

· 慢病专题:代谢性疾病 ·

线粒体质量控制系统在非酒精性脂肪肝病中的研究进展*

赵艺玮¹, 武芯羽², 梁琦², 李媛^{3△}

(1. 西安医学院第二临床医学院麻醉系, 陕西 西安 710038; 2. 西安医学院药学院药理学系, 陕西 西安 710021; 3. 西安医学院基础医学部基础医学研究所, 陕西 西安 710021)

[摘要] 非酒精性脂肪肝病(NAFLD)在世界范围内造成了有害影响,其严重威胁着人类的生命安全,并逐渐成为全球性的公共卫生问题。NAFLD的发病机制较为复杂,线粒体功能障碍在其中被认为起到了关键作用。线粒体质量控制系统(MQC)的失衡是线粒体功能障碍的主要影响因素,MQC包括线粒体生物发生、线粒体动力学、线粒体自噬和线粒体氧化应激等。该文将从MQC的角度对NAFLD的研究展开综述,为NAFLD的研究提供新思路 and 理论依据,为临床上预防和治疗提供可能的新靶点。

[关键词] 线粒体; 线粒体质量控制; 非酒精性脂肪肝病; 线粒体自噬; 线粒体动力学; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2026.02.013

中图分类号:R575.5

文章编号:1009-5519(2026)02-0312-05

文献标识码:A

Research progress of mitochondrial quality control system in non-alcoholic fatty liver disease*

ZHAO Yiwei¹, WU Xinyu², LIANG Qi², LI Yuan^{3△}

(1. Department of Anesthesiology, Second Clinical Medical School, Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi 710038, China; 2. Department of Pharmacy, School of Pharmacy, Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi 710021, China; 3. Institute of Basic Medical Research, Department of Basic Medicine, Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi 710021, China)

[Abstract] Non-alcoholic fatty liver disease(NAFLD) has caused harmful effects in the world, which seriously threatens the safety of human life and has gradually become a global public health problem. The pathogenesis of NAFLD is complex, and mitochondrial dysfunction is considered to play a key role in it. The imbalance of mitochondrial quality control system(MQC) is the main influencing factor of mitochondrial dysfunction. MQC includes mitochondrial biogenesis, mitochondrial dynamics, mitophagy autophagy and mitochondrial oxidative stress. This article will review the research on NAFLD from the perspective of MQC, provide new ideas and theoretical basis for the study of NAFLD, and provide possible new targets for clinical prevention and treatment.

[Key words] Mitochondria; Mitochondrial quality control; Non-alcoholic fatty liver disease; Mitophagy; Mitochondrial dynamics; Review

非酒精性脂肪肝病(NAFLD)逐步成为常见的一种慢性肝病,患病率逐年上升,影响全球超 25% 的人口^[1]。NAFLD 是以肝脂肪变性为特征的一系列肝脏疾病,常伴肥胖、糖尿病、血脂异常、血压异常等代谢紊乱。有研究发现,NAFLD 的发展由早期单纯脂肪肝变性向非酒精性脂肪肝炎(NASH)过渡,晚期可发展为肝纤维化,最终演变成肝细胞癌^[1]。肝脏是能量代谢活跃的器官,线粒体含量丰富。线粒体通过线粒体质量控制系统(MQC)维持自身的形态并发挥完整功能,对细胞稳态的调节至关重要^[2]。近年来,越

越多的研究显示,MQC 失衡在 NAFLD 进程中起到重要作用。

1 线粒体概述

1.1 线粒体的基本特点 线粒体是细胞内负责供能的重要细胞器。线粒体不仅是三磷酸腺苷(ATP)的主要来源,还参与脂肪酸氧化、氨基酸代谢和细胞凋亡等多种生物过程^[3]。此外,线粒体在细胞信号传导中也扮演着重要角色,通过产生活性氧(ROS)和调节钙离子浓度,影响细胞的生长和死亡^[4]。

1.2 线粒体在能量代谢中的作用 线粒体是细胞能

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(82000819);2023 年大学生创新创业项目(202311840028)。

作者简介:赵艺玮(2002-),硕士研究生在读,主要从事肝疾病相关研究。△ 通信作者,E-mail:yuanli@xiyi.edu.cn。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20251119.1647.004\(2025-11-20\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20251119.1647.004(2025-11-20))

