

基于代谢组学研究保利尔胶囊的调血脂作用

张旭^{1,2}, 张晨晨^{1,2}, 杨颖^{1,2}, 张玉凤^{1,2}, 张军霞^{1,2}, 邢界红³, 王银宵¹, 张志丹^{4,5*}, 樊慧蓉^{2*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617
2. 中国医学科学院放射医学研究所, 天津 300192
3. 内蒙古蒙药股份有限公司, 内蒙古 通辽 028000
4. 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 117004
5. 中国科学院天津工业生物技术研究所, 天津 300308

摘要: **目的** 从代谢调控的角度探讨保利尔胶囊对高脂血症大鼠的调血脂作用及对内源性代谢物的影响。**方法** 采用高脂饲料喂养 4 周的方法制备高脂血症大鼠模型, 对照组喂饲普通饲料, 造模成功大鼠随机分为模型组、阿托伐他汀阳性对照组 ($1.8 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 临床等效剂量) 及保利尔胶囊低、中、高剂量 (270 、 810 、 $2\,430 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 分别相当于 $1/3$ 、 1 倍、 3 倍临床剂量) 组, 各组大鼠分别 ig 给药, 对照组和模型组 ig 等体积蒸馏水, 连续给药 8 周。每 2 周测定大鼠体质量, 给药 8 周后测定各组大鼠血浆脂质生化指标, 包括总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C); 苏木素-伊红 (HE) 染色观察大鼠肝组织病理改变; 采用超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱技术 (UHPLC-Q-TOF-MS) 对大鼠血浆代谢物进行检测, 筛选保利尔胶囊对高脂血症大鼠作用的差异代谢物, 分析其涉及的代谢通路。**结果** 保利尔胶囊能够有效控制高脂血症大鼠的体质量, 显著影响血浆中 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C 的含量; 代谢组学结果显示, 高脂血症大鼠血浆中共筛选出 56 个差异代谢物, 主要涉及甘油磷脂代谢、花生四烯酸代谢、亚油酸代谢和精氨酸代谢等代谢通路。**结论** 保利尔胶囊能够改善高脂血症大鼠的血脂异常, 其作用机制主要与体内甘油磷脂代谢、花生四烯酸代谢、亚油酸代谢和精氨酸代谢等通路有关。

关键词: 保利尔胶囊; 高脂血症; 代谢组学; UHPLC-Q-TOF-MS; 甘油磷脂代谢; 花生四烯酸代谢; 亚油酸代谢

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)01-0060-13

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.01.006

Research on hypolipidemic effect of Baolier Capsule based on metabolomics

ZHANG Xu^{1,2}, ZHANG Chenchen^{1,2}, YANG Ying^{1,2}, ZHANG Yufeng^{1,2}, ZHANG Junxia^{1,2}, XING Jiehong³, WANG Yinxiao¹, ZHANG Zhidan^{4,5}, FAN Huirong²

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China
2. Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300192, China
3. Inner Mongolia Mongolian Medicine Co., Ltd., Tongliao 028000, China
4. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 117004, China.
5. Tianjin Institute of Industrial Biotechnology, Chinese Academy of Sciences, Tianjin 300308, China.

Abstract: Objective To explore the lipid-lowering effect of Baolier Capsules on hyperlipidemic rats and their effect on endogenous metabolites from the perspective of metabolic regulation. **Methods** A high-fat diet was used to prepare a rat model of hyperlipidemia for four weeks. The control group was fed with regular diet, and the successfully modeled rats were randomly divided into a model group, an atorvastatin positive control group ($1.8 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, clinical equivalent dose), and low, medium, and high dose groups of Baolier Capsules (270 , 810 , $2\,430 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, equivalent to $1/3$, 1 , and 3 times the clinical dose, respectively). Each group of rats was given ig,

收稿日期: 2024-07-01

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82104284, 82204509); 通辽市科技计划项目 (TL2023YF010); 内蒙古自治区科技计划项目 (2020GG0199)

作者简介: 张旭 (1998—), 女, 满族, 硕士研究生, 研究方向为中药代谢组学。E-mail: zhangxu14704252177@163.com

*通信作者: 樊慧蓉, 女, 研究员, 研究方向为药理学。E-mail: fanhr@163.com

张志丹, 女, 高级工程师, 研究方向为代谢组学。E-mail: zhang_zd@tib.cas.cn

while the control group and model group were given ig of distilled water of equal volume for eight consecutive weeks. Measure the body mass of rats every two weeks, and after eight weeks of administration, measure the plasma lipid biochemical indicators of each group of rats, including total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C). Observation of pathological changes in rat liver tissue using hematoxylin eosin (HE) staining, ultra high performance liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry (UHPLC-Q-TOF-MS) technology was used to detect metabolites in rat plasma, screen for differential metabolites in the effects of Baolile Capsules on hyperlipidemic rats, and analyze the metabolic pathways involved. **Results** Baolile Capsules can effectively control the body mass of hyperlipidemic rats and significantly affect the levels of TC, TG, LDL-C, and HDL-C in plasma. Metabolomics results showed that a total of 56 differential metabolites were screened from the plasma of hyperlipidemic rats, mainly involving metabolic pathways such as glycerophospholipid metabolism, arachidonic acid metabolism, linoleic acid metabolism, and arginine metabolism. **Conclusion** Baolile Capsules can improve blood lipid abnormalities in hyperlipidemic rats, and their mechanism of action is mainly related to pathways such as glycerophospholipid metabolism, arachidonic acid metabolism, linoleic acid metabolism, and arginine metabolism in the body.

Key words: Baolier Capsule; hyperlipidemia; metabolomics; UHPLC-Q-TOF-MS; glycerophospholipids metabolic pathways; arachidonic acid metabolic pathways; linoleic acid metabolic pathways

高脂血症是一种体内脂类代谢紊乱或异常的疾病,通常表现为血总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)升高,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低,以及上述血脂异常共同存在的混合型血脂异常,是引起多种心脑血管疾病的高危因素,严重危害人类健康^[1-2]。临床上常用他汀类药物治疗高脂血症,但此类药物存在肝毒性、心脏毒性等不良反应^[3]。中药复方具有多途径、多靶点的作用特点,疗效好,且不良反应少,在治疗高脂血症方面具有独特的优势^[4-5]。

蒙医治疗高脂血症的原则是调理运化、清浊化脂、解滞通脉,保利尔胶囊是基于蒙医《至高方》中升清降浊之方“通拉嘎-5”和《珊瑚验方》中清血热之方“希日汤”,结合蒙医阴阳、三根、五元、六基、七素和蒙药两力、六味、八性、十七效能的传统理论和临床实践经验,经著名蒙医药专家反复论证确定的治疗高脂血症的经典方剂^[6-7]。保利尔胶囊由广枣、丹参、肉豆蔻、栀子、川楝子、茜草、土木香、木香、红花、麦冬、三七、檀香、诃子、大黄、降香、木通、箬茛、黄芪、牛心、人工牛黄、人工麝香 21 味药组成,该方以广枣、丹参、肉豆蔻等活血行气药为君,辅以栀子、诃子、大黄、木通、人工牛黄等泻热疏肝,并兼有麦冬、黄芪、牛心等以养阴、补气、养心安神,合而成方,共奏行气活血、化瘀解滞、升清降浊之效^[8]。经临床研究表明,保利尔胶囊可显著降低高脂血症患者血液中的 TC 和 TG 的含量,并同时提高 HDL-C 水平,还能有效改善气滞血瘀、痰浊内阻型高脂血症患者的中医临床症状^[9]。据统计,中医证候治疗的总有效率达到

90%以上,调血脂的总有效率为 80%^[7]。然而保利尔胶囊调血脂的作用机制尚不明确。代谢组学从整体出发,探究生物体内代谢产物变化规律,与蒙医的整体观有相似之处^[10-11]。近年来,研究者利用代谢组学技术,寻找蒙药等复杂方剂与调脂作用相关的潜在生物标志物,为系统地研究其调脂作用提供可借鉴的思路^[12-15]。在本研究中,采用代谢组学技术,深入探索蒙药保利尔胶囊在调节血脂方面的作用机制,有望为高脂血症的治疗提供新的理论和实践基础,为保利尔胶囊在临床应用中的进一步发展提供重要支持。

