

加味香砂六君子汤调控高脂血症小鼠肠源性 HDL3 改善肝脏炎症反应的机制研究

车梦竹^{1,2,3}, 张琦^{1,2,3}, 隋国媛¹, 闵冬雨⁴, 贾连群^{1*}, 杨关林^{1*}

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847;

2. 辽宁中医药大学 心脑血管病中西医结合防治技术国家地方联合工程实验室, 辽宁 沈阳 110847;

3. 辽宁中医药大学 中医脏象理论及应用教育部重点实验室, 辽宁 沈阳 110847;

4. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032)

摘要 探讨加味香砂六君子汤调控肠道高密度脂蛋白 3(high-density lipoprotein 3, HDL3) 水平改善高脂血症小鼠肝脏炎症的作用机制。将肠特异性 ATP 结合盒转运体 A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 基因敲除小鼠(Abcal-Villin-cre-Tg) 随机分为 3 组, 每组 8 只: 肠特异性敲除组(Abcal^{ΔVill}组), 肠特异性敲除高脂组(Abcal^{ΔVill}+HFD 组), 肠特异性敲除中药干预组(Abcal^{ΔVill}+HFD+M-XS 组); 同窝对照小鼠随机分为 3 组, 每组 8 只: 空白组(Abcal^{fl/fl}组), 高脂组(Abcal^{fl/fl}+HFD 组), 中药干预组(Abcal^{fl/fl}+HFD+M-XS 组)。除 Abcal^{fl/fl}组和 Abcal^{ΔVill}组外, 其余组给予高脂饲料饲养 10 周。连续给药 6 周, 给药剂量 23.66 g·kg⁻¹·d⁻¹。检测各组小鼠血脂四项; 肝脏 HE、油红 O 染色及回肠 HE 染色观察病理情况; 酶联免疫吸附测定法(ELISA) 检测小鼠回肠 HDL3 水平; GPO-PAP 法检测肝脏甘油三酯(triacylglycerol, TG) 水平; 免疫荧光检测肝脏组织 CD86 与 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4) 共定位情况; real-time PCR 检测肝脏脂多糖结合蛋白(lipopolysaccharide-binding protein, LBP)、核转录因子-κB p65(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells p65, NF-κB p65)、核因子-κBα 抑制蛋白(inhibitor of nuclear factor kappa-B alpha, IκBα)、白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor alpha, TNF-α)、白细胞介素-1β(interleukin-1 beta, IL-1β) mRNA 表达; Western blot 检测回肠 ABCA1、载脂蛋白 A-I(apolipoprotein A-I, apoA-I) 及肝脏 LBP、p-NF-κB、p-IκBα、IL-6、TNF-α 和 IL-1β 蛋白表达。结果显示, 与 Abcal^{fl/fl}组比, Abcal^{fl/fl}+HFD 组血脂水平升高, 肝脏出现大量空泡及脂滴, 小肠绒毛变短, 肝脏 TG 升高, 回肠 HDL3、ABCA1 和 apoA-I 水平降低, 肝脏 CD86 与 TLR4 呈现共定位, 肝脏 LBP、NF-κB、IκBα、IL-6、TNF-α 及 IL-1β mRNA 表达升高, 肝脏 LBP、p-NF-κB、p-IκBα、IL-6、TNF-α 及 IL-1β 蛋白表达显著升高(P<0.05); 与 Abcal^{fl/fl}+HFD 组比, Abcal^{fl/fl}+HFD+M-XS 组血脂水平降低, 肝脏空泡及脂滴减少, 小肠绒毛长度增加, 肝脏 TG 降低, 回肠 HDL3、ABCA1 和 apoA-I 水平升高, 肝脏 CD86 与 TLR4 共定位程度减弱, LBP、NF-κB、IκBα、IL-6、TNF-α 及 IL-1β mRNA 表达降低, LBP、p-NF-κB、p-IκBα、IL-6、TNF-α 及 IL-1β 蛋白表达显著降低(P<0.05); 与 Abcal^{fl/fl}+HFD 组比, Abcal^{ΔVill}+HFD 组血脂水平升高, 肝脏空泡及脂滴增多, 肝脏 TG 升高, 肝脏 CD86 与 TLR4 共定位程度增强, LBP、NF-κB、IκBα、IL-6、TNF-α 及 IL-1β mRNA 表达升高, LBP、p-NF-κB、p-IκBα、TNF-α 及 IL-1β 蛋白表达显著升高(P<0.05); 与 Abcal^{fl/fl}+HFD+M-XS 组比, Abcal^{ΔVill}+HFD+M-XS 组血脂水平升高, 肝脏空泡及脂滴增多, 肝脏 TG 升高, 肝脏 CD86 与 TLR4 共定位增强, LBP、NF-κB、IκBα、IL-6、TNF-α 及 IL-1β mRNA 表达升高, LBP、p-NF-κB、p-IκBα、IL-6、TNF-α 及 IL-1β 蛋白表达显著升高(P<0.05)。结果表明, 加味香砂六君子汤通过调节肠道 HDL3 水平, 改善肝脏炎症反应, 纠正血脂异常。

关键词 加味香砂六君子汤; 小鼠; 回肠; 高密度脂蛋白 3; 血脂

Mechanism study of modified Xiangsha Liujunzi Decoction in regulating intestinal HDL3 to ameliorate hepatic inflammation in hyperlipidemic mice

CHE Meng-zhu^{1,2,3}, ZHANG Qi^{1,2,3}, SUI Guo-yuan¹, MIN Dong-yu⁴, JIA Lian-qun^{1*}, YANG Guan-lin^{1*}

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China; 2. National and Local Joint Engineering

收稿日期 2025-07-11

基金项目 国家自然科学基金面上项目(82374423, 82474221); 辽宁省科技计划联合计划项目(2024JH2/102600194)

通信作者 * 杨关林, 教授, 主要从事中西医结合防治心脑血管疾病研究, E-mail: yang_guanlin@163.com; * 贾连群, 教授, 博士生导师, 主要从事中西医结合防治心脑血管疾病研究, E-mail: jllq-8@163.com

