

肝损伤的病理机制研究进展及营养干预策略

李 辉

山东大学公共卫生学院, 山东 济南

收稿日期: 2025年2月7日; 录用日期: 2025年3月1日; 发布日期: 2025年3月10日

摘 要

肝脏作为人体重要器官, 生理功能关键却易受多种因素影响而受损。当前肝损伤发病率高, 给全球健康带来重大负担。文章旨在综述其病理机制与营养干预策略, 通过综合分析相关研究, 阐述了细胞死亡途径、炎症及氧化应激的反应与调控等病理机制, 介绍病毒性肝炎、酒精性肝病等主要肝损伤种类及致病因素, 以及营养状态评估、个性化营养计划制定、特殊营养素和活性物质补充等干预策略。临床可用主观全面评估、人体测量等方法评估营养状况, 为不同患者制定个性化营养计划并补充特殊营养素和活性物质, 在改善营养、减轻肝损伤、调节肠道菌群方面效果显著。合理的营养干预对肝损伤患者意义重大, 未来应深入研究具体机制与精准应用, 以更好地防治相关疾病。

关键词

肝损伤, 病理机制, 营养干预

Research Progress on Pathological Mechanisms of Liver Injury and Nutritional Intervention Strategies

Hui Li

School of Public Health, Shandong University, Jinan Shandong

Received: Feb. 7th, 2025; accepted: Mar. 1st, 2025; published: Mar. 10th, 2025

Abstract

As a vital organ of the human body, the liver is crucial for physiological functions yet vulnerable to damage from various factors. Currently, the high incidence of liver injury imposes a significant burden on global health. This paper aims to review its pathological mechanisms and nutritional intervention strategies. Through a comprehensive analysis of relevant research, it elaborates on pathological

mechanisms such as cell death pathways, the responses and regulation of inflammation and oxidative stress. It also introduces major types of liver injury like viral hepatitis and alcoholic liver disease, along with their causative factors, as well as intervention strategies, including nutritional status assessment, formulation of personalized nutrition plans, and supplementation of special nutrients and bioactive substances. Clinically, methods such as subjective global assessment and anthropometric measurement can be used to evaluate nutritional status. Tailoring personalized nutrition plans for different patients and supplementing special nutrients and bioactive substances can significantly improve nutrition, alleviate liver injury, and regulate the gut microbiota. Rational nutritional intervention is of great significance for liver injury patients. In the future, in-depth research should be conducted on specific mechanisms and precise applications to better prevent and treat related diseases.

Keywords

Liver Damage, Pathological Mechanism, Nutritional Intervention

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

肝脏是人体最大的实质器官，是许多生理过程的关键枢纽，包括营养代谢、血容量调节、免疫调节和解毒[1][2]。肝脏的正常生理结构和功能对于维持人体健康至关重要[3]。然而，肝脏也易受到多种因素如药物、酒精、病毒、化学性毒物等的刺激，引发肝损伤。根据病程可分为急性肝损伤和慢性肝损伤。急性肝损伤通常起病急骤，病程较短；慢性肝损伤则病程较长，可持续数月至数年，常伴有肝脏组织的纤维化等病理改变[4]。肝损伤在全球范围内发病率较高，不同病因导致的肝损伤在不同地区分布存在差异。据报道，在过去的几十年里，肝病不断上升，成为全球死亡和疾病的主要原因之一。根据全球疾病负担项目数据，在2010年超过200万人死于包括急性肝炎、肝硬化和肝癌在内的重大肝病，约占全球所有死亡人数的4%。尽管疫苗和抗病毒药物已经开发，但由于预期寿命延长、久坐不动的生活方式和营养过剩等健康调节因素，全球肝病负担将进一步增加[5]。随着社会的发展，我国的肝损伤发病率也逐年增高，据报道，我国大约有3亿人患有肝病，特别是乙型肝炎病毒(Hepatitis B Virus, HBV)和丙型肝炎病毒(Hepatitis C Virus, HCV)感染、肝硬化、肝癌、非酒精性脂肪肝病(Nonalcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD)、酒精性肝病(Alcoholic Liver Disease, ALD)和药物性肝损伤(Drug-Induced Liver Injury, DILI)，这对我国乃至全球健康都是重大负担[6]。深入研究肝损伤的病理机制，有助于揭示疾病发生发展的规律，为开发针对性的治疗方法提供理论基础。合理的营养干预策略能够改善肝损伤患者的营养状况，减轻肝脏负担，促进肝脏修复与再生，对提高患者生活质量、改善预后具有重要临床意义。