1 材料

1.1 药品和主要试剂

保利尔胶囊(批号 2208027)购于内蒙古蒙药股份有限公司;阿托伐他汀钙(批号 8141439)购自辉瑞制药有限公司;TC 测试盒(批号 20230804)、TG 测试盒(批号 20230802)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)测试盒(批号 20230803)、HDL-C 测试盒(批号 20230731)均购于南京建成生物工程研究所;D12451(脂肪供能占比 45%)高脂饲料[许可证号 SCXK(京)2018-0006]购于小黍有泰(北京)生物科技有限公司;普通饲料[许可证号 SCXK(京)2019-0010]购于斯贝福(北京)生物技术有限公司;甲酸(K3160)购于美国 Honeywell 公司;色谱纯甲醇、乙腈购于美国 Merck 公司。

1.2 主要仪器

Nexera 系列超高效液相色谱仪(日本 SHIMADZU 公司);Triple TOF 6600 型高分辨飞行时间质谱联用仪(美国 SCIEX 公司);Milli-Q IQ 700

纯水机 (美国 Merck 公司); 冷冻 Centrifuge 5425 R 微型离心机 (德国 Eppendorf 公司); MC-8 型真空离心浓缩仪 (北京吉艾姆科技有限公司); 基本型涡旋振荡器 (美国 Thermo Scientific 公司); DTC-15 超声清洗机 (鼎泰生化科技设备制造有限公司); NIKON ECLIPSE TI-SR 正置荧光显微镜 (日本尼康公司); NIKON DS-U3 成像系统 (日本尼康公司)。

1.3 实验动物

SPF 级 SD 雄性大鼠, 体质量 160~180 g, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 许可证号: SCXK (京) 2021-0011。大鼠饲养环境为温度 22~28 °C、相对湿度 50%~70%、光照和黑暗交替 12 h, 水和饮食自由, 给予普通饲料适应性饲养 1 周。所有动物实验设计均根据中国医学科学院放射医学研究所动物伦理委员会的批准规程和指南进行, 动物实验伦理号: IRM-DWLL-2021128。

2 方法

2.1 动物分组、造模与给药

SD 雄性大鼠适应性饲养 1 周后, 将 60 只大鼠随机分为对照组、模型组及保利尔胶囊低、中、高剂量 (270、810、2 430 mg·kg⁻¹, 分别相当于 1/3、1 倍、3 倍临床剂量) 组和阿托伐他汀阳性对照组 (1.8 mg·kg⁻¹, 临床等效剂量), 每组 10 只, 对照组给予普通饲料喂养, 其他各组均给予高脂饲料喂养。4 周后各组分别 ig 给予相应剂量的药物, 对照组和模型组分别 ig 给予等体积的蒸馏水, 各组均连续给药 8 周 (给药过程中对照组普通饲料喂养, 其余各组高脂饲料喂养)。

2.2 大鼠血浆生化指标检测

喂养 4 周 (造模) 后 (仅测定对照组和模型组) 以及给药 8 周后, 所有大鼠禁食不禁水 12 h 后, 眼眶取血置于肝素抗凝管中, 3 500 r·min⁻¹ 离心 10 min, 取上清液, -80 °C 保存备用。按照试剂盒说明书检测血浆中的 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C 含量。

2.3 大鼠肝脏组织病理学检查

给药 8 周后取各组大鼠肝脏组织样本, 浸泡在 4% 多聚甲醛溶液中固定 72 h, 进行石蜡包埋, 制成 4~5 μm 切片, 再进行脱蜡和脱水后, 使用苏木素-伊红 (HE) 染色进行光镜检查。

2.4 代谢组学分析血浆样本制备

取 -80 °C 保存的血浆样本, 4 °C 解冻。取 100 μL 血浆样本于 1.5 mL 离心管中, 加入 400 μL 甲醇和乙腈 (体积比 1:1), 涡旋 30 s, 冰水浴超声 10 min,

-20 °C 放置 60 min, 4 °C、12 000 r·min⁻¹ 离心 15 min, 取上清液, 转移至 1.5 mL 离心管中, 4 °C 冷冻浓缩干燥至干。残渣加入 100 μL 乙腈和水 (体积比 1:1) 复溶, 4 °C、12 000 r·min⁻¹ 离心 30 min, 取上清液, 用于液质检测, 另外分别从各组大鼠血浆样本上清液中取出 5 μL, 涡旋混合, 制备质量控制 (QC) 样品。

2.5 液相色谱和质谱条件

2.5.1 色谱条件 利用 UHPLC-Q-TOF-MS 正负离子模式采集上述血浆样本信息, 正离子色谱条件: ACQUITY UPLC HSS T3 (100 mm×2.1 mm, 1.8 μm) 色谱柱, 流动相为 0.1% 甲酸水 (A)-乙腈 (B), 梯度洗脱: 0~15 min, 1%~99% B; 15~20 min, 99% B; 20~30 min, 99%~1% B; 柱温 30 °C; 体积流量 0.3 mL·min⁻¹; 进样体积 5 μL。负离子色谱条件: ACQUITY BEH Amide (100 mm×2.1 mm, 1.7 μm) 色谱柱, 流动相为 0.1% 氨水 (含 25 mmol·L⁻¹ 乙酸铵, A)-乙腈 (B), 梯度洗脱: 0~18 min, 95%~65% B; 18~22 min, 40% B; 22~30 min, 40%~95% B; 柱温 30 °C; 体积流量 0.3 mL·min⁻¹; 进样体积 5 μL。

2.5.2 质谱条件 采用 ESI 电喷雾离子源, 喷雾电压 5 500 V (正离子模式), 4 500 V (负离子模式); 其他参数正负离子模式均一致, 离子源温度 550 °C; 去簇电压 80 V; 碰撞能量 35 V; 碰撞能量叠加 15 V; 气帘气压力 241.325 kPa (35 psi); 雾化器 (GS1) 和辅助气 (GS2) 均为 379.225 kPa (55 psi)。采用数据依赖采集模式 (DDA) 进行二级数据采集, 每个扫描周期包含 1 次 TOF MS 扫描和 12 次 MS/MS 扫描。TOF MS 的质量范围为 *m/z* 60~1 000, MS/MS 的质量范围为 *m/z* 50~1 000。

2.6 数据处理及统计学分析

数据结果使用 Graphpad Prism 9.0 软件作图。代谢组学数据使用 MExplorer Uptime 软件处理分析, 对正负离子模式下的 UHPLC-Q-TOF-MS 原始数据进行色谱峰提取、QC 样本校正、去噪、基线过滤、峰提取、定性分析、寻找差异代谢物和代谢通路分析等工作, 代谢物鉴定根据精确质量数、二级碎片以及同位素分布情况, 使用 HMDB、Metlin、MsDial 等数据库进行定性, 部分差异代谢物进行了对照品比对。主要采用主成分分析 (PCA) 和正交偏最小二乘法判别分析 (OPLS-DA) 进行组间变量分析, 根据变量全重投影值 (VIP) 和组间变化

数 (FC) 确定组间的差异代谢物。

3 结果

3.1 大鼠体质量变化

各组大鼠体质量变化如图 1 所示, 各组大鼠的体质量均在稳定增加, 模型组大鼠体质量一直高于对照组, 在给药第 2 周 (实验第 6 周) 时, 给药各组大鼠体质量几乎与模型组一致, 在给药第 8 周 (实验第 12 周) 时, 各给药组大鼠体质量逐渐低于模型组, 说明给予药物治疗可以一定程度上控制高脂饲料喂养大鼠的体质量增长情况。此外, 实验过程中未观察到各组大鼠出现腹泻等不良反应, 初步表明保利尔胶囊治疗高脂血症大鼠是安全有效的。

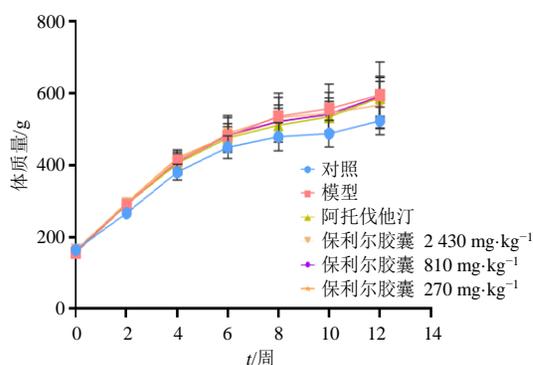


图 1 各组大鼠每周体质量变化折线图 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Fig. 1 Line graph of weekly body weight changes of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n=10$)

