【 实验研究 】

基于脂质组学探究保利尔胶囊治疗高脂血症的作用机制

杨　颖[1,2]，张　旭[4]，王银宵[1]，张军霞[1,2]，邢界红[3]，董世奇[2]，张志丹[4*]，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. 中国科学院天津工业生物技术研究所，天津　300308

摘　要：目的　以脂质组学为基础，深入剖析蒙药保利尔胶囊在高脂血症治疗中的作用机制。**方法**　利用高脂饮食诱导构建高脂血症大鼠模型，造模成功后，将大鼠随机分为对照组、高脂血症模型组及保利尔胶囊低、中、高剂量（270、810、2 430 mg·kg^{-1}）组，持续给药 8 周。采用非靶向脂质组学技术，对大鼠血浆中的内源性脂质变化进行分析，探寻潜在的生物标志物及相关代谢通路。**结果**　脂质组学结果表明，对照组、模型组与保利尔胶囊高剂量给药组大鼠血浆中存在 34 种脂质差异代谢物，涉及甘油磷脂、磷脂酰肌醇及甘油酯等代谢通路。**结论**　高脂饮食通过对甘油磷脂代谢产生影响进而导致高脂血症，而保利尔胶囊的调血脂作用主要是通过调节甘油磷脂和亚油酸代谢来实现。同时验证和补充代谢组学的研究结果，进一步强调甘油磷脂代谢在调节血脂过程中的关键作用。

关键词：脂质组学；高脂血症；保利尔胶囊；甘油磷脂代谢；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)07 - 1717 - 12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.07.002

Mechanism of action of Baolier Capsule in treatment of hyperlipidemia based on lipidomics

YANG Ying[1, 2], ZHANG Xu[4], WANG Yinxiao[1], ZHANG Junxia[1, 2], XING Jiehong[3], DONG Shiqi[2], ZHANG Zhidan[4], FAN Huirong[2]

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. Tianjin Institute of Industrial Biotechnology, Chinese Academy of Sciences, Tianjin 300308, China

Abstract: Objective　To analyze the mechanism of action of Mongolian drug Baolier Capsule in the treatment of hyperlipidemia based on lipidomics. **Methods**　The rats were randomly divided into control group, hyperlipidemia model group and low, medium and high-dose (270, 810, 2 430 mg·kg^{-1}) Baolier Capsules groups after successful modeling, and the rats were continuously administered for eight weeks. Non-targeted lipidomics technology was used to analyze endogenous lipid changes in rat plasma to explore potential biomarkers and related metabolic pathways. **Results**　The results of lipidomics showed that there were 34 lipid differential metabolites in the plasma of hyperlipidemic rats in control group, model group and high-dose administration group, involving metabolic pathways such as glycerophospholipids, phosphatidylinositol and glycerides. **Conclusion**　High-fat diet can affect glycerophospholipid metabolism and lead to hyperlipidemia, and the hypolipidemic effect of Baolier Capsule is mainly achieved by regulating the metabolism of glycerol phospholipid and linoleic acid. Lipidomics effectively revealed the formation mechanism of hyperlipidemia and the improvement effect of Baolier Capsules, and at the same time verified and supplemented the

收稿日期：2024-12-27

基金项目：国家自然科学青年基金项目（82204509）；国家重点研发计划（2023YFA0913900）；通辽市科技计划项目（TL2023YF010）；天津合成生物技术创新能力提升行动项目（TSBICIP-CXRC-073）

作者简介：杨　颖（2000—），女，硕士研究生，研究方向为脂质组学及代谢组学。E-mail: ayangying07@163.com

***通信作者：**樊慧蓉，女，研究员，研究方向为药动学。E-mail: fanhr99@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

findings of metabolomics, further emphasizing the key role of glycerophospholipid metabolism in the process of lowering blood lipids.
Key words: lipidomics; hyperlipidemia; Baolier Capsules; glycerophospholipid metabolism; alpha-linolenic acid metabolism

高脂血症是一种常见的脂质代谢异常疾病，由体内脂质代谢及运化失常引起，表现为血浆总胆固醇（TC）、三酰甘油（TG）及低密度脂蛋白-胆固醇（LDL-C）水平升高，同时高密度脂蛋白-胆固醇（HDL-C）水平降低[1]。这种病理状态被认为是动脉粥样硬化性心脏病和卒中等心血管及脑血管疾病的主要危险因素，全球患病率持续上升[2-3]。目前，高脂血症的治疗药物主要包括他汀类、烟酸类及胆汁酸螯合剂[4-5]，他汀类药物通过抑制 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶（HMG-CoA），减少胆固醇的合成，上调 LDL-C 受体进而降低血浆 TC，但存在肌无力、肝酶升高及癌症等不良反应[6]；烟酸类药物主要通过修饰脂蛋白，减少游离脂肪酸释放，从而降低 TG 合成，长期使用可能引发肝功能异常、血尿酸升高等问题；胆汁酸螯合剂可与胆汁酸结合，促使肝脏将胆固醇转化为胆汁酸，达到降低胆固醇的目的，然而会引发胃肠道不适[7]，这些药物在调节血脂水平方面已获得验证，但其使用伴随肝肾毒性和耐药性风险，限制了长期疗效[8]。因此，开发新型治疗靶点、探索更安全有效的治疗策略，已成为当前高脂血症研究领域的重要方向。

中药因其疗效稳定、不良反应少而受到广泛关注[9]。与针对单一靶点的化学药不同，中药通过多成分、多通路、多靶点的协同作用机制，可能在增效和减少不良反应方面具有独特优势。这种多维度的作用模式为高脂血症的治疗提供了新的研究思路[10-11]。中医理论中，高脂血症的产生归因于机体阴盛阳虚，进而引发湿邪凝滞，湿邪留滞于脏腑经脉，长此以往形成痰脂而发病[12]。保利尔胶囊是由广枣、丹参、肉豆蔻子、红花、三七、木香等组成的中药复方，具有行气活血、化瘀解滞、升清降浊等功效[13]。研究表明，保利尔胶囊在调节脂质代谢、调节血脂和降低胆固醇方面表现出显著潜力[14]。目前，该胶囊已应用于临床，常与其他药物联合使用，以提高疗效[15]。然而，其在高脂血症治疗中的具体作用机制尚不明晰，课题组前期采用代谢组学研究表明，保利尔胶囊可通过调节脂质相关通路发挥治疗作用。

脂质组学是一门新兴学科，专注于解析生物体系中脂质成分的组成、结构、功能及其代谢动态，涵盖众多酶类、转运蛋白及细胞内信号通路的调控网络[16]。利用脂质组学技术，可精准识别体内脂质成分的变化，从而深入探讨保利尔胶囊在高脂血症治疗中的调控机制。高脂血症的发生主要源于脂质代谢失衡，而脂质组学能够帮助解析这一过程的关键环节，提供具体的分子依据。因此，从脂质组学角度探讨保利尔胶囊的作用机制，不仅有助于揭示高脂血症的代谢驱动因素，深化对其发病机制的理解，同时为优化治疗方案和识别疗效标志物提供科学依据。

本研究采用超高效液相色谱-串联质谱（UHPLC-Q-TOF-MS/MS）技术，利用脂质组学方法深入探讨保利尔胶囊在调节脂质代谢和改善血脂水平方面的具体机制，为疾病的诊断、预防和治疗提供科学依据。

1 材料

1.1 药品与主要试剂

保利尔胶囊（批号 2208027）购自内蒙古蒙药股份有限公司；高脂饲料（D12451）购自小黍有泰（北京）生物科技有限公司；普通饲料购自于斯贝福（北京）生物技术有限公司；色谱纯甲醇（质量分数≥99.9%、批号 WXBF2013V）、色谱纯乙腈（质量分数≥99.9%、批号 WXBF2341V）、色谱纯异丙醇（质量分数 99.9%、批号 WXBF1802V）购自美国 Merck 公司；二氯甲烷（质量分数≥99.5%、批号 1611001YT）购自美国 Merck 公司；纯净水（批号 121636ZJ）购自杭州娃哈哈集团有限公司。

