

基于转录组学和胆汁酸谱探讨赶黄草改善原发性硬化性胆管炎的作用机制

阿茹罕, 苦阿华[#], 李晓宁, 李雨鑫, 吉 荣, 张紫琚, 宋彬彬*

中央民族大学药学院, 民族医药教育部重点实验室, 北京 100081

摘要: **目的** 探究赶黄草 *Penthorum chinense* 对原发性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis, PSC) 的改善作用及其潜在机制。**方法** 采用超高效液相色谱-串联质谱 (ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, UPLC-MS/MS) 对赶黄草提取物中的成分进行分析。将 50 只小鼠随机分为对照组、模型组、奥贝胆酸 (6.5 mg/kg) 组和赶黄草低、高剂量 (2、4 g/kg) 组, 每组 10 只。小鼠给予 0.1% 3,5-二乙氧基羰基-1,4-二氢可力丁 (3,5-diethoxycarbonyl-1,4-dihydrocollidine, DDC) 饲料喂养以诱导 PSC 模型, 给药干预 14 d 后, 通过检测血清生化指标、肝组织病理变化及肝纤维化标志物评估赶黄草的药效作用。进一步通过转录组测序、qRT-PCR 实验及胆汁酸谱定量分析探讨其作用机制。**结果** 赶黄草提取物中共鉴定出 331 种化学成分。药效学结果显示, 与模型组比较, 高剂量的赶黄草能显著降低小鼠肝脏指数及血清肝损伤指标水平 ($P < 0.05$ 、0.01、0.001), 并有效改善肝组织胆汁淤积和纤维化, 效果优于阳性对照药奥贝胆酸。转录组学分析筛选出 51 个差异表达基因, 富集分析提示赶黄草的作用与胆汁分泌等通路相关。机制验证表明, 与模型组比较, 高剂量的赶黄草能显著下调小鼠肝脏中初级胆汁酸合成关键酶的 mRNA 表达 ($P < 0.05$), 同时上调胆汁酸结合酶的表达 ($P < 0.001$)。血清及肝脏中胆汁酸谱分析显示, 高剂量的赶黄草干预后, 结合型/非结合型胆汁酸比例显著增加 ($P < 0.001$)。**结论** 赶黄草可通过抑制初级胆汁酸合成、促进其结合化及排泄, 从而有效缓解 DDC 诱导的胆汁淤积性肝损伤, 对 PSC 具有改善作用。

关键词: 赶黄草; 原发性硬化性胆管炎; 胆汁分泌; 转录组学; 胆汁酸; 没食子酸; 3-吡啶丙烯酸; 6-羟基山柰酚-7-O-葡萄糖苷

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)06-2144-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.06.013

Mechanism of *Penthorum chinense* in alleviating primary sclerosing cholangitis based on transcriptomic and bile acid profiling

A Ruhan, KU Ahua, LI Xiaoning, LI Yuxin, JI Rong, ZHANG Zijun, SONG Binbin

Key Laboratory of Ethnomedicine, Ministry of Education, School of Pharmacy, Minzu University of China, Beijing 100081, China

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effect and potential mechanism of *Penthorum chinense* (PCP) on primary sclerosing cholangitis (PSC). **Methods** The chemical constituents of PCP extract were analyzed using ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS). A total of 50 mice were randomly divided into control group, model group, obeticholic acid (6.5 mg/kg) group and PCP low-, high-dose (2, 4 g/kg) groups, with 10 mice in each group. Mice were fed with 0.1% 3,5-diethoxycarbonyl-1,4-dihydrocollidine (DDC) feed to induce PSC model. After 14 d of intervention, the efficacy of PCP was evaluated by measuring serum biochemical indicators, liver histopathological changes and liver fibrosis markers. To further explore the mechanisms, transcriptomic sequencing, qRT-PCR experiment and quantitative analysis of bile acid profile were performed. **Results** A total of 331 chemical constituents were identified in PCP extract. Pharmacodynamic results showed that compared with model group, high-dose PCP significantly reduced liver index and levels of liver injury markers in serum ($P < 0.05$, 0.01, 0.001), and effectively alleviated cholestasis and fibrosis in liver tissue, with effects superior to those of positive drug obeticholic acid. Transcriptomic analysis identified 51 differentially expressed genes. Enrichment analysis suggested that the effect of PCP was

收稿日期: 2025-12-19

基金项目: 北京市自然科学基金项目 (7214282); 民族医药教育部重点实验室项目 (KLEM-ZZ202401); 质谱成像与代谢组学国家民委重点实验室项目 (KLMSIM202301); 中央民族大学研究生科研项目 (SZKY-X2025094)

作者简介: 阿茹罕, 硕士研究生, 研究方向为中药民族药防治肝病。E-mail: aruhan1126@163.com

[#]共同第一作者: 苦阿华, 硕士研究生, 研究方向为中药民族药防治肝病。E-mail: akushiqing@163.com

*通信作者: 宋彬彬, 博士, 讲师, 硕士生导师, 从事中药药理与毒理研究。E-mail: songbinbin0824@163.com

associated with pathways such as bile secretion. Mechanistic validation revealed that compared with model group, high-dose PCP significantly down-regulated mRNA expressions of key enzymes for primary bile acid synthesis in liver tissue ($P < 0.05$), while up-regulated expression of bile acid-conjugating enzyme ($P < 0.001$). Serum and liver bile acid profiling revealed that high-dose PCP intervention significantly increased the ratio of conjugated to unconjugated bile acids ($P < 0.001$). **Conclusion** PCP ameliorates DDC-induced cholestatic liver injury and exerts a therapeutic effect on PSC by inhibiting primary bile acid synthesis, promoting bile acid conjugation and excretion.

Key words: *Penthorum chinense* Pursh; primary sclerosing cholangitis; bile secretion; transcriptomics; bile acid; gallic acid; 3-indolepropionic acid; 6-hydroxykaempferol-7-*O*-glucoside

原发性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis, PSC) 是一种病因不明的慢性胆汁淤积性肝病, 以肝内外胆管进行性炎症和纤维化为特征, 最终可导致胆管狭窄、肝硬化及肝功能衰竭^[1-2]。目前, 尚无被证实能够改变 PSC 疾病进程的特效药物, 肝移植是终末期患者的唯一有效治疗手段, 然而术后疾病复发风险依然存在^[3-4]。因此, 探寻能够有效延缓甚至阻止 PSC 疾病进展的新型治疗策略与药物, 已成为当前肝脏病学研究领域亟待解决的关键问题。赶黄草 *Penthorum chinense* Pursh 作为一种药食两用植物, 被广泛应用于多种肝病的防治, 其显著的保肝、退黄、利胆活性已在大量研究中得到证实^[5-8]。课题组前期研究发现, 赶黄草总黄酮在 PSC 动物模型中展现出良好的治疗效果, 能够显著改善肝脏病理损伤和胆汁淤积^[9]。然而, 赶黄草含有多种活性成分, 其通过多成分、多靶点、多通路协同作用改善 PSC 的具体机制尚未被系统阐明, 这极大地限制了其作为新型 PSC 治疗药物的深入开发与应用。

近年来, 随着系统生物学的发展, 整合多组学数据已成为系统解析药物作用机制的重要策略^[10]。转录组学能够在全基因组层面揭示药物干预下基因表达的整体变化^[11], 而血清胆汁酸谱定量分析作为代谢组学的关键组成部分, 可精准反映胆汁酸代谢的动态异常^[12]。通过整合上述 2 类组学数据, 可从基因调控延伸至下游代谢功能层面, 系统识别关键作用靶点与信号通路。基于此, 本研究首先通过转录组学分析, 系统筛选赶黄草干预 PSC 过程中的差异表达基因及相关信号通路, 并采用 qRT-PCR 对关键靶点进行实验验证。同时, 通过检测胆汁酸谱的组成变化, 从代谢物层面具体评估关键胆汁酸代谢酶的表达调控对胆汁酸代谢的直接影响。以期从整体系统到具体靶点, 从靶点到下游代谢物, 层层深入地阐明赶黄草改善 PSC 的作用机制, 为其进一步开发为新型 PSC 治疗药物提供科学依据。

1 材料

1.1 动物

50 只 SPF 级雄性 C57BL/6J 小鼠, 6~8 周龄, 购自斯贝福(北京)生物技术有限公司, 动物生产许可证号 SCXK(京)2024-0001。小鼠饲养于中央民族大学实验动物中心的标准化环境中, 环境温度(22±2)℃, 相对湿度 50%~70%, 12 h/12 h 光暗循环, 自由进食饮水。动物实验经中央民族大学动物伦理委员会批准(批准号 ECMUC2024008AA)。

1.2 药材

赶黄草(批号 G210913)购自河北保定安国云天商贸有限公司, 经中央民族大学药学院黄火强副教授鉴定为虎耳草科扯根菜属植物 *P. chinense* Pursh 的干燥全草。

1.3 药品与试剂

0.1% 3,5-二乙氧基羰基-1,4-二氢可力丁(3,5-diethoxycarbonyl-1,4-dihydrocollidine, DDC)饲料购自斯贝福(北京)生物技术有限公司; 奥贝胆酸(obeticholic acid, OCA, 批号 I193491, 质量分数≥98%)购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司; 丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)试剂盒(批号 C009-2-1)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)试剂盒(批号 C010-2-1)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)试剂盒(批号 A059-2-2)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)试剂盒(批号 C019-1-1)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)试剂盒(批号 C019-2-1)、总胆汁酸(total bile acid, TBA)试剂盒(批号 E003-2-1)、肝脏羟脯氨酸(hydroxyproline, Hyp)试剂盒(批号 A030-1-1)购自南京建成生物工程研究所; SteadyPure 通用型 RNA 提取试剂盒(批号 AG21017)、Evo M-MLV 反转录试剂预混液(批号 AG11706)、SYBR Green Pro Taq HS 预混液(批号 AG11701)购自湖南艾科瑞生物工程有限公司; 牛磺-β-鼠胆酸(tauro-β-muricholic acid, TBMCA)对