3.2 大鼠血浆脂质生化指标的变化

如图 2 所示, 造模 4 周后, 与对照组相比, 模型组大鼠血浆中的 TC 和 LDL-C 含量均显著升高 ($P < 0.01$), HDL-C 含量显著降低 ($P < 0.05$), 判定模型建立成功^[16-17], 说明高脂饲料能够诱导大鼠体内 TC 和 LDL-C 水平升高, HDL-C 水平降低。

如图 3 所示, 给药 8 周后, 与模型组相比, 阿托伐他汀组大鼠血浆中 TC 和 LDL-C 含量均有所下降 ($P < 0.05$), TG 含量有所下降, 但并不显著 ($P > 0.05$), HDL-C 含量有所上升 ($P < 0.05$); 保利尔胶囊高剂量组大鼠血浆中 TC、TG、LDL-C 均显著降低 ($P < 0.01$), HDL-C 含量也有所上升 ($P < 0.05$); 保利尔胶囊中剂量组大鼠血浆中 TC、TG 也呈现下降趋势 ($P < 0.05$), LDL-C 下降趋势不明显 ($P > 0.05$), 但 HDL-C 含量显著上升 ($P < 0.05$); 保利尔胶囊低剂量组大鼠血浆中 TC、TG、LDL-C 含量降低不明显 ($P > 0.05$), HDL-C 含量有所升高 ($P < 0.05$)。上述结果表明保利尔胶囊能明显调节高脂血症大鼠血浆中的 TC、LDL-C 和 HDL-C 含量, 并且

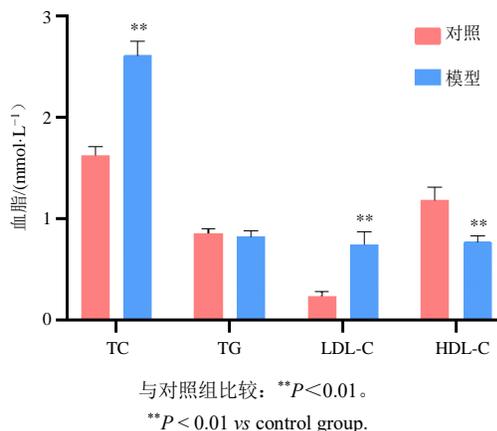


图 2 造模 4 周后对照组和模型组大鼠血浆中 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Fig. 2 Plasma levels of TC, TG, LDL-C, HDL-C in rats of control and model group after four weeks of modeling ($\bar{x} \pm s, n=10$)

高剂量组效果好于中、低剂量组及阿托伐他汀组, 表明保利尔胶囊调节血脂作用存在一定量效关系。

3.3 大鼠肝脏组织病理学观察结果

对照组肝细胞染色均匀, 排列清楚, 细胞中心的细胞核呈放射状分布, 未见纤维组织增生。模型组肝细胞排列紊乱, 出现较多脂肪空泡, 细胞核居于一侧, 细胞内部出现较多脂肪液滴, 发生明显的肝部脂变。保利尔胶囊高剂量组给药治疗后, 其肝组织细胞得到修复, 具体表现为肝细胞边界改变、脂肪空泡减少。阿托伐他汀组和、保利尔胶囊中、低剂量组给药治疗后仍存在细胞核分布不均、脂肪液滴等现象, 修复效果并不明显。结果见图 4。

3.4 保利尔胶囊对高脂血症大鼠血浆代谢组学的影响

3.4.1 方法学验证 本研究选择 QC 样本中的 6 个离子 (m/z 136.075 4, 保留时间 1.17 min; m/z 182.081 2, 保留时间 2.59 min, m/z 239.147 5, 保留时间 7.57 min, m/z 329.137 0, 保留时间 14.84 min, m/z 433.318 2, 保留时间 16.32 min, m/z 540.391 0, 保留时间 18.19 min) 的提取离子色谱峰进行方法学验证, 所选的离子均分布在分析时间和质量范围内。通过连续进样同一个 QC 样本 6 次, 考察仪器的精密性, 色谱峰强度和保留时间的 RSD 值分别为 0.3%~0.9%和 5.0%~10.4%; 将 QC 样品置于自动进样器 (4 °C) 中, 分别于 0、4、8、12、24 h 进样, 考察样品稳定性, 色谱峰强度和保留时间的 RSD 值分别为 0.5%~1.2%和 7.7%~14.9%; 方法验证结果证明了该方法在样本数据采集过程中的可靠性和重复性。

3.4.2 代谢轮廓分析 采用 PCA 对血浆的代谢轮

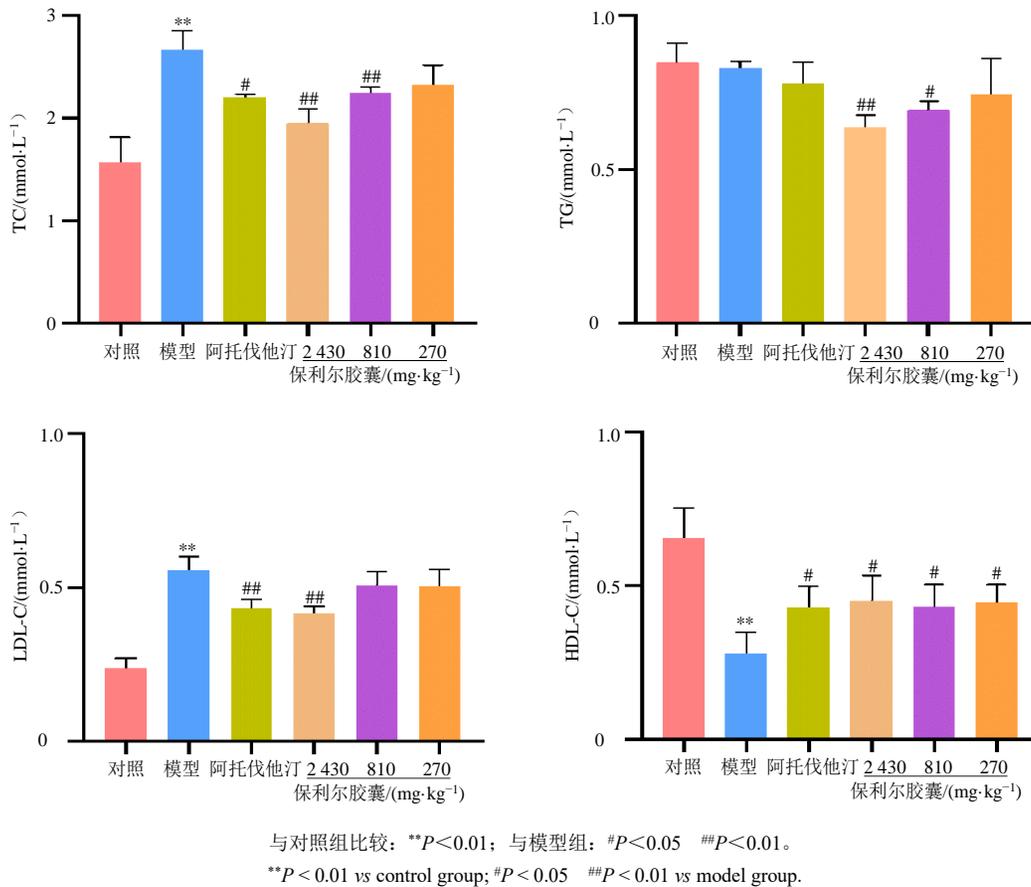


图 3 给药 8 周后各组大鼠血浆中 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Fig. 3 Plasma levels of TC, TG, LDL-C, and HDL-C in rats in each group after eight weeks of drug administration ($\bar{x} \pm s, n=10$)

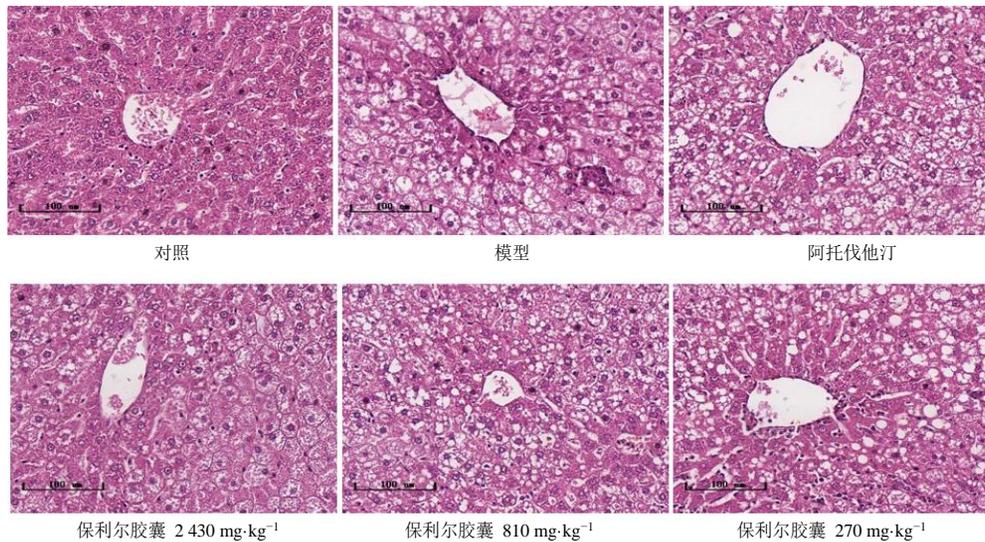


图 4 各组大鼠肝组织病理观察结果 ($\times 10$)

