

基于临床疗效挖掘和靶点网络验证的二陈汤治疗高脂血症燥湿化痰功效研究

李荣荣^{1,2}, 杜航², 李航², 生立嵩³, 卢佳宝⁴, 刘持年¹, 郑晖^{2*}, 孙蓉^{2,3*}

1. 山东中医药大学, 山东 济南 250355

2. 山东大学第二医院, 山东 济南 250033

3. 山东大学高等医学研究院, 山东 济南 250012

4. 天津中医药大学, 天津 301617

摘要: **目的** 采用“系统评价定疗效指标-网络药理学预测靶点-交互燥湿化痰类中药定功效-体内验证疗效指标和功效靶点”的集成创新策略, 解析二陈汤发挥燥湿化痰功效治疗高脂血症临床证据和作用靶点的现代表征关系。**方法** 筛选符合纳入标准的二陈汤治疗高脂血症临床随机对照研究, 抽提与二陈汤燥湿化痰功效密切相关的临床证候, 继而开展临床研究 Meta 分析。筛选并收集二陈汤和燥湿化痰类中药活性成分及其对应的靶点, 运用 Cytoscape 3.9.1 等软件构建二陈汤燥湿化痰功效的“药物-活性成分-关键靶点”网络, 将二陈汤燥湿化痰功效的关键靶点与高脂血症疾病靶点交集, 通过 Matescape 平台对共同靶点进行基因本体 (gene ontology, GO) 功能及京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析。基于网络药理学和现代药效物质研究, 通过高脂饮食构建高脂血症模型, 利用 qRT-PCR 技术对二陈汤燥湿化痰功效治疗高脂血症的作用靶点进行验证。**结果** Meta 分析显示, 二陈汤单独或联合其他治疗在治疗高脂血症患者的总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 的疗效方面均优于对照组。网络药理学研究得到二陈汤燥湿化痰功效的关键作用靶点 37 个, 治疗高脂血症涉及过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPARG)、前列腺素内过氧化物合酶 2 (prostaglandin G/H synthase 2, PTGS2)、雌激素受体 1 (estrogen receptor 1, ESR1)、肿瘤蛋白 p53 (tumor protein p53, TP53)、AKT 丝氨酸/苏氨酸激酶 1 (RAC-alpha serine/threonine-protein kinase, AKT1)、PPARA 等 20 个关键靶点。GO 分析涉及小分子代谢过程的调节、脂质代谢过程的调节等生物过程, KEGG 分析涉及脂质和动脉粥样硬化、脂肪细胞中脂肪分解的调节、血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 信号通路和单磷酸腺苷活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 信号通路等 91 条通路。体内实验结果表明, 二陈汤能够有效改善高脂血症大鼠血脂水平 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001), 上调高脂血症大鼠肝脏中 *PPAR α* 和 *PPAR γ* mRNA 的表达 ($P < 0.05$ 、 0.001), 下调脂肪组织中 *PPAR γ* mRNA 的表达 ($P < 0.05$ 、 0.01)。**结论** 二陈汤治疗高脂血症时燥湿化痰功效表征为 TC、TG、LDL-C 水平下降和 HDL-C 水平升高, 功效作用网络与 PPARG、AKT1、PPARA 等多个关键靶点和 VEGF 信号通路、AMPK 信号通路有关, 共同发挥对脂质代谢、脂肪细胞中脂肪分解调节、肝脂调控等的作用。结合其功效物质基础分析和体内实验发现 *PPAR α* 和 *PPAR γ* 是二陈汤发挥燥湿化痰功效治疗高脂血症的核心靶点。

关键词: 二陈汤; 燥湿化痰; 高脂血症; 网络药理学; 系统评价; 橙皮苷; 过氧化物酶体增殖物激活受体 α ; 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ

中图分类号: R285.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)08-2708-15

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.08.020

Efficacy study of Erchen Decoction in treatment of hyperlipidemia by eliminating dampness and phlegm based on clinical efficacy mining and target network verification

LI Rongrong^{1,2}, DU Hang², LI Hang², SHENG Lisong³, LU Jiabao⁴, LIU Chinian¹, ZHENG Hui², SUN Rong^{2,3}

收稿日期: 2023-11-27

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2022YFC3502100); 济南市科研带头人工作室项目 (202228099); 高等医学研究院前沿学科发展基金 (GYY2023QY01)

作者简介: 李荣荣, 硕士研究生, 研究方向为中药药理学与毒理学。E-mail: lirongrong113@163.com

*通信作者: 孙蓉, 博士生导师, 教授, 从事中药药理学与毒理学研究。E-mail: sunrong107@163.com

郑晖, 助理研究员, 从事中药心血管药理学与毒理学研究。E-mail: zhenghui@sdu.edu.cn

1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China
2. The Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033, China
3. Advanced Medical Research Institute, Shandong University, Jinan 250012, China
4. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Objective To elucidate the modern evidence-based relationships between the clinical efficacy of Erchen Decoction (二陈汤) in treating hyperlipidemia by eliminating dampness and phlegm and effect target based on integrated innovation strategy of “systematic evaluation to determine the efficacy index-network pharmacological prediction target-interaction of dampness and phlegm-eliminating traditional Chinese medicine to clarify the efficacy index-*in vivo* experiment to verify the efficacy index and efficacy target”. **Methods** Clinical randomized controlled trials of Erchen Decoction for the treatment of hyperlipidemia that meet the inclusion criteria was selected, clinical syndromes closely related to the efficacy of Erchen Decoction in drying dampness and resolving phlegm was extracted, and then a meta-analysis of clinical studies was conducted. The active ingredients and corresponding targets of Erchen Decoction and traditional Chinese medicine for drying dampness and resolving phlegm were screened and collected, “drug-active ingredient-key target” network for the drying dampness and resolving phlegm effect of Erchen Decoction was construct by Cytoscape 3.9.1 software. The key targets of Erchen Decoction’s drying dampness and resolving phlegm effect were intersected with those of hyperlipidemia disease, and gene ontology (GO) function and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analysis on common targets were performed by Matescape platform. Based on network pharmacology and modern pharmacological substance research, a hyperlipidemia model was constructed through a high-fat diet, and qRT-PCR technology was used to verify the therapeutic targets of Erchen Decoction’s drying dampness and resolving phlegm effect in the treatment of hyperlipidemia. **Results** Meta-analysis revealed that Erchen Decoction either as a standalone treatment or in conjunction with other therapies, exhibited superior outcomes compared to the control group in managing total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C). A total of 37 key targets of Erchen Decoction for eliminating dampness and phlegm were obtained from the network pharmacological research. The treatment of hyperlipidemia involved 20 key targets such as peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARG), prostaglandin G/H synthase 2 (PTGS2), estrogen receptor 1 (ESR1), tumor protein p53 (TP53), RAC-alpha serine/threonine-protein kinase (AKT1) and PPARA. GO analysis involved biological processes such as the regulation of small molecule metabolism and lipid metabolism, while KEGG analysis involved 91 pathways such as lipid and atherosclerosis, regulation of lipolysis in adipocytes, vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling pathway and AMP-activated protein kinase (AMPK) signaling pathway. The *in vivo* experiment results showed that Erchen Decoction could effectively improve the level of blood lipids in hyperlipidemia rats ($P < 0.05, 0.01, 0.001$), up-regulate the expressions of *PPARα* and *PPARγ* mRNA in liver ($P < 0.05, 0.001$), and down-regulate the expression of *PPARγ* mRNA in adipose tissue of hyperlipidemia rats ($P < 0.05, 0.01$). **Conclusion** The drying dampness and resolving phlegm effectiveness of Erchen Decoction in hyperlipidemia treatment is marked by a reduction in TC, TG and LDL-C levels, coupled with an elevation in HDL-C levels. This efficacy network is closely linked to several key targets including PPARG, AKT1, PPARA, as well as pathways such as VEGF signaling pathway and AMPK signaling pathway. These elements collectively play a role in lipid metabolism, regulation of lipolysis in adipocytes and liver lipid regulation. Combined with a fundamental analysis of its functional components and *in vivo* experiments, *PPARα* and *PPARγ* are the central targets of Erchen Decoction for treating hyperlipidemia, utilizing its dampness elimination and phlegm resolution properties.

Key words: Erchen Decoction; drying dampness and resolving phlegm; hyperlipidemia; network pharmacology; systematic evaluation; hesperidin; peroxisome proliferator-activated receptor α ; peroxisome proliferator-activated receptor γ

高脂血症指血清中胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triglyceride, TG) 水平升高和高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 降低在内的各种血脂异常^[1]。其发病与脂质来源、脂蛋白合成、代谢过程关键酶异常或降解过程受体通路障碍等相关。根据高脂血症患者的临床症状及体征, 本病属于中医的“痰浊”

“痰湿”等范畴^[2]。

二陈汤源自宋代《太平惠民和剂局方》, 因“橘、半二物贵乎陈久尔”(《医方考》)而得名。由半夏(汤洗 7 次)、橘红、茯苓、甘草(炙)、生姜和乌梅 6 味中药组成, 具燥湿化痰、理气和中之功, 清代医家张璐将其誉为“治痰之祖方”。

本研究采用 Meta 分析系统挖掘二陈汤通过燥

湿化痰功效治疗高脂血症的临床有效证据,明确临床证候特征和检测指标,用真实世界证据指导药理研究。同时将二陈汤和半夏、天南星、佛手、陈皮、橘红、化橘红这些经典燥湿化痰类中药的共有靶点进行治疗高脂血症的网络药理学^[3]研究,预测二陈汤治疗高脂血症的功效网络靶点和潜在作用机制与“燥湿化痰”功效有关;继而将预测靶点与方中药味成分现代研究数据和体内实验相互印证,以证实临床疗效与燥湿化痰功效的对应性,力求说清楚、讲明白二陈汤“燥湿化痰”治疗高脂血症的安全性、有效性和现代功效表征、功效物质以及作用靶点,以期二陈汤临床应用提供高级别临床与实验证据参考。

1 材料

1.1 动物

36 只 SPF 级雄性 SD 大鼠,体质量(200±20)g,8 周龄,购自北京维通利华有限公司,生产许可证编号 SCXK(京)2019-0008。动物饲养室温度为 20~25℃,相对湿度为 50%~60%,人工照明在明暗之间交替使用(12 h 光照/12 h 黑暗),动物自由进食饮水。动物实验经山东大学第二医院实验动物伦理委员会批准(批准号 HN-IACUC-2022-049)。

