

绞股蓝总苷重塑高脂血症大鼠代谢稳态的代谢组学研究

徐睿^{1,2}, 方熙星², 胡泽华^{1,2}, 杨潇², 周昌园², 刘诗娴², 袁小鹿², 杨宝^{1,2*}

1. 湖北民族大学 湖北省肾脏病临床医学研究中心, 湖北 恩施 445000

2. 湖北民族大学 武陵山中药材检验检测中心, 湖北 恩施 445000

摘要: **目的** 基于血清、肝脏及粪便代谢组学技术, 探讨绞股蓝总苷调血脂的代谢调节机制。**方法** 采用高脂饮食建立大鼠高脂血症模型, 将 32 只雄性 SD 大鼠随机分为对照组、模型组、阿托伐他汀 (10 mg/kg) 组和绞股蓝总苷 (150 mg/kg) 组。连续给药 8 周后检测大鼠体质量、血脂水平。利用超高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱技术分析血清、肝脏和粪便中的代谢物, 并结合多元统计分析筛选差异代谢物。**结果** 绞股蓝总苷可显著降低高脂血症大鼠血清中总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇水平 ($P < 0.05, 0.01$)。代谢组学分析显示, 绞股蓝总苷能够显著回调模型大鼠的内源性代谢谱, 从血清、肝脏和粪便中分别筛选出 30、27、19 个差异代谢物, 主要包括溶血磷脂酰胆碱、不饱和脂肪酸及其衍生物、胆汁酸、氨基酸及其衍生物等, 涉及甘油磷脂代谢、亚油酸与花生四烯酸代谢、不饱和脂肪酸生物合成、初级胆汁酸代谢及色氨酸代谢等通路。除肝脏中甘氨酸和甘氨酸去氧胆酸在绞股蓝总苷干预后仍呈升高趋势外, 其余差异代谢物均恢复至接近正常水平。**结论** 绞股蓝总苷可通过多靶点调控脂质代谢网络发挥调血脂作用, 其机制与干预溶血磷脂酰胆碱代谢、亚油酸与花生四烯酸代谢、胆汁酸代谢及色氨酸代谢等通路有关, 系统揭示了绞股蓝总苷对高脂血症大鼠内源性代谢的整体调节作用。

关键词: 绞股蓝总苷; 高脂血症; 代谢组学; 溶血磷脂酰胆碱; 胆汁酸; 绞股蓝皂苷 A

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)07-2558-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.07.012

Metabolomic study on reshaping of metabolic homeostasis in hyperlipidemic rats by gypenosides

XU Rui^{1,2}, FANG Xixing², HU Zehua^{1,2}, YANG Xiao², ZHOU Changyuan², LIU Shixian², YUAN Xiaolu², YANG Bao^{1,2}

1. Hubei Provincial Clinical Medical Research Center for Nephropathy, Hubei Minzu University, Enshi 445000, China

2. Chinese Medicinal Materials Products Quality Supervision and Inspection Center in Wuling Mountainous Area, Hubei Minzu University, Enshi 445000, China

Abstract: Objective To investigate the hypolipidemic effects of gypenosides based on serum, liver and fecal metabolomics techniques. **Methods** A high-fat diet was used to establish a hyperlipidemia model in rats, with 32 male SD rats randomly divided into control group, model group, atorvastatin (10 mg/kg) group and gypenosides (150 mg/kg) group. After eight weeks of continuous administration, body weight and blood lipid levels were measured. Metabolites in serum, liver and feces were analyzed using ultra-high-performance liquid chromatography-quadrupole-time-of-flight mass spectrometry, and differential metabolites were screened through multivariate statistical analysis. **Results** Gypenosides significantly reduced levels of total cholesterol, triglycerides and low-density lipoprotein cholesterol in serum of hyperlipidemic rats ($P < 0.05, 0.01$). Metabolomics analysis revealed that gypenosides effectively normalized the endogenous metabolic profile of model rats, identifying 30, 27, 19 differential metabolites in serum, liver and feces, respectively, primarily including lysophosphatidylcholine, unsaturated fatty acids and derivatives, bile acids, and amino acids and derivatives, linked to glycerophospholipid, linoleic/arachidonic acid, unsaturated fatty acid, primary bile acid biosynthesis, and tryptophan metabolism. Except for glycooursodeoxycholic acid and glycyglycooursodeoxycholic acid in liver, which still showed an increasing trend after gypenosides

收稿日期: 2025-12-13

基金项目: 湖北民族大学湖北省肾脏病临床医学研究中心项目 (OIR202302Z); 国家自然科学基金资助项目 (82160804); 恩施州科技计划项目 (D20230085); 湖北民族大学创新创业项目 (202210517008); 横向科研项目 (H24013)

作者简介: 徐睿, 本科生, 研究方向为食品营养与毒理。E-mail: 1429740789@qq.com

*通信作者: 杨宝, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为多组学联合应用。E-mail: ybsept@hbmzu.edu.cn

intervention, all other differential metabolites returned to near-normal levels. **Conclusion** Gypenosides modulate blood lipids by regulating the lipid metabolism network through multiple targets, with mechanisms related to intervention in lysophosphatidylcholine metabolism, linoleic acid and arachidonic acid metabolism, bile acid metabolism and tryptophan metabolism pathways, systematically revealing the overall regulatory effect of gypenosides on endogenous metabolism of hyperlipidemic rats.

Key words: gypenosides; hypolipidemic; metabolomics; lysophosphatidylcholine; bile acids; gypenoside A

高脂血症以总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇升高以及高密度脂蛋白胆固醇降低为特征,是高血压、糖尿病和冠心病的重要危险因素,可加速动脉粥样硬化,增加心脑血管事件风险^[1-2]。我国居民患病率高达 35.6%,防治形势严峻^[2]。目前临床常用他汀类等药物调血脂,长期使用可能导致肝损伤、肌病等不良反应^[2-3]。因此,寻找安全、可持续的防治策略具有重要意义。

绞股蓝 *Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Makino 为我国传统药食同源中药,始载于《救荒本草》,资源广泛且价廉易得,富含达玛烷型三萜皂苷,有“南方人参”之称,相关保健茶饮已发展为兼具养生与药用价值的产品^[4]。近年来研究证实,绞股蓝总苷是其主要活性部位,含绞股蓝皂苷 A、XLIX、III 等成分,可通过上调肝脏腺苷酸活化蛋白激酶 α (adenosine monophosphate-activated protein kinase α , AMPK α) 磷酸化、激活法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 等多机制调控脂质代谢,且无明显不良反应^[4-8]。组学研究不仅是对传统机制通路研究的互补协同,还能探索和发现新的药物靶点^[9]。绞股蓝总苷的化学成分多样,可能通过多靶点、多通路协同发挥作用。传统的机制通路研究往往针对单一靶点,难以全面捕捉绞股蓝总苷调节脂质代谢的整体效应。代谢组学能系统分析内源性代谢物的动态变化,反映其对机体代谢网络的整体调控作用,弥补单一通路研究的局限性^[9]。高脂血症的本质是内源性代谢紊乱,代谢组学可直接检测脂质、氨基酸、胆汁酸等关键代谢通路的扰动,阐明绞股蓝总苷对机体代谢稳态的重塑作用,为其调血脂作用机制研究提供直接证据。

本课题组前期借助脂质组学技术探究绞股蓝总苷的调血脂作用,从血清、肝脏中各筛选出 17 个差异脂质,以三酰甘油、磷脂酰胆碱类亲脂性代谢物为主^[3]。但受方法所限,该研究未涵盖氨基酸、胆汁酸等关键极性代谢物,其整体代谢调控机制尚未明确。基于此,本研究采用基于超高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱 (ultra-performance liquid

chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry, UPLC-Q/TOF-MS) 的非靶向代谢组学技术,系统分析绞股蓝总苷对高脂血症大鼠血清、肝脏和粪便内源性代谢谱的影响,以全面揭示其代谢调控机制,为绞股蓝在血脂调节功能食品中的应用提供新依据。

