

基于 PI3K-Akt 通路探讨首明山胶囊防治高脂血症大鼠的作用机制

于澄元¹, 李梦瑶¹, 朱传林⁴, 张艳军^{2,3}, 尹清晟^{1*}, 庄朋伟^{2,3*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193

3. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300193

4. 山东华洋制药有限公司, 山东 淄博 255185

摘要: **目的** 探究首明山胶囊对高脂血症大鼠的调血脂作用及相关机制。**方法** 将 60 只 6 周龄 SPF 级雄性 SD 大鼠随机分为对照组、模型组、阿托伐他汀(阳性药, 0.9 mg·kg⁻¹) 组以及首明山胶囊高、中、低剂量(1.36、0.68、0.34 g·kg⁻¹, 以胶囊制剂质量计)。除对照组外, 其余各组以高脂饲料喂养 28 d 造模, 同时每天 ig 给予相应药物。末次给药后, 采用酶法检测大鼠血清中血脂水平及氧化应激指标, 采用实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 技术检测大鼠肝脏组织炎症因子水平, 采用苏木精-伊红 (HE) 染色法观察肝脏组织病理情况, 采用油红 O 染色法观察肝脏脂肪变性情况。采用超高效液相色谱串联飞行时间质谱联用技术 (UPLC-Q/TOF-MS) 检测首明山胶囊的入血成分。应用 PubChem、Swiss Target Prediction 等数据库预测首明山胶囊入血成分的潜在作用靶点, 应用 DrugBank、OMIM 等数据库筛选高脂血症效应靶点, 构建二者交集靶点的蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络并筛选核心靶点, 对核心靶点进行京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路分析和基因本体 (GO) 功能分析。采用 Western blotting 法检测大鼠肝脏组织磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)-丝氨酸/苏氨酸激酶 (Akt) 信号通路相关蛋白的表达水平。**结果** 与模型组相比, 首明山胶囊组血清中总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 含量显著降低 ($P < 0.05$ 、0.01、0.001), 超氧化物歧化酶 (SOD) 水平显著升高 ($P < 0.05$ 、0.01), 丙二醛 (MDA) 水平显著降低 ($P < 0.01$); 肝脏脂肪性变化及脂质异常累积减少, 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) mRNA 相对表达量显著降低 ($P < 0.01$ 、0.001), p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt 蛋白表达量显著升高 ($P < 0.05$ 、0.01)。网络药理学筛选出首明山胶囊入血成分 166 个, 获得与高脂血症相关的交集靶点 299 个, 其中 IL-6、肿瘤坏死因子 (TNF)、AKT1、IL1B、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG) 为关键靶点, 异鼠李素、异丹叶大黄素、柚皮苷二氢查尔酮为主要活性成分。**结论** 首明山胶囊通过改善血脂水平防治高脂血症, 其机制可能与减轻氧化损伤, 抑制炎症反应, 上调 PI3K-Akt 通路相关。

关键词: 首明山胶囊; 高脂血症; PI3K-Akt 信号通路; 异鼠李素; 异丹叶大黄素; 柚皮苷二氢查尔酮

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)02-0459-17

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.02.008

Mechanism of Shoumingshan Capsule in treatment of hyperlipidemia in rats based on PI3K-Akt pathway

YU Chengyuan¹, LI Mengyao¹, ZHU Chuanlin⁴, ZHANG Yanjun^{2,3}, YIN Qingsheng¹, ZHUANG Pengwei^{2,3}

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

3. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300193, China

4. Shandong Huayang Pharmaceutical Co., Ltd., Zibo 255185, China

Abstract: Objective To explore the lipid-regulating effect of Shoumingshan Capsule on hyperlipidemic rats and its related mechanisms. **Methods** Sixty 6-week-old SPF male SD rats were randomly divided into the control group, model group, atorvastatin

收稿日期: 2025-10-17

基金项目: 天津市科学技术局科技创新基地项目 (24ZYJDSY00280)

作者简介: 于澄元 (1998—), 男, 博士研究生, 主要从事中药药理学研究。E-mail: yuchengyuan0507@163.com

*通信作者: 尹清晟, 男, 博士, 助理研究员, 主要从事中药药理学研究。E-mail: carriesable@163.com

庄朋伟, 男, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事中药药理学研究。E-mail: zhuangpengwei@163.com

(positive drug, 0.9 mg·kg⁻¹) group, and high-, medium-, and low-dose Shoumingshan Capsule groups (1.36, 0.68, and 0.34 g·kg⁻¹, respectively, based on the mass of the capsule preparation). Except for the control group, the other groups were fed a high-fat diet for 28 days to establish the model, and were simultaneously administered the corresponding drugs by intragastric administration. After the last administration, the levels of blood lipids and oxidative stress indicators in the rat serum were detected by enzymatic methods. The levels of inflammatory factors in the liver tissue were detected by real-time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR) technology. The pathological conditions of the liver tissue were observed by hematoxylin-eosin (HE) staining, and the fatty degeneration of the liver was observed by oil red O staining. The components of Shoumingshan Capsule entering the blood were detected by ultra-performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry (UPLC-Q/TOF-MS). The potential target sites of the components of Shoumingshan Capsule entering the blood were predicted by databases such as PubChem and Swiss Target Prediction, and the effect targets of hyperlipidemia were screened by databases such as DrugBank and OMIM. The protein-protein interaction (PPI) network of the intersection targets was constructed and the core targets were screened. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway analysis and Gene Ontology (GO) functional analysis were performed on the core targets. The expression levels of proteins related to the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)-serine/threonine kinase (Akt) signaling pathway in the liver tissue of rats were detected by Western blotting. **Results** Compared with the model group, the levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in the serum of the Shoumingshan Capsule groups were significantly decreased ($P < 0.05, 0.01, 0.001$), the level of superoxide dismutase (SOD) was significantly increased ($P < 0.05, 0.01$), and the level of malondialdehyde (MDA) was significantly decreased ($P < 0.01$). The fatty changes and abnormal lipid accumulation in the liver were reduced, and the relative mRNA expression levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), and interleukin-1 β (IL-1 β) were significantly decreased ($P < 0.01, 0.001$). The protein expression levels of p-PI3K/PI3K and p-Akt/Akt were significantly increased ($P < 0.05, 0.01$). Network pharmacology screened out 166 components of Shoumingshan Capsule entering the blood, and 299 intersection targets related to hyperlipidemia were obtained. Among them, IL-6, tumor necrosis factor (TNF), AKT1, IL1B, and peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPARG) were the key targets, and isorhamnetin, isorhamnetin-3-*O*-glucoside, and naringin dihydrochalcone were the main active components. **Conclusion** Shoumingshan Capsule can prevent and treat hyperlipidemia by improving blood lipid levels. Its mechanism may be related to reducing oxidative damage, inhibiting inflammatory responses, and upregulating the PI3K-Akt pathway.

Key words: Shoumingshan Capsule; hyperlipidemia; PI3K-Akt pathway; isorhamnetin; isorhamnetin-3-*O*-glucoside; naringin dihydrochalcone

高脂血症又称血脂异常,主要表现为血浆中三酰甘油(TG)和(或)总胆固醇(TC)升高,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低^[1],是动脉粥样硬化、冠心病、急性心肌梗死等心血管疾病发生的主要诱因^[2]。近年来,随着人们生活习惯和饮食结构的变化,高脂血症的发生率呈上升趋势,《2020 年中国居民营养与慢性病状况报告》显示^[3],我国居民血脂异常患病率高达 35.6%,同时《中国血脂管理指南(2024 年)》发现^[4],我国心血管疾病的死亡人数占居民总死亡人数的 45%,为城乡居民死亡率之首。因此,科学预防和有效控制高脂血症的发生发展,对于降低代谢紊乱疾病及其他相关疾病的患病风险、维持身体健康至关重要。

临床上治疗高脂血症以化学药物为主,主要包括他汀类、贝特类和胆固醇吸收抑制剂等,短期服用疗效显著,但长期服用易引发肝肾毒性、胃肠道不适等不良反应^[5-6]。传统中医将高脂血症归属于

“膏浊”“血瘀”“痰证”等^[7],认为其病机与饮食不节、脾失健运、肝郁气滞、肾气亏虚等因素密切相关,主张通过化痰祛瘀、健脾疏肝、补肾通络等治法调节整体代谢平衡^[8-9]。中药及中药复方具有多途径多靶点的调节特点,能全面调节机体失衡且不良反应少,逐渐受到广泛关注。首明山胶囊作为中药复方制剂,由何首乌、山楂、决明子、五灵脂(醋制)、蒲黄(炒)、泽泻组成,具有滋补肝肾、活血化痰、祛痰降浊的功效,用于肝肾阴虚、痰瘀阻滞型原发性高脂血症^[10]。现代药理学研究表明,其有效成分可通过调节脂质合成、促进胆固醇转运、抑制炎症反应等多途径发挥调脂作用。

尽管首明山胶囊防治高脂血症临床疗效确切且安全性良好,但其具体作用机制尚未完全阐明,难以高质量指导临床应用。前期文献调研表明,磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)-丝氨酸/苏氨酸激酶(Akt)信号通路在调节脂质代谢、胰岛素敏感性及炎症反应中处于核心地位,是多种代谢性疾病

的关键靶点。同时,对首明山胶囊进行的初步网络药理学分析也提示,PI3K-Akt 通路是其潜在作用的显著富集通路之一。基于此,本研究通过构建高脂血症模型大鼠,明确首明山胶囊防治高脂血症的药效作用,并综合运用网络药理学预测与实验验证方法,重点探究其对 PI3K-Akt 信号通路的激活情况,以期为指导其临床合理应用提供理论参考。

1 材料

1.1 实验动物

SPF 级雄性 SD 大鼠 80 只,6 周龄,体质量(200 ± 10)g,购于北京维通利华实验动物技术有限公司,许可证号为 SCXK(京)2021-0006,饲养于天津中医药大学动物中心 SPF 级屏障室。实验期间大鼠可自由摄食和饮水,动物房室温为 $24 \sim 26$ °C,12 h 灯照、黑暗模拟昼夜交替。本实验经天津中医药大学实验动物伦理委员会批准,伦理编号 TCM-LAEC2025020Y0929。

1.2 试剂

首明山胶囊(批号 240502,每粒装 0.22 g),购于山东华洋制药有限公司;阿托伐他汀(批号 8178426,每片含 20 mg),购于辉瑞制药有限公司;高脂血症模型饲料(基础饲料+20%蔗糖+15%猪油+1.2%胆固醇+0.2%胆酸钠),购自小泰有泰(北京)生物科技有限公司;TC 检测试剂盒(货号 A111-1-1)、TG 检测试剂盒(货号 A110-1-1)、LDL-C(货号 A111-1-1)、HDL-C(货号 A112-1-1)、丙二醛(MDA)测定试剂盒(货号 A003-1-2)、总超氧化物歧化酶(T-SOD)测试盒(货号 A001-3-2),购于南京建成生物工程研究所;Eastep® Super 总 RNA 提取试剂盒(货号 LS1040)、GoScript™ 反转录试剂盒(货号 A2790),购于普洛麦格生物技术有限公司;SuperReal 荧光定量预混试剂盒(货号 FP205),购自于北京天根生化科技有限公司;PI3K 抗体(批号 4292)、Akt 抗体(批号 4691)、p-Akt 抗体(批号 4060),购于美国 CST 公司; β -肌动蛋白(β -actin)抗体(批号 ab8226)、p-PI3K 抗体(批号 ab32089),购自于英国 Abcam 公司;生物素标记山羊抗小鼠 IgG(H+L)(批号 A0286)、生物素标记山羊抗兔 IgG(H+L)(批号 A0277),购于上海碧云天生物科技股份有限公司。

1.3 仪器

低温高速离心机(德国 Eppendorf 公司);JXFSTPRP-CL 冷冻研磨仪(上海净信实业发展有限

公司);多功能酶标仪(瑞士 Tecan 公司);37 °C 恒温孵育箱(美国 Thermo Scientific 公司);核酸分析仪(美国 Thermo Scientific 公司);实时定量 PCR 仪(美国 Bio-Rad 公司)。

