

# 基于“肝欲散”理论探究黄连配伍乌梅与吴茱萸抗胆汁淤积的效应差异及机制

韩 军<sup>1</sup>, 文跃强<sup>1</sup>, 沈 涛<sup>1</sup>, 于 瀚<sup>1,2\*</sup>

1. 成都中医药大学, 四川 成都 611137

2. 成都中医药大学 邓中甲传承工作室, 四川 成都 611137

**摘要:** 目的 基于中医“五脏苦欲补泻”中“肝欲散”理论, 探究黄连 *Coptidis Rhizoma* 分别配伍酸味药乌梅 *Mume Fructus* 与辛味药吴茱萸 *Evodiae Fructus* 治疗胆汁淤积的效应差异及生物学机制, 以阐释“酸泻”与“辛补”的科学内涵。方法 将36只雄性SD大鼠随机分为对照组、模型组、黄连组、黄连-乌梅组、黄连-吴茱萸组和熊去氧胆酸组。采用 $\alpha$ -萘异硫氰酸酯构建胆汁淤积大鼠模型, 给予药物干预后, 通过血清生化指标碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶( $\gamma$ -glutamyl transferase, GGT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、总胆汁酸(total bile acid, TBA)和组织病理学评估各给药组抗胆汁淤积效应; 通过血清中肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、IL-6水平评估抗炎效应; 通过血清中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性及丙二醛(malondialdehyde, MDA)、活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平评估抗氧化应激效应; 通过血清中总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平评估调血脂效应; 运用LC-MS非靶向代谢组学技术分析粪便代谢物, 筛选差异代谢物, 并进行京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析和基因集富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA)。结果 与模型组比较, 各给药组血清生化指标水平显著降低( $P < 0.05, 0.01, 0.001$ ), 且肝组织炎细胞浸润、肝细胞肿胀及局灶性坏死等现象明显减轻。与黄连组比较, 黄连-乌梅组抗炎和抗氧化应激效应显著增强( $P < 0.05, 0.01$ ), 黄连-吴茱萸组调血脂效应显著增强( $P < 0.05$ )。代谢组学分析显示, 黄连配伍乌梅后抗炎效应和抗氧化应激效应增强与初级胆汁酸生物合成通路的调控有关; 黄连配伍吴茱萸后调血脂效应的增强与亚油酸代谢通路的调控有关。**结论** 黄连在配伍乌梅或吴茱萸后对胆汁淤积大鼠均有确切的干预效应, 且呈现出“酸泻”与“辛补”差异, 对初级胆汁酸生物合成通路和亚油酸代谢通路的调控是导致该效应差异的潜在机制。**关键词:** 黄连; 乌梅; 吴茱萸; 酸苦泄热; 辛开苦降; 胆汁淤积; 小檗碱; 表小檗碱; 黄连碱; 巴马汀; 枸橼酸; 吴茱萸碱; 吴茱萸次碱; 柠檬苦素; 初级胆汁酸生物合成通路; 亚油酸代谢通路

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)05-1715-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.05.012

## Effect differences and mechanisms of *Coptidis Rhizoma* combined with *Mume Fructus* and *Evodiae Fructus* against cholestasis based on “liver desires dispersion” theory

HAN Jun<sup>1</sup>, WEN Yueqiang<sup>1</sup>, SHEN Tao<sup>1</sup>, YU Han<sup>1,2</sup>

1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

2. Deng Zhongjia Inheritance Studio, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

**Abstract: Objective** To explore the effect differences and biological mechanisms of Huanglian (*Coptidis Rhizoma*) combined with sour herb Wumei (*Mume Fructus*) and pungent herb Wuzhuyu (*Evodiae Fructus*) in treating cholestasis based on “liver desires dispersion” theory from “five zang-organs preferences and aversions in tonification and purgation” in traditional Chinese medicine, thereby enriching the scientific connotation of “sour purgation” and “pungent tonification”. **Methods** A total of 36 male SD rats were randomly divided into control group, model group, *Coptidis Rhizoma* group, *Coptidis Rhizoma-Mume Fructus* group, *Coptidis Rhizoma-Evodiae Fructus* group and ursodeoxycholic acid group. A cholestasis model was induced using  $\alpha$ -naphthylisothiocyanate

收稿日期: 2025-10-15

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82374331); 四川省科技创新苗子工程培育项目(MZGC20240077)

作者简介: 韩 军, 博士, 讲师, 从事中药药性理论与经典名方的功效研究。E-mail: hanjun@cdutcm.edu.cn

\*通信作者: 于 瀚, 博士, 讲师, 从事方剂学框架理论的文献及实验研究。E-mail: yuhan@cdutcm.edu.cn

(ANIT). After drug intervention, the anti-cholestatic effects were evaluated by measuring serum biochemical markers such as alkaline phosphatase (ALP),  $\gamma$ -glutamyl transferase (GGT), total bilirubin (TBIL), total bile acid (TBA) and histopathological examination. The anti-inflammatory effects were assessed by measuring levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) and IL-6 in serum. The anti-oxidative stress was evaluated by measuring activity of superoxide dismutase (SOD) and levels of malondialdehyde (MDA), reactive oxygen species (ROS) in serum. The lipid-regulating effects were evaluated by measuring levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in serum. LC-MS-based untargeted metabolomics was performed on fecal samples to analyze metabolites, identify differential metabolites, and conducting Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) enrichment analysis and gene set enrichment analysis (GSEA). **Results** Compared with model group, the serum biochemical index levels of each treatment group were significantly reduced ( $P < 0.05, 0.01, 0.001$ ), the phenomena of liver tissues inflammatory cell infiltration, liver cell swelling and focal necrosis were significantly alleviated. Compared with *Coptidis Rhizoma* group, *Coptidis Rhizoma-Mume Fructus* group demonstrated significantly enhanced anti-inflammatory and anti-oxidative stress effects ( $P < 0.05, 0.01$ ), while *Coptidis Rhizoma-Evodiae Fructus* group showed significantly enhanced lipid-regulating effects ( $P < 0.05$ ). Metabolomics analysis indicated that the enhanced anti-inflammatory and anti-oxidative stress effects following the combination of *Coptidis Rhizoma* with *Mume Fructus* were associated with the modulation of primary bile acid biosynthesis pathway, the enhanced lipid-regulating effect following the combination of *Coptidis Rhizoma* with *Evodiae Fructus* was linked to the regulation of linoleic acid metabolism pathway. **Conclusion** *Coptidis Rhizoma*, whether combined with *Mume Fructus* or *Evodiae Fructus*, exerts definite interventional effects on cholestatic rats, demonstrating the differential characteristics of “purgation with sour herbs” and “tonification with pungent herbs”. The modulation of primary bile acid biosynthesis pathway and linoleic acid metabolism pathway represents the potential mechanism underlying these differential effects.

**Key words:** *Coptidis Rhizoma*; *Mume Fructus*; *Evodiae Fructus*; sour-bitter heat-purgating; pungent-opening bitter-descending; cholestasis; berberine; epiberberine; coptisine; palmatine; citric acid; evodiamine; rutaecarpin; limonin; primary bile acid biosynthesis pathway; linoleic acid metabolism pathway

“五脏苦欲补泻”理论源自《素问·脏气法时论》，强调根据五脏的生理特性，即“所喜”和“所恶”来选择药物的性味和功效，明代医家李中梓强调此为“用药第一义也，不明乎此，不足以言医”<sup>[1]</sup>。其中，关于肝脏的苦欲补泻为“肝苦急，急食甘以缓之……肝欲散，急食辛以散之，用辛补之，酸泻之”<sup>[2]</sup>。肝为风木之脏，性喜条达，主疏通气机，因而“肝欲散”，辛味药具有发散、行气等作用，酸味药具有收敛、固涩的作用，因此可用辛味药顺其性以补之，用酸味药逆其性以泻之。

