

DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2026.04.022

Application Progress of Natural Medicines in Regulating the Mitochondrial Homeostasis-Immunogenic Cell Death Network in Liver Injury

CHEN Haiyun^{1,2}, CHEN Zhuo^{1,2}, SUN Min², WANG Wei², ZHAO Hui², LIU Ju^{1,2}

(1.Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei 430065, China;

2.Wuhan NO.1 Hospital, Wuhan Hubei 430033, China)

[Abstract] This article explores the role of mitochondrial functional homeostasis and immunogenic cell death in the occurrence and development of liver injury, as well as the hepatoprotective effects of traditional Chinese medicine (TCM) targeting the mitochondrial homeostasis-immunogenic cell death network. Factors such as oxidative stress, energy metabolism disorders, mitochondrial membrane potential disturbances, and mitochondrial DNA damage can lead to an imbalance in mitochondrial functional homeostasis, which in turn mediates inflammatory injury of hepatocytes through various signaling pathways, ultimately resulting in immunogenic cell death. This indicates that mitochondrial functional homeostasis plays an important role in cellular immunogenic cell death. Natural medicines can exert hepatoprotective effects by targeting mitochondrial membrane potential, inhibiting mitochondrial respiratory chain complexes, interfering with mitochondrial metabolism, regulating mitochondrial reactive oxygen species (ROS) levels, and influencing mitophagy processes. Therefore, studying the relationship among mitochondrial functional homeostasis, immunogenic cell death, and liver injury, as well as the interventional effects of natural medicines, is of great value for gaining a deeper understanding of novel pathogenic mechanisms of liver injury and for developing new therapeutic strategies.

[Keywords] liver injury; mitochondrial homeostasis; immunogenic cell death (ICD); pyroptosis; ferroptosis; natural medicines; review

*基金项目:湖北省中医药管理局中医药科研项目(ZY2025L055);2025年度武汉市自然科学基金探索计划(晨光计划)市属医疗机构临床研究重点专项(2025020701020238);2025年湖北省自然科学基金项目(2025AFB382);2024年湖北省科技计划项目(2024BCB059);2024年度武汉市中医药科研项目(WZ24B19);国家自然科学基金项目(8237052921)

通信作者:刘菊,女,主任医师,研究方向为中西医结合治疗内分泌代谢及免疫性疾病

肝脏担负着人体物质代谢、毒物清除、机体免疫防御等多项重要生理功能^[1],其功能的正常发挥对维持机体稳态至关重要。肝脏疾病的发生和发展往往伴随着线粒体功能障碍,如形态结构异常、活性氧(reactive oxygen species,ROS)产生增多、腺苷三磷酸(adenosine triphosphate,ATP)合成减少、自噬障碍等,这些异常可能是肝细胞损伤和坏死的重要原因^[2-5]。近年来,越来越多的研究提示,各种致病因素所致的线粒体氧化应激、能量代谢障碍、线粒体膜电位紊乱、线粒体DNA损伤,可最终诱发包括细胞焦亡、铁死亡、坏死性凋亡在内的免疫原性死亡,这可使细胞内成分释放,进而激活机体强烈的炎症反应,这些免疫原性死亡的过度激活是导致肝脏急性损伤或加剧的重要原因^[6-7]。最新的研究报道显示,一些免疫原性死亡的关键因子又可反过来加重线粒体损伤,进一步在细胞损伤中产生“信号放大”功能^[8],提示线粒体稳态和免疫原性死亡的环路关系及功能密切性。因此,深入研究靶向线粒体及免疫原性细胞死亡关键因子的小分子药物,可为基于线粒体及细胞炎症性死亡相关靶标的护肝药物的研发,提供理论依据及治疗方案。

1 线粒体稳态-免疫原性细胞死亡网络在肝损伤发生中的作用

1.1 线粒体功能稳态失衡介导肝损伤的机制

线粒体作为肝细胞能量代谢与信号调控的核心细胞器,其功能稳态失衡是肝损伤发生发展的关键启动环节。不同失衡途径并非完全独立,而是通过ROS、线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)、线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)等关键分子形成交叉调控网络,共同导致肝细胞损伤。

1.1.1 氧化应激与线粒体损伤的交互驱动

氧化应激的本质是细胞内氧化与抗氧化系统失衡,ROS是其中的关键活性分子^[9]。线粒体是肝细胞生成ROS的主要场所^[10]。当肝细胞受到酒精、对乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP)、高脂等刺激时,线粒体呼吸链复合物I、III电子漏出增加,生成超氧阴离子并迅速转化为H₂O₂等活性ROS。同时,线粒体抗氧化系统[如谷胱甘肽、谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)]被消耗或抑制,加剧ROS在肝细胞内的蓄积^[11-13]。过量的ROS攻击线粒体脂质(如磷脂)^[14]、蛋白质(如呼吸链复合物)^[12]及mtDNA^[15],破坏线粒体结构完整性,进一步降低ROS的清除能力,形成“ROS蓄积-线粒体损伤”的正反馈循环。例如:APAP代谢产物N-乙酰基-对苯醌亚胺消耗谷胱甘肽,促发线粒体ROS爆发,导致肝细胞凋亡和肝脂质过氧化^[16]。除了药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)外,酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)均与氧化应激介导的线粒体损伤密切相关^[17]。

1.1.2 线粒体膜电位、MPTP与能量代谢的联动异常

线粒体膜电位(mitochondrial membrane potential, MMP)是维持氧化磷酸化、驱动线粒体物质转运的先决条件^[18]。正常状态下, MMP通过呼吸链质子泵维持跨膜质子梯度,为ATP合成提供动力;当MMP下降时,跨膜质子梯度无法维持,直接抑制ATP

合成酶活性,导致肝细胞能量供应不足,形成“MMP↓-ATP↓”的初级损伤链。这一过程在酒精性肝损伤^[19]中尤为典型:酒精代谢产物使NADH/NAD⁺比值升高,既抑制线粒体呼吸链复合物I、III、IV活性,降低MMP,又减少ATP生成,最终引发肝脏病变;四氯化碳(CCl₄)诱导的肝损伤也通过类似机制抑制氧化磷酸化,加剧能量代谢障碍^[20]。

更重要的是, MMP降低与MPTP持续开放有关,这一过程受到ROS调控。ROS直接氧化心磷脂、ANT、CypD等MPTP关键蛋白,使MPTP持续开放,导致线粒体膜通透性增加^[21-22],促进Ca²⁺内流,激活Ca²⁺-依赖性蛋白酶、磷脂酶,加剧膜损伤,形成“Ca²⁺超载-MPTP开放-MMP下降”的恶性循环^[23]。在酒精性肝损伤^[24]、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)^[25]、肝缺血再灌注损伤(hepatic ischemia-reperfusion injury, HIRI)^[26]中,均能观察到MMP降低、Ca²⁺超载与MPTP开放的协同作用,最终导致肝细胞坏死。同时, MMP下降不仅抑制ATP合成还增加了电子泄露,使ROS生成进一步增加,引起MMP进一步降低导致ATP合成进一步减少,形成“ROS↑-MMP↓-ATP↓”的次级放大效应。

