

血脂康胶囊治疗小鼠代谢相关脂肪性肝病的作用机制及其对 FXR 通路相关蛋白的影响

乔宝进¹, 周 政², 朱春胜², 薛 昀^{3*}

1. 河南省直第三人民医院 药学部, 河南 郑州 450000

2. 郑州大学第一附属医院, 河南 郑州 450052

3. 河南中医药大学第一附属医院 药学部, 河南 郑州 450007

摘要: **目的** 基于法尼醇 X 受体 (FXR) 通路探讨血脂康胶囊治疗小鼠代谢相关脂肪性肝病的作用机制。**方法** C57BL/6J 小鼠 40 只, 按体质量随机分为对照组、模型组、多烯磷脂酰胆碱组、血脂康胶囊 (0.3、0.6 g/kg) 组, 每组 8 只。对照组给予普通饲料, 其余各组均给予高脂饲料复制小鼠代谢相关脂肪性肝病模型。多烯磷脂酰胆碱组 ig 0.144 g/kg 多烯磷脂酰胆碱胶囊、血脂康胶囊 (0.3、0.6 g/kg) 组分别 ig 0.3、0.6 g/kg 血脂康胶囊。对照组和模型组给予同体积生理盐水, 连续给药 4 周。记录每组大鼠体质量、肝脏质量的变化, 生化试剂盒测定各组小鼠血清三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白 (HDL-C)、低密度脂蛋白 (LDL-C)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和肝脏肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素 (IL)-6 含量, 油红 O 染色观察小鼠肝脏脂肪堆积情况, Western blotting 测定各组小鼠肝脏 FXR 通路相关蛋白表达。**结果** 与模型组比较, 血脂康胶囊组可显著降低小鼠肝脏质量、肝指数、TC、TG、ALT、AST、TNF- α 、IL-6, 升高 HDL-C 水平 ($P < 0.05$ 、 0.01); 油红 O 染色显示, 血脂康胶囊可明显降低脂滴在肝脏的堆积; Western blotting 显示, 与模型组比较, 血脂康胶囊组可显著升高 FXR 蛋白表达, 降低胆固醇 7 α 羟化酶 (CYP7A1)、肝受体同源物-1 (LRH1) 蛋白表达 ($P < 0.05$ 、 0.01)。**结论** 血脂康胶囊治疗代谢相关脂肪性肝病的作用机制可能与干预 FXR 介导的脂代谢有关。

关键词: 血脂康胶囊; 代谢相关脂肪性肝病; 法尼醇 X 受体; 脂代谢; 三酰甘油; 总胆固醇; 高密度脂蛋白; 低密度脂蛋白; 天冬氨酸氨基转移酶; 丙氨酸氨基转移酶

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)01-0030-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.01.005

Mechanism of Xuezhikang Capsules in treatment of metabolically related fatty liver disease in mice and its effect on FXR pathway related proteins

QIAO Baojin¹, ZHOU Zheng², ZHU Chunsheng², XUE Yun³

1. Department of Pharmacy, Henan Third Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450000, China

2. The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

3. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450007, China

Abstract: **Objective** To investigate the mechanism of Xuezhikang Capsules in treatment of metabolically associated fatty liver disease in mice based on the FXR pathway. **Methods** A total of 40 C57BL/6J mice were randomly divided into control group, model group, polyene phosphatidylcholine group, Xuezhikang Capsules (0.3 and 0.6 g/kg) group, with 8 mice in each group. Control group was fed with normal diet, and the other groups were fed with high-fat diet for 8 weeks to replicate the metabolically associated fatty liver disease model. Rats in polyene phosphatidylcholine were given 0.144 g/kg polyene phosphatidylcholine, Xuezhikang Capsules (0.3 and 0.6 g/kg) groups were given 0.3 and 0.6 g/kg Xuezhikang Capsules, respectively. Rats in control and model groups were given the same volume of normal saline for 4 weeks. Biochemical kits were used to determine the serum levels of TG, TC, HDL, LDL, AST, ALT, TNF- α , and IL-6. Oil red O staining was used to observe the liver fat accumulation. Western blotting was used to detect the

收稿日期: 2024-11-06

基金项目: 苏州工业园区东方华夏心血管健康研究院-天然调脂药物循证科研基金项目 (2023-CCA-NLD-367)

作者简介: 乔宝进, 男, 主管药师, 研究方向为临床中药学。E-mail: 13949031490@163.com

*通信作者: 薛 昀, 女, 副主任药师, 研究方向为临床药学。E-mail: xueyun2019@163.com

expression of FXR pathway-related proteins in the liver of each group. **Results** Compared with the model group, the liver weight, liver index, TC, TG, ALT, AST, TNF- α , and IL-6 in the Xuezhikang Capsules group were significantly decreased, but HDL-C was increased ($P < 0.05, 0.01$). Oil red O staining showed that Xuezhikang Capsules significantly reduced the accumulation of lipid droplets in the liver. Western blotting showed that compared with the model group, Xuezhikang Capsules group significantly increased the protein expression of FXR, and decreased the protein expression of CYP7A1 and LRH1 ($P < 0.05, 0.01$). **Conclusion** Xuezhikang Capsules can treat metabolically associated fatty liver disease possibly by interfering with FXR-mediated lipid metabolism.