胆汁淤积是由胆汁生成、分泌或排泄受损引起的疾病，在此病理进程中，胆汁成分在血液和肝脏中异常沉积并对肝细胞造成进行性损害<sup>[3]</sup>。胆汁淤积属中医“黄疸病”的范畴，湿热蕴阻、胆道淤滞属其关键病机<sup>[4]</sup>，而黄连作为清热燥湿药的代表，是治疗胆汁淤积的主药之一<sup>[5]</sup>。在黄连的配伍应用中，酸苦泄热法和辛开苦降法皆是中医经典治法，其中，酸苦泄热法以乌梅-黄连为代表<sup>[6]</sup>，可清泄厥阴阳明两经之风热<sup>[7]</sup>，如《普济方》之黄连乌梅丸、《温病条辨》之连梅汤等。辛开苦降法以黄连-吴茱萸为代表<sup>[8]</sup>，具有泻肝火、行湿、开痞结的功效<sup>[9]</sup>，如《丹溪心法》之左金丸等。邓中甲教授长期致力

于“复方中中药功效发挥方向的影响因素研究”，明确提出，配伍是影响中药功效发挥方向的关键因素。上述2种经典配伍形式中，均以黄连为核心，前者配伍乌梅之酸，逆肝之性以助黄连泻热；后者则配伍吴茱萸之辛，顺肝之性以助黄连行气散湿。

课题组在既往研究中进行了黄连抗胆汁淤积的量效关系以及配伍吴茱萸影响黄连功效的机制研究。结果表明，黄连和黄连-吴茱萸对胆汁淤积均有确切的干预效应<sup>[10]</sup>，且黄连-吴茱萸可通过调控脂代谢和胆汁酸代谢相关基因的表达缓解胆汁淤积<sup>[11]</sup>。本研究基于此，依据中医五脏苦欲补泻中“肝欲散”理论，进一步探究了黄连分别配伍逆肝之性的酸味药物和顺肝之性的辛味药物，在治疗胆汁淤积中的效应差异。由于乌梅和吴茱萸均主归肝经，且酸苦泄热法和辛开苦降法均属中医的经典配伍形式，故而本研究选用黄连-乌梅以及黄连-吴茱萸2种配伍，以探究酸味泻肝与辛味补肝的科学内涵。基于前期研究<sup>[10]</sup>，分别从抗炎、调血脂和抗氧化应激效应等维度，对比评价“酸泻”与“辛补”的效应差异。在机制分析中，选择与表型最为相关的非靶向代谢组学技术来探讨导致上述效应差异的生物学机制，以此丰富中医“五脏苦欲补泻”理论的

科学内涵。

## 1 材料

### 1.1 动物

36只SPF级雄性SD大鼠,8周龄,体质量(250±20)g,购自成都达硕实验动物有限公司,生产许可证号SCXK(川)2020-0030。动物饲养于成都中医药大学实验动物研究中心,实验动物使用许可证号SYXK(川)2024-0049。动物实验经成都中医药大学动物伦理委员会批准(批准号2023024)。

### 1.2 药材

黄连(批号2502117)、乌梅(批号474230401)、吴茱萸(批号24100801)饮片均购自成都中医药大学附属医院,并经成都中医药大学沈涛教授分别鉴定为毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* Franch 的干燥根茎、蔷薇科植物梅 *Prunus mume* (Sieb.) Sieb. et Zucc. 的干燥近成熟果实和芸香科植物吴茱萸 *Euodia rutaecarpa* (Juss.) Benth. 的干燥近成熟果实。

### 1.3 药品与试剂

$\alpha$ -萘异硫氰酸酯( $\alpha$ -naphthylisothiocyanate, ANIT,批号N4525)、熊去氧胆酸(ursodesoxycholic acid, UDCA,批号Y0001163)购自美国Sigma-Aldrich公司;戊巴比妥钠(批号B8220)购自北京索莱宝科技有限公司;4%多聚甲醛(批号G1101-500 mL)、苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染液套装(批号G1031)购自武汉赛维尔生物科技有限公司;甲醇(批号A452-4)、乙腈(批号A998-4)、甲酸(批号A117-50)购自美国Thermo Fisher Scientific公司;橄榄油(批号02010-5500)购自上海易恩化学技术有限公司;肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) ELISA试剂盒(批号JL13202-48T)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6) ELISA试剂盒(批号JL20896-48T)、IL- $\beta$  ELISA试剂盒(批号JL20884-48T)购自上海江莱生物科技有限公司;丙二醛(malondialdehyde, MDA)试剂盒(批号A003-1)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)试剂盒(批号A001-1)购自南京建成科技有限公司;活性氧(reactive oxygen species, ROS) ELISA试剂盒(批号BLL-D5651F)购自上海佰利莱生物科技有限公司;碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶( $\gamma$ -glutamyl transferase, GGT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、总胆汁酸(total bile acid, TBA)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、低

密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)试剂盒(批号分别为GM1107、GM1104、GM1105、GM1109、GM1113、GM1114、GM1116)购自赛维尔生物科技有限公司。

### 1.4 仪器

Centrifuge 5430R型冷冻离心机(德国Eppendorf公司);ECLIPSE E100型显微镜(日本Nikon公司);Q Exactive高分辨质谱仪、UltiMate 3000 RS型色谱仪、Thermo QE plus质谱仪(美国Thermo Fisher Scientific公司);Waters Acquity UPLC I-Class plus超高效液相色谱仪(美国Waters公司);BS-240VET型全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医药电子有限公司)。

## 2 方法

### 2.1 药物制备

根据《中国药典》2025年版和前期研究<sup>[10]</sup>确定各药材饮片剂量,其中黄连组由黄连6g组成,黄连-乌梅组由黄连6g、乌梅3g组成,黄连-吴茱萸组由黄连6g、吴茱萸3g组成。中药水煎液的制备方法按照全国中医药行业高等教育“十四五”规划教材《方剂学》<sup>[12]</sup>进行,将饮片放入砂锅并加入10倍体积的纯净水,浸泡30min后加热至沸腾,煎煮30min后用双层纱布滤过;按照上述方法进行第2次煎煮,合并2次滤液,水浴加热浓缩,利用超高效液相色谱串联四极杆-静电场轨道阱高分辨质谱(UPLC-Q-Orbitrap-MS)技术对水煎液中的活性成分进行分析。结果显示,黄连水煎液中鉴定出4种活性成分,其中小檗碱6843.0  $\mu\text{g/mL}$ 、表小檗碱699.8  $\mu\text{g/mL}$ 、黄连碱1201.7  $\mu\text{g/mL}$ 、巴马汀1188.4  $\mu\text{g/mL}$ ;黄连-乌梅水煎液中鉴定出5种活性成分,其中小檗碱608.3  $\mu\text{g/mL}$ 、表小檗碱537.4  $\mu\text{g/mL}$ 、黄连碱1087.9  $\mu\text{g/mL}$ 、巴马汀1009.7  $\mu\text{g/mL}$ 、枸橼酸4.0 mg/mL;黄连-吴茱萸水煎液中鉴定出7种活性成分,其中小檗碱4011.4  $\mu\text{g/mL}$ 、表小檗碱398.2  $\mu\text{g/mL}$ 、黄连碱668.8  $\mu\text{g/mL}$ 、巴马汀690.0  $\mu\text{g/mL}$ 、吴茱萸碱1.7  $\mu\text{g/mL}$ 、吴茱萸次碱8.0  $\mu\text{g/mL}$ 、柠檬苦素138.7  $\mu\text{g/mL}$ 。

### 2.2 动物分组、给药与造模

SD大鼠适应性饲养7d后,随机分为对照组、模型组、黄连组、黄连-乌梅组、黄连-吴茱萸组和UDCA(60 mg/kg)组,每组6只。胆汁淤积大鼠模型的构建方法按照课题组既往的研究方案进行<sup>[13]</sup>。根据课题组前期量效关系研究确定黄连0.6 g/kg为