Fig. 4 Pathological observation results of liver tissue of rats in each group ($\times 10$)

廓进行分析, 从图 5-A、B 可以看出, 在 95%置信区间内, QC 样本存在明显聚集, 证明仪器重复性较好, 该采集方法稳定, 数据可靠。正、负离子模

式下, PCA 图根据分离程度可以分为 3 类 (红色部分圈出), 对照组为 1 类, 模型组为 1 类, 各药物治疗组为 1 类, 以上 3 类能够被显著区分, 说明各组

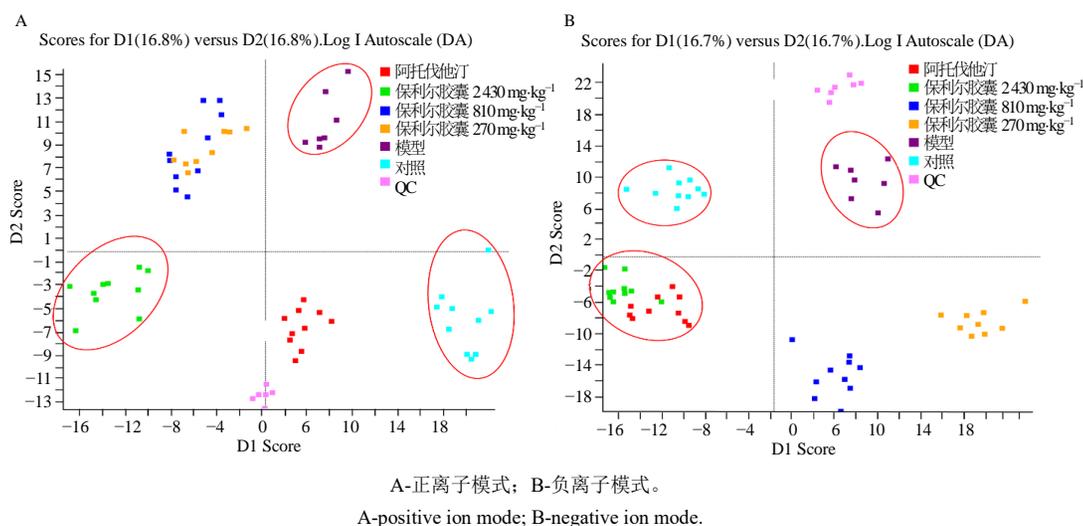


图 5 各组样品 PCA 得分图

Fig. 5 Plot of PCA scores for samples of each group

血浆代谢物组间差异较大, 代谢物的种类或者水平发生了显著变化。保利尔胶囊高剂量组明显向对照组靠近, 说明给药后可以在一定程度上回调高脂血症导致的大鼠内源性物质改变, 但保利尔胶囊中剂量和低剂量组与模型组分离程度较小, 这与血浆生化指标结果和组织病理学观察的结果相呼应, 说明保利尔胶囊作用存在量效关系。

对对照组、模型组和保利尔胶囊高剂量组进行 OPLS-DA 处理, 结果如图 6、7 所示, 模型组与对照组完全分离, 模型组和保利尔胶囊高剂量组也完全分离, 表明其代谢轮廓有明显地区分。为了防止模型过度拟合, 并验证模型的可靠性, 对模型进行了 200 次随机置换检验, 如图 6-C、D 所示, 正离子模式下, 模型组和对照组的 $R^2_Y=0.84$, $Q^2_Y=0.78$, 保利尔胶囊高剂量组和模型组的 $R^2_Y=0.87$, $Q^2_Y=0.85$; 如图 7-C、D 所示, 负离子模式下, 模型组和对照组的 $R^2_Y=0.89$, $Q^2_Y=0.88$, 保利尔胶囊高剂量组和模型组的 $R^2_Y=0.90$, $Q^2_Y=0.88$, 表明模型具有良好的预测性和可靠性。为了寻找各组之间的组间差异代谢物, 生成了 S-plot 载荷图 (图 6-E、F 和图 7-E、F), 距离原点越远的点, 表明此化合物对分组的影响越大。此外, 结合代谢物的倍数变化 (FC) 与统计显著性 (P 值) 绘制火山图 (图 6-G、H 和图 7-G、H), 以便更直观地识别显著的差异代谢物。火山图中的两侧代谢物表示显著的上下调变化, 位于上方的代谢物则具有统计学意义, 进一步验证了各组间的差异。

3.4.3 差异代谢物的鉴定 为寻找各组之间的差

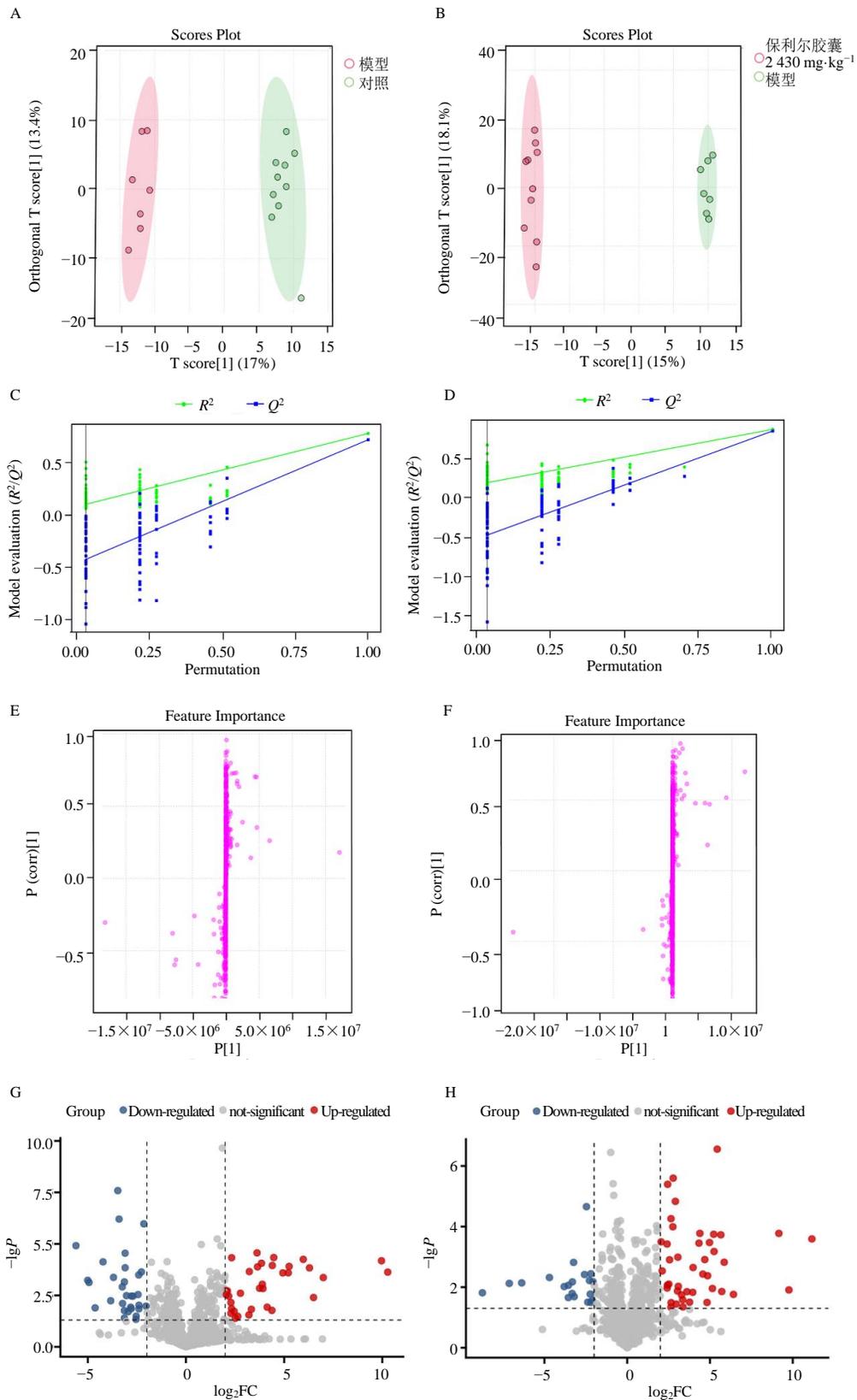
异代谢物, 分别对正离子和负离子模式下采集的代谢组学数据, 采用单变量分析法和多变量分析法进行表征, 单变量分析法采用的是 FC, 多变量分析法采用的是 OPLS-DA 模型, 如图 6 和 7 所示, 根据 $P<0.05$ 、 $VIP>1.0$ 、 $FC\geq 2$ 或 $FC\leq 0.5$ 筛选出差异代谢物, 对照组和模型组筛选出大鼠血浆中 135 种差异代谢物; 模型组和保利尔胶囊高剂量组筛选出大鼠血浆中 124 种差异代谢物。结合以上筛选出的差异代谢物, 最终筛选出 56 个在 3 组之间存在显著差异的潜在生物标记物, 主要包括脂肪酸类、羧酸化合物、甘油酯类等, 如表 1 所示, 这些化合物在模型组和对照组表达有明显区分, 表明模型组大鼠体内发生了代谢水平紊乱, 但保利尔胶囊高剂量组表达接近对照组, 说明代谢物水平均有不同程度的回调。