Key words: Xuezhikang Capsules; metabolically associated fatty liver disease; farnesoid X receptor; lipid metabolism; TG; TC; HDL-C; LDL-C; AST; ALT

代谢相关脂肪性肝病是指与饮酒无关的脂质在肝脏内的异常积聚,这种肝脏脂肪堆积是由于人体中过量的脂肪沉积在肝脏和其他器官^[1]。代谢相关脂肪性肝病可进展为伴有不同程度炎症的慢性肝脏疾病,称为非酒精性脂肪性肝炎和肝纤维化,进一步可导致肝硬化,最终发展为肝癌^[2]。在西方国家,代谢相关脂肪性肝病已成为其他肝脏疾病的最重要诱因,且其发病率正在世界范围内迅速增长,已成为美国导致肝移植的第 3 大病因^[3]。据统计,全球约有 10 亿代谢相关脂肪性肝病患者,国内代谢相关脂肪性肝病的患病率约为 29.2%,呈逐年上升趋势,并且在过去的 10 年中增长了 14%^[4-5]。值得注意的是,预计到 2030 年,由代谢相关脂肪性肝病引起的亚太地区死亡率将接近 65%~100%^[6]。此外,大量临床研究显示代谢相关脂肪性肝病、胰岛素抵抗、肥胖和 2 型糖尿病经常共存,且在肝脏和肝外不良临床结局的发生发展中发挥作用,如心血管疾病^[7]。因此,开展代谢相关脂肪性肝病的基础研究,具有迫切的临床实用价值。

目前,临床中代谢相关脂肪性肝病患者可选择的治疗药物有限,如维生素 E、多烯磷脂酰胆碱、吡格列酮及利拉鲁肽,然而上述药物在使用过程中存在部分不良反应,限制了其在临床中的使用^[8]。法尼醇 X 受体 (FXR) 是配体激活的核受体转录因子超家族成员之一,研究表明,该受体调节许多与葡萄糖稳态、脂质和胆汁酸代谢以及免疫反应有关的关键基因^[9-10]。近年来,FXR 激动剂在代谢相关脂肪性肝病治疗中显示出相当大的前景。FXR 激动剂,包括人工合成的胆汁酸缀合物奥贝胆酸,以及非甾体类激动剂,目前正在作为代谢相关脂肪性肝病和非酒精脂肪性肝炎的潜在治疗药物进行临床试验中^[11-12]。血脂康胶囊主要作用成分是“红曲”,为粳米发酵产物,具有除湿祛痰、活血化瘀、健脾消食之功,临床上广泛应用于高脂血症及心脑血管疾

病的辅助治疗^[13]。值得注意的是,临床研究发现血脂康胶囊可有效治疗代谢相关脂肪性肝病^[14-16]。因此,本研究将采用高脂饲料复制代谢相关脂肪性肝病小鼠模型,切入 FXR 通路,旨在阐明血脂康胶囊的干预效用特点及作用机制,为血脂康胶囊治疗代谢相关脂肪性肝病的深入开发提供依据。

1 材料与方法

1.1 药物和造模剂

血脂康胶囊 (北京北大维信生物科技有限公司,规格 0.3 g/粒,批号 12405023);多烯磷脂酰胆碱胶囊[赛诺菲(北京)制药有限公司,规格 228 mg/粒,批号 EBJD416B];高脂饲料 (由 58.6%基础饲料+15%猪油+20%蔗糖+5%酪蛋白+1.2%胆固醇+0.2%胆酸钠组成),购自斯贝福(北京)生物技术有限公司,生产许可证 SCXK (京) 2019-0010。

1.2 试剂

三酰甘油 (TG) 比色试剂盒、总胆固醇 (TC) 比色试剂盒、高密度脂蛋白 (HDL-C) 比色试剂盒、低密度脂蛋白 (LDL-C) 比色试剂盒、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 比色试剂盒、天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 比色试剂盒均购自潍坊三维生物工程集团有限公司,批号分别为 20231114、20230823、20240617、20240612、20231025、20231129。肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 试剂盒和白细胞介素 (IL)-1 β 试剂盒购自河南鼎瀚生物技术有限公司,批号分别为 20240601、20240502。胆固醇 7 α 羟化酶 (CYP7A1) 抗体和甾醇 12 α 羟化酶 (CYP8B1) 抗体均购自江苏亲科生物研究中心有限公司,批号分别为 35h4562、35h4687;FXR 抗体、小异二聚体伴侣 (SHP) 抗体、肝受体同源物-1 (LRH1) 抗体均购自武汉三鹰生物技术有限公司,批号分别为 00125522、00114782、00121362。