1.2 药材

法半夏(批号 211201)、陈皮(批号 230402)、茯苓(批号 230101)、炙甘草(批号 200501)、乌梅(批号 221101)购自山东百味堂中药饮片有限公司,生姜购自世纪生鲜超市,经山东中医药大学孙蓉教授分别鉴定为天南星科植物半夏 *Pinellia ternata* (Thunb.) Breit. 的干燥块茎、芸香科植物橘 *Citrus reticulata* Blanco 及其栽培变种的干燥成熟果皮、多孔菌科真菌茯苓 *Poria cocos* (Schw.) Wolf 的干燥菌核、豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 的干燥根和根茎、蔷薇科植物梅 *Prunus mume* (Sieb.) Sieb. et Zucc. 的干燥近成熟果实、姜科植物姜 *Zingiber officinale* Rosc. 的新鲜根茎。

1.3 药品与试剂

辛伐他汀片(批号 W014386, 10 mg/片)购自杭州默沙东制药有限公司;对照品橙皮苷(批号 K09S11L123847, 质量分数≥98%)购自上海源叶生物科技有限公司;Trizol 试剂(批号 7E742D3)、逆转录试剂盒(批号 7E703F3)、ChamQ Universal SYBR qPCR Master Mix(批号 7E750E3)购自南京诺唯赞生物科技股份有限公司;TG 检测试剂盒(批

号 A110-1)、TC 检测试剂盒(批号 A111-1)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)检测试剂盒(批号 A113-1)、HDL-C 检测试剂盒(批号 A112-1)购自南京建成生物工程研究所。

1.4 仪器

DS-11 型超微量紫外可见分光光度计(美国 DeNovix 公司);AL104 型万分之一分析天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司];TC 型基因扩增仪(杭州博日科技有限公司);CFX96TM Optics Module(美国 Bio-Rad 公司);Agilent 1260 Infinity II 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司)。

2 方法

2.1 二陈汤燥湿化痰治疗高脂血症的疗效系统评价

2.1.1 检索策略 检索中国知网(CNKI)、万方数据(Wanfang Data)、维普网(VIP)、PubMed、Cochrane 图书馆、Embase 数据库截至 2022 年 11 月有关二陈汤及其加减方治疗高脂血症的临床随机对照研究文献。中文检索词:二陈汤、二陈汤加减、加味二陈汤、高脂血症、高血脂、血脂异常、高脂蛋白血症;英文检索词:Erchen Decoction、Hyperlipidemia、Dyslipidemia。

2.1.2 纳入标准 (1)已公开发表的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)文献;(2)明确诊断为高脂血症的患者,年龄、性别、病例来源、地域、种族不限;(3)治疗组治疗方式为二陈汤或二陈汤+常规治疗(常规治疗包括低脂饮食或他汀类临床有效调脂药),对照组常规治疗与治疗组均相同;(4)治疗组的二陈汤加减方至少含有半夏、陈皮、茯苓、甘草 4 味中药;(5)研究至少报告以下结局指标之一:TC、TG、LDL-C、HDL-C。

2.1.3 排除标准 (1)无法获取全文的文献;(2)信息不完整或有逻辑错误的信息;(3)非 RCT;(4)高脂血症合并冠心病、非酒精性脂肪肝、甲状腺功能减退等其他疾病的研究;(5)会议、综述等论文。

2.1.4 数据提取 由 2 名研究人员根据纳入和排除标准独立进行文献筛选和资料提取,若存在意见不一致的情况,将通过讨论或第 3 方意见进行协商解决。主要收集以下信息:作者姓名、发表年份、研究地点、研究人群、平均年龄、性别、样本量、干预措施、干预持续时间和结局指标。

2.1.5 文献质量评价 根据 Cochrane 协作评估工具制定的 RCT 质量评估标准,2 名研究人员从选择偏倚、实施偏倚、测量偏倚、随访偏倚、报告偏倚

和其他偏倚 6 个方面评估方法质量。

2.1.6 数据分析及统计学方法 通过 Revman 5.4 软件进行 Meta 分析。二分类变量资料采用风险比 (risk ratio, RR), 连续性变量资料单位相同采用均数差 (mean difference, MD)。当各研究间异质性不明显时 ($P \leq 50\%$), 采用固定效应模型进行分析; 当异质性较大时 ($50\% < P \leq 80\%$), 采用随机效应模型; 当异质性显著时 ($P > 80\%$), 剔除异质性较大的文献, 再进行分析。

2.2 二陈汤燥湿化痰治疗高脂血症的网络药理学研究

2.2.1 二陈汤活性成分检索与筛选 使用 TCMSP、TCMID 和 STITCH 数据库, 分别以二陈汤中的半夏、橘红、茯苓、甘草、生姜、乌梅为关键词进行检索。筛选过程中设定口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 和类药性 (drug-likeness, DL) ≥ 0.18 的标准, 结合文献补充生姜和乌梅常见成分以获取二陈汤化学成分信息; 通过 UniProt 数据库 (<http://www.uniprot.org/>), 物种选择 “Homo sapiens”, 将成分靶点转化为标准基因名称, 获得相关靶点信息。

2.2.2 燥湿化痰类中药活性成分检索与筛选 选择《中国药典》2020 年版和《中药学》新世纪第 4 版教材中均明确记载的半夏、天南星、陈皮、橘红、佛手、化橘红为燥湿化痰类中药。使用 “2.2.1” 项下方法进行检索和筛选, 获取燥湿化痰类中药活性成分与相关靶点信息。

2.2.3 燥湿化痰类中药功效作用网络构建 将所有燥湿化痰类中药的靶点通过 STRING 平台 (<http://string-db.org/>) 构建蛋白相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络, 随后将结果导入 Cytoscape 3.9.1 软件, 使用 CytoNCA 插件计算度值, 并基于度值的 2 倍中位数筛选出重要靶点。利用微生信网站对燥湿化痰类中药预测的靶点进行交集处理, 将筛选得到的共有靶点和重要靶点构建燥湿化痰类中药功效靶点作用网络。

2.2.4 二陈汤燥湿化痰功效 “药物-活性成分-关键靶点” 网络构建 通过 STRING 平台对二陈汤靶点构建 PPI 网络, 将结果导入 Cytoscape 3.9.1 软件, 创建二陈汤 “药物-活性成分-靶点” 网络。运用 Merge 功能将其与燥湿化痰类中药功效作用网络进行交集处理, 得到二陈汤发挥燥湿化痰功效的 “药物-活性成分-关键靶点” 网络。

2.2.5 高脂血症的疾病靶点检索 通过 CTD (<http://ctdbase.org/>)、PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>)、GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、DisGeNET (<http://www.disgenet.org/>)、TTD (<https://db.idrblab.net/ttd/>) 等数据库, 以关键词 “Hyperlipidemia” 进行高脂血症作用靶点基因的检索, 其中 GeneCards 数据库以 Relevance score ≥ 1 作为条件筛选靶点; 合并这 5 个数据库的信息并保留唯一值, 以获取与高脂血症相关的靶点基因信息。

2.2.6 二陈汤燥湿化痰治疗高脂血症交集靶点的相互作用网络构建 将高脂血症疾病靶点在 STRING 平台构建 PPI 网络并导入 Cytoscape 软件, 通过 Merge 功能对高脂血症 PPI 网络与二陈汤燥湿化痰功效的 “药物-活性成分-关键靶点” 网络取交集, 并计算度值。

2.2.7 二陈汤燥湿化痰治疗高脂血症的基因本体 (gene ontology, GO) 功能及京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析 使用 Metascape (<https://Metascape.org/>) 对二陈汤燥湿化痰和高脂血症的共同作用靶点进行 GO 分功能和 KEGG 通路分析。随后, 利用微生信网站进行可视化作图, 以深入研究关键靶点涉及的主要分子生物学过程和信号通路。

2.3 二陈汤燥湿化痰功效调血脂作用机制验证

2.3.1 药物制备 取法半夏 15 g、陈皮 15 g、茯苓 9 g、甘草 4.5 g、乌梅 1 个 (3 g)、生姜 7 片 (5 g), 加 8 倍量双蒸水浸泡 1 h, 煎煮 2 次, 每次 0.5 h, 合并 2 次煎煮所得药液并进行浓缩, 得到生药量分别为 0.464、0.927、1.854 g/mL 的二陈汤药液。

2.3.2 二陈汤活性成分橙皮苷含量检测

(1) 色谱条件: ZORBAX SB-C₁₈ 色谱柱 (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m); 流动相为乙腈 (A) -0.1% 磷酸水溶液 (B), 梯度洗脱: 0~5 min, 10%~20% A; 5~25 min, 20%~50% A; 25~35 min, 50%~20% A; 35~40 min, 20%~10% A。检测波长 283 nm; 柱温为室温; 进样量 10 μ L; 体积流量 1 mL/min。

(2) 对照品溶液的制备: 精密称取橙皮苷对照品 4.2 mg, 加甲醇制成 0.42 mg/mL 的溶液, 作为对照品溶液。

(3) 供试品溶液的制备: 取 200 μ L 二陈汤药液 (0.927 g/mL), 加入 800 μ L 甲醇, 3 000 r/min 离心

15 min, 取上清, 得到供试品溶液。

2.3.3 动物分组、造模与给药 36 只大鼠随机分成对照组、模型组、辛伐他汀 (0.9 mg/kg) 组和二陈汤低、中、高剂量 (4.64、9.27、18.54 g/kg) 组, 每组 6 只。除对照组外, 其余大鼠给予高脂血症模型饲料 (10%猪油、10%蛋黄粉、2%胆固醇、1%胆酸钠、77%基础饲料) 共造模 8 周^[4]。第 5 周开始时, 各给药组每日 ig 相应药物 (10 mL/kg), 对照组和模型组 ig 蒸馏水。

2.3.4 血清指标检测 实验结束后, 各组大鼠 ip 戊巴比妥钠麻醉, 心脏取血, 静置 1 h 后 3 000 r/min 离心 15 min, 分离得到血清。按照试剂盒说明书检测血清中 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平。