量代谢的核心。在高能需求的细胞中,线粒体的功能与细胞的能量需求密切相关。此外,线粒体还参与调节细胞的代谢状态和应对氧化应激,从而维持细胞内环境的稳定性^[5]。有研究表明,线粒体的能量代谢异常与多种疾病相关,例如糖尿病、心血管疾病和神经退行性疾病等,提示其在疾病发生中的重要作用^[6]。

1.3 MQC MQC 包括线粒体生物发生、线粒体动力学、线粒体自噬及氧化应激等。线粒体生物发生受核基因组和线粒体基因组协同调控,为细胞提供更多的能量供应^[7]。线粒体动力学是指线粒体通过融合和分裂维持线粒体动态平衡及内环境稳态。此外,ROS 的产生会触发线粒体氧化应激,对线粒体功能造成损害。在线粒体自噬中,受损线粒体可以通过 PINK1-Parkin 通路或受体介导途径(如 BNIP3、FUNDC1)被选择性清除^[8]。这些紧密整合的过程共同构成了线粒体质量调控网络,其失衡与代谢性疾病、神经退行性疾病及癌症等多种病理状态的发生、发展紧密相关。

2 线粒体生物发生与 NAFLD

线粒体生物发生是一个复杂且精细调控的过程,指一种通过旧线粒体产生新线粒体的过程。线粒体生物发生表明细胞对能量的需求增加,关键调控因子包括过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (PGC-1 α)、AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 和去乙酰化酶 1 (SIRT1) 等。

PGC-1 α 是线粒体生物发生的关键转录共激活因子,同时也是线粒体功能的主要调节因子之一,AMPK 可以直接或间接调控 PGC-1 α 的活性。JIANG 等^[9]发现,在持续 8 周高脂饮食的 NAFLD 小鼠模型肝脏中,SIRT1 和 PGC-1 α 的 mRNA 和蛋白水平显著下降。当 NAFLD 进展到肝纤维化时期时,ZHANG 等^[10]同样发现,PGC-1 α 表达明显下降的情况。ZHAO 等^[11]通过胆碱缺乏的高脂饮食诱导小鼠出现 NASH 的相关特征,包括肝脏脂肪变性、肝损伤、纤维化及 AMPK 活性受到抑制,并且在 NASH 进程中调节炎症和细胞死亡的半胱天冬酶-6 (caspase-6) 被激活,而 caspase-6 的激活程度与 NASH 的严重程度呈正相关。由此可见,激活 AMPK 或抑制 caspase-6 可改善肝脏脂质积聚、肝脂肪变性、肝纤维化和炎症过程^[11]。RIUS-PEREZ 等^[12]研究证实,在禁食的肝脏中,cAMP-PKA 轴通过 AMPK 促进 PGC-1 α 的激活,即 AMPK 可以通过 MEF2 和 ATF2 诱导 PGC-1 α 的表达,进而促进线粒体生物的发生,最终预防 NAFLD 和肝脏损伤。上述研究结果表明,线粒体生物发生受到抑制可能参与了 NAFLD 的发生、发展,PGC-1 α 可能作为靶点预防或改善脂肪肝类疾病的发生、发展^[13]。WANG 等^[14]证实甘草素可以通

过激活 PGC-1 α 进而抑制 ROS 生成及肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等因子的表达,下调 miR-138-5p 以促进脂质代谢,抑制 NAFLD 中的炎症反应。MENG 等^[15]证实薯蓣皂甙可以通过激活肝脏 SIRT1/PGC-1 α 通路,发挥抗炎作用并改善线粒体功能障碍和脂质代谢,从而缓解 NAFLD。类似的,XU 等^[16]研究报道过表达蛋白质精氨酸甲基转移酶 1 (PRMT1) 增强 PGC-1 α 介导的脂肪酸氧化,进而缓解高脂饮食诱导的肝脂肪变性,对抗 NAFLD 的发展。LIAO 等^[17]研究发现,芒柄花素 (FMNT) 可以激活并促进 PGC-1 α 的去乙酰化、加速脂肪酸的 β 氧化,调节肝脏脂质代谢过程,改善小鼠肝细胞的脂肪变性。常用于降低血脂的非诺贝特,现证明可以通过上调 PGC-1 α 增强线粒体生物发生,从而减少细胞内脂质积累和 ROS 的生成,进而治疗 NAFLD^[18]。