作者简介 车梦竹, 博士研究生, 主要从事中西医结合防治心脑血管疾病研究, E-mail: 1983139709@qq.com

Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Treatment of Cardio-Cerebral Diseases, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China; 3. Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Visceral Theory and Applications, Ministry of Education, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China; 4. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China)

[Abstract] This study aims to investigate the mechanism by which modified Xiangsha Liujunzi Decoction (M-XS) ameliorates hepatic inflammation in hyperlipidemic mice by regulating the intestinal high-density lipoprotein 3 (HDL3) level. Intestine-specific ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) knockout mice (Abcal-Villin-cre-Tg) were randomized into 3 groups ($n=8$): intestine-specific knockout group (Abcal $^{\Delta Vill}$), intestine-specific knockout mice fed a high-fat diet group (Abcal $^{\Delta Vill}$ +HFD), and intestine-specific knockout with Chinese herbal medicine intervention group (Abcal $^{\Delta Vill}$ +HFD+M-XS). Littermate control mice were randomly allocated into 3 groups ($n=8$): blank group (Abcal $^{fl/fl}$), high-fat diet group (Abcal $^{fl/fl}$ +HFD), and Chinese herbal medicine intervention group (Abcal $^{fl/fl}$ +HFD+M-XS). Except the Abcal $^{fl/fl}$ and Abcal $^{\Delta Vill}$ groups, the other groups were fed a HFD for 10 weeks. Drug administration lasted for 6 weeks at a dose of $23.66 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$. Serum lipid profiles (four items), hepatic histopathology (HE and oil red O staining), and ileal histopathology (HE staining) were assessed. Ileal HDL3 levels were measured by ELISA, hepatic triacylglycerol (TG) levels by the GPO-PAP method, and co-localization of CD86 and Toll-like receptor 4 (TLR4) in the liver tissue by immunofluorescence. The mRNA levels of hepatic lipopolysaccharide-binding protein (LBP), nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells p65 (NF- κ B p65), inhibitor of nuclear factor kappa-B alpha (I κ B α), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), and interleukin-1 beta (IL-1 β) were determined by real-time PCR. The protein levels of ABCA1 and apolipoprotein A-I (apoA-I) in the ileum, as well as LBP, p-NF- κ B, p-I κ B α , IL-6, TNF- α , and IL-1 β in the liver, were assessed by Western blot. Compared with the Abcal $^{fl/fl}$ group, the Abcal $^{fl/fl}$ +HFD group showed increased blood lipid levels, numerous vacuoles and lipid droplets in the liver, shortened intestinal villi, elevated hepatic TG level, reduced levels of HDL3, ABCA1, and apoA-I in the ileum, co-localization of CD86 and TLR4 in the liver, and up-regulated mRNA levels of LBP, NF- κ B, I κ B α , IL-6, TNF- α , and IL-1 β as well as protein levels of LBP, p-NF- κ B, p-I κ B α , IL-6, TNF- α , and IL-1 β in the liver ($P<0.05$). Compared with the Abcal $^{fl/fl}$ +HFD group, the Abcal $^{fl/fl}$ +HFD+M-XS group showed decreased blood lipid levels, reduced vacuoles and lipid droplets in the liver, increased intestinal villus length, decreased hepatic TG level, elevated levels of HDL3, ABCA1, and apoA-I in the ileum, weakened co-localization of CD86 and TLR4 in the liver, and down-regulated mRNA levels of LBP, NF- κ B, I κ B α , IL-6, TNF- α , and IL-1 β and protein levels of LBP, p-NF- κ B, p-I κ B α , IL-6, TNF- α , and IL-1 β ($P<0.05$). Compared with the Abcal $^{\Delta Vill}$ +HFD group, the Abcal $^{\Delta Vill}$ +HFD+M-XS group showed raised blood lipid levels, increased vacuoles and lipid droplets in the liver, elevated hepatic TG level, enhanced co-localization of CD86 and TLR4 in the liver, and up-regulated mRNA levels of LBP, NF- κ B, I κ B α , IL-6, TNF- α , and IL-1 β and protein levels of LBP, p-NF- κ B, p-I κ B α , TNF- α , and IL-1 β ($P<0.05$). In conclusion, modified Xiangsha Liujunzi Decoction ameliorates hepatic inflammation and corrects dyslipidemia by modulating intestinal HDL3 levels.

[Key words] modified Xiangsha Liujunzi Decoction; mice; ileum; high-density lipoprotein 3; blood lipid

DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20250925.801

动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 是全球发病和死亡的主要原因之一,其发生风险与高脂血症呈正相关^[1-3]。流行病学研究显示,我国居民血脂异常的患病率持续攀升,安全有效控制血脂具有重要临床意义^[4]。中医中膏脂的含义与血脂相近,膏脂源自五谷,受脾之运化而成,如《灵枢·五癃津液别》曰“五谷之津液,和合而为膏者。”^[5]因此本研究选用健脾益气代表方剂香砂六君子汤,并结合临床经验加山楂,增加降血脂之效。

肝脏是脂质代谢的重要场所,促炎因子会加重高脂饮食条件下肝脏的脂肪变性,有研究发现,肝特异性 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 基因敲除小鼠,肝脏甘油三酯 (triacylglycerol, TG) 水平及脂质合成相关基因表达降低^[6-8]。高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 维持胆固醇稳态同时,发挥抗炎、抗微生物作用,肠道来源的 HDL 主要以高密度脂蛋白 3 (HDL3) 形式存在,约占循环 HDL 的 30%^[9]。ATP 结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 与载

脂蛋白 A-I (apolipoprotein A-I, apoA-I)、磷脂和 TG 等结合形成肠源性 HDL3^[4]。研究发现,肠源性 HDL3 对肝脏具有保护作用,它通过门静脉进入肝脏,抑制 TLR4 的激活,从而保护肝脏免受损伤^[4]。因此本研究以肠特异性 ABCA1 基因敲除小鼠为实验对象,探究加味香砂六君子汤对高脂血症小鼠肠源性 HDL3 的调控作用及对肝脏炎症的干预作用。