照品(批号 HY-N9933, 质量分数为 99.91%) 购自上海麦克林生化科技有限公司; 对照品石胆酸(lithocholic acid, LCA, 批号 B28100, 质量分数 \geq 98%)、熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA, 批号 B21405, 质量分数 \geq 98%)、鹅去氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA, 批号 B20347, 质量分数 \geq 98%)、去氧胆酸(deoxycholic acid, DCA, 批号 B21032, 质量分数 \geq 98%)、 α -鼠胆酸(α -muricholic acid, α MCA, 批号 S22142, 质量分数为 98%)、 β -鼠胆酸(β -muricholic acid, β MCA, 批号 B74541, 质量分数为 98%)、 ω -鼠胆酸(ω -muricholic acid, ω MCA, 批号 V97320, 质量分数为 98%)、甘氨酸(glycocholic acid, GCA, 批号 B27078, 质量分数 \geq 98%)、牛磺熊去氧胆酸(tauroursodeoxycholic acid, TUDCA, 批号 B20921, 质量分数 \geq 98%)、牛磺鹅去氧胆酸(taurochenodeoxycholic acid, TCDCA, 批号 V96423, 质量分数为 98%)、牛磺胆酸(taurocholic acid, TCA, 批号 S25043, 质量分数为 98%)、猪去氧胆酸(hyodeoxycholic acid, HDCA, 批号 B21672, 质量分数 \geq 98%)、胆酸(cholic acid, CA, 批号 B20274, 质量分数 \geq 98%)、胆酸-[D4](CA-[D4], 批号 S22155, 质量分数 \geq 98%) 均购自上海源叶生物科技有限公司。

1.4 仪器

RE-2000A 型旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂); CHRIST ALPHA1-2 型冷冻干燥机[德采实仪器设备(北京)有限公司]; MH-1650R 型高速冷冻离心机[美瑞克仪器(上海)有限公司]; TripleTOF 6600 型、QTRAP 4500 型及 QTRAP 5500 型高效液相色谱-串联质谱联用仪(ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, UPLC-MS/MS, 美国 SCIEX 公司); Varioskan LUX 型多功能酶标仪、NanoDrop2000 型超微量分光光度计(美国 Thermo Fisher Scientific 公司); PM-24 型病理切片仪(武汉赛维尔生物科技有限公司); Nikon Eclipse C1 型显微镜(日本 Nikon 公司); TL-48R 型粉碎研磨仪(上海万柏生物科技有限公司); DYY-6C 型电泳仪(北京市六一仪器厂); NovaSeq X Plus 型测序仪(美国 Illumina 公司); ETC811 型基因扩增仪(东胜创新生物科技有限公司); LightCycler 96 型荧光定量 PCR 仪(瑞士 Roche Diagnostics 公司)。

2 方法

2.1 赶黄草提取物的制备

称取 500 g 赶黄草, 加入 5 L 75%乙醇, 加热回流提取 2 h, 该提取过程重复 3 次。合并 3 次提取液, 经滤过、浓缩及冷冻干燥后, 获得赶黄草提取物冻干粉 79.4 g, 得率为 15.88% (以生药量计)。

2.2 赶黄草提取物的成分分析

采用 UPLC-MS/MS 对赶黄草提取物中的成分进行分析。精密称取赶黄草提取物冻干粉 50 mg, 加入 1.2 mL 预冷至 -20°C 的 70%甲醇水溶液, 每 30 min 涡旋 1 次, 每次持续 30 s, 共涡旋 6 次, 随后以 12 000 r/min 离心 3 min, 上清液经 0.22 μm 微孔滤膜滤过后进样分析。

定性分析采用高分辨质谱 TripleTOF 6600 系统。源参数设置为: 雾化气压力 50 psi (1 psi=6.895 kPa), 辅助加热气压力 50 psi, 气帘气压力 25 psi, 离子源温度 500 $^{\circ}\text{C}$, 去簇电压 \pm 60 V (正、负离子模式), 喷雾电压 5 500 V/ $-$ 4 500 V (正、负离子模式)。TOF-MS 扫描质量范围为 m/z 50~1 250, 累积时间 200 ms, 使用动态背景排除; 子离子扫描质量范围为 m/z 50~1 250, 累积时间 50 ms, 碰撞能量 \pm 30 V, 碰撞能量扩展 15 V, 强度阈值 100 cps, 排除相对分子质量为 4 以内的同位素, 质量偏差 5×10^{-5} , 每个循环二级采集最大离子数为 10。代谢物鉴定基于精确相对分子质量、二级碎片、同位素分布及保留时间, 通过智能二级谱匹配方法将样本数据与迈维数据库进行比对, 质量误差和二级谱误差容限均设为 2×10^{-5} 。

定量分析采用 Agilent SB-C₁₈ 反相色谱柱 (100 mm \times 2.1 mm, 1.8 μm), 流动相 A 为 0.1%甲酸水溶液 (A) -0.1%甲酸乙腈 (B), 梯度洗脱: 0~9 min, 5%~95% B; 9~10 min, 95% B; 10~11 min, 95%~5% B; 11~14 min, 5% B。柱温 40 $^{\circ}\text{C}$; 体积流量 0.35 mL/min; 进样量 2 μL 。质谱检测采用 QTRAP 4500 系统, 电喷雾离子源温度 550 $^{\circ}\text{C}$, 喷雾电压 5 500 V/ $-$ 4 500 V (正、负离子模式), 气帘气、雾化气和辅助气压力分别为 25、50、60 psi。采用多反应监测模式, 碰撞能量设为中级。

2.3 动物分组、造模与给药

将 50 只 C57BL/6J 小鼠随机分为对照组、模型组、OCA (6.5 mg/kg) 组和赶黄草低、高剂量 (2、4 g/kg) 组, 每组 10 只。除对照组给予普通饲料喂养外, 其余各组小鼠均给予 0.1% DDC 饲料喂养以

诱导 PSC 模型。各给药组 ig 相应药物 (10 mL/kg), 对照组和模型组 ig 等体积的水, 1 次/d, 连续给药 14 d。实验结束后处死小鼠, 收集肝脏组织和血清样本进行后续分析。

2.4 肝损伤及纤维化指标检测

按照说明书检测血清中 ALT、AST、ALP、TBIL、DBIL、TBA 水平及肝组织中 Hyp 水平。

2.5 肝组织病理分析

肝脏组织经 10% 甲醛固定后, 石蜡包埋, 切成 5 μm 厚切片, 分别进行苏木素-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 和 Masson 染色后, 于显微镜下观察并拍照。

2.6 转录组学分析

收集模型组与赶黄草高剂量组的肝脏样本进行转录组学分析, 分析模型组与赶黄草高剂量组间的基因表达差异。将满足 $|\log_2$ 差异倍数 (fold change, FC) $|\geq 1$ 且校正后 P 值 < 0.05 的基因判定为显著差异表达基因, 进一步利用美吉生物云平台 (www.majorbio.com) 对差异表达基因进行蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 分析以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, 对全部基因进行基因集富集分析 (gene set enrichment analysis, GSEA)。

2.7 qRT-PCR 检测肝组织相关基因表达

按照 RNA 提取试剂盒说明书方法提取肝脏总 RNA, 并按照逆转录预混液说明书将 RNA 逆转录为 cDNA。随后, 使用 SYBR Green Pro Taq HS 预混液进行 qRT-PCR 分析。采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 I 型胶原 $\alpha 1$ (collagen type I $\alpha 1$, *Coll1a1*)、 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, *α -SMA*)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , *TGF- β*)、胆盐输出泵 (bile salt export pump, *Bsep*)、多药耐药相关蛋白 2 (multidrug resistance-associated protein 2, *Mrp2*)、多药耐药相关蛋白 3 (multidrug resistance-associated protein 3, *Mrp3*)、多药耐药相关蛋白 4 (Multidrug resistance-associated protein 4, *Mrp4*)、细胞色素 P450 7A1 (cytochrome P450 family 7 subfamily A member 1, *Cyp7a1*)、细胞色素 P450 8B1 (cytochrome P450 family 8 subfamily B member 1, *Cyp8b1*)、细胞色素 P450 27A1 (cytochrome P450 family 27 subfamily A member 1, *Cyp27a1*) 以及胆汁酸-CoA 氨基酸 *N*-酰基转移酶 (bile acid-CoA

amino acid *N*-acyltransferase, *Baat*) 基因的相对表达量。以甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, *Gapdh*) 作为内参基因。引物序列见表 1。

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequences

基因	引物序列 (5'-3')
<i>Coll1a1</i>	F: GACATGTTCAGCTTTGTGGACCTC R: GGGACCCCTTAGGCCATTGTGTA
<i>α-SMA</i>	F: CCCTGAAGAGCATCCGACAC R: CCAGAGTCCAGCACAATACCA
<i>TGF-β</i>	F: GCAACAATTCTGGCGTTACCT R: CCTGTATTCCGTCTCCTTGGTTCA
<i>Bsep</i>	F: TCTGACTCAGTGATTCTTCGCA R: CCCATAAACATCAGCCAGTTGT
<i>Mrp2</i>	F: GTGTGGATTCCCCTGGGCTTT R: CACAACGAACACCTGCTTGG
<i>Mrp3</i>	F: CTGGGTCCCCTGCATCTAC R: GCCGTCTTGAGCCTGGATAAC
<i>Mrp4</i>	F: AGGAGCTTCAACGGTACTGG R: GCCTTTGTTAAGGAGGGCTTC
<i>Cyp7a1</i>	F: GGGATTGCTGTGGTAGTGAGC R: GGTATGGAATCAACCCGTTGTC
<i>Cyp8b1</i>	F: CTAGGGCCTAAAGGTTTCGAGT R: GTAGCCGAATAAGCTCAGGAAG
<i>Cyp27a1</i>	F: CCAGGCACAGGAGAGTACG R: GGGCAAGTGCAGCACATAG
<i>Baat</i>	F: TGTGATGAATAGCCCCTACCA R: AGGACTGACGACTATGTCTTGTA
<i>Gapdh</i>	F: AAATGGTGAAGTCCGGTGTGAAC R: CAACAATCTCCACTTTGCCACTG