3.4.4 代谢通路分析 使用 MExplorer Utime 软件对筛选的差异代谢物基于京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 数据库进行通路富集分析, 得到保利尔胶囊对高脂血症大鼠代谢通路的影响结果, 如图 8 所示, 以 $\text{impact}>0.1$ 或 $P<0.05$ 为目标, 筛选出与保利尔胶囊治疗高脂血症大鼠的相关通路, 影响最强的通路是甘油磷脂代谢和花生四烯酸代谢, 此外, 亚油酸代谢和精氨酸代谢等途径也在疾病和药物治疗整个过程中发挥作用。

4 讨论

4.1 保利尔胶囊对高脂血症大鼠血浆生化指标的影响

本研究首先通过血浆生化指标证实了保利尔

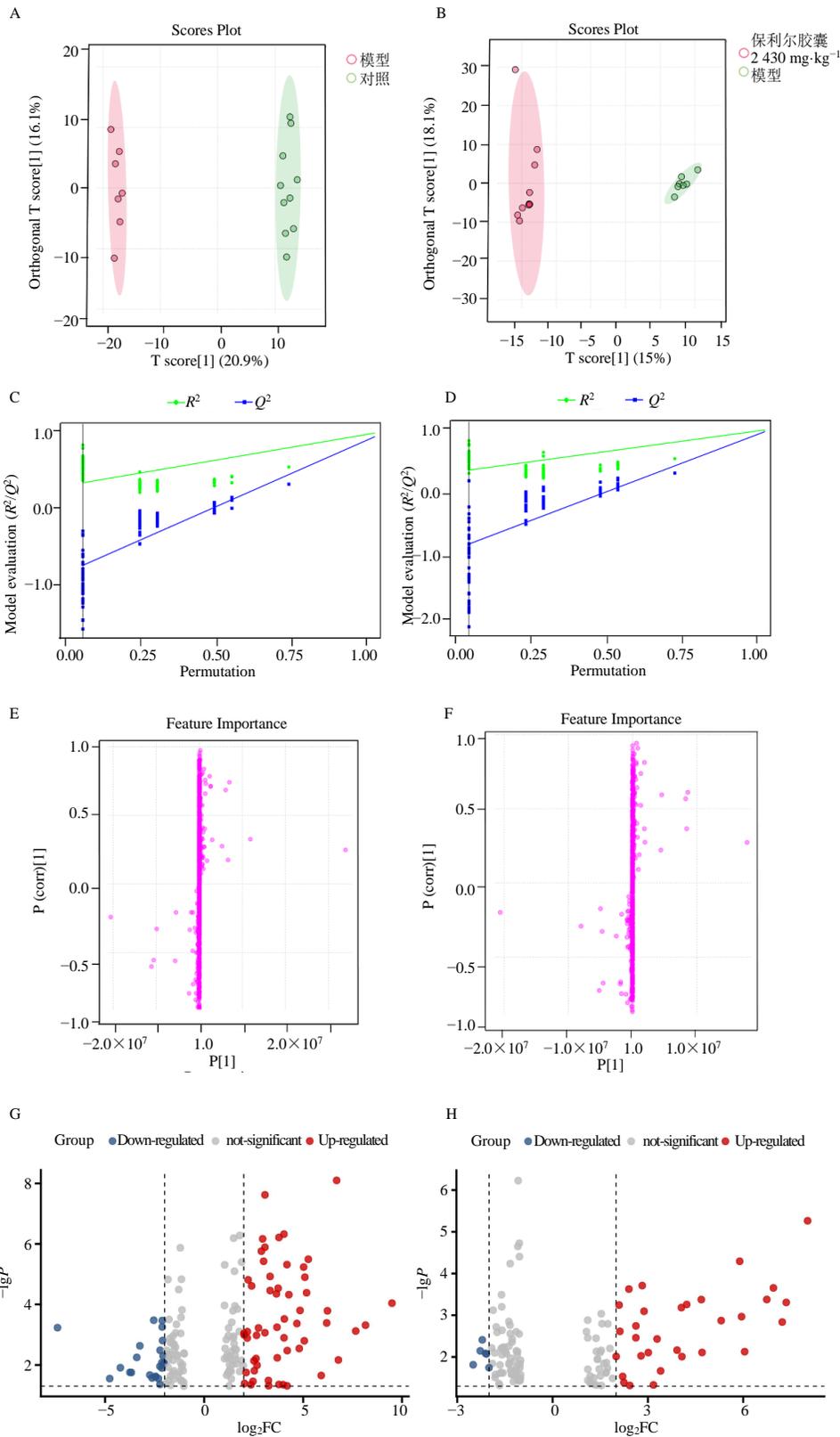


A、C、E、G-模型组 vs 对照组；B、D、F、H-保利尔胶囊高剂量组 vs 模型组。

A, C, E, G-model group vs control group; B, D, F, H-Baolier Capsules high dose group vs model group.

图 6 OPLS-DA 得分图、S-plot 载荷图及火山图（正离子模式）

Fig. 6 OPLS-DA score plots, S-plot loading plots and volcano plots (positive ion mode)



A、C、E、G-模型组 vs 对照组；B、D、F、H-保利尔胶囊高剂量组 vs 模型组。

A, C, E, G-model group vs control group; B, D, F, H-Baolier Capsules high dose group vs model group.

图 7 OPLS-DA 得分图、S-plot 载荷图及火山图（负离子模式）

Fig. 7 OPLS-DA score plots, S-plot loading plots and volcano plots (negative ion mode)