1.2 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 ℃）、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。所有动物研究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。

1.3 主要仪器

Nexera 系列超高效液相色谱仪（日本 SHIMADZU 公司）；Triple TOF 6600TM 型飞行时间质谱仪（美国 SCIEX 公司）；Centrifuge 5810 R 多功能台式离心机（德国 Eppendorf 公司）；基本型涡旋振荡器（美国 Thermo Scientific 公司）；DTC-15 型超声清洗机（鼎泰生化科技设备制造有限公司）；

MINI-10K+C 迷你离心机（杭州米欧仪器公司）、MS105DU 微量天平（赛多利斯科学仪器公司）；MTN-2800W 氮吹仪（奥特赛恩斯仪器有限公司）；50 L 高纯氮气［空气化工产品（天津）有限公司、N_2≥99.999%］、10 mL 玻璃离心管（天津百赛斯生物科技有限公司）；WITEG 加长型巴斯德玻璃吸管（德国 Witeg 公司）；乳胶吸头（适用于巴斯德玻璃移液管；上海安谱实验科技股份有限公司）。

2　方法

2.1　动物造模与给药

SD 雄性大鼠 50 只，随机分为 5 组，分为对照组，高脂血症模型组，保利尔胶囊低、中、高剂量组（270、810、2 430 mg·kg^{-1}，分别相当于 1/3 及 1、3 倍临床等效剂量），每组 10 只。对照组给予普通饲料喂养，其他组给予高脂饲料喂养。4 周后 ig 给药，所有组别连续给药 8 周后，腹主动脉采血，用于脂质组学分析。

2.2　血浆样本处理

脂质提取采用二氯甲烷提取法，实验过程中均使用玻璃离心管及玻璃移液管。脂质提取过程如下：将 100 μL 血浆样本置于 10 mL 玻璃离心管中，加入 900 μL 纯净水并涡旋混合 30 s；加入 2 mL 甲醇和 0.9 mL 二氯甲烷，轻轻晃动 10 s 后静置 30 min；再加入 1 mL 甲醇和 0.9 mL 二氯甲烷，轻轻晃动 10 s，出现分层，上层为水相，下层为有机相；离心 10 min，转速 1 500 r·min^{-1}，收集下层有机相液体并转移至另一干净玻璃离心管中，继续在上层加入 1.8 mL 二氯甲烷，1 500 r·min^{-1} 离心 10 min，收集下层有机相液体至玻璃离心管中并与前述液体混合，混合液在氮气下吹干后，用 0.1 mL 二氯甲烷-甲醇（体积比 1∶1）含 5 mmol·L^{-1} 乙酸铵溶剂复溶，4 ℃、12 000 r·min^{-1} 离心 30 min，最终将样品转移至进样瓶中进行脂质检测。

质控（QC）样本的制备：样本复溶后，从每个样本各取 5 μL 混合后制备 QC 样本。在样本数据采集过程中，每 10 个样本插入 1 个 QC 样本，以评估仪器的性能稳定性和采集方法的重复性。

2.3　色谱条件

色谱柱为 Agilent Eclipse Plus C_{18}（100 mm×2.1 mm，3.5 μm）色谱柱，流动相 A 相为甲醇-乙腈-水（体积比 1∶1∶1）和 5 mmol·L^{-1} 乙酸铵，B 相为异丙醇和 5 mmol·L^{-1} 乙酸铵；柱温 30 ℃；体积流量 0.3 mL·min^{-1}；进样体积 1 μL，流动相洗脱梯度程序如表 1 所示。

表 1　流动相梯度洗脱条件

Table 1　Gradient elution program

时间/min	A/%	B/%
2	80	20
3	60	40
5	40	60
15	2	98
20	2	98
22	80	20
30	80	20

2.4　质谱条件

采用 ESI 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 500 ℃；去簇电压 80 V；碰撞能量 40 V；碰撞能量叠加 20 V；气帘气压力 241.32 kPa（35 psi）；雾化器（GS1）和辅助气（GS2）均为 379.25 kPa（55 psi）。采用 DDA 模式进行二级数据采集，每个扫描周期包含一次 TOF-MS 扫描和 12 次 MS/MS 扫描。TOF-MS 的质量范围为 *m*/*z* 100～1 500，MS /MS 的质量范围为 *m*/*z* 50～1 500。

2.5　脂质组学数据处理分析

脂质组学数据的处理与分析使用 MExplorer Uitime 软件（大联达硕）和 MetaboAnalyst（https://www.metaboanalyst.ca/）网站。数据处理包括质谱原始数据文件的预处理，主要涉及峰提取、峰检测、去噪、质量校准和峰对齐等步骤。随后，基于预处理后的质谱数据进行化合物特征的提取，利用 Lipidblast、MsDial 等开源软件对脂质化合物进行鉴定和注释。为了揭示样本之间的关系和差异性，采用了无监督的主成分分析（PCA）和有监督的正交偏最小二乘法判别分析（OPLS-DA）进行降维分析，以处理多维质谱数据。差异代谢物的筛选基于 OPLS-DA 模型中的变量重要性值（VIP）和差异倍数值（FC），并进一步通过 MetaboAnalyst 的京都基因与基因组百科全书（KEGG）通路富集分析进行功能注释。具体参数设置如下：

（1）峰提取：基本参数包括最小峰宽 6 s、最大峰宽 60 s、最小强度大于 100、每个色谱峰至少包含 3 个扫描点以及半峰宽度不小于 15 s。根据数据实际情况对以上参数进行适当调整，对正负离子模式下采集的原始数据进行峰提取。

（2）校正：利用 QC 样本对数据进行信号漂移校正，同时排除未在 QC 样本中检测到的色谱峰。

（3）脂质注释：首先进行二级质谱数据的去噪，筛除信号强度低于 2 倍噪声水平的弱信号以减少数据处理时噪声干扰。接着对二级谱图进行去重，设定时间范围为±5 s，质荷比范围为±0.005，去除重复谱图。最后进行定性分析，结合一级和二级碎片信息，通过数据库进行鉴定，一级质荷比误差设定为 1.0×10^{-5}，二级质荷比误差设定为 2.0×10^{-5}，以保证结果匹配准确度，使用的数据库包括 HMDB、Metlin、MsDial 和 Lipidblast 等。

3 结果

3.1 PCA 和 OPLS-DA 评价各组样本差异性

采用 UHPLC-Q-TOF-MS 技术进行非靶向脂质组学分析，为观察对照组、模型组与保利尔胶囊高剂量组的分布趋势，采用 PCA 对脂质组学数据进行分析。PCA 模型的得分图结果如图 1 所示，QC 样本在图中显著聚集，表明仪器的运行稳定且数据可靠。同时 PCA 结果显示对照组、模型组与保利尔胶囊高剂量组样本分别聚集，这 3 组之间的主成分得到了有效的分离，证明组间代谢物存在显著差异。同时观察 3 组之间趋势，模型组有明显区别于对照组的趋势，验证造模成功可靠；与模型组相比，保利尔胶囊高剂量组有向对照组回调的趋势，证明保利尔胶囊高剂量组治疗有效。

OPLS-DA 模型进一步揭示了显著的组间聚类现象，表明样本组之间存在明显差异。各组血浆脂质组数据 OPLS-DA 得分及模型验证如图 2。整合正负 2 种模式，模型具体参数如下：模型组和对照组的 R^2_Y=0.99，Q^2_Y=0.96；保利尔胶囊高剂量组和模型组的 R^2_Y=0.95，Q^2_Y=0.85。200 次随机置换验证的结果显示，模型具有良好的判别能力，没有过度拟合。通过内部交叉验证，Q^2_Y 越接近 1，可预测性越强，证明模型更可靠；R^2_Y越接近于 1，证明两组间差异越大，数据具有更可靠的信息，拟合效果越好。结果表明，所建立的 OPLS-DA 模型具有良好的判别能力。