1 材料

1.1 动物

SPF 级雄性 SD 大鼠 32 只,体质量 70~90 g,购自湖北省实验动物研究中心,动物合格证号 42000600046178。动物饲养于相对湿度 50%~65%、温度 23~26 °C、12 h 昼夜循环的环境中,自由进食饮水。动物实验经湖北民族大学医学伦理委员会批准 (批准号 2022006)。

1.2 药品与试剂

总胆固醇试剂盒 (批号 22021819)、三酰甘油试剂盒 (批号 22021706)、低密度脂蛋白胆固醇试剂盒 (批号 22011711)、高密度脂蛋白胆固醇试剂盒 (批号 22021107) 购自武汉生之源生物科技股份有限公司;阿托伐他汀钙片 (10 mg/片,国药准字 H20193143,批号 1L8454DL3) 购自齐鲁制药有限公司;绞股蓝总苷片 (20 mg/片,国药准字 Z44021756,批号 K21A005) 购自和记黄埔中药有限公司;高脂高胆固醇饲料 (蔗糖 20%、猪油 15%、胆固醇 1.2%、胆酸钠 0.2%、酪蛋白 10%、磷酸氢钙 0.6%、石粉 0.4%、预混料 0.4%、基础饲料 52.2%) 购自广东省医学实验动物中心,合格证号为 44200300025787;乙腈、甲酸购自默克有限公司。

1.3 仪器

Waters Xevo G2-XS Q/TOF 质谱仪,配备 Acquity UPLC 系统 (美国 Waters 公司); Concentrator plus 浓缩仪 (德国艾本德股份公司); 008AS 型生化分析仪 (日本日立有限公司)。

2 方法

2.1 绞股蓝总苷化学成分分析

2.1.1 样品处理 取 100 mg 绞股蓝总苷,加入 10 mL 80% 甲醇水溶液超声提取 5 min, 13 000 r/min 离

心 15 min, 取上清液进样分析。

2.1.2 色谱条件 Acquity HSS T3 色谱柱 (100 mm × 2.1 mm, 1.8 μm); 流动相为 0.01% 甲酸水溶液 (A) - 含 0.01% 甲酸的乙腈溶液 (B), 梯度洗脱: 0~9.0 min, 3%~28% B; 9.0~21.0 min, 28%~65% B; 21.0~25.0 min, 65%~100% B。体积流量 0.4 mL/min; 柱温 40 °C; 进样量 3 μL。

2.1.3 质谱条件 Xevo G2-XS Q/TOF 质谱仪, 电喷雾电离源, 扫描范围 m/z 50~1 200; 毛细管电压 -3 kV; 锥孔电压 -40 V; 脱溶剂气体积流量 950 L/h; 离子源温度 120 °C; 脱溶剂气温度 550 °C。

2.1.4 数据分析 检索 SciFinder、CNKI 等数据库, 构建绞股蓝的化学成分数据库。采用 Unifi 软件根据精确相对分子质量、离子碎片、相对保留时间分析化学成分。

2.2 动物分组、造模与给药

动物适应性喂养 7 d 后随机分为对照组、模型组、阿托伐他汀 (10 mg/kg) 组和绞股蓝总苷 (150 mg/kg) 组, 每组 8 只^[3]。对照组大鼠给予普通饲料喂养, 其余大鼠给予高脂饲料喂养。各给药组 ig 以 0.4% 羧甲基纤维素钠溶液配制的相应药物 (10 mL/kg), 对照组和模型组 ig 等体积的 0.4% 羧甲基纤维素钠溶液, 1 次/d, 连续给药 8 周, 末次给药后各组大鼠禁食禁水 12 h。

2.3 样本收集与生化指标测定

腹主动脉取血, 静置 2 h 后 4 000 r/min 离心 10 min, 取血清。按照试剂盒说明书检测血清中总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇水平。

2.4 代谢组学分析

2.4.1 样品处理

(1) 血清样本: 精密吸取 100 μL 血清, 加入 400 μL 甲醇, 涡旋 3 min, 13 000 r/min 离心 15 min, 取上清液, 低温浓缩干燥; 残渣加入 100 μL 80% 甲醇水溶液复溶, 13 000 r/min 离心 15 min, 取上清液, 即得。

(2) 肝脏组织样本: 取 0.2 g 肝脏组织, 加入 2 mL 80% 甲醇水溶液, 匀浆后冰浴超声提取 5 min, 13 000 r/min 离心 15 min, 取上清液, 即得。

(3) 粪便样本: 取 0.1 g 粪便样本, 加入 2 mL 80% 甲醇水溶液, 涡旋 3 min 后冰浴超声提取 5 min, 13 000 r/min 离心 15 min, 取上清液, 即得。

(4) 质控样品: 每个样品取 20 μL 混合得到质

控样品, 分析前进样 3 针质控样品平衡液质联用系统, 正式分析中每 5 针样品穿插 1 针质控, 考察仪器及样品稳定性。

2.4.2 色谱条件 Acquity HSS T3 色谱柱 (100 mm × 2.1 mm, 1.8 μm); 正离子模式下, 流动相为 0.1% 甲酸水溶液 (A) - 含 0.1% 甲酸的乙腈溶液 (B); 负离子模式下, 流动相为 0.01% 甲酸水溶液 (A) - 含 0.01% 甲酸的乙腈溶液 (B); 梯度洗脱: 0~1.0 min, 2% B; 1.0~3.5 min, 2%~20% B; 3.5~6.5 min, 20%~55% B; 6.5~12 min, 55%~90% B; 12~14 min, 90%~100% B; 14~16 min, 100% B。体积流量 0.4 mL/min; 柱温 40 °C; 进样量 5 μL。

2.4.3 质谱条件 同“2.1.3”项。

2.4.4 差异代谢物及代谢通路分析 采用 Progenesis QI 软件进行峰匹配、峰提取, 采用总峰面积归一化; 将数据导入 Simca-P 14.0 软件进行主成分分析 (principal component analysis, PCA) 和正交偏最小二乘-判别分析 (orthogonal partial least squares-discriminant analysis, OPLS-DA); 结合差异倍数 (fold change, FC) > 1.50 或 < 0.67、变量权重投影值 (variable importance in projection, VIP) > 1.0、 $P < 0.05$ 筛选差异代谢物; 采用 MetaboAnalyst 软件分析代谢通路。

2.5 统计学分析

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析, 满足正态分布的数据采用独立样本 t 检验或单因素方差分析, 不满足正态分布的采用 Mann-Whitney U 检验。

3 结果

3.1 绞股蓝总苷化学成分分析

从绞股蓝总苷中共鉴定出 17 个达玛烷型三萜皂苷 (表 1), 总相对含量占比高达 70.2%, 其中相对含量较高的成分为绞股蓝皂苷 A、PLSDZ2 及其异构体、BP2213 及其异构体、XLIX。另外, 本研究还发现 2 个相对含量较高的未知化合物, 受限于质谱方法的局限性及未见文献报道, 此处只展示了其质谱数据。

3.2 绞股蓝总苷对高脂血症大鼠体质量和血脂的影响

如表 2 所示, 实验结束时, 与对照组比较, 模型组大鼠体质量显著升高 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 各给药组大鼠体质量降低, 其中阿托伐他汀组有统计学意义 ($P < 0.05$)。与对照组比较, 模型组