抗胆汁淤积的有效剂量<sup>[10]</sup>，在此剂量上配伍乌梅和吴茱萸，按照体表面积换算法计算给药剂量，黄连组为 0.6 g/kg，黄连-乌梅组为 0.9 g/kg，黄连-吴茱萸组为 0.9 g/kg。各给药组大鼠 ig 相应药物，对照组和模型组 ig 等体积的纯净水，1 次/d，连续给药 10 d。给药第 8 天，除对照组外，其余各组大鼠 ig ANIT 橄榄油溶液（50 g/kg）建立胆汁淤积模型，对照组 ig 等体积的橄榄油。末次给药后，大鼠禁食 16 h，收集新鲜粪便，于 -80 °C 冰箱保存，用于后续检测。所有大鼠 ip 3%戊巴比妥钠麻醉，腹主动脉取血，冰上摘取肝组织。收集的血液在 4 °C、3 500 r/min（离心半径 13.5 cm）离心 15 min，吸取血清，分别将血清和肝组织冻存至 -80 °C 冰箱，用于后续检测。另取肝组织置于 4%多聚甲醛中固定，用于组织病理学观察。

### 2.3 血生化检测

取血清，按照试剂盒说明书操作，于全自动生化分析仪检测 ALP、GGT、TBIL、TBA、TC、TG 和 LDL-C 水平。

### 2.4 组织病理学观察

肝组织在 4%多聚甲醛中固定 48 h 后取出，流水冲洗 6 h 至中性。随后经梯度乙醇（70%~100%）逐级脱水，二甲苯透明去除水分及脂类，再经熔化石蜡浸渍 3~4 h 并包埋成蜡块。用切片机制备 4~5 μm 薄片，温水展平后贴附载玻片并烘干。脱蜡时以二甲苯处理，梯度乙醇复水至组织充分水化。染色阶段先以苏木素染液浸染 5~10 min 使细胞核显蓝色，经 1%盐酸乙醇短暂分化后流水冲洗返蓝，增强核质对比；再以 0.5%伊红浸染 1~3 min 使胞质及胶原呈粉红色。最后通过梯度乙醇脱水、二甲苯透明，用中性树胶封固后，于显微镜下观察并采集图像。

### 2.5 血清中炎症因子水平的检测

取血清，按照试剂盒说明书检测 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 水平。

### 2.6 血清中氧化应激水平的检测

取血清，按照试剂盒说明书检测 SOD 活性及 MDA、ROS 水平。

### 2.7 粪便代谢组测序<sup>[14]</sup>

采用 LC-MS 非靶向代谢组学技术分析各组大鼠粪便的代谢物。分析过程包括代谢物提取和衍生化、液相色谱-质谱检测、数据预处理和统计分析，由上海欧易生物医药科技有限公司检测。

**2.7.1 样品制备** 称取 60 mg 粪便样本至 1.5 mL 离心管中，加入 2 颗小钢珠和 600 μL 甲醇-水溶液（4:1，含混合内标 L-2-氯苯丙氨酸、琥珀酸-d4、L-缬氨酸-d8、胆酸-D4，4 μg/mL），在 -40 °C 冰箱中预冷 2 min 后，放入研磨机中研磨（60 Hz，2 min）；冰水浴超声提取 10 min，-40 °C 静置过夜；4 °C、12 000 r/min 离心 10 min，吸取 150 μL 上清液，使用 0.22 μm 有机相针孔过滤器滤过后，转移到 LC 进样小瓶，-80 °C 保存，进行 LC-MS 分析。

**2.7.2 LC-MS 分析** 采用 Waters Acquity UPLC I-Class plus/Thermo QE plus 超高效液相串联高分辨质谱仪进行 LC-MS 分析。

（1）色谱条件：Acquity UPLC HSS T3 色谱柱（100 mm×2.1 mm，1.8 μm）；流动相为 0.1%甲酸水溶液（A）-乙腈（B），梯度洗脱：0~2.0 min，5% B；2.0~4.0 min，5%~30% B；4.0~8.0 min，30%~50% B；8.0~10 min，50%~80% B；10.0~14.0 min，80%~100% B；14.0~15.0 min，100% B；15.0~15.1 min，100%~5% B；15.1~16.0 min，5% B。柱温 45 °C；体积流量 0.35 mL/min；进样体积 2 μL。程序升温：柱温箱的初始温度为 60 °C，保持 0.5 min；以 8 °C/min 升温至 125 °C，8 °C/min 升温至 210 °C，15 °C/min 升温至 270 °C，20 °C/min 升温至 305 °C，保持 5 min。

（2）质谱条件：正、负离子模式下喷雾电压分别为 3 800、-3 000 V；毛细管温度 320 °C；辅助气体加热器温度 350 °C；鞘气体积流量 35 arb；辅助气体体积流量 8 arb；全扫描质谱分辨率 70 000；S 透镜射频水平 50。电喷雾离子源（electron spray ionization，ESI），于正、负离子模式下采集数据，采集模式为数据依赖型扫描（data dependent acquisition，DDA）。电子轰击离子源（electron impact ion source，EI），离子源温度 230 °C，四极杆温度 150 °C，电子能量 70 eV。全扫描模式，质量扫描范围  $m/z$  50~500。

**2.7.3 数据预处理与统计分析** 原始数据经 Progenesis QI v3.0 软件进行基线过滤、峰识别、积分、保留时间校正、峰对齐和归一化。从预处理后的数据中提取代谢物的特征信息，如保留时间、质荷比、峰面积等。基于保留时间、精确相对质子质量、二级碎片以及同位素分布等多个维度，使用 HMDB、Lipidmaps（v2.3）、METLIN 数据库以及 LuMet-Animal 3.0 本地数据库进行化合物的鉴定。

多元统计分析先采用无监督的主成分分析 (principal components analysis, PCA) 来观察各样本之间的总体分布和整个分析过程的稳定性, 然后用有监督的偏最小二乘法-判别分析 (partial least squares-discriminant analysis, PLS-DA) 及正交偏最小二乘-判别分析 (orthogonal partial least squares-discriminant analysis, OPLS-DA) 来区分各组间代谢轮廓的总体差异, 筛选组间差异代谢物。差异代谢物筛选标准为变量权重值 (variable importance for projection, VIP) > 1、 $P < 0.05$ 、差异倍数 (fold change, FC)  $\geq 2$ 。基于京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 数据库对差异代谢物进行代谢通路富集分析。

### 2.8 统计学分析

使用 SPSS 28.0 软件进行统计分析, 结果以  $\bar{x} \pm s$  表示。多组比较采用单因素方差分析和 Tukey 事后检验。

## 3 结果

### 3.1 黄连配伍乌梅或吴茱萸对胆汁淤积大鼠肝功能和肝组织病理变化的影响

如表 1 所示, 与对照组比较, 模型组大鼠血清中 ALP、GGT 活性及 TBA、TBIL 水平显著升高 ( $P < 0.001$ ); 与模型组比较, 黄连组 ALP 活性及 TBA、TBIL 水平显著降低 ( $P < 0.05$ ), 黄连-乌梅组 ALP、GGT 活性及 TBA、TBIL 水平显著降低 ( $P < 0.05$ 、0.01、0.001), 黄连-吴茱萸组 ALP、GGT 活性及 TBA 水平显著降低 ( $P < 0.05$ 、0.01), UDCA 组 ALP、GGT 活性及 TBA、TBIL 水平显著降低 ( $P < 0.05$ 、0.01、0.001)。

如图 1 所示, 与对照组比较, 模型组大鼠肝组织有明显的炎细胞浸润, 肝细胞肿胀、局灶性坏死; 经过药物干预后, 上述现象均明显减轻。以上结果表明黄连配伍乌梅或吴茱萸对胆汁淤积大鼠的干预效应与阳性对照药 UDCA 的作用相似, 对胆汁淤

表 1 黄连配伍乌梅或吴茱萸对胆汁淤积大鼠肝功能的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 1 Effect of *Coptidis Rhizoma* combined with *Mume Fructus* or *Evodiae Fructus* on liver function in rats with cholestasis ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	ALP/(U·L <sup>-1</sup> )	GGT/(U·L <sup>-1</sup> )	TBA/(μmol·L <sup>-1</sup> )	TBIL/(μmol·L <sup>-1</sup> )
对照	—	367.95 ± 68.74	1.23 ± 0.56	15.97 ± 4.32	1.41 ± 0.24
模型	—	592.75 ± 41.92***	7.23 ± 0.52***	324.17 ± 23.30***	105.10 ± 9.95***
黄连	0.6	474.87 ± 29.87#	6.22 ± 0.95	266.50 ± 27.68#	85.69 ± 4.32#
黄连-乌梅	0.9	448.62 ± 91.92##	5.92 ± 0.98#	223.58 ± 29.25##	72.79 ± 17.04###
黄连-吴茱萸	0.9	455.22 ± 25.31##	5.85 ± 0.54#	248.43 ± 32.36##	87.53 ± 15.46
UDCA	0.060	424.25 ± 43.98###	5.57 ± 0.81##	215.98 ± 8.37##	85.81 ± 6.53#

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

\*\*\* $P < 0.001$  vs control group; # $P < 0.05$  ## $P < 0.01$  ### $P < 0.001$  vs model group, same as below tables.