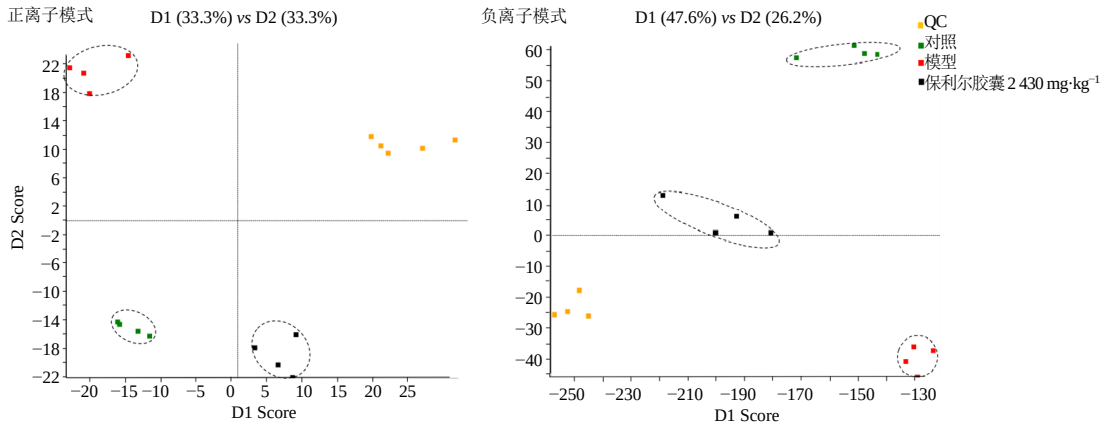


图 1 血浆脂质组数据 PCA 得分图

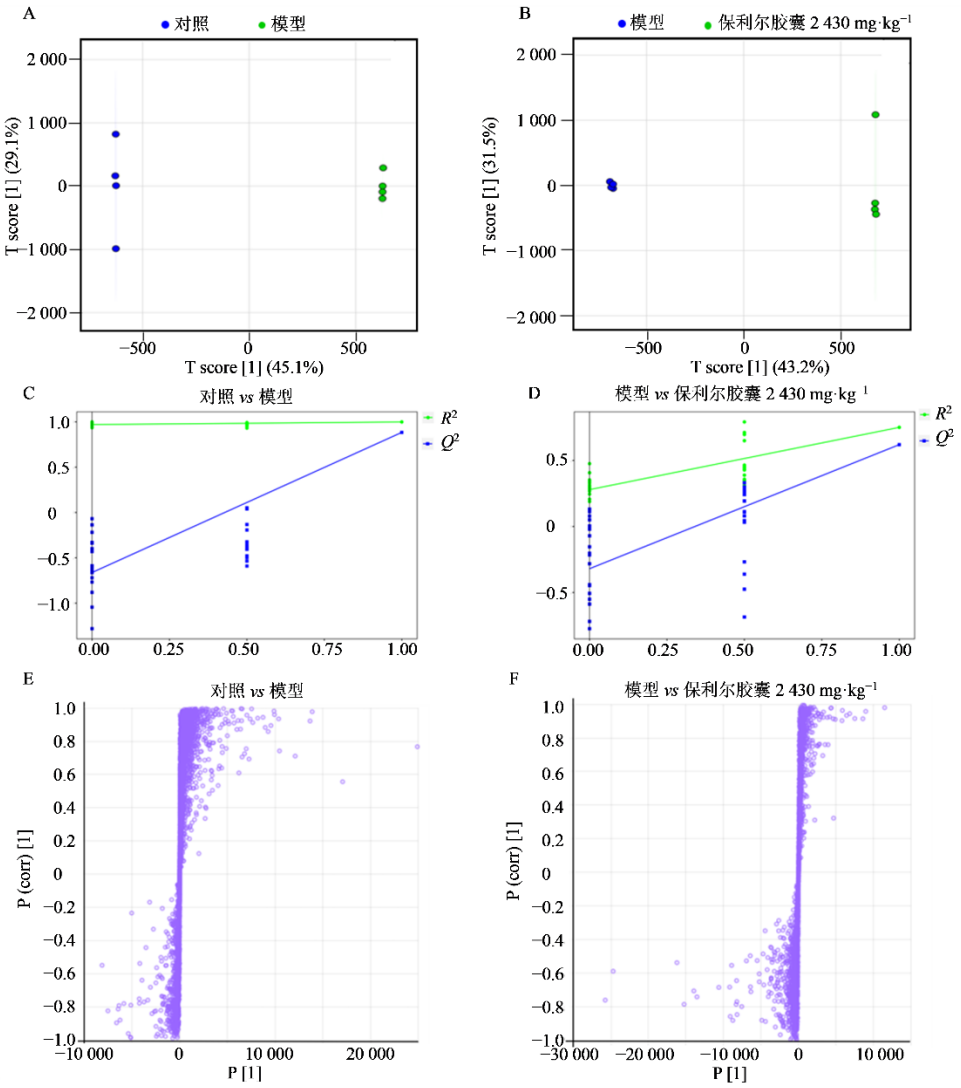
Fig. 1 Plasma lipid group data PCA score plot

3.2 差异脂质表达分析

为筛选出差异脂质成分，基于 VIP＞1.0、差异倍数（FC）≥1.5 或 FC≤0.67 以及 P＜0.05 的标准，对对照组、模型组和模型组、保利尔胶囊高剂量组进行脂质注释并比较，对照组、模型组筛选出 215 个差异代谢物，162 个上调，53 个下调；保利尔胶囊高剂量组筛选出 140 个差异代谢物，48 个上调，92 个下调，得到脂质差异火山图，如图 3。为进一步筛选出与治疗高脂血症相关的差异脂质，对对照组、模型组和保利尔胶囊高剂量组 3 组样本的数据进行脂质注释，整合正、负离子 2 种模式，筛选出 34 种差异脂质，20 个上调，14 个下调，具体差异物代谢如表 2 所示。相较于模型组，这些差异脂质在保利尔胶囊高剂量组中表现出向对照组回调的趋势。这些差异脂质主要包括：TG 亚类 14 种，神经酰胺（SM）亚类 5 种，磷脂酰肌醇（PI）亚类 1 种，磷脂酰胆碱（PC）亚类 5 种，二酸甘油酯（DG）亚类 1 种，溶血磷脂酰胆碱（LPC）亚类 1 种，胆甾烷醇（epicoprostanol）亚类 1 种，脂肪酸类 6 种。TG 在差异脂质中占比较高，为主要差异脂质，以上 34 种差异脂质可能是保利尔胶囊在治疗高脂血症中的关键血浆代谢标志物。

3.3 通路分析

通过热图较为直观地展示出对照组与模型组间差异脂质的表达水平，如图 4 所示，结果显示差异脂质主要包括 PC、DG、TG 类脂质分子。对差异



A、B-OPLS-DA 分析得分图；C、D-OPLS-DA 置换检验得分图；E、F-S-plot 荷载图。

A, B-OPLS-DA analysis score chart; C, D-OPLS-DA permutation test score chart; E, F-S-plot loading plots.