表 1 UPLC-Q/TOF-MS 鉴定的绞股蓝总苷化学成分

Table 1 Chemical constituents identified in gypenosides by UPLC-Q/TOF-MS

序号	化合物	分子式	<i>t_R</i> /min	实测值 (<i>m/z</i>)	误差 ($\times 10^{-6}$)	碎片离子 (<i>m/z</i>)	相对含量/%
1	绞股蓝皂苷A异构体	C ₄₆ H ₇₄ O ₁₇	11.41	943.494 6	4.6	897.488 4, 765.444 4	0.6
2	三七皂苷R ₁	C ₄₇ H ₈₀ O ₁₈	11.62	977.536 2	4.2	931.530 7, 799.487 6	0.2
3	绞股蓝皂苷IV	C ₅₃ H ₉₀ O ₂₂	12.89	1 123.592 9	2.6	1 077.589 4, 945.546 0, 611.316 5	0.1
4	绞股蓝皂苷XLIX	C ₅₂ H ₈₆ O ₂₁	13.06	1 091.568 4	4.2	1 045.563 4, 913.519 5, 751.465 2, 568.279 5	5.7
5	绞股蓝皂苷A异构体	C ₄₆ H ₇₄ O ₁₇	13.23	943.494 4	4.3	897.488 7, 765.444 3	0.7
6	未知化合物1	C ₅₃ H ₉₀ O ₂₁	13.99	1 107.600 4	4.8	1 061.595 3, 929.551 4, 783.492 6, 576.295 5, 553.293 1	3.3
7	绞股蓝皂苷IX	C ₄₇ H ₈₀ O ₁₇	14.17	961.541 7	4.7	915.535 6, 783.491 7	0.6
8	绞股蓝皂苷A	C ₄₆ H ₇₄ O ₁₇	14.77	943.494 3	4.2	897.488 1, 765.444 2, 681.385 8, 619.385 9, 403.285 1	17.8
9	21-酮基-绞股蓝皂A	C ₄₆ H ₇₂ O ₁₇	14.94	941.478 3	3.9	895.472 5, 763.428 5, 617.370 2, 373.274 6	1.6
10	未知化合物2	C ₅₅ H ₉₂ O ₂₂	15.08	1 149.609 7	3.5	1 103.605 7, 1 061.595 3, 971.561 6, 929.551 1, 597.300 5	1.0
11	21-酮基-绞股蓝皂苷A异构体	C ₄₆ H ₇₂ O ₁₇	15.21	941.479 0	4.7	895.472 7, 763.428 8	0.8
12	长梗绞股蓝皂苷I	C ₄₆ H ₇₆ O ₁₆	15.33	929.514 9	4.2	883.508 8, 751.464 9, 605.406 3	1.3
13	绞股蓝皂苷LII	C ₄₇ H ₇₈ O ₁₇	15.84	959.525 3	3.9	913.519 3, 781.475 5, 697.417 7	2.6
14	绞股蓝皂苷PLSDZ2异构体	C ₄₇ H ₇₆ O ₁₇	16.61	957.509 3	3.6	911.503 1, 779.459 3, 633.400 6	5.5
15	绞股蓝皂苷PLSDZ2	C ₄₇ H ₇₆ O ₁₇	16.75	957.509 4	3.7	911.503 3, 779.459 6, 633.400 8, 567.368 9, 359.295 3	10.3
16	绞股蓝皂苷BP2213异构体	C ₄₉ H ₇₈ O ₁₈	18.05	999.520 8	4.3	953.514 7, 911.503 9, 821.470 8, 779.459 7, 633.400 8	6.6
17	绞股蓝皂苷BP2213	C ₄₉ H ₇₈ O ₁₈	18.24	999.520 9	4.4	953.514 8, 911.504 0, 821.471 0, 779.459 8, 359.295 5	11.5

离子模式均为[M+HCOO]⁻; 相对含量为化合物峰面积与总峰面积的百分比。

Ion mode was [M + HCOO]⁻; Relative content was the percentage of peak area of compound to total peak area.

表 2 绞股蓝总苷对高脂血症大鼠体质量和血脂的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 2 Effect of gypenosides on body weight and serum lipids in hyperlipidemic rats ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	体质量/g	总胆固醇/ (mmol·L ⁻¹)	三酰甘油/ (mmol·L ⁻¹)	低密度脂蛋白胆固醇/ (mmol·L ⁻¹)	高密度脂蛋白胆固醇/ (mmol·L ⁻¹)
对照	—	397.5 ± 21.5	0.93 ± 0.17	0.69 ± 0.18	0.31 ± 0.05	1.03 ± 0.33
模型	—	468.0 ± 40.5*	3.35 ± 0.69**	2.05 ± 0.48**	1.07 ± 0.23**	0.86 ± 0.23
阿托伐他汀	10	422.6 ± 27.7 [#]	1.59 ± 0.25 ^{##}	1.32 ± 0.21 [#]	0.39 ± 0.10 ^{##}	1.06 ± 0.26
绞股蓝总苷	150	442.2 ± 27.9	2.14 ± 0.46 [#]	1.26 ± 0.20 [#]	0.55 ± 0.11 ^{##}	1.04 ± 0.26

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

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

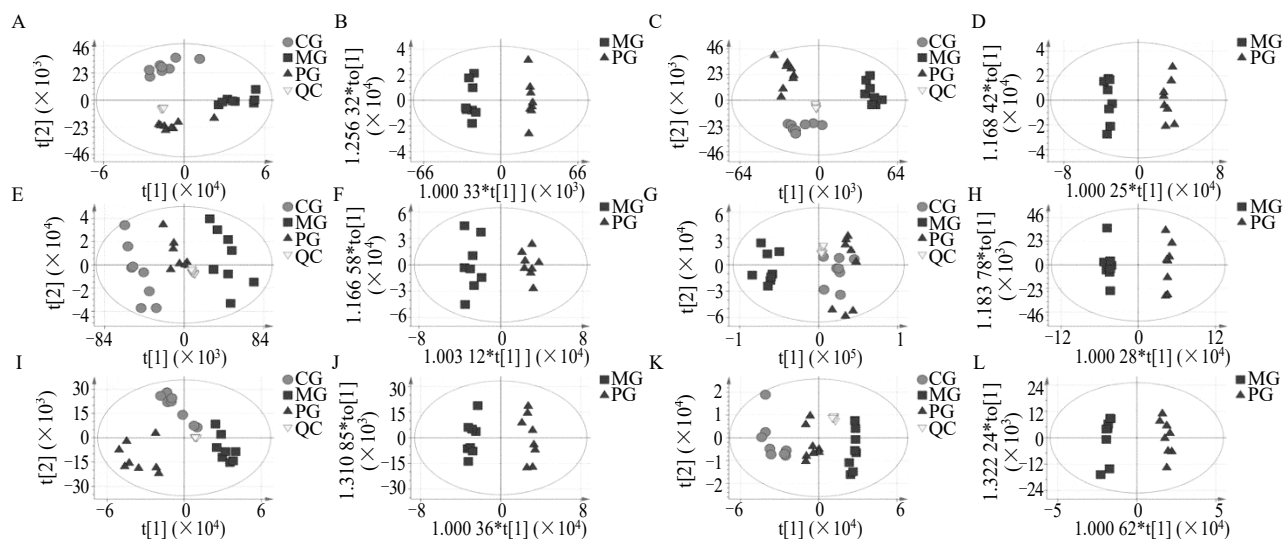
大鼠血清中总胆固醇、三酰甘油和低密度脂蛋白胆固醇水平显著升高 (*P* < 0.01); 与模型组比较, 各给药组大鼠血清中总胆固醇、三酰甘油和低密度脂蛋白胆固醇水平显著降低 (*P* < 0.05、0.01), 提示绞股蓝总苷具有较好的调血脂作用, 与课题组前期研究结果^[3]一致。

3.3 绞股蓝总苷对高脂血症大鼠内源性代谢物的影响

分析 Progenesis QI 软件处理后的质谱数据, 正、负离子模式下血清、肝脏、粪便质控样本中峰面积 RSD 小于 15% 的代谢物的比例分别为 95.2%、93.8%、89.8%、94.1%、93.9%、95.3%, 所有代谢物保留时间的 RSD 均小于 2.0%, 提示质谱数据质量较高, 满足代谢组学分析要求。首先使用 PCA 方法分析代谢轮廓并剔除离群样本, 结果如图 1-A、C、E、G、I、K 所示。所有样本均处于 95% 置信区