1 材料

1.1 动物 雄性 SPF 级肠特异性 ABCA1 基因敲除小鼠 (Abcal-Villin-cre-Tg) 24 只,同窝对照小鼠 (Abcal-flox/flox) 24 只,品系 C57BL/6L,由上海南方模式生物科技股份有限公司提供,许可证号 SYXK (沪) 2023-0005^[1]。6~8 周龄小鼠,体质量 (20±2) g,于辽宁中医药大学附属医院实验中心饲养,由辽宁中医药大学附属医院动物伦理委员会批准,动物伦理批号 2025CS (DW) -023-01。

1.2 饲料 高脂饲料 (D12496) 由小泰有泰 (北京) 生物科技有限公司提供。

1.3 药物 加味香砂六君子汤组成为木香 6 g,法半夏 6 g,茯苓 12 g,白术 12 g,砂仁 3 g,陈皮 6 g,党参 12 g,炙甘草 6 g,山楂 15 g。用水浸泡饮片 2 h,煮沸 30 min,过滤得到药液,重复煎煮 2 次,将 2 次药液合并,浓缩至含生药量 2.366 g·mL⁻¹。

1.4 试剂及仪器 TG 测定试剂盒 (南京建成生物工程研究所,批号 A110-1-1); 小鼠 HDL3 酶联免疫吸附测定法 (ELISA) 试剂盒 (上海酶联生物科技有限公司,批号 ml105790); TLR4、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、白细胞介素-1β (IL-1β) 蛋白一抗 (武汉三鹰生物技术有限公司,批号分别为 66350-1-Ig、26404-1-AP、17590-1-AP、26048-1-AP); 磷酸化核转录因子-κB p65 (p-NF-κB p65) 蛋白一抗 (美国 Immunoway 公司,批号 YP0191); apoA-I 蛋白一抗 (北京博奥森生物技术有限公司,批号 bs-0849R); ABCA1 蛋白一抗 (武汉博士德生物工程有限公司,批号 PB0490); 脂多糖结合蛋白 (LBP) 一抗 (武汉爱博泰克生物科技有限公司,批号 A17507)。

TBA-420 FR 型全自动生化分析仪 (日本东芝公司); M8 型数字扫描显微镜成像系统 (德国 Preci Point 公司); ECLIPSETi 2 型荧光显微镜系统 (日本 Nikon 公司); 7500 型实时荧光定量聚合酶链式反应仪 (美国 Applied Biosystems 公司)。

2 方法

2.1 动物模型制备、分组及给药 适应性饲养 1 周后,24 只同窝对照小鼠随机分为 3 组,空白组 (Abcal^{fl/fl}组)、高脂组 (Abcal^{fl/fl}+HFD 组) 和中药干预组 (Abcal^{fl/fl}+HFD+M-XS 组),每组 8 只; 24 只肠特异性 ABCA1 基因敲除小鼠随机分为 3 组,肠特异性敲除组 (Abcal^{ΔVill}组)、肠特异性敲除高脂组 (Abcal^{ΔVill}+HFD 组) 和肠特异性敲除中药干预组 (Abcal^{ΔVill}+HFD+M-XS 组),每组 8 只。除 Abcal^{fl/fl}组和 Abcal^{ΔVill}组外,其余各组高脂饲料饲养,连续 10 周。根据人与小鼠体表面积换算得到,小鼠临床等效剂量为 11.83 g·kg⁻¹·d⁻¹,参考课题组工作基础,本研究选用加味香砂六君子汤高剂量 23.66 g·kg⁻¹·d⁻¹ 为最佳剂量^[2]。Abcal^{fl/fl}+HFD+M-XS 组及 Abcal^{ΔVill}+HFD+M-XS 组小鼠连续给药 6 周,每日 1 次,同时维持原饲养方式。

2.2 样本采集 取材前,小鼠禁食不禁水 12 h。先麻醉,再眼球取血,随后迅速分离肝脏及回肠,将相同位置组织切下,固定于 4% 多聚甲醛中。血样室温静置 30 min 后离心收集血清,于 -80 °C 储存备用。

2.3 生化法检测小鼠血脂四项 取出保存于 -80 °C 的血清样本,全自动生化分析仪检测各组小鼠血清 TC、TG、HDL-C 及 LDL-C 水平。

2.4 HE 染色观察小鼠肝脏及回肠组织病理学形态 将固定完成的肝脏及回肠组织样本用石蜡包埋,将蜡块切片、烘干,二甲苯 I、二甲苯 II 溶液脱蜡,随后用无水乙醇洗涤完成处理。HE 染色、封片、干燥后,使用 M8 数字显微成像系统观察。

2.5 油红 O 染色观察小鼠肝脏脂质沉积 肝脏冷冻切片制备完成后,先浸洗,再转入油红 O 染色液中染色 10 min,随后进行分化处理。苏木素复染后纯水清洗,最后封片,干燥后,使用 M8 数字显微成像系统观察。

2.6 GPO-PAP 法检测小鼠肝脏组织 TG 水平 称取肝脏组织,按质量体积比 1:9 加入磷酸盐缓冲介质,将组织研磨,离心后吸取上清液。按照试剂盒说明进行操作,酶标仪测定吸光度。

2.7 ELISA 法检测小鼠回肠组织 HDL3 水平 待试剂盒室温平衡 20 min 后,按照试剂盒说明书检测小鼠回肠组织 HDL3 含量,检测波长设为 450 nm。

2.8 免疫荧光检测小鼠肝脏组织 CD86 与 TLR4 共定位情况 将切片放置在抗原修复液中进行高温修复,封闭玻片,并在室温下孵育 15 min,先将玻片清洗后加入一抗,4 ℃ 过夜孵育。清洗玻片后加入二抗,室温下孵育 1 h,清洗后封片处理,采用共聚焦显微镜观察。