3 线粒体动力学与 NAFLD

线粒体动力学是指线粒体通过融合和分裂来维持其正常生理功能如细胞能量代谢、信号传递及细胞存活等的过程,线粒体融合和分裂的动态平衡确保了线粒体网络的完整性和功能性,需要不断严格的调节线粒体融合和分裂以适应处于动态变化的生理需求。有研究表明,在 NAFLD 的发展过程中,线粒体动力学系统失衡会导致线粒体功能障碍,进而驱动或促进肝细胞癌的发生^[19]。

3.1 线粒体融合与 NAFLD 线粒体融合是指 2 个或多个线粒体合并为一个更大的线粒体过程,其核心功能在于促进线粒体内容物的交换和功能的互补。该过程依赖线粒体外膜的线粒体融合蛋白 1 (MFN1)、MFN2 及位于线粒体内膜的视神经萎缩蛋白 1 (OPA1) 等关键蛋白^[20]通过介导线粒体外膜及内膜的逐步融合,从而维持线粒体网络的结构完整性和功能稳定性。有研究表明,高脂饮食会导致小鼠肝脏中 MFN1 表达下降,进而抑制线粒体融合^[17]。而线粒体内的异柠檬酸脱氢酶 2 (IDH2) 敲除会通过干扰线粒体氧化还原平衡加剧氧化损伤,同时进一步加剧高脂饮食诱发的小鼠肝脏中 MFN1 表达的减少,诱发线粒体动力学紊乱,最终促进胰岛素抵抗及肝脂肪变性的病理进展^[21]。DALT 等^[22]通过对 NAFLD 患者的临床样本分析发现,OPA1 表达水平随疾病的严重程度呈上升趋势;而在小鼠肝脏 OPA1 选择性敲除模型中,通过蛋白质组学和透射电镜分析等方法发现肝细胞中 OPA1 的选择性敲除可以保护小鼠免受高脂饮食诱导的代谢功能障碍。这些结果表明,线粒体融合机制的激活可能在 NAFLD 的发病机制中起到重要作用,其动态调控网络仍需进一步深入解析。

3.2 线粒体分裂与 NAFLD 线粒体分裂是指一个线粒体分裂为 2 个或多个较小的线粒体过程,其核心

调控依赖动力蛋白相关蛋白 1(Drp1),其是一种 GTP 酶动力蛋白的相关蛋白。在线粒体分裂之前,内质网首先包裹线粒体,在线粒体周围产生内质网-线粒体(ER-Mito)接触点,随后 Drp1 被募集到 ER-Mito 接触位点以促进线粒体分裂^[23-24]。线粒体过度分裂与 NAFLD 的病理过程密切相关。有研究表明,Drp1 磷酸化异常可导致线粒体碎片化,进而诱发细胞凋亡^[25]。MIYAO 等^[26]证明了肝细胞中线粒体过度分裂与肝细胞异常激活有关,并参与胆碱缺乏的 L-氨基酸限定饮食引发的肝脏炎症、纤维化和 NASH 早期和慢性阶段的全身病理生理反应,使用线粒体分裂抑制剂 1(mddiv1)抑制过度分裂可显著减缓 NASH 各阶段的疾病进展,提示肝细胞中过度线粒体分裂可能在 NAFLD 进展中发挥致病作用。然而,Drp1 缺失在很大程度上阻止了体内脂肪增加、葡萄糖耐量不良和肝脏甘油三酯的积累。有研究证明,部分 Drp1 可通过减少内质网应激等机制有效预防单纯性脂肪变性^[10]。但 STEFFEN 等^[27]发现,特异性敲除小鼠肝细胞中的 Drp1 会加重 NASH 小鼠的炎症、纤维化和坏死,因此单纯阻断肝细胞中 Drp1 可能并非理想策略。GONG 等^[1]在 IDH2 基因敲除的小鼠肝脏中观察到线粒体分裂和融合介质——Drp1、Mfn1 和分裂蛋白 1 的表达上调,而在肝细胞中过表达 IDH2 抑制了 ROS 的生成且降低 Drp1 的表达,减轻血脂异常并遏制 NASH 的进展。上述研究共同表明,抑制线粒体过度分裂可以改善肝脏脂肪变性。