1.3 仪器

MOLTSKANFC 酶标仪 (美国 Thermofisher 公

司); BX51T-PHD-J11 倒置显微镜 (日本 Olympus 公司); D1002 掌上离心机[大龙兴创实验仪器 (北京) 股份公司]; 5424 高速低温离心机 (德国 Eppendorf 公司); YD-ZD 分析天平 (上海力能电子仪器公司); 电泳仪 (上海天能科技有限公司); UV1000 恒温水浴锅 (上海天美科学仪器有限公司); DYCZ-25D Western blotting 蛋白电泳仪 (北京六一仪器厂); ChenmiDoc XRS Western blotting 成像系统 (美国 BIO-RAD 公司)。

1.4 动物饲养、分组及给药方案

C57BL/6J 雄性小鼠 40 只, SPF 级, 体质量 (20 ± 2) g, 购自北京 SPF 实验动物技术有限公司, 饲养于温度 (26 ± 2) °C、相对湿度 (50 ± 5) % 的环境中。适应环境 1 周后, 按体质量随机分为对照组、模型组、多烯磷脂酰胆碱组、血脂康胶囊 (0.3、0.6 g/kg) 组, 每组 8 只。对照组给予普通饲料, 其余各组均给予高脂饲料 8 周复制小鼠代谢相关脂肪性肝病模型^[17]。各组均自由饮食、饮水, 饲料和水每天更换 1 次。于第 5 周开始给药, 其中多烯磷脂酰胆碱组小鼠 ig 多烯磷脂酰胆碱胶囊 0.144 g/kg, 血脂康胶囊组小鼠分别 ig 血脂康胶囊 0.3、0.6 g/kg^[18], 对照组和模型组小鼠 ig 给与同体积生理盐水, 连续给药 4 周。该动物实验经郑州大学第一附属医院生命科学伦理委员会批准 (2024-KY-0912)。

1.5 样本收集及处理

实验第 8 周给药后禁食 12 h, 不禁水。ip 戊巴比妥钠溶液进行麻醉取材, 取眼后静脉丛血, 3000 r/min 下离心 10 min, 分离上部血清, 备用。此外, 分别剪取肝脏 2 份, 其中一份用于油红 O 染色, 另一份放入冻存管, 立即投入液氮, -80 °C 保存, 用于检测相关蛋白的表达。

1.6 检测指标

试剂盒法检测 TG、TC、HDL-C、LDL-C、ALT、AST、TNF- α 、IL-1 β 水平。

1.7 油红 O 染色观察肝脏病理

将肝脏新鲜组织置于冰冻切片机上切取组织, 其余操作步骤参考文献报道^[19], 并在光学显微镜下观察肝脏组织病理学改变。

1.8 免疫印迹法 (Western blotting) 检测蛋白表达

称取各组小鼠肝脏组织 60 mg 置 1.5 mL EP 管中, 剪碎, 加入 300 μ L 含蛋白酶抑制剂的 RIPA 裂解液, 使用组织研磨机匀浆肾组织。匀浆液使用 12 000 r/min, 4 °C 离心 30 min, 吸取上清液, 加入

5 $\times$ Loading buffer, 100 °C 水浴加热 10 min, BCA 法测定各样本蛋白浓度。制备 12% SDS-PAGE 胶, 按照 40 μ g 等质量上样, 将电泳装置接入电源, 先以恒压 90 V 电泳 30 min, 然后调节到 120 V 电泳 1.5 h 直至电泳到玻璃板的底部。电泳结束后, 按照海绵、滤纸、胶、PVDF 膜、滤纸、海绵的顺序在恒流 350 mA、4 °C、1.5 h 条件下转膜。转膜结束后, 将 PVDF 膜放入盛有 5% 脱脂牛奶的容器中室温摇床孵育 1 h。在电转完成后, 将含有 GAPDH、FXR、SHP、CYP7A1、CYP8B1、LRH1 蛋白的 PVDF 膜放入 5% 脱脂牛奶/TBST 中, 并在室温下密封 2 h, 以确保膜的完整性和稳定性, 之后在 4 °C 将膜与一抗反应结合 12 h。使用 1 $\times$ TBST 洗膜 3 次, 30 min 后将膜放入二抗中反应孵育 1 h, 1 $\times$ TBST 洗膜 3 次。采用增强型化学发光试剂检测信号, Image J 软件测量蛋白条带灰度值。

1.9 数据处理

实验结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 GraphPad Prism 8.01 进行数据处理和分析。采用 Image-Pro Plus 6.0 软件进行 Western blotting 分析。

