

桂花及其活性成分红景天苷改善高脂血症的作用机制

胡 月, 田恩桂, 向 维, 王颖鑫, 胡加成, 刘艾嘉, 曼 琼*, 盛艳梅*

成都医学院药学院 结构特异性小分子药物研究四川省高等学校重点实验室, 四川 成都 610500

摘 要: **目的** 探讨桂花 *Osmanthus fragrans* 及其活性成分红景天苷改善高脂血症的作用机制。**方法** 采用油酸诱导法建立 HepG2 细胞脂质沉积模型, 通过 MTT 实验及细胞内三酰甘油 (triglyceride, TG) 水平评价桂花醇提物及其成分毛蕊花糖苷、红景天苷、异类叶升麻苷、松果菊苷的调脂活性, 并结合油红 O 染色法观察脂滴生成情况。采用高脂饲料喂养法建立高脂血症大鼠模型, 设置对照组、模型组、桂花醇提物 (810 mg/kg) 组及红景天苷低、高剂量 (40、80 mg/kg) 组和辛伐他汀 (2.1 mg/kg) 组, 每组 8 只, 连续给药 5 周。检测各组大鼠血清脂质水平、肝脏指数及肝脏总胆固醇 (total cholesterol, TC)、TG 水平; 油红 O 染色法观察各组肝脏脂质沉积情况; 苏木素-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色法观察附睾脂肪组织病理形态; 肝组织转录组测序法分析桂花醇提物改善高脂血症的潜在分子机制, 并采用分子对接技术预测其主要活性成分红景天苷与细胞焦亡相关蛋白 NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 (cystein-aspartate protease-1, Caspase-1)、消皮素 D 的 N 端片段 (N-terminal fragment of gasdermin D, GSDMD-N)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-18、IL-6 的亲和力, 进一步采用 Western blotting 验证红景天苷对肝组织中焦亡相关蛋白表达的影响。**结果** 桂花醇提物和红景天苷能显著降低油酸诱导的 HepG2 细胞内 TG 水平 ($P < 0.05$ 、0.01、0.001), 并减少脂滴积累; 同时能显著降低模型大鼠血清 TC、TG、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平 ($P < 0.01$ 、0.001), 升高高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 水平 ($P < 0.001$), 并显著降低肝脏 TC、TG 水平 ($P < 0.01$ 、0.001), 减轻肝脏脂质沉积, 改善脂肪组织病理形态。转录组学的基因本体 (gene ontology, GO) 及京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 富集分析结果提示桂花醇提物的调脂机制可能与调控脂质代谢和炎症反应有关。分子对接结果显示, 红景天苷与 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 等调控炎症反应的相关蛋白具有较高亲和力; Western blotting 结果显示, 与模型组比较, 除红景天苷低剂量组肝组织中的剪切型 Caspase-1 (cleaved Caspase-1) 外, 其余各给药组焦亡相关蛋白表达水平均显著降低 ($P < 0.05$ 、0.01、0.001)。**结论** 红景天苷可能是桂花改善高脂血症的主要活性成分之一, 且其调脂机制与抑制 NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 信号通路抗细胞焦亡有关。**关键词:** 高脂血症; 桂花; 细胞焦亡; NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 信号通路; 毛蕊花糖苷; 红景天苷; 异类叶升麻苷; 松果菊苷
中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)14-5565-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.14.018

Mechanism of *Osmanthus fragrans* and its active component salidroside in improving hyperlipidemia

HU Yue, TIAN Engui, XIANG Wei, WANG Yingxin, HU Jiacheng, LIU Aijia, MAN Qiong, SHENG Yanmei

Study on the Key Laboratory of Structure-Specific Small Molecule Drug in Sichuan Province College Key Laboratory, School of Pharmacy, Chengdu Medical College, Chengdu, 610500, China

Abstract: Objective To investigate the mechanism by which *Osmanthus fragrans* and its active component salidroside improve hyperlipidemia. **Methods** An oleic acid-induced lipid deposition model was established in HepG2 cells. Lipid-regulating activities of *O. fragrans* ethanol extract and its components (acteoside, salidroside, isoacteoside, echinacoside) were evaluated using MTT assay and intracellular triglyceride (TG) level, supplemented by oil red O staining to visualize lipid droplet formation. A hyperlipidemic rat model was established via high-fat diet feeding. Control group, model group, *O. fragrans* ethanol extract group (810 mg/kg), salidroside

收稿日期: 2026-01-26

基金项目: 四川省中医药管理局 (2024MS538); 四川省科技计划项目苗子工程项目 (2021JDRC0156)

作者简介: 胡 月, 硕士研究生, 研究方向为中药药理与毒理。E-mail: 1543600768@qq.com

*通信作者: 曼 琼, 博士, 讲师, 从事中药药理与毒理研究。E-mail: 172750229@qq.com

盛艳梅, 博士, 教授, 从事中药药理与毒理研究。E-mail: 467131233@qq.com

low-, high-dose (40, 80 mg/kg) groups and simvastatin (2.1 mg/kg) group were set up, with eight rats per group, drugs were continuously administration for five weeks. Serum lipid levels, hepatic index, hepatic total cholesterol (TC) and TG levels in rats of each group were measured. Oil red O staining was used to observe hepatic lipid deposition in each group. Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to examine the pathological morphology of epididymal adipose tissue. Transcriptome sequencing of liver tissue was performed to analyze the potential molecular mechanisms by which *O. fragrans* ethanol extract ameliorates hyperlipidemia. Molecular docking technology was employed to predict the affinity of salidroside, the primary active component, with pyroptosis-related proteins NOD like receptor family pyrin domain containing 3 (NLRP3), cystein-aspartate protease-1 (Caspase-1), N-terminal fragment of gasdermin D (GSDMD-N), interleukin-1 β (IL-1 β), IL-18 and IL-6. Western blotting was used to further validate the effect of salidroside on expressions of pyroptosis-related proteins in liver tissue. **Results** *O. fragrans* ethanol extract and salidroside significantly reduced TG levels ($P < 0.05, 0.01, 0.001$), and diminished lipid droplet accumulation in oleic acid-induced HepG2 cells. Concurrently, they markedly lowered TC, TG and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels in serum ($P < 0.01, 0.001$), increased high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) level ($P < 0.001$), reduced hepatic TC and TG levels ($P < 0.01, 0.001$), alleviated liver lipid deposition, and improved adipose tissue pathology in model rats. Transcriptomic gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) enrichment analyses suggested that the lipid-regulating mechanism of *O. fragrans* ethanol extract may be related to regulating lipid metabolism and inflammatory responses. Molecular docking results indicated that salidroside exhibits high affinity for proteins involved in regulating inflammatory responses, such as NLRP3, Caspase-1 and IL-1 β . Western blotting results showed that compared with model group, except for the cleaved Caspase-1 in liver tissues of salidroside low-dose group, the expression levels of pyroptosis-related proteins were significantly reduced in all other treatment groups ($P < 0.05, 0.01, 0.001$). **Conclusion** Salidroside may be one of the primary active components in *O. fragrans* for improving hyperlipidemia, and its lipid-regulating mechanism is associated with inhibiting NLRP3/Caspase-1/IL-1 β signaling pathway to counteract hepatic pyroptosis.

Key words: hyperlipidemia; *Osmanthus fragrans* (Thunb.) Lour.; cell pyroptosis; NLRP3/Caspase-1/IL-1 β signaling pathway; verbascoside; salidroside; isoacteoside; echinacoside

高脂血症又称血脂异常,是一种以血液中总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglycerides, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平升高,和/或高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平降低为特征的脂质代谢紊乱性疾病,被认为是动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)的主要风险因素^[1-2]。《中国血脂管理指南(基层版 2024 年)》显示,近几十年来,我国血脂异常患病率明显升高,有效控制血脂异常对于预防 ASCVD 具有重要意义。目前临床上常用的调脂药物如他汀类、贝特类,具有肝毒性、肌肉毒性等相关不良反应^[3],而天然产物在调节血脂异常方面显示出良好潜力,且安全性较高^[1],有望成为改善高脂血症的新策略。

炎症与脂代谢之间存在密切的双向调控关系,一方面,炎症通过调节促炎细胞因子直接影响脂质合成,并诱导胰岛素抵抗间接干扰脂代谢调控。另一方面,血脂异常可诱发或加剧炎症反应,加速高脂血症、糖尿病等代谢性疾病的发生发展^[4-5]。细胞焦亡作为一种由 NOD 样受体热蛋白结构域 3(NOD like receptor family pyrin domain containing 3,

NLRP3) 炎性小体介导的炎症性细胞死亡模式,在上述疾病进程中扮演了关键角色,其激活导致的促炎因子释放与炎性细胞死亡,是加剧疾病发展的重要机制^[6-7]。研究表明,抑制细胞焦亡可减少脂质沉积,促进全身脂质稳态恢复^[8]。因此,靶向抑制 NLRP3 炎症小体信号通路及其介导的细胞焦亡,有望成为干预高脂血症及相关代谢并发症的新策略。