表 1 血浆差异代谢物
Table 1 Plasma differential metabolites

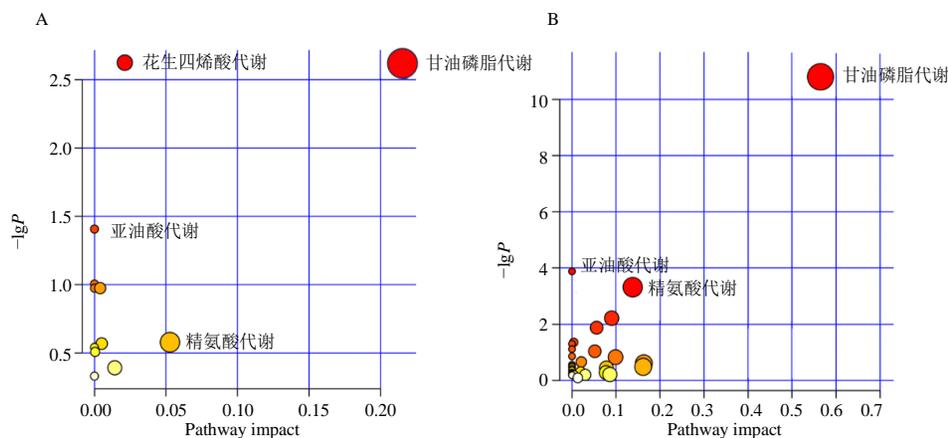
代谢物	分子式	t _R /min	m/z	检出模式	模型 vs 对照			保利尔胶囊高剂量 vs 模型		
					VIP	log ₂ FC	变化	VIP	log ₂ FC	变化
DL-O-酪氨酸*	C ₉ H ₁₁ NO ₃	1.16	181.073 9	Pos	1.75	0.65	↑	1.94	0.70	↓
精氨酸天冬氨酸-甘氨酸	C ₁₂ H ₂₂ N ₆ O ₆	12.54	346.160 1	Pos	1.43	2.94	↑	1.39	3.32	↓
溶血磷脂酰胆碱磷脂 (20:3)	C ₂₈ H ₅₂ NO ₇ P	15.86	545.348 1	Pos	1.50	0.84	↑	1.44	0.74	↓
脯氨酸-酪氨酸-精氨酸	C ₂₀ H ₃₀ N ₆ O ₅	13.25	434.227 8	Pos	1.63	3.84	↑	1.22	1.77	↓
苏氨酸-亮氨酸-天冬酰胺	C ₁₄ H ₂₆ N ₄ O ₆	7.29	346.185 2	Pos	2.30	3.41	↑	1.33	0.71	↓
谷氨酸-酪氨酸	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₆	7.36	310.116 5	Pos	1.74	1.28	↑	1.46	0.92	↓
硝酸甘油-3-磷酸双(环己基铵)盐	C ₃ H ₉ O ₆ P	8.69	172.013 7	Pos	1.32	1.21	↑	1.42	1.38	↓
天冬酰胺-赖氨酸	C ₁₀ H ₂₀ N ₄ O ₄	8.09	260.148 5	Pos	1.23	1.21	↑	1.43	0.81	↓
谷氨酸*	C ₅ H ₉ NO ₄	0.90	147.053 2	Pos	1.41	1.71	↑	1.55	2.28	↓
葡萄糖醛_8CI, 6-氨基己糖苷	C ₁₂ H ₂₃ NO ₇	1.19	293.147 5	Pos	1.70	2.78	↑	1.61	2.58	↓
异亮氨酸谷氨酸	C ₁₁ H ₂₀ N ₂ O ₅	7.82	260.137 2	Pos	1.94	1.05	↑	1.81	1.05	↓
1-(3,4-二羟基苯乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6,7-二醇	C ₁₆ H ₁₇ NO ₄	1.00	287.115 8	Pos	1.41	1.09	↑	1.72	1.52	↓
1-吡咯烯-2-羧酸	C ₅ H ₇ NO ₂	16.12	113.047 7	Neg	1.26	1.15	↑	1.19	1.11	↓
胸腺嘧啶*	C ₅ H ₆ N ₂ O ₂	16.05	126.042 9	Neg	1.78	2.40	↑	1.39	1.80	↓
N-乙酰-β-丙氨酸	C ₅ H ₉ NO ₃	16.13	131.058 2	Neg	1.12	2.53	↑	1.17	3.40	↓
2,3-吡啶二羧酸	C ₇ H ₅ NO ₄	1.68	167.021 9	Neg	2.02	6.69	↑	1.36	6.05	↓
DL-2-氨基-3-磷基丙酸	C ₃ H ₈ NO ₅ P	2.17	169.014 1	Neg	1.94	3.78	↑	1.30	2.78	↓
L-2,3-二氢二异戊二酸	C ₇ H ₇ NO ₄	0.68	169.037 5	Neg	1.57	4.69	↑	1.32	3.01	↓
环氨酸	C ₆ H ₁₃ NO ₃ S	9.49	179.061 6	Neg	1.44	5.06	↑	1.36	1.55	↓
磷脂(8:0)	C ₁₇ H ₃₁ O ₁₃ P	9.50	474.150 2	Neg	1.75	5.17	↑	1.57	1.38	↓
UDP-D-木糖*	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₁₆ P ₂	11.52	536.044 5	Neg	1.65	6.23	↑	1.33	2.62	↓
磷脂酰丝氨酸 (18:1/22:5)	C ₄₆ H ₇₈ NO ₁₂ P	1.54	867.526 2	Neg	1.44	1.49	↑	1.55	1.50	↓
磷脂酰肌醇酯 (24:0/20:5)	C ₄₉ H ₈₈ NO ₁₁ P	3.59	897.609 5	Neg	1.14	1.31	↑	1.11	1.37	↓
磷脂酰胆碱 (19:0)	C ₂₇ H ₅₆ NO ₇ P	18.19	537.379 4	Pos	1.78	1.94	↓	1.44	0.81	↑
γ-亚麻酸	C ₁₈ H ₃₀ O ₂	19.88	278.224 6	Pos	1.78	1.54	↓	1.41	1.06	↑
四氢-β-萘乙酸盐	C ₁₂ H ₁₄ O ₂	11.56	190.099 4	Pos	1.99	5.21	↓	1.65	1.19	↑
D-生物素*	C ₁₀ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	9.12	244.088 2	Pos	1.78	0.91	↓	1.53	0.89	↑
2-O-甲基磷脂酰肌醇	C ₂₅ H ₅₄ NO ₆ P	21.84	495.368 9	Pos	1.81	3.92	↓	1.49	1.56	↑
11,12-环氧二十碳三烯酸	C ₂₀ H ₃₂ O ₃	18.59	320.235 2	Pos	2.00	3.22	↓	1.21	0.87	↑
(4E, 7E, 10E, 13E)-十六烷-4,7,10,13-四烯酸	C ₁₆ H ₂₄ O ₂	16.73	248.177 7	Pos	1.72	0.80	↓	1.50	0.66	↑
花生四烯酸	C ₂₇ H ₄₆ NO ₄	14.33	448.342 7	Pos	1.63	1.07	↓	1.26	0.85	↑
前列腺素 F _{2α}	C ₂₀ H ₃₄ O ₅	14.55	354.240 6	Pos	1.78	2.05	↓	1.50	1.57	↑
O-磷酸-L-丝氨酸	C ₃ H ₈ NO ₆ P	11.26	185.008 9	Pos	2.18	1.77	↓	1.50	1.41	↑
3-己烯酸	C ₆ H ₁₀ O ₂	10.14	114.068 1	Pos	1.86	3.89	↓	1.35	3.35	↑
二氢-亚麻酰乙醇酰胺	C ₂₂ H ₃₉ NO ₂	19.88	349.298 1	Pos	1.78	1.73	↓	1.39	1.33	↑
10-羟基癸酸	C ₁₀ H ₂₀ O ₃	16.74	188.141 2	Pos	1.58	0.82	↓	1.55	0.95	↑
精氨酸*	C ₆ H ₁₄ N ₄ O ₂	0.89	174.111 7	Pos	1.70	2.70	↓	1.52	2.07	↑
表雄酮	C ₁₉ H ₃₀ O ₂	16.65	290.224 6	Pos	1.23	2.29	↓	1.57	0.82	↑
二甘油三酯磷酸基乙胺盐	C ₃₀ H ₅₁ NO ₇	18.55	537.366 6	Pos	1.62	5.98	↓	1.90	5.23	↑
12S,13R-环氧月烯酸甲酯	C ₁₈ H ₃₂ O ₃	13.55	296.235 2	Pos	1.53	4.14	↓	1.25	3.36	↑

表 1 (续)