2. 肝损伤的病理机制

2.1. 细胞死亡途径

细胞凋亡、坏死性凋亡、细胞焦亡等细胞死亡在肝损伤过程中起着关键作用。其中，细胞凋亡是一种复杂且受到严格调控的细胞死亡途径，以形成凋亡小体为特征，主要通过激活半胱天冬酶引起细胞死亡[7]，是许多肝脏疾病的关键特征。适度的细胞凋亡有助于清除受损的肝细胞，但过度的细胞凋亡则会导致

加重肝损伤,阻碍肝脏的修复与再生[8]。坏死性凋亡是一种受调控的细胞死亡方式,形态上兼具坏死和凋亡的特征,是造成肝损伤的主要细胞死亡形式之一,在急性肝损伤、非酒精性脂肪肝病和肝癌等疾病进程中发挥不同作用[9]。细胞焦亡是一种新发现的促炎程序性细胞死亡模式,细胞焦亡与肝损伤关系密切且影响重大,据报道,细胞焦亡在细菌脂多糖所致急性肝损伤、药物性肝损伤、自身免疫性肝损伤中均起到重要作用[10]-[12]。由此可见,细胞死亡是造成肝损伤的重要因素之一。

2.2. 炎症反应及其调控

炎症反应是肝损伤的重要病理过程。肝损伤与炎症关系紧密,炎症贯穿多种肝损伤疾病的发展过程。损伤或坏死细胞产生的损伤相关模式分子(DAMPs),可与模式识别受体结合,激活免疫应答,引发炎症反应。如脂多糖(Lipolysaccharide, LPS)激活 TLR4/核转录因子 κ B (NF- κ B) 信号通路,引发急性肝损伤[13]。Kupffer 细胞等免疫细胞被激活,释放肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 等炎症因子,进一步加剧炎症反应[14]。

2.3. 氧化应激及其调控

炎症反应往往伴随着氧化应激,肝脏是代谢活跃的器官,易产生大量活性氧(ROS)。当 ROS 生成过多或抗氧化防御系统功能减弱时,会发生氧化应激,导致脂质过氧化、蛋白质变性和 DNA 损伤,进而引发肝损伤[15]。据报道,五味子酸性多糖通过降低氧化应激和调节 CYP2E1 的表达,对乙醇诱导的肝损伤具有显著的保护作用[16]。刺果瓜(*Sicyos angulatus*)提取物通过上调抗氧化酶来抑制氧化应激,从而改善急性肝损伤[17]。

3. 肝损伤主要种类及其致病因素

3.1. 病毒性肝炎

肝损伤主要包括病毒性肝炎(Viral Hepatitis, VH)、酒精性肝病、非酒精性脂肪肝病、药物性肝损伤、自身免疫性肝病(Autoimmune Liver Disease, AILD)。其中,病毒性肝炎是由多种肝炎病毒引起的传染病,主要包括甲型肝炎病毒(Hepatitis A Virus, HAV)、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒(Hepatitis D Virus, HDV)和戊型肝炎病毒(Hepatitis E Virus, HEV)。病毒感染肝细胞后,不仅会在细胞内复制直接造成损伤,还会激活免疫反应,特别是免疫细胞激活的免疫反应,如 CD4 + T 细胞、CD8 + T 细胞、自然杀伤细胞(NK)等,其在清除病毒时会附带损伤肝细胞。病毒、毒素、细胞因子等刺激下会加剧肝细胞凋亡,同时肝星状细胞(HSC)被激活为肌成纤维细胞,其大量合成和分泌细胞外基质(ECM),导致肝纤维化和肝硬化。另外,病毒会导致基因损伤、炎症微环境改变、细胞增殖与凋亡失衡,增加肝脏细胞癌变风险[18] [19]。