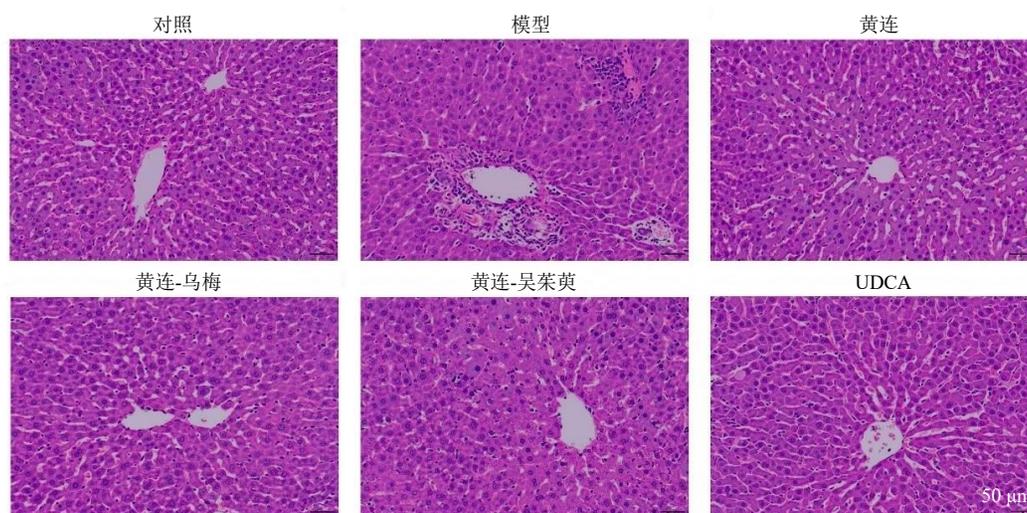


图 1 黄连配伍乌梅或吴茱萸对胆汁淤积大鼠肝组织病理变化的影响 (HE, ×200)

Fig. 1 Effect of *Coptidis Rhizoma* combined with *Mume Fructus* or *Evodiae Fructus* on pathological changes of liver tissues in rats with cholestasis (HE, × 200)

积具有确切的干预效应。

### 3.2 黄连配伍乌梅或吴茱萸对胆汁淤积大鼠血清中炎症因子、血脂和氧化应激水平的影响

如表 2 所示, 与对照组比较, 模型组大鼠血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 水平显著升高 ( $P < 0.001$ ); 与模型组比较, 各给药组 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 水平显著降低 ( $P < 0.05$ 、0.01、0.001); 与黄连组比较, 黄连-乌梅组 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  水平显著降低 ( $P < 0.01$ )。

如表 3 所示, 与对照组比较, 模型组大鼠血清中 TC、TG 和 LDL-C 水平显著升高 ( $P < 0.001$ ); 与模型组比较, 黄连组 TG 和 LDL-C 水平显著降低 ( $P < 0.05$ ), 黄连-乌梅组和黄连-吴茱萸组 TC、TG

和 LDL-C 水平显著降低 ( $P < 0.05$ 、0.01); 与黄连组比较, 黄连-吴茱萸组 TC、TG 和 LDL-C 水平显著降低 ( $P < 0.05$ )。

如表 4 所示, 与对照组比较, 模型组大鼠血清中 ROS、MDA 水平显著升高 ( $P < 0.001$ ), SOD 活性显著降低 ( $P < 0.001$ )。与模型组比较, 黄连组 MDA 水平显著降低 ( $P < 0.05$ ), SOD 活性显著升高 ( $P < 0.05$ ); 黄连-乌梅组 ROS、MDA 水平显著降低 ( $P < 0.01$ 、0.001), SOD 活性显著升高 ( $P < 0.001$ ); 黄连-吴茱萸组 ROS、MDA 水平显著降低 ( $P < 0.01$ )。与黄连组比较, 黄连-乌梅组 SOD 活性显著升高 ( $P < 0.05$ )。

表 2 黄连配伍乌梅或吴茱萸对胆汁淤积大鼠血清中炎症因子水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 2 Effect of *Coptidis Rhizoma* combined with *Mume Fructus* or *Evodiae Fructus* on levels of inflammatory factors in serum of rats with cholestasis ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	TNF- $\alpha$ /(ng·mL <sup>-1</sup> )	IL-1 $\beta$ /(ng·mL <sup>-1</sup> )	IL-6/(ng·mL <sup>-1</sup> )
对照	—	280.53 ± 50.31	182.20 ± 47.66	66.83 ± 15.58
模型	—	1 301.30 ± 276.56***	934.63 ± 96.23***	201.75 ± 22.36***
黄连	0.6	1 001.28 ± 115.20	701.28 ± 120.81 <sup>#</sup>	170.67 ± 20.00 <sup>#</sup>
黄连-乌梅	0.9	604.98 ± 49.86 <sup>###</sup> △△	554.98 ± 115.52 <sup>###</sup> △△	150.01 ± 20.58 <sup>##</sup>
黄连-吴茱萸	0.9	841.02 ± 225.26 <sup>##</sup>	657.69 ± 167.51 <sup>##</sup>	162.83 ± 17.39 <sup>#</sup>

与黄连组比较:  $\Delta P < 0.05$   $\Delta\Delta P < 0.01$ , 下表同。

$\Delta P < 0.05$   $\Delta\Delta P < 0.01$  vs *Coptidis Rhizoma* group, same as below tables.

表 3 黄连配伍乌梅或吴茱萸对胆汁淤积大鼠血脂水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 3 Effect of *Coptidis Rhizoma* combined with *Mume Fructus* or *Evodiae Fructus* on blood lipid levels in rats with cholestasis ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	TC/(mmol·L <sup>-1</sup> )	TG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	LDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )
对照	—	1.74 ± 0.15	0.72 ± 0.45	1.59 ± 0.29
模型	—	6.25 ± 0.83***	2.35 ± 0.40***	3.78 ± 0.34***
黄连	0.6	5.48 ± 0.78	1.66 ± 0.15 <sup>#</sup>	2.98 ± 0.54 <sup>#</sup>
黄连-乌梅	0.9	4.67 ± 0.97 <sup>#</sup>	1.08 ± 0.36 <sup>##</sup>	2.63 ± 0.51 <sup>##</sup>
黄连-吴茱萸	0.9	3.83 ± 1.09 <sup>##</sup> △	0.99 ± 0.19 <sup>##</sup> △	2.14 ± 0.28 <sup>##</sup> △

表 4 黄连配伍乌梅或吴茱萸对胆汁淤积大鼠血清中氧化应激水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 4 Effect of *Coptidis Rhizoma* combined with *Mume Fructus* or *Evodiae Fructus* on levels of oxidative stress in serum of rats with cholestasis ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