2.3.5 qRT-PCR 检测肝脏过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , *PPAR α*)、*PPAR γ* 和附睾白色脂肪组织 *PPAR γ* mRNA 表达 各组大鼠取血后处死, 收集肝脏、附睾白色脂肪组织。按照试剂盒说明书提取大鼠肝脏、脂肪组织总 RNA 并合成 cDNA, 进行 qRT-PCR 分析。引物序列见表 1。

2.3.6 统计学分析 应用 Graph Pad Prism 9 软件进行数据统计, 结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用单因素方差分

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequences

基因	序列 (5'-3')
<i>PPARα</i>	F: GACTAGCAACAATCCGCCTTT R: GCCTCCTTGTTTTCAACGCC
<i>PPARγ</i>	F: TCCCGTTCACAAGAGCTGAC R: ATAATAAGGCGGGGACGCAG
<i>GAPDH</i>	F: TCTCTGCTCCTCCCTGTTCT R: ATCCGTTACACCGACCTTC

析进行统计学分析。

3 结果

3.1 基于二陈汤燥湿化痰功效治疗高脂血症的系统评价结果

3.1.1 文献筛选及基本特征 基于上述检索策略, 共检索到 235 篇中、英文文献, 在去除重复文献后, 得到了 114 篇文献。根据设定的纳入和排除标准剔除不合适的文献, 最终纳入 5 篇 RCT 文献^[5-9], 具体筛选流程如图 1 所示。这 5 篇文献包括了共计 376 例患者, 其中试验组 197 例, 对照组 179 例。文献中高脂血症患者多由痰浊、痰湿所致, 表现为形体偏胖、头痛如裹、胸闷、呕恶痰涎、身重困倦等证候。二陈汤治疗后能够明显改善上述中医证候, 调节血脂水平。文献基本特征见表 2。

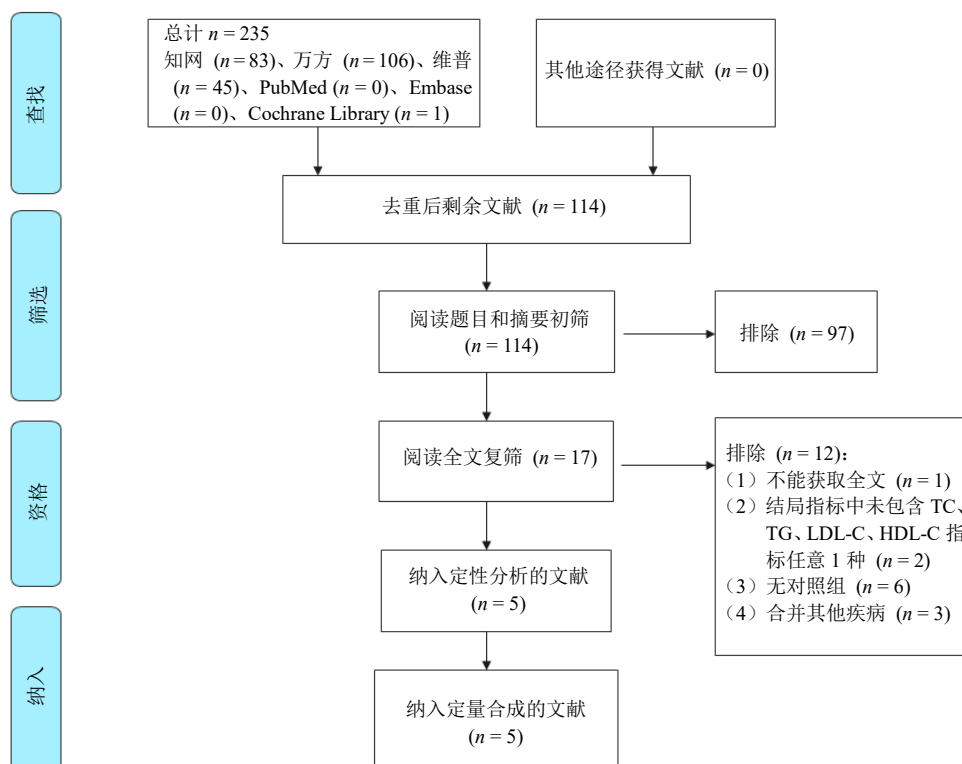


图 1 文献筛选流程图

Fig. 1 Literature screening flow chart

表 2 纳入文献基本特征

Table 2 Basic characteristics of included literature

纳入研究	样本量/例		年龄/岁		干预措施		疗程/周	结局指标
	T	C	T	C	T	C		
殷霁虹等 ^[5] (2022)	39	39	58.82±9.87	58.90±9.92	加味二陈汤(半夏 15 g, 陈皮 9 g, 茯苓 15 g, 虎杖 15 g, 阿托伐他汀 泽泻 9 g, 荷叶 15 g, 生山楂 15 g, 炒决明子 12 g, 丹参 15 g, 炙甘草 6 g)+阿托伐他汀		12	①②③④⑤⑥
杨晓云等 ^[6] (2015)	30	30	59.00±1.12	61.00±1.25	二陈汤(半夏 15 g, 橘皮 15 g, 茯苓 9 g, 炙甘草 5 g, 生姜 10 g, 乌梅 6 g)+辛伐他汀滴丸		4	②③④⑤
林柏 ^[7] (2002)	42	40	59.92±12.21		加味二陈汤(制半夏、陈皮、泽泻各 15 g, 茯苓、川芎、水蛭各 10 g, 大黄酒 3 g (冲服), 甘草 6 g)	非诺贝特	8	①②③⑤
杨雨鸣 ^[8] (2002)	56	50	58	56	二陈汤加味(二陈汤为主方, 加香附、泽泻、制军、丹参、低脂饮食+非山楂、鸡内金)+低脂饮食	诺贝特	4	②④⑤
苏建华等 ^[9] (2002)	30	20	63.2	64.3	二陈汤加减(制半夏、陈皮、茯苓、泽泻、姜黄、黄芩、川芎、丹参、生蒲黄、山楂、厚朴、白术、水蛭、甘草)	月见草油胶丸	4	①③⑤

T-试验组; C-对照组; ①临床总有效率; ②TC; ③TG; ④LDL-C; ⑤HDL-C; ⑥安全性评价。

T-test group; C-control group; ①total clinical effective rate; ②TC; ③TG; ④LDL-C; ⑤HDL-C; ⑥safety evaluation.

3.1.2 文献质量评价 纳入的 5 篇 RCT 文献中, 2 篇采用了随机数字表法, 被评为低风险; 3 篇提及随机化但未明确随机化方法, 被评为风险不明确; 所有文献均存在分配隐藏、未报道盲法应用情况, 被评为风险不明确; 所有文献结局资料完整, 未发现选择性报告偏倚, 被评为低风险; 所有文献其他偏倚来源不清楚, 被评为风险不明确。偏倚风险评价见图 2。

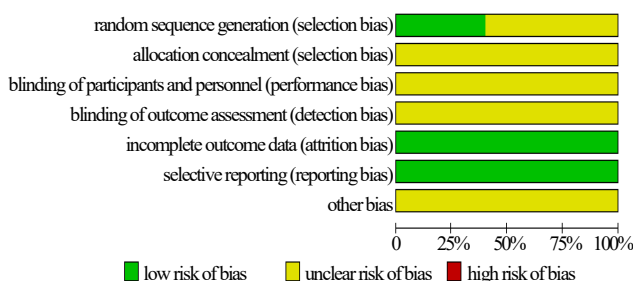


图 2 纳入文献的偏倚风险评估

Fig. 2 Bias risk assessment of included literature

3.1.3 重要结局指标

(1) TC 变化情况: 5 篇文献 ($n=376$) 报告了高脂血症患者接受二陈汤治疗前后 TC 的变化, 异质性检验结果显示 $P=0.008$, $I^2=71\%$, 提示纳入研究的异质性较大, 采用随机效应模型。Meta 分析结果 (图 3) 显示, 高脂血症患者接受二陈汤治疗后, TC 水平低于对照组, 差异具有统计学意义 [$MD=-0.31$, 95% CI $(-0.52, -0.11)$, $P=0.003$]。

(2) TG 变化情况: 4 篇文献 ($n=270$) 报告了高脂血症患者接受二陈汤治疗前后 TG 的变化情况, 异质性检验结果显示 $P=0.07$, $I^2=58\%$, 提示纳入研究的异质性较大, 采用随机效应模型。Meta 分析结果 (图 4) 显示, 高脂血症患者接受二陈汤治疗后, TG 水平低于对照组, 差异具有统计学意义 [$MD=-0.36$, 95% CI $(-0.64, -0.09)$, $P=0.010$]。