3.2. 酒精性肝病

酒精性肝病由长期大量饮酒引发,涵盖从单纯脂肪变性到肝硬化、肝癌等一系列病症。其发病机制复杂,酒精代谢过程中产生的 ROS (如超氧化物、过氧化氢)会破坏细胞内的氧化还原平衡,进而破坏细胞膜结构,损伤线粒体,干扰内质网(ER)的蛋白质折叠功能,引发内质网应激等,进而导致肝损伤[20]。同时,酒精会增加肠道通透性,导致细菌内毒素(如 LPS)进入门静脉,激活 Kupffer 细胞加重肝脏炎症反应。酒精也会影响肝脏自噬功能,自噬功能障碍会导致脂滴积累,加重脂肪变性[21]。另外,酒精性肝病会伴随包括肝细胞凋亡、坏死性凋亡、焦亡和铁死亡在内的多种细胞死亡形式。总之,酒精性肝病的发病机制涉及氧化应激、内质网应激、炎症反应、细胞死亡等多个方面。这些机制相互作用,加重疾病从

脂肪变性向肝硬化甚至肝癌发展[22]。

3.3. 非酒精性脂肪肝病

非酒精性脂肪肝病是全球慢性肝病的主要病因，是代谢综合征在肝脏的表现。其涵盖从单纯性肝脂肪变性到非酒精性脂肪肝炎(Nonalcoholic Steatohepatitis, NASH)等一系列肝脏疾病，严重时可进展为肝纤维化、肝硬化和肝癌[23]。其发病机制复杂，基础病理变化包括肝细胞中三酰甘油过度积累，导致肝脏脂肪变性。巨噬细胞从抗炎表型向促炎表型转变，引发炎症，导致胰岛素抵抗和游离脂肪酸水平升高，进而产生脂毒性。致病因素主要有饮食因素，高热量、高脂肪、高糖饮食以及胆碱缺乏的饮食会干扰肝脏的代谢功能，加快 NAFLD 的发展。胰岛素抵抗导致脂肪分解增加，游离脂肪酸进入肝脏增多，同时线粒体功能障碍，氧化应激增强，进一步损伤肝脏细胞。以及肠道微生物群落的改变导致肠道菌群失调，产生有害物质如脂多糖(LPS)，导致肠道屏障损伤，LPS 进入肝脏加重 NAFLD。另外，氧化应激和相关炎症信号通路也会加重 NAFLD [24]。因此，NAFLD 的发病机制是一个复杂的过程，涉及多种因素的相互作用。

3.4. 药物性肝损伤

药物性肝损伤是一种与摄入肝毒性药物相关的肝脏或胆道系统损伤，很大一部分常用药物会导致肝损伤[25]。其发病机制主要有直接肝损伤、特发性肝损伤和间接肝损伤三种类型。直接肝损伤由对肝脏具有内在毒性的药物或物质引起，损伤风险与药物暴露量相关，具有可预测性。例如对乙酰氨基酚使用过量是导致严重急性肝损伤和肝衰竭的重要原因。特发性肝损伤则是由于药物在肝细胞内代谢产生反应性代谢物，其与蛋白质或肽共价结合形成加合物，加合物作为抗原，激活 CD4+或 CD8+ T 细胞，引发免疫反应。遗传和环境因素则会影响药物代谢酶(I、II 相)、转运体(III 相)的表达，药物摄入量超过阈值剂量，以及细胞因子的共刺激，共同促使特发性药物性肝损伤发生。间接肝损伤则源于药物的作用，而非药物本身的肝毒性或特发性反应，如免疫检查点抑制剂激活 T 细胞反应，会对肝细胞造成免疫介导的损伤[26]。

3.5. 自身免疫性肝病

自身免疫性肝病是一组由免疫功能障碍引起的慢性肝病，包括自身免疫性肝炎(AIH)、原发性胆汁性胆管炎(PBC)、原发性硬化性胆管炎(PSC)和 IgG4 相关硬化性胆管炎(IgG4-SC) [11]。由免疫介导的肝细胞损伤引发，可致肝细胞破坏、炎症、肝衰竭和纤维化，自身免疫性肝病致肝损伤机制复杂。遗传上，HLA 基因与 AIH 的发病密切相关，不同的 HLA 等位基因在 AIH-1 和 AIH-2 中的分布不同，且与疾病的严重程度和预后有关。环境因素中，病毒感染经分子模拟激活自身反应性 T 细胞，药物可引发针对肝细胞的自身免疫反应。免疫细胞层面，多种免疫细胞数量与功能失衡，例如，CD4+ T 细胞、CD8+ T 细胞、B 细胞和浆细胞等，引发细胞因子网络紊乱，免疫检查点分子表达异常，导致肝细胞损伤。此外，表观遗传调控也参与其中，多因素共同作用导致肝细胞损伤、炎症、肝衰竭和纤维化[27]。