图 2　血浆脂质组数据 OPLS-DA 得分及模型验证图

Fig. 2　OPLS-DA scores and model validation charts of plasma lipid group data

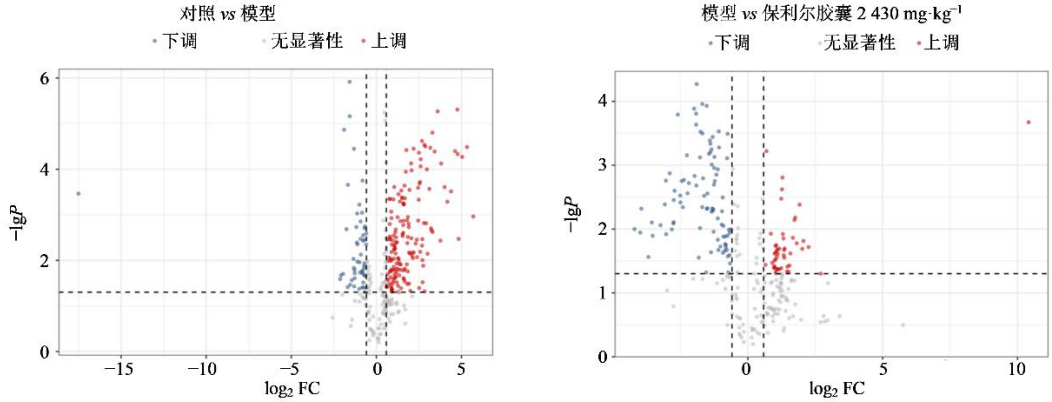


图 3　差异脂质火山图

Fig. 3　Differential lipid volcano map

表 2 各组脂质差异代谢物

Table 2 Lipid differential metabolites in groups

差异代谢物	分子式	t_R/min	*m*/*z*	检出模式	对照 *vs* 模型			BLEC-H *vs* 模型		
					VIP	log_2FC	趋势	VIP	log_2FC	趋势
PC(P-18:1(11*Z*)/18:3(9*Z*,12*Z*,15*Z*))	$C_{44}H_{80}NO_7P$	11.015 4	764.560	POS、NEG	1.39	0.65	↑	1.65	1.07	↑
SM 28:2;2O/12:0	$C_{45}H_{89}N_2O_6P$	12.548 4	843.660	POS、NEG	1.33	0.87	↑	1.36	1.04	↑
PC 17:1_20:3	$C_{45}H_{82}NO_8P$	11.659 7	854.592	POS、NEG	2.69	2.19	↑	1.20	1.03	↑
alpha-eleostearic acid	$C_{18}H_{30}O_2$	3.361 9	277.218	NEG	5.77	1.92	↑	5.34	2.02	↑
10*E*,12*Z*-octadecadienoic acid	$C_{18}H_{32}O_2$	4.922 4	279.234	NEG	18.62	1.13	↑	9.70	1.32	↑
6-octadecenoic acid	$C_{18}H_{34}O_2$	4.938 1	281.240	NEG	2.08	1.20	↑	2.08	1.30	↑
adrenic acid	$C_{22}H_{36}O_2$	7.127 7	331.264	NEG	1.93	1.27	↑	1.76	1.33	↑
phosphatidylcholine lyso 16:0	$C_{24}H_{50}NO_7P$	5.872 3	554.346	NEG	8.77	0.85	↑	10.18	1.24	↑
FAHFA 36:3	$C_{36}H_{64}O_4$	4.922 5	559.472	NEG	1.65	2.51	↑	1.63	2.71	↑
DG(11D3/11D3/0:0)	$C_{43}H_{72}O_7$	12.074 3	699.519	NEG	2.64	2.70	↑	1.05	1.11	↑
SM 18:1;2O/16:0	$C_{39}H_{79}N_2O_6P$	11.004 5	747.565	NEG	1.23	0.79	↑	1.15	0.85	↑
PC O-16:0_20:4	$C_{44}H_{82}NO_7P$	11.813 9	826.597	NEG	1.59	1.14	↑	1.61	1.29	↑
PC(O-22:1(13*Z*)/20:4(8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*))	$C_{50}H_{92}NO_7P$	13.232 5	848.651	NEG	1.00	0.76	↑	1.06	0.97	↑
SM 29:2;2O/13:0	$C_{47}H_{93}N_2O_6P$	13.189 3	857.676	NEG	1.51	1.02	↑	1.32	0.99	↑
SM 37:3;2O/5:0	$C_{47}H_{91}N_2O_6P$	12.646 6	869.676	NEG	2.02	0.72	↑	2.41	1.10	↑
SM 30:1;2O/12:0	$C_{47}H_{95}N_2O_6P$	14.004 8	873.708	NEG	5.36	1.02	↑	4.85	1.04	↑
PI(18:0/20:3)	$C_{47}H_{84}O_{13}P$	10.160 5	887.559	NEG	2.37	1.08	↑	2.18	1.16	↑
TG(18:2/18:2/18:3)	$C_{57}H_{100}NO_6$	16.170 0	894.750	POS	3.11	2.68	↑	2.11	2.06	↑
TG(16:1/18:1/20:4)	$C_{57}H_{102}NO_6$	16.529 3	896.769	POS	4.18	1.35	↑	3.82	1.35	↑
TG 16:0_18:2_20:5	$C_{57}H_{96}O_6$	16.167 1	899.707	POS	1.72	1.98	↑	1.43	1.81	↑
epicoprostanol	$C_{27}H_{48}O$	18.107 8	371.355	POS	1.48	−1.12	↓	1.57	−1.77	↓
1,2-dioleoyl-rac-glycerol	$C_{39}H_{72}O_5$	13.193 1	638.569	POS	1.79	−1.11	↓	1.74	−1.23	↓
PC(18:1(9*Z*)/P-16:0)	$C_{42}H_{82}NO_7P$	11.931 3	744.568	POS	1.24	−1.76	↓	1.03	−1.32	↓
TG(16:0/16:0/16:1(9*Z*))[iso3]	$C_{51}H_{96}O_6$	17.019 1	822.750	POS	1.66	−1.01	↓	2.2	−2.75	↓
TG 14:0_15:0_19:2	$C_{51}H_{94}O_6$	16.618 0	825.691	POS	1.05	−1.34	↓	1.16	−2.37	↓
TG 16:1_18:0_18:0	$C_{55}H_{104}O_6$	17.936 7	878.812	POS	4.90	−2.12	↓	5.17	−3.99	↓
TG(16:0/18:0/18:0)	$C_{55}H_{110}NO_6$	17.928 8	880.822	POS	1.99	−1.96	↓	2.11	−3.56	↓
TG 13:0_18:0_21:1	$C_{55}H_{104}O_6$	17.932 7	883.769	POS	2.73	−1.68	↓	3.07	−3.53	↓
TG 10:0_18:0_24:0	$C_{55}H_{106}O_6$	17.932 4	885.775	POS	1.04	−1.28	↓	1.25	−3.08	↓
TG(18:0/18:1/18:2)	$C_{57}H_{108}NO_6$	17.650 3	902.816	POS	6.12	−1.15	↓	6.42	−1.66	↓
TG(16:0/18:1/20:1)	$C_{57}H_{110}NO_6$	17.984 0	904.830	POS	4.36	−1.54	↓	4.98	−3.24	↓
TG(14:1(9*Z*)/18:0/22:0)[iso6]	$C_{57}H_{108}O_6$	17.993 4	906.837	POS	1.66	−1.28	↓	1.95	−2.72	↓
TG 14:0_18:1_22:1	$C_{57}H_{106}O_6$	18.007 8	909.787	POS	2.77	−1.30	↓	3.27	−2.76	↓
TG 16:0_18:1_20:0	$C_{57}H_{108}O_6$	18.330 7	911.800	POS	1.37	−1.44	↓	1.64	−3.95	↓

POS-正离子模式；NEG-负离子模式；↑-含量上升；↓-含量下降；BLEC-H-保利尔胶囊高剂量组。

POS-positive ion mode; NEG-negative ion mode; ↑-content increases; ↓-content decreases; BLEC-H-Baolier Capsule high dose group.