综上, MMP下降与MPTP开放、能量代谢障碍紧密耦合,共同导致肝细胞能量衰竭与坏死,且三者均受ROS调控,形成交叉影响。

1.1.3 mtDNA损伤与炎症信号的级联激活

mtDNA是线粒体的遗传物质,呈裸露的环状结构,缺乏组蛋白保护,且自身修复机制相对较弱,因此极易受到氧化应激攻击而发生损伤^[27]。mtDNA损伤包括结构缺陷和mtDNA被释放进入细胞质等异常情况。

mtDNA结构缺陷导致呼吸链复合物合成受阻,ATP合成减少,加重肝细胞能量匮乏^[28]。更为关键的是,当线粒体遭受严重损伤时,mtDNA可通过MPTP开放等途径释放出来^[29]。细胞质中的mtDNA被视为损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs),能够激活多种炎症信号通路^[30]。在APAP诱导的DILI小鼠模型中,释放的mtDNA被细胞内的环鸟苷酸-腺苷酸合酶(cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthase; cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)识别,激活cGAS-STING通路,促进肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)等促炎因子的表达,从而引发肝脏炎症^[31]。在高脂饮食诱导的NASH小鼠模型中,释放的mtDNA通过TLR9-NF-κB通路,释放炎症因子(如IL-1β、TNF-α)导致肝细胞纤维化^[32]。所以,“线粒体损伤-mtDNA释放-炎症激活”的级联反应,推动肝损伤向炎症和纤维化方向发展。

1.1.4 线粒体自噬异常

线粒体自噬是细胞选择性清除受损线粒体的重要机制,对于维持线粒体质量控制、确保能量代谢正常以及细胞稳态至关重要^[33]。线粒体自噬异常时,无法及时清除受损线粒体,导致线粒体产生的ROS、受损的线粒体蛋白及mtDNA等物质在细胞中大量蓄积,进而通过“ROS蓄积-线粒体损伤”“ROS↑-MMP↓-ATP↓”“线粒体损伤-mtDNA释放-炎症激活”等途径,破坏细胞稳态。

肝细胞稳态的维持高度依赖自噬过程,而线粒体自噬异常是多种肝脏疾病发生或加重的潜在机制。例如:在NAFLD的研究中发现,Mst1表达上调可抑制Parkin介导的线粒体自噬过程,导致受损线粒体无法及时被清除,进而加重肝细胞脂肪变性和炎症反应,推动NAFLD的进展^[34]。在DILI的研究中发现,激活线粒体自噬(如通过Sestrin2/AMPK通路)可减轻APAP诱导的氧化损伤和炎症反应,从而延缓DILI的进展^[35]。

1.2 线粒体介导下的细胞免疫原性死亡 免疫原性死亡(immunogenic cell death, ICD)是一类特殊的程序性细胞死亡方式,其显著特征是细胞在死亡过程中释放DAMPs^[36]。这些DAMPs充当促炎信号,可引发炎症反应并造成组织损伤^[30]。线粒体是肝细胞内重要的细胞器,参与细胞免疫原性死亡的调控。因此,靶向线粒体-免疫原性死亡关键通路可以有效缓解肝损伤。

1.2.1 线粒体障碍-铁死亡在肝损伤中的作用 铁死亡是一种铁依赖性细胞死亡方式,核心与脂质过氧化、细胞内铁离子超载相关,过量ROS是其关键驱动因素^[37]。

线粒体是肝细胞生成ROS的主要场所^[30]。线粒体障碍产生过量ROS氧化心磷脂使MMP骤降,三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA cycle)受抑,ATP产量锐减。研究表明,APAP诱导的肝细胞铁死亡与抑制TCA cycle引起线粒体能量代谢障碍有关^[38]。此外,MPTP持续开放可导致线粒体在铁死亡中表现出特征性的改变,如线粒体肿胀,嵴减少或消失,膜密度增加等^[39]。过量的ROS抑制线粒体铁转运蛋白,阻碍铁离子进入线粒体;破坏线粒体结构,导致储存的Fe²⁺大量释出,共同形成铁超载^[40-41]。Fe²⁺经芬顿反应生成·OH,催化多不饱和脂肪酸脂质过氧化,形成“ROS-铁超载-脂质过氧化”正反馈,这是铁死亡的标志性事件^[42]。大量过氧化脂质堆积可破坏膜完整性,最终触发铁死亡,并释放mtDNA、高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein, HMGB1)等DAMPs,招募巨噬细胞放大炎症,进一步加重肝损伤^[43]。DILI^[44]、NAFLD^[45]及HIRI模型^[46]均证实,线粒体靶向抗氧化剂或铁螯合剂可阻断该轴,验证其关键地位。

1.2.2 线粒体障碍-细胞焦亡在肝损伤中的作用 细胞焦亡作为免疫原性细胞死亡的重要类型,其关键分子有半胱氨酸天冬氨酸酶(Caspase)和焦孔素蛋白家族(GSDMs)^[47]。细胞焦亡介导的肝损伤受线粒体障碍的影响显著。

线粒体产生的过量ROS直接氧化修饰NOD样受体家族含pyrin结构域蛋白3(NOD-like receptor family, pyrin domain-containing 3, NLRP3)构象,同时破坏溶酶体膜稳定性,导致组织蛋白酶B释放至细胞质,双重途径迅速组装NLRP3-ASC-Caspase-1炎性小体^[48-49],标志着细胞焦亡的开始。活化的Caspase-1

剪切焦孔素D(gasdermin-D, GSDMD),其N端成孔蛋白转位至质膜并形成孔道,细胞渗透压失衡,最终导致膜破裂性死亡^[50]。急性酒精性肝损伤小鼠模型中,乙醇促进肝细胞ROS生成,激活MLKL-CTSB-NLRP3信号通路上调NLRP3表达,进而激活NLRP3/Caspase-1/GSDMD通路,引起肝细胞焦亡^[50]。乙型肝炎病毒性肝炎^[51]、DILI^[52]同样遵循该经典通路。mtDNA片段可通过MPTP离开线粒体,直接激活NLRP3炎性小体,并通过cGAS-STING轴增强炎症反应,诱导IL-1 β 分泌和细胞焦亡^[53]。在酒精性肝病中,酒精代谢产物乙醛破坏线粒体结构,促使mtDNA释放,激活cGAS-STING通路和NLRP3炎性小体,引发细胞焦亡,加速肝脏炎症和纤维化进程^[54]。此外,线粒体功能障碍可激活下游Caspase3/GSDME通路,诱发细胞焦亡,触发免疫原性反应损伤肝细胞^[55]。

1.2.3 线粒体障碍-坏死性凋亡在肝损伤中的作用 坏死性凋亡并不是由Caspase诱导的传统细胞凋亡,而是细胞形态学特征偏向“坏死”的一种炎症性细胞死亡方式^[56]。坏死性凋亡主要由肿瘤坏死因子受体(TNFR)家族及Toll样受体(TLR)家族启动,其核心机制依赖于坏死小体(RIPK1、RIPK3)的形成,MLKL的磷酸化是导致细胞坏死的最后环节^[56]。