因此,线粒体动力学在 NAFLD 的研究进展中十分重要。靶向调控 Drp1 等动力学分子的新型代谢药物具有潜在的临床价值,可以通过研究以调节线粒体动力学为靶点的新型代谢药物,以取得更好的治疗效果。尽管已有大量研究表明,线粒体动力学在 NAFLD 中的重要作用,但线粒体融合和分裂的具体调控机制、线粒体动力学与其他线粒体质量控制机制之间的相互作用,仍需进一步研究。

4 线粒体自噬与 NAFLD

线粒体自噬是一种选择性清除受损或功能失调线粒体的自噬过程,在调节脂质代谢和消除肝脏受损线粒体中发挥着关键作用^[28]。UNDAMATLA 等^[29]报道线粒体自噬功能下降是 NAFLD 发病机制的早期特征。目前,研究最广泛的通路是 PINK1-Parkin 介导的线粒体自噬。此外还包括 FUNDC1、NIX/BNIP3 等调控途径,其中 BNIP3 和 NIX 是定位于线粒体外膜的同源蛋白,在线粒体自噬介导的线粒体质量控制中发挥重要作用^[8]。

LI 等^[30]证实矢车菊素-3-O-葡萄糖苷(C3G)通过上调 PINK1/Parkin 的表达,促进 LC3-II 在线粒体定位,激活线粒体自噬途径,清除受损的线粒体,进而缓

解 NAFLD 病理进程。而敲低肝脏 PINK1 可消除 C3G 诱导线粒体自噬的作用,并削弱其对氧化应激、核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3(NLRP3)炎性体激活、肝脏脂肪变性和葡萄糖代谢的改善作用,提示 C3G 可能是治疗 NAFLD 的潜在候选药物。BNIP3 依赖性线粒体自噬的丧失会破坏肝实质内的代谢分区,表明 BNIP3 会影响肝脏的代谢稳态,改变肝脏中关键代谢过程的平衡^[31]。TIAN 等^[32]证明在缺氧条件下,BNIP3 介导的线粒体自噬可通过促进 NAFLD 中的脂肪酸 β 氧化进而抑制 NAFLD 进展。与此同时,在高脂饮食诱导的 NAFLD 小鼠模型中,酰基辅酶 A:溶血心磷脂酰基转移酶-1(ALCAT1)表达显著上调,而敲除小鼠体内的 ALCAT1 可通过恢复肝细胞的线粒体自噬,改善线粒体结构,有效预防 NAFLD 的发生^[33]。此外,RNA 结合蛋白 Thrap3 在 NAFLD 患者肝脏中表达水平显著增加,其通过改变 AMPK 的胞质转位损害线粒体自噬及功能,而 Thrap3 缺陷会增强自噬活性并改善线粒体功能^[34]。因此调节 Thrap3-AMPK 线粒体自噬轴可能成为改善 NAFLD 的一种潜在治疗策略。同时,线粒体动力学和线粒体自噬间存在相互调控:碎片化的线粒体更易被自噬体识别并清除^[29]。这一机制可能在 NAFLD 的线粒体质量控制中发挥协同作用。综上所述,线粒体自噬通过多通路调控网络参与 NAFLD 发病机制,靶向 PINK1-Parkin、BNIP3、ALCAT1 等关键分子或 Thrap3-AMPK 信号轴,有望为 NAFLD 的治疗提供创新策略。

5 氧化应激与 NAFLD

线粒体是 ROS 的重要来源,氧化应激会损害线粒体功能,导致 ATP 生成受损、电子传递链功能障碍和 mtDNA 损伤,而功能失调的线粒体会进一步促进 ROS 的产生,过高的 ROS 水平会进一步促进氧化应激,导致脂质过氧化、细胞损伤和肝脏炎症,加剧 NAFLD 的病理学风险。氧化应激反应了 ROS 的产生与抗氧化系统的清除能力之间的不平衡,高浓度 ROS 会诱发肝损伤和 NASH 的进展^[35]。