代谢物	分子式	<i>t_R</i> /min	<i>m/z</i>	检出模式	模型 vs 对照			保利尔胶囊高剂量 vs 模型		
					VIP	log ₂ FC	变化	VIP	log ₂ FC	变化
色氨酸酰胺	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O	11.83	203.105 9	Pos	2.03	6.29	↓	1.49	5.71	↑
尿嘧啶*	C ₄ H ₄ N ₂ O ₂	1.74	112.027 8	Neg	1.88	2.12	↓	1.56	1.05	↑
脯氨酸*	C ₅ H ₉ NO ₂	14.36	115.063 3	Neg	1.58	1.52	↓	1.62	1.12	↑
鸟氨酸*	C ₅ H ₁₂ N ₂ O ₂	18.08	132.089 9	Neg	1.45	2.46	↓	1.47	1.95	↑
3-氧代己酸	C ₆ H ₁₀ O ₃	1.83	130.063 0	Neg	1.75	3.25	↓	1.78	2.21	↑
2-(氨基甲酰氨基)丙酸	C ₄ H ₈ N ₂ O ₃	1.74	132.053 5	Neg	1.57	2.03	↓	1.77	2.28	↑
古洛酸*	C ₆ H ₁₂ O ₇	14.35	196.058 3	Neg	1.65	1.62	↓	1.74	1.28	↑
组氨酰脯氨酸	C ₁₁ H ₁₆ N ₄ O ₃	14.35	252.122 3	Neg	1.50	2.14	↓	1.49	1.57	↑
11-甲基十庚七酸	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	1.00	284.271 5	Neg	1.47	1.26	↓	1.47	1.37	↑
5-脱氧腺苷	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₃	16.93	251.101 8	Neg	1.71	2.10	↓	1.73	1.38	↑
6-氯-9-((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)-9 <i>H</i> -嘌呤-2-胺	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₆ O	0.74	318.099 6	Neg	1.57	2.05	↓	1.47	1.30	↑
甘油磷脂 (4:0)	C ₁₀ H ₁₉ O ₁₀ P	1.83	330.071 6	Neg	1.70	1.60	↓	1.61	1.28	↑
β -D-乳糖*	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁	16.70	342.116 2	Neg	1.72	2.47	↓	1.37	1.67	↑
三酸甘油酯 (25:0)	C ₄₈ H ₉₂ O ₆	1.01	784.689 4	Neg	1.26	1.17	↓	1.48	1.29	↑
磷脂酰肌醇 (15:1)	C ₂₆ H ₅₁ N ₂ O ₆ P	0.83	518.348 5	Neg	1.70	2.23	↓	1.65	1.46	↑
磷脂酰胆碱 (18:2 <i>e</i>)	C ₂₆ H ₅₀ NO ₇ P	1.25	519.332 5	Neg	1.49	1.18	↓	1.68	1.61	↑

Pos-正离子模式; Neg-负离子模式; “↑”-含量上升; “↓”-含量下降; *与对照品比对。

Pos-positive ion mode; Neg-negative ion mode; “↑”-content increases; “↓”-content decreases; *compare with standard products.



A-正离子模式; B-负离子模式。

A-positive ion mode; B-negative ion mode.

图 8 保利尔胶囊对高脂血症大鼠代谢通路的影响

Fig. 8 Effects of Baolier Capsule on metabolic pathways in hyperlipidemic rats

胶囊对血脂的影响。高脂血症的特点是 TC 和 TG 含量增加, 与动脉粥样硬化、冠心病、卒中等心脑血管疾病息息相关, 因此 TC 和 TG 已经成为临床血脂检测的常规项目^[18]。血脂检测还包括 HDL-C 和 LDL-C, LDL-C 是将胆固醇从肝脏运输到全身, HDL-C 是将每个组织的胆固醇运送回肝脏进行代谢, 直接反映出胆固醇运输情况, 从而观测到体内

脂质变化。本研究结果显示, 保利尔胶囊能够显著改善高脂血症大鼠的 TC、LDL-C 和 HDL-C, 表明脂质调节是保利尔胶囊治疗高脂血症的机制之一。

4.2 代谢组学探究保利尔胶囊治疗高脂血症作用机制的优势

代谢组学因其系统性观点和策略与蒙药的整体性和多靶点的治疗机制相似, 广泛用于蒙药等复

方制剂的治疗机制探究。例如,蒙药混其勒-7 临床应用于缓解疼痛,但同时具有毒性,Wang 等^[19]采用 UHPLC-Q-TOF-MS 技术对血清和肝脏进行代谢组学研究,详尽阐释了蒙药混其勒-7 的毒性机制;蒙药塔布森-2 被用于骨质疏松治疗,但存在作用机制不清的问题,Yang 等^[20]采用 UPLC-QE-MS 技术对粪便进行代谢组学研究,发现了治疗的潜在靶点。

以上研究均采用 LC-MS 技术进行非靶向代谢组数据的采集,并通过 OPLS-DA 和 FC 的方法寻找差异代谢物,进而进行代谢通路富集,与本研究思路一致。然而,这些研究均使用单一色谱柱进行代谢物分离,而单一色谱柱对代谢物的分离能力有限。因此,为了更全面地获取代谢物信息,本研究采用正相和反相两根色谱柱,以便收集更丰富的代谢物,有助于深入探究蒙药保利尔胶囊治疗高脂血症的作用机制。

代谢组学在阐述蒙药等复方制剂的作用机制方面具有优势,为临床安全合理使用提供科学依据和理论指导。

4.3 保利尔胶囊对高脂血症大鼠血浆代谢产物及代谢通路的影响

在体内,磷脂具有分解过量三酰甘油和胆固醇的作用,将血管中过多的中性脂肪和胆固醇乳化溶解于水的无害物质,被认为是“血管清除剂”^[21],有研究表明,肥胖、2 型糖尿病、肾病和神经退行性疾病等与磷脂化合物以及甘油磷脂代谢有直接关系^[22-23]。磷脂酰胆碱(PC)和磷脂酰乙醇胺(PE)等甘油磷脂是生物膜以及膜表面活性物质的重要成分,PC 是血浆中常见的一种磷脂,本研究发现,与对照组相比,模型组大鼠血浆中的 PC 含量显著降低,给予保利尔胶囊治疗后 PC 的含量明显回调,证明保利尔胶囊可以通过促进 PC 的释放而调节甘油磷脂代谢,分解胆固醇来降低血脂,发挥治疗高脂血症的作用。

花生四烯酸在体内的主要存在形式是磷脂,对维持细胞膜结构以及发挥细胞正常生理功能具有十分重要的作用,同时通过调节胆固醇来促进脂质代谢^[24]。研究表明,其代谢产物在调节血浆中的 LDL-C 和 HDL-C 含量中起着重要作用^[25]。花生四烯酸的代谢产物包括前列腺素 F_{2α}、11, 12-环氧雌三烯酸,研究表明花生四烯酸和前列腺素在抑郁症、阿尔茨海默病、帕金森病等脑部疾病的患者体内含量较高,在高脂血症、糖尿病等患者体内含量

较低^[26], 11, 12-环氧雌三烯酸在高脂血症患者血浆中含量较高^[27]。本研究发现,与对照组相比,模型组大鼠血浆中的前列腺素 F_{2α} 和 11, 12-环氧雌三烯酸含量显著下降,在给药组中的含量明显回调,揭示保利尔胶囊可以通过调节花生四烯酸代谢通路,促进胆固醇转运来降低血脂,从而改善高脂血症。

亚油酸是一种不饱和脂肪酸,在体内具有多种功能,包括产生能量、维持细胞膜以及合成信号分子,同时在基因表达和细胞增殖分化中发挥着重要作用,因此被认为是脂质代谢异常的生物标志物^[28]。亚油酸在体内能够被代谢成 γ -亚麻酸,后者进而转化为前列腺素,参与脂肪代谢,增加脂肪酶的活性,控制体质量的增长^[29-30]。另外,12*S*,13*R*-环氧月烯酸甲酯是亚油酸代谢的氧化产物,具有扩张小动脉、降低血压和抑制炎症等作用。本研究结果表明,模型组样本中的 γ -亚麻酸和 12*S*,13*R*-环氧月烯酸甲酯含量明显低于对照组,而在给药组中含量明显高于模型组,趋于对照组,并且可以观察到给药组大鼠体质量增长较模型组缓慢,表明保利尔胶囊可以提高亚油酸代谢物 γ -亚麻酸和 12*S*, 13*R*-环氧月烯酸甲酯的含量,进而参与脂肪代谢,预防高脂血症的发生。

精氨酸也是脂肪酸合成过程中的一个关键反应,可以在精氨酸脱羧酶的作用下生成鸟氨酸,同时鸟氨酸也是一氧化氮合酶的底物之一^[31],分子 NO 在体内参与脂肪的合成与分解,间接地参与脂质调节,同时精氨酸是 NO 的前体^[32]。本研究结果表明,模型组的精氨酸和鸟氨酸含量相对于对照组显著降低,在给予保利尔胶囊干预后含量趋于对照组,表明保利尔胶囊可以通过调节精氨酸代谢,参与体内的脂肪分解,从而治疗高脂血症。