2 方法

2.1 高脂血症模型制备与分组

60 只雄性 SD 大鼠适应性饲养 1 周后,采用随机数字法将大鼠随机分为 6 组,每组 10 只,分别为对照组、模型组、阿托伐他汀(阳性药, $0.9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)组以及首明山胶囊高、中、低剂量(1.36 、 0.68 、 $0.34 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,以胶囊制剂质量计)组。实验分组后,对照组给予纯化饲料,其余各组给予高脂饲料喂养^[1]。对照组和模型组 ig 给予纯水,阿托伐他汀组每天 ig 给予阿托伐他汀,首明山胶囊组每天 ig 给予首明山胶囊。连续造模及给药 28 d,每天 1 次。实验过程中,分组信息对负责给药、指标检测及数据分析的人员设盲。

2.2 酶法检测血清 TC、TG、LDL-C、HDL-C、SOD、MDA、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)含量

末次给药后,大鼠禁食不禁水 12 h,腹主动脉取血,装入 EP 管中室温静置 2 h 后,4 °C、3 500 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 15 min,分离血清,置于 -80 °C 冰箱贮存备用。按照试剂盒操作要求,检测血清 TC、TG、LDL-C、HDL-C、SOD、MDA、ALT、AST 含量。

2.3 实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)法检测肝脏组织肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6、IL-1 β mRNA 相对表达量

将肝脏组织超声破碎匀浆,按照试剂盒说明提取总 RNA,分光光度计检测 RNA 浓度。根据逆转录试剂盒的说明,配制反应体系,将 RNA 逆转录成 cDNA 后进行扩增。PCR 反应条件为 95 °C 预变性 15 min,95 °C 变性 10 s,60 °C 退火延伸 30 s,40 个循环。读取 C_t 值,计算模型及给药组基因表达与对照组相比变化的倍数,即相对表达 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 。引物序列见表 1。

2.4 HE 染色检测肝脏组织病理改变

取大鼠肝脏组织,置于 4%多聚甲醛固定、乙醇脱水、二甲苯透明、石蜡包埋、切片、HE 染色、中性树脂封片干燥,观察肝脏组织形态学改变。

2.5 油红 O 染色检测肝脏脂质蓄积情况

取大鼠肝脏组织,蔗糖梯度脱水,OCT 包埋,

表 1 PCR 引物序列

Table 1 PCR primer sequences

引物名称	上游 (5'→3')	下游 (5'→3')
<i>TNF-α</i>	ATGGGCTCCCTCTCATCAGTTCC	GCTCCTCCGCTTGGTGGTTTG
<i>IL-6</i>	ACTTCCAGCCAGTTGCCTTCTTG	TGGTCTGTTGTGGGTGGTATCCTC
<i>IL-1β</i>	CTCACAGCAGCATCTCGACAAGAG	TCCACGGGCAAGACATAGGTAGC
<i>β-actin</i>	TCTCAGCTGTGGTGGTGAAG	ACCGTGAAAAGATGACCCAG

冰冻切片, 切片厚度为 10 μm, 油红 O 工作液浸染 10 min, 37 °C 温水洗 20 s, 复染液染 4 min, 水洗 30 s, 晾干, 甘油明胶封片干燥。光学显微镜下观察肝脏脂质沉积。

2.6 首明山胶囊入血成分检测

2.6.1 动物分组、给药及样本采集 20 只雄性 SD 大鼠适应性饲养 1 周后随机分为对照组和首明山胶囊组, 每组 10 只。首明山胶囊组每天 ig 给予首明山胶囊 (1.36 g·kg⁻¹), 对照组每天 ig 等体积纯水, 连续给药 7 d, 每天 2 次。最后 1 次给药前 12 h 禁食不禁水, 末次给药后, 分别于 5、15、30、60、120 min 眼内眦取血, 装入抗凝管中室温静置 2 h 后, 于 4 °C、3 500 r·min⁻¹ 离心 15 min, 分离血浆, 每个时间点取 100 μL 混合到同一管得 500 μL 样品, 置于 -80 °C 冰箱贮存备用。

2.6.2 血浆样品前处理 样本在 4 °C 环境下缓慢解冻后, 取适量样本加入预冷甲醇/乙腈/水溶液 (2:2:1), 涡旋混合, 低温超声 30 min, -20 °C 静置 10 min, 4 °C、14 000×g 离心 20 min, 取上清真空干燥, 质谱分析时加入 100 μL 乙腈水溶液 (乙腈: 水=1:1) 复溶, 涡旋, 4 °C、14 000×g 离心 15 min, 取上清液进样分析。

2.6.3 色谱条件 样品采用 Vanquish UPLC 超高效液相色谱系统进行分离。色谱柱: ACQUITY UPLC HSS T3 (100 mm×2.1 mm, 1.8 μm); 柱温 35 °C; 样品室温度 4 °C; 体积流量 0.3 mL·min⁻¹; 进样量 3 μL; 流动相组成: 乙腈 (A)-0.1% 甲酸水溶液 (B); 梯度洗脱程序如下: 0~24 min, 5%→100% A; 24.0~26.5 min, 100% A; 26.5~27.0 min, 100%→5% A; 27~30 min, 5% A。

2.6.4 质谱条件 离子源使用高能电喷雾离子源 (HESI 源); 扫描模式为 Full-MS/dd-MS², 正、负离子模式同时进行采集; 扫描范围为 *ms* 100~1 500, 分辨率为 60 000; 喷雾电压 (SV): 3 kV; 毛细管温度 (CT): 320 °C; 辅助器温度 (AT): 350 °C;

裂解能量 (NCE): 10、30、50 V; 鞘气体积流量 35 L·min⁻¹; 辅助气体流量 10 L·min⁻¹。

2.6.5 数据采集和处理 通过 Xcalibur 软件进行数据采集, 处理并导出数据, 根据色谱保留时间、质荷比和二级质谱裂解碎片离子信息等, 分析首明山胶囊的入血成分。

2.7 网络药理学分析

2.7.1 首明山胶囊防治高脂血症的靶点筛选与蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络构建 采用 UPLC-Q-TOF/MS 对首明山胶囊入血成分进行表征以筛选其活性成分, 通过中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP, <https://www.tcmsp-e.com/index.php>)、PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)、Swiss Target Prediction (<https://swisstargetprediction.ch/>) 等数据库预测其潜在作用靶点, 将获得的潜在作用靶点进行去重处理, 基于 UniProt 数据库校正靶点名称。基于 OMIM、Gene Cards、Drug Bank 等数据库, 以 “hyperlipidemia” 为关键词进行检索, 获得高脂血症相关基因, 整合后去除重复靶点。

将首明山胶囊潜在作用靶点与高脂血症效应靶点导入 BioVenn 平台筛选交集靶点, 并绘制韦恩图。将交集靶点导入 STRING 数据库 (版本 11.5, 物种选择 “*Homo sapiens*”, 置信度阈值设置为 > 0.700), 构建 PPI 网络, 并通过 Cytoscape 3.10.0 软件对网络进行可视化。利用 Cytoscape 中的 Network analyzer 和 CytoNCA 插件进行网络拓扑分析, 以大于 3 倍度 (degree) 值的中位数为截断值筛选得到网络的关键靶点。

2.7.2 基因本体 (GO) 功能富集和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析 通过 DAVID 数据库分析核心靶点, 进行 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析。分别选择排名前 20 的结果采用微生信在线绘图平台进行可视化分析。

2.7.3 “首明山胶囊-成分-靶点-通路” 网络构建 利用 Cytoscape 3.10.0 软件将筛选所得首明山胶囊

防治高脂血症的组方药味、活性成分、作用靶点和信号通路构建“复方-成分-靶点-通路”图,通过拓扑学(基于度值)分析筛选出首明山胶囊的主要活性成分。

2.8 Western blotting 检测肝脏组织相关蛋白表达

分离大鼠肝脏组织,提取蛋白,BCA 法测定浓度,蛋白样品经电泳、转膜、封闭后一抗 4 ℃ 孵育过夜。次日,二抗常温孵育 2 h 后,滴加 ECL,曝光显影,采用 Image J 软件对目标条带与内参(β -actin)条带进行灰度分析,计算目标蛋白的相对表达量(目标蛋白灰度值/内参蛋白灰度值)。

2.9 统计学分析

数据采用 SPSS 23.0 统计软件进行统计分析,实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。所有数据均先进行正态性检

验(Shapiro-Wilk 检验)和方差齐性检验(Levene 检验)。对于符合正态分布且方差齐的多组间比较,采用单因素方差分析(One-way ANOVA),组间两两比较采用 Tukey's post-hoc 检验;对于不符合参数检验条件的数据,采用非参数 Kruskal-Wallis H 检验。使用 Graphpad Prism 10.4.2 软件作图。

3 结果

3.1 首明山胶囊对大鼠血脂水平的影响

如表 2 所示,与对照组相比,模型组大鼠血清 TC、TG、LDL-C 含量均显著升高($P < 0.001$);与模型组相比,阿托伐他汀组和首明山胶囊高、中、低剂量组血清中 TC、TG、LDL-C 含量显著降低($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001)。结果表明,首明山胶囊能够改善高脂血症大鼠血脂水平。

表 2 首明山胶囊对大鼠血脂水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Table 2 Effect of Shoumingshan Capsule on blood lipid levels in rats ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)
对照	—	1.52±0.13	0.49±0.17	0.89±0.15	0.29±0.14
模型	—	3.53±0.30 ^{###}	1.60±0.39 ^{###}	2.48±0.17 ^{###}	0.49±0.14 ^{###}
阿托伐他汀	0.000 9	2.29±0.30 ^{***}	0.54±0.21 ^{***}	0.89±0.17 ^{***}	0.19±0.05 ^{***}
首明山胶囊	1.36	2.63±0.21 ^{***}	0.72±0.28 ^{**}	1.88±0.25 ^{***}	0.58±0.34
	0.68	2.57±0.08 ^{***}	0.71±0.23 ^{**}	1.77±0.29 ^{***}	0.43±0.14
	0.34	2.40±0.17 ^{***}	0.82±0.47 ^{**}	2.07±0.25 [*]	0.54±0.10

与对照组比较: ^{###} $P < 0.001$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$ 。

^{###} $P < 0.001$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$ vs model group.