2.8 胆汁酸谱分析

采用 UPLC-MS/MS (QTRAP 5500) 在负离子电喷雾电离和多反应监测模式下, 测定对照组、模型组及赶黄草高剂量组血清和肝组织中的胆汁酸水平。

2.8.1 样品处理 取 50 μL 血清样本或肝组织匀浆液, 加入 200 μL 提取液 (含 0.1% 甲酸的乙腈 150 μL 与内标溶液 50 μL), 涡旋振荡 30 s, 冰浴超声 10 min, 然后置于 -20 °C 静置 60 min。随后, 于 4 °C、12 000 r/min 离心 15 min, 取 100 μL 上清液用于 UPLC-MS/MS 分析。

2.8.2 色谱条件 使用 Phenomenex Kinetex C₁₈ 色谱柱 (100 mm × 2.1 mm, 1.7 μm), 流动相为含 0.1% 甲酸的水溶液 (A) - 含 0.1% 甲酸的乙腈溶液 (B)。梯度洗脱: 0~15 min, 30%~70% B; 15~18 min, 70% B; 18~19 min, 70%~30% B; 19~20 min, 30% B。体积流量 0.5 mL/min; 柱温 40 °C; 进样量 5 μL。方法学考察结果显示, 各胆汁酸在其线性范

围内 (0.5~1 000.0 ng/mL) 均表现出良好的线性关系 ($r^2 > 0.99$), 日内和日间精密度的均低于 15%, 加样回收率为 85%~105%。所有样本在分析过程中均表现出良好的稳定性。

2.8.3 质谱条件 采用电喷雾电离源, 负离子模式, 多级反应监测模式。离子源电压 4 500 V, 离子源温度 550 °C, 喷雾气 55 psi, 辅助加热气 55 psi。

2.9 统计学分析

采用 GraphPad Prism 9.0 软件进行统计分析,

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 Student's *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 赶黄草提取物的成分分析

采用高分辨 UPLC-MS/MS 对赶黄草提取物进行成分分析。图 1 为正、负离子模式下的总离子流图。通过对照迈维自建数据库, 并结合各目标成分的保留时间与二级质谱数据, 最终鉴定出 331 种化学成分, 含量排名前 30 的成分信息见表 2、3。

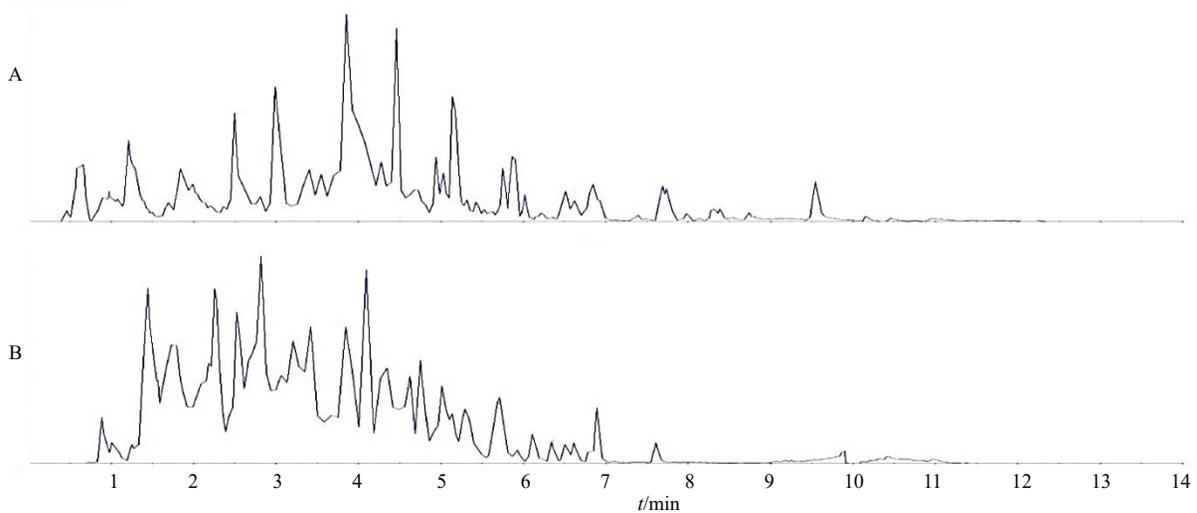


图 1 正 (A)、负 (B) 离子模式下赶黄草提取物的总离子流图

Fig. 1 Total ion chromatograms of *P. chinense* extract under positive (A) and negative (B) ion modes

表 2 赶黄草提取物中主要成分的鉴定信息

Table 2 Identification information of main components in *P. chinense* extract

序号	<i>t_R</i> /min	离子模式	理论值 (<i>m/z</i>)	实测值 (<i>m/z</i>)	误差 ($\times 10^{-6}$)	分子式	二级质谱碎片 (<i>m/z</i>)	化合物	类别
1	1.8	[M-H] ⁻	169.014 2	169.014 9	4.14	C ₇ H ₆ O ₅	125.025 8	没食子酸	酚酸类
2	2.4	[M+H] ⁺	188.070 6	188.071 0	2.13	C ₁₁ H ₉ NO ₂	118.063 8	3-吡啶丙烯酸	生物碱
3	3.6	[M+H] ⁺	465.102 8	465.102 7	-0.22	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	303.050 1	6-羟基山柰酚-7- <i>O</i> -葡萄糖苷	黄酮
4	2.3	[M+H] ⁺	188.070 6	188.071 3	3.72	C ₁₁ H ₉ NO ₂	118.064 8	3-氨基-2-萘甲酸	生物碱
5	1.1	[M+H] ⁺	130.086 3	130.085 7	-4.61	C ₆ H ₁₁ NO ₂	84.081 8	<i>L</i> -哌啶酸	生物碱
6	4.0	[M+H] ⁺	465.102 8	465.103 5	1.51	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	303.051 5	异槲皮苷	黄酮
7	3.8	[M-H] ⁻	441.082 7	441.081 2	-3.40	C ₂₂ H ₁₈ O ₁₀	169.020 4	儿茶素没食子酸酯	黄酮
8	3.8	[M-H] ⁻	441.082 7	441.081 2	-3.40	C ₂₂ H ₁₈ O ₁₀	169.015 2	表儿茶素没食子酸酯	黄酮
9	3.9	[M+H] ⁺	465.102 8	465.103 5	1.51	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	303.050 3	槲皮素-5- <i>O</i> -β- <i>D</i> -葡萄糖苷	黄酮
10	3.4	[M+H] ⁺	465.102 8	465.103 8	2.15	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	303.051 1	槲皮素-3'- <i>O</i> -葡萄糖苷	黄酮
11	2.4	[M+H] ⁺	188.070 6	188.071 3	3.72	C ₁₁ H ₉ NO ₂	118.064 4	萘并异噻唑 A	生物碱
12	3.9	[M-H] ⁻	197.045 5	197.045 6	0.51	C ₉ H ₁₀ O ₅	124.016 5	没食子酸乙酯	酚酸类
13	4.0	[M-H] ⁻	433.077 6	433.077 2	-0.92	C ₂₀ H ₁₈ O ₁₁	300.028 5	桑色素-3- <i>O</i> -来苏糖苷	黄酮
14	2.5	[M-H] ⁻	153.019 3	153.019 7	2.61	C ₇ H ₆ O ₄	109.032 1	3,4-二羟基苯甲酸	酚酸类
15	4.0	[M-H] ⁻	433.077 6	433.076 1	-3.46	C ₂₀ H ₁₈ O ₁₁	300.028 3	桑色素-3- <i>O</i> -阿拉伯糖苷	黄酮
16	1.9	[M-H] ⁻	331.067 1	331.067 4	0.91	C ₁₃ H ₁₆ O ₁₀	169.013 4	2- <i>O</i> -没食子酰- <i>D</i> -葡萄糖	酚酸类
17	4.2	[M+H] ⁺	435.092 2	435.093 1	2.07	C ₂₀ H ₁₈ O ₁₁	303.058 2	扁蓄苷	黄酮
18	3.2	[M+H] ⁺	291.086 3	291.087 6	4.47	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	139.039 2	5,7,3',4',5'-五羟基黄烷	黄酮
19	2.6	[M-H] ⁻	153.019 3	153.019 7	2.61	C ₇ H ₆ O ₄	65.039 9	2,3-二羟基苯甲酸	酚酸类
20	3.9	[M+H] ⁺	465.102 8	465.103 5	1.51	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	303.050 0	异金丝桃苷	黄酮

表 2 (续)

序号	t_R/min	离子模式	理论值 (m/z)	实测值 (m/z)	误差 ($\times 10^{-6}$)	分子式	二级质谱碎片 (m/z)	化合物	类别
21	3.1	[M+H] ⁺	291.086 3	291.087 4	3.78	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	139.037 8	儿茶素	黄酮
22	4.2	[M+H] ⁺	435.092 2	435.092 8	1.38	C ₂₀ H ₁₈ O ₁₁	303.051 5	桑色素-3-O-木糖苷	黄酮
23	3.9	[M+H] ⁺	465.102 8	465.103 5	1.51	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	303.058 1	金丝桃苷	黄酮
24	4.1	[M+H] ⁺	435.092 2	435.092 8	1.38	C ₂₀ H ₁₈ O ₁₁	303.059 0	槲皮素-3-O-木糖苷	黄酮
25	7.0	[M+H] ⁺	257.080 8	257.081 8	3.89	C ₁₅ H ₁₂ O ₄	153.018 4	乔松素	黄酮
26	4.4	[M+H] ⁺	197.117 2	197.117 6	2.03	C ₁₁ H ₁₆ O ₃	114.946 4	淫羊藿内酯	其他类
27	5.9	[M+H] ⁺	271.096 5	271.097 5	3.69	C ₁₆ H ₁₄ O ₄	167.042 4	山姜素	黄酮
28	1.9	[M+H] ⁺	120.080 8	120.080 9	0.83	C ₈ H ₉ N	103.054 4	(7S)-二环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-7-胺	生物碱
29	4.0	[M-H] ⁻	441.082 7	441.081 2	-3.40	C ₂₂ H ₁₈ O ₁₀	137.026 9	7-O-没食子酰基特利色黄烷	黄酮
30	5.8	[M+H] ⁺	271.096 5	271.097 5	3.69	C ₁₆ H ₁₄ O ₄	167.034 3	球松素查耳酮	黄酮