(3) LDL-C 变化情况: 3 篇文献 ($n=190$) 报告了高脂血症患者接受二陈汤治疗前后 LDL-C 的

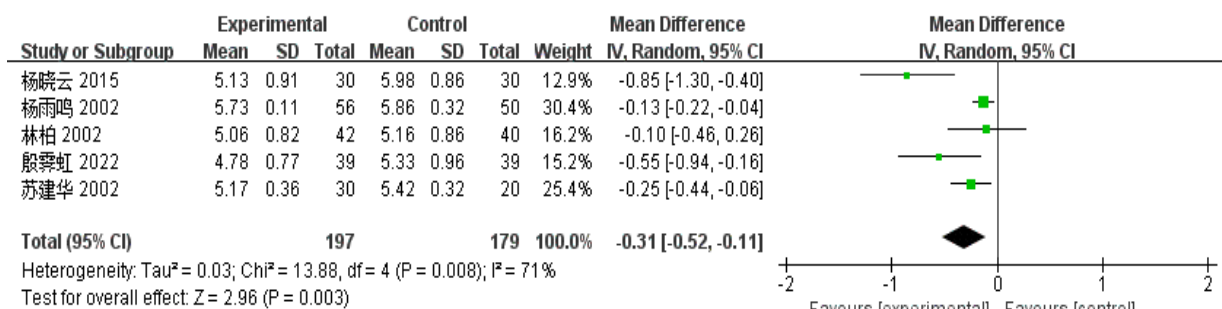


图 3 二陈汤对高脂血症 TC 水平影响的森林图

Fig. 3 Forest plot of effect of Erchen Decoction on TC level in hyperlipidemia

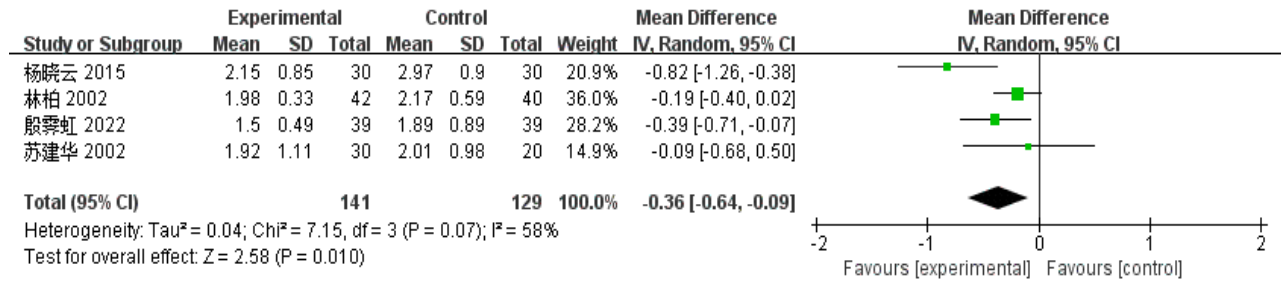


图 4 二陈汤对高脂血症 TG 水平影响的森林图

Fig. 4 Forest plot of effect of Erchen Decoction on TG level in hyperlipidemia

变化情况,异质性检验结果显示 $P=0.002$, $I^2=84\%$,提示纳入研究的异质性显著。剔除杨雨鸣研究^[8]后,异质性降低,故采用固定效应模型。Meta 分析结果(图 5)显示,高脂血症患者接受二陈汤治疗后,LDL-C 水平低于对照组,差异具有统计学意义 [$MD=-0.57$, 95% CI $(-0.89, -0.24)$, $P=0.0007$]。

(4) HDL-C 变化情况: 5 篇文献 ($n=376$) 报告了高脂血症患者接受二陈汤治疗前后 HDL-C 的变化情况,异质性检验结果显示 $P=0.31$, $I^2=17\%$,故采用固定效应模型。Meta 分析结果(图 6)显示,高脂血症患者接受二陈汤治疗后, HDL-C 水平高于对照组,差异具有统计学意义 [$MD=0.09$, 95% CI

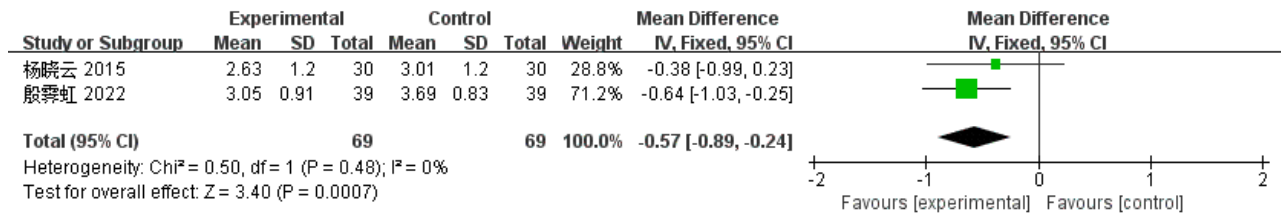


图 5 二陈汤对高脂血症 LDL-C 水平影响的森林图

Fig. 5 Forest plot of effect of Erchen Decoction on LDL-C level in hyperlipidemia

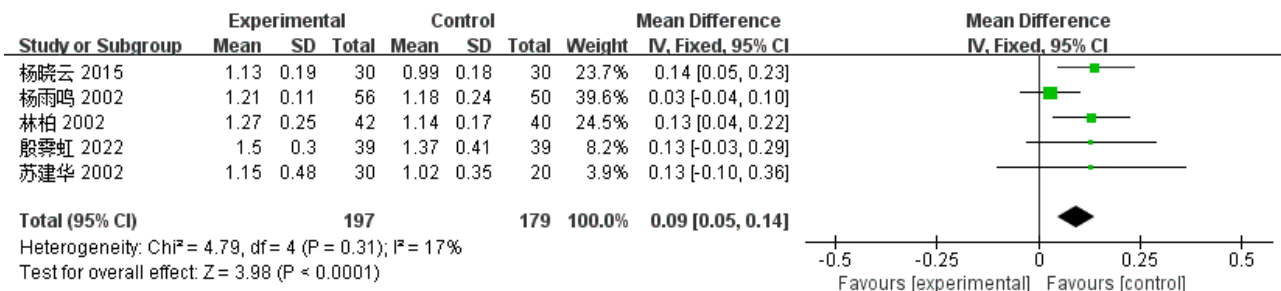


图 6 二陈汤对高脂血症 HDL-C 水平影响的森林图

Fig. 6 Forest plot of effect of Erchen Decoction on HDL-C level in hyperlipidemia

(0.05, 0.14), $P < 0.0001$]。

(5) 总有效率变化情况: 3 篇文献 ($n=210$) 报告了高脂血症患者接受二陈汤治疗前后总有效率的变化情况,异质性检验结果显示 $P=0.09$, $I^2=58\%$,提示纳入研究的异质性较大,采用随机效应模型。Meta 分析结果(图 7)显示,高脂血症患者接受二陈汤治疗后,总有效率高高于对照组,但是差异无统计学意义 [$RR=1.15$, 95% CI $(0.98, 1.36)$, $P=0.09$]。

3.2 基于二陈汤燥湿化痰功效治疗高脂血症的网络药理学结果

3.2.1 二陈汤和燥湿化痰类中药活性成分与作用靶点 基于上述数据库,以 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ 为筛选条件,并通过查阅文献,补充生姜和乌梅的活性成分,共获取了二陈汤活性成分 145 种,燥湿化痰类中药活性成分 34 种。然后,利用 UniProt 数据库将蛋白标准化,获得二陈汤相关靶点 392 个,燥

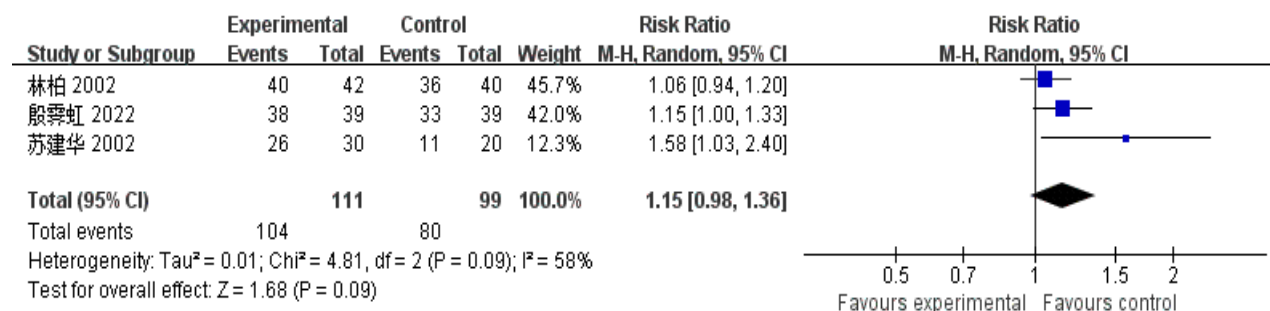


图 7 二陈汤对高脂血症临床总有效率影响的森林图

Fig. 7 Forest plot of clinical overall effective rate of Erchen Decoction in hyperlipidemia

湿化痰类中药的相关靶点 172 个。

3.2.2 燥湿化痰类中药功效作用网络构建 通过 STRING 平台构建燥湿化痰类中药 PPI 网络后，导入到 Cytoscape 3.9.1 软件计算度值，以度值大于 2 倍中位数进行筛选，得到重要靶点 34 个；利用微生

信网站对每味燥湿化痰类中药预测的靶点交集后获得共有靶点 9 个。将重要靶点和共同靶点合并得到燥湿化痰类中药功效靶点 39 个，通过 Cytoscape 3.9.1 软件构建燥湿化痰类中药功效靶点作用网络（图 8）。

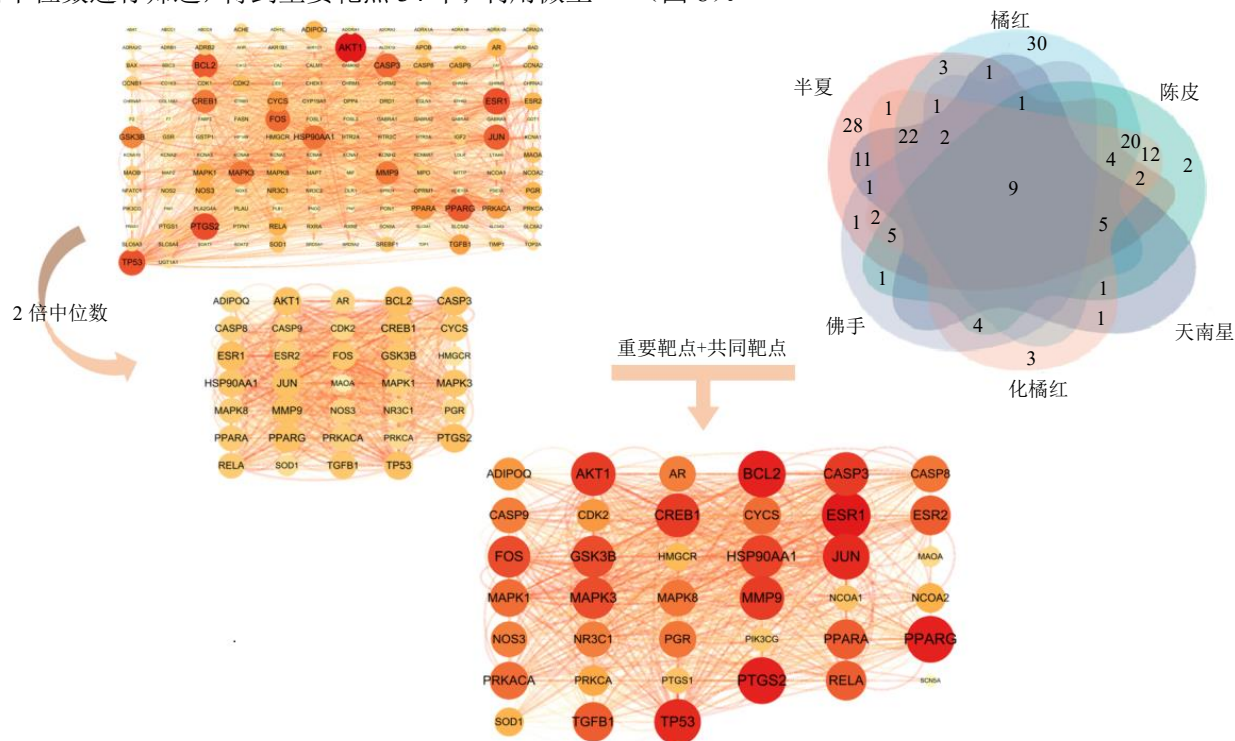


图 8 燥湿化痰类中药功效靶点作用网络

Fig. 8 Network analysis of efficacy targets for dampness and phlegm-eliminating traditional Chinese medicine