在肝损伤过程中,线粒体障碍诱导的坏死性凋亡发挥着关键作用。线粒体功能受损产生大量ROS,作为信号分子直接特异地氧化RIPK1上的3个关键半胱氨酸(C257、C268和C586),增强RIPK1在S161位点的自磷酸化,募集RIPK3形成有活性的坏死小体^[57];同时,mtDNA经TLR9-MyD88通路上调RIPK3表达,促进坏死小体的组装^[58],双重放大坏死信号。磷酸化MLKL转位至细胞膜,导致膜穿孔释放mtDNA等DAMPs,经TLR9-MyD88轴激活中性粒细胞p38-MAPK通路,引发炎症反应,导致肝损伤^[59]。在APAP诱导的DILI中,APAP(10 mmol/L)可诱导人肝癌细胞HepaRG细胞释放HMGB1,通过TLR4-TRIF-RIPK3途径诱导邻近肝细胞坏死^[60]。CCl₄诱导的肝损伤模型中观察到RIPK1、RIPK3、MLKL表达增加,促发肝细胞坏死性凋亡^[61]。亚硫酸钠可通过mtROS累积以及抑制线粒体自噬,诱导肝细胞坏死性凋亡^[7]。(见表1)

2 天然药物调控线粒体稳态-免疫原性死亡网络在肝损伤中的应用

天然药物在保护或治疗肝损伤方面具有很多优势,目前已有研究发现改善肝功能的天然小分子药物有水飞蓟素、姜黄素等,中药复方有逍遥散、附子理中汤等,这为肝损伤的治疗提供了广泛的选择。

基于前文对线粒体稳态-免疫原性死亡网络在肝损伤中作用机制的论述,进一步分析其调控机制,挖掘靶向线粒体稳态与免疫原性死亡的潜在治疗方案及治疗药物,为线粒

表1 线粒体介导肝细胞免疫原性死亡的核心特征对比

死亡方式	主要触发信号	关键执行分子	典型线粒体改变	常用检测指标
铁死亡	线粒体ROS \uparrow 、游离铁 \uparrow 、GPX4 \downarrow 等	ACSL4、GPX4、VDAC2/3、TFRI、SLC7A11、NRF2、P53、HSPB1等	膜电位 \downarrow 、嵴消失、膜密度 \uparrow	MDA、Fe ²⁺ 、GPX4活性
焦亡	ROS \uparrow 、mtDNA泄漏、NLRP3激活等	Caspase-1/11、Caspase-3/4/5/11、IL-1 β 、IL-18、GSDMA/B/C/D/E等	MMP \downarrow 、外膜破裂、细胞色素c释放	IL-1 β /IL-18、PI染色、GSDMD-N
坏死性凋亡	TNF- α /TLR、ROS \uparrow 、Caspase抑制等	RIPK1、RIPK3、p-MLKL、FADD、Caspase-8等	MMP \downarrow 、ROS爆发、MOMP	p-MLKL、HMGB1、PI染色

体稳态-免疫原性死亡网络在肝损伤中的进一步研究和应用提供参考依据。

2.1 天然单体药物改善肝损伤的研究 人参皂苷Rg5可抑制ROS过度生成,并恢复MMP;激活Nrf2核转位及其下游靶基因(HO-1、NQO1、SLC7A11等)表达,增强线粒体抗氧化防御能力;抑制过度自噬,防止线粒体降解导致铁离子释放;上调铁死亡负调控蛋白(GPX4、SLC7A11/xCT等),阻断脂质过氧化,最终通过“抗氧化-稳线粒体-限铁池-抑自噬-激活Nrf2/GPX4轴”多节点协同,在脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)诱导的急性肝损伤(acute liver injury, ALI)中发挥保护作用^[62]。

山柰酚可激活Nrf2信号通路,上调GPx4、SOD等基因的表达以清除ROS,抑制脂质过氧化;同步下调TFR1/DMT1、上调FTH1,削弱Fenton反应;上调线粒体生物合成相关基因(如PGC-1 α 、NRF1),促进受损线粒体的修复与新生,进一步恢复线粒体稳态,改善线粒体氧化应激和铁死亡介导的DILI;铁死亡被抑制,肝细胞内ROS减少,恢复线粒体膜和呼吸链功能,线粒体稳态进一步恢复^[63]。

姜黄素可通过调控Trx-1/TXNIP/GPX4信号通路,减轻氧化应激损伤,调控铁代谢,从而抑制铁死亡;同时抑制铁死亡相关促炎信号(如NF- κ B通路),减少炎症因子(如TNF- α 、IL-6)对肝细胞的二次损伤^[64]。姜黄素还可以通过激活线粒体自噬-NLRP3炎性小体通路,显著升高MMP水平,增加ATP含量并降低Caspase-1和IL-1 β 表达水平,从而抑制细胞焦亡经典通路介导的炎症反应来减轻肝损伤^[65]。

白杨素可恢复线粒体结构和膜电位;激活AMPK-mTOR-ULK1通路,增强自噬促进受损线粒体的清除,减少异常线粒体蓄积;上调肝细胞内抗氧化酶(SOD、GSH-Px)表达,降低ROS水平,从而抑制NLRP3炎性小体组装与激活,通过抑制NLRP3-Caspase-1通路,减少Kuffers细胞数量和炎症因子(IL-1 β 、TNF- α 和IL-6)表达,有效控制炎症反应,从而改善高脂饮食诱导的小鼠NAFLD/NASH^[66]。

芍药苷可改善线粒体结构损伤,恢复MMP与呼吸链功能,减少ATP耗竭;同时抑制MPTP过度开放,减少Cyto c/Apaf-1/Caspase-9凋亡复合体释放,从而抑制Caspase3-GSDME

信号通路介导的肝细胞焦亡^[67]。芍药苷也可靶向TXNIP,抑制NLRP3-ASC-Caspase-1炎性小体激活,从而抑制Caspase1-GSDMD信号通路介导的肝细胞焦亡,并抑制其促炎因子(IL-1 β 、IL-18和TNF- α)的表达,改善高糖诱导的肝损伤^[68]。(见表2)

2.2 单味中药改善肝损伤的研究 在LPS诱导的慢性肝损伤中,人参可激活Nrf2信号通路,减轻氧化应激,减少线粒体ROS生成,从而抑制炎性小体的激活(如NLRP3、NLRP1),阻断细胞焦亡进程,进而减轻肝损伤^[69]。其改善酒精性肝病有相同机制^[70]。人参可激活PGC-1 α -线粒体生成轴,增加新生线粒体数量^[71];激活AMPK信号通路,恢复自噬功能,清除受损线粒体,从而改善线粒体功能障碍,减轻肝损伤^[72]。同时,人参可抑制cGAS/STING通路,减少铁死亡,从而减轻CCL₄诱导的小鼠肝损伤^[73]。

在LPS/D-GalN诱导的ALI中,五味子可通过抑制线粒体氧化应激,维持MMP稳定从而保护线粒体功能,进而抑制NLRP3炎性小体的激活,减轻肝细胞焦亡^[74]。五味子可有效恢复MMP,抑制Ca²⁺诱导的MPTP开放,提高线粒体ATP生成,来改善线粒体功能^[75]。此外,五味子抑制脂肪肝中铁死亡过程与增加SLC7A11、GPX4的表达,降低Transferrin蛋白的表达有关^[76]。