中医学认为,高脂血症的病机与“痰浊”密切相关,因脾失健运,痰浊内生,进而导致瘀血阻滞,出现血脂异常^[9]。桂花 *Osmanthus fragrans* (Thunb.) Lour. 是我国的传统药用植物,《本草纲目》记载其具有“化痰”功效。现代研究表明桂花含有苯乙醇苷类、萜类、多酚类等化学成分,具有抗炎、抗氧化、降糖等作用^[10]。课题组前期研究证实桂花醇提物可影响脂质合成改善高脂血症小鼠的脂代谢紊乱^[11-12],表明其调节血脂的药理作用与“化痰”功效高度契合,但其深入的调脂机制及主要活性成分尚未明确。基于课题组采用高效液相色谱法测得桂花醇提物中主要含毛蕊花糖苷、红景天苷、松果菊苷等成分,本研究拟通过细胞实验筛选其调脂活性成分,并通过体内药效实验验证,进一步结合转录组学与 Western blotting 技术深入考察其作用机制,以期阐

明桂花调脂的主要药效物质基础及作用机制,为后续开发桂花相关产品用于防治高脂血症提供科学依据。

1 材料

1.1 细胞与动物

人肝癌 HepG2 细胞(批号 SCSP-510)购自中国科学院细胞库。

SPF 级雄性 SD 大鼠,6 周龄,体质量 160~180 g,购自成都达硕实验动物有限公司,实验动物生产许可证号 SYXK(川)2020-0030。动物饲养于成都医学院动物实验中心,环境温度(25±3)℃。实验操作遵从成都医学院实验动物福利伦理委员会的规定,审批号为成医动伦[2022]第 015 号。

1.2 药材

干燥桂花(5A 级,批号 20240310)购自桂林青罗坊食品有限公司,经成都医学院中药学教研室游元元教授鉴定为木犀科木犀属植物木犀 *O. fragrans* (Thunb.) Lour. 的花。

1.3 药品与试剂

毛蕊花糖苷(质量分数≥98%,批号 20240302)购自重庆美赛生物科技有限公司;松果菊苷(质量分数≥99.06%,批号 23110117)、异类叶升麻苷(质量分数≥99.17%,批号 23040611)、红景天苷(质量分数≥99.89%,批号 24022919)购自成都曼斯特生物科技有限公司,用于细胞实验;辛伐他汀(批号 IS01701)购自北京索莱宝科技有限公司,用于细胞实验;油酸(批号 O431503)购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司;油红 O 染色试剂盒(批号 G1262)购自北京索莱宝科技有限公司;TG 测定试剂盒、TC 测定试剂盒、LDL-C 测定试剂盒、HDL-C 测定试剂盒(批号分别为 20240510、20240510、20240715、20240728)购自南京建成生物工程研究所;辛伐他汀片(批号 X015446)购自美国 Merck Sharp & Dohme Limited 公司,用于动物实验;红景天苷(质量分数≥99.50%,批号 24052202)购自成都普菲德生物技术有限公司,用于动物实验;β-actin 抗体、剪切型半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1(cleaved cystein-aspartate protease-1, cleaved Caspase-1)抗体、白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)抗体、山羊抗兔二抗、山羊抗鼠二抗(批号分别为 10021293、00110691、16806-1-AP、SA00001-2、SA00001-1)购自武汉三鹰生物技术有限公司;NLRP3 抗体(批号 10242762)购自艾比玛特生物医

药(上海)有限公司;消皮素 D 的 N 端片段(N-terminal fragment of gasdermin D, GSDMD-N)抗体(批号 56b4381)购自江苏亲科生物研究中心有限公司;IL-18 抗体(批号 T07311127)购自沈阳万类生物科技有限公司;IL-6 抗体(批号 1152770201)购自武汉爱博泰克生物科技有限公司;高脂饲料(普通饲料 78.8%、猪油 10%、蛋黄粉 10%、胆固醇 1%、胆酸钠 0.2%)购自成都达硕实验动物有限公司。

1.4 仪器

219266 型酶标仪(美国 Biotek Instruments 公司);JB-L5 型包埋机(武汉俊杰电子有限公司);RM2016 型病理切片机(上海徕卡仪器有限公司);CT520 型冷冻切片机(深圳市达科为生物技术股份有限公司);BX63 型正置显微镜(日本 Olympus 公司);16030929 型高通量快速匀浆仪(美国 MP Biomedicals 公司);041BR-50553 型电泳仪、720BR/01487 型凝胶成像系统仪(美国 Bio-Rad 公司)。

2 方法

2.1 桂花醇提物的制备

取适量桂花,参照课题组前期方法^[13]制备桂花 95%乙醇提取物,并采用高效液相色谱法测得其中主要成分占提取物干粉的质量分数分别为毛蕊花糖苷 30.03%、红景天苷 5.21%、异类叶升麻苷 0.99%、松果菊苷 0.27%。

2.2 细胞实验筛选桂花醇提物的调脂活性成分

2.2.1 MTT 法检测药物对 HepG2 细胞活力的影响
取对数生长期的 HepG2 细胞,以 1×10^4 个/孔接种于 96 孔板,每孔 100 μL,待细胞生长 24 h 后加入含不同浓度桂花醇提物(25、50、100、200、400 μg/mL)、毛蕊花糖苷(5、10、30、60、90 μg/mL)、红景天苷(5、10、20、40、80 μg/mL)、松果菊苷(5、10、20、40、80 μg/mL)、异类叶升麻苷(5、10、20、40、80 μg/mL)、辛伐他汀(5、10、20、40、80 μmol/L)的 DMEM 完全培养基,每组 6 个复孔,同时设置对照组(加入不含药物的培养基)和空白组(不接种细胞不给药)。培养 24 h 后,弃去培养液,每孔加入 100 μL MTT 溶液(0.5 mg/mL),避光孵育 4 h,弃上清,每孔加入 150 μL 二甲基亚砜,低速振荡 10 min,用酶标仪在 490 nm 处检测各孔的吸光度(A)值,计算细胞存活率。

$$\text{细胞存活率} = (A_{\text{给药}} - A_{\text{空白}}) / (A_{\text{对照}} - A_{\text{空白}})$$

2.2.2 HepG2 细胞脂质沉积模型细胞内 TG 水平的

检测 将对数生长期的 HepG2 细胞以 3×10^5 个/孔接种于 12 孔板上, 每孔 1 mL, 培养 24 h 后用 800 $\mu\text{mol/L}$ 油酸诱导建立脂质沉积模型, 造模同时加入桂花醇提物 (50、100、200 $\mu\text{g/mL}$)、红景天苷 (20、40、80 $\mu\text{g/mL}$)、辛伐他汀 (40 $\mu\text{mol/L}$)、毛蕊花糖苷 (30、60、90 $\mu\text{g/mL}$)、松果菊苷 (10、20、40 $\mu\text{g/mL}$)、异类叶升麻苷 (10、20、40 $\mu\text{g/mL}$), 继续培养 24 h。弃去培养基, 用胰酶消化后收集细胞悬液, 1 000 r/min 离心 10 min, 弃上清, 用 PBS 缓冲液 (pH 7.4) 清洗细胞 2 次, 加入 100 μL PBS 重悬后在冰水浴中超声破碎, 测定 TG 水平。

2.2.3 油红 O 染色观察脂滴生成 将对数生长期的 HepG2 细胞以 8×10^4 个/孔接种于 12 孔板上, 每孔 1 mL, 生长 24 h 后设置对照组、模型组、桂花醇提物 (50、100、200 $\mu\text{g/mL}$) 组、红景天苷 (20、40、80 $\mu\text{g/mL}$) 组、辛伐他汀 (40 $\mu\text{mol/L}$) 组。培养 24 h 后, 按照油红 O 染色试剂盒说明书染色, 于显微镜下观察并拍照。

2.3 桂花醇提物和红景天苷对高脂血症大鼠的作用与机制研究

2.3.1 分组、造模与给药 48 只雄性 SD 大鼠适应性喂养 1 周后, 按体质量随机分为对照组 ($n=8$) 和造模组 ($n=40$)。对照组给予普通饲料喂养, 造模组给予高脂饲料喂养。喂养 5 周后, 取眼眦静脉血, 检测空腹血清 TC 水平, 若造模组与对照组之间具有显著性差异, 则判定造模成功。将造模大鼠按体质量随机分为模型组、桂花醇提物组及红景天苷低、高剂量组和辛伐他汀组, 每组 8 只。桂花醇提物组的给药剂量参考课题组前期在高脂血症小鼠研究中的有效剂量, 通过体表面积系数等效换算为 810 mg/kg; 红景天苷低剂量组的给药剂量基于桂花醇提物中红景天苷的含量计算为 40 mg/kg, 并设置红景天苷高剂量组为 80 mg/kg; 辛伐他汀组根据人用剂量换算为 2.1 mg/kg。除对照组外, 其余各组大鼠仍给予高脂饲料喂养。各给药组 ig 相应药物, 对照组和模型组 ig 等体积的蒸馏水 (10 mL/kg), 1 次/d, 连续给药 5 周。

2.3.2 标本采集 末次给药后, 大鼠禁食不禁水 12 h, 称定质量, 取股动脉血, 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴 1 h 后 3 000 r/min 离心 15 min, 分离血清, 冻存备用。取肝脏和附睾脂肪组织, 附睾脂肪组织用 4% 多聚甲醛固定, 肝脏用生理盐水漂洗数次后用滤纸吸干并称定质量, 取 20 mg 肝脏左叶组织置于冻存管中, 液氮速冻后转

至 -80°C 保存, 其余部分冻存备用。

2.3.3 血清脂质水平检测 根据试剂盒说明书测定血清中 TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平。

2.3.4 肝脏指数及脂质水平测定 记录肝脏质量, 计算肝脏指数。称取适量肝脏, 加入 9 倍体积的无水乙醇, 匀浆, 2 500 r/min 离心 10 min, 收集上清, 根据试剂盒说明书测定肝脏匀浆中 TC、TG 水平。