3.2.3 二陈汤燥湿化痰功效“药物-活性成分-关键靶点”网络构建 通过 STRING 平台和 Cytoscape 3.9.1 软件创建二陈汤“药物-活性成分-靶点”网络，并运用 Merge 功能将其与燥湿化痰类中药功效作用网络进行交集，得到二陈汤燥湿化痰关键靶点 37 个，包括前列腺素内过氧化物合酶 2 (prostaglandin G/H synthase 2, PTGS2)、雌激素受体 1 (estrogen

receptor, ESR1)、PPARG、ESR2、核受体共激活因子 2 (nuclear receptor coactivator 2, NCOA2) 等靶点，并构建二陈汤燥湿化痰功效的“药物-活性成分-关键靶点”网络（图 9）。

3.2.4 高脂血症的相关靶点检索分析 通过检索获得与高脂血症密切相关的靶点共 821 个，然后导入 STRING 平台绘制 PPI 网络（图 10）并进行分析，

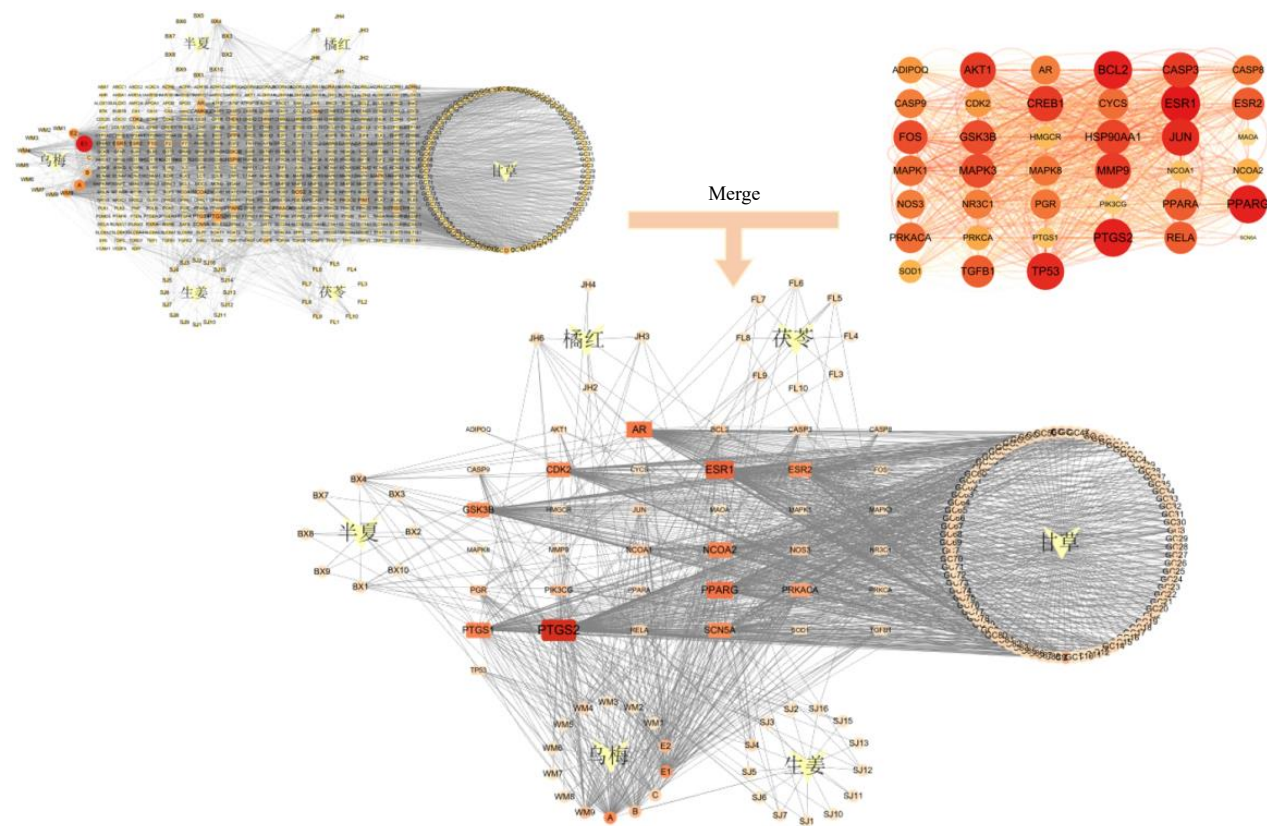


图 9 二陈汤燥湿化痰功效的“药物-活性成分-关键靶点”网络

Fig. 9 “Drug-active ingredient-key target” network of Erchen Decoction on eliminating dampness and phlegm

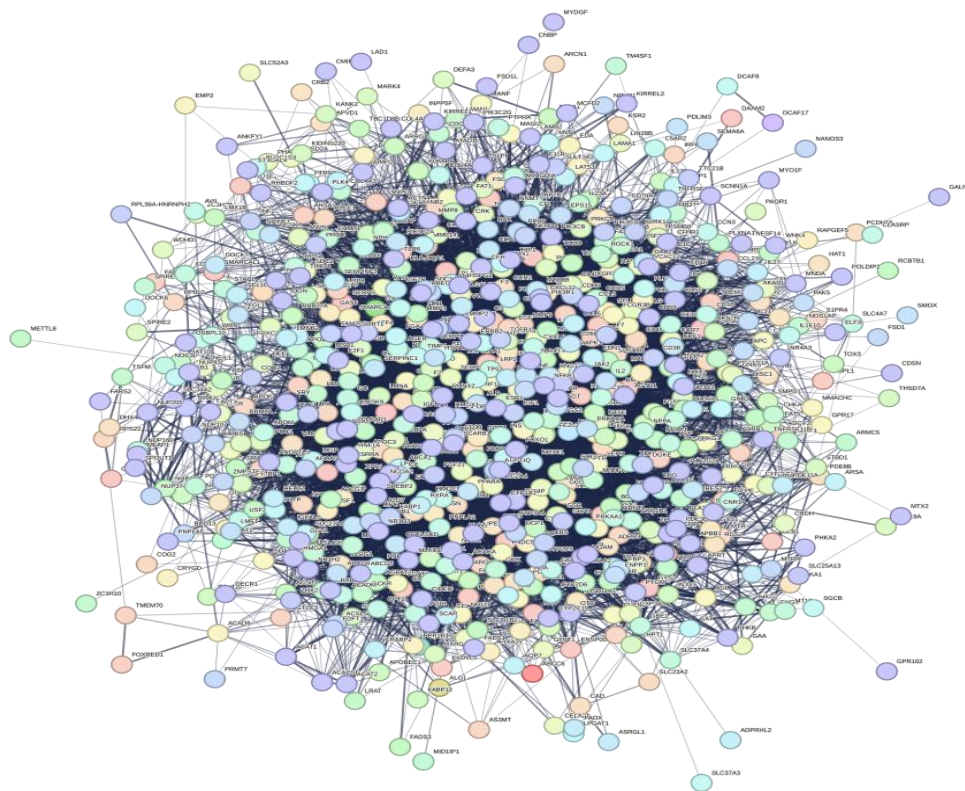


图 10 高脂血症靶点 PPI 网络

Fig. 10 PPI network of targets for hyperlipidemia

结果显示有 757 个靶点参与蛋白互作，蛋白与蛋白之间的相互作用达 17 458 条，其间作用力的大小以线条的粗细表示。

3.2.5 二陈汤燥湿化痰功效治疗高脂血症的关键靶点分析 利用 STRING 平台对二陈汤燥湿化痰所涉 37 个靶点进行 PPI 网络分析，并将其与高脂血症靶点 PPI 网络导入 Cytoscape 软件中，通过 Merge 功能取交集，获得二陈汤燥湿化痰治疗高脂血症的关键靶点 20 个（表 3）。

表 3 二陈汤燥湿化痰功效治疗高脂血症关键靶点
Table 3 Key targets of Erchen Decoction on eliminating dampness and phlegm in treatment of hyperlipidemia

编号	基因	度值	编号	基因	度值
1	<i>PPARG</i>	38	11	<i>ADIPOQ</i>	28
2	<i>PTGS2</i>	38	12	<i>TGFB1</i>	26
3	<i>ESR1</i>	36	13	<i>AR</i>	24
4	<i>TP53</i>	36	14	<i>MAPK1</i>	24
5	<i>AKT1</i>	34	15	<i>NCOA2</i>	24
6	<i>MMP9</i>	34	16	<i>NR3C1</i>	24
7	<i>PPARA</i>	30	17	<i>HMGCR</i>	20
8	<i>ESR2</i>	28	18	<i>PTGS1</i>	18
9	<i>PRKACA</i>	28	19	<i>SOD1</i>	16
10	<i>NOS3</i>	28	20	<i>PIK3CG</i>	14

3.2.6 二陈汤燥湿化痰功效治疗高脂血症 GO 和 KEGG 分析 GO 分析条目共有 500 个 ($P < 0.01$)，根据 P 值排序，分别在生物过程、分子功能和细胞组分中选出排名前 10 的条目进行作图（图 11）。生物过程（biological process, BP）涉及小分子代谢过程调节、脂质代谢过程调节、调控 miRNA 转录和代谢过程、细胞内受体信号通路等 449 个条目；细胞组成（cell composition, CC）涉及小窝、膜泡、细胞外基质等 11 个条目；分子功能（molecular function, MF）涉及核受体活性、配体激活的转录因子活性、核类固醇受体活性等 40 个条目。