脂质进行 KEGG 富集分析的结果表明，这些差异脂质主要涉及以下代谢通路：甘油磷脂代谢、肌醇磷酸代谢、亚油酸代谢、α-亚麻酸代谢和甘油酯代谢。这些通路的富集分析揭示了保利尔胶囊在治疗高脂血症过程中可能通过调控这些代谢途径发挥作用。

脂质组学富集的代谢通路结果表明，高脂饮食诱导的病理变化主要涉及甘油磷脂代谢、花生四烯

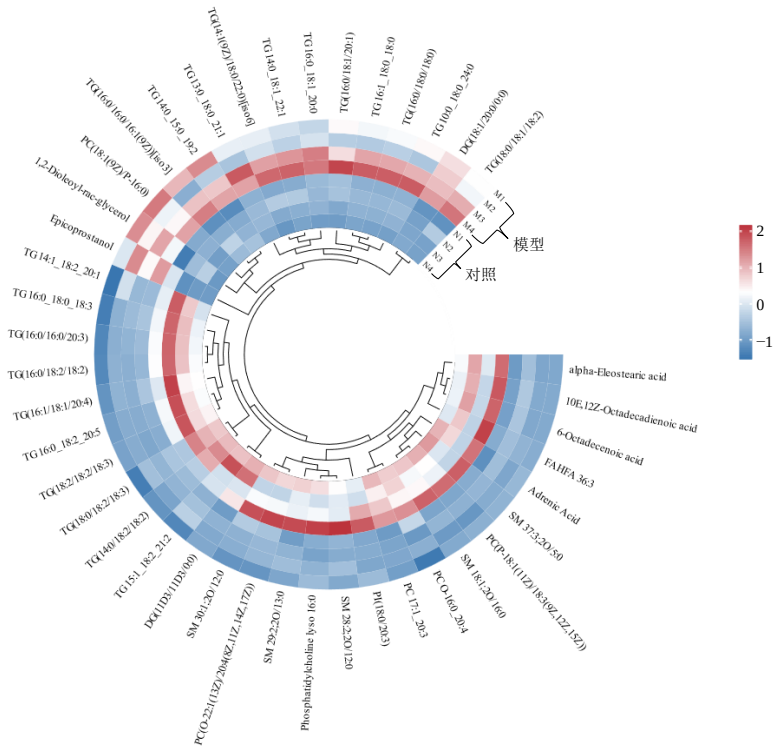
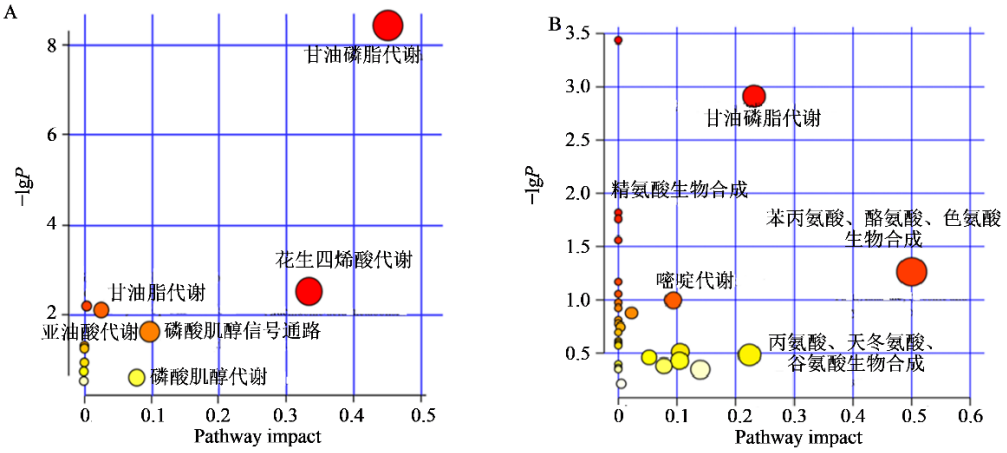


图 4　血浆差异脂质代谢物环状热图

Fig. 4　Plasma differential lipid metabolites ring heat map

酸代谢、磷脂酰肌醇信号系统及甘油酯代谢等途径（图 5-A），其中甘油磷脂代谢途径的影响尤为显著。同样在代谢组学结果（图 5-B）中，甘油磷脂代谢途径影响很大。在保利尔胶囊治疗高脂血症过程中主要涉及甘油磷脂代谢、肌醇磷酸代谢、亚油酸代谢、α-亚麻酸代谢以及甘油酯代谢等代谢通路（图 6）。甘油磷脂代谢通路如图 7 所示，磷脂酰胆碱和磷脂酰-*D*-肌醇起到了关键作用。在保利尔胶囊治疗高脂血症中，甘油磷脂代谢通路差异代谢物的表达如图 8 所示，保利尔胶囊高剂量组的 PI(18:0/20:3)、PC(P-18:1/18:3)、PC(17:1_20:3)、PC(O-22:1/20:4)较模型组显著上调，趋于对照组水平；保利尔胶囊高剂量组的 PC(18:1/P-16:0)较模型组显著下调，趋于对照组水平。



A-脂质组学富集通路；B-代谢及脂质富集通路。

A-lipidomics enrichment pathway; B-metabolism and lipid enrichment pathways.

图 5　高脂饮食诱导高脂血症的作用机制

Fig. 5　Mechanism of action of high-fat diet induced hyperlipidemia

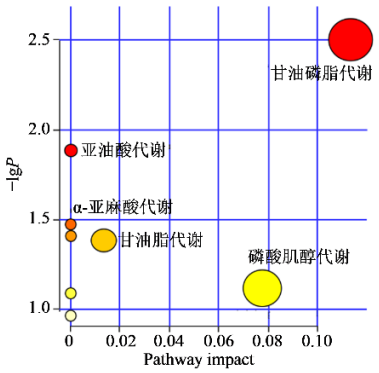


图 6 血浆脂质组学高脂血症治疗通路

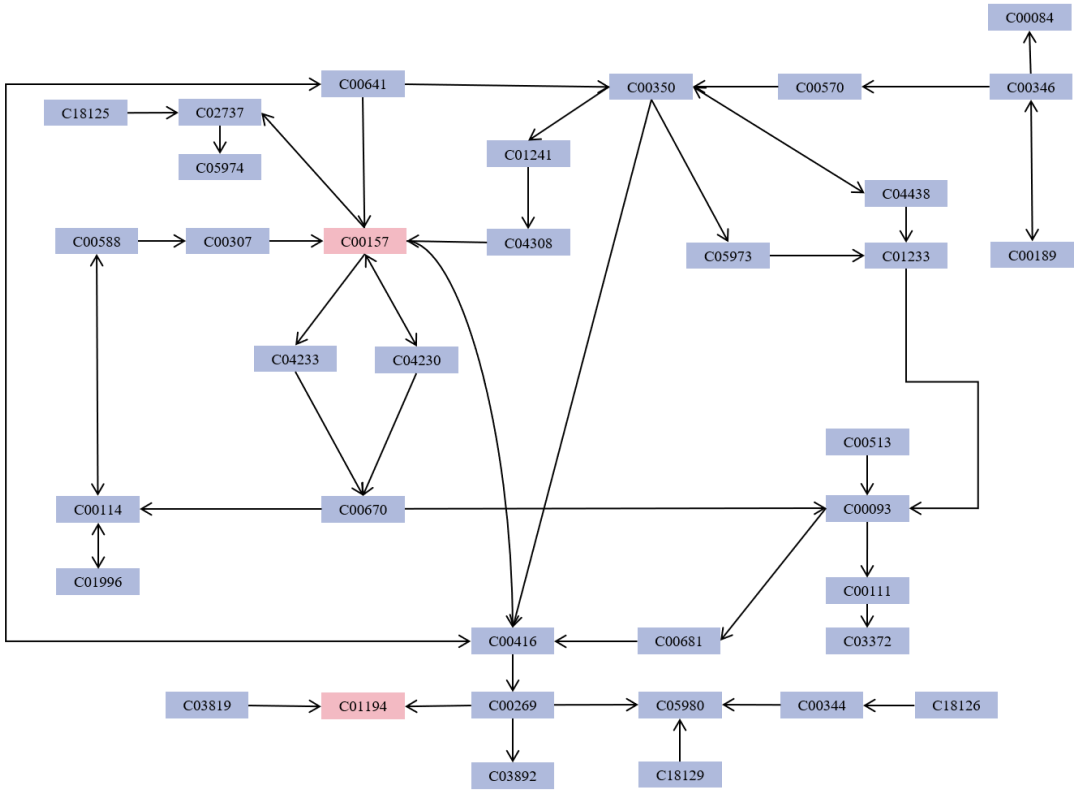
Fig. 6 Plasma lipidomics hyperlipidemia treatment pathway