3.2 首明山胶囊对大鼠氧化应激指标的影响

如表 3 所示,与对照组相比,模型组大鼠血清中 SOD 水平显著降低($P < 0.001$);与模型组相比,阿托伐他汀组和首明山胶囊高、中、低剂量组大鼠血清 SOD 水平显著升高($P < 0.05$ 、 0.01)。与对照组相比,模型组大鼠血清 MDA 水平显著升高($P < 0.05$);与模型组相比,首明山胶囊中剂量组大鼠血清 MDA 水平显著降低($P < 0.01$),阿托伐他汀组和首明山胶囊高、低剂量组大鼠血清 MDA 水平有降低趋势。结果表明,首明山胶囊能够有效降低高脂血症模型大鼠氧化应激水平。

3.3 首明山胶囊对大鼠肝脏炎症指标的影响

如图 1 所示,与对照组相比,模型组大鼠肝脏 $TNF-\alpha$ 、 $IL-6$ 、 $IL-1\beta$ 相对 mRNA 表达量显著升高($P < 0.01$ 、 0.001);与模型组相比,阳性药组及首明山胶囊高、中、低剂量组大鼠肝脏 $TNF-\alpha$ 和 $IL-6$ 相对 mRNA 表达量显著降低($P < 0.001$),阳性药组及首明山胶囊高、中剂量组大鼠肝脏 $IL-1\beta$ 相对 mRNA 表达量显著降低($P < 0.05$ 、 0.01)。结果表明,首明

山胶囊可以改善高脂血症大鼠肝脏炎症因子水平。

3.4 首明山胶囊对大鼠肝功能的影响

如表 4 所示,与对照组相比,模型组大鼠血清的 ALT、AST 水平显著升高($P < 0.001$);与模型组相比,阳性药组及首明山胶囊高、中、低剂量组大鼠血清中的 ALT、AST 水平呈降低趋势。

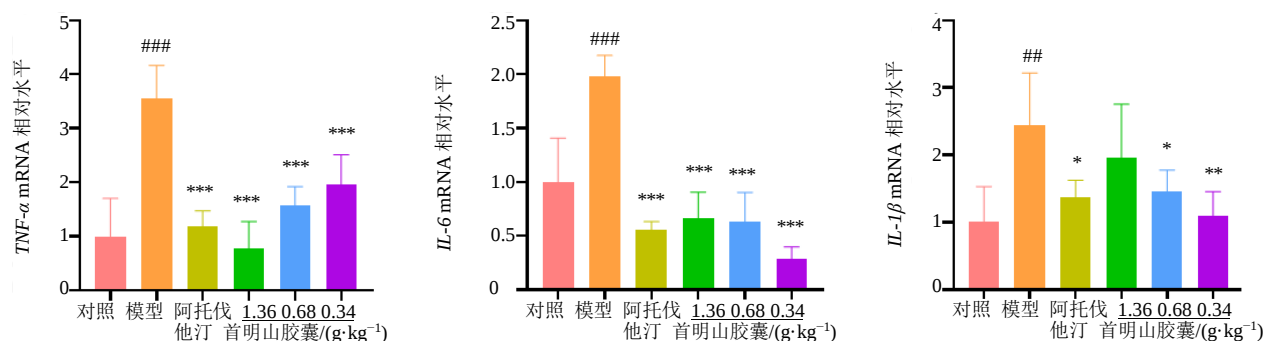
表 3 首明山胶囊对大鼠氧化应激指标的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Table 3 Effects of Shoumingshan Capsule on oxidative stress indexes in rats ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	SOD/(U·mL ⁻¹)	MDA/(nmol·mL ⁻¹)
对照	—	135.0±20.9	2.95±1.60
模型	—	64.8±22.4 ^{###}	5.70±1.80 [#]
阿托伐他汀	0.000 9	91.9±31.5 ^{**}	4.37±0.71
首明山胶囊	1.36	82.8±25.8 [*]	4.38±0.98
	0.68	96.5±24.1 ^{**}	3.51±0.28 ^{**}
	0.34	91.0±36.4 [*]	5.28±0.87

与对照组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{###} $P < 0.001$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ 。

[#] $P < 0.05$ ^{###} $P < 0.001$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group.



与对照组比较: $^{###}P < 0.01$ $^{####}P < 0.001$; 与模型组比较: $^{*}P < 0.05$ $^{**}P < 0.01$ $^{***}P < 0.001$ 。
 $^{##}P < 0.01$ $^{###}P < 0.001$ vs control group; $^{*}P < 0.05$ $^{**}P < 0.01$ $^{***}P < 0.001$ vs model group.

图 1 首明山胶囊对大鼠炎症因子的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=4$)

Fig. 1 Effect of Shoumingshan Capsule on inflammatory factors in rats ($\bar{x} \pm s$, $n=4$)

表 4 首明山胶囊对大鼠肝功能的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Table 4 Effects of Shoumingshan Capsule on liver function in rats ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	AST/ (U·L ⁻¹)	ALT/ (U·L ⁻¹)
对照	—	10.36 ± 5.81	8.36 ± 3.07
模型	—	30.15 ± 4.78 ^{###}	16.82 ± 3.59 ^{###}
阿托伐他汀	0.000 9	24.63 ± 7.67	11.58 ± 1.95
首明山胶囊	1.36	28.10 ± 6.84	13.70 ± 4.62
	0.68	26.87 ± 27.44	14.07 ± 6.84
	0.34	27.09 ± 4.55	12.68 ± 5.03

与对照组比较: $^{###}P < 0.001$ 。

$^{###}P < 0.001$ vs control group.

3.5 首明山胶囊对大鼠肝脏组织形态学及脂质蓄积情况的影响

如图 2-A 所示, HE 结果表明, 对照组大鼠肝细胞形态正常, 肝索整齐, 脂肪细胞排列紧密, 细胞边缘清晰; 模型组大鼠肝脏发生明显的脂肪变形, 肝细胞萎缩, 布满大小不一的空泡, 肝索形态紊乱; 首明山胶囊高、中剂量组大鼠肝脏空泡数量明显减少。

如图 2-B 所示, 油红 O 染色结果表明, 模型组大鼠肝脏脂肪红染部分最多, 首明山胶囊高、中剂量组大鼠肝脏红染面积明显减少, 颜色变浅。

3.6 首明山胶囊入血成分鉴定

首明山胶囊入血成分 UPLC-MS 技术检测得到的正、负离子流图见图 3, 对采集得到的质谱数据应用 Xcalibur 进行筛选, 去除离子流中不存在的成分, 共鉴定出 166 个化合物 (表 5), 其中何首乌 47 个、山楂 33 个、泽泻 47 个、蒲黄 24 个、五灵脂

12 个、决明子 15 个。

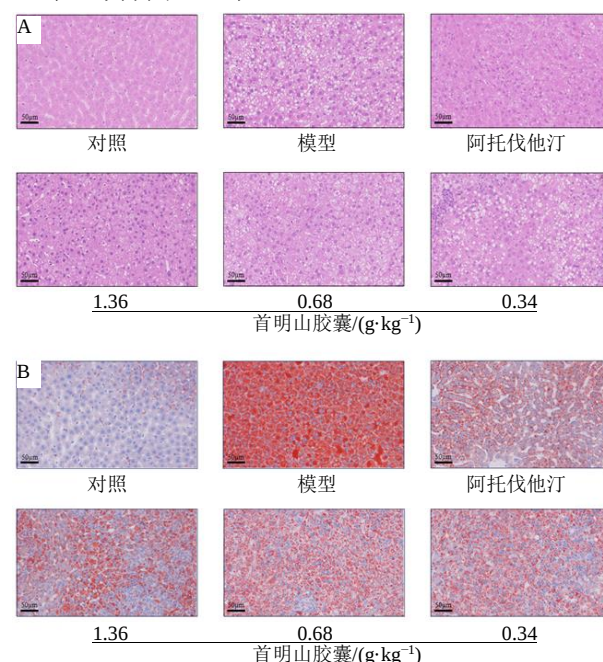


图 2 首明山胶囊对大鼠肝脏 HE 染色 (A) 及油红 O 染色 (B) 的影响 ($\times 40$)

Fig. 2 Effect of Shoumingshan Capsule on HE staining (A), and oil red O staining (B) of liver in rats ($\times 40$)

3.7 网络药理学结果预测

3.7.1 首明山胶囊防治高脂血症的靶点筛选与 PPI 网络构建 基于首明山胶囊入血成分结果, 共获得首明山胶囊潜在作用靶点 881 个。通过 OMIM、GeneCards、DrugBank 数据库检索可得高脂血症靶点 2 849 个, 绘制韦恩图 (图 4), 得到首明山胶囊与高脂血症交集靶点共 299 个。

将筛选出的 299 个交集靶点导入 STRING 数据库进行 PPI, 可得到 283 个节点和 4 685 条边, 见图 5。

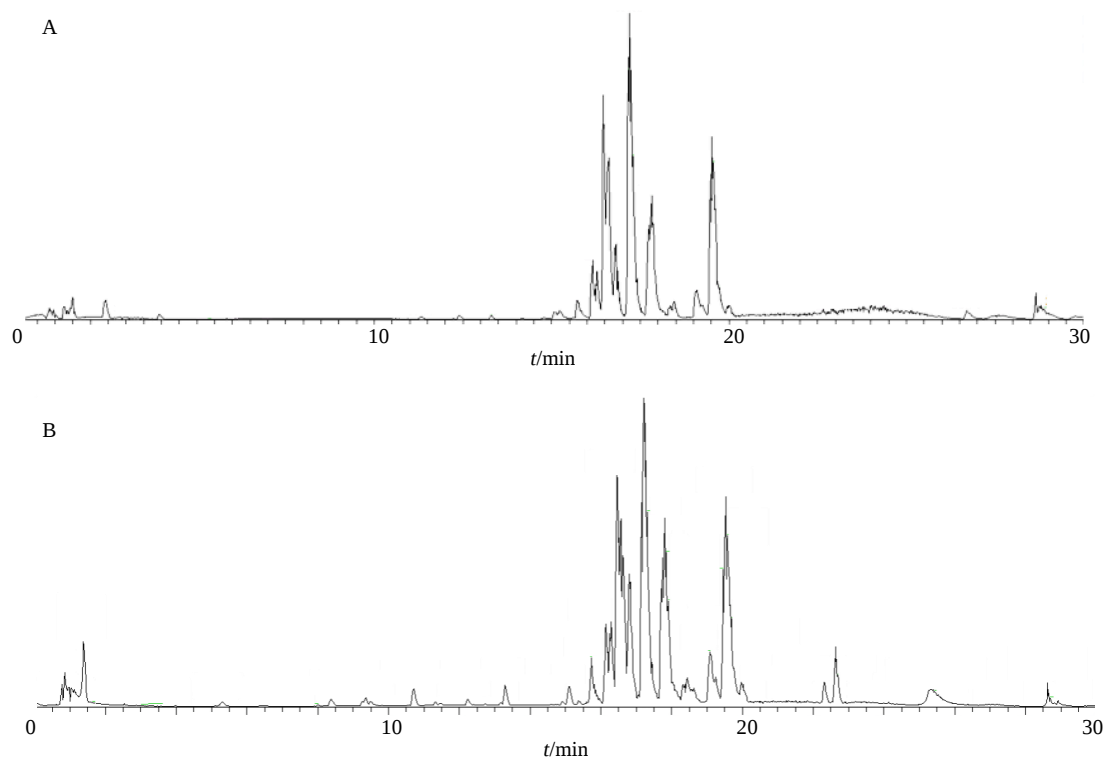


图 3 含药血浆正 (A)、负(B)离子模式下总离子流图

Fig. 3 Total ion chromatogram of drug-containing plasma in positive (A) and negative (B) ion modes