肝脏指数 = 肝脏质量 / 体质量

2.3.5 油红 O 染色观察肝脏脂质沉积 取肝左叶组织修平整, 在组织周围滴上 OCT 包埋剂快速冷冻包埋, 切片, 并按试剂盒说明书依次进行油红 O 染色、60% 异丙醇分化、苏木素染色、1% 盐酸乙醇、氨水返蓝、水洗等操作, 封片后在显微镜下观察肝脏组织的脂质积累。

2.3.6 苏木素-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色观察附睾脂肪组织病理形态 用 4% 多聚甲醛固定附睾脂肪组织 24 h, 经梯度乙醇脱水、石蜡包埋后, 制成 3 μm 厚的切片, 脱蜡后进行 HE 染色、脱水、中性树脂封片, 于显微镜下观察其病理形态。

2.3.7 肝脏转录组测序与差异表达基因分析 取对照组、模型组、桂花醇提物组肝脏组织 20 mg, 用 Trizol 试剂提取总 RNA 检测 RNA 纯度、浓度和完整性。合格样品构建文库, 使用带 Oligo (DT) 的磁珠分离纯化 mRNA, 以片段化的 mRNA 为模板合成 cDNA, 经过末端修复、加 A 尾、连接测序接头及 PCR 扩增后获得文库, 采用 Illumina PE150 测序。对测序原始数据中的低质量序列进行过滤, 使用 HISAT2 软件将 RNA 序列比对到大鼠参考基因组, 通过 HTSeq 统计基因的 Reads Count 值, 使用 DESeq2 和 edegR 软件, 以 $P < 0.05$ 且差异倍数 (fold change, FC) > 1.5 为标准筛选差异表达基因, 并进行基因本体 (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。

2.3.8 分子对接验证 从 PDB 数据库中下载目标蛋白三维结构并保存为 pdb 格式文件, 使用 TCMSP 数据库下载红景天苷的二维分子结构, 利用 AutoDock Vina 1.1.2 软件将相关蛋白与红景天苷进行对接, 结合能 < -5 kcal/mol (1 kcal/mol = 4.182 kJ/mol) 表示结合效果优异, 使用 PLIP 软件将蛋白与小分子的对接情况进行可视化。

2.3.9 Western blotting 检测肝组织中细胞焦亡相关蛋白的表达 取 20 mg 肝脏组织, 加入 300 μL 裂

解液进行匀浆, 4 ℃、13 000 r/min 离心 15 min, 收集上清, BCA 法测定蛋白浓度。加入上样缓冲液, 混匀后于 100 ℃金属浴加热 10 min, 依次进行上样、电泳、转膜、封闭、孵育一抗、TBST 洗膜、孵育二抗、TBST 洗膜等操作, 使用凝胶成像仪曝光, 并使用 Image J 软件进行条带灰度值分析。

2.4 统计学分析

所有实验数据使用 SPSS 26.0 软件进行分析, 计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 数据符合正态分布和方差齐性, 组间比较采用单因素方差分析, 使用 GraphPad Prism 8.3.0 软件绘图。

3 结果

3.1 药物对 HepG2 细胞活力的影响

如图 1 所示, 与对照组比较, 桂花醇提物、毛蕊花糖苷、红景天苷、松果菊苷、异类叶升麻苷、辛伐他汀分别在 200 $\mu\text{g/mL}$ 、90 $\mu\text{g/mL}$ 、80 $\mu\text{g/mL}$ 、40 $\mu\text{g/mL}$ 、40 $\mu\text{g/mL}$ 、40 $\mu\text{mol/L}$ 及以下浓度时, HepG2 细胞存活率均在 90%以上, 因此选择 50、100、200 $\mu\text{g/mL}$ 的桂花醇提物, 30、60、90 $\mu\text{g/mL}$ 的毛蕊花糖苷, 20、40、80 $\mu\text{g/mL}$ 的红景天苷, 10、20、40 $\mu\text{g/mL}$ 的松果菊苷, 10、20、40 $\mu\text{g/mL}$ 的异类叶升麻苷, 40 $\mu\text{mol/L}$ 的辛伐他汀进行后续实验。

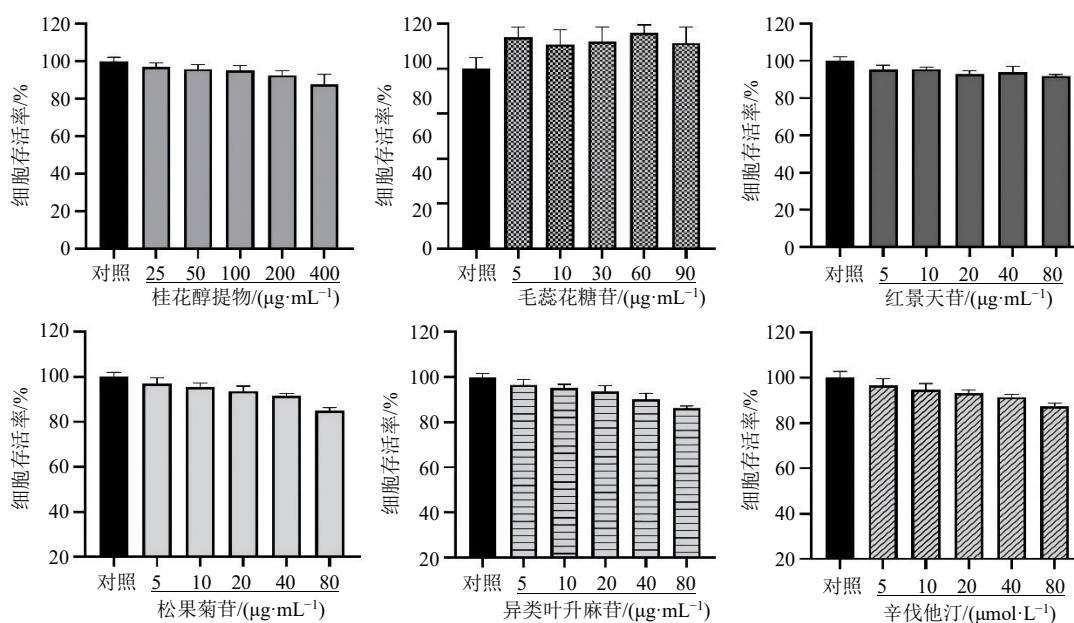


图 1 药物对 HepG2 细胞活力的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Fig. 1 Effects of drug on viability of HepG2 cells ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

3.2 药物对油酸诱导的 HepG2 细胞内 TG 水平的影响

如图 2 所示, 与对照组比较, 油酸诱导的 HepG2 细胞内 TG 水平显著升高 ($P < 0.001$); 经桂花醇提物和红景天苷干预后, 细胞内 TG 水平呈剂量相关性降低, 其中 100、200 $\mu\text{g/mL}$ 桂花醇提物和 40、80 $\mu\text{g/mL}$ 红景天苷具有显著性差异 ($P < 0.05$ 、0.01、0.001), 且桂花醇提物的作用强于红景天苷, 而毛蕊花糖苷、松果菊苷、异类叶升麻苷对细胞内 TG 水平无明显降低作用, 提示红景天苷可能是桂花发挥调脂作用的主要活性成分之一。