KEGG 分析 ($P < 0.01$) 涉及通路共有 91 条，根据 P 值排序，排除癌症通路、肝炎、病毒感染等无关通路，筛选出排名前 20 条相关通路作图（图 12）。KEGG 通路包括松弛素信号通路、长寿调节途径、脂质和动脉粥样硬化、脂肪细胞中脂肪分解的调节、血管内皮细胞生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）信号通路、糖尿病并发症中的晚期糖基化终末产物（advanced glycosylation end products, AGEs）-糖基化终末产物受体（receptor of AGEs, RAGE）通路、单磷酸腺苷活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase, AMPK）信号通路等。

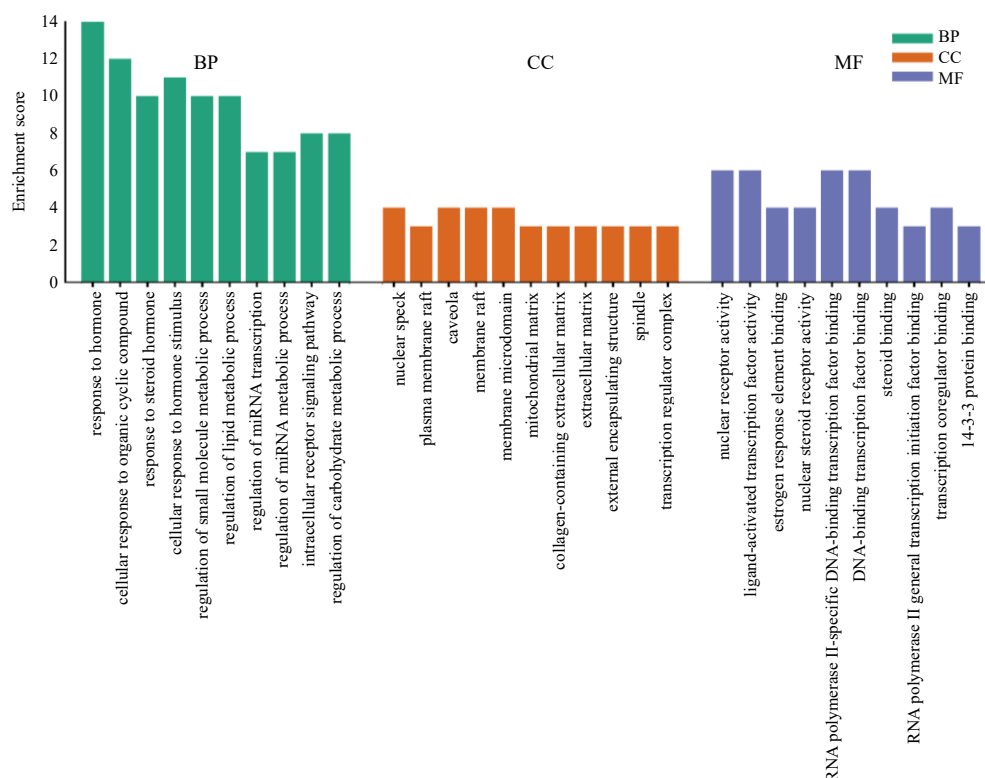


图 11 二陈汤燥湿化痰功效治疗高脂血症关键靶点 GO 分析

Fig. 11 GO analysis of key targets for Erchen Decoction in treating hyperlipidemia by eliminating dampness and phlegm

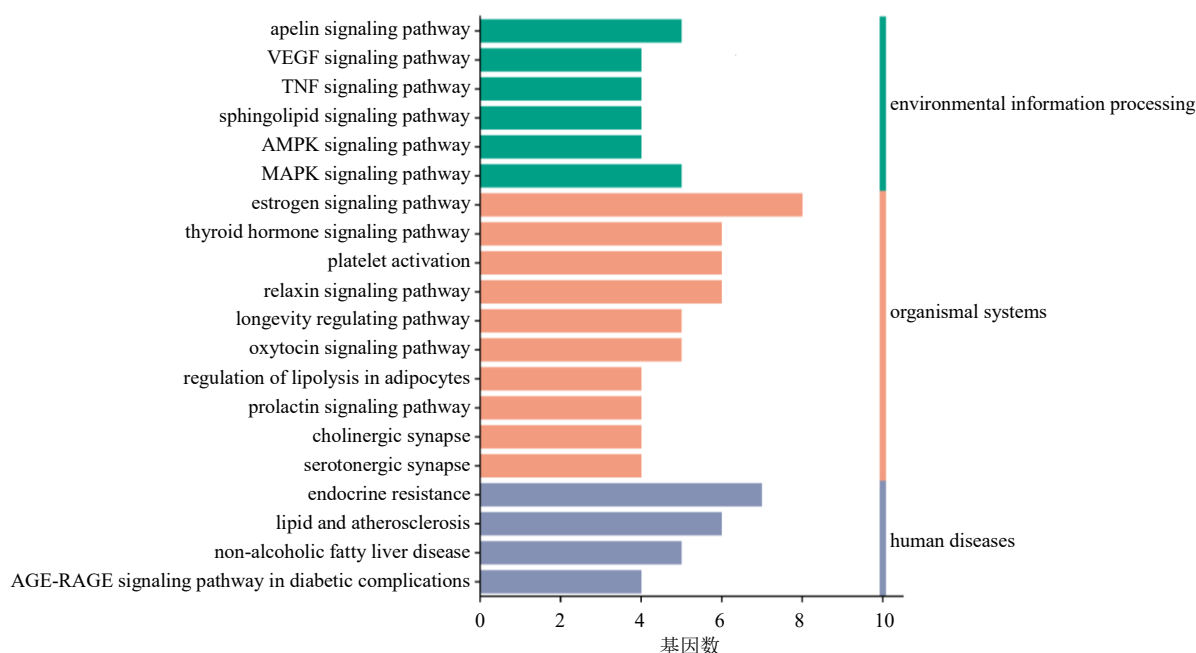


图 12 二陈汤燥湿化痰功效治疗高脂血症关键靶点的 KEGG 富集分析

Fig. 12 KEGG enrichment analysis of key targets for Erchen Decoction in treating hyperlipidemia by eliminating dampness and phlegm

3.3 二陈汤活性成分橙皮苷的测定

HPLC 图见图 13, 橙皮苷峰面积为 5 662.35, 二陈汤峰面积为 3 489.02, 采用外标一点法得出回归方程为 $y=13\,481.79x$, 计算出二陈汤中橙皮苷的质量分数为 1.40 mg/g。

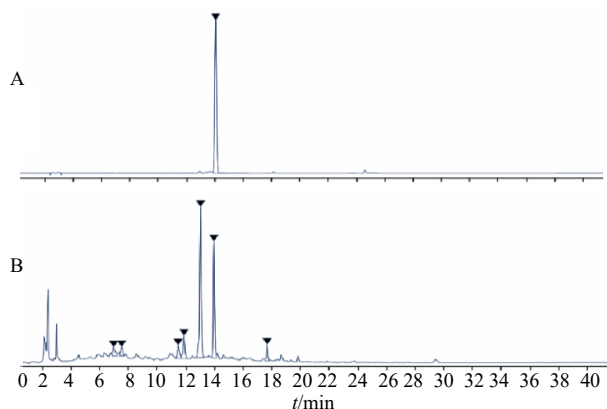


图 13 橙皮苷 (A) 及二陈汤 (B) 的 HPLC 图

Fig. 13 HPLC of hesperidin (A) and Erchen Decoction (B)

3.4 二陈汤燥湿化痰功效治疗高脂血症的网络药理学预测结果验证

3.4.1 二陈汤对高脂血症大鼠血脂水平的影响 如图 14 所示, 与对照组比较, 模型组大鼠血清中 TC、TG、LDL-C 水平显著升高 ($P<0.05$ 、 0.001), HDL-C 水平显著降低 ($P<0.01$); 与模型组比较, 二陈

汤各剂量组大鼠血清中 TC、TG 和 LDL-C 水平均显著降低 ($P<0.05$ 、 0.01 、 0.001), 二陈汤中、高剂量组 HDL-C 水平显著升高 ($P<0.05$ 、 0.001)。

3.4.2 二陈汤燥湿化痰功效治疗高脂血症预测靶点验证 如图 15 所示, 与对照组比较, 模型组大鼠肝脏中 $PPAR\alpha$ 和 $PPAR\gamma$ mRNA 表达水平显著降低 ($P<0.05$), 白色脂肪组织中 $PPAR\gamma$ mRNA 表达水平显著升高 ($P<0.01$); 与模型组比较, 二陈汤高剂量组肝脏中 $PPAR\alpha$ mRNA 表达水平显著升高 ($P<0.001$); 二陈汤各剂量组肝脏中 $PPAR\gamma$ mRNA 表达水平显著升高 ($P<0.05$), 白色脂肪组织中 $PPAR\gamma$ mRNA 表达水平显著降低 ($P<0.05$ 、 0.01)。

4 讨论

脂质代谢或转运异常导致血浆中脂质增加超过正常即为高脂血症^[10]。中医并无这一病名, 但有关“膏”“脂”的论述。中医临床上将高脂血症分为痰浊内阻、脾虚湿盛、气滞血瘀和肝肾阴虚 4 种证型^[2], 多与饮食不节或过逸少劳等导致津液代谢障碍, 湿浊内生, 积聚成痰, 痰浊内阻, 气血运行不畅的病因病机有关。

二陈汤主治湿痰证,《丹溪心法附余》言其为“标本两尽之药也”。方中半夏为君, 善燥湿化痰, 和胃降逆; 橘红为臣, 既可理气行滞, 又能燥湿化痰;