表 5 首明山胶囊化学成分

Table 5 Chemical composition of Shoumingshan Capsule

序号	英文名称	中文名称	分子式	电离模式	测量值	误差/($\times 10^{-6}$)	t_R /min	归属
1	23-dehydro-16-oxoalisol A	23-去氢-16-氧代泽泻醇 A	C ₃₀ H ₄₆ O ₆	[M+H] ⁺	503.337 80	2.154 42	16.46	泽泻
2	11-deoxyalisol B	11-去氧泽泻醇 B	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	[M+H] ⁺	457.369 60	4.324 97	27.51	泽泻
3	11-deoxyalisol C	11-去氧泽泻醇 C	C ₃₀ H ₄₆ O ₄	[M+H] ⁺	471.346 77	-0.246 95	13.93	泽泻
4	13, 17-epoxyalisol A	13, 17-环氧泽泻醇 A	C ₃₀ H ₅₀ O ₆	[M+H] ⁺	507.363 86	-8.190 70	16.88	泽泻
5	13, 17-epoxyalisol B	13, 17-环氧泽泻醇 B	C ₃₀ H ₄₈ O ₅	[M+H] ⁺	489.360 38	5.985 20	18.44	泽泻
6	16, 23-oxidoalisol B	16, 23-氧桥泽泻醇 B	C ₃₀ H ₄₆ O ₄	[M+H] ⁺	471.346 77	-0.246 95	13.93	泽泻
7	16-oxo-11-anhydroalisol A	16-氧代-11-脱水泽泻醇 A	C ₃₀ H ₄₆ O ₅	[M+H] ⁺	487.337 43	-8.969 06	22.44	泽泻
8	24-O-acetylhydrosheng manol 3-O-β-D- xylopyranoside	24-O-乙酰基氢升麻醇 3-O-β-D-木糖苷	C ₃₇ H ₆₀ O ₁₁	[M-H] ⁻	679.409 55	4.804 49	28.60	泽泻
9	cimicifugic acid A	升麻酸 A	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	[M-H] ⁻	447.093 84	1.242 25	8.57	泽泻
10	cimicifugic acid C	升麻酸 C	C ₂₀ H ₁₈ O ₁₀	[M-H] ⁻	417.083 19	1.127 11	11.41	泽泻
11	alisol A	泽泻醇 A	C ₃₀ H ₅₀ O ₅	[M+H] ⁺	491.373 20	0.201 27	24.64	泽泻
12	alisol A 23-acetate	泽泻醇 A 23-乙酸酯	C ₃₂ H ₅₂ O ₆	[M+H] ⁺	533.387 57	7.319 68	18.36	泽泻
13	alisol A 24-acetate	泽泻醇 A 24-乙酸酯	C ₃₂ H ₅₂ O ₆	[M+H] ⁺	533.387 57	7.319 68	18.36	泽泻
14	alisol C	泽泻醇 C	C ₃₀ H ₄₆ O ₅	[M+H] ⁺	487.337 43	-8.969 06	22.44	泽泻
15	alisol F	泽泻醇 F	C ₃₀ H ₄₈ O ₅	[M+H] ⁺	489.360 38	5.985 20	18.44	泽泻
16	alisol F 24-acetate	泽泻醇 F 24-乙酸酯	C ₃₂ H ₅₀ O ₆	[M+H] ⁺	531.371 40	6.369 03	26.67	泽泻
17	alisol I	泽泻醇 I	C ₃₀ H ₄₆ O ₃	[M+H] ⁺	455.351 07	-1.980 45	20.68	泽泻
18	alisol L	泽泻醇 L	C ₃₀ H ₄₄ O ₄	[M+H] ⁺	469.327 21	-8.578 80	21.15	泽泻
19	alisol L 23-acetate	泽泻醇 L 23-乙酸酯	C ₃₂ H ₄₆ O ₅	[M+H] ⁺	511.339 02	-5.438 63	26.89	泽泻
20	alisol N 23-acetate	泽泻醇 N 23-乙酸酯	C ₃₂ H ₅₀ O ₆	[M+H] ⁺	531.371 40	6.369 03	26.67	泽泻
21	alisol O	泽泻醇 O	C ₃₂ H ₄₈ O ₅	[M+H] ⁺	513.360 96	6.835 20	18.08	泽泻

表 5 (续)

序号	英文名称	中文名称	分子式	电离模式	测量值	误差($\times 10^{-6}$)	tr/min	归属
22	beesioside B	蜜蜂草苷 B	C ₃₅ H ₅₈ O ₁₀	[M-H] ⁻	637.393 19	-3.971 00	18.40	泽泻
23	beesioside E	蜜蜂草苷 E	C ₃₅ H ₅₈ O ₁₀	[M-H] ⁻	637.393 19	-3.971 00	18.40	泽泻
24	caffeic acid	咖啡酸	C ₉ H ₈ O ₄	[M-H] ⁻	179.035 10	0.659 09	3.08	泽泻
25	cimidahurinine	升麻达乎里宁	C ₁₄ H ₂₀ O ₈	[M-H] ⁻	315.108 58	0.124 40	5.09	泽泻
26	citric acid	柠檬酸	C ₆ H ₈ O ₇	[M-H] ⁻	191.019 99	1.383 10	1.27	泽泻
27	ferulic acid	阿魏酸	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	[M-H] ⁻	193.050 92	1.491 32	10.72	泽泻
28	fukinolic acid	峰斗菜酸	C ₁₁ H ₁₂ O ₈	[M-H] ⁻	271.046 14	0.736 04	6.38	泽泻
29	isoferulic acid	异阿魏酸	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	[M-H] ⁻	193.050 92	1.491 32	10.72	泽泻
30	alisol M 23-acetate	泽泻醇 M 23-乙酸酯	C ₃₂ H ₄₈ O ₇	[M+H] ⁺	545.342 35	-9.040 66	16.58	泽泻
31	piscidic acid	鱼藤酸	C ₁₁ H ₁₂ O ₇	[M-H] ⁻	255.051 41	1.505 97	3.19	泽泻
32	16-oxoalisol A	16-氧代泽泻醇 A	C ₃₀ H ₄₈ O ₆	[M+H] ⁺	505.350 59	-3.513 79	17.81	泽泻
33	alisol C 23-acetate	泽泻醇 C 23-乙酸酯	C ₃₂ H ₄₈ O ₆	[M+H] ⁺	529.357 54	9.774 77	26.29	泽泻
34	16-oxoalisol A 24-acetate	16-氧代泽泻醇 A 24-乙酸酯	C ₃₂ H ₅₀ O ₇	[M+H] ⁺	547.358 40	-8.276 59	17.46	泽泻
35	13 β , 17 β -epoxyalisol B 23-acetate	13 β , 17 β -环氧泽泻醇 B 23-乙酸酯	C ₃₂ H ₅₀ O ₆	[M+H] ⁺	531.371 40	6.369 03	26.67	泽泻
36	naringenin	柚皮素	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	[M+H] ⁺	273.075 44	-1.135 22	7.81	蒲黄
37	naringenin chalcone	柚皮素查尔酮	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	[M+H] ⁺	273.075 44	-1.135 22	7.81	蒲黄
38	ethyl linolenate	亚麻酸乙酯	C ₂₀ H ₃₄ O ₂	[M+H] ⁺	307.265 96	9.123 12	18.41	蒲黄
39	N, N-bis(2-hydroxyethyl) tetradecanamide	N, N-双(2-羟乙基)十四酰胺	C ₁₈ H ₃₇ NO ₃	[M+H] ⁺	316.284 36	-0.823 63	15.31	蒲黄
40	capillarisin	茵陈色原酮	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	[M+H] ⁺	317.065 46	-0.375 95	9.02	蒲黄
41	2-pentadecyl-4, 4-dimethyl-2-oxazolin-5-one	2-十五烷基-4, 4-二甲基-2-恶唑啉-5-酮	C ₂₀ H ₃₇ NO ₂	[M+H] ⁺	324.289 95	0.752 72	19.92	蒲黄
42	doxaprost	多沙前列	C ₂₁ H ₃₆ O ₄	[M+H] ⁺	353.268 77	0.379 03	20.09	蒲黄
43	caminatal	卡米那塔尔	C ₂₇ H ₃₈ O ₅	[M+H] ⁺	443.277 44	-3.972 21	18.96	蒲黄
44	2-deoxy-20-hydroxyecdysone	2-去氧-20-羟基蜕皮酮	C ₂₇ H ₄₄ O ₆	[M+H] ⁺	465.316 89	-8.973 59	18.34	蒲黄
45	(2R)-3-(1,1-dihydroxyethoxy)-2-hydroxypropyl octadecyl phthalate	(2R)-3-(1,1-二羟乙氧基)-2-羟丙基十八烷基邻苯二甲酸酯	C ₃₁ H ₅₂ O ₈	[M+H] ⁺	553.376 53	5.484 54	12.04	蒲黄
46	cumingianoside F	库明苷 F	C ₃₈ H ₆₂ O ₁₀	[M+H] ⁺	679.447 14	8.191 29	27.55	蒲黄
47	32-[4-(2,4,4-trimethyl-2-pentanyl) phenoxy]-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30-decaoxadotriacontan-1-ol	复杂聚乙二醇衍生物	C ₃₆ H ₆₆ O ₁₂	[M+H] ⁺	691.463 07	0.529 60	18.10	蒲黄
48	quercetin 3-O-rutinoside-(1 $\rightarrow$ 2)-O-rhamnoside	槲皮素-3-O-(2G- α -L-鼠李糖基)-芸香糖苷	C ₃₃ H ₄₀ O ₂₀	[M+H] ⁺	757.221 44	3.790 45	14.64	蒲黄
49	digitoxin	洋地黄毒苷	C ₄₁ H ₆₄ O ₁₃	[M+H] ⁺	765.447 39	7.082 97	8.62	蒲黄
50	elaidic acid	反油酸	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	[M-H] ⁻	281.248 87	0.947 20	24.35	蒲黄
51	ethyl palmitate	棕榈酸乙酯	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	[M-H] ⁻	283.264 59	1.187 23	25.93	蒲黄
52	9-kode	9-酮十八碳二烯酸	C ₁₈ H ₃₀ O ₃	[M-H] ⁻	293.212 55	1.131 94	18.85	蒲黄
53	ethyl linoleate (jan)	亚油酸乙酯	C ₂₀ H ₃₆ O ₂	[M-H] ⁻	307.264 53	0.899 23	24.73	蒲黄
54	delta 9-trans 12-trans octadecadienoic acid ethyl ester	Δ^9 -反, 12-反十八碳二烯酸乙酯	C ₂₀ H ₃₆ O ₂	[M-H] ⁻	307.264 53	0.899 23	24.73	蒲黄
55	octadecanoic acid, ethenyl ester	十八酸乙烯酯	C ₂₀ H ₃₈ O ₂	[M-H] ⁻	309.280 33	1.378 36	26.08	蒲黄
56	ethyl stearate	硬脂酸乙酯	C ₂₀ H ₄₀ O ₂	[M-H] ⁻	311.296 05	1.593 98	27.98	蒲黄
57	pinellic acid	半夏酸	C ₁₈ H ₃₄ O ₅	[M-H] ⁻	329.233 61	0.797 61	11.28	蒲黄
58	7, 16-dioxodocosanedioic acid	7, 16-二氧代二十二烷二酸	C ₂₂ H ₃₈ O ₆	[M-H] ⁻	397.260 41	2.134 37	10.06	蒲黄

表 5 (续)