在LPS/D-GalN诱导的ALI中,黄芪可通过激活AMPK/SIRT1信号通路,减少MMP下降,促进巨噬细胞M1向M2表型转化,从而抑制caspase-11介导的巨噬细胞焦亡,减轻肝脏炎症^[77]。在NAFLD中,黄芪可增加线粒体中ATP含量以及NRF1和TFAM的相对表达量,改善线粒体功能,其调控机制可能与激活AMPK-SIRT1-PGC-1 α 通路有关^[78]。此外,黄芪还可通过增加GPX4和FTH1蛋白表达,抑制肝铁死亡发生,增强抗氧化力,保护线粒体免受氧化损伤,维持线粒体的正常功能^[79]。

在酒精性肝病中,川芎可减少线粒体ROS的产生,增强PINK1/parkin介导的线粒体自噬,减轻线粒体损伤,并抑制RIPK1/RIPK3复合体的活化和MLKL的磷酸化,从而抑制坏死性凋亡,减少DAMPs的释放(HMGB1)^[80]。

在NASH中,丹参可通过减少线粒体ROS产生,抑制Ca²⁺流动,阻断炎性小体的组装,发挥肝细胞的抗炎作用^[81]。(见表3)

2.3 中药复方缓解肝损伤的研究 在自身免疫性肝炎小鼠

表2 单体药物调控线粒体稳态-免疫原性死亡网络相关靶点、作用机制及干预结局

单体药物	靶点/作用部位	机制	干预结局
人参皂苷Rg5	线粒体ROS、MMP、Nrf2核转位	(1)抑制ROS过度生成;(2)恢复MMP;(3)激活Nrf2 \rightarrow HO-1/NQO1/xCT;(4)抑制过度自噬 \rightarrow 铁离子释放;(5) \uparrow GPX4/SLC7A11	阻断铁死亡,减轻LPS-ALI
山柰酚	线粒体ROS、GPX4、PGC-1 α 轴	(1)激活Nrf2 \rightarrow GPX4/SOD;(2) \downarrow TFR1/DMT1, \uparrow FTH1 \rightarrow 铁池;(3) \uparrow PGC-1 α /NRF1 \rightarrow 促线粒体生物合成	抑制脂质过氧化与铁死亡,改善APAP-肝损伤
姜黄素	线粒体自噬、NLRP3、Trx-1/TXNIP	(1) \uparrow Trx-1 \rightarrow TXNIP \rightarrow GPX4;(2)抑制NF- κ B \rightarrow TNF- α /IL-6;(3)激活线粒体自噬 \rightarrow NLRP3组装	双重阻断铁死亡+焦亡,减轻ALI
白杨素	AMPK-mTOR-ULK1、NLRP3	(1)激活AMPK \rightarrow ULK1 \rightarrow 增强线粒体自噬;(2) \downarrow SOD/GSH-Px \rightarrow ROS;(3) \downarrow NLRP3-Caspase-1组装	抑制焦亡,改善NAFLD/NASH
芍药苷	MPTP、Caspase-3/GSDME、TXNIP/NLRP3	(1)抑制MPTP过度开放 \rightarrow Cyto c/Apaf-1;(2)阻断Casp3-GSDME介导焦亡;(3) \downarrow TXNIP \rightarrow 抑制NLRP3-ASC-Casp1通路	同时抑制凋亡-焦亡,改善高糖毒物肝损伤

表3 单味中药调控线粒体稳态-免疫原性死亡网络相关靶点、作用机制及干预结局

单味中药	靶点/作用部位	机制	干预结局
人参	Nrf2、PGC-1 α 、AMPK、cGAS-STING	(1)激活Nrf2 \rightarrow miROS \rightarrow NLRP3;(2) \uparrow PGC-1 α \rightarrow 线粒体新生;(3)激活AMPK \rightarrow 恢复自噬;(4) \downarrow cGAS/STING信号	抑制焦亡+铁死亡,改善酒精/CCl ₄ 损伤
五味子	线粒体 $\Delta\Psi_m$ 、MPTP、SLC7A11/GPX4	(1)维持 $\Delta\Psi_m$ \rightarrow 抑制Ca ²⁺ -MPTP开放;(2) \uparrow ATP合成;(3) \uparrow SLC7A11/GPX4、 \downarrow Transferrin	阻断焦亡与铁死亡,减轻LPS/D-GalN急性损伤
黄芪	AMPK/SIRT1、M1/M2极化、GPX4/FTH1	(1)激活AMPK/SIRT1 \rightarrow PGC-1 α \rightarrow 改善 $\Delta\Psi_m$ 与ATP;(2)促M1 \rightarrow M2转化 \rightarrow Caspase-11焦亡;(3) \uparrow GPX4/FTH1	抑制巨噬细胞焦亡与铁死亡,缓解AFLD/MAFLD
川芎	线粒体ROS、PINK1/Parkin、RIPK1/RIPK3	(1) \downarrow miROS;(2)增强PINK1/Parkin介导线粒体自噬;(3) \downarrow RIPK1/RIPK3-MLKL坏死小体	抑制坏死性凋亡,减少HMGB1释放,改善酒精性肝病
丹参	线粒体ROS、Ca ²⁺ 流动、NLRP3	(1) \downarrow miROS;(2)抑制钙超载 \rightarrow NLRP3组装;(3)阻断NLRP3-Caspase-1	保护线粒体,抑制细胞焦亡,发挥抗炎作用,缓解NASH

模型中,茵陈蒿汤可有效抑制线粒体氧化应激损伤,同时还抑制肝细胞铁死亡的发生,这可能与增加SLC7A11/GPX4蛋白的表达有关^[82]。TLR9受体可通过识别DAMPs来释放炎症因子,对肝细胞造成损伤。茵陈蒿汤加减方可能通过抑制mtDNA/TLR9/miR-223通路改善HIRI^[83]。除此之外,茵陈蒿汤可协同usMSCs-Exos降低Caspase-1及IL-1 β 、IL-18的表达,减少NLRP3的形成,抑制肝细胞焦亡,缓解急性肝衰竭症状^[84]。mtDNA可以间接激活NLRP3炎症小体,参与细胞焦亡的调控。茵陈蒿汤可能通过保护mtDNA来减轻肝损伤^[85]。

益气健脾方已被证实可通过改善线粒体功能来抑制肝细胞坏死性凋亡或肝细胞焦亡以减轻肝损伤。在LPS诱导的ALI模型中发现,益气健脾汤可通过上调IDH2基因的表达,调控线粒体三羧酸循环,改善线粒体功能障碍并抑制NLRP3/Caspase-1/GSDMD信号通路来改善肝细胞焦亡^[86]。此外,益气健脾方还可显著下调线粒体ROS的产生和线粒体的去极化,靶向抑制RIPK1、RIPK3向坏死体的迁移,从而抑制体内体外肝细胞坏死性凋亡^[87]。

四物汤可通过影响mtDNA的肝内合成、释放和细胞间转移,改善线粒体功能障碍;同时,通过抑制肝细胞坏死性凋亡和巨噬细胞极化,减轻肝脏炎症和纤维化,从而治疗NAFLD^[88]。除此之外,四物汤可能通过抑制脂肪酸(fatty acid,FA)合成和促进FA在线粒体的 β -氧化,改善FA代谢异常,并有效抑制长链酰基辅酶A合成酶4(long-chain acyl-CoA synthetase 4,ACSL4)介导的花生四烯酸(arachidonic acid,AA)酯化引起的肝细胞铁死亡^[89]。