在 NAFLD 中,氧化应激通过多重机制参与病理过程。在 NAFLD 的早期阶段,氧化应激水平也会显著升高,表现为 ROS 过度产生和内源性抗氧化分子缺乏的双重失衡^[36]。在 NAFLD 期间,肝脏脂质过度积聚通过激活线粒体 β -氧化等途径诱导 ROS 水平上升,而 ROS 可以调节核因子- κ B(NF- κ B)和 NLRP3 炎性小体信号通路,导致炎性细胞因子增加,形成“脂质沉积-氧化应激-炎症损伤”的正向反馈,进而加剧肝脏炎症、线粒体功能障碍、胰岛素抵抗。此外,氧化应激引发的脂质过氧化产生活性醛,可激活肝星状细胞,促进肝纤维化;线粒体功能障碍释放细胞色素 c

和其他促凋亡因子,可触发内在的凋亡途径,增强肝细胞凋亡^[37]。omega-3 脂肪酸被广泛运用于 NAFLD 患者并发症的管理当中,MUSAZADEH 等^[38]通过随机安慰剂对照临床试验证明,作为 omega-3 脂肪酸最丰富的膳食来源之一的亚麻荠油(CSO)可以改善 NAFLD 患者葡萄糖稳态、减轻炎症反应与代谢性内毒素血症,并降低氧化应激水平。蓝莓衍生的外泌体样纳米颗粒可以通过抑制脂肪酸合成酶和乙酰辅酶 A 羧化酶 1 的表达,发挥抗氧化活性,改善胰岛素抵抗和肝细胞功能障碍,从而达到有效治疗 NAFLD 的目的^[39]。此外,适量的硒也可以通过促进硒蛋白 P1 (SEPP1)的合成、激活 KEAP1/NRF2 通路,抑制高脂饮食小鼠肝细胞 ROS 的产生、减少细胞凋亡、恢复线粒体数量和膜电位,从而缓解肝损伤和胰岛素抵抗^[40]。

综上所述,氧化应激贯穿 NAFLD 发生、发展的全过程,其介导的 ROS 失衡不仅是脂质代谢紊乱的结果,更是推动疾病发展的核心驱动力。靶向 ROS 生成-清除平衡的干预措施,如天然抗氧化剂、营养素及微量元素调控,为 NAFLD 的精准治疗提供了重要方向。

6 潜在治疗方法

MQC 失衡导致线粒体功能障碍已被证实是 NAFLD 发病及进展过程中的关键因素,其与细胞代谢紊乱之间的复杂相互作用,突显了针对线粒体进而治疗干预 NAFLD 的潜力。2024 年 FDA 批准了药物 Resmetirom 用于治疗中晚期纤维化的 NASH。Resmetirom 是一种选择性甲状腺激素受体 β (THR- β) 激动剂,可通过激活核激素受体 THR- β ,促进肝细胞线粒体生物发生、增强线粒体自噬和改善脂肪酸 β 氧化,并减轻肝脏组织纤维化^[37]。然而截至目前,尚无药物被专门批准用于治疗 NAFLD,现阶段多数相关药物仍处于早期临床试验或动物试验阶段。在此背景下,具有生物活性的食物来源化合物,例如白藜芦醇、槲皮素、辅酶 Q10、姜黄素等通过调节 ROS 生成、炎症、脂肪细胞分化、胰岛素敏感性和脂肪酸氧化等多重途径,可减轻线粒体功能障碍^[41]。线粒体靶向药物如线粒体醌,可通过减少线粒体内的氧化损伤、改善线粒体功能和完整性,是直接靶向治疗线粒体功能障碍的创新方法^[37]。这些疗法旨在促进线粒体功能和能量代谢,减少氧化应激和炎症,增强线粒体生物发生,并调节细胞脂质代谢。然而,要充分发挥这些创新疗法的潜力,并将其转化为 NAFLD 患者的更好治疗效果,仍需持续的研究努力和严格的临床试验。

7 小结与展望

MQC 通过调控线粒体生物发生、动力学、自噬及

氧化还原平衡等过程,维持线粒体结构完整性与功能稳态,其失调将导致线粒体形态异常(如碎片化或过度融合)、能量代谢紊乱(如 β 氧化受损)及氧化应激失衡(如 ROS 清除能力下降),与多种疾病如 NAFLD 的发生、发展密切相关。MQC 失衡可驱动肝细胞脂肪变性、炎症反应及肝纤维化的发展。