4. 营养干预策略

营养干预对肝损伤的改善意义重大，其贯穿于肝损伤相关疾病的预防、治疗和康复全过程。合理的营养干预能改善营养状况，纠正代谢紊乱，增强免疫力，减少感染风险，促进肝脏修复与再生，调节肠道微生态，减轻肝脏负担，对提高患者生活质量和生存率具有积极作用[28]。常见的营养干预策略包括营养状态评估、个体化营养计划制定、特殊营养素和活性物质的补充等。

4.1. 营养状态评估

真实的营养状态评估能帮助医生全面了解患者营养状况，进而制定个性化的营养干预方案，对改善

肝损伤患者的预后、降低并发症风险、提高生活质量具有关键作用。常用的营养评估工具和技术包括主观全面评估(SGA)、人体测量、生物电阻抗分析(BIA)、生化指标检测等。

主观全面评定法(SGA)通过详细询问患者的饮食摄入、体重变化、功能状态及相关症状,并结合身体检查评估脂肪、肌肉情况和水肿、腹水等,将患者营养状况分为良好、中度营养不良和重度营养不良三个等级。其具有准确性较高、成本低、操作简便且无创的优点,在评估肝硬化患者营养状况时可提供一定参考,因此在临床上应用广泛[29]。生化指标检测常用指标有血清转铁蛋白、视黄醇结合蛋白、血清白蛋白、前白蛋白、肌酐和 24 小时尿氮等。血清转铁蛋白水平降低与能量蛋白质摄入减少有关;前白蛋白半衰期短,能更敏感地反映肝脏合成功能和营养状况波动[30]。人体测量学指标包括体重、体重指数(BMI)、上臂中部肌肉周长、三头肌皮褶厚度等,还可通过这些指标计算去脂体重、身体脂肪含量等评估营养状况[31]。该方法简单、快速、成本低且无创,常用于慢性肝损伤,但对于有腹水和外周水肿的肝硬化患者,测量结果可能受影响,准确性欠佳。生物电阻抗分析(BIA)通过测量人体对电流的阻抗,分析身体组织的水分、脂肪和肌肉含量,从而评估营养状况,可测量全身肌肉质量等指标。在肝硬化和肝移植患者营养评估中应用较为广泛[29]。

4.2. 个性化营养计划制定

个性化营养计划制定根据患者的年龄、性别、体重、病情等因素,通过对个体的基因、生理参数、生活习惯等进行分析,制定出适合个人的饮食计划,以满足其特定的营养需求[32]。针对不同肝损伤患者进行个性化营养干预,有助于改善患者的营养状况,增强机体免疫力,从而提高治疗效果。

针对肝损伤患者的个性化营养计划制定广泛,且效果良好。在肝移植患者中,术前评估患者营养状况,对于无法经口摄入足够营养的患者,优先选择肠内营养,通过胃或空肠小口径饲管补充营养,并注重补充支链氨基酸(BCAAs)、各类维生素和矿物质。术后,早期恢复肠内营养,根据患者情况调整能量和蛋白质摄入,密切监测代谢指标和营养状况。有效改善了患者营养状况,降低术后感染、败血症等并发症的发生率,提高患者的免疫功能,促进了肝脏再生和恢复[29]。在肝硬化患者中,周秀林等人将 77 例肝硬化患者,随机分为 2 组,试验组 39 例,对照组 38 例,通过评估患者营养状况,依据年龄、病情等制定营养处方。选择清淡易消化食物,采取按肝功能调整蛋白质摄入量等个性化营养措施,结果发现试验组病人乏力(89.7%, 35/39)和食欲不振(92.3%, 36/39)的改善情况优于对照组(65.8%, 25/38; 63.2%, 24/38),并且对照组和试验组原发性腹膜炎发生率分别为 52.61%和 28.2%,肝性脑病发生率分别为 15.8%和 7.7%,改善了患者营养状况,并减少并发症,提升生活质量并延长生存时间[33]。在乙型肝炎患者中,徐晓明等人通过用营养风险筛查 2002 量表评估患者营养状况与风险,计算基础代谢率,调整三大营养物质比例,合理分配三餐能量。干预后,患者营养水平得以提高,肝功能障碍和糖代谢得到显著改善[34]。由此可见,个性化营养计划制定对各种肝损伤都有一定的改善效果。