表 3 赶黄草提取物中主要成分的含量

Table 3 Contents of main components in *P. chinense* extract

序号	化合物	峰面积 ($\times 10^7$)	相对含量/%	序号	化合物	峰面积 ($\times 10^7$)	相对含量/%
1	没食子酸	15.20	9.01	16	2-O-没食子酰-D-葡萄糖	2.53	1.50
2	3-吡啶丙烯酸	4.88	2.89	17	扁蓄苷	2.45	1.45
3	6-羟基山柰酚-7-O-葡萄糖苷	4.77	2.83	18	5,7,3',4',5'-五羟基黄烷	2.41	1.43
4	3-氨基-2-萘甲酸	4.43	2.63	19	2,3-二羟基苯甲酸	2.38	1.41
5	L-哌啶酸	3.94	2.34	20	异金丝桃苷	2.25	1.33
6	异槲皮苷	3.81	2.26	21	儿茶素	2.24	1.33
7	儿茶素没食子酸酯	3.72	2.20	22	桑色素-3-O-木糖苷	2.23	1.32
8	表儿茶素没食子酸酯	3.62	2.14	23	金丝桃苷	2.16	1.28
9	槲皮素-5-O-β-D-葡萄糖苷	3.54	2.10	24	槲皮素-3-O-木糖苷	2.15	1.27
10	槲皮素-3'-O-葡萄糖苷	3.47	2.06	25	乔松素	2.10	1.24
11	萘并异噻唑 A	3.01	1.78	26	淫羊藿内酯	1.67	0.99
12	没食子酸乙酯	2.86	1.69	27	山姜素	1.61	0.96
13	桑色素-3-O-来苏糖苷	2.69	1.60	28	(7S)-二环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-7-胺	1.61	0.96
14	3,4-二羟基苯甲酸	2.64	1.57	29	7-O-没食子酰基特利色黄烷	1.55	0.92
15	桑色素-3-O-阿拉伯糖苷	2.56	1.52	30	球松素查耳酮	1.32	0.78

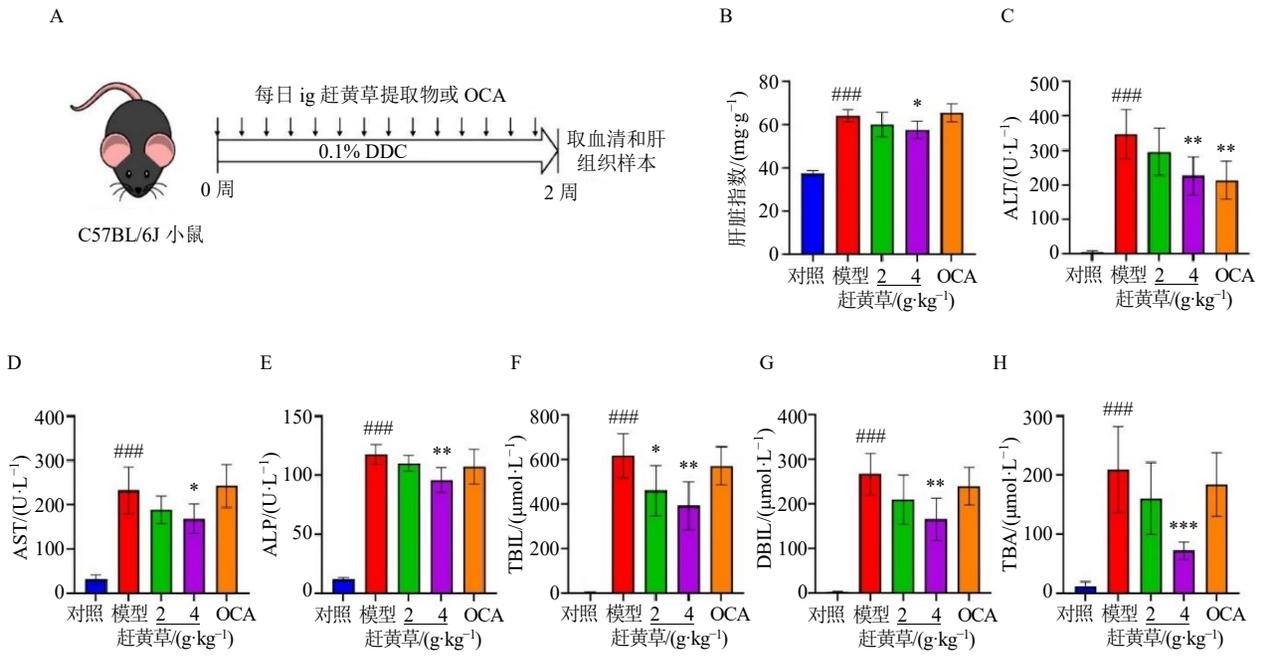
3.2 赶黄草缓解 DDC 诱导的胆汁淤积和肝损伤

为探究赶黄草对 PSC 的改善作用,小鼠给予 0.1% DDC 饲料喂养诱导 PSC 模型(图 2-A),并给予药物干预 14 d。如图 2-B~H 所示,与对照组比较,模型组小鼠肝脏指数以及血清中 ALT、AST、ALP、TBIL、DBIL 和 TBA 水平均显著升高 ($P < 0.001$),表明 DDC 饲料喂养成功诱导小鼠胆汁淤积及肝损伤;与模型组比较,赶黄草高剂量组小鼠血清中 ALT、AST、ALP、TBIL、DBIL 和 TBA 水平显著降低 ($P < 0.05$ 、0.01、0.001),赶黄草低剂量组小鼠血清中 TBIL 水平显著降低 ($P < 0.05$),OCA 组小鼠血清中 ALT 活性显著降低 ($P < 0.01$)。以上结果表明,赶黄草能有效缓解 DDC 诱导的胆汁淤积和肝损伤,且其改善作用优于阳性对照药 OCA。

3.3 赶黄草改善 DDC 诱导的胆汁淤积和肝纤维化

为了进一步评估赶黄草对 PSC 的影响,对肝脏组织切片进行 HE 染色与 Masson 染色分析。HE 染

色结果(图 3-A)显示,模型组小鼠出现肝细胞肿胀及肝索排列紊乱,并可见明显的胆汁淤积;经赶黄草或 OCA 干预后,上述肝损伤与胆汁淤积表现均有所缓解,其中以赶黄草高剂量组改善最为显著。Masson 染色结果(图 3-B)显示,模型组肝组织胶原纤维沉积明显(呈蓝色染色),而赶黄草干预后胶原积累显著减轻。此外,检测了肝纤维化相关标志物,包括 Hyp 含量以及 *Coll1a1*、 α -SMA、TGF- β 的 mRNA 表达水平。结果显示,与对照组比较,模型组小鼠肝组织 Hyp 含量以及 *Coll1a1*、 α -SMA、TGF- β 的 mRNA 表达水平显著升高 ($P < 0.001$,图 3-C~F);与模型组比较,赶黄草高剂量组小鼠肝组织 Hyp 含量以及 *Coll1a1*、 α -SMA、TGF- β 的 mRNA 表达水平显著降低 ($P < 0.05$ 、0.01、0.001)。以上结果表明赶黄草能够有效缓解 DDC 引起的胆汁淤积与肝纤维化,且赶黄草高剂量组的改善效果优于赶黄草低剂量组及 OCA 组。

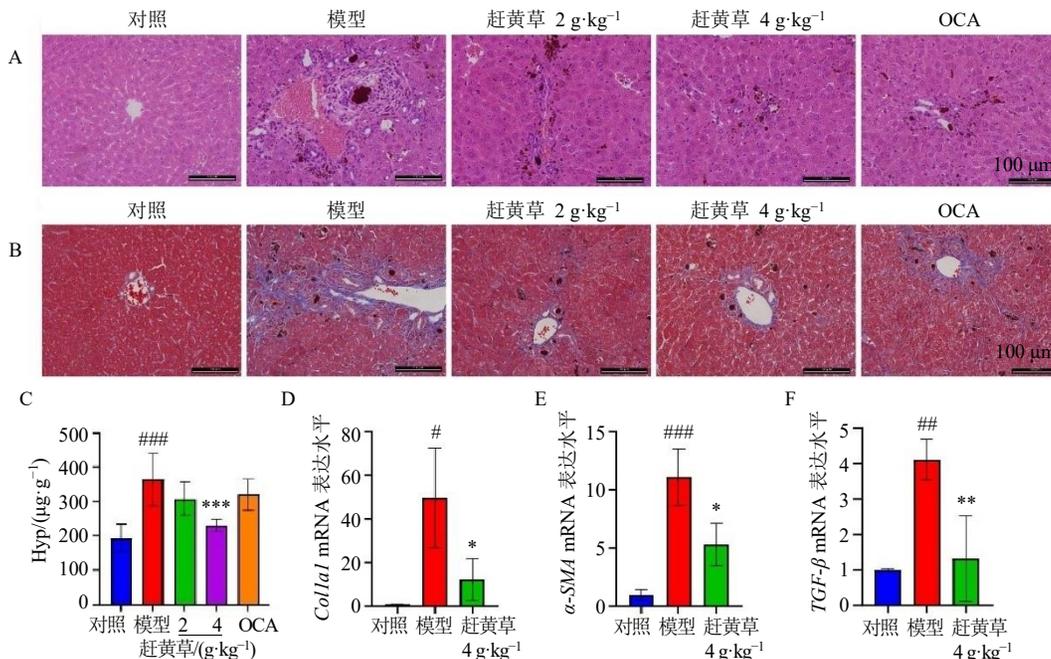


A-动物实验流程图; B-肝脏指数; C~H-血清中 ALT、AST、ALP、TBIL、DBIL、TBA 水平; 与对照组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$, 下图同。

A-animal experiment flowchart; B-liver index; C~H-levels of ALT, AST, ALP, TBIL, DBIL and TBA in serum; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$ vs control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs model group, same as below figures.