序号	英文名称	中文名称	分子式	电离模式	测量值	误差($\times 10^{-6}$)	tr/min	归属
59	<i>n</i> -dodecyl-beta-D-maltoside	正十二烷基- β -D-麦芽糖苷	C ₂₄ H ₄₆ O ₁₁	[M-H] ⁻	509.300 14	6.684 90	15.11	蒲黄
60	<i>cis</i> -4-coumaric acid	顺式-4-香豆酸	C ₉ H ₈ O ₃	[M-H] ⁻	163.040 28	1.303 97	6.65	何首乌
61	3-hydroxycinnamic acid	3-羟基肉桂酸	C ₉ H ₈ O ₃	[M-H] ⁻	163.040 19	0.751 96	1.41	何首乌
62	gallic acid	没食子酸	C ₇ H ₆ O ₅	[M-H] ⁻	169.015 81	9.250 11	25.89	何首乌
63	3-hydroxybenzoic acid	3-羟基苯甲酸	C ₇ H ₆ O ₃	[M-H] ⁻	137.024 60	1.332 61	8.46	何首乌
64	4-hydroxybenzoic acid	4-羟基苯甲酸	C ₇ H ₆ O ₃	[M-H] ⁻	137.024 60	1.332 61	8.46	何首乌
65	salicylaldehyde	水杨醛	C ₇ H ₆ O ₂	[M-H] ⁻	121.029 63	1.051 81	6.38	何首乌
66	dextrose	葡萄糖	C ₆ H ₁₂ O ₆	[M-H] ⁻	179.056 35	1.333 10	0.82	何首乌
67	hydroxysuccinic acid	羟基琥珀酸	C ₄ H ₆ O ₅	[M-H] ⁻	133.014 39	1.078 08	0.96	何首乌
68	procyanidin B5	原花青素 B5	C ₃₀ H ₂₆ O ₁₂	[M-H] ⁻	625.119 57	-0.516 86	13.39	何首乌
69	proanthocyanidins	原花青素	C ₃₀ H ₂₆ O ₁₃	[M-H] ⁻	593.130 49	0.718 39	14.43	何首乌
70	procyanidin	原花青素	C ₃₀ H ₂₆ O ₁₃	[M-H] ⁻	593.130 49	0.718 39	14.43	何首乌
71	sennidin A	番泻苷元 A	C ₃₀ H ₁₈ O ₁₀	[M-H] ⁻	537.083 31	1.098 71	11.84	何首乌
72	quercetin 3-O-rutinoside	槲皮素-3-O-芸香糖苷	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	[M-H] ⁻	609.147 83	2.827 07	10.25	何首乌
73	rutin	芦丁	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	[M-H] ⁻	609.147 83	2.827 07	10.25	何首乌
74	piceatannol 3-O- β -D-(6"-O-galloyl)glucopyranoside	云杉新酚 3-O- β -D-(6"-O-没食子酰基)葡萄糖苷	C ₂₇ H ₂₆ O ₁₃	[M-H] ⁻	637.105 65	1.590 16	9.46	何首乌
75	resveratrol-4'-O-(6"-galloyl)- β -D-glucopyranoside	白藜芦醇-4'-O-(6"-没食子酰基)- β -D-葡萄糖苷	C ₂₇ H ₂₆ O ₁₂	[M-H] ⁻	637.105 65	1.590 16	9.46	何首乌
76	emodin-8-O-(6-malonyl)-glucoside	大黄素-8-O-(6-丙二酰基)-葡萄糖苷	C ₂₄ H ₂₂ O ₁₃	[M-H] ⁻	517.099 12	0.688 84	10.64	何首乌
77	emodin-1-O- β -D-glucopyranoside	大黄素-1-O- β -D-葡萄糖苷	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₀	[M-H] ⁻	445.114 47	1.010 98	11.17	何首乌
78	emodin-8-O- β -D-glucopyranoside	大黄素-8-O- β -D-葡萄糖苷	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₀	[M-H] ⁻	445.114 47	1.010 98	11.17	何首乌
79	physcion 8-O- β -D-monoglucoside	大黄素甲醚-8-O- β -D-葡萄糖苷	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₀	[M-H] ⁻	445.114 47	1.010 98	11.17	何首乌
80	(-)-epicatechin gallate	(-)-表儿茶素没食子酸酯	C ₂₂ H ₁₈ O ₁₀	[M-H] ⁻	441.083 19	1.065 79	10.04	何首乌
81	phlorizin	根皮苷	C ₂₁ H ₂₄ O ₁₀	[M-H] ⁻	435.129 97	0.689 22	8.59	何首乌
82	cassialoin	决明芦荟苷	C ₂₁ H ₂₂ O ₉	[M-H] ⁻	417.119 51	0.969 99	7.84	何首乌
83	emodin-1-O-glucoside	大黄素-1-O-葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	[M-H] ⁻	431.098 75	0.881 47	7.01	何首乌
84	vitexin	杜荆苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	[M-H] ⁻	431.098 75	0.881 47	7.01	何首乌
85	torachryson 8-O-glucoside	决明蒽酮-8-O-葡萄糖苷	C ₂₀ H ₂₄ O ₉	[M-H] ⁻	407.134 58	-0.431 06	7.82	何首乌
86	2, 3, 5, 4'-tetrahydroxyl diphenylethylene-2-O-glucoside	2, 3, 5, 4'-四羟基二苯乙炔-2-O-葡萄糖苷	C ₂₀ H ₂₂ O ₉	[M-H] ⁻	405.118 04	-2.629 84	7.56	何首乌
87	(E/Z)-polydatin	(E/Z)-虎杖苷	C ₂₀ H ₂₂ O ₈	[M-H] ⁻	389.122 04	-5.527 28	11.03	何首乌
88	trans-resveratrol 4'-O- β -D-glucopyranoside	反式-白藜芦醇-4'-O- β -D-葡萄糖苷	C ₂₀ H ₂₂ O ₈	[M-H] ⁻	389.122 04	-5.527 28	11.03	何首乌
89	polygonumoside E	何首乌苷 E	C ₁₉ H ₂₂ O ₉	[M-H] ⁻	393.117 46	-4.185 50	10.20	何首乌
90	questinol	蒽醌类化合物	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	[M-H] ⁻	299.056 40	0.965 37	13.33	何首乌
91	rhein	大黄酸	C ₁₅ H ₈ O ₆	[M-H] ⁻	283.024 90	0.313 75	13.15	何首乌
92	(-)-gallocatechin	(-)-没食子儿茶素	C ₁₅ H ₁₄ O ₇	[M-H] ⁻	305.066 53	-0.478 58	19.30	何首乌
93	catechin	儿茶素	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	[M-H] ⁻	289.071 62	-0.489 15	8.39	何首乌
94	epicatechin	表儿茶素	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	[M-H] ⁻	289.071 62	-0.489 15	8.39	何首乌
95	isorhapotegenin	异槲普托苷元	C ₁₅ H ₁₄ O ₄	[M-H] ⁻	257.081 85	-0.319 74	9.24	何首乌
96	quercetin	槲皮素	C ₁₅ H ₁₀ O ₈	[M-H] ⁻	317.030 15	-0.443 18	8.27	何首乌
97	citronescine	柠檬内酯	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	[M-H] ⁻	285.041 05	2.065 32	16.19	何首乌
98	hypaphorine	下箴刺桐碱	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂	[M-H] ⁻	245.129 81	1.056 18	4.71	何首乌
99	torachryson	决明蒽酮	C ₁₄ H ₁₄ O ₄	[M-H] ⁻	245.083 79	7.580 32	20.35	何首乌

表 5 (续)

序号	英文名称	中文名称	分子式	电离模式	测量值	误差($\times 10^{-6}$)	t _R /min	归属
100	resveratrol	白藜芦醇	C ₁₄ H ₁₂ O ₃	[M-H] ⁻	227.071 62	1.111 99	13.35	何首乌
101	3, 8-dihydroxy-1-methoxy-9H-xanthen-9-one	3, 8-二羟基-1-甲氧基-9H-咕吨-9-酮	C ₁₄ H ₁₀ O ₅	[M-H] ⁻	257.046 05	1.958 02	22.50	何首乌
102	protocatechuic acid 4-O-β-glucoside	原儿茶酸-4-O-β-葡萄糖苷	C ₁₃ H ₁₆ O ₉	[M-H] ⁻	315.072 45	0.935 66	2.03	何首乌
103	gallic acid 3-O-glucoside	没食子酸-3-O-葡萄糖苷	C ₁₃ H ₁₂ O ₆	[M-H] ⁻	263.057 04	3.530 43	25.83	何首乌
104	2-methyl-5-carboxymethyl-7-hydroxychromone	2-甲基-5-羧甲基-7-羟基色酮	C ₁₃ H ₁₂ O ₄	[M-H] ⁻	231.066 12	-0.701 53	10.20	何首乌
105	sucrose	蔗糖	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁	[M-H] ⁻	341.108 86	-0.218 70	11.26	何首乌
106	H-glu (Leu-OH)-OH	谷氨酰亮氨酸	CH ₂₀ N ₂ O ₅	[M-H] ⁻	259.130 25	1.177 02	2.43	何首乌
107	obtusifolin	决明子醌	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	[M-H] ⁻	283.061 37	0.612 24	14.88	决明子
108	aurantio-obtusin	橙钝叶决明素	C ₁₇ H ₁₄ O ₇	[M-H] ⁻	329.066 99	0.954 21	12.48	决明子
109	obtusin	决明素	C ₁₈ H ₁₆ O ₇	[M-H] ⁻	343.082 70	1.089 83	12.00	决明子
110	chrysoobtusin	金黄决明素	C ₁₉ H ₁₈ O ₇	[M-H] ⁻	357.101 50	9.868 16	9.40	决明子
111	6-hydroxymusizin-8-O-β-D-glucopyranoside	6-羟基酸模素-8-O-β-D-葡萄糖苷	C ₁₉ H ₂₂ O ₉	[M-H] ⁻	393.117 46	-4.185 50	10.20	决明子
112	cassiaside	决明子苷	C ₂₀ H ₂₀ O ₁₀	[M-H] ⁻	419.098 11	-0.620 38	8.75	决明子
113	norubrofusarin 6-β-D-glucopyranoside	去甲红镰霉素-6-β-D-葡萄糖苷	C ₂₀ H ₂₀ O ₁₀	[M-H] ⁻	419.098 11	-0.620 38	8.75	决明子
114	rubrofusarin-6-O-β-D-glucopyranoside	红镰霉素-6-O-β-D-葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₂ O ₁₀	[M-H] ⁻	433.114 41	0.900 46	9.03	决明子
115	aurantio-obtusin β-D-glucoside	橙钝叶决明素-β-D-葡萄糖苷	C ₂₃ H ₂₄ O ₁₂	[M-H] ⁻	491.119 75	0.510 47	11.54	决明子
116	cassiaglycoside II	决明子苷 II	C ₂₅ H ₃₂ O ₁₄	[M-H] ⁻	555.168 95	-5.365 36	21.28	决明子
117	cassiaside B	决明子苷 B	C ₂₆ H ₃₀ O ₁₄	[M-H] ⁻	565.155 82	-0.811 63	6.03	决明子
118	4H-naphtho[2, 3-b]pyran-4-one, 6-[(6-O-β-D-glucopyranosyl-β-D-glucopyranosyl) oxy]-5, 8-dihydroxy-2-methyl	复杂紫并吡喃酮苷	C ₂₆ H ₃₀ O ₁₅	[M-H] ⁻	581.152 04	1.456 94	4.42	决明子
119	chrysophanol triglucoside	大黄酚三葡萄糖苷	C ₃₃ H ₄₀ O ₁₉	[M-H] ⁻	739.208 19	-1.233 75	17.91	决明子
120	torachryson tetraglucoside	决明蒽酮四葡萄糖苷	C ₃₈ H ₅₄ O ₂₄	[M-H] ⁻	893.296 63	3.811 29	3.54	决明子
121	cassiaside B2	决明子苷 B2	C ₃₉ H ₅₂ O ₂₅	[M-H] ⁻	919.271 36	-1.229 12	0.82	决明子
122	luteolin	木犀草素	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	[M+H] ⁺	287.055 05	0.139 35	8.58	山楂
123	9-oxo-10(E), 12(E)-octadecadienoic acid	9-氧代-10(E), 12(E)-十八碳二烯酸	C ₁₈ H ₃₀ O ₃	[M+H] ⁺	295.226 59	-0.614 10	18.87	山楂
124	vitamin B2	维生素 B2	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₆	[M+H] ⁺	377.145 39	-0.452 88	5.50	山楂
125	luteoloside	木犀草苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	[M+H] ⁺	449.107 76	-0.173 23	8.54	山楂
126	cyanidin-3-O-glucoside	矢车菊素-3-O-葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₁ O ₁₁	[M+H] ⁺	449.107 76	8.540 00	8.54	山楂
127	maritimein	海生菊苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	[M+H] ⁺	449.107 76	-0.173 23	8.54	山楂
128	bacosine	山楂酸	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	[M+H] ⁺	457.369 60	4.324 97	27.51	山楂
129	betulinic acid	白桦脂酸	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	[M+H] ⁺	457.369 60	4.324 97	27.51	山楂
130	isorhamnetin 3-O-glucoside	异鼠李素-3-O-葡萄糖苷	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₂	[M+H] ⁺	479.118 23	-0.360 04	8.09	山楂
131	nepetin 7-glucoside	尼泊黄素 7-葡萄糖苷	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₂	[M+H] ⁺	479.118 23	8.090 00	8.09	山楂
132	costunolide	木香炔内酯	C ₁₅ H ₂₀ O ₂	[M+H] ⁺	233.153 52	-0.370 57	12.71	山楂
133	the ismor of 2α, 3β, 19α-trihydroxyursolic acid	2α, 3β, 19α-三羟基熊果酸异构体	C ₃₀ H ₄₈ O ₅	[M-H] ⁻	487.344 21	2.692 56	15.57	山楂
134	hexadecanedioic acid	十六烷二酸	C ₁₆ H ₃₀ O ₄	[M-H] ⁻	285.207 55	1.463 15	13.55	山楂
135	4-O-feruloylquinic acid	4-O-阿魏酰奎宁酸	C ₁₇ H ₂₀ O ₉	[M-H] ⁻	367.105 56	5.732 99	0.86	山楂
136	D-pyroglutamic acid	D-焦谷氨酸	C ₅ H ₇ NO ₃	[M-H] ⁻	128.035 46	1.121 57	1.28	山楂
137	sesamol	芝麻酚	C ₇ H ₆ O ₃	[M-H] ⁻	137.024 60	1.332 61	8.46	山楂