2.9 real-time PCR 检测小鼠肝脏 LBP、NF-κB、IκBα、IL-6、TNF-α、IL-1β mRNA 表达 称取肝脏组织 0.01 g,研磨得到组织匀浆,提取总 RNA,并逆转录为 cDNA。将 cDNA 按以下程序进行扩增:95 ℃ 预变性 30 s;95 ℃ 变性 10 s;60 ℃ 退火延伸 20 s,44 个循环。采用 $\Delta\Delta C_t$ 法进行相对定量分析,结果用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 表示。引物序列见表 1。

2.10 Western blot 检测小鼠回肠 ABCA1、apoA-I 及肝脏 NF-κB、p-NF-κB、IκBα、p-IκBα、IL-6、TNF-α、IL-1β 蛋白表达 称取组织 0.1 g,加入混有蛋白酶抑制剂和磷酸酶抑制剂的裂解液,研磨后冰上充分裂解。将组织匀浆离心,吸取上清液加入上样缓冲液,95 ℃,5 min 变性。在 180 V 条件下电泳,在 300 mA 条件下转膜,封闭,加入一抗工作液,4 ℃ 过夜孵育。次日,洗膜,室温条件二抗工作液孵育 1 h,清洗后上机曝光,结果采用 ImageJ 软件分析。

2.11 统计学处理 使用 GraphPad Prism 9.0 软件进行数据统计分析,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,方差一致时对多组间采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequences

基因	序列	产物长度/bp
LBP	forward: 5'-CCTCGTCCCGTAGACAAAATG-3' reverse: 5'-TGAGGTCAATGAAGGGGTCGT-3'	133
NF-κB	forward: 5'-CGAGTCTCCATGCAGCTACG-3' reverse: 5'-TTTCGGGTAGGCACAGCAATA-3'	212
IκBα	forward: 5'-CCGATGAATGCTGCGACA-3' reverse: 5'-CAGGAAGGGCTCATGCTGAT-3'	185
IL-6	forward: 5'-CCCAATTTCCAATGCTCTCC-3' reverse: 5'-CGCACTAGGTTTCCCGAGTA-3'	141
TNF-α	forward: 5'-GTGCCTATGTCTCAGCCTCTTCTC-3' reverse: 5'-GTTTGTGAGTGTGAGGCTCTGG-3'	160
IL-1β	forward: 5'-GCTTCAGGCAGGCAGTATCA-3' reverse: 5'-AATGGGAACGTCACACACCA-3'	185
β-actin	forward: 5'-GTGACGTTGACATCCGTAAAGA-3' reverse: 5'-GTAACAGTCCGCCTAGAAGCAC-3'	287

3 结果

3.1 加味香砂六君子汤对小鼠血清血脂水平的影响

与 Abcal^{fl/fl} 组比较,Abcal^{fl/fl}+HFD 组 TC、HDL-C、LDL-C 水平显著升高($P < 0.01$);与 Abcal^{fl/fl}+HFD 组比较,Abcal^{fl/fl}+HFD+M-XS 组 TC、HDL-C、LDL-C 水平显著降低($P < 0.01$);与 Abcal^{fl/fl}+HFD 组比较,Abcal^{ΔVill}+HFD 组 TC、LDL-C 水平显著升高($P < 0.05$);与 Abcal^{fl/fl}+HFD+M-XS 组比较,Abcal^{ΔVill}+HFD+M-XS 组 TC、LDL-C 水平显著升高($P < 0.05, P < 0.01$);与 Abcal^{ΔVill}+HFD 组比较,Abcal^{ΔVill}+HFD+M-XS 组 TC、LDL-C 水平降低,见表 2。

表 2 加味香砂六君子汤对小鼠血清血脂水平的影响($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	TC	TG	HDL-C	LDL-C
Abcal ^{fl/fl}	2.17±0.88	0.74±0.33	1.67±0.36	0.28±0.05
Abcal ^{fl/fl} +HFD	6.82±0.93 ¹⁾	1.04±0.31	4.03±1.08 ¹⁾	0.73±0.20 ¹⁾
Abcal ^{fl/fl} +HFD+M-XS	5.06±2.67 ³⁾	0.73±0.24	2.88±0.42 ³⁾	0.42±0.16 ³⁾
Abcal ^{ΔVill}	2.65±0.55	0.77±0.23	1.38±0.24	0.30±0.05
Abcal ^{ΔVill} +HFD	7.61±1.39 ²⁾	0.64±0.31	3.22±0.78	0.90±0.28 ²⁾
Abcal ^{ΔVill} +HFD+M-XS	6.88±0.88 ⁴⁾	0.65±0.30	2.15±0.27	0.78±0.42 ⁵⁾

注:Abcal^{fl/fl}.空白组;Abcal^{fl/fl}+HFD.高脂组;Abcal^{fl/fl}+HFD+M-XS.中药干预组;Abcal^{ΔVill}.肠特异性敲除组;Abcal^{ΔVill}+HFD.肠特异性敲除高脂组;Abcal^{ΔVill}+HFD+M-XS.肠特异性敲除中药干预组。与 Abcal^{fl/fl} 组比较¹⁾ $P < 0.01$;与 Abcal^{fl/fl}+HFD 组比较²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$;与 Abcal^{fl/fl}+HFD+M-XS 组比较⁴⁾ $P < 0.05$,⁵⁾ $P < 0.01$ (表 3~8 同)。

3.2 加味香砂六君子汤对小鼠肝脏 TG 水平的影响 与 Abcal^{fl/fl} 组比较,Abcal^{fl/fl}+HFD 组小鼠肝脏 TG 水平显著升高($P < 0.01$);与 Abcal^{fl/fl}+HFD 组比较,Abcal^{fl/fl}+HFD+M-XS 组 TG 水平显著降低($P < 0.05$);与 Abcal^{fl/fl}+HFD 组比较,Abcal^{ΔVill}+HFD 组 TG 水平显著升高($P < 0.01$);与 Abcal^{fl/fl}+HFD+M-XS 组比较,Abcal^{ΔVill}+HFD+M-XS 组 TG 水平显著升高($P < 0.01$);与 Abcal^{ΔVill}+HFD 组比较,Abcal^{ΔVill}+HFD+M-XS 组肝脏 TG 水平降低,见表 3。