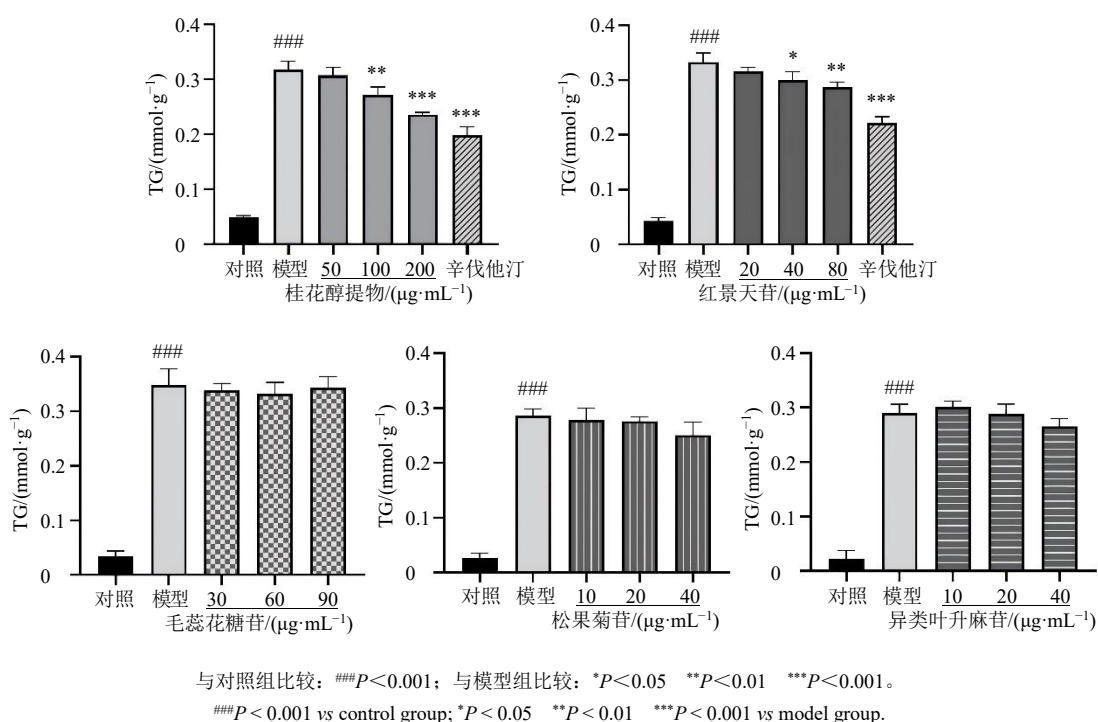
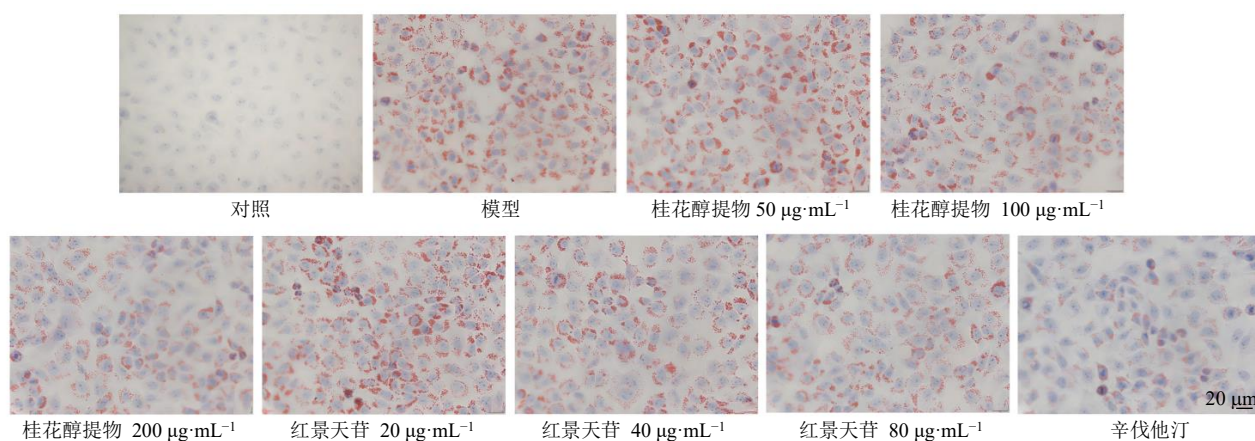
3.3 桂花醇提物和红景天苷对 HepG2 细胞脂质沉积的影响

如图 3 和表 1 所示, 与对照组比较, 模型组细

胞核周围有大量脂滴聚集, 被染为橘红色, 脂滴相对含量显著升高 ($P < 0.001$); 与模型组比较, 各给药组细胞内脂滴变小、数量减少、染色变浅, 脂滴相对含量显著降低 ($P < 0.01$ 、0.001), 且呈剂量相关性。

3.4 桂花醇提物和红景天苷对高脂血症大鼠血清脂质水平的影响

如表 2 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 ($P < 0.001$), HDL-C 水平显著降低 ($P < 0.01$), 表明高脂血症大鼠造模成功; 与模型组比较, 各给药组血清中 TC、TG 和 LDL-C 水平均显著降低 ($P < 0.01$ 、0.001), HDL-C 水平显著升高 ($P < 0.001$), 其中红景天苷低剂量组与桂花醇提物组的药效相近。

图2 药物对油酸诱导的 HepG2 细胞 TG 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)Fig. 2 Effects of drug on TG level in HepG2 cells induced by oleic acid ($\bar{x} \pm s, n = 3$)图3 桂花醇提物和红景天苷对 HepG2 细胞脂质沉积的影响 ($\times 400$)Fig. 3 Effects of *O. fragrans* ethanol extract and salidroside on lipid deposition in HepG2 cells ($\times 400$)表1 各组细胞脂滴相对含量 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)Table 1 Relative content of cellular lipid droplets in each group ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	浓度	脂滴相对含量/%	组别	浓度	脂滴相对含量/%
对照	—	0.00 ± 0.00	红景天苷	20 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	34.25 ± 2.52
模型	—	32.79 ± 1.12###		40 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	26.75 ± 2.37**
桂花醇提物	50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	34.28 ± 1.31		80 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	18.85 ± 0.36***
	100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	23.93 ± 0.92***	辛伐他汀	40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	7.32 ± 2.16***
	200 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	16.98 ± 1.66***			

与对照组比较: ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$, 表2、3、6同。## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$ vs control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs model group, same as below tables 2, 3, 6.

表 2 桂花醇提物和红景天苷对高脂血症大鼠血清脂质水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)
对照	—	2.54 ± 0.17	0.49 ± 0.10	0.52 ± 0.08	1.33 ± 0.11
模型	—	3.32 ± 0.16 ^{###}	1.10 ± 0.10 ^{###}	0.99 ± 0.19 ^{###}	0.90 ± 0.06 ^{##}
桂花醇提物	810	2.86 ± 0.14 ^{**}	0.78 ± 0.08 ^{**}	0.65 ± 0.06 ^{**}	1.66 ± 0.22 ^{***}
红景天苷	40	2.84 ± 0.23 ^{**}	0.71 ± 0.11 ^{***}	0.67 ± 0.14 ^{**}	1.76 ± 0.21 ^{***}
	80	2.78 ± 0.14 ^{***}	0.70 ± 0.15 ^{***}	0.61 ± 0.06 ^{***}	1.77 ± 0.10 ^{***}
辛伐他汀	2.1	2.70 ± 0.15 ^{***}	0.70 ± 0.17 ^{***}	0.69 ± 0.08 ^{**}	2.03 ± 0.21 ^{***}

3.5 桂花醇提物和红景天苷对高脂血症大鼠肝脏脂质蓄积的影响

如图 4 所示, 对照组大鼠肝细胞内未见红色脂滴; 与对照组比较, 模型组大鼠肝细胞胞质内可见弥漫性分布的红色脂滴, 表现出严重脂质蓄积; 与模型组比较, 各给药组肝细胞内的脂滴染色均不同程度变浅, 表明脂质蓄积得到改善。如表 3 所示, 与对照组比较, 模型组大鼠肝脏指数和肝脏 TC、TG 水平显著升高 ($P < 0.001$)。与模型组相比, 各

给药组肝脏指数和肝脏 TC、TG 水平均不同程度降低 ($P < 0.05$ 、0.01、0.001)。

3.6 桂花醇提物和红景天苷对高脂血症大鼠附睾脂肪组织病理形态的影响

如图 5 所示, 对照组大鼠附睾脂肪组织细胞排列紧密、形态规则、大小相近; 与对照组比较, 模型组细胞直径增加, 细胞形态不规则, 排列较为松散; 与模型组比较, 各给药组的细胞直径减小, 大小相对均一。

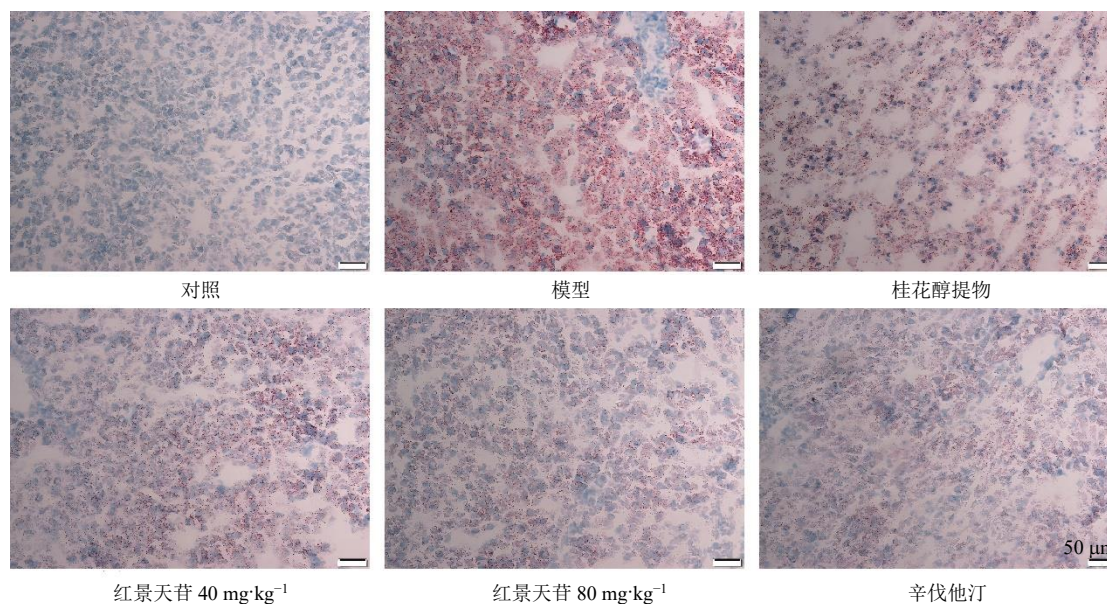


图 4 桂花醇提物和红景天苷对高脂血症大鼠肝脏脂质沉积的影响 (×200)

Fig. 4 Effects of *O. fragrans* ethanol extract and salidroside on hepatic lipid deposition in hyperlipidemia rats (×200)