在NAFLD的大鼠模型中,当归芍药散可能通过Nrf2/SLC7A11/GPX4信号通路,改善脂质过氧化、铁沉积和线粒体形态学损伤从而抑制氧化应激、炎症反应,达到治疗NAFLD的目的^[90]。(见表4)

3 总结与展望

本文探讨了线粒体功能稳态在肝损伤发生中的作用。线粒体功能稳态失衡通过“ROS蓄积-线粒体损伤”“ROS \uparrow -MMP \downarrow -ATP \downarrow ”“线粒体损伤-mtDNA释放-炎症激活”及自噬异常等途径引发肝损伤。重要的是,线粒体功能稳态与免疫原性细胞死亡(如铁死亡、细胞焦亡、坏死性凋亡)与肝损伤关系密切;线粒体功能稳态失衡,激活下游免疫原性死亡通路,释放DAMPs加剧肝脏炎症反应;而免疫原性死亡过程中产生的关键因子(如ROS、mtDNA等)又会进一步损伤线粒体,形成恶性循环。所以,线粒体稳态与免疫原性细胞死亡共同导致肝损伤的发生与发展。近期研究发现,天然药物在调控线粒体稳态和抑制免疫原性细胞死亡方面展现出显著的潜力:人参皂苷、姜黄素、山奈酚等天然单体化合物,以及人参、

五味子、黄芪等单味中药,可通过多种机制改善线粒体功能,抑制铁死亡、细胞焦亡和坏死性凋亡,从而减轻肝损伤;茵陈蒿汤、益气健脾方等中药复方,可通过调节线粒体功能和免疫原性细胞死亡网络,发挥协同保肝作用,为临床治疗肝损伤提供了新的思路和方法。

尽管当前在天然药物调控线粒体稳态-免疫原性死亡网络改善肝损伤领域已取得一定进展,但相关研究仍面临多维度挑战,亟待突破。在机制研究层面,不同肝损伤病因,如病毒感染、酒精摄入、高脂饮食、药物作用,是否共用ROS-MPTP-DAMPs轴,尚未明确。且铁死亡、焦亡、坏死性凋亡在肝细胞、Kupffer细胞、肝星状细胞中的触发时序与互作关系,在单细胞水平仍待解析。在药效物质基础研究方面,存在短板:人参皂苷、姜黄素等天然药物,在体内是以原型还是肠道菌群共代谢物起效,其在线粒体内膜的实际浓度与占有率仍未知;对于茵陈蒿汤等中药复方,哪些分子群能与ANT/CypD/RIPK3结合未知。此外,关键成分与关键靶点的“量-效-时-序”关系还需动态模型验证支持。临床转化面临阻碍,肝组织线粒体功能异质性大,难以用mtDNA突变负荷、MMP实时成像或血清mt-CK18片段作为早期疗效预测生物标志。代谢酶多态性及肠道菌群差异对天然药物药代动力学的影响不明,可能对个体化给药存在影响。且现有研究多集中于细胞或小动物层面,还需进一步针对NAFLD、DILI不同分期的剂量进行探索,以及需要多中心、随机、对照临床试验促进临床转化。

随着多组学整合、网络药理学、类器官/器官芯片等新技术的快速发展,为突破瓶颈提供新的技术路径。在机制解析与靶点挖掘方面,多组学联合分析技术可实现精准定位。通过单细胞转录组、空间代谢组与线粒体蛋白组的整合分析,可绘制“ROS-MPTP-DAMPs”信号轴在肝损伤不同阶段、不同细胞类型中的时空动态变化图谱,明确细胞类型特异性的药物作用靶点。网络药理学结合机器学习技术,可反向预测天然药物“活性成分-线粒体蛋白-免疫原性死亡通路”的互作关系,再通过分子对接与分子动力学模拟计算结合自由能,为阐明药物作用机制提供可靠的理论依据。

在药效评估与临床转化方面,类器官与器官芯片技术可构建更贴近生理状态的研究模型。利用人源肝类器官与微流控技术构建的“肝-免疫-肠”多器官芯片,能够模拟体内生理流体剪切力与细胞间相互作用环境,实时监测天然药物对MMP、ATP生成、ROS水平及细胞死亡模式的影响,精准评估药物的个体化疗效。基于这些技术构建的“数字肝”云端平台,可整合海量实验数据,为临床制定个体化给药剂量与联合用药方案提供数据支撑。

表4 中药复方调控线粒体稳态-免疫原性死亡网络相关靶点、作用机制及干预结局

中药复方	靶点/作用部位	机制	干预作用
茵陈蒿汤	mtDNA/TLR9、NLRP3、SLC7A11/GPX4	(1)保护mtDNA完整性 \rightarrow TLR9;(2) \uparrow GPX4 \rightarrow 抑铁死亡;(3) \downarrow NLRP3-Caspase-1	减轻AIH、IRI、ALF
益气健脾方	IDH2-TCA、RIPK1/RIPK3、ROS	(1) \uparrow IDH2 \rightarrow 恢复TCA循环;(2) \downarrow ROS \rightarrow 阻 RIPK 坏死小体;(3) \downarrow NLRP3焦亡	抑制焦亡+坏死性凋亡,改善ACLF
四物汤	mtDNA细胞间转移、ACSL4、GPX4	(1) \downarrow mtDNA转移 \rightarrow 抑PANoptosis;(2) \downarrow ACSL4 \rightarrow \downarrow AA酯化 \rightarrow 抑铁死亡	抗纤维化,改善NAFLD
当归芍药散	Nrf2/SLC7A11/GPX4	激活Nrf2 \rightarrow \uparrow GPX4 \rightarrow \downarrow 脂质过氧化与铁沉积	抑制铁死亡,治疗NAFLD