间内, 各组之间分离度较好, 对照组和模型组区分明显, 绞股蓝总苷组有接近对照组的趋势, 表明绞股蓝总苷能够重塑高脂血症大鼠血清、肝脏、粪便代谢谱。质控样本分布集中, 表明样品和仪器的稳定性好, 所得差异代谢物能反映样本间的生物学差异。为进一步评价绞股蓝总苷的调血脂作用, 对对照组和模型组、模型组和绞股蓝总苷组之间进行 OPLS-DA, 所有模型的 *R*²_Y 值均大于 0.92、*Q*² 值均大于 0.86, 提示模型的解释率和预测能力良好, 部分结果如图 1-B、D、F、H、J、L 所示。采用 200 次置换检验对模型进行评估, 所有模型 *Q*² 回归线截距均小于 -0.45, 说明模型均未过拟合, 解释和预测性良好, 能真实反映绞股蓝总苷对内源性代谢谱的影响。在此基础上导出代谢物的 VIP 值。

如表 3~5 和图 2 所示, 从血清、肝脏和粪便中分别筛选出 30、27、19 个差异代谢物, 主要为溶



CG-对照; MG-模型; PG-绞股蓝总苷; QC-质控样品; A、B、E、F、I、J-正离子模式; C、D、G、H、K、L-负离子模式。

CG-control group; MG-model group; PG-gyposides; QC-quality control sample; A, B, E, F, I, J-positive ion mode; C, D, G, H, K, L-negative ion mode.

图1 血清(A、C)、肝脏(E、G)、粪便(I、K)的PCA得分图以及模型组 vs 绞股蓝总苷组血清(B、D)、肝脏(F、H)、粪便(J、L)的OPLS-DA得分图

Fig. 1 PCA scores plots of serum (A, C), liver (E, G), feces (I, K) and OPLS-DA scores plots of serum (B, D), liver (F, H), feces (J, L) between model group and gyposides group

表3 血清中差异代谢物的筛选结果

Table 3 Results of differential metabolites in serum

代谢物	t _R /min	对照 vs 模型		绞股蓝总苷 vs 模型	
		VIP	FC	VIP	FC
赖氨酸	0.99	1.1	0.48**	1.1	0.42**
脯氨酸	1.11	1.5	0.12**	1.4	0.09**
亮氨酸	1.81	5.2	0.32**	5.5	0.15**
鞘氨醇-1-磷酸	8.09	3.5	0.46**	4.4	0.26**
N-花生四烯酰-酪氨酸	8.18	1.3	0.26**	1.3	0.18**
LysoPE(18:1)	8.51	1.3	0.10*	1.5	0.05**
二十四碳六烯酸	8.57	2.3	2.73*	2.3	2.70**
亚油酸	8.72	1.6	3.21**	1.5	2.29**
LysoPC(20:5)	8.74	1.5	0.18**	1.5	0.10**
LysoPC(18:2)	8.74	8.2	0.13**	7.9	0.06**
LysoPC(22:6)	8.92	2.5	0.31**	2.8	0.07**
牛磺石胆酸	8.94	3.9	0.15**	4.0	0.15**
LysoPC(20:4)	8.96	12.4	0.10**	12.1	0.05**
LysoPE(18:0)	9.09	1.8	0.29**	2.0	0.17**
LysoPC(22:5)	9.24	2.9	0.20**	3.0	0.06**
LysoPC(18:3)	9.36	1.8	0.46**	2.0	0.22**
LysoPC(16:0)	9.36	11.1	0.43**	12.4	0.20**
9-羟基亚油酸	9.51	1.2	2.52*	1.3	2.03**
二氢鞘氨醇	9.65	11.5	0.20**	11.4	0.12**
LysoPE(20:1)	9.71	5.2	0.11**	5.5	0.12**
油酸	9.71	1.5	0.16**	1.6	0.14**
LysoPC(18:1)	9.73	16.3	0.12**	15.6	0.09**
LysoPC(22:4)	9.90	2.2	0.15**	2.2	0.07**
LysoPC(20:2)	10.08	4.3	0.15**	4.2	0.07**
LysoPI(18:1)	10.18	1.0	0.31**	1.1	0.27**
硬脂酸	10.44	1.3	0.17**	1.4	0.13**
LysoPS(18:1)	10.47	3.9	0.17**	3.9	0.10**
二十二碳六烯酸	12.21	4.1	3.42**	3.8	2.44**
油酸酰胺	12.30	18.2	0.25**	18.5	0.12**
二十二碳五烯酸	12.51	4.6	2.32**	2.9	1.60*

与模型组比较: *P<0.05 **P<0.01。

*P<0.05 **P<0.01 vs model group.

表 4 肝脏中差异代谢物的筛选结果

Table 4 Results of differential metabolites in liver

代谢物	<i>t_R</i> /min	对照vs模型		绞股蓝总苷 vs模型	
		VIP	FC	VIP	FC
甘油磷酸胆碱	0.64	7.7	1.64**	9.8	2.15**
肉碱	0.66	7.6	0.45**	7.4	0.43**
谷氨酰胺	0.73	1.4	0.49**	1.5	0.40**
次黄嘌呤	1.16	1.3	0.29**	1.1	0.46**
谷氨酰亮氨酸	1.69	1.8	0.48**	1.5	0.58**
甘氨酸	6.11	8.2	0.23**	7.5	1.79**
牛黄胆酸	6.31	10.6	1.95**	10.4	1.55**
甘氨酸去氧胆酸	7.42	7.4	0.25**	6.1	1.65*
亚油酸	8.66	2.6	2.27**	2.9	1.76**
花生四烯酸	8.90	1.1	1.74**	1.3	1.61**
LysoPC(22:5)	9.10	3.3	0.50**	3.0	0.55**
亚油基肉碱	9.17	3.0	0.40**	2.8	0.40**
LysoPE(20:3)	9.37	7.7	2.17**	5.6	1.74**
LysoPE(22:5)	9.55	7.9	2.00**	7.8	1.85**
油酸	9.64	3.8	0.45**	4.0	0.66**
LysoPS(18:2)	9.77	9.4	2.21**	9.9	2.44**
LysoPA(20:3)	9.90	1.4	0.56**	1.8	0.62**
LysoPE(20:2)	10.06	6.6	3.35**	5.9	3.24**
LysoPC(16:1)	10.24	1.7	0.29**	1.8	0.59**
LysoPA(18:1)	10.35	2.5	0.40**	3.0	0.53**
3-酮鞘氨醇	10.35	3.7	0.38**	3.7	0.32**
LysoPS(18:0)	10.81	4.0	1.75**	4.1	1.76**
二十碳烯酸	10.99	1.2	0.15**	1.2	0.47**
LysoPA(18:0)	11.34	4.4	0.35**	5.0	0.52**
棕榈酰甘氨酸	11.44	2.8	0.66**	2.5	0.64**
油酰甘氨酸	11.80	3.6	1.62**	3.2	1.64**
PC(22:5)	13.14	4.3	1.74*	6.7	2.42**