本研究首先从血浆生化指标和组织病理学等角度评价保利尔胶囊的调脂作用,并基于 UHPLC-Q-TOF-MS 技术对血浆代谢组学进行全面的分析,结果提示保利尔胶囊可以通过调节磷脂、花生四烯酸、精氨酸等内源性代谢物的水平,增强调控脂质、胆固醇等代谢通路,为深入探讨保利尔胶囊治疗高脂血症的作用机制提供了理论依据。然而,关于保利尔胶囊治疗高脂血症的全身代谢信息仍十分有限,需要结合肝脏和尿液代谢组学以及脂质组学进一步研究分析。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Lai M, Peng H, Wu X J, et al. IL-38 in modulating hyperlipidemia and its related cardiovascular diseases [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 108: 108876.
- [2] Rauf A, Akram M, Anwar H, et al. Therapeutic potential of herbal medicine for the management of hyperlipidemia: Latest updates [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2022, 29(27): 40281-40301.
- [3] Aguilar-Salinas C A, Gómez-Díaz R A, Corral P. New therapies for primary hyperlipidemia [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(5): 1216-1224.
- [4] 余一鸣, 胡永慧, 张莉野, 等. 中药调血脂的研究进展 [J]. *中草药*, 2017, 48(17): 3636-3644.
She Y M, Hu Y H, Zhang L Y, et al. Research progress on blood lipid regulating effects of Chinese materia medica [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2017, 48(17): 3636-3644.
- [5] 周昶, 黄蓉, 蔡园, 等. 天然产物中生物碱类成分调血脂作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(5): 1717-1727.
Zhou C, Huang R, Cai Y, et al. Research progress on mechanism of hypolipidemic effect of alkaloid components in natural products [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2024, 55(5): 1717-1727.
- [6] 任秀伶, 晋冬梅. 保利尔胶囊治疗高脂血症疗效观察 [J]. *基层医学论坛*, 2011, 15(19): 642.
Ren X L, Jin D M. Observation on therapeutic effect of Baolier Capsule on hyperlipidemia [J]. *Med Forum*, 2011, 15(19): 642.
- [7] 柳白乙拉, 李杰, 邢界红. 蒙药降脂新药-保利尔胶囊 [J]. *北方药学*, 2012, 9(1): 30-31.
Liu B Y L, Li J, Xing J H. The new lipid-lowering Mongolian medicine-Baolier Capsules [J]. *J North Pharm*, 2012, 9(1): 30-31.
- [8] 崔其峰. 保利尔与阿西莫司联合治疗混合型高脂血症疗效与安全性分析 [J]. *中国医药导报*, 2011, 8(16): 77-78.
Cui Q F. Efficacy and safety analysis of the combination of Baolier and Asimox in treating mixed hyperlipidemia [J]. *China Med Her*, 2011, 8(16): 77-78.
- [9] 唐广玉, 尹洪林, 吴兰. 蒙药保利尔胶囊治疗高脂血症临床观察 [J]. *中国民族医药杂志*, 2009, 15(11): 16-18.
Tang G Y, Yin H L, Wu L. Clinical observation of Baolier Capsules of Mongolia medical for hyperlipemia [J]. *J Med Pharm Chin Minor*, 2009, 15(11): 16-18.
- [10] 刘荣华, 俞洪华, 殷茜茜, 等. LC-MS 在中药代谢组学中的应用进展 [J]. *亚太传统医药*, 2021, 17(9): 183-191.
Liu R H, Yu H H, Yin Q Q, et al. Application and progress of LC-MS in metabolomics of traditional Chinese medicine [J]. *Asia Pac Tradit Med*, 2021, 17(9): 183-191.
- [11] 武丽媛, 郭蕾. 中蒙医学关于整体观念的认识 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(12): 5412-5414.
Wu L Y, Guo L. Understanding of the holism theory in both of TCM and Mongolian medicine [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2018, 33(12): 5412-5414.
- [12] Ji H Y, Liu Y, He F, et al. LC-MS based urinary metabolomics study of the intervention effect of Aloe-emodin on hyperlipidemia rats [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 156: 104-115.
- [13] 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.
Zhu C S, Shi Y M, Fu Z H, et al. Mechanism of Huazhi Rougan Granule in treatment of non-alcoholic fatty liver disease based on intestinal flora and metabolomics [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2023, 54(4): 1190-1200.
- [14] 葛莎莎. 基于“肠道菌-胆汁酸-肝代谢”轴的蒙药五味清浊散防治高脂血症的作用机制研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2022.
Ge S S. Study on the mechanism of Mongolian medicine Wuwei Qingzhuo powder in preventing and treating hyperlipidemia based on the axis of “intestinal bacteria-bile acid-liver metabolism” [D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences, 2022.
- [15] Shao M M, Lu Y F, Xiang H J, et al. Application of metabolomics in the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease and the treatment of traditional Chinese medicine [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 971561.
- [16] 张玉昆, 冯月男, 卞敬琦, 等. 基于蛋白质组学探讨丹参饮对高脂血症模型大鼠血小板活化的影响机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(8): 1-8.
Zhang Y K, Feng Y N, Bian J Q, et al. Mechanism of Danshenyin in inhibiting platelet activation in rat model of hyperlipidemia based on proteomics [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2024, 30(8): 1-8.
- [17] 陆梅元, 廖国富, 雷虹, 等. 黄花倒水莲 3 种成分含量测定及抗炎、调血脂作用研究 [J]. *药物评价研究*, 2024, 47(1): 79-86.
Lu M Y, Liao G F, Lei H, et al. Experimental study on content determination of three components and antiinflammatory and hypolipidemic effects of Polygala fallax [J]. *Drug Eval Res*, 2024, 47(1): 79-86.
- [18] Malik S U F, Mahmud Z, Alam J, et al. Relationship among obesity, blood lipids and insulin resistance in Bangladeshi adults [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(1): 444-449.
- [19] Wang X Y, Bao L E, Jiang M Y, et al. Toxic mechanism of

- the Mongolian medicine “Hunqile-7” based on metabonomics and the metabolism of intestinal flora [J]. *Toxicol Res*, 2023, 12(1): 49-61.
- [20] Yang F, Dong X, Ma F X, et al. The interventional effects of tubson-2 decoction on ovariectomized rats as determined by a combination of network pharmacology and metabolomics [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 581991.
- [21] Agardh C D, Siesjö B K. Hypoglycemic brain injury: Phospholipids, free fatty acids, and cyclic nucleotides in the cerebellum of the rat after 30 and 60 minutes of severe insulin-induced hypoglycemia [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1981, 1(3): 267-275.
- [22] Rodríguez Y, Giri M, Rottiers R, et al. Obese type 2 diabetics and obese patients have comparable plasma phospholipid fatty acid compositions deviating from that of healthy individuals [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2004, 71(5): 303-308.
- [23] Frisardi V, Panza F, Seripa D, et al. Glycerophospholipids and glycerophospholipid-derived lipid mediators: A complex meshwork in Alzheimer’s disease pathology [J]. *Prog Lipid Res*, 2011, 50(4): 313-330.
- [24] Wang X, Walsh L P, Reinhart A J, et al. The role of arachidonic acid in steroidogenesis and steroidogenic acute regulatory (StAR) gene and protein expression [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(26): 20204-20209.
- [25] Demetz E, Schroll A, Auer K, et al. The arachidonic acid metabolome serves as a conserved regulator of cholesterol metabolism [J]. *Cell Metab*, 2014, 20(5): 787-798.
- [26] Famitafreshi H, Karimian M. Prostaglandins as the agents that modulate the course of brain disorders [J]. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*, 2020, 10: 1-13.
- [27] Schuchardt J P, Schmidt S, Kressel G, et al. Comparison of free serum oxylipin concentrations in hyper- vs. normolipidemic men [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2013, 89(1): 19-29.
- [28] Zhou X L, Li S J, Zhou Y M, et al. A metabolomics study of the intervention effect of Tartary buckwheat on hyperlipidemia mice [J]. *J Food Biochem*, 2022, 46(10): e14359.
- [29] Namazi N, Irandoost P, Larijani B, et al. The effects of supplementation with conjugated linoleic acid on anthropometric indices and body composition in overweight and obese subjects: A systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019, 59(17): 2720-2733.
- [30] Shokry E, Raab R, Kirchberg F F, et al. Prolonged monitoring of postprandial lipid metabolism after a western meal rich in linoleic acid and carbohydrates [J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2019, 44(11): 1189-1198.
- [31] Denninger J W, Marletta M A. Guanylate cyclase and the NO/cGMP signaling pathway [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1999, 1411(2/3): 334-350.
- [32] Nitz K, Lacy M, Atzler D. Amino acids and their metabolism in atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(3): 319-330.

[责任编辑 刘东博]