表 5 (续)

序号	英文名称	中文名称	分子式	电离模式	测量值	误差($\times 10^{-6}$)	tr/min	归属
138	3-coumaric acid	3-香豆酸	C ₉ H ₈ O ₃	[M-H] ⁻	163.040 28	1.303 97	6.65	山楂
139	daphnetin	瑞香内酯	C ₉ H ₆ O ₄	[M-H] ⁻	177.019 94	3.434 65	12.72	山楂
140	3,4-dihydroxyhy drocinnamic	3,4-二羟基氢化肉桂酸	C ₉ H ₁₀ O ₄	[M-H] ⁻	181.050 83	1.093 06	4.05	山楂
141	quinic acid	奎宁酸	C ₇ H ₁₂ O ₆	[M-H] ⁻	191.056 34	1.203 83	0.89	山楂
142	trans-traumatic acid	反式-愈伤酸	C ₁₂ H ₂₀ O ₄	[M-H] ⁻	227.129 32	1.926 66	12.72	山楂
143	myristic acid	肉豆蔻酸	C ₁₄ H ₂₈ O ₂	[M-H] ⁻	227.201 87	0.968 30	15.11	山楂
144	(-)-catechin	(-)-儿茶素	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	[M-H] ⁻	289.071 62	-0.489 15	8.39	山楂
145	(-)-epicatechin	(-)-表儿茶素	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	[M-H] ⁻	289.071 62	8.390 00	8.39	山楂
146	neochl orogenic acid	新绿原酸	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	[M-H] ⁻	353.087 55	-0.723 05	9.15	山楂
147	orientin	荭草苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	[M-H] ⁻	447.098 34	11.307 26	8.57	山楂
148	isoquercitin	异槲皮素	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	[M-H] ⁻	463.092 04	8.293 88	3.92	山楂
149	spiraeoside	绣线菊苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	[M-H] ⁻	463.092 04	8.293 88	3.92	山楂
150	corosolic acid	科罗索酸	C ₃₀ H ₄₈ O ₄	[M-H] ⁻	471.350 52	5.382 01	22.27	山楂
151	asiatic acid	积雪草酸	C ₃₀ H ₄₈ O ₅	[M-H] ⁻	487.343 05	0.312 31	15.57	山楂
152	schaftoside	夏佛塔苷	C ₂₆ H ₂₈ O ₁₄	[M-H] ⁻	563.145 51	8.668 17	14.94	山楂
153	vitexin 4-O-glucoside	杜荆苷-4'-O-葡萄糖苷	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	[M-H] ⁻	593.147 64	-5.990 55	2.46	山楂
154	typhaneoside	香蒲新苷	C ₃₄ H ₄₂ O ₂₀	[M-H] ⁻	769.214 42	-6.820 68	19.02	山楂
155	uric acid	尿酸	C ₅ H ₄ N ₄ O ₃	[M-H] ⁻	169.035 48	-0.828 23	1.27	五灵脂
156	isoquercitrin	异槲皮苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	[M-H] ⁻	463.092 04	8.292 16	3.92	五灵脂
157	astragalin	紫云英苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	[M-H] ⁻	447.093 14	-0.313 13	9.54	五灵脂
158	kaempferol-3-O- galactoside	山柰酚-3-O-半乳糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	[M-H] ⁻	447.093 14	-0.313 13	9.54	五灵脂
159	isorhamnetin-3-O- galactoside	异鼠李素-3-O-半乳糖苷	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₂	[M-H] ⁻	477.103 70	-0.312 30	8.46	五灵脂
160	wulingzhic acid	五灵脂酸	C ₂₀ H ₃₂ O ₅	[M-H] ⁻	351.217 77	0.206 99	12.83	五灵脂
161	isorhamnetin	异鼠李素	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	[M-H] ⁻	315.051 21	0.584 35	12.68	五灵脂
162	undecanedioic acid	十一烷二酸	C ₁₁ H ₂₀ O ₄	[M-H] ⁻	215.128 89	0.035 33	10.41	五灵脂
163	hinokiflavone	扁柏双黄酮	C ₃₀ H ₁₈ O ₁₀	[M-H] ⁻	537.082 64	-0.148 77	11.75	五灵脂
164	amentoflavone	穗花杉双黄酮	C ₃₀ H ₁₈ O ₁₀	[M-H] ⁻	537.082 64	-0.148 77	11.75	五灵脂
165	octadecenedioic acid	十八碳烯二酸	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	[M-H] ⁻	279.233 15	0.703 71	22.86	五灵脂
166	madecassic acid isomer	羟基积雪草酸异构体	C ₃₀ H ₄₈ O ₆	[M-H] ⁻	503.338 10	0.571 39	21.36	五灵脂

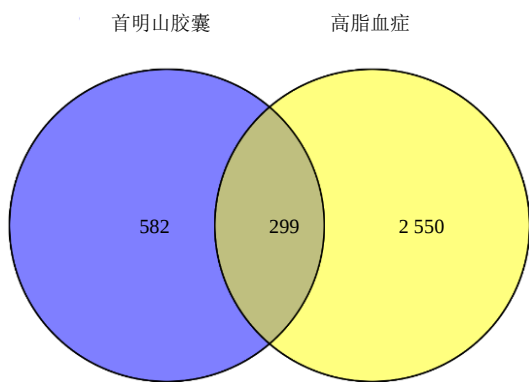


图 4 首明山胶囊成分靶点与高脂血症靶点交集分析
Fig. 4 Intersection analysis of component targets of Shoumingshan Capsule and hyperlipidemia targets

将数据导入 Cytoscape 3.10.0 软件进行可视化及网络拓扑学分析,以大于 3 倍度值的中位数为截断值筛选得到首明山胶囊防治高脂血症的核心靶点。其

中,排名前 10 的核心靶点分别是 IL-6、TNF、Akt1、IL1B、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG)、表皮生长因子受体 (EGFR)、雌激素受体 (ESR1)、信号转导与转录激活因子 3 (STAT3)、B 细胞淋巴瘤基因 (BCL2)、胱天蛋白酶 3 (CASP3)。

3.7.2 GO 功能及 KEGG 通路富集分析 GO 功能富集分析共得到 778 条结果,其中 587 条生物学过程 (BP),59 条细胞组分 (CC),132 条分子功能 (MF)。如图 6 所示,BP 主要与基因表达的正向调控、MAPK 信号通路正向调节相关,CC 主要与蛋白质复合体、细胞核、细胞质相关,MF 主要与酶结合作用、转录共激活因子结合作用相关。

如图 7 所示,KEGG 通路分析发现靶点主要分布在脂质与动脉粥样硬化、晚期糖基化终产物 (AGE)-晚期糖基化终末产物受体 (RAGE)、PI3K-Akt、低氧诱导因子-1 (HIF-1)、TNF 等信号通路。

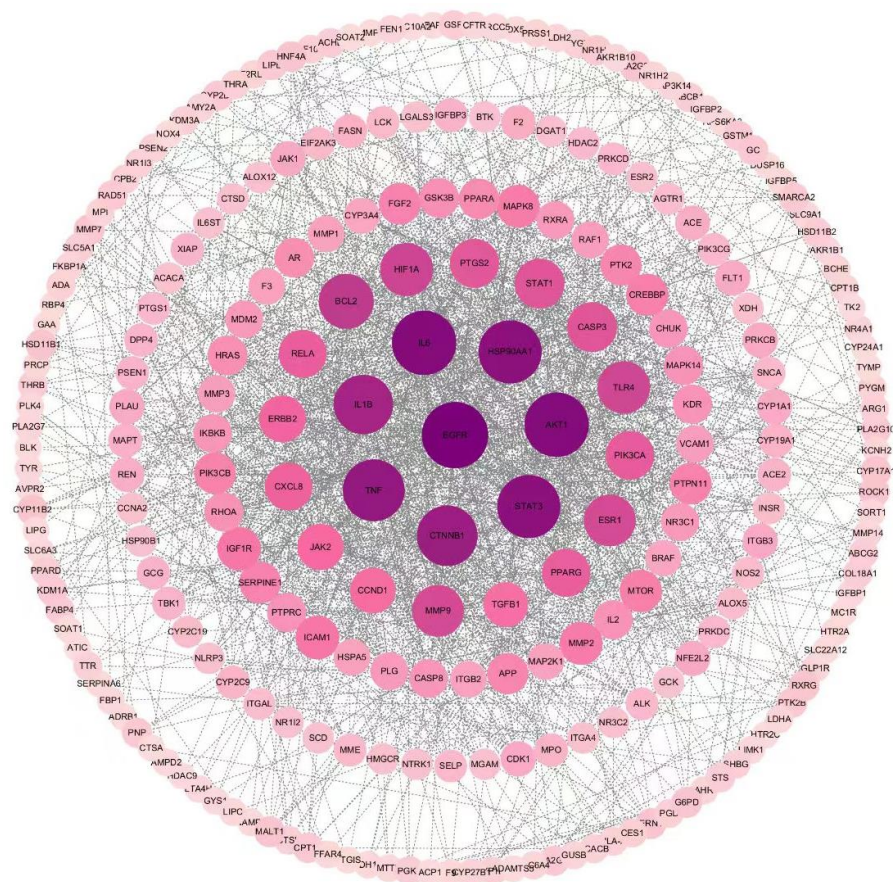


图 5 首明山胶囊防治高脂血症的 PPI 网络图

Fig. 5 PPI network of Shoumingshan Capsule in prevention of hyperlipidemia

3.7.3 “首明山胶囊-核心成分-靶点-通路”网络构建 通过 Cytoscape 3.10.0 软件构建“中药复方-成分-靶点-通路”网络,见图 8。基于度值大小确认核心化学成分,结果表明,首明山胶囊防治高脂血症的主要活性成分为异鼠李素、异丹叶大黄素和柚皮苷二氢查尔酮。

3.8 首明山胶囊对 PI3K-Akt 信号通路相关蛋白表达的影响

如图 9 所示,与对照组相比,模型组 p-PI3K、p-Akt 蛋白表达显著降低 ($P < 0.01$);与模型组相比,首明山胶囊可显著上调 p-PI3K、p-Akt 蛋白表达 ($P < 0.05$ 、 0.01)。

4 讨论

高脂血症是一种以血脂异常为主要病理特征的慢性代谢性疾病,临床以 TC、LDL-C 和/或 TG 异常升高为主要指征,并可能诱发动脉粥样硬化、冠心病等心脑血管疾病^[12]。目前临床上常用于治疗高脂血症的药物以他汀、贝特类药物为主,此类药物效应靶点明确,但存在肌肉疼痛,血糖波动、

肝功异常等诸多不良反应^[13-14]。鉴于此,传统中药复方凭借其多组分、多途径、安全性高等特点,在高脂血症防治中展现出独特优势。首明山胶囊临床常用于高脂血症的治疗,方中诸药相合,共奏滋补肝肾,活血化瘀,祛痰降浊之功,可有效改善血脂异常。

为明确首明山胶囊防治高脂血症的药效及作用机制,本研究采用高脂饮食诱导高脂血症大鼠模型,造模期间同时给药以评价首明山胶囊防治高脂血症的药效作用。与模型组相比,首明山胶囊能显著降低血清中 TC、TG 及 LDL-C 水平,而对 HDL-C 的影响不显著,这可能与本模型的病理特征或观察周期有关,未来研究可延长疗程或采用不同模型进一步探讨。肝组织 HE 及油红 O 染色结果显示,首明山胶囊能显著改善肝细胞脂肪变性和脂质蓄积水平,表明首明山胶囊能够改善高脂血症大鼠血脂水平和肝脏脂质沉积情况。鉴于方中含有何首乌,本研究监测了肝功能指标,结果显示各给药组 ALT、AST 水平与模型组相比无显著升高,提示在