图 2 赶黄草缓解 DDC 诱导的胆汁淤积和肝损伤 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Fig. 2 *P. chinense* alleviates DDC-induced cholestasis and liver injury ($\bar{x} \pm s, n = 10$)



A-肝脏 HE 染色 ($\times 200$); B-肝脏 Masson 染色 ($\times 200$); C-肝脏 Hyp 含量 ($n = 10$); D~F-肝组织 *Colla1*、 α -SMA 及 *TGF- β* mRNA 表达水平 ($n = 3$)。

A-HE staining of liver ($\times 200$); B-Masson staining of liver ($\times 200$); C-Hyp content in liver ($n = 10$); D~F-mRNA expression levels of *Colla1*, α -SMA and *TGF- β* in liver tissue ($n = 3$).

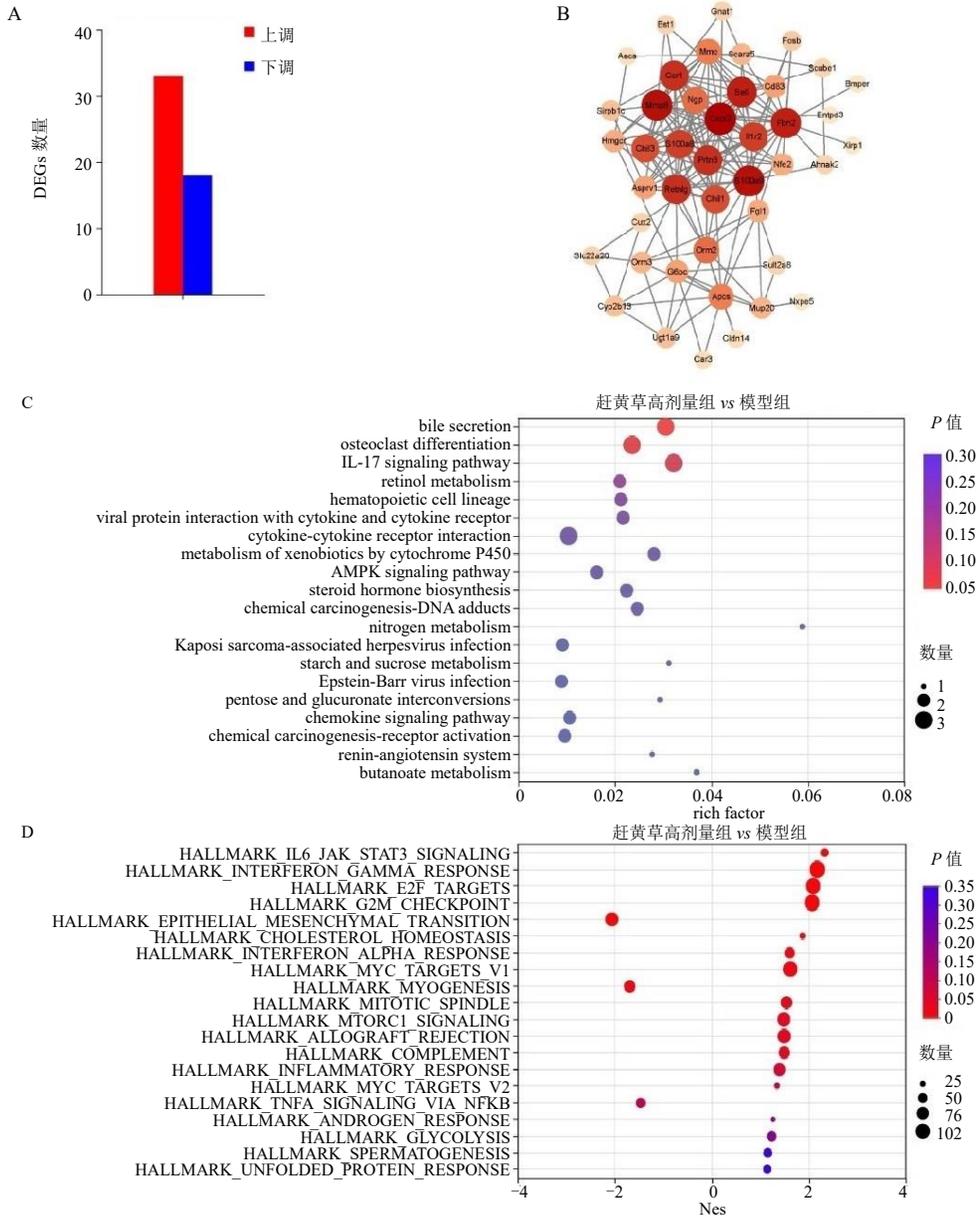
图 3 赶黄草改善 DDC 诱导的胆汁淤积及肝纤维化 ($\bar{x} \pm s$)

Fig. 3 *P. chinense* alleviates DDC-induced cholestasis and liver fibrosis ($\bar{x} \pm s$)

3.4 转录组学分析

为了探究赶黄草缓解PSC的潜在机制,取模型组和赶黄草高剂量组各3只小鼠的肝组织进行转录组学分析。赶黄草高剂量组与模型组比较有51个差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs),包括33个上调的DEGs和18个下调的DEGs(图4-A)。进一步通过PPI分析发现,C-X-C基序趋化因子受体2(C-X-C motif chemokine

receptor 2, *Cxcr2*)、钙结合蛋白A9(S100 calcium binding protein A9, *S100a9*)、基质金属蛋白酶8(matrix metalloproteinase 8, *Mmp8*)、原纤维蛋白2(fibrillin 2, *Fbn2*)以及选择素L(selectin L, *Sell*)等基因位于网络核心(图4-B),提示其可能在赶黄草缓解PSC过程中起关键调控作用。KEGG通路富集分析表明,DEGs显著富集于胆汁分泌、破骨细胞分化及白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)等



A-赶黄草高剂量组 vs 模型组上调及下调的 DEGs; B-基于 DEGs 构建的 PPI 网络; C-DEGs 的 KEGG 通路富集分析结果; D-赶黄草高剂量组 vs 模型组 GSEA 结果。

A-up-regulation and down-regulation of DEGs in *P. chinense* high-dose group vs model group; B-PPI network constructed based on DEGs; C-KEGG pathway enrichment analysis results of DEGs; D-GSEA results of *P. chinense* high-dose group vs model group.

图 4 肝脏转录组学分析

Fig. 4 Liver transcriptomic analysis

信号通路 (图 4-C)。

为进一步从系统层面无偏地识别被整体调控的生物学通路,对全部基因表达数据进行 GSEA。结果显示,赶黄草能显著抑制上皮-间质转化、肌成纤维细胞活化等纤维化相关通路,同时激活 IL-6/Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) /信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号、干扰素 γ 反应等免疫调节通路,并调节胆固醇稳态等代谢通路 (图 4-D)。值得注意的是,胆固醇是胆汁酸合成的直接前体,其稳态的重塑可能直接影响胆汁酸代谢。结合上述 KEGG 分析中“胆汁分泌”通路的显著富集,推测赶黄草可能通过多通路协同作用,尤其是通过调节胆汁酸代谢,从而发挥其对 PSC 的改善作用。

3.5 通路验证

转录组学分析结果表明,赶黄草可能通过调节胆汁酸代谢来缓解 PSC。因此,通过 qRT-PCR 检测肝脏中胆汁分泌转运蛋白 (如 *Bsep*、*Mrp2*、*Mrp3*、*Mrp4*) 的 mRNA 表达水平。如图 5 所示,与模型组比较,赶黄草高剂量组小鼠肝组织 *Bsep*、*Mrp2*、*Mrp3*、*Mrp4* 的 mRNA 表达水平无显著差异。通过 qRT-PCR 检测肝脏中初级胆汁酸合成酶 (包括 *Cyp7a1*、*Cyp8b1*、*Cyp27a1*) 以及胆汁酸结合酶 *Baat* 的 mRNA 表达水平。结果显示,与模型组比较,赶

黄草高剂量组小鼠肝组织 *Cyp27a1* 的 mRNA 表达水平没有显著差异,*Cyp7a1* 和 *Cyp8b1* 的 mRNA 表达水平显著降低 ($P < 0.05$),提示赶黄草可能通过抑制初级胆汁酸的合成来缓解 PSC。此外,与模型组比较,赶黄草高剂量组小鼠肝组织 *Baat* mRNA 表达水平显著升高 ($P < 0.001$)。Baat 是一种负责将胆汁酸与牛磺酸和甘氨酸结合的酶,这种结合作用可以在胆汁酸分泌之前降低其毒性并增加其溶解度。以上结果表明,赶黄草通过抑制初级胆汁酸合成并促进结合型胆汁酸的形成来缓解 PSC。