表 5 粪便中差异代谢物的筛选结果

Table 5 Results of differential metabolites in feces

代谢物	<i>t_R</i> /min	对照vs模型		绞股蓝总苷 vs模型	
		VIP	FC	VIP	FC
黄嘌呤	1.39	3.3	3.13**	2.5	1.82*
3-吲哚甲酸	4.34	1.9	16.77**	1.7	8.26**
3-methyldioxyindole	4.72	2.2	18.64**	1.8	8.20**
吲哚-3-甲醇	5.41	1.2	12.43**	1.0	6.01**
羟基胆酸	6.11	1.2	0.60*	1.3	0.30**
β-鼠胆酸	6.56	3.2	0.52**	3.2	0.31**
胆酸	6.95	12.6	0.56**	13.4	0.30**
PI(34:0)	6.96	1.8	0.49**	1.8	0.22**
PI(34:2)	7.32	1.1	0.40**	1.2	0.03**
熊去氧胆酸	7.65	3.4	0.47**	2.6	0.55**
鹅去氧胆酸	7.98	6.3	0.51**	6.7	0.20**
MG(24:6)	8.01	3.0	0.21**	3.0	0.60**
7-酮脱氧胆酸	8.05	2.4	0.10**	2.7	0.38**
脱氧胆酸	8.81	9.9	0.61**	9.9	0.46**
二十四碳五烯酸	11.73	5.0	0.33**	5.3	0.61*
MG(18:3)	12.11	1.0	2.96**	1.1	2.12**
12-羟基二十碳四烯酸	12.27	1.1	5.30**	1.1	3.08**
Cer(t18:0/16:0)	14.93	1.6	4.91**	1.7	3.03**
硬脂酰胺	15.32	2.1	1.97**	3.0	1.98**

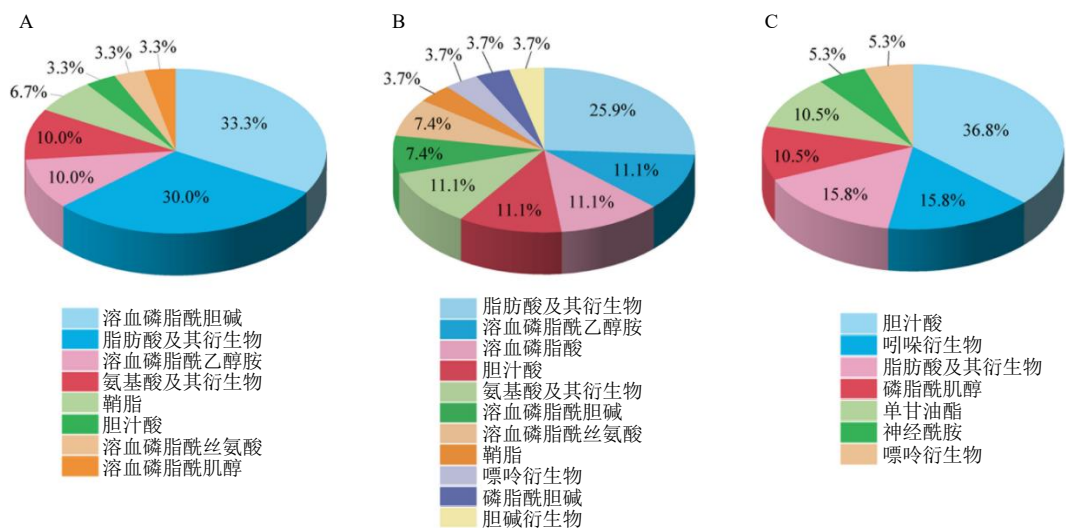


图2 血清 (A)、肝脏 (B) 和粪便 (C) 中差异代谢物的组成

Fig. 2 Composition of differential metabolites in serum (A), liver (B) and feces (C)

血磷脂酰胆碱 (lysophosphatidylcholine, LysoPC)、不饱和脂肪酸及其衍生物、胆汁酸、氨基酸及其衍生物、溶血磷脂酰乙醇胺 (lysophosphatidylethanolamine, LysoPE), 均与脂质代谢密切相关。课题组前期采用脂质组学技术筛选的代谢物主要是三酰甘油和磷脂酰胆碱^[3], 本研究筛选的差异代谢物中除了 LysoPC(18:2)和二十二碳六烯酸与前期研究重合外, 其他差异代谢物均为首次筛选得到。因此,

2 项研究形成了较好的互补关系, 首次较全面反映了绞股蓝总苷对高脂血症大鼠内源性代谢的调节作用。如图 3 所示, 除模型组肝脏中甘氨酸和甘氨酸熊去氧胆酸的相对含量在绞股蓝总苷干预后继续升高外, 其他差异代谢物均有回调至正常水平的趋势, 提示调节内源性代谢是绞股蓝总苷改善脂质代谢的重要途径。差异代谢物与体质量和血脂指标的相关性分析结果 (图 4) 显示, 筛选出的溶血磷

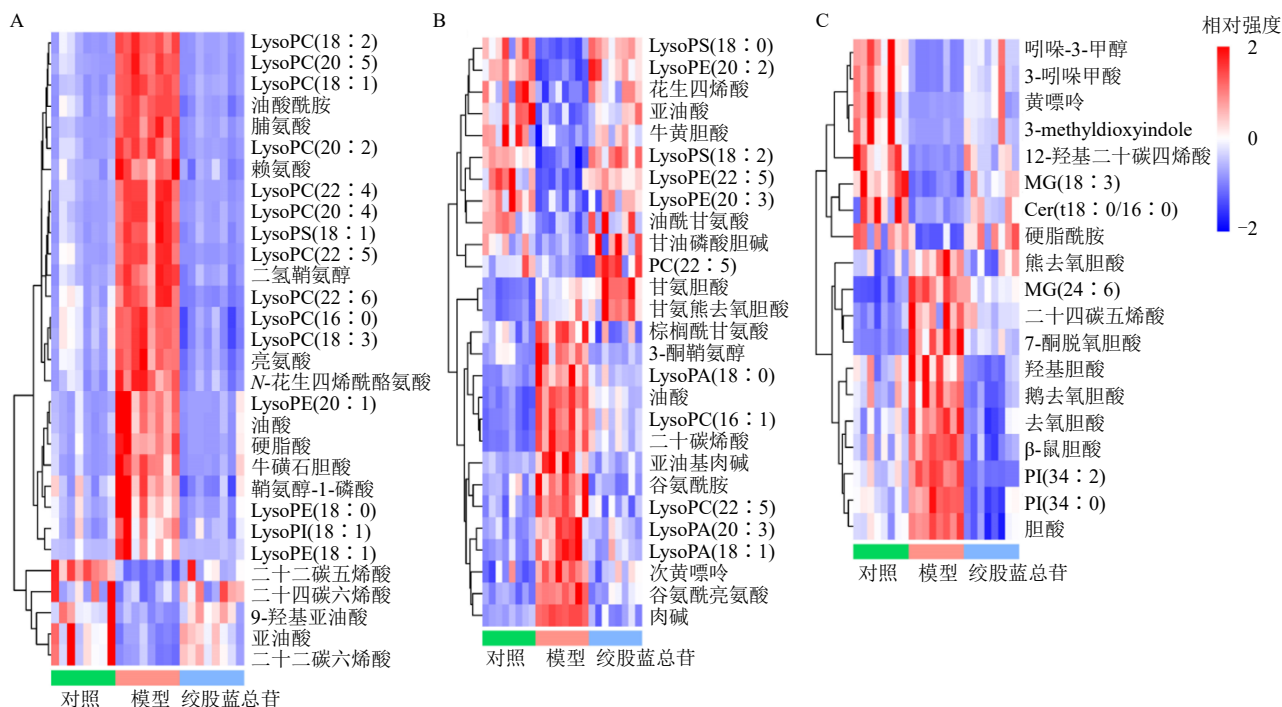


图3 血清 (A)、肝脏 (B) 和粪便 (C) 中差异代谢物相对峰强度热图

Fig. 3 Relative intensity of differential metabolites in serum (A), liver (B) and feces (C)