2 结果

2.1 血脂康胶囊对小鼠体质量、肝脏质量及肝指数的影响

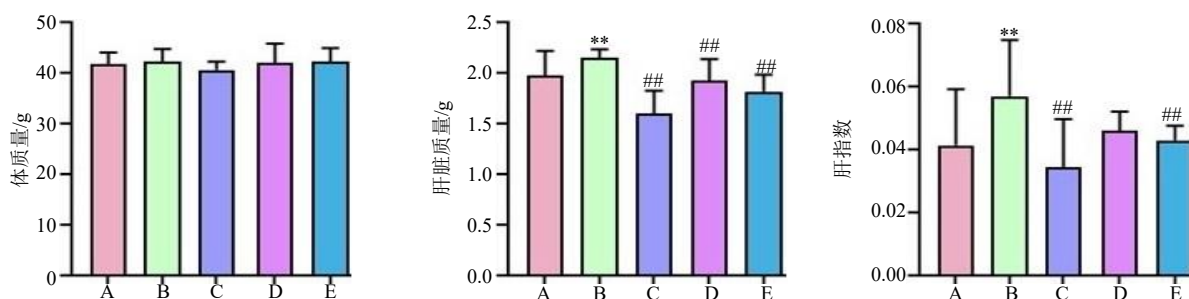
与对照组比较, 模型组小鼠肝脏质量和肝指数均显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 血脂康胶囊组均能显著降低小鼠肝脏质量 ($P < 0.01$), 血脂康胶囊 0.6 g/kg 组还能降低小鼠肝指数 ($P < 0.01$)。各组小鼠体质量无显著差异, 提示血脂康胶囊可改善高脂饲料饮食引起的代谢相关脂肪性肝病小鼠肝质量和肝指数, 见图 1。

2.2 血脂康胶囊对小鼠 TC、TG、HDL-C、LDL-C 的影响

与对照组相比, 模型组血清 TG、TC、LDL-C 水平显著升高, HDL-C 水平显著降低 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 血脂康胶囊组均能显著降低血清 TG、TC 水平, 升高 HDL-C 水平 ($P < 0.01$)。提示血脂康胶囊可改善高脂饲料饮食引起的代谢相关脂肪性肝病血清 TC、TG、HDL-C 异常, 见图 2。

2.3 血脂康胶囊对小鼠血清 ALT、AST 及肝脏 TNF- α 、IL-6 的影响

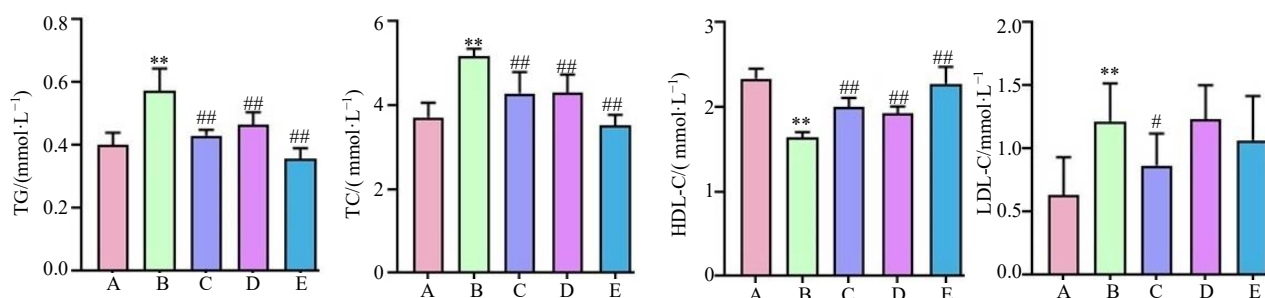
如图 3 所示, 与对照组相比, 模型组小鼠血清 ALT、AST 水平及肝脏 TNF- α 、IL-6 含量显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 血脂康胶囊 0.6 g/kg 组



A-对照, B-模型, C-多烯磷脂酰胆碱, D-血脂康胶囊 $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, E-血脂康胶囊 $0.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$; 与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: ## $P < 0.01$ 。
A- control, B- model, C-polyene phosphatidylcholine, D-Xuezhikang Capsule $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, E-Xuezhikang Capsule $0.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$; ** $P < 0.01$ vs control group; ## $P < 0.01$ vs model group.

图 1 各组小鼠体质量、肝脏质量和肝指数的变化情况 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Fig. 1 Changes in body weight, liver weight and liver index of mice in each group ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