3.6 胆汁酸谱分析

上述基因表达变化提示,赶黄草可能通过调控胆汁酸的合成与结合过程影响体内胆汁酸代谢稳态。为直接验证该推论,并明确关键酶表达改变对整体胆汁酸谱的最终影响,对对照组、模型组及赶黄草高剂量组小鼠血清中主要胆汁酸组成进行定量分析。如图 6 所示,与对照组比较,模型组小鼠血清中 CA、 β MCA、GCA、UDCA、HDCA、 α MCA、CDCA、 ω MCA、TCA、TCDCa、TUDCA 及 T β MCA 水平均显著升高 ($P < 0.01$ 、 0.001);与模型组比较,赶黄草高剂量组 CA、 β MCA、GCA、UDCA、HDCA、 α MCA、CDCA 及 ω MCA 水平显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001),DCA、LCA、TCA、TCDCa、TUDCA 及 T β MCA 水平未见显著变化。

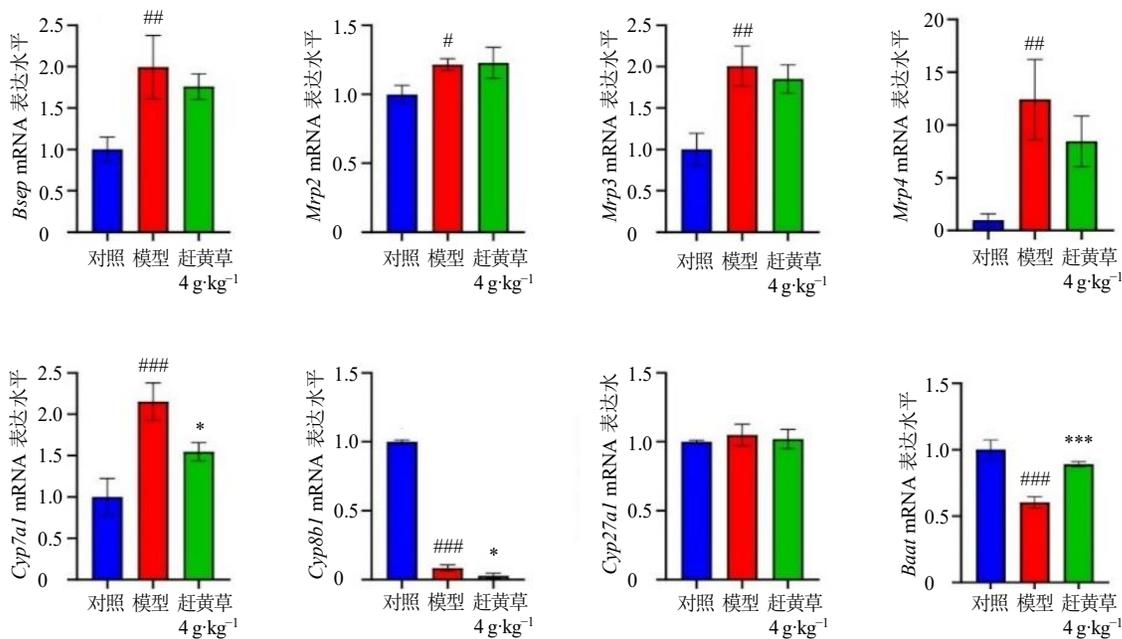


图 5 各组肝组织胆汁酸外排、合成及结合相关代谢酶基因的 mRNA 表达水平 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 5 mRNA expression levels of genes encoding metabolic enzymes involved in bile acid efflux, synthesis and conjugation in liver tissue of each group ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

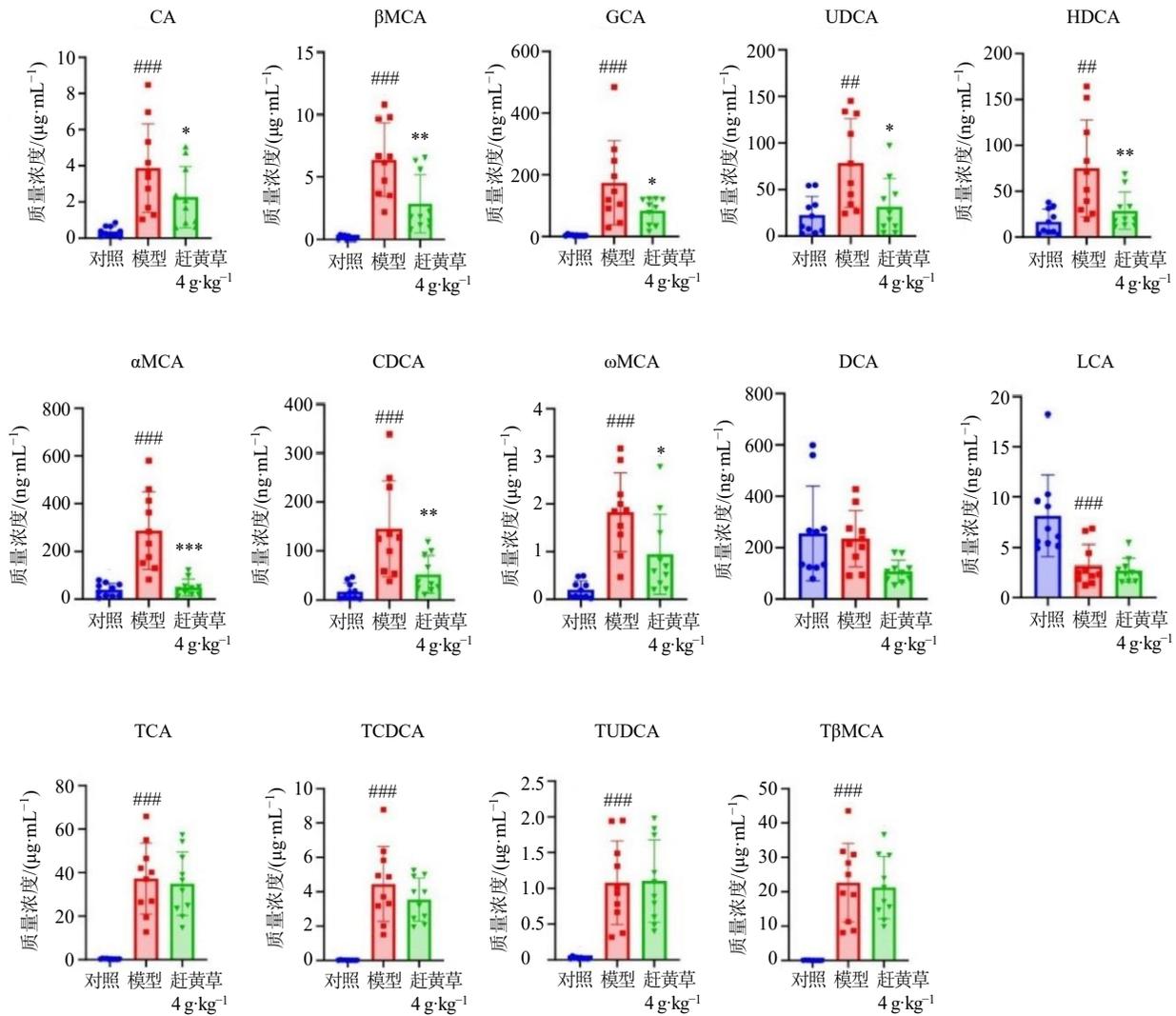


图 6 血清中 14 种胆汁酸的浓度 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Fig. 6 Concentrations of 14 bile acids in serum ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

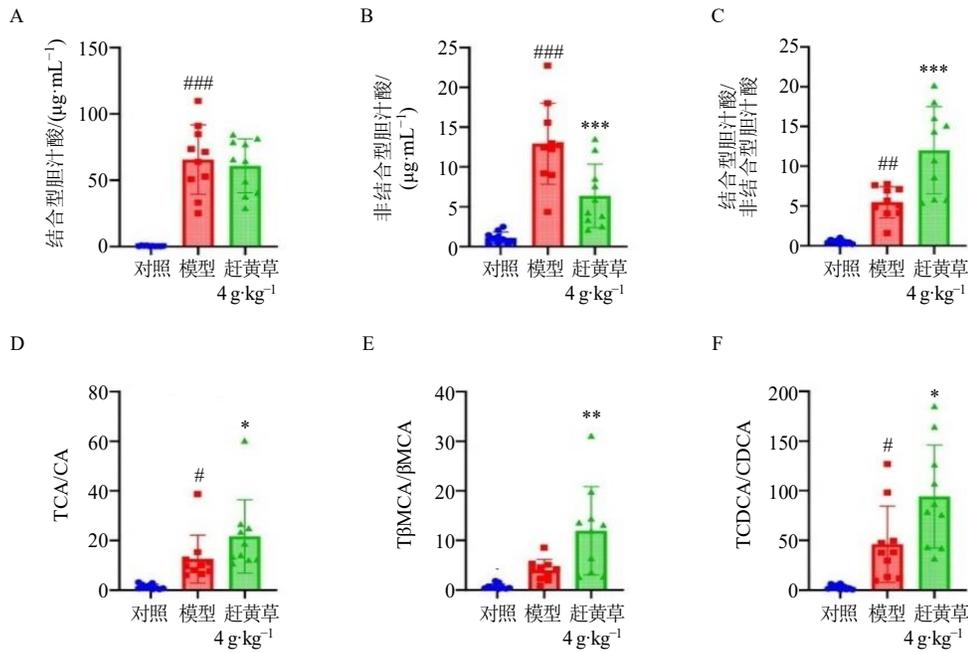
鉴于赶黄草可显著上调胆汁酸结合酶 Baat 的表达，将 14 种胆汁酸按结合型（包括 GCA、TCA、TCDCA、TUDCA 及 TβMCA）与非结合型（包括 CA、βMCA、UDCA、HDCA、αMCA、CDCA、ωMCA、DCA、LCA）进行归类分析。结果显示，赶黄草高剂量组与模型组间结合型胆汁酸总量无显著差异（图 7-A）。然而，由于赶黄草高剂量组 TBA 水平较模型组显著降低（图 2-H），其结合型胆汁酸占总胆汁酸的比例实际上有所增加。同时，赶黄草高剂量组非结合型胆汁酸浓度显著降低（ $P < 0.001$ ，图 7-B），结合型/非结合型胆汁酸比值显著升高（ $P < 0.001$ ，图 7-C）。进一步对 3 种主要胆汁酸 CA、βMCA、CDCA 与其对应牛磺酸结合型比例的分析表明，高剂量赶黄草可显著提高 TCA/CA、TβMCA/βMCA 及 TCDCA/CDCA 比值（ $P < 0.05, 0.01$ ，图