参考文献

- [1] 王建枝,钱睿哲.病理生理学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018.
- [2] SORRENTINO V, MENZIES K J, AUWERX J. Repairing mitochondrial dysfunction in disease[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2018, 58:353-389.
- [3] GOIKOETXEA-USANDIZAGA N, SERRANO-MACIÁ M, DELGADO T C, et al. Mitochondrial bioenergetics boost macrophage activation, promoting liver regeneration in metabolically compromised animals[J]. *Hepatology*, 2022, 75(3):550-566.
- [4] QIU Y N, WANG G H, ZHOU F, et al. PM2.5 induces liver fibrosis via triggering ROS-mediated mitophagy[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 167:178-187.
- [5] KE P Y. Mitophagy in the pathogenesis of liver diseases[J]. *Cells*, 2020, 9(4):831.
- [6] 徐永兴,刘俊,杨康,等.健脾柔肝汤通过调控Nrf2/HMOX1通路介导的铁死亡缓解CCL₄诱导的大鼠肝纤维化研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2025:1-9.(2025-06-11). <https://link.cnki.net/doi/10.13406/j.cnki.cyx.003881>.
- [7] 刘美彤.亚硫酸钠引起肝细胞凋亡、坏死性凋亡和细胞焦亡的作用机制研究[D].长春:吉林大学,2024.
- [8] MIAO R, JIANG C, CHANG W Y, et al. Gasdermin D permeabilization of mitochondrial inner and outer membranes accelerates and enhances pyroptosis[J]. *Immunity*, 2023, 56(11):2523-2541.e8.
- [9] SIES H. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress[J]. *Redox Biol*, 2017, 11:613-619.
- [10] JAARA H S, TORRES S. Mitochondrial ROS, a trigger for mitochondrial dysfunction and inflammasome activation and a therapeutic target in liver diseases[J]. *Explor Dig Dis*, 2024, 3(6):474-503.
- [11] BAILEY S M, PIETSCH E C, CUNNINGHAM C C. Ethanol stimulates the production of reactive oxygen species at mitochondrial complexes I and III[J]. *Free Radic Biol Med*, 1999, 27(7-8):891-900.
- [12] JIANG J, BRIEDÉ J J, JENNEN D G J, et al. Increased mitochondrial ROS formation by acetaminophen in human hepatic cells is associated with gene expression changes suggesting disruption of the mitochondrial electron transport chain[J]. *Toxicol Lett*, 2015, 234(2):139-150.
- [13] 张建华.槲皮素对高脂诱导NAFLD大鼠肝损伤的保护作用及其机制的研究[D].南京:南京大学,2016.
- [14] 罗鹏,王赞,张爱华,等.活性氧、线粒体膜电位在亚硝酸钠诱导凋亡中作用[J]. *中国公共卫生*, 2010, 26(5):591.
- [15] POKRZYWINSKI K L, BIEL T G, KRYNDUSHKIN D, et al. Therapeutic targeting of the mitochondria initiates excessive superoxide production and mitochondrial depolarization causing decreased mtDNA integrity[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12):e0168283.
- [16] 王文祥,王萍,熊伟,等.芒果苷对APAP诱导小鼠急性药物性肝损伤的保护机制研究[J]. *中南民族大学学报(自然科学版)*, 2025, 44(6):810-816.
- [17] 王颖,王一方,罗朝桂,等.脂肪肝中的线粒体氧化应激分子机制及营养素干预策略[J]. *中国科学:生命科学*, 2025, 55(1):67-81.
- [18] 刘思琪.氧化磷酸化缺陷激活适应性反应维持线粒体膜电位[D].北京:北京协和医学院,2020.
- [19] 班笃敬,魏炜,申超,等.木香炔内酯抑制乙醇诱导的肝细胞损伤与脂肪变性[J]. *天然产物研究与开发*, 2019, 31(4):608-614.
- [20] 张靓睿,王诗琪,王红昀,等.大鼠慢性肝损伤的线粒体功能障碍及其影响[J]. *中国医科大学学报*, 2020, 49(8):747-751.
- [21] 贺思缘,葛逸玲,徐瑾,等.转录因子Bmal1介导的线粒体膜通透性紊乱在急性缺氧介导平滑肌细胞的氧化应激反应中的作用[J]. *空军军医大学学报*, 2026, 47(1):101-108.
- [22] 赵淑琴,孙蒙,张世忠.老龄大鼠线粒体通透性转换孔开放改变机制研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2014, 30(10):894-896.
- [23] 赵乾秀,白森,白宇超,等.聚苯乙烯塑料诱导Caco-2细胞氧化应激和线粒体损伤的研究[J]. *生态毒理学报*, 2024, 19(4):284-293.
- [24] 郑娴.虾青素干预对酒精性肝损伤线粒体功能障碍的改善作用研究[D].青岛:青岛大学,2024.
- [25] 王潇,何蓓晖,姚侃男,等.胡柚皮黄酮对棕榈酸诱导的脂肪变性肝细胞中线粒体膜电位以及自噬相关蛋白表达的影响[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2024, 34(1):28-33.
- [26] BERNARDI P, GERLE C, HALESTRAP A P, et al. Identity, structure, and function of the mitochondrial permeability transition pore: Controversies, consensus, recent advances, and future directions[J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30(8):1869-1885.
- [27] GUO J, HUANG X Q, DOU L, et al. Aging and aging-related diseases: From molecular mechanisms to interventions and treatments[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):391.
- [28] 沈露茜,袁渭华,曹颖,等.与衰老相关的线粒体功能严重缺陷的胞质杂合细胞的分子特征[J]. *中国细胞生物学学报*, 2017, 39(8):1049-1056.
- [29] MCGILL M R, STAGGS V S, SHARPE M R, et al. Serum mitochondrial biomarkers and damage-associated molecular patterns are higher in acetaminophen overdose patients with poor outcome[J]. *Hepatology*, 2014, 60(4):1336-1345.