4 讨论

4.1 高脂饮食诱导高脂血症的发病机制与代谢通路

高脂饮食诱导的高脂血症是一种复杂的代谢性疾病，其发病机制与多条关键脂质代谢通路密切相关。本研究运用脂质组学分析，探讨高脂饮食条件下脂质代谢的特征性变化，及其对高脂血症病理发展的潜在作用。本研究通过对模型组和对照组血浆进行脂质组学差异代谢物分析，以揭示高脂血症的发病机制。

根据脂质组学分析结果，如图 5，在甘油磷脂代谢途径中，PC 和 PI 发挥关键作用。PC 作为血浆



00350-磷脂酰乙醇胺；C00157-磷脂酰胆碱；C00111-磷酸甘油酮；C04230-1-酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱；C00307-胞苷-5′-二磷酸胆碱；C00641-1,2-二酰基-sn-甘油；C00588-磷酸胆碱；C00114-胆碱；C00084-乙酰胆碱；C00346-磷酸乙醇胺；C00189-乙醇胺；C00416-磷酸盐；C02737-磷脂酰丝氨酸；C00681-1-酰基-sn-甘油 3-磷酸；C00269-胞苷二磷酸二酰基甘油；C00093-sn-甘油 3-磷酸；C00670-sn-甘油-3-磷酸胆碱；C00570-胞苷二磷酸乙醇胺； C04438-1-酰基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺； C05973-2-酰基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺；C04233-2-酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱；C00513-胞苷二磷酸甘油；C04308-磷脂酰-*N*-二甲基乙醇胺；C01233-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺；C01241-磷脂酰-*N*-甲基乙醇胺；C00344-磷脂酰甘油；C03819-1-酰基甘油磷酸肌醇；C18129-单溶心磷脂；C18126-1-酰基-sn-甘油-3-磷酸甘油；C18125: 1-酰基-sn-甘油-3-磷酸丝氨酸；C03372-磷酸酰甘油；C05974-2-酰基-sn-甘油-3-磷酸丝氨酸；C01194-1-磷脂酰-*D*-肌醇； C03892-磷脂酰甘油磷酯；C05980-心磷脂；C00084-乙醛。

00350-phosphatidylethanolamine; C00157-phosphatidylcholine; C00111-glycerone phosphate; C04230-1-acyl-sn-glycero-3-phosphocholine; C00307-CDP-choline; C00641-1,2-diacyl-sn-glycerol; C00588-choline phosphate; C00114-choline; C00084-acetylcholine; C00346-ethanolamine phosphate; C00189-ethanolamine; C00416-phosphatidate; C02737-phosphatidylserine; C00681-1-acyl-sn-glycerol 3-phosphate; C00269-CDP-diacylglycerol; C00093-sn-glycerol 3-phosphate; C00670-sn-glycero-3-phosphocholine; C00570-CDP-ethanolamine; C04438-1-acyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine; C05973-2-acyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine; C04233-2-acyl-sn-glycero-3-phosphocholine; C00513-CDP-glycerol; C04308-phosphatidyl-*N*-dimethylethanolamine; C01233-sn-glycero-3-phosphoethanolamine; C01241-phosphatidyl-*N*-methylethanolamine; C00344-phosphatidylglycerol; C03819-1-acylglycerophosphoinositol; C18129-monolysocardiolipin; C18126-1-acyl-sn-glycero-3-phosphoglycerol; C18125-1-acyl-sn-glycero-3-phosphoserine; C03372-acylglycerone phosphate; C05974-2-acyl-sn-glycero-3-phosphoserine; C01194-1-phosphatidyl-*D*-myo-inositol; C03892-phosphatidylglycerophosphate; C05980-cardiolipin; C00084-acetaldehyde

图 7 甘油磷脂代谢通路

Fig. 7 Glycerol phospholipid metabolism pathway

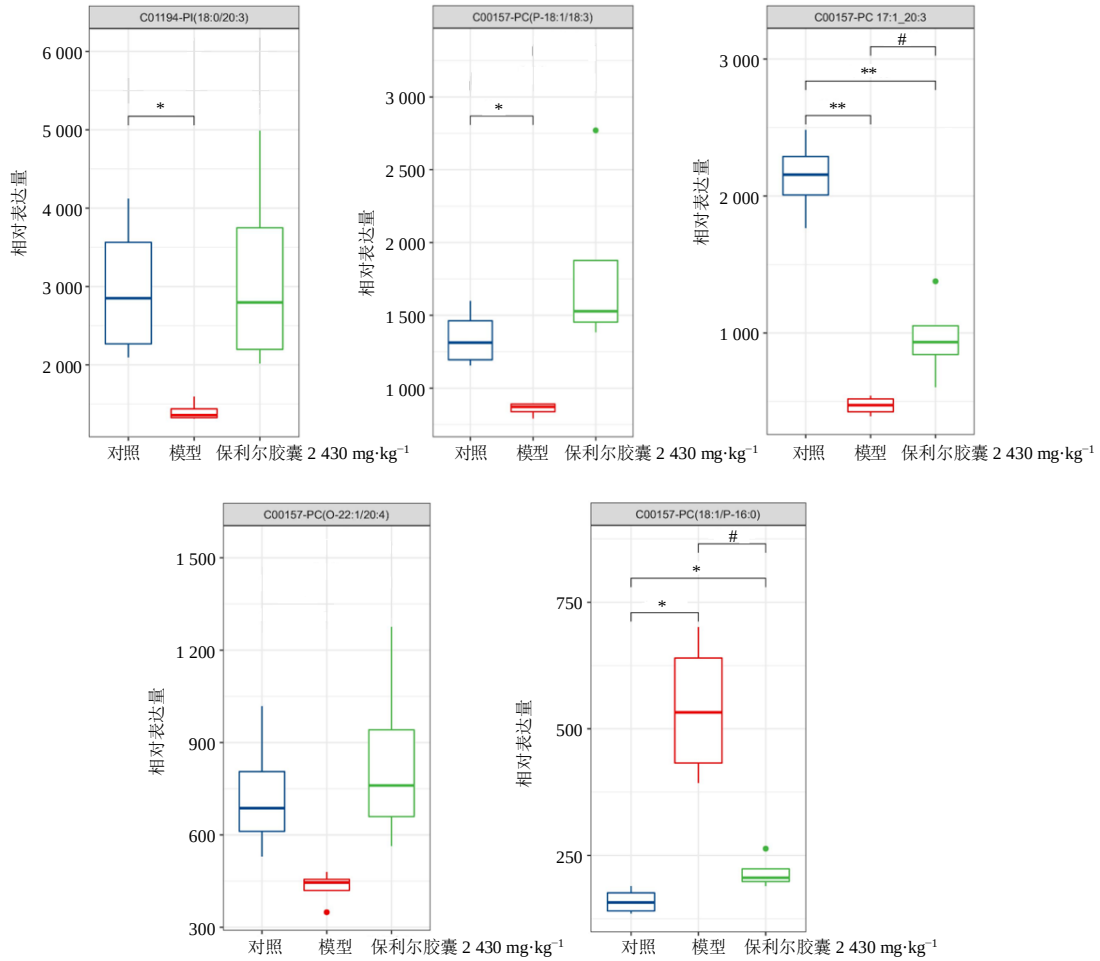


图 8　甘油磷脂代谢通路中差异代谢物的表达

Fig. 8　Expression of differential metabolites in glycerol phospholipid metabolism pathway