7-D~F）。

以上结果表明，赶黄草干预可降低胆汁酸蓄积并提高结合型胆汁酸比例。为在组织层面验证该结果，进一步测定了肝脏中上述 14 种胆汁酸的含量，发现其变化趋势与血清基本一致（图 8、9）。血清与肝脏胆汁酸谱分析共同表明，赶黄草可通过上调胆汁酸结合酶表达、增加结合型胆汁酸比例、促进胆汁酸排泄，从而缓解胆汁淤积所致的肝损伤。

4 讨论

赶黄草作为传统中药，在黄疸治疗中应用已久。近年来的研究进一步揭示其对多种肝损伤模型具有保护作用，但其治疗 PSC 的疗效及相关机制尚不明确。本研究利用 DDC 诱导的 PSC 小鼠模型，通过转录组学与胆汁酸谱定量分析相结合的分析策略，系统评价了赶黄草的治疗作用并探索其潜在



A-结合型胆汁酸; B-非结合型胆汁酸; C-结合型/非结合型胆汁酸值; D-TCA/CA 值; E-TβMCA/βMCA 值; F-TCDCA/CDCA 值, 图 9 同。
A-conjugated bile acids; B-non-conjugated bile acids; C-conjugated/non-conjugated bile acid value; D-TCA/CA value; E-TβMCA/βMCA value; F-TCDCA/CDCA value, same as in Fig. 9.

图 7 血清胆汁酸组成分析 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Fig. 7 Analysis of serum bile acid composition ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

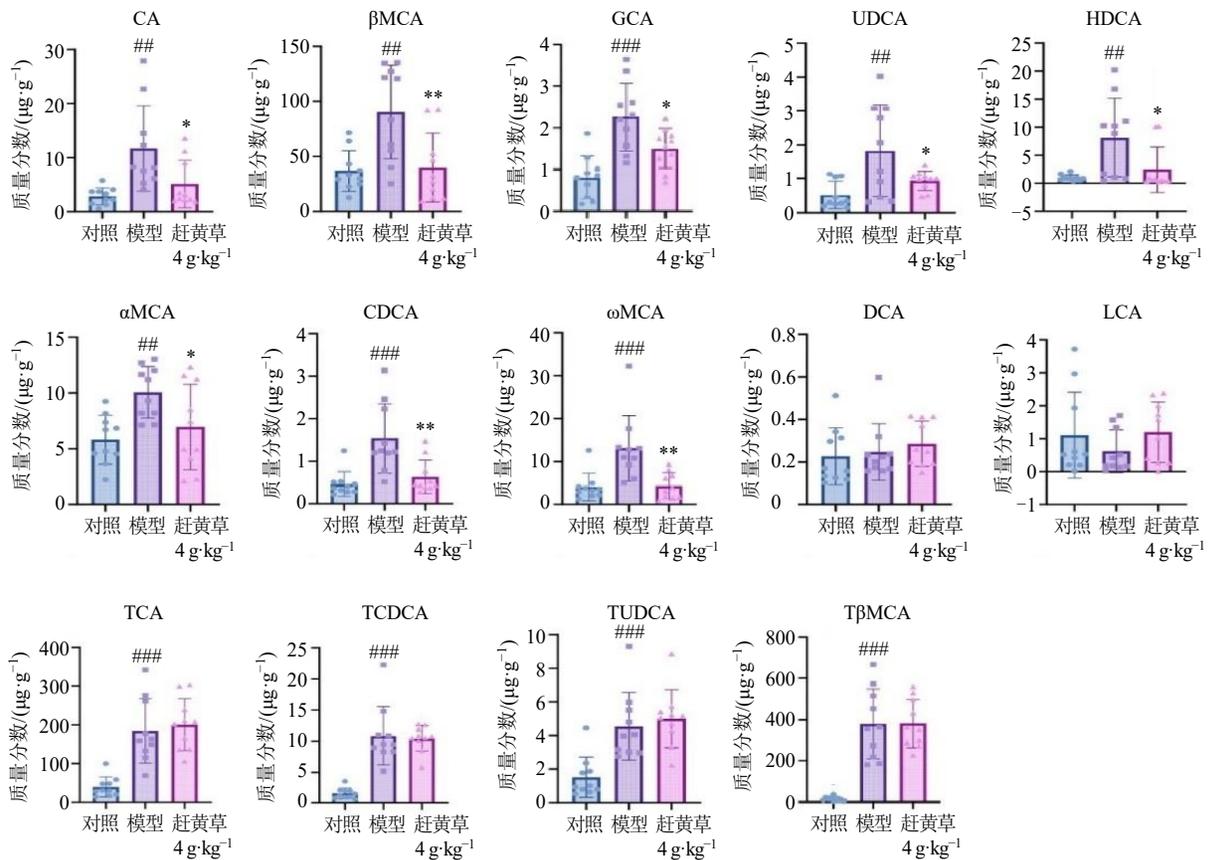


图 8 肝脏中 14 种胆汁酸的浓度 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Fig. 8 Concentrations of 14 bile acids in liver ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

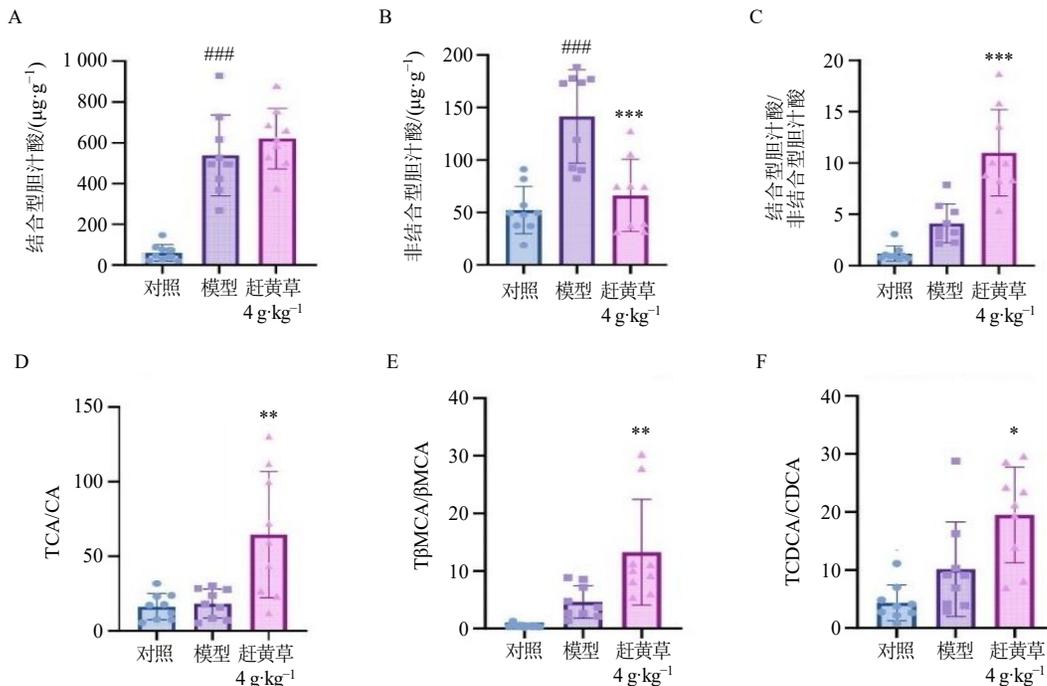


图9 肝脏胆汁酸组成分析 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Fig. 9 Analysis of liver bile acid composition ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

机制。结果显示，赶黄草能显著改善血清肝损伤标志物水平、降低肝脏纤维化相关指标，并减轻组织病理学上的胆汁淤积、肝损伤及纤维化程度，表明其对PSC具有明确的改善作用。

本研究鉴定出的331种化学成分共同构成了赶黄草复杂的化学体系。已有文献报道，其主要活性组分如槲皮素、山柰酚、没食子酸、乔松素、山姜素及其苷类等有调节胆汁酸代谢、保肝或抗纤维化的作用^[13-17]。尤其是山柰酚可以通过法尼醇X受体(farnesoid X Receptor, FXR)调节胆汁酸代谢改善酒精性肝损伤^[18]。这些已知的药理活性与本研究观察到的赶黄草调节胆汁酸代谢、抑制肝损伤及纤维化的效果高度吻合，提示上述成分可能是其发挥PSC改善作用的重要物质基础。目前的分析仍属于初步推断，后续仍需通过活性导向分离、成分敲除/添加实验及在PSC模型中对特定成分或部位的药效进行验证，系统阐明其具体的功效成分及协同作用机制。

PPI分析发现，赶黄草干预后*Cxcr2*、*S100a9*、*Mmp8*、*Fbn2*和*Sell* 5个基因的表达发生显著改变，且在PPI网络中处于核心位置，提示其作用可能与调控中性粒细胞介导的炎症及组织修复过程密切相关。*Sell*和*Cxcr2*作为中性粒细胞募集与活化的关键调控分子，分别介导中性粒细胞在内皮上的初

始黏附和趋化迁移，共同促进炎症部位中性粒细胞的浸润^[19-20]。*S100a9*与*Mmp8*则分别作为损伤相关分子模式蛋白和基质降解酶，执行并放大中性粒细胞的炎症效应，直接参与细胞外基质重构与组织损伤^[21-22]。此外，*Fbn2*的表达变化反映了细胞外基质微环境的改变，其不仅作为结构蛋白，也可通过调节TGF-β等生长因子的活性，影响纤维化修复进程^[23-24]。这些基因构成了一条从炎症启动、效应发挥到组织重塑的连贯通路，未来可进一步探讨赶黄草中特定成分对该通路中中性粒细胞功能及基质互作的具体调控机制。