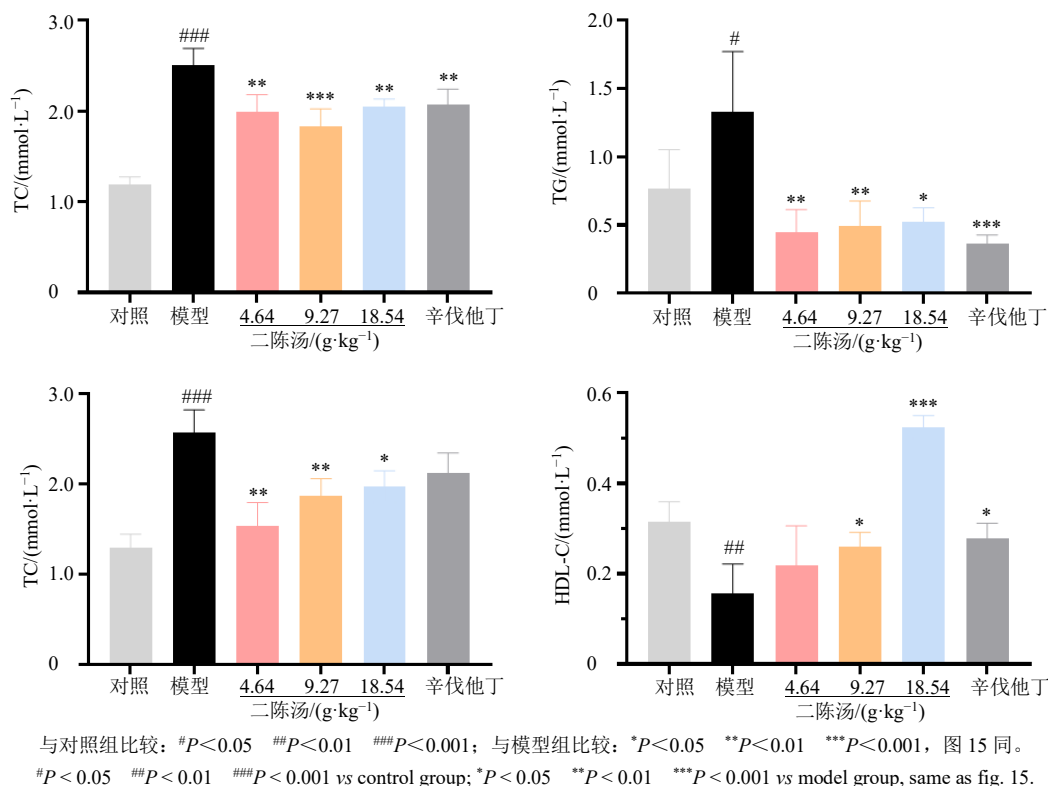


图 14 二陈汤对高脂血症大鼠血脂水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 14 Effect of Erchen Decoction on blood lipid level in hyperlipidemia rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

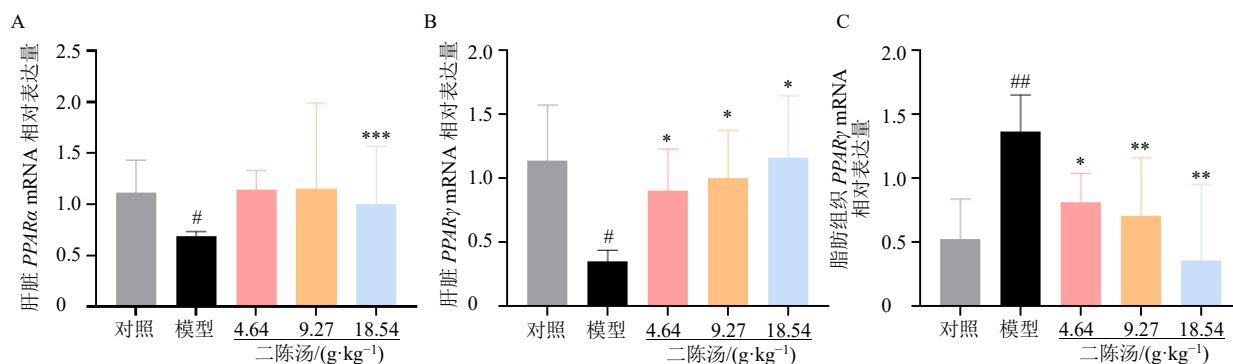


图 15 二陈汤对高脂血症大鼠肝脏中 $PPAR\alpha$ (A)、 $PPAR\gamma$ (B) 和脂肪组织中 $PPAR\gamma$ (C) mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)
 Fig. 15 Effect of Erchen Decoction on $PPAR\alpha$ (A), $PPAR\alpha$ (B) mRNA expressions in liver and $PPAR\gamma$ (C) mRNA expression in adipose tissue of hyperlipidemia rats ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

茯苓健脾渗湿，甘草补脾益气、调和诸药，均为佐药；煎加生姜，既能制半夏毒，又能协助半夏化痰和胃；复用少许乌梅，收敛肺气，消痰益精；方中诸药合用，标本同治，共奏燥湿化痰之功，以改善脂质代谢异常，达到治疗高脂血症的作用。

临床高脂血症（痰浊内阻证）可见形体肥胖、头重如裹、胸闷、心悸等证候，相比其他证型血清 TG、TC、LDL-C 水平更高，HDL-C 水平更低^[11]。

张冰婵等^[12]发现痰湿体质的高脂血症患者 TC、TG 水平高于其他体质的高脂血症患者。Meta 分析中二陈汤显著改善形体肥胖、胸闷呕恶等痰湿证候，降低血中 TC、TG、LDL-C 水平，升高 HDL-C 水平，充分证实二陈汤治疗高脂血症的有效性，为药理学研究提供真实世界证据。聚焦中医中有形之痰和无形之痰，本课题组曾在 2000 年开展了二陈汤燥湿化痰功效的实验研究，通过小鼠酚红祛痰、氨水诱

发小鼠咳嗽等实验和脂肪乳致大鼠高脂血症、蛋黄乳致小鼠高脂血症实验研究，发现二陈汤具有化痰、止咳、调血脂的药理作用，为其燥湿化痰功效治疗临床有形之痰和无形之痰的疗效提供了药理学证据^[13-15]。另外，本研究 Meta 分析发现观察组均未出现不良反应，也证实了二陈汤治疗高脂血症的安全性。

为进一步确认二陈汤通过“燥湿化痰”功效发挥了治疗高脂血症的疗效，本研究通过网络药理学技术将燥湿化痰类中药的功效作用网络与二陈汤“药物-活性成分-靶点”网络相交，构建了二陈汤燥湿化痰功效的“药物-成分-关键靶点”网络；然后，通过交叉分析二陈汤燥湿化痰的关键靶点与高脂血症疾病靶点，得到了 PPARG、PTGS2、ESR1、肿瘤蛋白 p53 (tumor protein p53, TP53)、AKT 丝氨酸/苏氨酸激酶 1 (RAC-alpha serine/threonine-protein kinase, AKT1)、PPARA 等 20 个二陈汤燥湿化痰功

效治疗高脂血症的潜在作用靶点，其中 PPARG 可能为核心靶点。靶点 GO 分析涉及小分子代谢和脂质代谢的调节等生物过程，而 KEGG 分析则涉及松弛素信号通路、长寿调节途径、脂质和动脉粥样硬化、脂肪细胞中脂肪分解调节、VEGF 信号通路、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 通路和 AMPK 通路等。这些结果系统预测了二陈汤治疗高脂血症的潜在功效机制和靶点网络。

药理作用是通过药物分子与靶标之间相互作用实现的。二陈汤发挥燥湿化痰功效的物质基础就是方中那些调控血脂稳态的药效物质，如半夏中的 β-谷甾醇^[16]，橘红中的川陈皮素、橘皮素、柚皮苷^[17-18]，茯苓中的茯苓多糖、茯苓酸^[19]，甘草中的甘草查耳酮 A^[20]，生姜中的 6-姜酚^[21]，乌梅中熊果酸、齐墩果酸^[22]等成分，其调控机制与 PPARα 和 PPARγ 对脂质代谢的调节有关，这与网络药理学预测的核心靶点相互印证，具体机制见表 4。

表 4 二陈汤方中药味成分调血脂作用与机制

Table 4 Effect and mechanism of medicinal ingredients in Erchen Decoction on blood lipid regulation			
中药	有效成分	调血脂作用	作用机制
半夏	β-谷甾醇 ^[23]	降低血清 TG 水平，改善肝脏脂肪变性	显著升高 PPARα 和 CPT-1 水平，并下调 SREBP-1c 基因表达
橘红	川陈皮素 ^[18,24] 、橘皮素、柚皮苷 ^[25]	降低血清中 TG 和 LDL-C 水平	上调脂肪中 PPARγ 表达，升高下游靶酶 LPL 活性，同时上调脂肪分解酶 ATGL 表达
茯苓	茯苓酸 B ^[26] 、多孔菌酸 C	降低血浆和肝脏中 TG 和 TC 水平	激活 PPARα 转录因子，上调 CPT-1 和 UCP2 表达
甘草	甘草查耳酮 A ^[27]	降低血清 TG 和 TC 水平	激活 FXR/PPARα-SREBPs 通路
生姜	6-姜酚 ^[21]	降低血清和肝脏中 TG 和 TC 水平，抑制脂肪细胞肥大	下调 PPARγ、C/EBPα、SREBP-1c 转录因子的表达，及其靶酶如 aP2、FAS、SCD1 和 GPAT 的基因表达
乌梅	熊果酸 ^[28] 、齐墩果酸	调节血清 TG 和 LDL 水平	调控 PPARα、PPARγ 以及脂质合成、代谢和转运的各种关键酶基因的表达

CPT-1-肉碱棕榈酰转移酶；SREBP-1c-胆固醇调节元件结合蛋白-1c；LPL-脂蛋白脂肪酶；ATGL-脂肪甘油三酯脂肪酶；UCP2-线粒体解偶联蛋白；FXR-法尼醇 X 受体；C/EBPα-CCAAT 增强子结合蛋白 α；aP2/FABP4-脂肪酸结合蛋白 4；FAS-脂肪酸合酶；SCD1-固醇辅酶 A 去饱和酶 1；GPAT-甘油-3-磷酸酰基转移酶。
CPT-1-carnitine palmitoyltransferase1；SREBP-1c-sterol regulatory element-binding protein 1c；LPL-lipoprotein lipase；ATGL-adipose triacylglyceride lipase；UCP2-mitochondrial uncoupling protein；FXR-arnesol X receptor；C/EBPα-CCAAT enhancer binding protein α；aP2/FABP4-fatty acid binding protein 4；FAS-fatty acid synthase；SCD1-stearoyl-CoA desaturase-1；GPAT-glycerol-3-phosphate acyltransferases.