尽管已有大量研究揭示了 MQC 在 NAFLD 中的多维度作用,但仍存在若干问题等待探索。例如, MQC 各组成部分之间的相互作用机制、NAFLD 不同发展阶段中线粒体功能的变化、如何通过精准靶向实现 MQC 的临床转化等。未来的研究可以着重于结合转录组、蛋白组及代谢组学,构建 NAFLD 不同病理阶段的 MQC 动态调控网络,识别潜在生物标志物;建立基因编辑(如肝细胞特异性 MFN2 敲除)与环境诱导(如高脂饮食联合慢性炎症)相结合的复合模型,构建更贴近人类疾病异质性的 NAFLD 模型;基于结构生物学设计高选择性 THR- β 激动剂、开发线粒体靶向抗氧化剂,并对现阶段处于临床前研究的线粒体靶向药物通过临床前研究验证其安全性与有效性,为 NAFLD 提供新的、更有效的和更安全的疗法。总之,线粒体靶向疗法在 NAFLD 治疗领域展现出巨大的潜力。通过进一步探索 MQC 的分子机制及其在 NAFLD 中的作用,有望为这一全球性健康问题找到更为有效的解决方案。

参考文献

- [1] GUO X Y, YIN X Z, LIU Z J, et al. Non-Alcoholic fatty liver disease(NAFLD) pathogenesis and natural products for prevention and treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24):15489.
- [2] ROCA-PORTOLES A, TAIT S W G. Mitochondrial quality control: from molecule to organelle[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(8):3853-3866.
- [3] SONG J Y, HERRMANN J M, BECKER T. Quality control of the mitochondrial proteome[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(1):54-70.
- [4] XUE J L, JI J L, ZHOU Y, et al. The multifaceted effects of mitochondria in kidney diseases[J]. *Mitochondrion*, 2024, 79(1):101957.
- [5] JIANG M, WANG L, SHENG H. Mitochondria in depression: the dysfunction of mitochondrial energy metabolism and quality control systems[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(2):e14576.
- [6] CHANG X, LI Y, CAI C, et al. Mitochondrial quality control mechanisms as molecular targets in diabetic heart[J]. *Metabolism*, 2022, 137:155313.
- [7] PICKLES S, VIGIE P, YOULE R J. Mitophagy and quality control mechanisms in mitochondrial maintenance[J]. *Curr Biol*, 2018, 28(4):170-185.
- [8] BYRNES K, BLESSINGER S, BAILEY N T, et al. Ther-