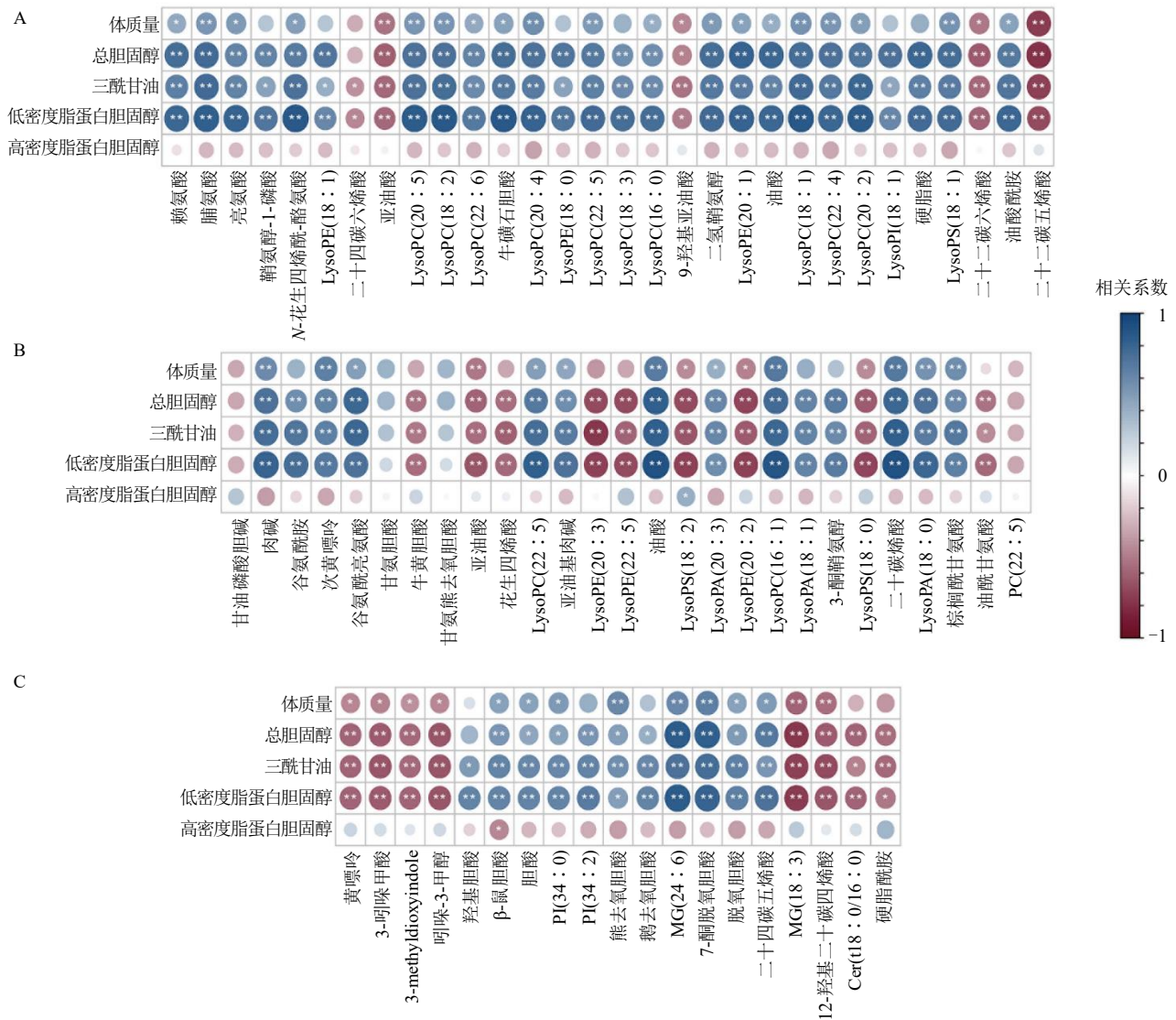


图 4 血清 (A)、肝脏 (B) 和粪便 (C) 中差异代谢物与体质量和血脂指标的相关性分析

Fig. 4 Correlation diagrams of differential metabolites in serum (A), liver (B), feces (C) with body weight and serum lipids

脂酰胆碱、不饱和脂肪酸、胆汁酸、氨基酸衍生物与总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇显著相关，提示筛选的差异代谢物与绞股蓝总苷的调血脂作用密切相关。

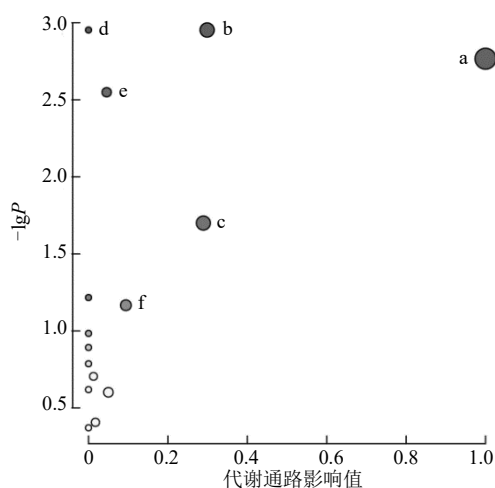
基于 MetaboAnalyst 数据库富集到 6 条与绞股蓝总苷调血脂作用密切相关的代谢通路 (图 5)，分别为亚油酸代谢、甘油磷脂代谢、花生四烯酸代谢、不饱和脂肪酸的生物合成、初级胆汁酸生物合成、鞘脂代谢。

4 讨论

药食同源中药契合中医“治未病”理念，可融入日常饮食，为高脂血症防治提供安全经济方案。本研究结果显示，绞股蓝总苷 (富含绞股蓝皂苷 A、

XLIX、III 等达玛烷型三萜皂苷，总含量超过 70%) 能显著降低高脂血症大鼠血清中总胆固醇、三酰甘油和低密度脂蛋白胆固醇水平，与文献报道相符^[6-8]。高脂血症发病机制复杂，与内源性代谢物扰动密切相关。本研究采用 UPLC-Q/TOF-MS 代谢组学技术首次同时明确绞股蓝总苷对高脂血症大鼠血清、肝脏、粪便内源性代谢谱的影响，分别筛选出 30、27、19 个差异代谢物，主要为溶血磷脂酰胆碱、不饱和脂肪酸及衍生物、胆汁酸、氨基酸及衍生物，补充并丰富了前期脂质组学研究，2 项研究仅代谢物 LysoPC(18:2)、二十二碳六烯酸重叠。

甘油磷脂是体内含量最丰富的磷脂，分为磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺等，构成生物膜并参与信号



a-亚油酸代谢; b-甘油磷脂代谢; c-花生四烯酸代谢; d-不饱和脂肪酸的生物合成; e-初级胆汁酸生物合成; f-鞘脂代谢。

a-linoleic acid metabolism; b-glycerophospholipid metabolism; c-arachidonic acid metabolism; d-biosynthesis of unsaturated fatty acids; e-primary bile acid biosynthesis; f-sphingolipid metabolism.