表 3 桂花醇提物和红景天苷对高脂血症大鼠肝脏指数及 TC、TG 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	肝脏指数/%	TC/(mmol·g ⁻¹)	TG/(mmol·g ⁻¹)
对照	—	2.04 ± 0.06	0.036 5 ± 0.002 8	0.009 3 ± 0.001 2
模型	—	2.50 ± 0.18 ^{###}	0.053 5 ± 0.004 1 ^{###}	0.020 4 ± 0.002 2 ^{###}
桂花醇提物	810	2.23 ± 0.06 [*]	0.041 1 ± 0.003 1 ^{***}	0.010 0 ± 0.001 7 ^{***}
红景天苷	40	2.22 ± 0.09 [*]	0.041 5 ± 0.001 8 ^{***}	0.014 9 ± 0.002 5 ^{**}
	80	2.19 ± 0.15 ^{**}	0.040 8 ± 0.002 7 ^{***}	0.013 7 ± 0.001 9 ^{**}
辛伐他汀	2.1	2.19 ± 0.10 ^{**}	0.037 0 ± 0.001 8 ^{***}	0.010 0 ± 0.002 7 ^{***}

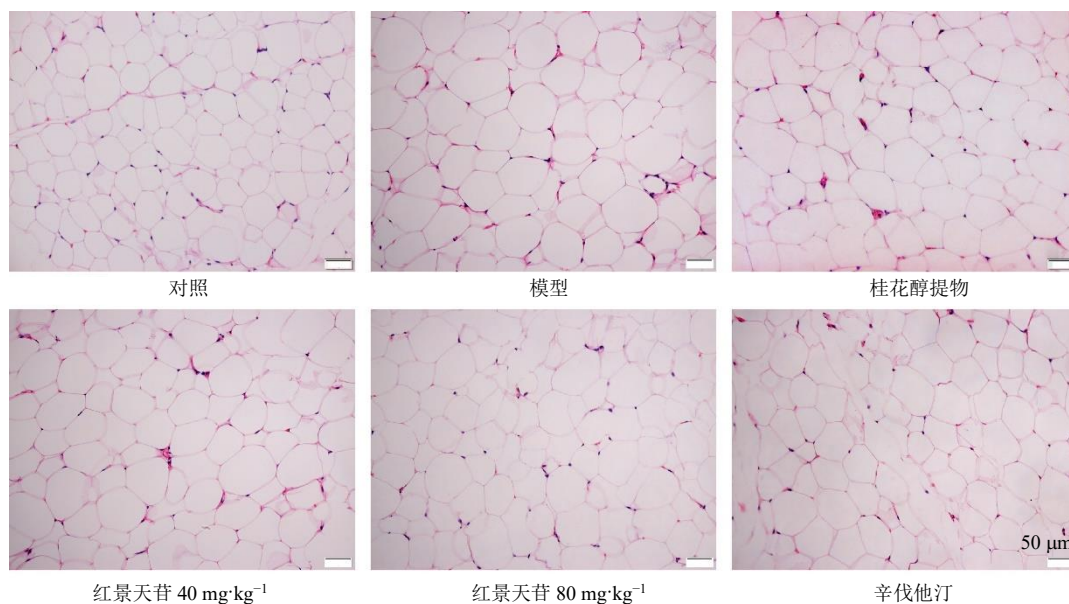


图 5 桂花醇提取物和红景天苷对高脂血症大鼠附睾脂肪组织病理形态的影响 (×200)

Fig. 5 Effects of *O. fragrans* ethanol extract and salidroside on histopathological morphology of epididymal adipose tissue in hyperlipidemic rats (× 200)

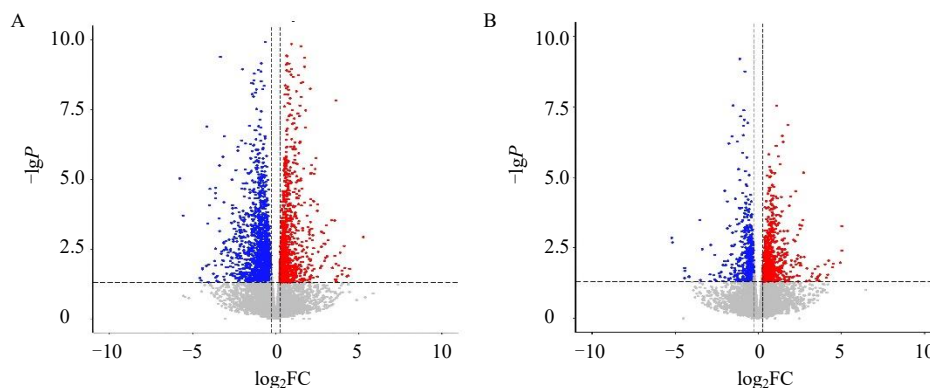
3.7 大鼠肝脏组织差异表达基因分析

以 $P < 0.05$ 且 $FC > 1.5$ 的标准筛选组间样本差异表达的基因, 如图 6 所示, 模型组与对照组之间共有 2 815 个差异表达基因, 其中, 上调基因 1 236 个, 下调基因 1 579 个; 桂花醇提取物组与模型组之间共有 1 288 个差异表达基因, 其中, 上调基因 737 个, 下调基因 551 个。上述比较中, 3 组有 688 个共有基因, 提示这些基因可能与桂花醇提取物调节血脂异常作用直接相关。差异表达基因的聚类分析如图 7 所示, 结果显示大量基因的表达丰度在不同组间呈现出显著差异, 表明桂花醇提取物能够影响部分

基因的表达。

3.8 大鼠肝脏组织差异表达基因的功能富集分析

对筛选出的差异表达基因进行 GO 和 KEGG 功能富集分析, 选取 $P < 0.05$ 且基因数排名靠前的条目作图。如图 8、9 所示, 对照组、桂花醇提取物组与模型组之间差异表达基因的 GO 功能共同富集在脂肪酸代谢过程、免疫效应过程的调控、脂质代谢过程的调控、炎症反应的调控等。KEGG 通路共同富集在胆固醇代谢、流体剪切应力与动脉粥样硬化、脂质与动脉粥样硬化、过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)



蓝色表示下调, 红色表示上调。

Blue indicates a downward adjustment; red indicates an upward adjustment.

图 6 模型组与对照组 (A)、桂花醇提取物组与模型组 (B) 差异表达基因的火山图

Fig. 6 Volcano maps of differentially expressed genes between model group and control group (A), *O. fragrans* ethanol extract group and model group (B)

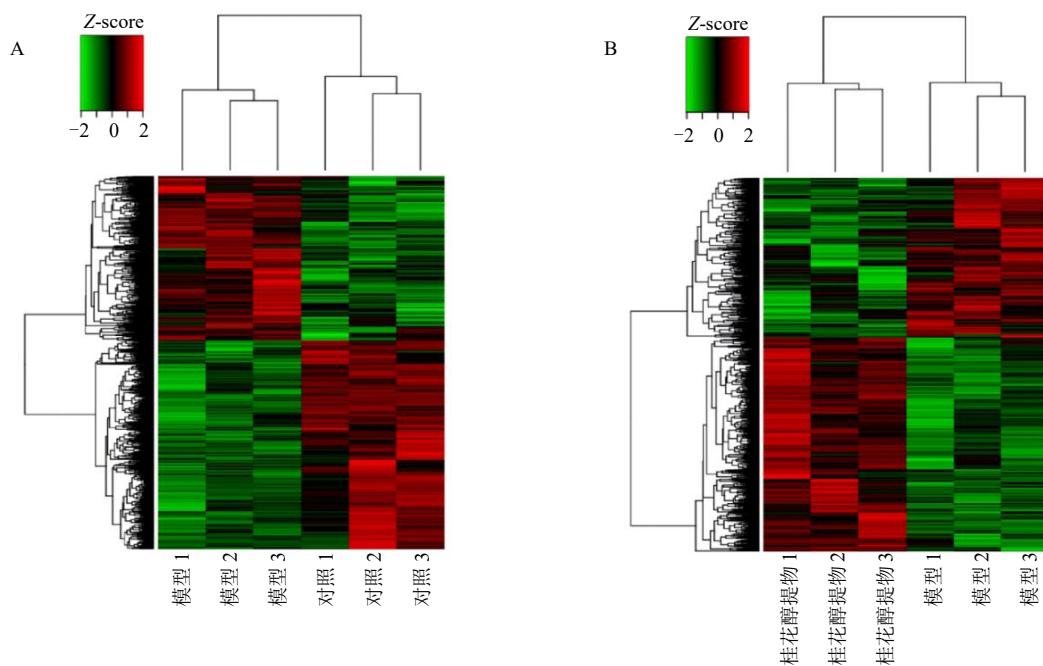


图 7 模型组与对照组 (A)、桂花醇提取物组与模型组 (B) 差异表达基因的聚类图

Fig. 7 Clustering of differentially expressed genes between model group and control group (A), *O. fragrans* ethanol extract group and model group (B)