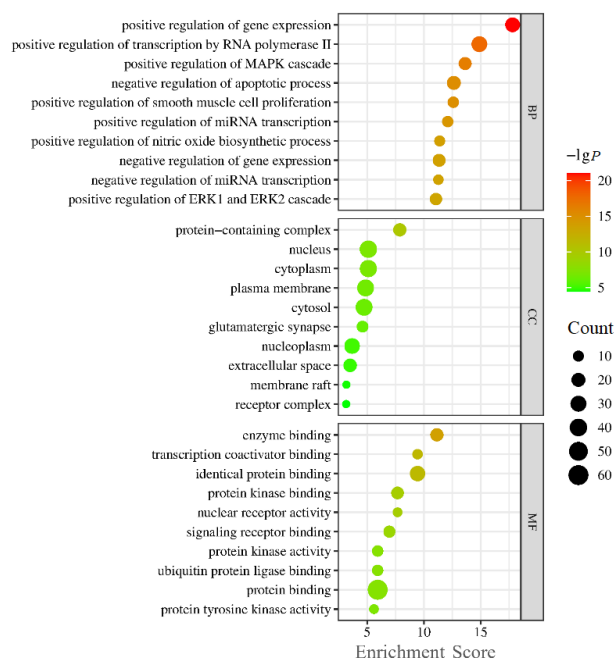


图 6 GO 功能富集分析

Fig. 6 GO functional enrichment analysis

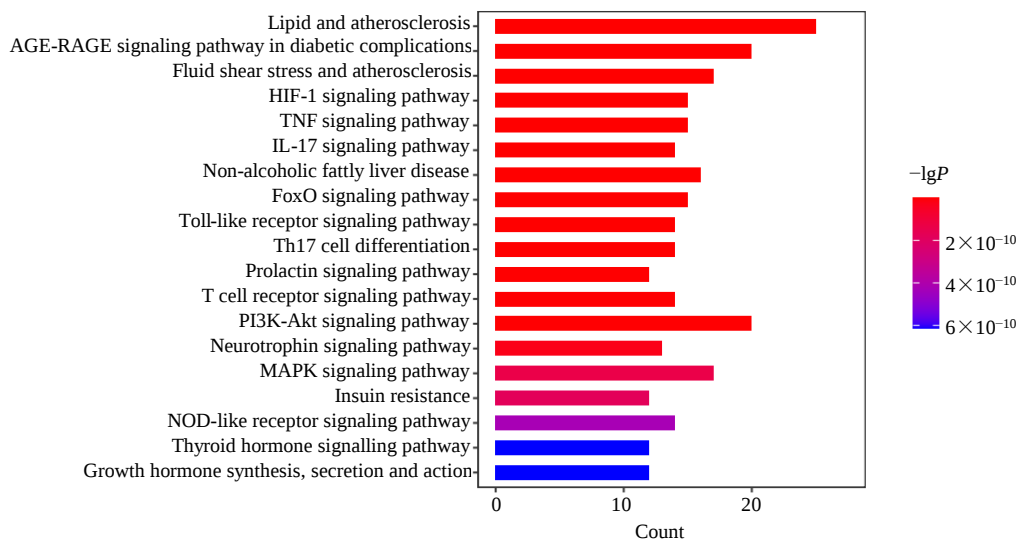


图 7 KEGG 通路富集分析

Fig. 7 KEGG pathway enrichment analysis

机体的慢性炎症状态。

基于 UPLC-Q-TOF/MS 技术筛选中药复方入血成分，共鉴定出首明山胶囊活性成分 166 个，表明该复方药效物质复杂，可通过多种成分协同作用发挥调血脂活性。网络药理学分析进一步聚焦，发现异鼠李素、异丹叶大黄素、柚皮苷二氢查尔酮是首明山胶囊防治高脂血症的主要活性成分。异鼠李素是一种广泛存在于植物中的黄酮类化合物，研究表明其具有调血脂、扩张冠状动脉、抗氧化等作用^[17]。王婷婷等^[18]发现，异鼠李素可能通过上调巨噬细胞

本实验条件下，首明山胶囊应用 28 d 未表现出明显的肝毒性。

在血脂异常状态下，血液中过高的 LDL 会被氧化修饰为氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL) 并产生过量活性氧 (ROS)，过量聚积的 ROS 会导致机体抗氧化系统失衡进而引发严重的细胞损伤和功能障碍^[15]。作为抗氧化系统核心代谢酶，SOD 的主要功能是清除 ROS 自由基，在高脂血症状态下，大量 ROS 自由基持续性新生会过度消耗 SOD，诱发氧化应激损伤，加速脂质过氧化，并导致 MDA 过度累积。本研究发现，与模型组相比，首明山胶囊能显著升高 SOD 活力，降低 MDA 的生成，改善脂质过氧化进而减轻氧化应激损伤。

除氧化应激外，慢性炎症已被证实与高脂血症存在密切联系^[16]，本研究结果显示，与模型组相比，首明山胶囊能显著降低 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的表达，这一结果验证了网络药理学预测的相关核心靶点，提示首明山胶囊能抑制促炎因子的表达进而改善

自噬水平来促进脂质通过自噬-溶酶体途径进行降解，从而减少脂质沉积和泡沫细胞的形成。闫姗等^[19]证实异鼠李素具有抗动脉粥样硬化作用，可抑制 ox-LDL 形成、内皮细胞损伤、脂质堆积以及平滑肌细胞增殖迁移。异丹叶大黄素是一种多酚类化合物，具有抗氧化、抗炎和抗癌作用^[20]。楚心怡等^[21]研究发现，异丹叶大黄素通过增强脂肪组织的胰岛素敏感性，促进血液中葡萄糖的储存，抑制游离脂肪酸的释放，显著改善 db/db 小鼠全身性糖脂代谢失衡。孙家贺等^[22]研究发现，异丹叶大黄素可通过

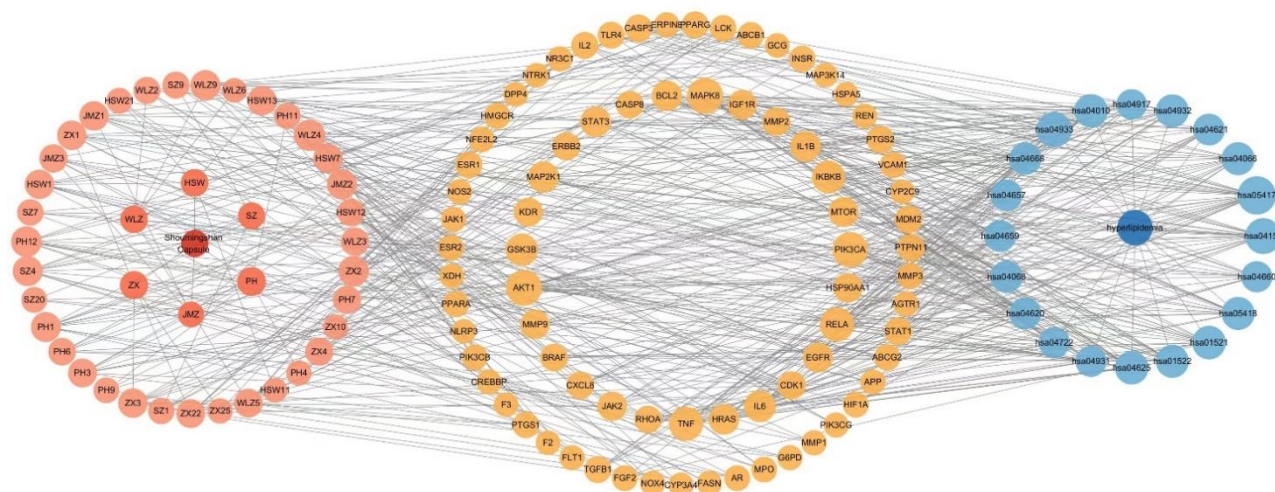
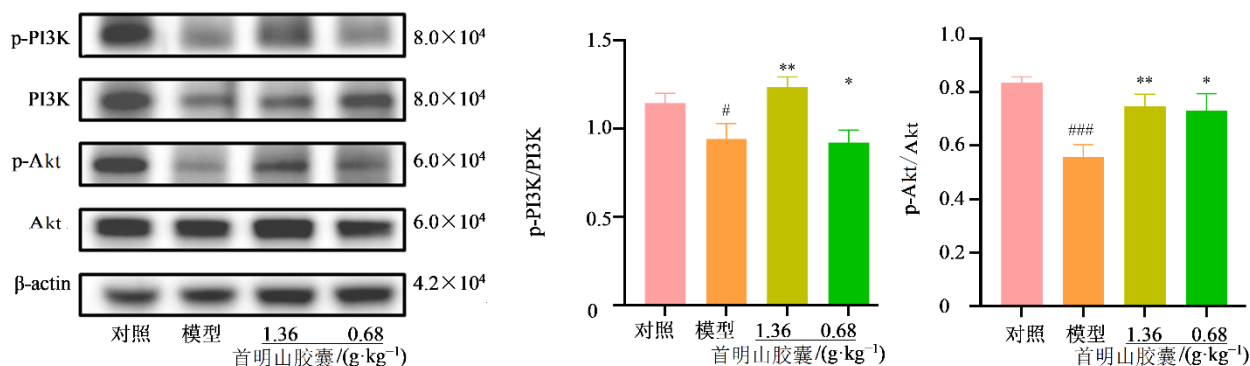


图 8 “首明山胶囊-成分-靶点-通路”网络

Fig. 8 “Shoumingshan Capsule-component-target-pathway” network



与对照组比较: # $P < 0.05$ ### $P < 0.001$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ 。

$P < 0.05$ ### $P < 0.001$ vs control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group.

图 9 首明山胶囊对 PI3K-Akt 信号通路相关蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=4$)

Fig. 9 Effect of Shoumingshan capsule on expression of PI3K-Akt signaling pathway related proteins ($\bar{x} \pm s$, $n=4$)

激活 PI3K/Akt 信号通路, 清除氧自由基、减轻炎症反应。柚皮苷二氢查尔酮是一种具有强抗氧化活性的二氢查尔酮类黄酮化合物, Choi 等^[23]研究证实柚皮苷二氢查尔酮能有效抑制过氧化氢和次氯酸, 显著清除 ROS 和自由基, 同时, 柚皮苷二氢查尔酮还能降低动物体内的胆固醇含量。PPI 网络结果发现, 首明山胶囊防治高脂血症排名前 5 的核心靶点依次为 IL-6、TNF、Akt1、IL1B、PPARG。KEGG 通路富集分析结果显示, 首明山胶囊防治高脂血症主要通过脂质与动脉粥样硬化、AGE-RAGE、PI3K-Akt、HIF-1、TNF 等信号通路。综上所述, 首明山胶囊能通过多组分、多靶点、多途径发挥其防治高脂血症的效果。

有研究表明, PI3K-Akt 通路在高脂血症的发生

发展中发挥着重要的调控作用。PI3K/Akt 信号通路通过影响炎症反应、内皮损伤和氧化应激等多种不同的机制参与高脂血症的发生。Kowalczyk 等^[24]发现, 在高脂饮食诱导的动物模型中, PI3K-Akt 信号通路的活性受到显著抑制, 导致其下游关键效应分子 mTOR 活性失调, 进而促进了肝脏脂质合成并抑制了脂肪酸氧化和脂蛋白清除, 最终驱动高脂血症的发生与发展。谭安安等^[25]研究发现, PI3K/Akt 可直接诱导其下游的血红素加氧酶-1 (HO-1) 的表达, 影响 ROS 水平并抑制炎症因子的表达, 缓解氧化应激反应。Ajala-Lawal 等^[26]发现, PI3K/Akt 通路与胆固醇代谢密切相关, 上调 PI3K/Akt 蛋白表达可以改善代谢综合征模型中的血脂异常和氧化应激。本研究结果显示, 与模型组相比, 首明山胶囊能显著