图5 通路富集分析气泡图

Fig. 5 Bubble diagram of pathway enrichment analysis

转导^[10]。前期脂质组学研究显示, 绞股蓝总苷显著调节高脂血症大鼠的磷脂酰胆碱代谢。磷脂酰胆碱通过维持膜稳态与胆固醇代谢平衡, 抑制血管壁脂质沉积、促进脂质逆向转运, 发挥调血脂功效^[3,11]。由于样本处理方法和色谱条件的专属性, 本研究中未筛选到除 PC(22:5)外的其他磷脂酰胆碱, 反而筛选到较多的溶血磷脂酰胆碱。溶血磷脂酰胆碱是体内最丰富的溶血磷脂, 由磷脂酶 A₂ 催化氧化磷脂酰胆碱水解生成, 为氧化型低密度脂蛋白核心活性组分^[12-14]。溶血磷脂酰胆碱在高脂血症中扮演着重要角色: 抑制胆固醇逆向转运, 造成胆固醇异常沉积; 促进一氧化氮生成和活性氧产生, 损伤血管内皮细胞; 诱导单核细胞迁移、血管平滑肌增殖, 刺激炎症因子表达, 加速动脉粥样硬化^[12-14]。高脂血症状态下低密度脂蛋白胆固醇水平升高且富含磷脂酰胆碱, 同时磷脂酶 A₂ 活性增强会加速磷脂酰胆碱水解为溶血磷脂酰胆碱, 最终加速心脑血管疾病的发展^[14]。因此, 干预溶血磷脂酰胆碱代谢及相关酶活性对高脂血症防治具有重要意义。与对照组比较, 模型组大鼠血清中 LysoPC(22:6)、LysoPC(20:4)、LysoPC(22:5)、LysoPC(16:0)、LysoPC(18:1)等 10 种溶血磷脂酰胆碱, 及肝脏中 LysoPC(22:5)、LysoPC(16:1)水平显著升高, 其中 LysoPC(22:6)、LysoPC(20:4)、LysoPC(16:0)、LysoPC(18:1)的总含量占血液溶血磷脂酰胆碱的

90%以上^[12]。绞股蓝总苷干预可使上述溶血磷脂酰胆碱的水平显著回调, 提示其可能通过抑制磷脂酶 A₂ 活性, 减少肝脏溶血磷脂酰胆碱的生成与释放入血, 从而改善脂质代谢紊乱。溶血磷脂酰胆碱能够进一步被自分泌运动因子催化生成溶血磷脂酸。高脂血症模型肝脏中升高的溶血磷脂酰胆碱为溶血磷脂酸的合成提供了充足的底物, 进而促使部分溶血磷脂酸的水平随之升高。模型组大鼠肝脏中 LysoPA(20:3)、LysoPA(18:1)、LysoPA(18:0)水平显著升高, 绞股蓝总苷干预后亦回调。文献证实, 溶血磷脂酸通过 G 蛋白偶联受体加速高脂血症、动脉粥样硬化等心血管疾病进展^[12,15]。相关性分析进一步证实, 血清和肝脏中的溶血磷脂酰胆碱和溶血磷脂酸与血脂指标(如总胆固醇、三酰甘油)呈显著正相关, 说明调节磷脂酰胆碱-溶血磷脂酰胆碱-溶血磷脂酸代谢可能是绞股蓝总苷发挥调血脂作用的重要途径。

不饱和脂肪酸是本研究中筛选出的关键代谢物, 涉及亚油酸代谢、花生四烯酸代谢等通路。与对照组比较, 模型组大鼠血清中亚油酸、二十二碳六烯酸、二十二碳五烯酸、二十四碳六烯酸、9-羟基亚油酸, 以及肝脏中亚油酸和花生四烯酸的水平显著降低, 表明高脂饮食抑制了肝脏中不饱和脂肪酸的生物合成和利用。上述不饱和脂肪酸在绞股蓝总苷干预后均显著升高, 与文献^[16-17]报道的高脂血症大鼠模型中的变化趋势一致。相关性分析表明, 上述不饱和脂肪酸与血脂指标(如总胆固醇、三酰甘油)呈显著负相关。肝脏是不饱和脂肪酸合成与代谢的中枢, 其合成能力下降可直接导致血中不饱和脂肪酸水平降低。绞股蓝总苷通过激活肝脏不饱和脂肪酸生物合成通路, 既改善肝脏脂质构成, 又可经血清转运至外周组织参与代谢; 而粪便中二十四碳五烯酸、12-羟基二十碳四烯酸等不饱和脂肪酸及其衍生物水平的回调, 则反映肠道对未吸收脂肪酸的代谢清除效率得到提升。多项研究证实, 亚油酸、花生四烯酸和二十二碳六烯酸不仅可通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 α 信号通路及上调载脂蛋白 A-I 表达, 显著升高高密度脂蛋白胆固醇水平, 并降低三酰甘油和低密度脂蛋白胆固醇水平; 还可抑制内源性胆固醇合成、促进胆固醇逆向转运, 进而预防或缓解高脂血症及相关心脑血管疾病^[16,18]。亚油酸代谢生成的花生四烯酸作为代谢通路核心枢纽, 可经酶促反应转化为前列腺素等活性代谢产

物,进一步降低低密度脂蛋白胆固醇和总胆固醇水平,减少心血管疾病风险^[16]。花生四烯酸代谢中的环氧合酶途径、脂氧合酶途径和细胞色素 P450 途径与糖脂代谢稳态的调控联系紧密^[19]。小鼠肝细胞中特异性表达环氧合酶 2 后,其介导产生的前列腺素可通过增强脂质氧化,调控胆固醇、三酰甘油的合成与分解,进而调节脂质代谢^[20]。

胆汁酸是肝脏以胆固醇为前体合成的衍生物,具有促进脂类及脂溶性维生素吸收、调节胆固醇代谢稳态、参与糖脂代谢信号调控、与肠道菌群双向互作等功能^[21-22]。与对照组比较,模型组大鼠血清牛磺石胆酸,以及粪便中胆酸、 β -鼠胆酸、鹅去氧胆酸、熊去氧胆酸、脱氧胆酸、7-酮脱氧胆酸水平显著升高,绞股蓝总苷干预后均显著降低;模型组肝脏甘氨酸、甘氨酸熊去氧胆酸水平升高,绞股蓝总苷干预后进一步上升,而肝脏牛磺胆酸水平在模型组降低,绞股蓝总苷干预后显著回升。文献报道,三七皂苷 FT1^[23]、柴胡皂苷 D^[24]、黄芪甲苷^[25]、2 α -羟基-原人参二醇^[26]等皂苷及苷元,可通过调节肠道菌群-胆汁酸-FXR 信号通路改善高脂饮食引起的脂质代谢紊乱,其中 2 α -羟基-原人参二醇是绞股蓝总苷的主要肠道菌群代谢产物。游离型胆汁酸对 FXR 的激动作用强于结合型,强弱顺序为鹅去氧胆酸、脱氧胆酸、石胆酸、胆酸^[21]。本研究中,模型组粪便鹅去氧胆酸、脱氧胆酸、胆酸水平显著升高,可能过度激活肠 FXR-成纤维细胞生长因子 15 (fibroblast growth factor 15, FGF15) 通路,此过程不仅可抑制肝脏胆固醇 7 α 羟化酶介导胆汁酸合成,还能通过固醇调节元件结合蛋白 1c 通路促进三酰甘油与脂肪酸合成。而脂肪酸合成增加会进一步激活磷脂酶 A₂,加速磷脂酰胆碱水解为溶血磷脂酰胆碱,最终加剧机体脂质代谢紊乱的程度。绞股蓝总苷干预后,一方面降低肠道游离型胆汁酸水平,可能抑制肠 FXR-FGF15 信号通路,恢复胆汁酸合成稳态;另一方面通过降低溶血磷脂酰胆碱水平、升高不饱和脂肪酸水平的协同作用改善肝细胞功能,进而促进胆汁酸转运蛋白的表达,优化胆汁酸整体代谢过程,最终重建胆汁酸与脂质代谢之间的交互平衡。本研究检测的粪便胆汁酸均为非结合型,绞股蓝总苷干预后其水平下降,提示绞股蓝总苷可抑制肠道菌群水解结合型胆汁酸的能力。生理状态下结合型与非结合型胆汁酸维持动态平衡,因此绞股蓝总苷干预后,机体结合型胆汁酸水平可能呈相应

升高趋势^[21]。已有文献证实,在脂质代谢紊乱模型中,多种皂苷及苷元可显著提高粪便牛磺- β -鼠胆酸、牛磺熊去氧胆酸等结合型胆汁酸水平^[23-26]。值得关注的是,牛磺- β -鼠胆酸、牛磺熊去氧胆酸等结合型胆汁酸可作为肠 FXR 拮抗剂,抑制肠 FXR-FGF15 通路以调节脂代谢^[21]。而绞股蓝总苷的特征代谢产物 2 α -羟基-原人参二醇已被证实能通过调控牛磺- β -鼠胆酸代谢抑制该通路,这一研究结果为本研究揭示的绞股蓝总苷改善脂代谢的作用机制提供了支撑^[26]。