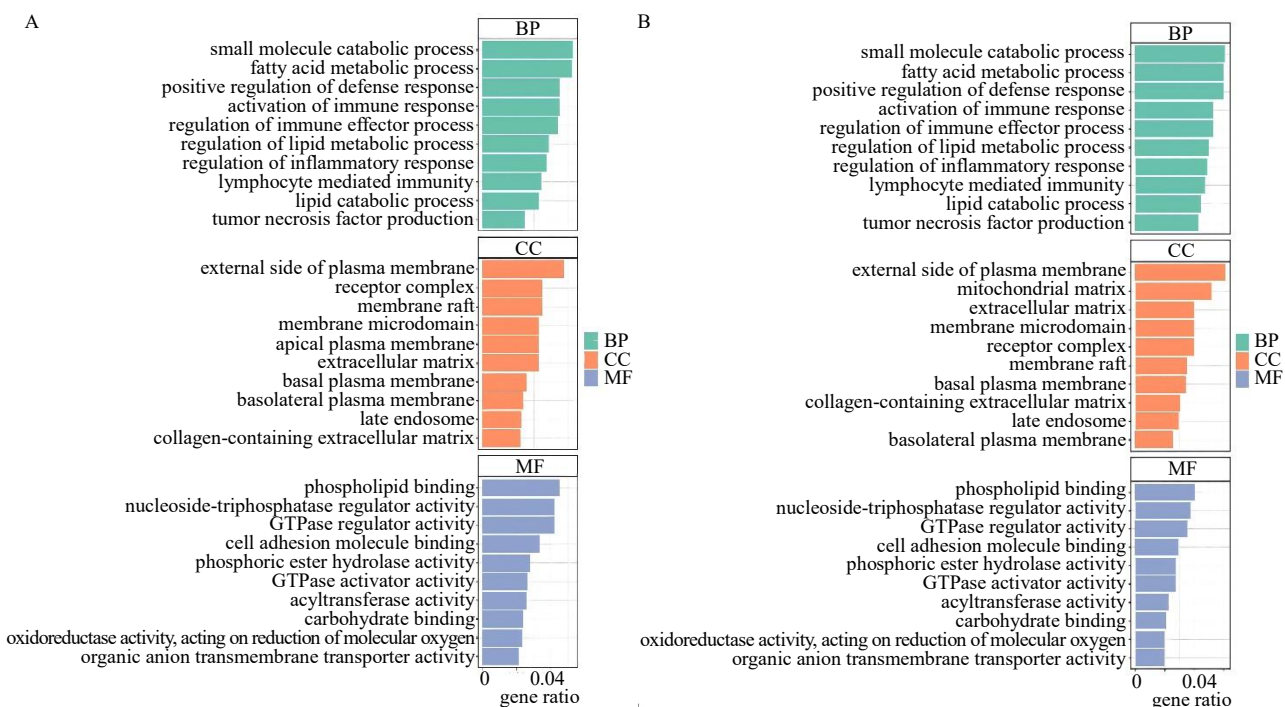


图 8 模型组与对照组 (A)、桂花醇提取物组与模型组 (B) 差异表达基因的 GO 功能富集分析

Fig. 8 GO functional enrichment analysis of differentially expressed genes between model group and control group (A) and between *O. fragrans* ethanol extract group and the model group (B)

信号通路、核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路、NOD 样受体信号通路等。如表 4 所示, GO 和 KEGG 富集分析共同涉及的基因包括三磷酸腺苷结合盒亚家族 G 成员 5 (adenosine triphosphate-

binding cassette sub-family G member 5, *Abcg5*)、*Abcg8*、血管生成素样蛋白 4 (angiopoietin-like protein 4, *Angptl4*)、固醇调节元件结合转录因子 1 (sterol regulatory element binding transcription factor

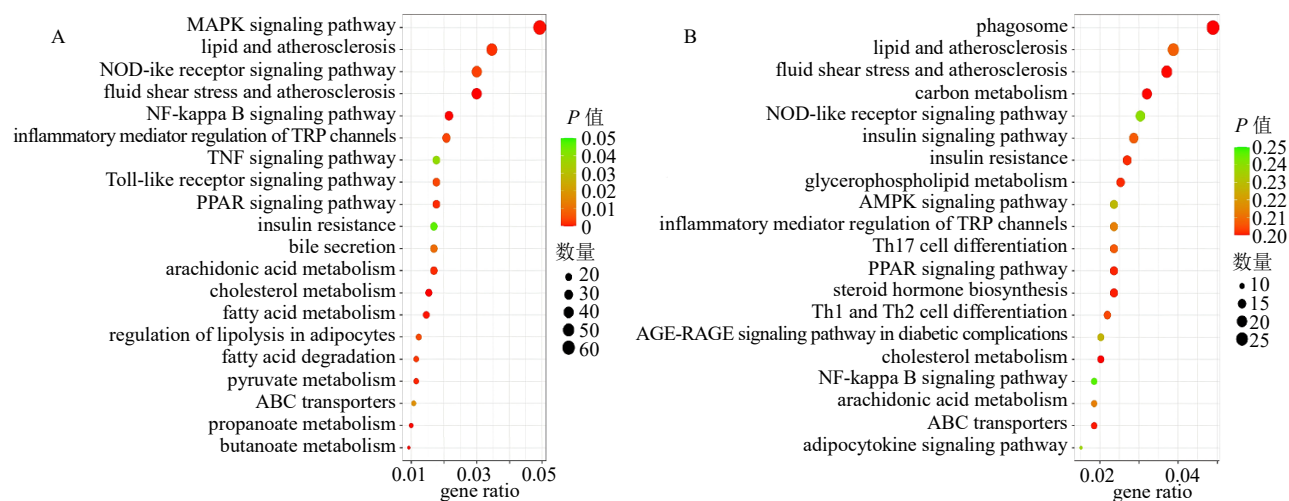


图9 模型组与对照组 (A)、桂花醇提物组与模型组 (B) 差异表达基因的 KEGG 通路富集分析

Fig. 9 KEGG pathway enrichment analysis of differentially expressed genes between model group and control group (A) and between *O. fragrans* ethanol extract group and model group (B)

表4 GO 和 KEGG 富集分析共有差异表达基因

Table 4 Shared differentially expressed genes enriched in GO and KEGG analyses

功能	基因	模型vs对照		桂花醇提物vs模型	
		log ₂ FC	P值	log ₂ FC	P值
脂代谢调节	<i>Abcg5</i>	-0.63	0.038 8	0.75	0.002 9
	<i>Abcg8</i>	-1.85	0.000 0	1.49	0.000 0
	<i>Angptl4</i>	1.57	0.000 0	-0.49	0.038 5
	<i>Angptl8</i>	0.69	0.008 9	-0.65	0.013 8
	<i>Apoa5</i>	-0.62	0.000 0	0.27	0.005 4
	<i>Cpt1a</i>	-0.58	0.001 6	0.62	0.000 3
	<i>Cyp7a1</i>	-2.74	0.002 6	0.88	0.001 6
	<i>Abcg1</i>	-1.34	0.000 0	0.88	0.000 4
	<i>Srebf1</i>	1.69	0.000 0	-0.73	0.001 1
	<i>Cyp2c13</i>	-0.57	0.000 0	0.53	0.004 8
胰岛素信号调节	<i>Irs2</i>	-1.16	0.000 0	0.53	0.006 9
	<i>Socs3</i>	0.97	0.012 5	-1.30	0.000 0
	<i>Trib3</i>	1.81	0.000 0	-0.82	0.030 4
炎症与免疫应答	<i>Il1a</i>	1.02	0.000 0	-0.49	0.048 6
	<i>Vcam1</i>	0.48	0.044 8	-0.70	0.000 4
	<i>Rac2</i>	1.04	0.000 0	-0.60	0.000 3
	<i>Ly96</i>	0.85	0.025 7	-0.83	0.027 4
	<i>Tlr2</i>	1.58	0.000 0	-1.08	0.006 5
	<i>Nlrp3</i>	1.04	0.000 1	-0.67	0.016 4
	<i>Casp1</i>	0.92	0.005 1	-0.66	0.024 3
	<i>Cd14</i>	0.64	0.033 6	-0.54	0.010 8
	<i>Cd40</i>	1.15	0.036 3	-1.16	0.036 1
	<i>Gbp5</i>	1.12	0.000 9	-0.71	0.018 1
	<i>Pla2g4a</i>	1.23	0.000 0	-0.79	0.012 1
	<i>Xbp1</i>	0.91	0.000 0	-0.61	0.012 4
	<i>Cyba</i>	0.87	0.000 4	-0.58	0.003 7
	<i>Cybb</i>	0.80	0.001 8	-0.88	0.000 8
	<i>Ncf1</i>	0.86	0.003 2	-0.70	0.003 2
氧化应激	<i>Camk2d</i>	1.07	0.001 2	-0.76	0.029 3
	<i>Pik3cd</i>	0.70	0.000 8	-0.53	0.003 6
	<i>Pik3r1</i>	1.05	0.000 0	-0.41	0.016 6
	<i>Plcb2</i>	0.87	0.002 0	-0.55	0.025 6
	<i>Ppp1ca</i>	0.32	0.016 5	-0.31	0.028 7
信号转导	<i>Prkcb</i>	0.65	0.009 4	-0.61	0.019 3
	<i>Mef2c</i>	1.20	0.032 2	-1.23	0.023 5
	<i>Ptgs1</i>	0.88	0.000 3	-0.53	0.014 7
其他					