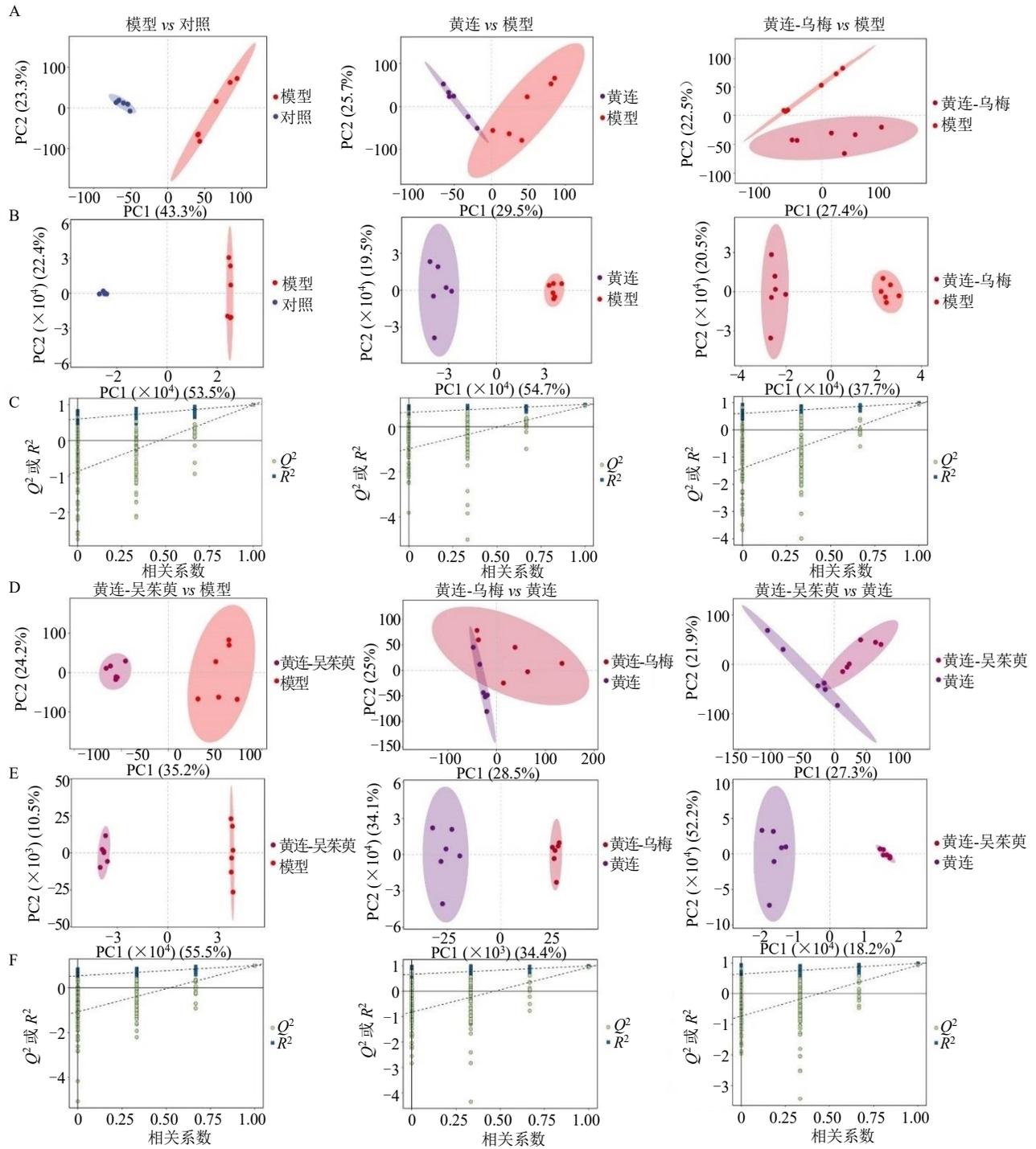
组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	ROS/(ng·mL <sup>-1</sup> )	SOD/(U·mL <sup>-1</sup> )	MDA/(nmol·mL <sup>-1</sup> )
对照	—	202.37 ± 7.72	121.86 ± 0.90	1.67 ± 0.56
模型	—	257.35 ± 5.13***	109.80 ± 0.91***	16.60 ± 2.31***
黄连	0.6	244.38 ± 11.60	114.72 ± 3.20 <sup>#</sup>	12.25 ± 2.27 <sup>#</sup>
黄连-乌梅	0.9	232.69 ± 8.81 <sup>##</sup>	119.97 ± 4.00 <sup>###</sup> △	9.77 ± 2.77 <sup>###</sup>
黄连-吴茱萸	0.9	235.32 ± 11.17 <sup>##</sup>	112.50 ± 0.87	11.03 ± 1.72 <sup>##</sup>

综合以上结果, 黄连具有显著的抗炎、抗氧化和调血脂效应, 配伍乌梅后其抗炎和抗氧化效应有显著的增强趋势, 而配伍吴茱萸后其调血脂效应有显著的增强趋势。

### 3.3 粪便代谢组分析

对各组代谢组数据进行 PCA、OPLS-DA 以及模型验证。PCA 作为一种无监督的降维方法, 能够直观地展示样本间的整体分布情况。如图 2-A、D 所

示, 在模型组 vs 对照组的 PCA 得分图中可以观察到 2 组样本呈现出明显的分离趋势, 表明模型组与对照组组在代谢物组成上存在显著差异, 这种差异可能反映了模型构建过程中所模拟的生物学状态对代谢组的影响。在黄连组 vs 模型组以及黄连-乌梅组 vs 模型组的 PCA 得分图中, 同样可以看到不同程度的样本分离现象。提示黄连、黄连-乌梅和黄连-吴茱萸干预对模型组的代谢谱产生了影响, 且黄



A、D-PCA；B、E-OPLS-DA；C、F-OPLS-DA 置换检验。  
A, D-PCA; B, E-OPLS-DA; C, F-OPLS-DA permutation test.