HFD 组 TG 水平显著升高($P < 0.01$);与 Abcal^{fl/fl}+HFD+M-XS 组比较,Abcal^{ΔVill}+HFD+M-XS 组 TG 水平显著升高($P < 0.01$);与 Abcal^{ΔVill}+HFD 组比较,Abcal^{ΔVill}+HFD+M-XS 组肝脏 TG 水平降低,见表 3。

表 3 各组小鼠肝脏组织中 TG 水平 ($\bar{x} \pm s, n=6$)Table 3 Effects of modified Xiangsha Liujunzi Decoction on hepatic TG levels in mice ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	TG
Abcal ^{n/n}	0.16±0.03
Abcal ^{n/n} +HFD	1.36±0.57 ¹⁾
Abcal ^{n/n} +HFD+M-XS	0.67±0.27 ²⁾
Abcal ^{ΔVill}	0.28±0.08
Abcal ^{ΔVill} +HFD	2.06±1.22 ³⁾
Abcal ^{ΔVill} +HFD+M-XS	1.80±0.23 ⁵⁾

3.3 加味香砂六君子汤对小鼠肝脏病理形态学的影响 HE 染色结果显示,与 Abcal^{n/n} 组比较,Abcal^{n/n}+HFD 组肝索排列紊乱,出现较多脂肪空泡;与 Abcal^{n/n}+HFD 组比较,Abcal^{n/n}+HFD+M-XS 组小鼠肝细胞形态及脂肪空泡情况改善;与 Abcal^{n/n}+HFD 组比较,Abcal^{ΔVill}+HFD 组脂肪空泡增多,细胞质更为稀疏;与 Abcal^{n/n}+HFD+M-XS 组比较,Abcal^{ΔVill}+HFD+M-XS 组脂肪空泡增多;与 Abcal^{ΔVill}+HFD 组比较,Abcal^{ΔVill}+HFD+M-XS 组肝脏仍存在大量脂肪空泡,见图 1。

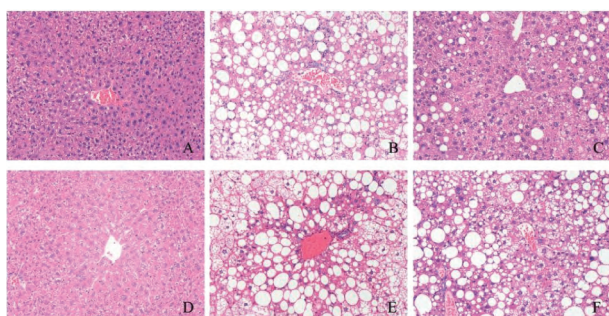
A. Abcal^{n/n} 组; B. Abcal^{n/n}+HFD 组; C. Abcal^{n/n}+HFD+M-XS 组; D. Abcal^{ΔVill} 组; E. Abcal^{ΔVill}+HFD 组; F. Abcal^{ΔVill}+HFD+M-XS 组 (图 2~6 同)。

图 1 加味香砂六君子汤对小鼠肝脏病理形态学的影响 (HE 染色, ×200)

Fig.1 Effects of modified Xiangsha Liujunzi Decoction on hepatic histomorphology in mice (HE staining, ×200)

3.4 加味香砂六君子汤对小鼠肝脏脂质沉积的影响 油红 O 染色结果显示,与 Abcal^{n/n} 组比较,Abcal^{n/n}+HFD 组橘红色脂滴面积显著增加 ($P<0.01$);与 Abcal^{n/n}+HFD 组比较,Abcal^{n/n}+HFD+M-XS 组脂滴面积显著减少 ($P<0.01$);与 Abcal^{n/n}+HFD 组比较,Abcal^{ΔVill}+HFD 组脂滴面积显著增加 ($P<0.01$);与 Abcal^{n/n}+HFD+M-XS 组比较,Abcal^{ΔVill}+HFD+M-XS 组

HFD+M-XS 组脂滴面积显著增加 ($P<0.01$);与 Abcal^{ΔVill}+HFD 组比较,Abcal^{ΔVill}+HFD+M-XS 组仍存在大量橘红色脂滴,见图 2、表 4。

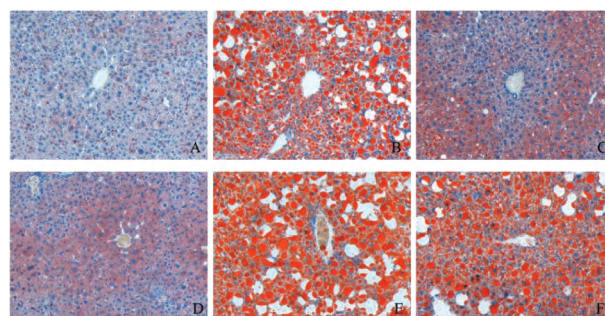


图 2 加味香砂六君子汤对小鼠肝脏脂质沉积的影响 (油红 O 染色, ×200)

Fig.2 Effects of modified Xiangsha Liujunzi Decoction on hepatic lipid deposition in mice (oil red O staining, ×200)

表 4 加味香砂六君子汤对小鼠油红 O 染色阳性面积的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)Table 4 Effects of modified Xiangsha Liujunzi Decoction on oil red O staining-positive area in mice ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	油红 O 染色阳性面积/%
Abcal ^{n/n}	9.08±0.76
Abcal ^{n/n} +HFD	41.39±9.37 ¹⁾
Abcal ^{n/n} +HFD+M-XS	22.91±4.15 ³⁾
Abcal ^{ΔVill}	17.23±5.39
Abcal ^{ΔVill} +HFD	62.45±9.86 ³⁾
Abcal ^{ΔVill} +HFD+M-XS	44.36±6.21 ⁵⁾