4.3. 特殊营养素和活性物质的补充

支链氨基酸(BCAAs)包括亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸,可调节蛋白质代谢、改善氮平衡,在肝损伤患者中具有促进肝细胞修复和再生、改善肝功能的作用。据报道,研究发现补充 BCAAs 可减轻非酒精性脂肪性肝炎(NASH)小鼠的肝脏脂肪变性和肝损伤。通过给小鼠喂食缺乏胆碱的高脂肪(CDHF)饮食构建 NASH 模型,发现 BCAAs 能降低血清丙氨酸转氨酶和肝甘油三酯水平,减少脂滴面积。其作用机制是 BCAAs 抑制脂肪酸合酶(FAS)基因表达和蛋白水平,降低肝脏总胆固醇和游离胆固醇含量,还可能改善线粒体功能[35]。也有研究表明 BCAAs 可通过多种途径保护肝脏免受损伤,一方面,BCAAs 能减少肠球菌易位,恢复肠道紧密连接功能;另一方面,其还能降低肝脏血清脂多糖结合蛋白(LBP)表达,抑制 LBP-

TLR4-STAT3 通路激活[36], 为肝硬化的治疗提供了新的营养干预思路。

益生菌是一类对宿主有益的微生物, 可调节肠道菌群平衡, 改善肠道屏障功能, 减少内毒素的吸收, 从而减轻肝脏炎症反应。益生元是一种不能被人体消化吸收的膳食纤维, 可促进益生菌的生长和繁殖。有研究表明, 从粉葛中提取纯化出的 α -D-1,3-葡聚糖 RPP-2 具有益生元活性, 其促进益生菌植物乳杆菌 P9 和 JZ6 的生长, 调节肠道菌群平衡和种属丰度。影响脂多糖、胆汁酸和短链脂肪酸等代谢产物, 调节过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR), 改善脂质代谢, 增强肠道屏障功能, 进而减轻高脂饮食诱导的小鼠肝损伤、炎症、葡萄糖代谢异常和脂肪变性, 改善非酒精性脂肪肝病[37]。肠道菌群对酒精性肝损伤也有改善作用, 研究表明, 可溶性膳食纤维可通过增加嗜酸性拟杆菌(*Bacteroides acidifaciens*)的丰度来减少肝细胞损伤, 同时还能通过调节谷胱甘肽合成减轻氧化应激损伤, 进而改善酒精性肝损伤[38]。另外也有文献报道, 二甲双胍可通过调节肠道菌群组成, 增加有益菌, 减少有害菌的比例, 影响肠道菌群代谢, 进而改善脓毒症肝损伤(SLI)和肠道屏障损伤。由此可见, 肠道菌群对急性和慢性肝损均有良好的改善作用[39]。

多不饱和脂肪酸(PUFAs), 如二十碳五烯酸(Eicosapentaenoic Acid, EPA)和二十二碳六烯酸(Docosahexaenoic Acid, DHA), 都是 n-3 多不饱和脂肪酸, 具有抗炎、抗氧化和调节脂质代谢的作用。研究报道, 富含 n-3 多不饱和脂肪酸的鱼油可降低脓毒症大鼠血清乳酸和丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平, 减轻氧化应激和器官功能障碍, 或可作为治疗脓毒症肝损伤的有效方法[40]。同时, 富含 DHA 的磷脂酰丝氨酸(DHA-Enriched Phosphatidylserine, DHA-PC), 其源自海洋鱼卵的 DHA-PC 通过重组磷脂酶 D 合成, 近年来因其在调节脂质代谢、减轻氧化应激和炎症、调节肠道菌群平衡等方面的功能而受到关注。研究发现 DHA-PS 可通过调节肠-肝轴, 对环磷酰胺诱导的小鼠肝损伤起到改善作用, 展现出潜在的治疗价值[41]。