图 2 代谢谱的多变量统计分析

Fig. 2 Multivariate statistical analysis of metabolic profiles

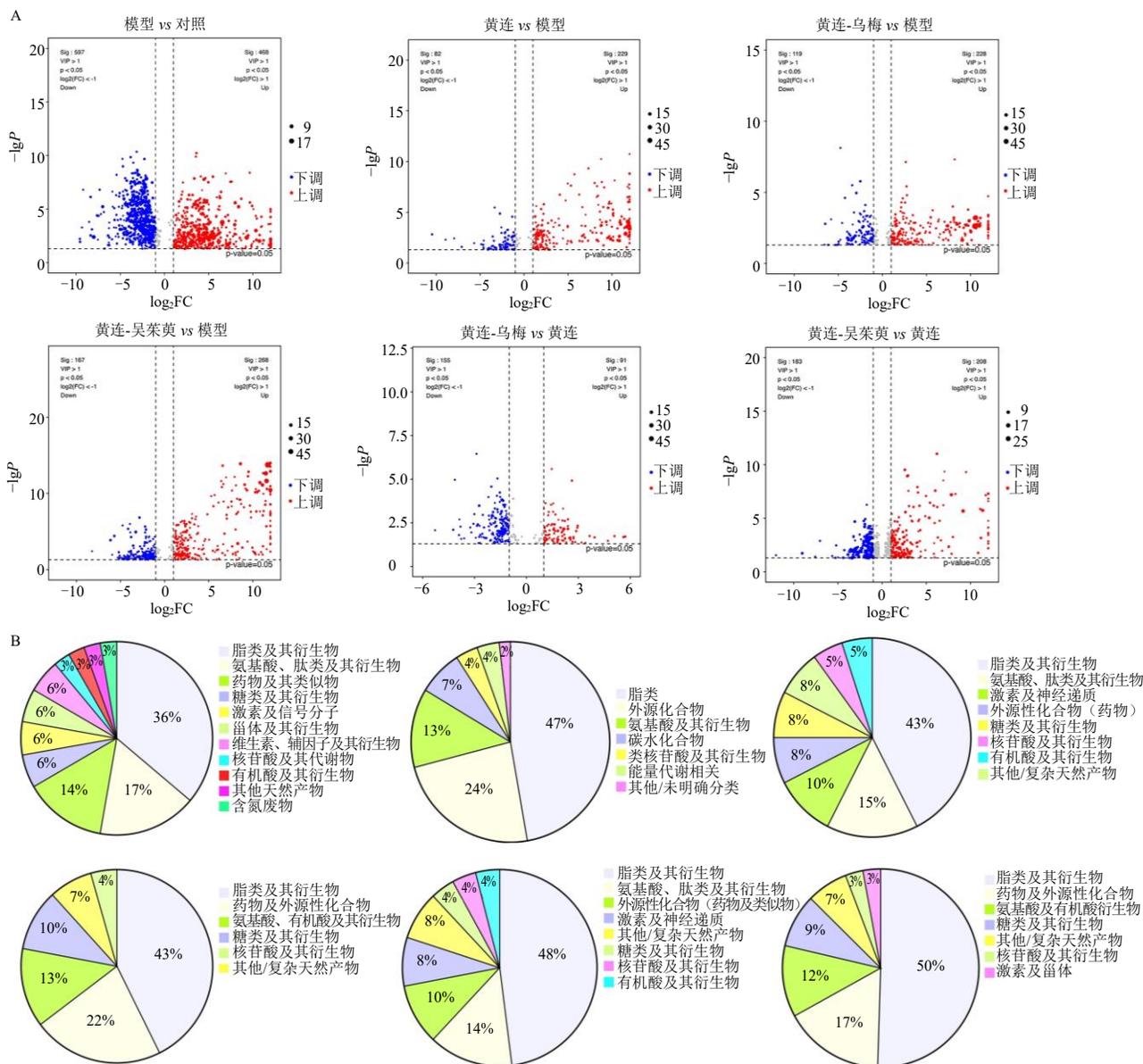
连在配伍乌梅或吴茱萸后对模型组的代谢谱存在显著差异。

OPLS-DA 是有监督的模式识别方法，能够更有效地识别组间差异代谢物。如图 2-B、E 所示，与 PCA 结果相比，OPLS-DA 得分图中的样本分布更

为集中，组间差异更为显著。并且在所有组别的模型验证中， $Q^2$  的回归线斜率  $>0$  且与纵轴的截距  $<0$ （图 2-C、F），表明模型没有出现过拟合现象，具有较好的稳定性和预测能力，进一步支持了 OPLS-DA 模型在本研究中的有效性。

采用多维分析和单维分析相结合的方法，来筛选组间差异代谢产物。通过VIP衡量各代谢物的表达模式对各组样本分类判别的影响强度和解释能力，挖掘具有生物意义的差异代谢物，利用t检验验证组间差异代谢物是否具有显著性。以VIP>1、P<0.05且FC≥2为筛选标准，结果如图3-A所示，模型组和对照组之间有1065个代谢物存在差异，其中468个上调，597个下调；黄连组和模型组之间有311个代谢物存在差异，其中229个上调，82个下调；黄连-乌梅组和模型组之间有347个代谢物存在差异，其中228个上调，119个下调；黄连-吴

茱萸组和模型组之间有435个代谢物存在差异，其中268个上调，167个下调；黄连-乌梅组和黄连组之间有246个代谢物存在差异，其中91个上调，155个下调；黄连-吴茱萸组和黄连组之间有391个代谢物存在差异，其中208个上调，183个下调。对差异代谢物进行组间对比分析发现，黄连、黄连-乌梅、黄连-吴茱萸抗胆汁淤积效应与脂类及其衍生物、氨基酸及其衍生物、激素及神经递质等代谢物的调控有关(图3-B)。这些差异代谢物既是黄连及其配伍干预胆汁淤积的潜在作用靶点，也是导致抗胆汁淤积效应差异的关键物质基础。



A-火山图; B-差异代谢物分类统计饼状图。

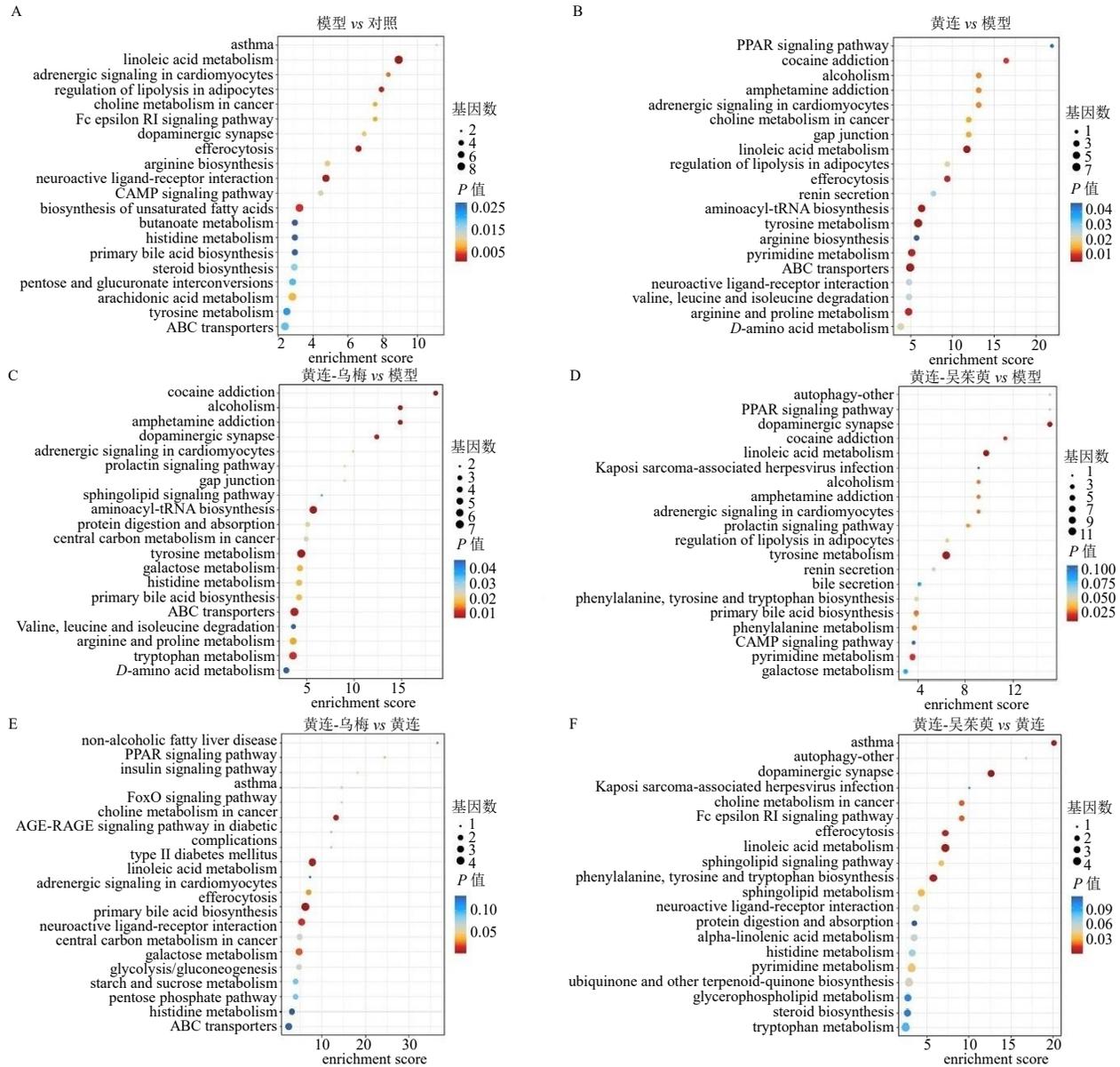
A-volcano plot; B-Pie chart of classification statistics of differential metabolites.