3.5 加味香砂六君子汤对小鼠回肠病理形态学的影响 HE 染色显示,与 Abcal^{n/n} 组比较,Abcal^{n/n}+HFD 组小鼠小肠绒毛变短,隐窝结构变浅;与 Abcal^{n/n}+HFD 组比较,Abcal^{n/n}+HFD+M-XS 组小肠绒毛形态改善,隐窝结构加深;与 Abcal^{n/n}+HFD 组比较,Abcal^{ΔVill}+HFD 组小肠绒毛形态各异排列杂乱,隐窝结构消失;与 Abcal^{n/n}+HFD+M-XS 组比较,Abcal^{ΔVill}+HFD+M-XS 组小肠绒毛明显变短,隐窝变浅;与 Abcal^{ΔVill}+HFD 组比较,Abcal^{ΔVill}+HFD+M-XS 组小肠绒毛未见明显增长,见图 3。

3.6 加味香砂六君子汤对小鼠回肠 HDL3、ABCA1 和 apoA-I 蛋白表达的影响 与 Abcal^{n/n} 组比较,Abcal^{n/n}+HFD 组小鼠回肠 HDL3、ABCA1 和 apoA-I 蛋白表达显著降低 ($P<0.01$);与 Abcal^{n/n}+HFD 组比较,Abcal^{n/n}+HFD+M-XS 组 HDL3、ABCA1 和 apoA-I

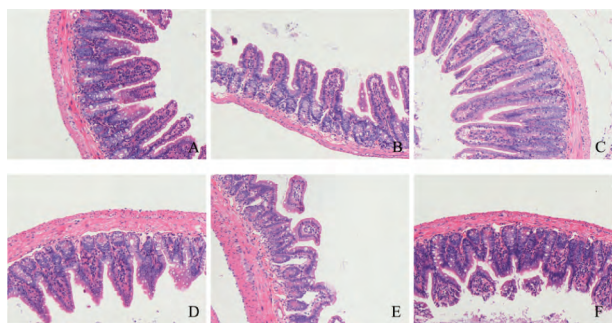


图 3 加味香砂六君子汤对小鼠回肠病理形态学的影响 (HE 染色, $\times 200$)

Fig.3 Effects of modified Xiangsha Liujunzi Decoction on ileal histopathology in mice (HE staining, $\times 200$)

蛋白表达显著升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 见图 4, 表 5、6。

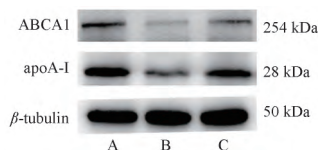


图 4 小鼠回肠组织中 ABCA1 和 apoA-I 表达水平

Fig.4 Expression of ABCA1 and apoA-I levels in the ileum tissue of mice

表 5 加味香砂六君子汤对小鼠回肠组织 HDL3 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Table 5 Effects of modified Xiangsha Liujunzi Decoction on HDL3 levels in the ileum tissue of mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$

组别	HDL3
Abcal ^{n/n}	1.23 $\pm$ 0.42
Abcal ^{n/n} + HFD	0.56 $\pm$ 0.21 ¹⁾
Abcal ^{n/n} + HFD + M-XS	1.02 $\pm$ 0.28 ²⁾

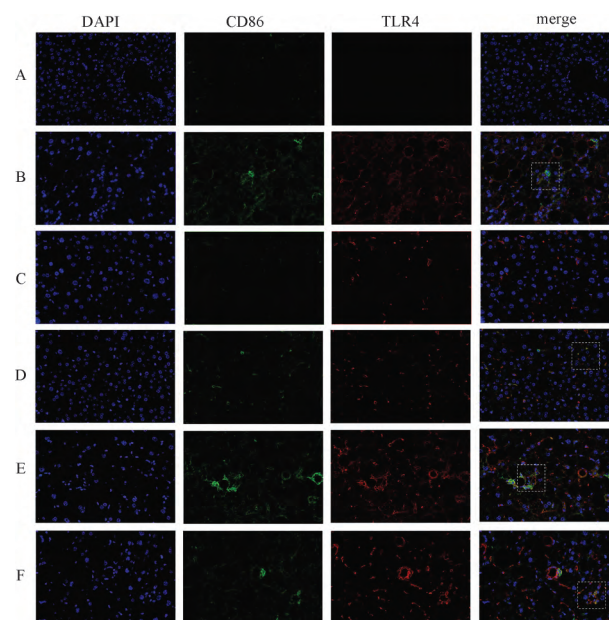
表 6 加味香砂六君子汤对小鼠回肠组织 ABCA1 和 apoA-I 表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Table 6 Effects of modified Xiangsha Liujunzi Decoction on ABCA1 and apoA-I levels in the ileum tissue of mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

组别	ABCA1/ β -tubulin	apoA-I/ β -tubulin
Abcal ^{n/n}	0.35 $\pm$ 0.11	0.74 $\pm$ 0.32
Abcal ^{n/n} + HFD	0.18 $\pm$ 0.02 ¹⁾	0.33 $\pm$ 0.05 ¹⁾
Abcal ^{n/n} + HFD + M-XS	0.29 $\pm$ 0.08 ²⁾	0.51 $\pm$ 0.19 ³⁾

3.7 加味香砂六君子汤对小鼠肝脏 CD86 与 TLR4 共定位的影响 免疫荧光结果显示,与 Abcal^{n/n} 组比较,Abcal^{n/n} + HFD 组 CD86 与 TLR4 呈现共定位

模式;与 Abcal^{n/n} + HFD 组比较,Abcal^{n/n} + HFD + M-XS 组 CD86 与 TLR4 共定位程度减弱;与 Abcal^{n/n} + HFD 组比较,Abcal ^{Δ Vill} + HFD 组 CD86 与 TLR4 共定位程度增强;与 Abcal^{n/n} + HFD + M-XS 组比较,Abcal ^{Δ Vill} + HFD + M-XS 组 CD86 与 TLR4 共定位模式增强;与 Abcal ^{Δ Vill} + HFD 组比较,Abcal ^{Δ Vill} + HFD + M-XS 组 CD86 与 TLR4 共定位程度未见明显减弱,见图 5。



虚线方框内是荧光信号强度较强的代表位置。

图 5 加味香砂六君子汤小鼠肝脏组织 CD86 与 TLR4 共定位的影响 (免疫荧光, $\times 400$)