基于网络药理学预测结果和现代功效物质研究，本研究选择构建高脂血症大鼠模型，对靶点 PPARα 和 PPARγ 进行验证。PPARα 是脂肪酸氧化的关键调节因子，通过调节肝脏中胆固醇代谢、脂肪酸氧化过程影响脂质代谢^[29]。PPARγ 则是脂质生成的主要调节因子，促进前脂肪细胞的分化和脂质合

成，还能促进胆固醇逆转运，发挥调血脂作用^[30-31]。体内实验结果表明，二陈汤能够上调高脂血症大鼠肝脏中 PPARα 和 PPARγ mRNA 表达，下调脂肪组织中 PPARγ mRNA 表达，参与脂质代谢，改善高脂血症大鼠血脂异常（图 16）。

综上，本研究采用“系统评价-网络药理学-现代

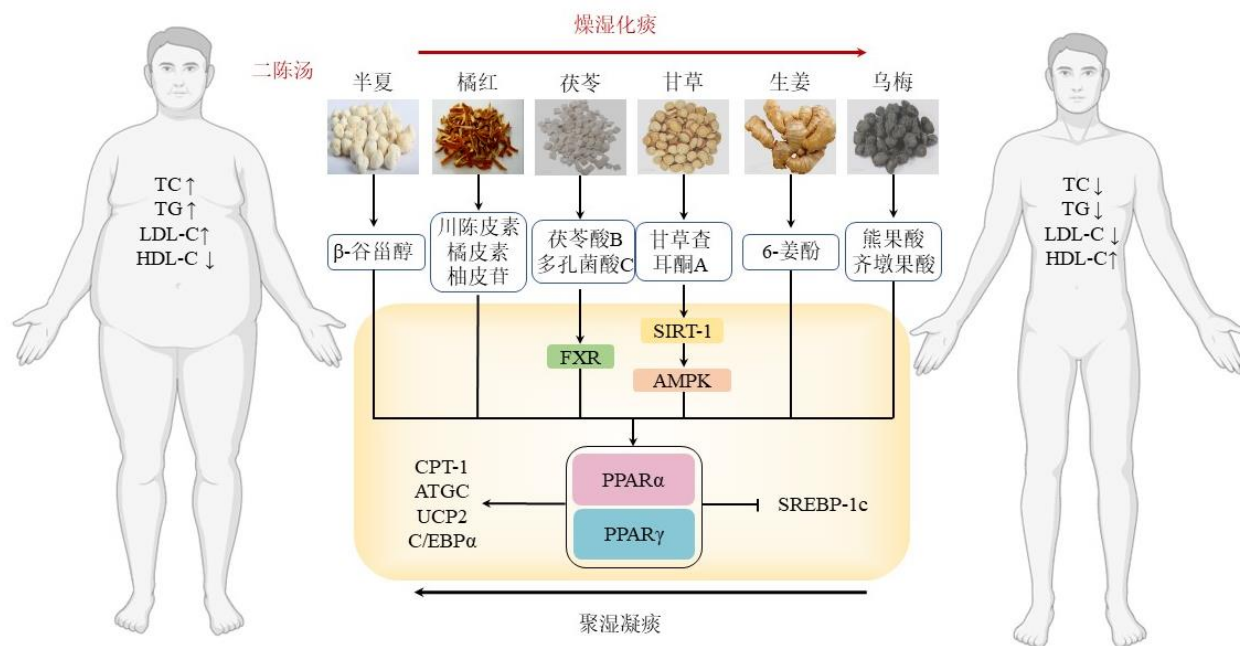


图 16 二陈汤燥湿化痰功效治疗高脂血症作用机制

Fig. 16 Mechanism of Erchen Decoction in treating hyperlipidemia by eliminating dampness and phlegm

实验研究”的创新集成策略，明晰二陈汤临床治疗高脂血症的燥湿化痰功效表征为改善痰湿证候，降低 TC、TG、LDL-C 和升高 HDL-C 水平；功效机制为通过 PPAR α 、AKT1、PPAR α 等多个关键靶点和 VEGF 信号通路、AMPK 信号通路来共同调控脂质代谢；基于上述预测靶点、功效物质基础研究和体内实验发现，PPAR α 和 PPAR γ 是二陈汤发挥燥湿化痰功效治疗高脂血症的核心靶点，实现了聚焦现代疾病，“源于中医理论-证于现代研究-回归临床应用”进行了传统功效现代阐发的有益尝试。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南 (2016 年修订版) [J]. 中国循环杂志, 2016, 31(10): 937-950.
- [2] 安冬青, 吴宗贵, 梁春, 等. 血脂异常中西医结合诊疗专家共识 [J]. 中国全科医学, 2017, 20(3): 262-269.
- [3] 牛明, 张斯琴, 张博, 等. 《网络药理学评价方法指南》解读 [J]. 中草药, 2021, 52(14): 4119-4129.
- [4] Zheng Q, Li X, Huang N N, et al. Saikosaponins ameliorate hyperlipidemia in rats by enhancing hepatic lipid and cholesterol metabolism [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 305: 116110.
- [5] 殷霁虹, 符德玉. 加味二陈汤联合阿托伐他汀治疗痰浊阻遏型高脂血症的临床观察 [J]. 江西中医药, 2022, 53(5): 39-42.

- [6] 杨晓云, 洪霖, 吴莹辉, 等. 基于“痰瘀同病, 痰瘀同治”的中医理论探讨二陈汤对高脂血症患者低密度脂蛋白的影响 [J]. 医药前沿, 2015(29): 321-322.
- [7] 林柏. 加味二陈汤治疗高脂血症 82 例 [J]. 四川中医, 2002, 20(1): 36-37.
- [8] 杨雨鸣. 二陈汤加减治疗老年性高脂蛋白血症 56 例临床观察 [J]. 中国乡村医药, 2002, 9(2): 7-8.
- [9] 苏建华, 苏杰, 刘静. 二陈汤加味治疗高脂血症 50 例疗效观察 [J]. 中国初级卫生保健, 2002, 16(8): 61.
- [10] 王美琴, 胡冰莹, 王润婧, 等. 基于脂质组学技术的中药降脂作用研究 [J]. 药学报, 2021, 56(1): 61-69.
- [11] 魏冬梅, 尹钢, 于海洋, 等. 老年血脂异常患者病情的中医证型与其发生颈动脉粥样硬化的相关性研究 [J]. 当代医药论丛, 2019, 17(22): 66-67.
- [12] 张冰婵, 陆琴. 高脂血症血脂水平和中医体质辨识分型的相关性研究 [J]. 云南中医中药杂志, 2020, 41(6): 21-22.
- [13] 孙蓉, 彭欣, 王平, 等. 乌梅、生姜对二陈汤功效影响的实验研究 [J]. 山东中医药大学学报, 2000, 24(2): 147-149.
- [14] 孙蓉, 刘持年, 王平, 等. 乌梅、生姜对二陈汤降脂作用影响的实验研究 [J]. 中药药理与临床, 2000, 16(4): 10-11.
- [15] 孙蓉, 吕兰俊, 王平, 等. 乌梅在二陈汤中作用的研究 [J]. 中药药理与临床, 2002, 18(5): 3-5.
- [16] 何华康. 半夏的化学成分及其药理作用的研究进展 [J]. 当代医药论丛, 2020, 18(7): 18-20.
- [17] 隋利强, 陈雯佳, 范世明, 等. LC-MS/MS 法分析橘红

- 不同炮制品中 9 种成分含量差异 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(11): 226-229.
- [18] 许姗姗, 许浚, 张笑敏, 等. 常用中药陈皮、枳实和枳壳的研究进展及质量标志物的预测分析 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 35-44.
- [19] 叶青, 刘东升, 王兰霞, 等. 茯苓化学成分、药理作用及质量控制研究进展 [J]. 中医药信息, 2023, 40(2): 75-79.
- [20] 肖先, 李春燕, 刘晓龙, 等. 甘草的主要化学成分及药理作用研究进展 [J]. 新乡医学院学报, 2023, 40(3): 280-285.
- [21] Cheng Z, Xiong X Y, Zhou Y, *et al.* 6-gingerol ameliorates metabolic disorders by inhibiting hypertrophy and hyperplasia of adipocytes in high-fat-diet induced obese mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 146: 112491.
- [22] 张君成, 梁华, 王燕, 等. 乌梅药理作用研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(8): 122-126.
- [23] Abo-Zaid O A, Moawad F S, Ismail E S, *et al.* β -sitosterol attenuates high-fat diet-induced hepatic steatosis in rats by modulating lipid metabolism, inflammation and ER stress pathway [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2023, 24(1): 31.
- [24] 石安华, 范英昌, 姚政, 等. 川陈皮素对非酒精性脂肪性肝病大鼠肝脏脂代谢相关因子蛋白及 mRNA 表达的影响 [J]. 中医药导报, 2020, 26(5): 39-44.
- [25] Cho K W, Kim Y O, Andrade J E, *et al.* Dietary naringenin increases hepatic peroxisome proliferators-activated receptor α protein expression and decreases plasma triglyceride and adiposity in rats [J]. *Eur J Nutr*, 2011, 50(2): 81-88.
- [26] He J B, Yang Y, Zhang F, *et al.* Effects of *Poria cocos* extract on metabolic dysfunction-associated fatty liver disease via the FXR/PPAR α -SREBPs pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1007274.
- [27] Quan H Y, Baek N I, Chung S H. Licochalcone A prevents adipocyte differentiation and lipogenesis via suppression of peroxisome proliferator-activated receptor γ and sterol regulatory element-binding protein pathways [J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60(20): 5112-5120.
- [28] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸调血脂、抗肥胖药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(1): 90-97.
- [29] Bougarne N, Weyers B, Desmet S J, *et al.* Molecular actions of PPAR α in lipid metabolism and inflammation [J]. *Endocr Rev*, 2018, 39(5): 760-802.
- [30] Li Z A, Luo L L, Yu W X, *et al.* PPAR γ phase separates with RXR α at PPRES to regulate target gene expression [J]. *Cell Discov*, 2022, 8(1): 37.
- [31] 于宁, 宋囡, 王莹, 等. 茯苓多糖改善 HDL 功能并通过 PPAR γ /LXR α /ABCA1 抗 AS 机制研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(4): 389-394.

[责任编辑 李亚楠]