图3 差异代谢物筛选

Fig. 3 Screening of differential metabolites

基于 KEGG 数据库对各组间的差异代谢物进行代谢通路富集分析,通过重叠通路筛选黄连抗胆汁淤积的关键通路,以及配伍乌梅或吴茱萸后导致抗胆汁淤积效应出现差异的关键通路。筛选策略如下:①通过模型组 vs 对照组和黄连组 vs 模型组的重叠通路筛选黄连抗胆汁淤积的关键通路,黄连-乌梅和黄连-吴茱萸抗胆汁淤积的关键通路同上;②将黄连抗胆汁淤积的关键通路和黄连-乌梅抗胆汁淤

积的关键通路汇总后再与黄连-乌梅组 vs 黄连组的通路取交集,即获得黄连配伍乌梅后抗胆汁淤积功效出现差异的关键通路。黄连配伍吴茱萸后抗胆汁淤积功效出现差异的关键通路筛选同上。结果表明,黄连抗胆汁淤积的关键通路为亚油酸代谢、脂肪细胞中脂解作用的调控、精氨酸生物合成、ABC转运蛋白、酪氨酸代谢、精氨酸和脯氨酸代谢(图 4-A、B)。黄连配伍乌梅后功效差异的关键通路为



A-模型组 vs 对照组; B-黄连组 vs 模型组; C-黄连-乌梅组 vs 模型组; D-黄连-吴茱萸组 vs 模型组; E-黄连-乌梅组 vs 黄连组; F-黄连-吴茱萸组 vs 黄连组。

A-model group vs control group; B-Coptidis Rhizoma group vs model group; C-Coptidis Rhizoma-Mume Fructus group vs model group, D-Coptidis Rhizoma-Evodiae Fructus group vs model group, E-Coptidis Rhizoma-Mume Fructus group vs Coptidis Rhizoma group, F-Coptidis Rhizoma-Evodiae Fructus group vs Coptidis Rhizoma group.

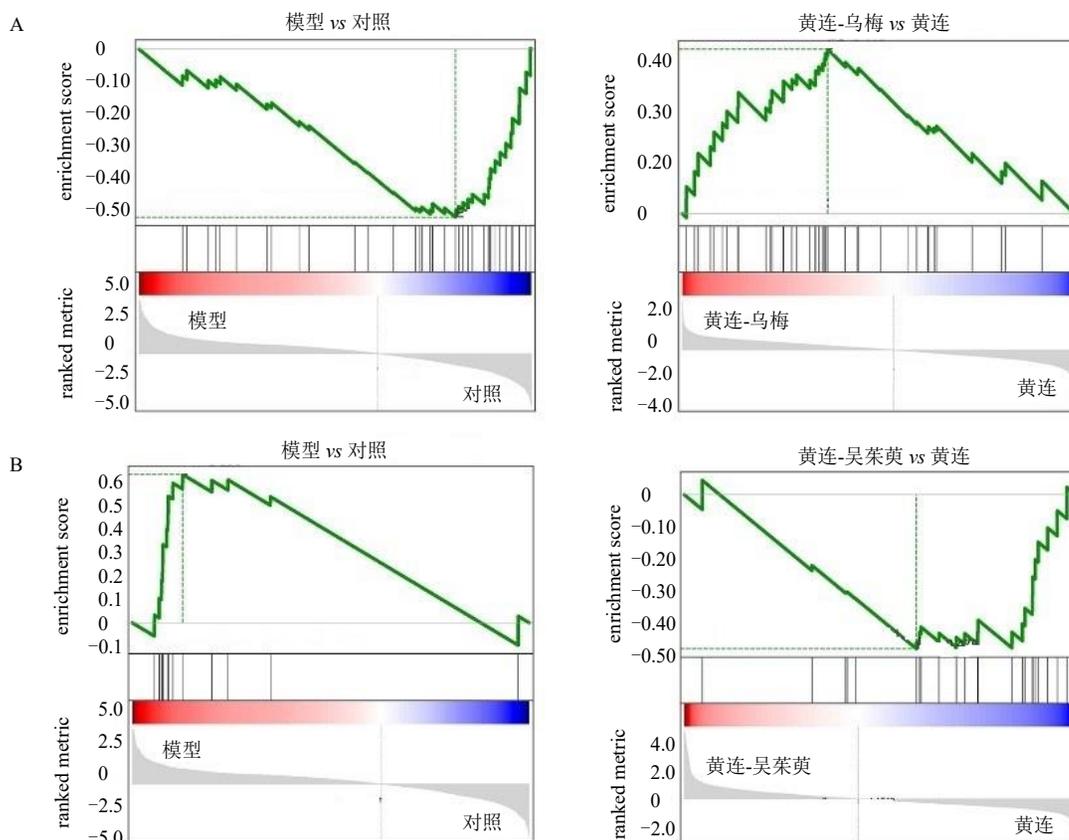
图 4 差异代谢物的 KEGG 富集分析

Fig. 4 KEGG enrichment analysis of differential metabolites

初级胆汁酸生物合成和亚油酸代谢（图 4-A~C、E）。黄连配伍吴茱萸后功效差异的关键通路为亚油酸代谢（图 4-A、B、D、F）。

为了进一步分析配伍乌梅或吴茱萸影响黄连抗胆汁淤积功效的代谢调控机制，对差异代谢物进行基因集富集分析（gene set enrichment analysis, GSEA）。结果发现，模型组 vs 对照组初级胆汁酸生

物合成通路显著抑制，亚油酸代谢显著激活。而黄连-乌梅组 vs 黄连组初级胆汁酸生物合成通路显著激活（图 5-A），黄连-吴茱萸组 vs 黄连组亚油酸代谢显著抑制（图 5-B）。表明黄连配伍乌梅后的抗炎效应、抗氧化应激效应的增强与促进初级胆汁酸生物合成有关，而配伍吴茱萸后调血脂效应增强与抑制亚油酸代谢有关。



A-初级胆汁酸生物合成；B-亚油酸代谢。  
A-primary bile acid biosynthesis; B-linoleic acid metabolism.

图 5 差异代谢物的 GSEA

Fig. 5 GSEA of differential metabolites

#### 4 讨论

胆汁淤积是由胆汁生成、分泌或排泄障碍引起的病理状态，其特征是胆汁酸、胆红素等毒性物质在肝内蓄积，导致肝细胞损伤、炎症反应及纤维化进展<sup>[15]</sup>。现代研究表明，胆汁酸代谢失衡、氧化应激及炎症信号过度激活是其核心机制<sup>[16]</sup>。在中医理论中，胆汁淤积属“黄疸”范畴，病机以湿热蕴结、胆道淤滞为主，肝失疏泄、胆腑不通为关键病理环节。本研究在既往对黄连抗胆汁淤积效应的基础上，基于《黄帝内经》中五脏苦欲补泻中“肝欲散”的生理特性，通过酸苦泄热（逆肝之性）与苦辛通

降（顺肝之性）2 种治法干预胆汁淤积，旨在解析其效应差异的生物学机制以进一步探讨肝脏苦欲补泻理论中“辛补”和“酸泻”的科学内涵。

黄连是临床治疗消化系统疾病的常用中药之一。本研究抗胆汁淤积效应结果表明，辛味配伍（黄连-吴茱萸）显著降低血清 TC、TG、LDL-C 水平，其调血脂优势与辛味药“行气散结”的特性相符，可能通过促进胆汁排泄、改善脂质代谢紊乱实现“顺肝之性以补”；而酸味配伍（黄连-乌梅）在抑制炎症因子（TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平降低更显著）及缓解氧化应激（SOD 活性升高、MDA 水平降低）方面