- [30] ZHANG M M, GUO B N, ZHANG X W, et al. IFP35, a novel DAMP, aggravates neuroinflammation following acute ischemic stroke via TLR4/NF- κ B/NLRP3 signaling[J]. *J Neuroinflammation*, 2025, 22(1): 164.
- [31] 董可红.基于cGAS-STING信号通路研究纳米药物保护和治疗急性肝损伤作用及分子机制[D].青岛:青岛科技大学, 2024.
- [32] GARCIA-MARTINEZ I, SANTORO N, CHEN Y L, et al. Hepatocyte mitochondrial DNA drives nonalcoholic steatohepatitis by activation of TLR9[J]. *J Clin Investig*, 2016, 126(3): 859-864.
- [33] HWANG I, KIM B S, LEE H Y, et al. PA2G4/EBP1 ubiquitination by PRKN/PARKIN promotes mitophagy protecting neuron death in cerebral ischemia[J]. *Autophagy*, 2024, 20(2): 365-379.
- [34] ZHOU T, CHANG L, LUO Y, et al. Mst1 inhibition attenuates non-alcoholic fatty liver disease via reversing Parkin-related mitophagy[J]. *Redox Biol*, 2019, 21: 101120.
- [35] YAN M Z, JIN S W, LIU Y G, et al. Cajaninstilbene acid ameliorates acetaminophen-induced liver injury through enhancing Sestrin2/AMPK-mediated mitochondrial quality control[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 824138.
- [36] GALLUZZI L, VITALE I, WARREN S, et al. Consensus guidelines for the definition, detection and interpretation of immunogenic cell death[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000337.
- [37] JIANG X J, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: Mechanisms, biology and role in disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266-282.
- [38] NIU B L, LEI X H, XU Q L, et al. Protecting mitochondria via inhibiting VDAC1 oligomerization alleviates ferroptosis in acetaminophen-induced acute liver injury[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2022, 38(3): 505-530.
- [39] FEDOTCHEVA T A, FEDOTCHEVA N I. Protectors of the mitochondrial permeability transition pore activated by iron and doxorubicin[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2021, 21(6): 514-525.
- [40] FUHRMANN D C, MONDORF A, BEIFUB J, et al. Hypoxia inhibits ferritinophagy, increases mitochondrial ferritin, and protects from ferroptosis[J]. *Redox Biol*, 2020, 36: 101670.
- [41] CIAMBELLOTTI S, PRATESI A, TASSONE G, et al. Iron binding in the ferroxidase site of human mitochondrial ferritin[J]. *Chemistry*, 2021, 27(59): 14690-14701.
- [42] YAN B, AI Y W, SUN Q, et al. Membrane damage during ferroptosis is caused by oxidation of phospholipids catalyzed by the oxidoreductases POR and CYB5R1[J]. *Mol Cell*, 2021, 81(2): 355-369.e10.
- [43] WEN Q R, LIU J, KANG R, et al. The release and activity of HMGB1 in ferroptosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 510(2): 278-283.
- [44] 钟艾琪.葛根素通过SLC7A11/GPX4通路抑制铁死亡保护APAP诱导的急性肝损伤[D].广州:广州中医药大学, 2022.
- [45] 岳亚光,檀薇薇,王文川,等.二甲双胍经Nrf2-Gpx4通路抑制铁死亡并减轻非酒精性脂肪性肝病大鼠的肝损伤[J].*中国病理生理杂志*, 2021, 37(10): 1848-1857.
- [46] 张银浩,贾可欣,罗苒艺,等.生地黄、熟地黄水提取物通过抑制铁死亡进程改善肝缺血再灌注损伤的药效对比研究[J].*药物评价研究*, 2024, 47(1): 46-56.
- [47] 张衍,毛德文,王明刚,等.基于AIM2炎症小体信号通路探讨解毒化瘀颗粒调控急性肝衰竭小鼠肝细胞焦亡的实验研究[J/OL].*辽宁中医杂志*, 2025: 1-18(2025-07-16). <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=LNZY2025071500L&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ>.
- [48] BILLINGHAM L K, STOOLMAN J S, VASAN K, et al. Mitochondrial electron transport chain is necessary for NLRP3 inflammasome activation[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(5): 692-704.
- [49] WANG J H, WANG L C, ZHANG X F, et al. Cathepsin B aggravates acute pancreatitis by activating the NLRP3 inflammasome and promoting the caspase-1-induced pyroptosis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 94: 107496.
- [50] 王春云.低聚原花青素减轻肝细胞焦亡改善小鼠急性酒精性肝损伤的作用机制研究[D].长春:吉林大学, 2024.
- [51] 李静,张翠丽,霍瑞静,等.芍药苷对HBV感染引起小鼠肝组织损伤的保护作用及机制探讨[J].*安徽医药*, 2025, 29(1): 39-43, 后插1.
- [52] 董嘉乐.SphK1抑制肝细胞焦亡改善APAP诱导的急性药物性肝损伤的研究[D].广州:广东药科大学, 2020.
- [53] XIAN H X, WATARI K, SANCHEZ-LOPEZ E, et al. Oxidized DNA fragments exit mitochondria via mPTP- and VDAC-dependent channels to activate NLRP3 inflammasome and interferon signaling[J]. *Immunity*, 2022, 55(8): 1370-1385.e8.
- [54] ZHANG Q, WEI J Y, LIU Z H, et al. STING signaling sensing of DRP1-dependent mtDNA release in kupffer cells contributes to lipopolysaccharide-induced liver injury in mice[J]. *Redox Biol*, 2022, 54: 102367.
- [55] WU P P, SHEN X J, ZHENG S S. Cisplatin induces acute liver injury by triggering caspase-3/GSDME-mediated cell pyroptosis[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2025, 24(2): 177-187.
- [56] SUN L M, WANG H Y, WANG Z G, et al. Mixed lineage kinase domain-like protein mediates necrosis

- signaling downstream of RIP3 kinase[J]. *Cell*,2012,148(1-2):213-227.
- [57] ZHANG Y Y, SU S S, ZHAO S B, et al. RIP1 autophosphorylation is promoted by mitochondrial ROS and is essential for RIP3 recruitment into necrosome[J]. *Nat Commun*,2017,8:14329.
- [58] ENZAN N, MATSUSHIMA S, IKEDA S, et al. ZBP1 protects against mtDNA-induced myocardial inflammation in failing hearts[J]. *CircRes*,2023,132(9):1110-1126.
- [59] LIU X X, YU T, HU Y Z, et al. The molecular mechanism of acute liver injury and inflammatory response induced by Concanavalin A[J]. *Mol Biomed*,2021,2(1):24.
- [60] MINSART C, LIEFFERINCKX C, LEMMERS A, et al. New insights in acetaminophen toxicity: HMGB1 contributes by itself to amplify hepatocyte necrosis in vitro through the TLR4-TRIF-RIPK3 axis[J]. *Sci Rep*,2020,10(1):5557.
- [61] 杨箬怡,杨琨兆,张璐,等.老鹤草通过坏死性凋亡途径改善肝损伤的网络药理学分析和试验验证[J].*中国兽医学报*,2025,45(9):1977-1989.
- [62] 单关月.人参皂苷Rg5对脂多糖诱导急性肝损伤的保护作用和机制研究[D].长春:吉林大学,2024.
- [63] LI H Y, WENG Q Q, GONG S, et al. Kaempferol prevents acetaminophen-induced liver injury by suppressing hepatocyte ferroptosis via Nrf2 pathway activation[J]. *Food Funct*,2023,14(4):1884-1896.
- [64] 张维.姜黄素对四氯化碳诱导急性肝损伤的保护作用及机制研究[D].武汉:武汉轻工大学,2024.
- [65] 谢一激.基于线粒体自噬-NLRP3炎症小体通路探讨姜黄素保护急性肝损伤的分子机制[Z].浙江省,宁波大学附属第一医院,2024-05-15.
- [66] 高川月.高脂饮食诱导小鼠非酒精性脂肪肝的机制及白杨素干预作用研究[D].太原:山西医科大学,2023.
- [67] 石东昕.UVA通过激活线粒体通路诱导成纤维细胞发生细胞焦亡及芍药苷通过该机制发挥保护作用的研究[D].沈阳:中国医科大学,2023.
- [68] 王安丽.芍药苷减轻糖尿病性肝损伤中炎症的作用及相关机制研究[D].合肥:安徽医科大学,2022.
- [69] ZHOU H M, LIU Y, SU Y, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates lipopolysaccharide-induced chronic liver damage by activating Nrf2 signaling and inhibiting inflammasomes in hepatic cells[J]. *J Ethnopharmacol*,2024,324:117794.
- [70] LI J, YANG C, ZHANG S, et al. Corrigendum] Ginsenoside Rg1 inhibits inflammatory responses via modulation of the nuclear factor- κ B pathway and inhibition of inflammasome activation in alcoholic hepatitis[J]. *Int J Mol Med*,2024,54(4):83.
- [71] 段爽.基于PGC-1 α -线粒体生成轴和线粒体功能探讨人参皂苷化合物K对脓毒症肝损伤的保护作用[D].昆明:云南中医药大学,2023.
- [72] 石莹莹.人参皂苷Rg5调控AMPK信号通路改善NAFLD的作用研究[D].长春:吉林农业大学,2024.
- [73] LI Y G, YU P, FU W W, et al. Ginsenoside rd inhibited ferroptosis to alleviate CCl4-induced acute liver injury in mice via cGAS/STING pathway[J]. *Am J Chin Med*,2023,51(1):91-105.
- [74] 任晨晨.基于细胞焦亡探索五味子对LPS/D-GalN诱导的急性肝损伤保护作用及其机制研究[D].南京:南京中医药大学,2021.
- [75] KOPUSTINSKIENE D M, BERNATONIENE J. Antioxidant effects of Schisandra chinensisfruits and their active constituents[J]. *Antioxidants*,2021,10(4):620.
- [76] 朱智峰,李文婷,曹拥军,等.基于生物信息学探讨五味子乙素抑制铁死亡改善蛋氨酸胆碱缺乏诱导脂肪肝模型小鼠的作用机制[J].*中国实验方剂学杂志*,2025,31(2):74-83.
- [77] KUANG G, ZHAO Y S, WANG L Y, et al. Astragaloside IV alleviates acute hepatic injury by regulating macrophage polarization and pyroptosis viaactivation of the AMPK/SIRT1 signaling pathway[J]. *Phytother Res*,2025,39(2):733-746.
- [78] 吴优优.黄芪多糖缓解代谢相关脂肪性肝病肝损伤和线粒体功能障碍的机制研究[D].郑州:郑州大学,2024.
- [79] 张新.铁死亡引发小鼠非酒精性脂肪肝病的分子机制及黄芪甲苷的调控作用研究[D].沈阳:辽宁中医药大学,2022.
- [80] 周莹.川芎嗪抑制肝细胞程序性坏死发挥抗酒精性肝病作用及其机制研究[D].南通:南通大学,2022.
- [81] 刘红彬.基于NLRP3炎症小体的丹参抗炎活性成分及作用机制研究[D].成都:成都中医药大学,2021.
- [82] 李竹蓉,陈晨,郭地,等.茵陈蒿汤对自身免疫性肝炎小鼠肝细胞铁死亡的抑制作用及其机制分析[J].*临床肝胆病杂志*,2024,40(3):502-508.
- [83] 苑伟,毛本亮,孙楠楠,等.通腑泄热法中药通过线粒体DNA/Toll样受体9/微小RNA-223通路抑制肝脏缺血再灌注损伤[J].*中华实验外科杂志*,2022,39(3):459-463.
- [84] 欧阳石,余冬冬,杨彬珖,等.茵陈蒿汤协同usMSCs-Exos调控急性肝衰竭肝细胞焦亡[C]/第11届全国疑难及重症肝病大会论文集.常州,2021:102.
- [85] 刘军舰,李忠廉,尚海涛.茵陈蒿汤调节胆汁酸代谢并干预阻塞性黄疸大鼠肝细胞线粒体DNA损伤的研究[J].*天津医药*,2020,48(9):839-842.
- [86] ZHAO R, ZHAO Q, WANG X, et al. Yi-Qi-Jian-Pi formula inhibits hepatocyte pyroptosis through the IDH2-driven tricarboxylic acid cycle to reduce liver injury in acute-on-chronic liver failure[J]. *J Ethnopharmacol*,2023,317:116683.