另外,绞股蓝总苷组大鼠粪便中 3 种色氨酸的吲哚类代谢物(3-吲哚甲酸、吲哚-3-甲醇及 3-methyldioxyindole)的水平显著升高,较模型组增幅均超 6 倍。吲哚类代谢物是肠道菌群介导色氨酸代谢的特征产物,这类水溶性代谢物可通过肠道吸收入血,进而转运至靶器官激活芳香烃受体信号通路,改善脂质代谢与慢性炎症^[27]。前期研究已证实,绞股蓝总苷能显著富集高脂血症大鼠肠道内的拟杆菌属菌群^[28]。而拟杆菌属恰是色氨酸向吲哚类代谢物转化的关键功能菌,其丰度提升可直接促进保护性吲哚衍生物的合成^[29]。由此推测,绞股蓝总苷通过调节肠道菌群结构(尤其是拟杆菌属增殖)优化色氨酸代谢方向,可能也是其改善脂质代谢的重要途径。目前,菌群-色氨酸代谢轴介导的中药调控糖脂代谢是研究热点,但绞股蓝在此领域的相关研究尚属空白,后续需深入探究该方向。

综上,本研究验证了药食同源中药绞股蓝活性部位总皂苷的调血脂作用,并采用 UPLC-Q/TOF-MS 代谢组学技术,首次同步阐明了绞股蓝总苷对高脂血症大鼠血清、肝脏、粪便内源性代谢谱的调控效应,发现其调血脂作用可能与调控磷脂酰胆碱-溶血磷脂酰胆碱代谢、亚油酸及花生四烯酸代谢、胆汁酸代谢及色氨酸代谢相关。本研究从多组学视角初步揭示了绞股蓝总苷调控脂质代谢网络的多靶点作用机制,为绞股蓝相关功能性保健品开发及新药研发提供了实验依据与参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张莉,王骊澜,金丹丹,等.依洛尤单抗联合普伐他汀治疗高脂血症的临床研究[J].现代药物与临床,2025,40(12):3100-3104.
- [2] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会.中国血脂管理指南(2023年)[J].中国循环杂志,2023,38(3):237-271.
- [3] 曾迪,周昌园,龙健,等.基于脂质组学的绞股蓝总苷

- 调血脂作用研究 [J]. 中草药, 2023, 54(4): 1149-1156.
- [4] 葛锦蓉, 张子仪, 张兴明, 等. 绞股蓝资源分布、化学成分、检测方法及药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(3): 1050-1063.
- [5] Xie P, Luo H T, Pei W J, *et al.* Saponins derived from *Gynostemma pentaphyllum* regulate triglyceride and cholesterol metabolism and the mechanisms: A review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 1): 117186.
- [6] Xie P, Xie J B, Xiao M Y, *et al.* Liver lipidomics analysis reveals the anti-obesity and lipid-lowering effects of gypenosides from heat-processed *Gynostemma pentaphyllum* in high-fat diet fed mice [J]. *Phytomedicine*, 2023, 115: 154834.
- [7] Li H S, Xi Y F, Xin X, *et al.* Gypenosides regulate farnesoid X receptor-mediated bile acid and lipid metabolism in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Nutr Metab*, 2020, 17: 34.
- [8] Li H S, Xi Y F, Liu H L, *et al.* Gypenosides ameliorate high-fat diet-induced non-alcoholic steatohepatitis via farnesoid X receptor activation [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 914079.
- [9] Li L, Guan Y Y, Du Y J, *et al.* Exploiting omic-based approaches to decipher traditional Chinese medicine [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 337(Pt 3): 118936.
- [10] 杨柳, 陈庆学, 马新明, 等. 乳脂肪球膜的结构特性及其体内代谢研究进展 [J]. 食品科学, 2024, 45(8): 292-302.
- [11] 张世明, 齐冬梅, 曹艺明, 等. 钩藤干预自发性高血压大鼠肝脏代谢紊乱的脂质组学研究 [J]. 药学学报, 2019, 54(9): 1636-1644.
- [12] Tan S T, Ramesh T, Toh X R, *et al.* Emerging roles of lysophospholipids in health and disease [J]. *Prog Lipid Res*, 2020, 80: 101068.
- [13] Schmitz G, Ruebsaamen K. Metabolism and atherogenic disease association of lysophosphatidylcholine [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 208(1): 10-18.
- [14] Law S H, Chan M L, Marathe G K, *et al.* An updated review of lysophosphatidylcholine metabolism in human diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5): 1149.
- [15] 王芳, 陈曦. 溶血磷脂酸信号在心血管疾病中的作用及潜在临床应用价值 [J]. 中华心血管病杂志, 2023, 51(7): 782-789.
- [16] Yang B, Xuan S X, Ruan Q F, *et al.* UPLC/Q-TOF-MS/MS-based metabolomics revealed the lipid-lowering effect of *Ilicis Rotundae Cortex* on high-fat diet induced hyperlipidemia rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 256: 112784.
- [17] Wang Y Q, Li S J, Man Y H, *et al.* Serum metabonomics coupled with HPLC-LTQ/orbitrap MS and multivariate data analysis on the ameliorative effects of *Bidens bipinnata* L. in hyperlipidemic rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 262: 113196.
- [18] Pandey N R, Renwick J, Misquith A, *et al.* Linoleic acid-enriched phospholipids act through peroxisome proliferator-activated receptors α to stimulate hepatic apolipoprotein A-I secretion [J]. *Biochemistry*, 2008, 47(6): 1579-1587.
- [19] Sonnweber T, Pizzini A, Nairz M, *et al.* Arachidonic acid metabolites in cardiovascular and metabolic diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3285.
- [20] Francés D E, Motiño O, Agrá N, *et al.* Hepatic cyclooxygenase-2 expression protects against diet-induced steatosis, obesity, and insulin resistance [J]. *Diabetes*, 2015, 64(5): 1522-1531.
- [21] Jia W, Xie G X, Jia W P. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(2): 111-128.
- [22] Huang F J, Zheng X J, Ma X H, *et al.* Theabrownin from Pu-erh tea attenuates hypercholesterolemia via modulation of gut microbiota and bile acid metabolism [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4971.
- [23] Ding L L, Yang Q L, Zhang E Y, *et al.* Notoginsenoside Ft1 acts as a TGR5 agonist but FXR antagonist to alleviate high fat diet-induced obesity and insulin resistance in mice [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(6): 1541-1554.
- [24] Li L, Yang S Y, Liang X Y, *et al.* Saikosaponin D improves non-alcoholic fatty liver disease via gut microbiota-bile acid metabolism pathway [J]. *Food Sci Hum Wellness*, 2024, 13(5): 2703-2717.
- [25] Zhai Y Y, Zhou W L, Yan X, *et al.* Astragaloside IV ameliorates diet-induced hepatic steatosis in obese mice by inhibiting intestinal FXR via intestinal flora remodeling [J]. *Phytomedicine*, 2022, 107: 154444.
- [26] Xie Z F, Jiang H W, Liu W, *et al.* The triterpenoid sapogenin (2α -OH-protopanaxadiol) ameliorates metabolic syndrome via the intestinal FXR/GLP-1 axis through gut microbiota remodelling [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9): 770.
- [27] Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease [J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 23(6): 716-724.
- [28] 钟方为, 李庚喜, 曾立. 基于肠道菌群和短链脂肪酸代谢探讨绞股蓝总皂苷改善大鼠非酒精性脂肪肝病的实验研究 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(9): 2500-2508.
- [29] Roager H M, Licht T R. Microbial tryptophan catabolites in health and disease [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3294.

[责任编辑 李亚楠]