5. 总结与展望

肝损伤发病率高, 严重威胁全球健康。其病理机制复杂, 涉及细胞死亡途径、炎症反应及氧化应激等多个方面, 这些机制相互影响, 共同促进疾病进展。主要肝损伤类型包括病毒性肝炎、酒精性肝病等, 各有不同的致病因素。营养干预对肝损伤意义重大, 通过营养状态评估, 采用主观全面评估、人体测量等方法了解患者营养状况, 进而制定个性化营养计划, 并补充支链氨基酸、益生菌等特殊营养素和活性物质, 可有效改善患者营养状况、减轻肝脏损伤和调节肠道菌群。

展望未来, 在病理机制研究上, 需进一步明确各机制间的交互作用和调控网络, 为精准治疗提供靶点。营养干预方面, 应开发更精准全面的评估工具, 明确特殊营养素的最佳补充方案。同时, 探索营养干预与药物、基因、细胞治疗等联合应用的协同效应, 通过多学科融合为肝损伤防治开拓新路径, 提升患者的生活质量和治疗效果。

参考文献

- [1] Trefts, E., Gannon, M. and Wasserman, D.H. (2017) The Liver. *Current Biology*, **27**, R1147-R1151. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.09.019>
- [2] Matsubara, Y., Kiyohara, H., Teratani, T., Mikami, Y. and Kanai, T. (2022) Organ and Brain Crosstalk: The Liver-Brain Axis in Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases. *Neuropharmacology*, **205**, Article 108915. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108915>
- [3] Harrell, C.R., Pavlovic, D., Djonov, V. and Volarevic, V. (2022) Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Acute Liver Failure. *World Journal of Gastroenterology*, **28**, 3627-3636. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i28.3627>
- [4] 夏浩杰. 加味茵陈蒿汤调控巨噬细胞减轻急慢性肝损伤作用研究[D]: [硕士学位论文]. 开封: 河南大学, 2024.
- [5] Xiao, J., Wang, F., Wong, N., He, J., Zhang, R., Sun, R., *et al.* (2019) Global Liver Disease Burdens and Research Trends:

- Analysis from a Chinese Perspective. *Journal of Hepatology*, **71**, 212-221. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.03.004>
- [6] Li, M., Wang, Z.Q., Zhang, L., *et al.* (2020) Burden of Cirrhosis and Other Chronic Liver Diseases Caused by Specific Etiologies in China, 1990-2016: Findings from the Global Burden of Disease Study 2016. *Biomedical and Environmental Sciences*, **33**, 1-10.
 - [7] Park, W., Wei, S., Kim, B., Kim, B., Bae, S., Chae, Y.C., *et al.* (2023) Diversity and Complexity of Cell Death: A Historical Review. *Experimental & Molecular Medicine*, **55**, 1573-1594. <https://doi.org/10.1038/s12276-023-01078-x>
 - [8] Shu, Y., He, D., Li, W., Wang, M., Zhao, S., Liu, L., *et al.* (2020) Hepatoprotective Effect of *Citrus aurantium* L. against APAP-Induced Liver Injury by Regulating Liver Lipid Metabolism and Apoptosis. *International Journal of Biological Sciences*, **16**, 752-765. <https://doi.org/10.7150/ijbs.40612>
 - [9] Guicciardi, M.E., Malhi, H., Mott, J.L., *et al.* (2013) Apoptosis and Necrosis in the Liver. *Comprehensive Physiology*, **3**, 977-1010.
 - [10] Jaeschke, H. and Ramachandran, A. (2024) Acetaminophen Hepatotoxicity: Paradigm for Understanding Mechanisms of Drug-Induced Liver Injury. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **19**, 453-478. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-051122-094016>
 - [11] Wang, J., Sun, Z., Xie, J., Ji, W., Cui, Y., Ai, Z., *et al.* (2023) Inflammasome and Pyroptosis in Autoimmune Liver Diseases. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1150879. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1150879>
 - [12] Liu, Z., Wang, M., Wang, X., Bu, Q., Wang, Q., Su, W., *et al.* (2022) XBP1 Deficiency Promotes Hepatocyte Pyroptosis by Impairing Mitophagy to Activate mtDNA-cGAS-STING Signaling in Macrophages during Acute Liver Injury. *Redox Biology*, **52**, Article 102305. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102305>
 - [13] Yao, H., Hu, C., Yin, L., Tao, X., Xu, L., Qi, Y., *et al.* (2019) Corrigendum to “Dioscin Reduces Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Liver Injury via Regulating TLR4/MyD88 Signal Pathway” [Int. Immunopharmacol. 36 (2016) 132-141]. *International Immunopharmacology*, **74**, Article 105786. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105786>
 - [14] Xie, Z., Jiang, J., Yang, F., Han, J., Ma, Z., Wen, T., *et al.* (2025) The C3/C3aR Pathway Exacerbates Acetaminophen-Induced Mouse Liver Injury via Upregulating Podoplanin on the Macrophage. *The FASEB Journal*, **39**, e70272. <https://doi.org/10.1096/fj.202402278rr>
 - [15] 薛瑾, 陈应强. Nrf2/HO-1 信号通路在肝脏相关疾病中的研究进展[J]. 南昌大学学报(医学版), 2022, 62(3): 88-92.
 - [16] Yuan, R., Tao, X., Liang, S., Pan, Y., He, L., Sun, J., *et al.* (2018) Protective Effect of Acidic Polysaccharide from *Schisandra Chinensis* on Acute Ethanol-Induced Liver Injury through Reducing Cyp2e1-Dependent Oxidative Stress. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **99**, 537-542. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.01.079>
 - [17] Kim, H., Noh, J., Moon, S., Choi, D., Kim, Y., Kim, K., *et al.* (2018) *Sicyos angulatus* Ameliorates Acute Liver Injury by Inhibiting Oxidative Stress via Upregulation of Anti-Oxidant Enzymes. *Redox Report*, **23**, 206-212. <https://doi.org/10.1080/13510002.2018.1546986>
 - [18] Quirino, A., Marascio, N., Branda, F., Ciccozzi, A., Romano, C., Locci, C., *et al.* (2024) Viral Hepatitis: Host Immune Interaction, Pathogenesis and New Therapeutic Strategies. *Pathogens*, **13**, Article 766. <https://doi.org/10.3390/pathogens13090766>
 - [19] Schuppan, D. and Afdhal, N.H. (2008) Liver Cirrhosis. *The Lancet*, **371**, 838-851. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)60383-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60383-9)
 - [20] Ji, C. (2008) Dissection of Endoplasmic Reticulum Stress Signaling in Alcoholic and Non-Alcoholic Liver Injury. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **23**, S16-S24. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.05276.x>
 - [21] Ding, W., Li, M., Chen, X., Ni, H., Lin, C., Gao, W., *et al.* (2010) Autophagy Reduces Acute Ethanol-Induced Hepatotoxicity and Steatosis in Mice. *Gastroenterology*, **139**, 1740-1752. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.07.041>
 - [22] Mackowiak, B., Fu, Y., Maccioni, L. and Gao, B. (2024) Alcohol-Associated Liver Disease. *Journal of Clinical Investigation*, **134**, e176345. <https://doi.org/10.1172/jci176345>
 - [23] Hao, L., Li, S., Li, C., Zhang, Z., Hu, X. and Yan, H. (2025) A Review of the Therapeutic Potential of Ginseng and Its Bioactive Components in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Drug Design, Development and Therapy*, **19**, 83-96. <https://doi.org/10.2147/dddt.s500719>
 - [24] Wei, S., Wang, L., Evans, P.C. and Xu, S. (2024) NAFLD and NASH: Etiology, Targets and Emerging Therapies. *Drug Discovery Today*, **29**, Article 103910. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2024.103910>
 - [25] Reuben, A., Koch, D.G. and Lee, W.M. (2010) Drug-Induced Acute Liver Failure: Results of a U.S. Multicenter, Prospective Study. *Hepatology*, **52**, 2065-2076. <https://doi.org/10.1002/hep.23937>
 - [26] Björnsson, H. and Björnsson, E. (2022) Drug-Induced Liver Injury: Pathogenesis, Epidemiology, Clinical Features, and Practical Management. *European Journal of Internal Medicine*, **97**, 26-31. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.10.035>
 - [27] Sirbe, C., Simu, G., Szabo, I., Grama, A. and Pop, T.L. (2021) Pathogenesis of Autoimmune Hepatitis—Cellular and Molecular Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 13578.