1, *Srebf1*)、白细胞分化抗原 14 (cluster of differentiation 14, *Cd14*)、*Cd40*、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1 (cystein-aspartate protease 1, *Casp1*)、*Nlrp3*、鸟苷酸结合蛋白 5 (guanylate-binding protein 5, *Gbp5*) 等。其中, 参与脂质代谢、炎症反应调控的经典基因如 *Srebf1*、*Casp1*、*Nlrp3* 在模型组上调, 肉碱棕榈酰转移酶 1A (carnitine palmitoyltransferase 1A, *Cpt1a*) 在模型组下调; 桂花醇提取物干预后以上基因表达均向相反趋势调节。*Srebf1* 是脂质和胆固醇合成的关键转录因子, *Cpt1a* 是脂肪酸 β -氧化的限速酶^[14], *NLRP3* 激活后会形成炎症小体, 进而通过 *Caspase-1* 介导 IL-1 β 活化, 并诱导炎症细胞焦亡^[15]。研究表明, *NLRP3* 和 *Caspase-1* 在高脂血症大鼠的肝组织中高表达^[16], *Caspase-1* 的激活会诱导固醇调节元件结合蛋白 (sterol regulatory element-binding proteins, *SREBPs*) 过度表达, 进而加剧脂代谢紊乱^[17]。课题组前期研究发现桂花醇提取物可通过调控 *PPAR α* 、*SREBP-1c*、*CPT1A* 等蛋白及其对应基因的表达水平纠正高脂血症小鼠的脂代谢紊乱, 但其能否抑制 *NLRP3*/*Caspase-1*/IL-1 β 通路介导的细胞焦亡有待进一步研究。

3.9 分子对接技术预测红景天苷与焦亡相关蛋白的亲和力

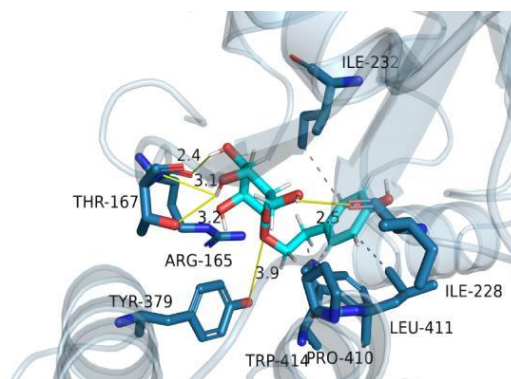
利用 AutoDock Vina 软件将 *NLRP3*/*Caspase-1*/IL-1 β 通路相关的 6 种蛋白 (*NLRP3*、*Caspase-1*、*GSDMD*、IL-6、IL-1 β 、IL-18) 与桂花活性成分红景天苷进行对接, 自由结合能见表 5。结果显示, 红景天苷与各蛋白的结合能均小于 -5 kcal/mol, 表明红景天苷与各蛋白均具有较高的亲和力, 提示红景天苷具有调控焦亡信号通路的潜在作用。其中 *NLRP3* 蛋白与红景天苷相互作用最强, 将其对接情况进行可视化, 如图 10 所示, 红景天苷和 *NLRP3* 蛋白的结合主要依赖于氢键和疏水相互作用。

表 5 红景天苷与焦亡相关蛋白的自由结合能

Table 5 Free energy of salidroside binding to pyroptosis related proteins

蛋白	结合能/(kcal·mol ⁻¹)
<i>NLRP3</i>	-8.48
<i>Caspase-1</i>	-5.32
<i>GSDMD</i>	-6.48
IL-6	-5.75
IL-1 β	-5.40
IL-18	-6.38

1 kcal·mol⁻¹ = 4.182 kJ·mol⁻¹.



青色为配体, 蓝色为氨基酸残基, 黄色实线为氢键, 灰色虚线为疏水作用。

Cyan represents ligands, blue denotes amino acid residues, yellow solid lines indicate hydrogen bonds, and gray dashed lines represent hydrophobic interactions.

图 10 红景天苷与 *NLRP3* 对接的 3D 模式结构

Fig. 10 3D mode structure diagram of salidroside docking with *NLRP3*

3.10 红景天苷对高脂血症大鼠肝组织焦亡相关蛋白表达的影响

如图 11 和表 6 所示, 与对照组比较, 模型组大鼠肝组织 *NLRP3*、cleaved *Caspase-1*、*GSDMD-N*、IL-1 β 、IL-6、IL-18 蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.001$); 与模型组比较, 除红景天苷低剂量组大鼠肝组织 cleaved *Caspase-1* 表达外, 其余各组的相关蛋白表达水平均显著降低 ($P < 0.05$ 、0.01、0.001)。

4 讨论

高脂血症作为动脉粥样硬化及相关心血管疾病的重要危险因素, 其早期防治已受到广泛关注^[18]。随

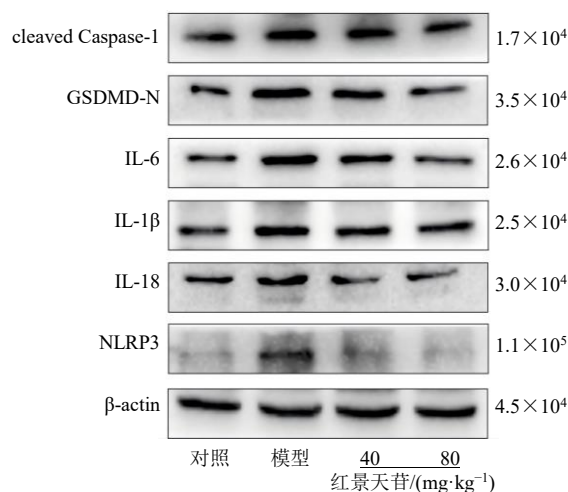


图 11 各组大鼠肝组织 *NLRP3*/*Caspase-1*/IL-1 β 信号通路相关蛋白条带

Fig. 11 Bands of protein related to *NLRP3*/*Caspase-1*/IL-1 β signaling pathway in liver tissues of rats in each group

表 6 各组大鼠肝组织中 NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 通路相关蛋白表达水平 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)Table 6 Expression levels of proteins associated with NLRP3/Caspase-1/IL-1 β signaling pathway in liver tissues of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	NLRP3/ β -actin	cleaved Caspase-1/ β -actin	GSDMD-N/ β -actin	IL-1 β / β -actin	IL-18/ β -actin	IL-6/ β -actin
对照	—	1.00 $\pm$ 0.03	1.00 $\pm$ 0.21	1.00 $\pm$ 0.10	1.00 $\pm$ 0.08	1.00 $\pm$ 0.09	1.00 $\pm$ 0.08
模型	—	2.37 $\pm$ 0.05 ^{###}	2.17 $\pm$ 0.07 ^{###}	1.87 $\pm$ 0.06 ^{###}	1.58 $\pm$ 0.08 ^{###}	1.77 $\pm$ 0.08 ^{###}	1.65 $\pm$ 0.10 ^{###}
红景天苷	40	1.53 $\pm$ 0.12 ^{***}	2.05 $\pm$ 0.17	1.38 $\pm$ 0.14 ^{**}	1.22 $\pm$ 0.04 ^{**}	1.39 $\pm$ 0.19 [*]	1.28 $\pm$ 0.13 [*]
	80	0.89 $\pm$ 0.21 ^{***}	1.28 $\pm$ 0.02 ^{***}	1.22 $\pm$ 0.06 ^{***}	1.10 $\pm$ 0.06 ^{***}	1.22 $\pm$ 0.13 ^{**}	1.09 $\pm$ 0.12 ^{**}

着中药药理学的不断深入,越来越多的证据表明中药可通过调节脂质代谢、抑制炎症等多途径改善高脂血症,且安全性较高^[19-20]。桂花是一种药食同源植物,研究表明桂花黄酮提取物能激活腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)信号通路以抑制脂肪生成,并降低成熟脂肪细胞内的活性氧水平^[21]。桂花甲醇提取物能抑制 HepG2 细胞中 IL-1 β 、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)的 mRNA 表达量以及油酸诱导的脂质积累^[22]。课题组前期研究发现桂花乙醇提取物可通过抑制脂质合成有效改善高脂血症小鼠的脂代谢紊乱^[11-12],本研究在此基础上进一步探究其主要活性成分与多途径的作用机制。

细胞实验结果显示桂花及其成分红景天苷能显著降低油酸诱导的脂质积累,而毛蕊花糖苷、松果菊苷、异类叶升麻苷未表现出明显改善作用,提示红景天苷可能是桂花醇提物中发挥调脂作用的关键活性成分。值得注意的是,文献报道显示,200 μ mol/L 的松果菊苷可减轻 150 μ mol/L 油酸和 75 μ mol/L 棕榈酸诱导的 HepG2 细胞的脂滴蓄积^[23],50 μ mol/L 的毛蕊花糖苷对 100 μ mol/L 棕榈酸诱导的 HepG2 细胞脂质沉积具有改善作用^[24],本研究未观察到上述成分的调脂效果,分析其原因可能与造模条件不同有关,不同脂肪酸类型、浓度及组合方式可导致细胞脂质蓄积程度不同。红景天苷近年来被广泛研究其在抗炎、抗氧化、神经保护等方面的药理活性^[25],可通过抑制沉默信息调节因子 1(silent information regulator 1, SIRT1)-NF- κ B 通路和 NLRP3 炎症小体缓解脂多糖诱导的肝损伤和炎症^[26],但其对高脂血症模型动物的调脂作用与机制尚未明确,本研究采用体内实验证实了红景天苷对高脂血症大鼠具有调脂作用,同时提示其可能是桂花的主要调脂活性成分。

研究表明,高脂血症的发病机制与炎症密切相关^[27],肝脏在维持全身脂质平衡方面起着至关重要的作用,长期的高脂血症可引起肝脏脂肪过度积累^[28],进而诱导脂毒性和促炎因子释放^[29]。本研究通过肝脏转录组测序分析,发现桂花醇提物治疗高脂血症的潜在分子机制主要与调节 *Srebf1*、*Cpt1a*、*Casp1*、*Nlrp3* 等基因表达有关,提示桂花醇提物可能通过调控脂质代谢过程和炎症反应改善高脂血症。基于课题组前期已经验证了桂花醇提物可在蛋白和基因水平上促进 AMPK、PPAR α 、CPT1A 并抑制 SREBP-1c、脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS)、乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)的表达,从而调控高脂小鼠的脂质合成和分解代谢^[11],故本研究进一步验证其活性成分红景天苷能否调节炎症反应改善脂质代谢紊乱的调脂作用机制。