表现更为突出,体现了酸味“酸泻清热”以“逆肝之性而泻”的作用模式。2种配伍的效应差异印证了中医“补泻有度,因势利导”的治疗原则,为经典配伍的现代应用提供了支撑。

中药活性成分分析结果表明,黄连在与乌梅或吴茱萸配伍后,活性成分的种类和含量均发生了改变。黄连具有显著的抗炎、抗氧化应激和调血脂效应<sup>[17]</sup>,与其活性成分如小檗碱、表小檗碱、黄连碱、巴马汀等有关<sup>[18-21]</sup>。本研究中,黄连-乌梅配伍后,活性成分中检测出枸橼酸,既往研究表明,枸橼酸可能通过整合金属离子或调节氧化还原平衡增强抗氧化能力<sup>[22]</sup>,而黄连-吴茱萸配伍后,其活性成分中检测出吴茱萸碱、吴茱萸次碱和柠檬苦素,吴茱萸碱与吴茱萸次碱等可协同激活脂代谢靶点[如过氧化物酶体增殖物活化受体 或称为脂小体增生活化受体  $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ , PPAR $\alpha$ ) 等]发挥其调血脂优势<sup>[23]</sup>,柠檬苦素是腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 的激活剂,可抑制固醇调节元件结合蛋白 1/2 (sterol regulatory element-binding protein 1/2, SREBP1/2) 转录活性进而减少肝脏脂质蓄积<sup>[24]</sup>。值得注意的是,配伍后黄连生物碱(如小檗碱)含量下降,提示乌梅与吴茱萸可能通过调节黄连成分的溶出或代谢动力学改变其作用靶向性,体现了中药“药对”协同增效的特点。代谢组测序的 KEGG 富集分析和 GSEA 发现,黄连主要通过调控亚油酸代谢、ABC 转运蛋白等通路缓解胆汁淤积,而在配伍乌梅后,初级胆汁酸生物合成通路被显著激活。初级胆汁酸的合成增加可能促进胆盐依赖性胆汁流动,减轻胆汁酸肝内蓄积<sup>[25]</sup>,这与黄连-乌梅组 TBA、TBIL 水平的显著降低一致。此外,初级胆汁酸的合成增加还可通过激活法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR),抑制核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 信号通路,减少促炎因子 (TNF- $\alpha$ 、IL-6) 的释放,从而缓解肝脏炎症反应<sup>[26]</sup>。FXR 激活还可上调 SOD 的表达,减少 ROS 及 MDA 的生成,改善氧化应激损伤<sup>[27]</sup>。亚油酸具有促进新陈代谢、调节内分泌系统和促进脂质代谢等功能<sup>[28]</sup>,还是胆固醇代谢的催化剂,可降低血液中胆固醇和脂质的含量<sup>[29]</sup>。既往研究表明,亚油酸为  $\omega$ -6 多不饱和脂肪酸,可通过激活 PPAR $\alpha$  受体促进脂解酶(如脂蛋白脂肪酶)表达,加速 TG 水解及 LDL-C 清除<sup>[30]</sup>。

综上,本研究显示,黄连-吴茱萸组通过抑制亚油酸代谢通路显著降低 TC、TG 水平,与辛味药“行气散结”改善脂质沉积的作用相契合。这些发现将中医“补泻”理论与脂代谢、胆汁酸动态平衡的分子机制相衔接。本研究从代谢层面初步揭示了肝脏苦欲补泻理论中“酸泻”与“辛补”的生物学内涵,为“五脏苦欲补泻”理论提供了科学支撑。同时,为临床运用“酸苦泄热法”和“辛开苦降法”治疗胆汁淤积提供了参考。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 李中梓. 医宗必读 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 18.
- [2] 田代华 整理. 黄帝内经素问 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022: 84.
- [3] Ma X, Zhang W W, Chen Y, *et al.* Paeoniflorin inhibited GSDMD to alleviate ANIT-induced cholestasis via pyroptosis signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 134: 156021.
- [4] 杨雯, 王敏, 唐金模. 胆汁淤积性肝病的中医诊治概况 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2023, 33(5): 452-455.
- [5] 中国药典 [S]. 一部. 2025: 316.
- [6] 贾祥文, 刘淑敏, 陈宪海. 乌梅酸收酸泄初探 [J]. 现代中医药, 2015, 35(1): 43-44.
- [7] 叶天士. 临证指南医案 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 123.
- [8] 廖武, 肖霄, 张磊昌, 等. 基于“辛开苦降”协同理论探讨左金丸在溃疡性结肠炎中的运用 [J]. 时珍国医国药, 2024, 35(2): 410-412.
- [9] 元·朱震亨. 王英, 竹剑平, 江凌圳, 整理. 丹溪心法 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 129.
- [10] Han J, Wu P J, Xu Z Y, *et al.* The anti-cholestatic effects of *Coptis chinensis* Franch. alone and combined with *Tetradium ruticarpum* (A. Jussieu) T. G. Hartley: Dual effects on fecal metabolism and microbial diversity [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1372527.
- [11] Han J, Wu P J, Wen Y Q, *et al.* The Zhuyu Pill relieves rat cholestasis by regulating the mRNA expression of lipid and bile metabolism associated genes [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1280864.
- [12] 贾波, 许二平. 方剂学 [M]. 第 3 版. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 26.
- [13] Yu H, Liu C, Wang J F, *et al.* miRNA and miRNA target genes in intervention effect of Zhuyu Pill on cholestatic rat model [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 283: 114709.
- [14] Yu H, Liu C, Zhang F H, *et al.* Efficacy of Zhuyu Pill

- intervention in a cholestasis rat model: Mutual effects on fecal metabolism and microbial diversity [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 695035.
- [15] Xiao J T, Hou Y L, Luo X Y, *et al.* *Clostridium Scindens* protects against vancomycin-induced cholestasis and liver fibrosis by activating intestinal FXR-FGF15/19 signaling [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(5): 2406445.
- [16] 李梦含, 张曦文, 陈瑞, 等. 大黄-枳实炭纳米类成分对肝内胆淤积症的治疗作用及机制研究 [J]. *中草药*, 2025, 56(6): 2034-2045.
- [17] 曹淑娜, 曹梦启, 吕振豪, 等. 黄连炮制历史沿革、化学成分及药理作用研究进展 [J/OL]. *辽宁中医药大学学报*, (2025-11-20) [2026-01-28]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1543.r.20251119.1751.024>.
- [18] Cheng J J, Yan G T, Tan W W, *et al.* Berberine alleviates fructose-induced hepatic injury via ADK/AMPK/Nrf2 pathway: A novel insight [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 179: 117361.
- [19] Zhou L M, Fan J H, Xu M M, *et al.* Epiberberine regulates lipid synthesis through SHP (NR0B2) to improve non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2023, 1869(4): 166639.
- [20] Zhu B W, Sun C, Luo D R, *et al.* Coptisine improves liver inflammation in sepsis by regulating STAT1/IRF1/GPX4 signaling-mediated kupffer cells ferroptosis [J]. *Phytother Res*, 2025, 39(9): 4308-4326.
- [21] Lin G S, Zhao M M, Fu Q C, *et al.* Palmatine attenuates hepatocyte injury by promoting autophagy via the AMPK/mTOR pathway after alcoholic liver disease [J]. *Drug Dev Res*, 2022, 83(7): 1613-1622.
- [22] Sies H, Jones D P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(7): 363-383.
- [23] Li X, Ge J D, Zheng Q, *et al.* Evodiamine and rutaecarpine from *Tetradium ruticarpum* in the treatment of liver diseases [J]. *Phytomedicine*, 2020, 68: 153180.
- [24] Wang S W, Lan T, Chen H F, *et al.* Limonin, an AMPK activator, inhibits hepatic lipid accumulation in high fat diet fed mice [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 833705.
- [25] Zhang L J, Pan Q, Zhang L, *et al.* Runt-related transcription factor-1 ameliorates bile acid-induced hepatic inflammation in cholestasis through JAK/STAT3 signaling [J]. *Hepatology*, 2023, 77(6): 1866-1881.
- [26] Li Y Y, Peng X T, Wang G F, *et al.* Identifying hepatoprotective mechanism and effective components of Yinchenzhufo Decoction in chronic cholestatic liver injury using a comprehensive strategy based on metabolomics, molecular biology, pharmacokinetics, and cytology [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 1): 117060.
- [27] Xue Y N, Wei Y, Cao L, *et al.* Protective effects of *Scutellaria-Coptis* herb couple against non-alcoholic steatohepatitis via activating NRF2 and FXR pathways *in vivo* and *in vitro* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318(Pt A): 116933.
- [28] Nava Lauson C B, Tiberti S, Corsetto P A, *et al.* Linoleic acid potentiates CD8<sup>+</sup> T cell metabolic fitness and antitumor immunity [J]. *Cell Metab*, 2023, 35(4): 633-650.
- [29] Shrestha N, Sleep S L, Holland O J, *et al.* Maternal diet high in linoleic acid alters offspring lipids and hepatic regulators of lipid metabolism in an adolescent rat model [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(2): 1129.
- [30] Sun Y, Hou X F, Li L J, *et al.* Improving obesity and lipid metabolism using conjugated linoleic acid [J]. *Vet Med Sci*, 2022, 8(6): 2538-2544.

[责任编辑 李亚楠]