Fig.5 Effects of modified Xiangsha Liujunzi Decoction on the co-localization of CD86 and TLR4 in the liver tissue of mice (immunofluorescence, $\times 400$)

3.8 加味香砂六君子汤对小鼠肝脏 LBP、NF- κ B、I κ B α 、IL-6、TNF- α 和 IL-1 β mRNA 表达的影响 与 Abcal^{n/n} 组比较,Abcal^{n/n} + HFD 组小鼠肝脏 LBP、NF- κ B、I κ B α 、IL-6、TNF- α 、IL-1 β mRNA 表达水平显著升高 ($P < 0.01$);与 Abcal^{n/n} + HFD 组比较,Abcal^{n/n} + HFD + M-XS 组 LBP、NF- κ B、I κ B α 、IL-6、TNF- α 、IL-1 β mRNA 表达水平显著降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$);与 Abcal^{n/n} + HFD 组比较,Abcal ^{Δ Vill} + HFD 组 LBP、NF- κ B、I κ B α 、IL-6、TNF- α 、IL-1 β mRNA 表达水平显著升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$);与 Abcal ^{Δ Vill} + HFD + M-XS 组比较,Abcal ^{Δ Vill} + HFD + M-XS 组 LBP、NF- κ B、I κ B α 、IL-6、TNF- α 、IL-1 β mRNA 表达水平显著升高 ($P < 0.01$);与 Abcal ^{Δ Vill} + HFD 组比较,Abcal ^{Δ Vill} + HFD +

M-XS 组 LBP、NF- κ B、I κ B α 、IL-6、TNF- α mRNA 表达水平降低,见表 7。

表 7 加味香砂六君子汤小鼠肝脏组织 LBP、NF- κ B、I κ B α 、IL-6、TNF- α 和 IL-1 β mRNA 表达的影响($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 7 Effects of modified Xiangsha Liujunzi Decoction on the mRNA levels of LBP, NF- κ B, I κ B α , IL-6, TNF- α , and IL-1 β in the liver tissue of mice ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	LBP/ β -actin	NF- κ B/ β -actin	I κ B α / β -actin	IL-6/ β -actin	TNF- α / β -actin	IL-1 β / β -actin
Abcal ^{fl/fl}	1.00 $\pm$ 0	1.00 $\pm$ 0	1.00 $\pm$ 0	1.00 $\pm$ 0	1.00 $\pm$ 0	1.00 $\pm$ 0
Abcal ^{fl/fl} +HFD	1.79 $\pm$ 0.20 ¹⁾	1.85 $\pm$ 0.21 ¹⁾	2.10 $\pm$ 0.83 ¹⁾	1.95 $\pm$ 0.11 ¹⁾	2.11 $\pm$ 0.52 ¹⁾	1.83 $\pm$ 0.14 ¹⁾
Abcal ^{fl/fl} +HFD+M-XS	1.11 $\pm$ 0.19 ³⁾	1.09 $\pm$ 0.12 ²⁾	1.22 $\pm$ 0.17 ²⁾	1.29 $\pm$ 0.08 ²⁾	1.24 $\pm$ 0.03 ²⁾	1.28 $\pm$ 0.05 ³⁾
Abcal Δ ^{Vill}	1.59 $\pm$ 0.22	1.64 $\pm$ 0.45	1.84 $\pm$ 0.09	1.64 $\pm$ 0.01	1.76 $\pm$ 0.11	1.48 $\pm$ 0.04
Abcal Δ ^{Vill} +HFD	2.83 $\pm$ 0.04 ³⁾	2.49 $\pm$ 0.66 ²⁾	3.80 $\pm$ 0.31 ³⁾	3.73 $\pm$ 0.34 ³⁾	3.06 $\pm$ 0.62 ³⁾	2.23 $\pm$ 0.47 ²⁾
Abcal Δ ^{Vill} +HFD+M-XS	2.41 $\pm$ 0.45 ⁵⁾	2.21 $\pm$ 0.32 ⁵⁾	3.17 $\pm$ 0.51 ⁵⁾	3.21 $\pm$ 0.93 ⁵⁾	2.56 $\pm$ 0.52 ⁵⁾	1.89 $\pm$ 0.24 ⁵⁾

3.9 加味香砂六君子汤对小鼠肝脏 LBP、NF- κ B、p-NF- κ B、I κ B α 、p-I κ B α 、IL-6、TNF- α 和 IL-1 β 蛋白表达的影响 与 Abcal^{fl/fl} 组比较, Abcal^{fl/fl}+HFD 组小鼠肝脏 LBP、p-NF- κ B、p-I κ B α 、IL-6、TNF- α 、IL-1 β 蛋白表达水平显著升高($P<0.01$); 与 Abcal^{fl/fl}+HFD 组比较, Abcal^{fl/fl}+HFD+M-XS 组 LBP、p-NF- κ B、p-I κ B α 、IL-6、TNF- α 、IL-1 β 蛋白表达水平显著降低($P<0.05, P<0.01$); 与 Abcal^{fl/fl}+HFD 组比较, Abcal Δ ^{Vill}+HFD 组 LBP、p-NF- κ B、p-I κ B α 、TNF- α 、IL-1 β 蛋白表达水平显著升高($P<0.05, P<0.01$); 与 Abcal^{fl/fl}+HFD+M-XS 组比较, Abcal Δ ^{Vill}+HFD+M-XS 组 LBP、p-NF- κ B、p-I κ B α 、IL-6、TNF- α 、IL-1 β 蛋白表达水平显著升高($P<0.05, P<0.01$); 与 Abcal Δ ^{Vill}+HFD 组比较, Abcal Δ ^{Vill}+HFD+M-XS 组 LBP、p-I κ B α 、IL-6、IL-1 β 蛋白表达水平降低,见图 6、表 8。