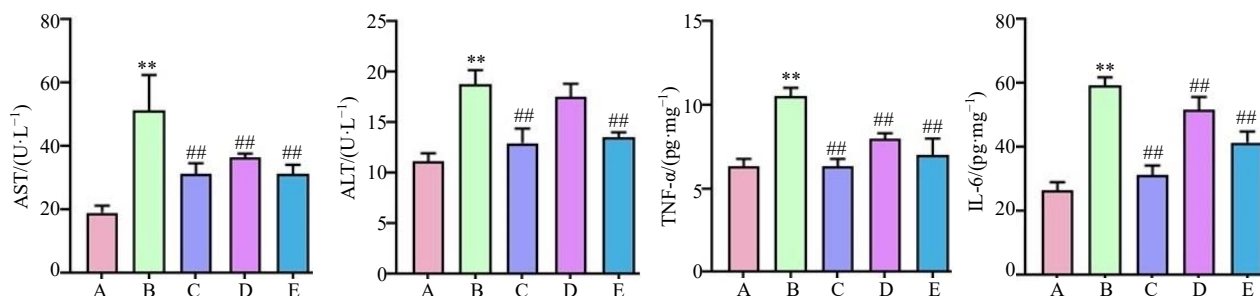


A-对照, B-模型, C-多烯磷脂酰胆碱, D-血脂康胶囊 $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, E-血脂康胶囊 $0.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$; 与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ 。

A- control, B- model, C-polyene phosphatidylcholine, D-Xuezhikang Capsule $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, E-Xuezhikang Capsule $0.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$; ** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs model group.

图 2 各组小鼠血清 TC、TG、HDL-C、LDL-C 的变化情况 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Fig. 2 Changes of serum TC, TG, HDL-C and LDL-C in each group ($\bar{x} \pm s, n = 8$)



A-对照, B-模型, C-多烯磷脂酰胆碱, D-血脂康胶囊 $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, E-血脂康胶囊 $0.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$; 与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: ## $P < 0.01$ 。
A- control, B- model, C-polyene phosphatidylcholine, D-Xuezhikang Capsule $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, E-Xuezhikang Capsule $0.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$; ** $P < 0.01$ vs control group; ## $P < 0.01$ vs model group.

图 3 各组小鼠血清 ALT、AST 及肝脏 TNF-α、IL-6 的变化情况 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

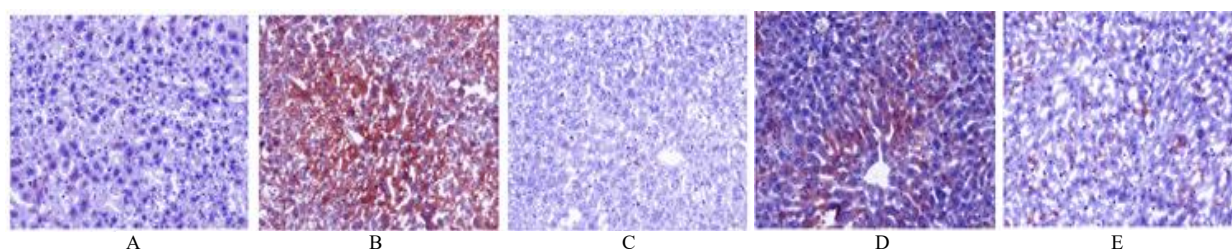
Fig. 3 Changes of serum ALT, AST and liver TNF-α, IL-6 in each group ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

能显著降低小鼠血清 ALT、AST 水平, 血脂康胶囊 0.3 g/kg 组还可降低小鼠血清 AST 水平 ($P < 0.01$); 血脂康胶囊各剂量组均能显著降低小鼠肝脏 TNF-α、IL-6 含量 ($P < 0.01$), 提示血脂康胶囊可改善高

脂饲料饮食引起的代谢相关脂肪性肝病小鼠肝功能异常和肝脏炎症状态。

2.4 血脂康胶囊对小鼠肝脏病理影响

油红 O 染色结果见图 4。对照组小鼠肝细胞未



A-对照, B-模型, C-多烯磷脂酰胆碱, D-血脂康胶囊 $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, E-血脂康胶囊 $0.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。
A- control, B- model, C-polyene phosphatidylcholine, D-Xuezhikang Capsule $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, E-Xuezhikang Capsule $0.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

图 4 各组小鼠肝脏组织病理变化 ($\times 200$)

Fig. 4 Pathological changes of liver tissue in each group ($\times 200$)

见脂滴形成, 模型组小鼠肝细胞储存大量大小不等的脂滴。多烯磷脂酰胆碱组、血脂康胶囊组均能减少脂滴在肝脏内蓄积, 提示血脂康胶囊可改善高脂饲料饮食引起脂质在代谢相关脂肪性肝病小鼠肝脏的堆积。