- <https://doi.org/10.3390/ijms222413578>
- [28] Shah, N.D. and Barritt, A.S. (2022) Nutrition as Therapy in Liver Disease. *Clinical Therapeutics*, **44**, 682-696. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2022.04.012>
 - [29] Hammad, A., Kaido, T., Aliyev, V., Mandato, C. and Uemoto, S. (2017) Nutritional Therapy in Liver Transplantation. *Nutrients*, **9**, Article 1126. <https://doi.org/10.3390/nu9101126>
 - [30] Perumpail, B., Li, A., Cholankeril, G., Kumari, R. and Ahmed, A. (2017) Optimizing the Nutritional Support of Adult Patients in the Setting of Cirrhosis. *Nutrients*, **9**, Article 1114. <https://doi.org/10.3390/nu9101114>
 - [31] Lee, T.H. (2018) Nutritional Assessment and Management for Patients with Chronic Liver Disease. *The Korean Journal of Gastroenterology*, **71**, 185-191. <https://doi.org/10.4166/kjg.2018.71.4.185>
 - [32] Berná, G. and Romero-Gomez, M. (2020) The Role of Nutrition in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Pathophysiology and Management. *Liver International*, **40**, 102-108. <https://doi.org/10.1111/liv.14360>
 - [33] 周秀琳, 顾惠芳, 傅亚萍, 等. 肝硬化患者个性化营养干预效果的评价[J]. 职业与健康, 2011, 27(15): 1749-1751.
 - [34] 徐晓明, 梁宝玲, 杨洁. 个性化营养支持对老年慢性乙型肝炎患者肝功能指标及能量代谢的影响[J]. 老年医学与保健, 2022, 28(6): 1333-1337.
 - [35] Honda, T., Ishigami, M., Luo, F., Lingyun, M., Ishizu, Y., Kuzuya, T., *et al.* (2017) Branched-Chain Amino Acids Alleviate Hepatic Steatosis and Liver Injury in Choline-Deficient High-Fat Diet Induced NASH Mice. *Metabolism*, **69**, 177-187. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.12.013>
 - [36] Eguchi, A., Iwasa, M., Tamai, Y., Tempaku, M., Takamatsu, S., Miyoshi, E., *et al.* (2021) Branched-Chain Amino Acids Protect the Liver from Cirrhotic Injury via Suppression of Activation of Lipopolysaccharide-Binding Protein, Toll-Like Receptor 4, and Signal Transducer and Activator of Transcription 3, as Well as Enterococcus Faecalis Translocation. *Nutrition*, **86**, Article 111194. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111194>
 - [37] Li, Q., Liu, W., Zhang, H., Chen, C., Liu, R., Hou, H., *et al.* (2023) A-d-1,3-Glucan from Radix Puerariae thomsonii Improves NAFLD by Regulating the Intestinal Flora and Metabolites. *Carbohydrate Polymers*, **299**, Article 120197. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.120197>
 - [38] Shen, H., Zhou, L., Zhang, H., Yang, Y., Jiang, L., Wu, D., *et al.* (2024) Dietary Fiber Alleviates Alcoholic Liver Injury via Bacteroides Acidifaciens and Subsequent Ammonia Detoxification. *Cell Host & Microbe*, **32**, 1331-1346.e6. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2024.06.008>
 - [39] Liang, H., Song, H., Zhang, X., Song, G., Wang, Y., Ding, X., *et al.* (2022) Metformin Attenuated Sepsis-Related Liver Injury by Modulating Gut Microbiota. *Emerging Microbes & Infections*, **11**, 815-828. <https://doi.org/10.1080/22221751.2022.2045876>
 - [40] Velasque, M.J.S.G., Branchini, G., Catarina, A.V., Bettoni, L., Fernandes, R.S., Da Silva, A.F., *et al.* (2023) Fish Oil-Omega-3 Exerts Protective Effect in Oxidative Stress and Liver Dysfunctions Resulting from Experimental Sepsis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, **13**, 64-74. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2022.07.001>
 - [41] Zhang, H., Lu, Y., Zhang, Y., Dong, J., Jiang, S. and Tang, Y. (2024) DHA-Enriched Phosphatidylserine Ameliorates Cyclophosphamide-Induced Liver Injury via Regulating the Gut-Liver Axis. *International Immunopharmacology*, **140**, Article 112895. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112895>