炎症小体是免疫系统中的关键组成部分,在引发炎症反应中起着重要作用^[6]。NLRP3 炎症小体是研究最广泛的炎症小体,由 NLRP3、含有 Caspase 募集结构域的细胞凋亡相关斑点样蛋白和 Caspase-1 组成,参与多种疾病的病理过程^[30]。细胞焦亡是一种由 NLRP3 介导的促炎程序性细胞死亡形式,特征为膜孔形成、细胞肿胀、促炎细胞因子释放^[31],研究表明其广泛存在于高脂血症相关的肝脏疾病中^[32-33]。NLRP3 炎症小体可被高脂环境诱发的多种细胞应激信号激活,促使 pro-Caspase-1 自我剪切与活化,活性的 Caspase-1 一方面可裂解 GSDMD 诱发细胞焦亡,另一方面可诱导 IL-1 β 和 IL-18 等促炎因子的成熟和释放^[34],加剧炎症并破坏脂质代谢^[35]。本研究采用分子对接技术评价发现红景天苷与 NLRP3、Caspase-1、GSDMD-N、IL-18、IL-1 β 、IL-6 均具有较高的亲和力。Western blotting 结果进一步证实,红景天苷干预后模型大鼠肝脏中 NLRP3、GSDMD-N、IL-1 β 等蛋白表达水平均显著下调,表明红景天苷可抑制 NLRP3/Caspase-1/IL-1 β

信号通路,从而缓解肝脏细胞炎症反应,改善脂质代谢紊乱。

综上,桂花醇提物和红景天苷可减少油酸诱导的 HepG2 细胞的脂质积累,并调节高脂血症大鼠的血脂异常,减少肝脏脂质蓄积,抑制脂肪细胞肥大,其作用机制可能与抑制 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡有关,且红景天苷可能是桂花抗炎调脂的主要活性成分之一。然而,桂花所含化学成分丰富,其调脂功效可能源于多成分、多靶点的协同作用,尚需进一步采用质谱分析技术明确其复杂的活性成分,结合网络药理学、分子对接、多组学等现代技术深入探究这些成分之间如何分工合作调节血脂代谢紊乱,以期为后续桂花用于防治高脂血症候选药物的研发提供科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] El-Tantawy W H, Temraz A. Natural products for controlling hyperlipidemia: Review [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2019, 125(2): 128-135.
- [2] Zhao H W, Wang Y, Li Y Q, *et al.* Research advances in current drugs targeting hyperlipidemia (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2025, 32(4): 1-17.
- [3] 王增武,郭远林. 中国血脂管理指南(基层版 2024 年) [J]. 中国循环杂志, 2024, 39(04): 313-321.
- [4] Hu H M, Wang S W, Chen C. Pathophysiological role and potential drug target of NLRP3 inflammasome in the metabolic disorders [J]. *Cell Signal*, 2024, 122: 111320.
- [5] Sukhorukov V N, Orekhov A N. Molecular aspects of inflammation and lipid metabolism in health and disease: The role of the mitochondria [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(12): 6299.
- [6] Ding P, Song Y M, Yang Y, *et al.* NLRP3 inflammasome and pyroptosis in cardiovascular diseases and exercise intervention [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1368835.
- [7] Ramachandran R, Manan A, Kim J, *et al.* NLRP3 inflammasome: A key player in the pathogenesis of life-style disorders [J]. *Exp Mol Med*, 2024, 56(7): 1488-1500.
- [8] Zou J, Yan C Y, Wan J B. Red yeast rice ameliorates non-alcoholic fatty liver disease through inhibiting lipid synthesis and NF- κ B/NLRP3 inflammasome-mediated hepatic inflammation in mice [J]. *Chin Med*, 2022, 17(1): 17.
- [9] 托力木吉·孟克其其格,吴斌,赵明芬. 中医药诊治高脂血症的研究进展 [J]. 新疆中医药, 2023, 41(5): 134-137.
- [10] Wang B J, Luan F, Bao Y W, *et al.* Traditional uses, phytochemical constituents and pharmacological properties of *Osmanthus fragrans*: A review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 293: 115273.
- [11] 黄飞翔. 桂花醇提物对高脂血症小鼠血脂代谢紊乱的作用评价 [D]. 成都: 成都医学院, 2025.
- [12] 胡月,黄飞翔,樊炳,等. 桂花乙醇提取物对高脂血症小鼠血脂异常与肠道菌群紊乱的改善作用 [J]. 食品工业科技, 2026, 47(3): 403-411.
- [13] 程芳,张杰,胡加成,等. 基于网络药理学与动物实验探究桂花醇提物对慢性脑缺血神经损伤的保护作用及机制 [J]. 中草药, 2023, 54(16): 5233-5243.
- [14] Parafati M, La Russa D, Lascala A, *et al.* Dramatic suppression of lipogenesis and NO increase in beta-oxidation gene expression are among the key effects of bergamot flavonoids in fatty liver disease [J]. *Antioxidants*, 2024, 13(7): 766.
- [15] Mangan M S J, Olhava E J, Roush W R, *et al.* Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(8): 588-606.
- [16] 于宁,宋囡,贾连群,等. 人参皂苷 Rb₁ 对高脂血症大鼠肝脏细胞焦亡的影响及其可能机制 [J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(7): 1283-1288.
- [17] Zhao X J, Yang Y Z, Zheng Y J, *et al.* Magnesium isoglycyrrhizinate blocks fructose-induced hepatic NF- κ B/NLRP3 inflammasome activation and lipid metabolism disorder [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 809: 141-150.
- [18] Bułdak Ł, Marek B, Kajdaniuk D, *et al.* Endocrine diseases as causes of secondary hyperlipidemia [J]. *Endokrynologia Polska*, 2019, 70(6): 511-519.
- [19] 刘迪,刘阳,郝珍飞,等. 中药单体有效成分治疗高脂血症的研究进展 [J]. 中国处方药, 2023, 21(4): 177-180.
- [20] 裴帅,曹宁宁,李晓璇,等. 中药干预高脂血症相关信号通路的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(1): 177-185.
- [21] Yang Z Y, Lu Y X, Li T T, *et al.* *Osmanthus fragrans* flavonoid extract inhibits adipogenesis and induces beiging in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Foods*, 2024, 13(12): 1894.
- [22] Tsai P J, Chang M L, Hsin C M, *et al.* Antilipotoxicity activity of *Osmanthus fragrans* and *Chrysanthemum morifolium* flower extracts in hepatocytes and renal glomerular mesangial cells [J]. *Mediat Inflamm*, 2017, 2017: 4856095.
- [23] Yan Y M, Yang N X, Qin F L, *et al.* Echinacoside alleviates metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease by inhibiting ferroptosis via Nrf2/HMOX1 pathway [J].

- Biomedicines*, 2024, 12(12): 2728.
- [24] 伊力亚斯·艾萨, 木塔力甫·艾买提, 任丽君, 等. 肉苁蓉活性成分毛蕊花糖苷通过诱导自噬对 NAFLD 的作用研究 [J]. 现代医药卫生, 2025, 41(3): 577-583.
- [25] 王笑妍, 李玫, 沈志纲, 等. 红景天苷药理作用研究进展 [J]. 中成药, 2022, 44(12): 3932-3935.
- [26] Meng J, Li Y, Sun F, *et al.* Salidroside alleviates LPS-induced liver injury and inflammation through SIRT1-NF- κ B pathway and NLRP3 inflammasome [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2024, 27(3): 297-303.
- [27] 王小刚, 赵娴, 李悦, 等. 高脂血症发病机制及治疗研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(12): 196-200.
- [28] Zhang Q, Fan X Y, Guo W L, *et al.* The protective mechanisms of macroalgae *Laminaria japonica* consumption against lipid metabolism disorders in high-fat diet-induced hyperlipidemic rats [J]. *Food Funct*, 2020, 11(4): 3256-3270.
- [29] 鄧果果, 穆杰, 邵冰杰, 等. 脂毒性在非酒精性脂肪性肝炎中的作用机制 [J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(7): 1681-1686.
- [30] Meyers A K, Zhu X W. The NLRP3 inflammasome: Metabolic regulation and contribution to inflammaging [J]. *Cells*, 2020, 9(8): 1808.
- [31] Zeng C, Wang R Q, Tan H M. Role of pyroptosis in cardiovascular diseases and its therapeutic implications [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(7): 1345-1357.
- [32] Wang F, Yao W, Yu D X, *et al.* Protective role of thymoquinone in hyperlipidemia-induced liver injury in LDLR^{-/-} mice [J]. *BMC Gastroenterol*, 2023, 23(1): 276.
- [33] Yao Q Y, Liu J, Cui Q, *et al.* CCN1/integrin $\alpha 5 \beta 1$ instigates free fatty acid-induced hepatocyte lipid accumulation and pyroptosis through NLRP3 inflammasome activation [J]. *Nutrients*, 2022, 14(18): 3871.
- [34] Yu L L, Hong W, Lu S, *et al.* The NLRP3 inflammasome in non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: Therapeutic targets and treatment [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 780496.
- [35] Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, *et al.* Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 122.

[责任编辑 李亚楠]