- apeutic regulation of autophagy in hepatic metabolism [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(1):33-49.
- [9] JIANG Y, CHEN D K, GONG Q M, et al. Elucidation of SIRT-1/PGC-1 α -associated mitochondrial dysfunction and autophagy in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Lipids Health Dis*, 2021, 20(1):40-43.
- [10] ZHANG L Z, WANG W, LIU L P, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha protects a fibrotic liver from partial hepatectomy-induced advanced liver injury through regulating cell cycle arrest [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2022, 130(2):254-267.
- [11] ZHAO P, SUN X L, CHAGGAN C, et al. An AMPK-caspase-6 axis controls liver damage in nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Science*, 2020, 367(6478):652-660.
- [12] RIUS-PEREZ S, TORRES-CUEVAS I, MILLAN I, et al. PGC-1 α , inflammation, and oxidative stress: an integrative view in metabolism [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020(1):1452696.
- [13] WU L W, MO W H, FENG J, et al. Astaxanthin attenuates hepatic damage and mitochondrial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease by up-regulating the FGF21/PGC-1 α pathway [J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(16):3760-3777.
- [14] WANG L, WANG X H, KONG L N, et al. Activation of PGC-1 α via isoliquiritigenin-induced downregulation of miR-138-5p alleviates nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(2):899-913.
- [15] MENG D C, YIN G L, CHEN S W, et al. Diosgenin attenuates nonalcoholic hepatic steatosis through the hepatic SIRT1/PGC-1 α pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 977(1):176737.
- [16] XU L, HUANG Z, LO T H, et al. Hepatic PRMT1 ameliorates diet-induced hepatic steatosis via induction of PGC1 α [J]. *Theranostics*, 2022, 12(6):2502-2518.
- [17] LIAO J B, XIE X H, WANG N, et al. Formononetin promotes fatty acid β -oxidation to treat non-alcoholic steatohepatitis through SIRT1/PGC-1 α /PPAR α pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 124(1):155285.
- [18] WANG X M, WANG J Y, YING C, et al. Fenofibrate alleviates NAFLD by enhancing the PPAR α /PGC-1 α signaling pathway coupling mitochondrial function [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2024, 25(1):7.
- [19] LONGO M, MERONI M, PAOLINI E, et al. Mitochondrial dynamics and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): new perspectives for a fairy-tale ending? [J]. *Metabolism*, 2021, 117(1):154708.
- [20] CHAN D C. Mitochondrial dynamics and its involvement in disease [J]. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15(2):235-259.
- [21] GONG F, GAO L, DING T. IDH2 protects against nonalcoholic steatohepatitis by alleviating dyslipidemia regulated by oxidative stress [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 514(3):593-600.
- [22] DA DALT L, MOREGOLA A, SVECLA M, et al. The inhibition of inner mitochondrial fusion in hepatocytes reduces non-alcoholic fatty liver and improves metabolic profile during obesity by modulating bile acid conjugation [J]. *Cardiovasc Res*, 2024, 119(18):2917-2929.
- [23] DUAN C, LIU R, KUANG L, et al. Activated Drp1 initiates the formation of endoplasmic reticulum-mitochondrial contacts via shrm4-mediated actin bundling [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(36):e2304885.
- [24] TABARA L C, PRUDENT J. The last wall of defense to prevent extreme and deleterious mitochondrial fusion [J]. *EMBO J*, 2020, 39(24):e107326.
- [25] SHI X, ZHAO M, FU L, et al. Dynamin-related protein 1 (DRP1) phosphorylation in mitochondrial fission and associated diseases [J]. *Cell Death Different*, 2022, 29(5):991-1004.
- [26] MIYAO M, KAWAI C, KOTANI H, et al. Mitochondrial fission in hepatocytes as a potential therapeutic target for nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Hepatol Res*, 2022, 52(12):1020-1033.
- [27] STEFFEN J, NGO J, WANG S P, et al. The mitochondrial fission protein Drp1 in liver is required to mitigate NASH and prevents the activation of the mitochondrial ISR [J]. *Mol Metab*, 2022, 64:101566.
- [28] TOSTES K, DOS S A, ALVES L O, et al. Autophagy deficiency abolishes liver mitochondrial DNA segregation [J]. *Autophagy*, 2022, 18(10):2397-2408.
- [29] UNDRAMATLA R, FAGUNLOYE O G, CHEN J, et al. Reduced mitophagy is an early feature of NAFLD and liver-specific PARKIN knockout hastens the onset of steatosis, inflammation and fibrosis [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):7575.
- [30] LI X, SHI Z, ZHU Y, et al. Cyanidin-3-O-glucoside improves non-alcoholic fatty liver disease by promoting PINK1-mediated mitophagy in mice [J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(15):3591-3607.
- [31] SPRINGER M Z, POOLE L P, DRAKE L E, et al. BNIP3-dependent mitophagy promotes cytosolic localization of LC3B and metabolic homeostasis in the liver [J]. *Autophagy*, 2021, 17(11):3530-3546.
- [32] TIAN M Y, HOU J, LIU Z, et al. BNIP3 in hypoxia-induced mitophagy: Novel insights and promising target for non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2024, 168(1):106517.
- [33] MA X W, MCKEEN T, ZHANG J H, et al. Role and mechanisms of mitophagy in liver diseases [J]. *Cells*, 2020, 9(4):837.
- [34] JANG H J, LEE Y H, DAO T, et al. Thrsp3 promotes nonalcoholic fatty liver disease by suppressing AMPK-mediated autophagy [J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55(8):1720-1733.

Low-level laser therapy and topical medications for treating aphthous ulcers: a systematic review[J]. *J Multidiscip Healthc*, 2020, 13(10):1595-1605.