KEGG及GSEA结果提示，赶黄草的作用可能与胆汁酸代谢相关。胆汁酸在肝脏生理及病理过程中扮演关键角色^[25-27]。本研究证实，赶黄草可显著下调肝脏中初级胆汁酸合成的关键限速酶*Cyp7a1*和*Cyp8b1*的mRNA表达，同时上调结合酶*Baat*的表达。更为重要的是，通过对血清及肝脏胆汁酸谱的深入分析，发现赶黄草干预显著降低了血清中非结合型胆汁酸的总浓度，同时显著提高了结合型/非结合型胆汁酸的比值。对关键初级胆汁酸与其牛磺酸结合型比例的分析(如TCA/CA、TβMCA/βMCA、TCDCA/CDCA)进一步证实了这一趋势。这些发现与*Baat*表达上调的基因证据完全吻合，形成一个完整的证据链：赶黄草通过增强胆汁酸的结合化效

率,功能性地胆汁酸池从“高毒性、低排泄性”的非结合型主导状态,重塑为“低毒性、高排泄性”的结合型主导状态,从而促进其排泄,直接缓解胆汁淤积核心病理环节。

尽管本研究系统揭示了赶黄草通过调节胆汁酸代谢改善PSC的核心终端效应通路,并提示了其与其与损伤及纤维化缓解的潜在关联,但仍存在若干局限性,这亦是未来研究深化的方向:①上游调控机制待阐明:赶黄草是如何调节胆汁酸代谢相关的酶,是否与经典的肝脏FXR有关。未来需利用FXR基因敲除小鼠或特异性激动剂/拮抗剂实验,验证赶黄草是否通过直接调控FXR等核受体信号来介导其对下游靶基因的转录调控。②细胞直接作用与靶细胞类型待明确:未来将基于已发现的活性部位(如总黄酮)及关键入血成分,在原代肝细胞、胆管细胞、肝星状细胞或共培养体系中进行验证,以区分直接与间接作用,并明确是否存在直接抑制肝星状细胞活化的成分。③免疫细胞功能与通路验证需深入:对中性粒细胞相关基因网络及IL-17通路的发现仍停留在表达关联层面,后续需利用中性粒细胞特异性模型、通路抑制剂或基因干预手段,在功能上验证这些核心基因及信号通路在赶黄草调节免疫中的必要性。④胆汁酸-损伤-纤维化串扰的因果链需构建:目前三者间的平行改善关系有待转化为明确的因果网络,未来研究需设计实验,如在细胞模型中操纵胆汁酸水平并观察对TGF- β /IL-17信号的影响,以解析其内在调控次序。⑤系统药效物质基础待解析:赶黄草发挥药效是多成分协同作用的结果,需确定其关键活性成分及其协同机制(例如其活性成分对胆汁分泌、IL-17或TGF- β /Smad通路的调节作用),并研究剂量效应关系,确定最佳给药剂量。⑥肠道菌群视角的补充:胆汁酸代谢与肠道菌群密切相关,未来将通过微生物组学探讨赶黄草是否通过调节“肠道菌群-胆汁酸-肝脏轴”影响PSC进展,以使机制阐释更全面。

综上,本研究首次在系统层面阐明赶黄草通过“抑制合成-促进结合-重塑胆汁酸池”的核心代谢机制改善PSC,并为其保肝、抗纤维化作用提供了整合性解释框架与线索。上述局限性与展望为后续从系统药效到细胞与分子靶点的精准机制研究绘制了清晰的路线图,将为赶黄草的临床转化与应用提供更坚实的理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Manns M P, Bergquist A, Karlsen T H, *et al.* Primary sclerosing cholangitis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2025, 11(1): 17.
- [2] Assis D N, Bowlus C L. Recent advances in the management of primary sclerosing cholangitis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21(8): 2065-2075.
- [3] Fiorucci S, Urbani G, Di Giorgio C, *et al.* Bile acids-based therapies for primary sclerosing cholangitis: Current landscape and future developments [J]. *Cells*, 2024, 13(19): 1650.
- [4] Floreani A, De Martin S. Treatment of primary sclerosing cholangitis [J]. *Dig Liver Dis*, 2021, 53(12): 1531-1538.
- [5] Tian X, Wang X Y, Xu W, *et al.* *Penthorum chinense* Pursh leaf tea debittering mechanisms via green tea manufacturing process and its influence on NAFLD-alleviation activities [J]. *Food Chem*, 2024, 445: 138715.
- [6] Li R, Wu D T, Hu J P, *et al.* Polyphenol-enriched *Penthorum chinense* Pursh ameliorates alcohol-related liver injury through Ras/Raf/MEK/ERK pathway: Integrating network pharmacology and experiment validation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 321: 117513.
- [7] Wang S J, Li W Q, Liu W X, *et al.* Total flavonoids extracted from *Penthorum chinense* Pursh mitigates CCl₄-induced hepatic fibrosis in rats via inactivation of TLR4-MyD88-mediated NF- κ B pathways and regulation of liver metabolism [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1253013.
- [8] 田海涛, 蔡春颖, 赵东升, 等. 基于UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS技术与网络药理学研究赶黄草保肝潜在药效物质基础和作用机制 [J]. *中草药*, 2024, 55(5): 1477-1492.
- [9] 吉荣, 张紫璐, 苦阿华, 等. 赶黄草总黄酮对DDC诱导的小鼠原发性硬化性胆管炎的保护作用研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2025, 41(15): 2144-2148.
- [10] 张改君, 苗静, 郭丽颖, 等. 多组学联用在中药作用机制研究中的应用 [J]. *中草药*, 2021, 52(10): 3112-3120.
- [11] He D, Guler S A, Shannon C P, *et al.* Transcriptomics of interstitial lung disease: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Eur Respir J*, 2025, 65(6): 2401070.
- [12] Luo X, Cheng P, Fang Y, *et al.* Yinzhihuang Formula modulates the microbe-gut-liver axis and bile acid excretion to attenuate cholestatic liver injury [J]. *Phytomedicine*, 2025, 139: 156495.
- [13] Chen X Y, Wang Y F, Wan J, *et al.* Quercetin alleviates liver fibrosis via regulating glycolysis of liver sinusoidal endothelial cells and neutrophil infiltration [J]. *Biomol Biomed*, 2024, 24(6): 1806-1815.
- [14] Hussein R M, Anwar M M, Farghaly H S, *et al.* Gallic acid

- and ferulic acid protect the liver from thioacetamide-induced fibrosis in rats via differential expression of miR-21, miR-30 and miR-200 and impact on TGF- β 1/Smad3 signaling [J]. *Chem Biol Interact*, 2020, 324: 109098.
- [15] Zhu Z H, Hu R Y, Li J D, *et al.* Alpinetin exerts anti-inflammatory, anti-oxidative and anti-angiogenic effects through activating the Nrf2 pathway and inhibiting NLRP3 pathway in carbon tetrachloride-induced liver fibrosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96: 107660.
- [16] Wang Y, Sun J, Xue L M, *et al.* Dietary Gallic acid alleviates hypercholesterolemia in high-fat-diet-fed mice by modulating cholesterol and bile acid metabolism [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2025, 69(24): e70291.
- [17] Juárez-Fernández M, Porras D, Petrov P, *et al.* The synbiotic combination of *Akkermansia muciniphila* and quercetin ameliorates early obesity and NAFLD through gut microbiota reshaping and bile acid metabolism modulation [J]. *Antioxidants*, 2021, 10(12): 2001.
- [18] Xiao L, Xu G F, Chen S L, *et al.* Kaempferol ameliorated alcoholic liver disease through inhibiting hepatic bile acid synthesis by targeting intestinal FXR-FGF15 signaling [J]. *Phytomedicine*, 2023, 120: 155055.
- [19] Held J, Sivaraman K, Wrenger S, *et al.* Ex vivo study on the human blood neutrophil circadian features and effects of alpha1-antitrypsin and lipopolysaccharide [J]. *Vascul Pharmacol*, 2024, 156: 107396.
- [20] Feng B, Feng X D, Yu Y D, *et al.* Mesenchymal stem cells shift the pro-inflammatory phenotype of neutrophils to ameliorate acute lung injury [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 197.
- [21] Yao X L, Redekar N R, Keeran K J, *et al.* Neutrophil heterogeneity is modified during acute lung inflammation in ApoA1^{-/-} mice [J]. *J Immunol*, 2024, 213(4): 456-468.
- [22] Rong N, Yao J Y, Quan H, *et al.* Single-cell transcriptomic atlas of blood and lung from mice infected with SARS-CoV-2 revealing distinct virulence characteristics between prototype and Omicron BA.1 strain [J]. *Virulence*, 2025, 16(1): 2548931.
- [23] Peeters S, De Kinderen P, Meester J A N, *et al.* The fibrillinopathies: New insights with focus on the paradigm of opposing phenotypes for both FBN1 and FBN2 [J]. *Hum Mutat*, 2022, 43(7): 815-831.
- [24] Summers K M. Genetic models of fibrillinopathies [J]. *Genetics*, 2024, 226(1): iyad189.
- [25] Mohanty I, Allaband C, Mannocho-Russo H, *et al.* The changing metabolic landscape of bile acids-keys to metabolism and immune regulation [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2024, 21(7): 493-516.
- [26] Ridlon J M, Gaskins H R. Another renaissance for bile acid gastrointestinal microbiology [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2024, 21(5): 348-364.
- [27] Fuchs C D, Trauner M. Role of bile acids and their receptors in gastrointestinal and hepatic pathophysiology [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(7): 432-450.

[责任编辑 李亚楠]