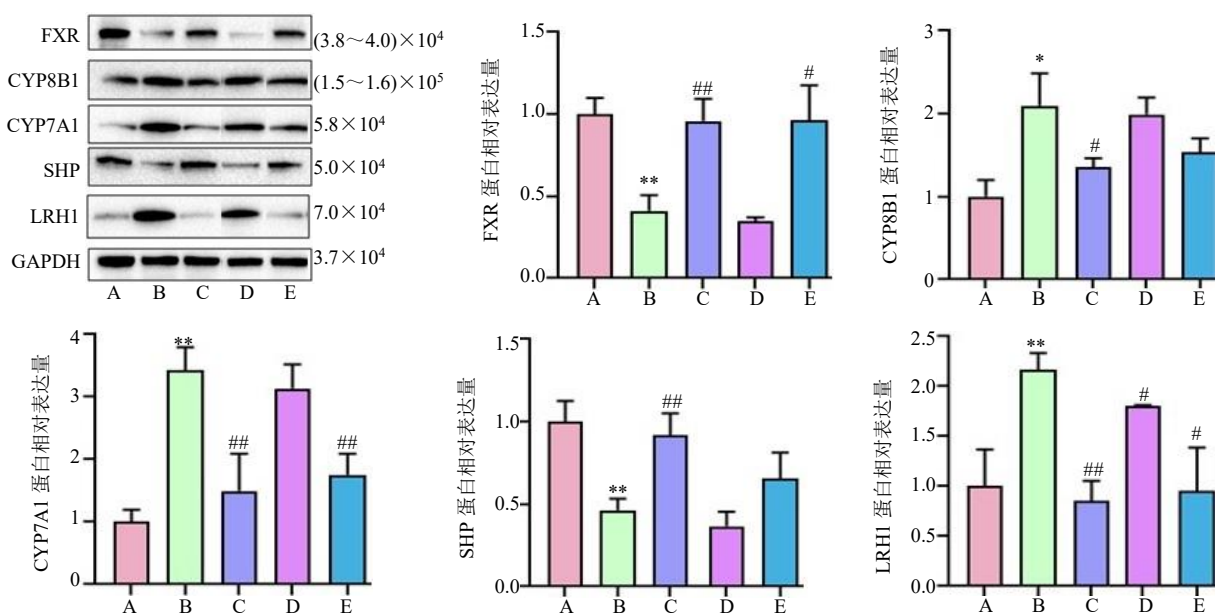
2.5 血脂康胶囊对小鼠 FXR 通路相关蛋白的影响

与对照组相比, 模型组小鼠肝脏 FXR、SHP 蛋白相对表达量显著降低 ($P < 0.01$), CYP7A1、CYP8B1、LRH1 蛋白表达显著升高 ($P < 0.05, 0.01$)。与模型组比较, 血脂康胶囊 0.6 g/kg 组可显著升高 FXR 蛋白相对表达量 ($P < 0.05$), 降低 CYP7A1、

LRH1 蛋白相对表达量 ($P < 0.05, 0.01$)。此外, 血脂康胶囊 0.3 g/kg 组还可显著升高 LRH1 蛋白相对表达量 ($P < 0.05$), 见图 5。

3 讨论

中医并无代谢相关脂肪性肝病病名记载, 根据其临床特点将其归属于“胁痛”“积聚”“肝着”“肝癖”等范畴。其病机核心是脾虚、肝郁、痰湿、血瘀^[20]。古今医家对代谢相关脂肪性肝病有独特的认识, 并提出了具体的治疗思路, 如《素问·痰饮篇》指出“饮邪从内生, 脾湿不化”, 认为脾主运化, 脾虚则水湿内停, 湿聚成痰^[21]。《金匱要略》中指出“湿



A-对照, B-模型, C-多烯磷脂酰胆碱, D-血脂康胶囊 $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, E-血脂康胶囊 $0.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$; 与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ 。

A- control, B- model, C-polyene phosphatidylcholine, D-Xuezhikang Capsule $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, E-Xuezhikang Capsule $0.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs model group.

图 5 各组小鼠 FXR 通路相关蛋白变化情况 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Fig. 5 Changes of FXR pathway-related proteins in each group of mice ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

多成痰，痰浊滞于肝脏”^[22]。《伤寒杂病论》中提到“肝郁则气机不畅，肝气郁结则为胁痛”^[23]；现代医家认为代谢相关脂肪性肝病的病机可以总结为“痰湿瘀滞”，即肝胆疏泄失常，肝郁气滞，气血津液运行不畅，痰湿瘀浊阻滞^[24]。同时强调本病的基本治疗思路是祛邪为先，扶正为次。

血脂康胶囊是从中药红曲中提取的天然药物，具有化浊降脂、活血化瘀、健脾消食之功，富含洛伐他汀、植物甾醇、类黄酮和不饱和脂肪酸等活性成分^[25]。近年来，关于血脂康在调节血脂方面的研究取得了显著进展，临床研究发现，血脂康胶囊能够显著降低血清 TC、LDL-C、TG 水平，展现出良好的降脂效果^[26-27]。本次研究发现，给与血脂康胶囊后，血脂康胶囊可改善高脂饲料饮食引起的代谢相关脂肪性肝病小鼠肝质量和肝指数，尤其以血脂康胶囊 0.6 g/kg 组较为突出，此外，血脂康胶囊还可显著降低模型小鼠血清 TC、TG 水平。此外，血脂康胶囊中的植物甾醇可通过与食物中的胆固醇竞争吸收，进一步降低胆固醇摄入^[28]。其次，血脂康胶囊在抗氧化和抗炎方面也展现了良好的作用。Liang 等^[29]研究发现，血脂康胶囊可通过抑制 Toll 样受体（TLR4）/核因子- κ B（NF- κ B）通路，减少炎症因子肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）、IL-6、IL-1 β 的释放，进而减轻心搏骤停和心肺复苏后引起的脑损伤。本研究发现，血脂康胶囊可显著降低模型小鼠肝脏 TNF- α 、IL-6 炎症水平，这可能是其降低小鼠血清 ALT、AST 水平，改善肝损伤原因之一。油红 O 染色结果显示，血脂康胶囊可减少脂滴在肝脏内蓄积，提示血脂康胶囊可能通过调控 TC、LDL-C、TG 血脂水平，进而减少脂质在小鼠肝脏的堆积。