中的常见磷脂，能够促进肝脏脂质代谢、减少脂质积累、改善高脂血症相关的代谢紊乱和炎症反应，从而降低动脉粥样硬化风险[17]。PI 在细胞膜信号传导和脂质代谢调节中发挥着重要作用，促进高密度脂蛋白（HDL）逆向转运胆固醇，加速胆固醇通过肝脏、胆汁及粪便的代谢清除[18]。与对照组相比，模型组中有 33 种 PC 和 4 种 PI 的含量下调。揭示 PC 和 PI 的缺乏可能导致脂质代谢紊乱，从而增加动脉粥样硬化和脂肪肝风险。此外 PC 和 PI 在其他脂质代谢通路（如花生四烯酸代谢、糖基磷脂酰肌醇锚定生物合成等）中也发挥着重要作用，进一步凸显了其在脂质代谢中的核心地位。

脂质组学主要聚焦于非水溶性化合物的分析，而代谢组学则主要关注如氨基酸、糖类和有机酸等亲水性化合物，两者结合能够为代谢机制提供更全面的视角。本研究还从代谢组学角度进一步分析了高脂饮食对氨基酸[19]及能量代谢[20-21]的影响，发现其可能通过甘油磷脂代谢、氨基酸代谢（如苯丙氨酸[22-23]、天冬氨酸）等途径诱发高脂血症[24]。这些结果为深入理解高脂饮食引发的氧化应激和代谢紊乱机制提供了重要线索，同时也进一步证实了甘油磷脂代谢在高脂血症发病中的核心作用。

综合脂质组学和代谢组学结果，本研究明确指出甘油磷脂代谢与高脂饮食诱导的高脂血症关系最为密切，为高脂血症的治疗提供了重要参考。脂质组学与代谢组学的结合在代谢研究中具有显著的互补性，为深入探究高脂血症的发病机制提供了新的研究视角。未来研究可进一步深入探讨 PC 和 PI 含量下调的具体机制，以及氨基酸代谢通路在高脂血症中的确切作用，以更好地指导高脂血症的治疗和预防。

4.2　深度揭示保利尔胶囊治疗高脂血症的作用机制

脂质组学分析结果表明，保利尔胶囊在治疗高

脂血症过程中（图 6），甘油磷脂通路的影响最为显著。前期代谢组学结果表明相关代谢通路包括甘油磷脂代谢、亚油酸代谢、花生四烯酸代谢和精氨酸代谢。脂质组学的发现与前期的血浆代谢组学研究结果存在部分重叠，进一步证实了甘油磷脂代谢和亚油酸代谢是保利尔胶囊治疗高脂血症的主要作用途径。

在甘油磷脂代谢通路中（图 7），3-磷酸甘油在转酰酶和磷酸酶的作用下可转化为 DG。DG 既能够直接与胞磷胆碱（CDP-choline）反应生成 PC，又能在胞嘧啶核苷三磷酸（CTP）参与下转化为胞苷二磷酸甘油二酯（CDP-DG），随后在合成酶的作用下，与丝氨酸、肌醇和磷脂酰甘油反应，进而生成磷脂酰丝氨酸（PS）、PI 和心磷脂（CL）。本研究发现，在高脂饮食诱导的高脂血症中，甘油磷脂通路的 PI、PC 物质含量变化显著，与对照组相比，其中模型组 PI（18:0/20:3）含量降低，保利尔胶囊高剂量组含量较高（如图 4-5 A）；模型组的 PC（P-18:1（11*Z*)/18:3(9*Z*,12*Z*,15*Z*)）、PC(17:1_20:3)、PC(O-22:1(13*Z*)/20:4(8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*))含量明显降低，保利尔胶囊高剂量组含量较高；模型组的 PC(18:1(9*Z*)/P-16:0)含量显著升高，保利尔胶囊高剂量组含量较低。通过对 3 组进行差异代谢物富集分析，结果显示经保利尔胶囊治疗后，模型组的 PC 和 PI 的含量显著改变，逐渐向对照组靠近（如图 8）。这一变化趋势与前期代谢组学研究中 PC 含量的变化趋势一致[24]，进一步确认了 PC 在保利尔胶囊治疗高脂血症的重要作用，表明其可能是极为重要的生物标志物。同时，脂质组学还揭示了 PI 作为新的关键差异代谢物，极有可能成为治疗机制中的新潜在生物标志物。

在亚油酸代谢方面，亚油酸在脂氧合酶（LOX）或环氧合酶（COX）的催化作用下转化为花生四烯酸[25-26]，后者可以调节磷脂酰胆碱合成酶的活性，从而促进 PC 的生成[27-29]。在本研究中，高脂血症大鼠经保利尔胶囊治疗后，PC（P-18:1(11*Z*)/18:3(9*Z*,12*Z*,15*Z*)）、PC(17:1_20:3)、PC(O-22:1(13*Z*)/20:4(8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*))、PC(18:1(9*Z*)/P-16:0)物质的含量显著回调至对照组水平，进一步确认了 PC 在保利尔胶囊治疗高脂血症中的重要作用。

在甘油酯代谢方面，TG 在血浆中主要以极低密度脂蛋白（VLDL）和乳糜微粒（CM）2 种形式存在[30]。TG 含量反映了富含 TG 的脂蛋白（TRL）的水平[31]，而 TRL 水平的升高会导致脂质累积，促进动脉粥样硬化，并与冠状动脉、颈动脉疾病的发生与发展密切相关[32-33]。在本研究中，与模型组相比，保利尔胶囊高剂量组的 TG(16:0/16:0/16:1(9*Z*))、TG(14:0_15:0_19:2)、TG(16:1_18:0_18:0)、TG (16:0/18:0/18:0)、TG(13:0_18:0_21:1)、TG (10:0_18:0_24:0)、TG(18:0/18:1/18:2)、TG (16:0/18:1/20:1)、TG (14:1(9*Z*)/18:0/22:0)、TG(14:0_18:1_22:1)、TG(16:0_18:1_20:0) 含量显著下调，TG(18:2/18:2/18:3)、TG(16:1/18:1/20:4)、TG(16:0_18:2_20:5)含量明显上调，证实了保利尔胶囊通过调节甘油酯途径降低多数 TG 水平，从而缓解高脂血症症状。

综上所述，本研究确认了 PC 和 PI 作为高脂血症的潜在生物标志物，揭示了其在疾病发病机制及治疗过程中的重要作用。结果显示，高脂饮食诱导的高脂血症主要通过甘油磷脂代谢这一关键通路实现，而保利尔胶囊的治疗效果则主要通过调节甘油磷脂代谢和亚油酸代谢等相关途径来发挥。此外，本研究为保利尔胶囊在高脂血症治疗中的潜在调脂机制提供了实证依据和数据支持，深化了对其作用机制的理解，并为临床应用奠定了理论基础。

值得注意的是，本研究结合了脂质组学与代谢组学的分析方法，展现了两者联合应用的独特优势。脂质组学不仅验证了代谢组学的研究结果，还为全面理解代谢变化提供了更加丰富的视角，进而有助于深入阐释高脂血症的复杂生物学机制。然而，尽管揭示了 PC 和 PI 含量变化的规律，本研究尚未深入探讨其下调的具体分子机制，且高脂血症的复杂调控网络仍未全面揭示。

未来研究可聚焦 PC 和 PI 含量下调的分子机制，探索基因表达调控、信号通路等方面的作用。此外，结合多组学数据进行更深入的分析，将有助于全面揭示高脂血症的调控网络，为防治高脂血症及保利尔胶囊的临床应用提供更加坚实的理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 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.

[2] Alloubani A, Nimer R, Samara R. Relationship between hyperlipidemia, cardiovascular disease and stroke: A systematic review [J]. Curr Cardiol Rev, 2021, 17(6): e051121189015.