- [11] SHIVAKOTI I, KIBRIA G, CEP R, et al. Laser surface texturing for biomedical applications: a review [J]. *COATINGS*, 2021, 11(2):124-127.
- [12] HAMBLIN M R. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation[J]. *AIMS Biophys*, 2017, 4(3):337-361.
- [13] SCHINDL M, KERSCHAN K, SCHINDL A, et al. Induction of complete wound healing in recalcitrant ulcers by low-intensity laser irradiation depends on ulcer cause and size[J]. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 1999, 15(1):18-21.
- [14] HOURELD N, ABRAHAMSE H. Low-intensity laser irradiation stimulates wound healing in diabetic wounded fibroblast cells(WS1)[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2010, 12(12):971-978.
- [15] 远航, 郭震. 低强度激光治疗对游泳大鼠氧化应激和功能恢复的影响[J]. *基因组学与应用生物学*, 2020, 39(6):2813-2819.
- [16] 申海花. 低强度激光治疗固定正畸牙龈炎的临床效果观察[J]. *首都食品与医药*, 2019, 26(7):336-339.
- [17] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)(上)[J]. *中国实用内科杂志*, 2021, 41(8):668-695.
- [18] 周文进, 杨成, 陈思雨. 湿润烧伤膏联合川芎嗪治疗糖尿病足的临床疗效[J]. *临床合理用药杂志*, 2023, 16(12):95-97.
- [19] 王红玉, 郝艳艳, 曾满琴, 等. 超声清创结合光子治疗在慢性创面治疗中的应用[J]. *现代医药卫生*, 2024, 40(10):1683-1686.
- [20] DOMPE C, MONCRIEFF L, MATYS J, et al. Photobiomodulation-underlying mechanism and clinical applications[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(6):1724.
- [21] WADEE A N, AREF M H F, NASSAR A A, et al. The influence of low-intensity laser irradiation versus hyperbaric Oxygen therapy on transcutaneous Oxygen tension in chronic diabetic foot ulcers: a controlled randomized trial[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2021, 20(2):1489-1497.
- [22] YE R A, HE Y, NI W, et al. LLLT accelerates experimental wound healing under microgravity conditions via PI3K/AKT-CCR2 signal axis[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2024, 12(1):1387474.
- [23] 朱永赞, 张培华. 趋化因子在糖尿病创面愈合过程中的研究进展[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2024, 35(4):254-255.
- [24] WOO Y, SUH Y J, LEE H, et al. TcPO₂ value can predict wound healing time in clinical practice of CLTI patients[J]. *Ann Vasc Surg*, 2023, 91(2):249-256.
- [25] KESAVAN R, SASIKUMAR C S. Multimodal imaging device to comprehensively assess infection, oxygenation, and wound analytics-a pilot study[J]. *Wound Repair Regen*, 2024, 32(4):429-436.

(收稿日期:2025-03-12 修回日期:2025-09-30)

(上接第 316 页)

- [35] ARROYAVE-OSPINA J C, WU Z M, GENG Y N, et al. Role of oxidative stress in the pathogenesis of Non-Alcoholic fatty liver disease: implications for prevention and therapy[J]. *ANTIOXIDANTS*, 2021, 10(2):174.
- [36] FERRO D, BARATTA F, PASTORI D, et al. New insights into the pathogenesis of Non-Alcoholic fatty liver disease: Gut-Derived lipopolysaccharides and oxidative stress[J]. *Nutrients*, 2020, 12(9):2762.
- [37] RADOSAVLJEVIC T, BRANKOVIC M, SAMARDZIC J, et al. Altered mitochondrial function in MASLD: key features and promising therapeutic approaches[J]. *Antioxidants*, 2024, 13(8):906.
- [38] MUSAZADEH V, DEGHAN P, SALEH-GHADIMI S, et al. Omega 3-rich *Camelina sativa* oil in the context of a weight loss program improves glucose homeostasis, inflammation and oxidative stress in patients with NAFLD: a randomised placebo-controlled clinical trial [J]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(11):e14744.
- [39] ZHAO W J, BIAN Y P, WANG Q H, et al. Blueberry-derived exosomes-like nanoparticles ameliorate nonalcoholic fatty liver disease by attenuating mitochondrial oxidative stress[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(3):645-658.
- [40] WANG Y, LIU B B, WU P X, et al. Dietary Selenium alleviated mouse liver oxidative stress and NAFLD induced by obesity by regulating the KEAP1/NRF2 pathway[J]. *Antioxidants*, 2022, 11(2):349.
- [41] KIM M B, LEE J, LEE J Y. Targeting mitochondrial dysfunction for the prevention and treatment of metabolic disease by bioactive food components[J]. *J Lipid Atheroscler*, 2024, 13(3):306-327.

(收稿日期:2025-03-09 修回日期:2025-09-20)