上调 p-PI3K 和 p-Akt 的表达,这一结果验证了网络药理学预测的相关通路,提示首明山胶囊可能通过调节 PI3K-Akt 通路表达进而改善高血脂症。结合其在调脂、抗氧化和抗炎方面的综合药效,进一步探讨该通路可能调控的下游具体环节。在脂质代谢方面,激活的 Akt 可通过磷酸化抑制糖原合成酶激酶 3 β (GSK3 β),该酶是促进胆固醇和脂肪酸合成关键转录因子固醇调控元件结合蛋白 (SREBP)-1c 的调节器;同时, Akt 可磷酸化叉头框转录因子 O1 (FoxO1),促使其出核降解,从而解除 FoxO1 对脂质分解基因的抑制,共同调控“抑合成、促分解”的代谢重构^[27]。在氧化应激方面, PI3K-Akt 通路是激活核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 的关键上游信号,可诱导 HO-1、SOD 等抗氧化酶的表达,这为本研究中 SOD 活力升高提供了可能的机制解释^[28]。在炎症调控方面, Akt 可直接磷酸化并抑制 IkB 激酶 (IKK),阻止核因子- κ B (NF- κ B) 的活化与核转位,从而下调 TNF- α 、IL-6 等促炎因子的转录,这与本研究得到的炎症因子 mRNA 水平下降相一致^[29]。

网络药理学预测的另一核心靶点 PPARG,是调控脂质代谢、胰岛素敏感性和炎症反应的关键核受体。研究发现, PPARG 与 PI3K-Akt 信号通路密切相关。一方面, Akt 可通过磷酸化直接调节 PPARG 的转录活性及其共激活因子 PGC-1 α 的稳定性;另一方面, PPARG 的激活可反向上调胰岛素受体底物 1 (IRS-1) 的表达,并抑制 PTEN 等负调控因子,从而正向增强 PI3K-Akt 通路的信号传导^[30]。这种正向调控环路构成了改善胰岛素抵抗和脂质代谢的关键网络。本研究虽未直接检测 PPARG 的蛋白活性,但首明山胶囊同时预测作用于 PPARG 并验证激活 PI3K-Akt 通路,提示其可能通过协调这一协同网络发挥多靶点调节作用,这为阐释中药复方“多成分-多靶点”作用模式提供了新的机制视角。

本研究尚存在一定局限性。首先,实验以动物模型为主,主要聚焦于机制探索,其在人体内的具体分子路径仍需进一步验证。其次,尽管网络药理学预测与部分关键实验结果(如炎症因子、PI3K-Akt 通路)形成了相互印证,但对预测的其他核心靶点(如 PPARG)及主要活性成分尚未能进行充分的直接验证。最后,本研究将首明山胶囊作为整体复方进行探讨,未能解析方中各药味或成分间可能存在的协同或拮抗作用。未来研究可在细胞水平验证关键活性成分对特定靶点的作用;利用成分敲除

或配伍研究探讨药效物质基础的协同关系;并结合临床样本,纵向监测患者用药后相关通路标志物的变化,从而在机制研究与临床实践之间构建更坚实的桥梁。

综上所述,本研究通过网络药理学预测与体内实验相结合的方法,证实了首明山胶囊具有良好的调血脂作用,可以显著减轻氧化损伤,抑制炎症反应,上调 PI3K-Akt 通路进而防治高脂血症,为中药复方防治高脂血症的开发与合理应用提供实验数据支撑。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Husain M J, Spencer G, Nugent R, et al. The cost-effectiveness of hyperlipidemia medication in low- and middle-income countries: A review [J]. Glob Heart, 2022, 17(1): 18.
- [2] Yao Y S, Li T D, Zeng Z H. Mechanisms underlying direct actions of hyperlipidemia on myocardium: An updated review [J]. Lipids Health Dis, 2020, 19(1): 23.
- [3] 中国居民营养与慢性病状况报告 (2020 年) [J]. 营养学报, 2020, 42(6): 521.
Report on the nutrition and chronic diseases status of Chinese residents 2020 [J]. Acta Nutr Sin, 2020, 42(6): 521.
- [4] 王增武, 郭远林. 中国血脂管理指南 (基层版 2024 年) [J]. 中国循环杂志, 2024, 39(4): 313-321.
Wang Z W, Guo Y L. Chinese guideline for lipid management (primary care version 2024) [J]. Chin Circ J, 2024, 39(4): 313-321.
- [5] Jeeyavudeen M S, Pappachan J M, Arunagirinathan G. Statin-related muscle toxicity: An evidence-based review [J]. touchREV Endocrinol, 2022, 18(2): 89-95.
- [6] Ferraro R A, Leucker T, Martin S S, et al. Contemporary management of dyslipidemia [J]. Drugs, 2022, 82(5): 559-576.
- [7] 胡赫其, 胡佳慧, 冯祯根, 等. 基于“五脏别通”理论的穴位埋线治疗不同证型肥胖型高脂血症临床研究 [J]. 新中医, 2024, 56(11): 141-146.
Hu H Q, Hu J H, Feng Z G, et al. Clinical study of acupoint catgut embedment for obesity hyperlipemia of different syndrome types based on theory of “five viscera communication” [J]. New Chin Med, 2024, 56(11): 141-146.
- [8] 庞琳琳, 张会永, 闵冬雨, 等. 高脂血症脾虚痰浊猪血清高密度脂蛋白向失功能性高密度脂蛋白转变 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(9): 78-82.

- Pang L L, Zhang H Y, Min D Y, et al. Change of serum high density lipoprotein to dysfunctional high density lipoprotein in small pig model of hyperlipidemia with spleen deficiency and phlegm-turbid syndrome [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2022, 40(9): 78-82.
- [9] 刘伟, 李星星, 林泉, 等. 基于 CiteSpace 的中医药治疗高脂血症的文献计量学及可视化分析 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21(21): 3857-3863.
- Liu W, Li X X, Lin Q, et al. Bibliometric and visual analysis of traditional Chinese medicine in the treatment of hyperlipidemia based on CiteSpace [J]. *Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovascular Dis*, 2023, 21(21): 3857-3863.
- [10] 王志, 马全龙. 首明山胶囊治疗原发性高脂血症临床研究 [J]. *当代医学*, 2010, 16(26): 52-53.
- Wang Z, Ma Q L. Clinical study on Shoumingshan Capsule in the treatment of primary hyperlipidemia [J]. *Contemp Med*, 2010, 16(26): 52-53.
- [11] 苏代丰, 张鸿燕, 周洁, 等. 泽泻醇 G 对高脂血症小鼠脂质代谢的影响 [J]. *药物分析杂志*, 2025, 45(11): 1886-1903.
- Su D F, Zhang H Y, Zhou J, et al. Effect of alisol G on lipid metabolism in hyperlipidemic mice [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2025, 45(11): 1886-1903.
- [12] Su X, Cheng Y, Zhang G M, et al. Novel insights into the pathological mechanisms of metabolic related dyslipidemia [J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(7): 5675-5687.
- [13] Bellosta S, Corsini A. Drug interactions in cardiology: Focus on statins and their combination with other lipid-lowering drugs [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2024, 20(11/12): 1013-1021.
- [14] Rossi M, Fabris E, Barbisan D, et al. Lipid-lowering drug therapy: Critical approach for implementation in clinical practice [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2022, 22(2): 141-155.
- [15] Zhang Q, Liu J, Duan H, et al. Activation of Nrf2/HO-1 signaling: An important molecular mechanism of herbal medicine in the treatment of atherosclerosis via the protection of vascular endothelial cells from oxidative stress [J]. *J Adv Res*, 2021, 34: 43-63.
- [16] Guo W C, Song Y C, Sun Y, et al. Systemic immune-inflammation index is associated with diabetic kidney disease in Type 2 diabetes mellitus patients: Evidence from NHANES 2011-2018 [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 1071465.
- [17] Gong G, Guan Y Y, Zhang Z L, et al. Isorhamnetin: A review of pharmacological effects [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 128: 110301.
- [18] 王婷婷, 张鹏珂, 史敏, 等. 异鼠李素通过上调自噬水平预防巨噬细胞脂质代谢紊乱 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2023, 31(9): 70-73.
- Wang T T, Zhang P K, Shi M, et al. Isorhamnetin prevents lipid metabolism disorder in macrophages by up-regulating autophagy level [J]. *Pract J Card Cereb Pneu Vasc Dis*, 2023, 31(9): 70-73.
- [19] 闫姗, 南晓东, 马世杰, 等. 异鼠李素抗动脉粥样硬化作用的研究进展 [J]. *中国现代应用药学*, 2020, 37(14): 1771-1777.
- Yan S, Nan X D, Ma S J, et al. Advances in the research on the anti-atherosclerosis effects of isorhamnetin [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2020, 37(14): 1771-1777.
- [20] Pecyna P, Wargula J, Murias M, et al. More than resveratrol: New insights into stilbene-based compounds [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(8): 1111.
- [21] 楚心怡. 异丹叶大黄素在小鼠糖脂代谢中的作用与机制 [D]. 咸阳: 西北农林科技大学, 2022.
- Chu X Y. The Role and Mechanism of Isodendranthema Hamamelidifolia Saponin in Mouse Glycolipid Metabolism [D]. 咸阳: Northwest A&F University, 2022.
- [22] 孙家贺. 异丹叶大黄素调控 PI3K/Akt 信号通路对大鼠脑缺血再灌注损伤的神经保护作用 [J]. *中医临床研究*, 2024, 16(16): 81-86.
- Sun J H. The neuroprotective effect of isorhapontigenin on cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by regulating PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Clin J Chin Med*, 2024, 16(16): 81-86.
- [23] Choi J M, Yoon B S, Lee S K, et al. Antioxidant properties of neohesperidin dihydrochalcone: Inhibition of hypochlorous acid-induced DNA strand breakage, protein degradation, and cell death [J]. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30(2): 324-330.
- [24] Kowalczyk A, Bourebaba N, Panchuk J, et al. Calystegines improve the metabolic activity of human adipose derived stromal stem cells (ASCs) under hyperglycaemic condition through the reduction of oxidative/ER stress, inflammation, and the promotion of the AKT/PI3K/mTOR pathway [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(3): 460.
- [25] 谭安安, 陈晨. 长春西汀通过 PI3K/AKT 通路改善冠心病大鼠模型心肌氧化应激损伤的机制研究 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2020, 12(9): 1114-1117.
- Tan A A, Chen C. Ameliorating effect of Vinpocetine on myocardial oxidative stress injury through PI3K/AKT pathway in rats with coronary heart disease: A study on mechanism [J]. *Chin J Evid Bases Cardiovasc Med*, 2020,

- 12(9): 1114-1117.
- [26] Ajala-Lawal R A, Aliyu N O, Ajiboye T O. Betulinic acid improves insulin sensitivity, hyperglycemia, inflammation and oxidative stress in metabolic syndrome rats via PI3K/Akt pathways [J]. Arch Physiol Biochem, 2020, 126(2): 107-115.
- [27] Huang X J, Liu G H, Guo J, et al. The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes [J]. Int J Biol Sci, 2018, 14(11): 1483-1496.
- [28] Choi Y H. Activation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway contributes to the protective effects of platycodin D against oxidative stress-induced DNA damage and apoptosis in C2C12 myoblasts [J]. Gen Physiol Biophys, 2020, 39(6): 519-530.
- [29] Guo Q, Jin Y Z, Chen X Y, et al. NF- κ B in biology and targeted therapy: New insights and translational implications [J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 53.
- [30] Chung C Y, Singh K, Sheshadri P, et al. Inhibition of the PI3K-AKT-MTORC1 axis reduces the burden of the m.3243A>G mtDNA mutation by promoting mitophagy and improving mitochondrial function [J]. Autophagy, 2025, 21(4): 881-896.

[责任编辑 兰新新]