[3] Lu Y, Li S X, Liu Y T, et al. Sex-specific risk factors associated with first acute myocardial infarction in young adults [J]. JAMA Netw Open, 2022, 5(5): e229953.

[4] Wang L L, Liu T, Zhang Q D, et al. Correlation between dietary inflammation and mortality among hyperlipidemics [J]. Lipids Health Dis, 2023, 22(1): 206.

[5] Samantha K. Epidemiology and management of hyperlipidemia [J]. Am J Manag Care, 2017, 23(9 Suppl): S139-S148.

[6] Tummala R, Gupta M, Devanabanda A R, et al. Bempedoic acid and its role in contemporary management of hyperlipidemia in atherosclerosis [J]. Ann Med, 2022, 54(1): 1287-1296.

[7] Pahan K. Lipid-lowering drugs [J]. Cell Mol Life Sci CMLS, 2006, 63(10): 1165-1178.

[8] Zambon A, Zhao X Q, Greg Brown B, et al. Effects of niacin combination therapy with statin or bile acid resin on lipoproteins and cardiovascular disease [J]. Am J Cardiol, 2014, 113(9): 1494-1498.

[9] Xu Q Y, Liu Y H, Zhang Q, et al. Metabolomic analysis of simvastatin and fenofibrate intervention in high-lipid diet-induced hyperlipidemia rats [J]. Acta Pharmacol Sin, 2014, 35(10): 1265-1273.

[10] Liao J Q, Tian J X, Li T F, et al. Xuefuzhuyu Decoction for hyperlipidemia: A systematic review and Meta-analysis of randomized clinical trails [J]. J Tradit Chin Med, 2014, 34(4): 411-418.

[11] Yao H Q, Zhang Z L, Wang J, et al. Efficacy and safety of Yinchenwuling Powder for hyperlipidemia: A systematic review and meta-analysis [J]. J Tradit Chin Med, 2016, 36(2): 135-143.

[12] 田时秋, 李依林, 裴海鸾, 等. 高脂血症发病机制及药物治疗 [J]. 生命的化学, 2022, 42(12): 2237-2247.
Tian S Q, Li Y L, Pei H L, et al. The pathogenesis and drug therapy of hyperlipidemia [J]. Chem Life, 2022, 42(12): 2237-2247.

[13] 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.

[14] 郝钢, 韩峰, 盛惟. 蒙药保利尔胶囊降血脂作用的研究 [J]. 中国民族医药杂志, 2017, 23(10): 61-63.
Hao G, Han F, Sheng W. Study on hypolipidemic effect of Mongolian medicine Baolier Capsule [J]. J Med Pharm Chin Minor, 2017, 23(10): 61-63.

[15] 张旺, 周璇. 保利尔胶囊联合非诺贝特治疗高脂血症的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(12): 3026-3030.
Zhang W, Zhou X. Clinical study on Baolier Capsules combined with fenofibrate in treatment of hyperlipidemia [J]. Drugs Clin, 2023, 38(12): 3026-3030.

[16] 曾迪, 周昌园, 龙健, 等. 基于脂质组学的绞股蓝总苷调血脂作用研究 [J]. 中草药, 2023, 54(4): 1149-1156.
Zeng D, Zhou C Y, Long J, et al. Effect of gypenosides on regulating blood lipid based on lipidomics [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(4): 1149-1156.

[17] 李偲, 卢秉久, 齐兆东, 等. 多烯磷脂酰胆碱对高脂饮食诱导的肥胖小鼠代谢紊乱的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(6): 874-878.
Li C, Lu B J, Qi Z D, et al. Effects of polyene phosphatidylcholine on metabolic disorders of obese mice induced by high fat diet [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2024, 40(6): 874-878.

[18] Burgess J W, Neville T A, Rouillard P, et al. Phosphatidylinositol increases HDL-C levels in humans [J]. J Lipid Res, 2005, 46(2): 350-355.

[19] Xu K M, Saaoud F, Shao Y, et al. Early hyperlipidemia triggers metabolomic reprogramming with increased SAH, increased acetyl-CoA-cholesterol synthesis, and decreased glycolysis [J]. Redox Biol, 2023, 64: 102771.

[20] Wei X, Jia X D, Liu R, et al. Metabolic pathway analysis of hyperuricaemia patients with hyperlipidaemia based on high-throughput mass spectrometry: A case–control study [J]. Lipids Health Dis, 2022, 21(1): 151.

[21] Luo Y, Wang L, Liu X Y, et al. Plasma profiling of amino acids distinguishes acute gout from asymptomatic hyperuricemia [J]. Amino Acids, 2018, 50(11): 1539-1548.

[22] 汪滔, 廖正睿, 杜满, 等. 苯丙酮酸对动物焦虑抑郁行为和运动能力的影响 [J]. 江西农业大学学报, 2019, 41(3): 551-557.
Wang T, Liao Z R, Du M, et al. Effects of phenylpyruvate on anxiety, depression and exercise capacity in C57BL/6J male mice [J]. Acta Agric Univ Jiangxiensis, 2019, 41(3): 551-557.

[23] Rosa A P, Jacques C E D, Moraes T B, et al. Phenylpyruvic acid decreases glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in rat brain [J]. Cell Mol Neurobiol, 2012, 32(7): 1113-1118.

[24] 张旭, 张晨晨, 杨颖, 等. 基于代谢组学研究保利尔胶囊的调血脂作用 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(1): 60-72.
Zhang X, Zhang C C, Yang Y, et al. Research on hypolipidemic effect of Baolier Capsule based on metabolomics [J]. Drug Eval Res, 2025, 48(1): 60-72.

[25] Whelan J, Fritsche K. Linoleic acid [J]. Adv Nutr, 2013, 4(3): 311-312.

[26] Tian S S, Zheng N N, Zu X P, et al. Integrated hepatic single-cell RNA sequencing and untargeted metabolomics reveals the immune and metabolic modulation of Qing-Fei-Pai-Du decoction in mice with coronavirus-induced pneumonia [J]. Phytomedicine, 2022, 97: 153922.

[27] Maciejewska D, Ossowski P, Drozd A, et al. Metabolites of arachidonic acid and linoleic acid in early stages of non-alcoholic fatty liver disease: A pilot study [J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2015, 121(Pt B): 184-189.

[28] Schuster S, Johnson C D, Hennebelle M, et al. Oxidized linoleic acid metabolites induce liver mitochondrial dysfunction, apoptosis, and NLRP3 activation in mice [J]. J Lipid Res, 2018, 59(9): 1597-1609.

[29] Jandacek R J. Linoleic acid: A nutritional quandary [J]. Healthcare (Basel), 2017, 5(2): 25.

[30] Zhai Y Y, Xu J, Feng L, et al. Broad range metabolomics coupled with network analysis for explaining possible mechanisms of Er-Zhi-Wan in treating liver-kidney Yin deficiency syndrome of traditional Chinese medicine [J]. J Ethnopharmacol, 2019, 234: 57-66.

[31] 黄钰, 赵虔, 苏佳敏, 等. 龙生蛭胶囊治疗高甘油三酯血症的作用与机制研究 [J]. 合肥工业大学学报: 自然科学版, 2021, 44(4): 563-568, 576.
Huang Y, Zhao Q, Su J M, et al. LongShengZhi capsule inhibits hypertriglyceridemia in C57BL/6 mice [J]. J Hefei Univ Technol Nat Sci, 2021, 44(4): 563-568, 576.

[32] Takamoto H, Eguchi K, Kawabata T, et al. Inhibitors for cholesterol ester accumulation in macrophages from Chinese cabbage [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2015, 79(8): 1315-1319.

[33] 米洁. 低密度脂蛋白胆固醇、非高密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白 B 与老年人心血管疾病发生的关系研究 [J]. 中国医学工程, 2024, 32(9): 100-104.
Mi J. Relationship between low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B and the occurrence of cardiovascular disease in elderly people [J]. China Med Eng, 2024, 32(9): 100-104.

[责任编辑 刘东博]