(下转第152页)

- [76] 王红梅,郭瑞丽,崔利娟,等.蛇床子素通过Nrf2/HO-1/NLRP3轴对大鼠卵巢储备功能减退的改善作用研究[J].中国药事,2022,36(6):664-671.
- [77] BARALIĆ K, ZIVANOVIĆ J, MARIĆ D, et al. Sulforaphane—a compound with potential health benefits for disease prevention and treatment: Insights from pharmacological and toxicological experimental studies[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2024, 13(2):147.
- [78] ESFANDYARI S, ALEYASIN A, NOROOZI Z, et al. The protective effect of sulforaphane against oxidative stress through activation of NRF2/ARE pathway in human granulosa cells[J]. *Cell J*, 2021, 23(6):692-700.
- [79] 高丽芳,郜文.番茄红素与姜黄素联用对急性乙醇氧化损伤小鼠的抗氧化作用[J].首都医科大学学报,2021,42(1):89-93.
- [80] LIU X T, LIN X, ZHANG S Y, et al. Lycopene ameliorates oxidative stress in the aging chicken ovary via activation of Nrf2/HO-1 pathway[J]. *Aging*, 2018, 10(8):2016-2036.
- [81] DONOSO A, GONZÁLEZ-DURÁN J, MUÑOZ A A, et al. “Therapeutic uses of natural astaxanthin: An evidence-based review focused on human clinical trials” [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 166:105479.
- [82] HE W Z, WANG H, TANG C H, et al. Dietary supplementation with astaxanthin alleviates ovarian aging in aged laying hens by enhancing antioxidant capacity and increasing reproductive hormones[J]. *Poult Sci*, 2023, 102(1):102258.
- [83] CHEN S, LU Y, CHEN Y, et al. The effect of Bu Shen Huo Xue Tang on autoimmune premature ovarian insufficiency via Modulation of the Nrf2/Keap1 signaling pathway in mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 273:113996.
- [84] 刘敏,史薇,杨菁,等.基于p53/Nrf2信号通路探讨新加苻蓉菟丝子汤对早发性卵巢功能不全大鼠颗粒细胞铁死亡的影响[J].中国实验方剂学杂志,2024,30(7):104-111.
- [85] 李昕,马红霞,史艳馨.护巢饮调节PI3K/Akt/Nrf2/HO-1通路对早发性卵巢功能不全大鼠氧化应激的影响[J].现代中西医结合杂志,2023,32(10):1341-1347.
- [86] 罗嘉琦,杜小利,陈冬梅,等.基于Nrf2/HO-1信号通路探讨浓缩当归丸对缓解卵巢功能不全大鼠卵巢氧化应激损伤的影响[J].中国实验方剂学杂志,2023,29(13):1-9.
- [87] 王婷婷,杨硕,杜菁,等.基于Keap-1/Nrf2/HO-1和Caspase-3/Bcl-2/Bax信号通路探讨坤宝丸对早发性卵巢功能不全大鼠的影响[J].现代生物医学进展,2025,25(4):601-611.
- [88] 郭本婕,孙建华,裴丽霞.针灸改善氧化应激作用机制的研究进展[J].针刺研究,2024,49(3):307-314.
- [89] 汪倩,卢鸽,李红晓,等.基于Nrf2/HO-1信号通路探讨艾灸对卵巢储备功能减退大鼠的炎症调控机制[J].北京中医药大学学报,2021,44(3):280-288.
- [90] 殷陆芸,冯慧敏,邱芳,等.“秩边透水道”针法对早发性卵巢功能不全大鼠SIRT1/PGC-1 α /Nrf2信号通路的影响[J].针刺研究,2024,49(9):933-942.
- (收稿日期:2025-06-06 编辑:罗英姣)

(上接第143页)

- [87] WANG F X, TANG L, LIANG B Y, et al. Yi-qi-Jian-pi formula suppresses RIPK1/RIPK3-complex-dependent necroptosis of hepatocytes through ROS signaling and attenuates liver injury in vivo and in vitro [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:658811.
- [88] MA Z, XIE K H, XUE X Y, et al. Si-Wu-Tang attenuates hepatocyte PANoptosis and M1 polarization of macrophages in non-alcoholic fatty liver disease by influencing the intercellular transfer of mtDNA[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 328:118057.
- [89] XUE X Y, WANG L, WU R Y, et al. Si-Wu-Tang alleviates metabolic dysfunction-associated fatty liver disease by inhibiting ACSL4-mediated arachidonic acid metabolism and ferroptosis in MCD diet-fed mice [J]. *Chin Med*, 2024, 19(1):79.
- [90] 储心乔,彪雅宁,顾颖,等.当归芍药散调节Nrf2/SLC7A11/GPX4信号通路干预非酒精性脂肪性肝病大鼠铁死亡的机制[J].中国实验方剂学杂志,2025,31(16):35-42.
- (收稿日期:2025-06-12 编辑:罗英姣)