FXR 在代谢相关脂肪性肝病的发生和发展中扮演着关键角色。Clifford 等^[30]采用脂质组学研究分析发现，FXR 激动剂 GSK2324 可激活肝脏 FXR，进而特异性地降低了肝脏的单不饱和脂肪酸和多不饱和脂肪酸水平，选择性减少脂肪酸合成来控制肝脏脂质改善代谢相关脂肪性肝病。本次研究发现给予血脂康胶囊后，血脂康胶囊 0.6 g/kg 组可显著升高 FXR 蛋白表达（ $P < 0.05$ ），提示血脂康胶囊发挥治疗代谢相关脂肪性肝病的作用机制可能与升高 FXR 蛋白活性有关。有研究发现 FXR 激活可进一步上调 SHP 的表达，SHP 通过抑制脂质合成关键转录因子如 SREBP-1c 和 ChREBP，减少肝脏内脂肪酸的合成和积累^[31]。然而，本次研究发现血脂

康胶囊对 SHP 无显著差异，提示血脂康胶囊发挥治疗代谢相关脂肪性肝病的作用机制可能与调控 SHP 蛋白活性无关。此外，有文献报道 LRH1 是一种核受体，主要存在于肝脏和肠道，在胆汁酸合成和脂质代谢中起到重要作用。FXR 激活后通过下调 LRH1 的表达抑制胆汁酸合成^[32]。在肝脏中，LRH1 能够正向调控 CYP7A1，这是胆汁酸合成的限速酶，当 LRH1 表达异常时，肝脏胆汁酸的生成和分泌失调，导致脂质代谢紊乱，促进代谢相关脂肪性肝病的发生^[33]。另一方面，FXR 的激活在下调 LRH1 同时，还可间接抑制 CYP8B1 的表达，从而减少鹅脱氧胆酸的生成^[34]。在代谢相关脂肪性肝病中，CYP8B1 的高表达与胆汁酸代谢失衡密切相关，可能会加剧肝脏炎症和脂质沉积^[35]。本次研究发现，给予血脂康胶囊后，血脂康胶囊 0.6 g/kg 组可显著降低 CYP7A1、LRH1 蛋白相对表达（ $P < 0.05$ 、 0.01 ），提示血脂康胶囊发挥治疗代谢相关脂肪性肝病的作用机制可能与降低 CYP7A1、LRH1 蛋白活性有关。

综上，血脂康胶囊治疗代谢相关脂肪性肝病的作用机制可能是通过改善肝功能、降低炎症因子的释放及调控 FXR、CYP7A1、LRH1 介导的脂代谢进而减少脂滴在肝脏内的蓄积。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Vallianou N G, Kounatidis D, Psallida S, *et al.* NAFLD/MASLD and the Gut-liver axis: From pathogenesis to treatment options [J]. *Metabolites*, 2024, 14(7): 366.
- [2] Pierantonelli I, Svegliati-Baroni G. Nonalcoholic fatty liver disease: Basic pathogenetic mechanisms in the progression from NAFLD to NASH [J]. *Transplantation*, 2019, 103(1): e1-e13.
- [3] Younossi Z, Anstee Q M, 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.
- [4] Zhou J H, Zhou F, Wang W W, *et al.* Epidemiological features of NAFLD from 1999 to 2018 in China [J]. *Hepatology*, 2020, 71(5): 1851-1864.
- [5] Zhou F, Zhou J H, Wang W W, *et al.* Unexpected rapid increase in the burden of NAFLD in China from 2008 to 2018: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Hepatology*, 2019, 70(4): 1119-1133.
- [6] Estes C, Chan H L Y, Chien R N, *et al.* Modelling NAFLD

- disease burden in four Asian regions-2019-2030 [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 51(8): 801-811.
- [7] Mantovani A, Dalbeni A. Treatments for NAFLD: State of art [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2350.
- [8] 罗跃, 李永强, 周成会. 代谢相关脂肪性肝病诊治进展 [J]. 现代医药卫生, 2024, 40(19): 3387-3391.
- [9] Adorini L, Pruzanski M, Shapiro D. Farnesoid X receptor targeting to treat nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Drug Discov Today*, 2012, 17(17-18): 988-997.
- [10] Li Y Y, Jadhav K, Zhang Y Q. Bile acid receptors in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 86(11): 1517-1524.
- [11] Schumacher J D, Guo G L. Pharmacologic modulation of bile acid-FXR-FGF15/FGF19 pathway for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2019, 256: 325-357.
- [12] Shah R A, Kowdley K V. Obeticholic acid for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 14(5): 311-321.
- [13] 卢西, 叶楠, 李杨晓, 等. 血脂康胶囊在冠心病治疗中的应用研究进展 [J]. 甘肃医药, 2019, 38(11): 963-965.
- [14] 易珍, 曹亚利, 饶梦婷. 血脂康联合熊去氧胆酸治疗非酒精性脂肪肝病合并高脂血症的效果 [J]. 中国当代医药, 2023, 30(2): 26-30.
- [15] 刘楠, 郝丹丹, 王飞娟. 参芍软肝汤联合血脂康对非酒精性脂肪肝病患者血清 ALT、TBI_L、CHE、PTA 及糖脂代谢水平的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(3): 137-140.
- [16] 曹亚利, 易珍, 杨宇. 血脂康胶囊联合阿托伐他汀治疗老年人非酒精性脂肪性肝病的临床优势评价 [J]. 中国当代医药, 2023, 30(36): 55-58.
- [17] 薛欣, 陈冰, 马娟, 等. 基于 FXR-Srebp1c-FAS 通路及 CD36 探讨祛痰活血方抗非酒精性脂肪性肝病的机制 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(6): 992-997.
- [18] 程茅薇, 顾萍, 马健, 等. 血脂康对 db/db 糖尿病小鼠周围神经病变的保护作用研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(31): 3921-3923.
- [19] 朱春胜, 施亚敏, 付智慧, 等. 基于肠道菌群和代谢组学研究化滞柔肝颗粒治疗非酒精性脂肪肝的作用机制 [J]. 中草药, 2023, 54(4): 1190-1200.
- [20] 何知霖. 中医治疗非酒精性脂肪性肝病的研究进展 [J]. 中国社区医师, 2024, 40(19): 4-6.
- [21] 黄帝内经·素问 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 87.
- [22] 张仲景. 金匱要略 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015: 134.
- [23] 张仲景. 伤寒杂病论 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2016: 54.
- [24] 徐朝阳, 叶放. 周仲瑛教授从痰湿瘀滞论治非酒精性脂肪性肝病经验 [J]. 中国现代医生, 2012, 50(36): 81-82.
- [25] 田国芳, 薛岚, 刘曦, 等. 基于 UPLC-Q-TOF/MS^E 的 UNIFI 质谱数据库建立及其在血脂康胶囊化学成分的快速分析中的应用 [J]. 药科学报, 2023, 58(10): 2862-2874.
- [26] 沙树伟, 梁萍, 曹壮. 血脂康胶囊治疗高脂血症的研究分析 [J]. 中医临床研究, 2015, 7(33): 74-75.
- [27] 孙小静, 刘晓勇, 何师民. 血脂康胶囊联合辛伐他汀的调脂作用及对 24 h 尿白蛋白排泄量、血浆内皮素-1 水平的影响 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(6): 1094-1097.
- [28] Feng D, Sun J G, Sun R B, *et al.* Isoflavones and phytosterols contained in Xuezhikang capsules modulate cholesterol homeostasis in high-fat diet mice [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(12): 1462-1472.
- [29] Liang L C, Shao W J, Shu T T, *et al.* Xuezhikang improves the outcomes of cardiopulmonary resuscitation in rats by suppressing the inflammation response through TLR4/NF- κ B pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 114: 108817.
- [30] Clifford B L, Sedgeman L R, Williams K J, *et al.* FXR activation protects against NAFLD via bile-acid-dependent reductions in lipid absorption [J]. *Cell Metab*, 2021, 33(8): 1671-1684.
- [31] Watanabe M, Houten S M, Wang L, *et al.* Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c [J]. *J Clin Invest*, 2004, 113(10): 1408-1418.
- [32] Lee Y K, Moore D D. Liver receptor homolog-1, an emerging metabolic modulator [J]. *Front Biosci*, 2008, 13: 5950-5958.
- [33] Venteclef N, Smith J C, Goodwin B, *et al.* Liver receptor homolog 1 is a negative regulator of the hepatic acute-phase response [J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(18): 6799-807.
- [34] Kalaany N Y, Mangelsdorf D J. LXRS and FXR: The yin and yang of cholesterol and fat metabolism [J]. *Annu Rev Physiol*, 2006, 68: 159-191.
- [35] Chevre R, Trigueros-Motos L, Castaño D, *et al.* Therapeutic modulation of the bile acid pool by Cyp8b1 knockdown protects against nonalcoholic fatty liver disease in mice [J]. *FASEB J*, 2018, 32(7): 3792-3802.

[责任编辑 高源]