4 讨论

高脂血症是一种以血液脂质代谢异常为特征的全身代谢性疾病,包括 TG 及 TC 水平升高等^[13]。高脂血症与心血管疾病发生风险呈正相关,近年来,我国 ASCVD 的负担持续增加,安全效控制血脂迫在眉睫^[14-15]。中医原无“血脂”一词,《礼记·内则》载“凝者为脂,释者为膏”,表明“膏”和“脂”同属脂类,后世医家认为“膏脂”概念与“血脂”具有同源性^[16-17]。《灵枢·五癯津液别》“五谷之津液,和合而为膏者”,揭示水谷精微经脾运化而成膏脂。若脾虚失运,膏脂转输不利,则致血脂异常,因此本研究选用健脾益气代表方剂香砂六君子汤。香砂六君子汤出自《古今名医方·卷一》,以四君子汤为底,加木香、半夏、陈皮、砂仁组成,据临床经验加山楂以增降血脂之效。

炎症被认为是对组织损伤的适应性反应,能够

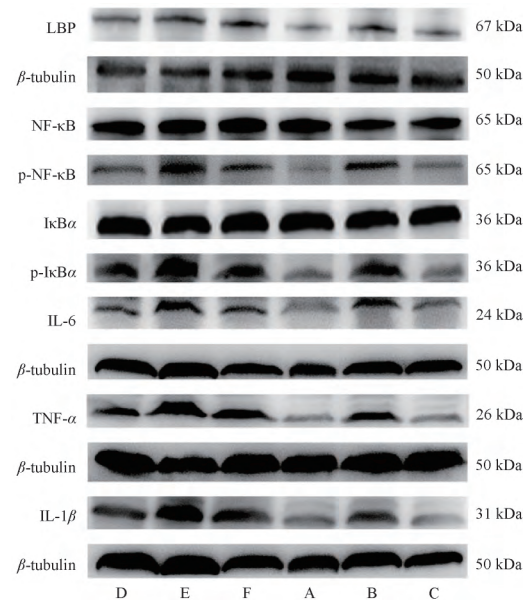


图 6 小鼠肝脏组织中 LBP、NF- κ B、p-NF- κ B、I κ B α 、p-I κ B α 、IL-6、TNF- α 和 IL-1 β 蛋白表达水平

Fig.6 Expression of LBP, NF- κ B, p-NF- κ B, I κ B α , p-I κ B α , IL-6, TNF- α , and IL-1 β levels in the liver tissue of mice

协调细胞防御系统和组织修复,然而长期慢性的炎症无法修复会引发疾病^[18]。多项研究显示,血脂异常是炎症性疾病患者的常见特征,表明炎症与血脂异常存在正相关^[19-21]。肝脏是脂质代谢的关键器官,由炎症引起的肝脏功能损伤会导致肝脏脂质代谢失衡^[2]。有研究表明,由肠道菌群异常和肠道内皮通透性改变而产生的肠源脂多糖(LPS)可引发肝脏炎症加重肝损伤^[23-24]。TLR4/NF- κ B 信号通路是连接慢性炎症与代谢紊乱的关键^[25]。TLR4 是 LPS 的特异性受体,LPS 通过门静脉进入肝脏与 LBP 结合激活 TLR4,通过髓样分化因子 88(MyD88)依赖性途

表 8 加味香砂六君子汤对小鼠肝脏组织 LBP、NF-κB、p-NF-κB、IκBα、p-IκBα、IL-6、TNF-α 和 IL-1β 蛋白表达的影响($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Table 8 Effects of modified Xiangsha Liujunzi Decoction on the protein levels of LBP, NF-κB, p-NF-κB, IκBα, p-IκBα, IL-6, TNF-α, and IL-1β in the liver tissue of mice ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

组别	LBP/β-tubulin	p-NF-κB/NF-κB	p-IκBα/IκBα	IL-6/β-tubulin	TNF-α/β-tubulin	IL-1β/β-tubulin
Abcal ^{n/n}	0.19±0.06	0.27±0.04	0.43±0.05	0.22±0.02	0.32±0.01	0.39±0.02
Abcal ^{n/n} +HFD	0.47±0.17 ¹⁾	0.52±0.05 ¹⁾	0.66±0.13 ¹⁾	0.44±0.16 ¹⁾	0.56±0.03 ¹⁾	0.63±0.09 ¹⁾
Abcal ^{n/n} +HFD+M-XS	0.33±0.09 ²⁾	0.35±0.03 ³⁾	0.49±0.06 ²⁾	0.23±0.02 ³⁾	0.39±0.01 ²⁾	0.38±0.01 ³⁾
Abcal ^{Δvill}	0.36±0.08	0.41±0.03	0.52±0.06	0.37±0.05	0.47±0.04	0.53±0.03
Abcal ^{Δvill} +HFD	0.62±0.15 ²⁾	0.67±0.08 ³⁾	0.79±0.07 ²⁾	0.55±0.08	0.87±0.03 ³⁾	0.77±0.13 ³⁾
Abcal ^{Δvill} +HFD+M-XS	0.56±0.11 ⁵⁾	0.47±0.05 ⁴⁾	0.66±0.06 ⁴⁾	0.47±0.05 ⁵⁾	0.59±0.22 ⁵⁾	0.68±0.06 ⁵⁾

径触发 NF-κB 的核转位^[2]。通过 IκB 磷酸化途径释放 NF-κB 入核, NF-κB 磷酸化上调 IL-1β、TNF-α 和 IL-6 等促炎因子水平^[2]。据报道, IL-1β、TNF-α 和 IL-6 可通过产生脂肪酸、抑制 β 氧化及上调肝细胞中脂肪生成酶的表达等途径, 促进肝脏脂肪变性^[28-30]。

有研究发现, ABCA1 功能障碍患者多伴有慢性炎症, 且 ABCA1 基因敲除小鼠的血管壁、腹膜腔和血液循环中出现炎性浸润情况, 这表明 ABCA1 在炎症中具有调节作用^[31-32]。ABCA1 属于 ABCA 亚家族, 是一种膜蛋白, 在肝细胞、小肠上皮细胞及巨噬细胞中高表达, 有促进细胞内胆固醇外排并产生 HDL 颗粒的功能^[33]。一直以来肠道所产生的 HDL 被认为是肝脏来源 HDL 的补充来源, 最近研究发现, 肠道 HDL3 在抑制高脂小鼠肝脏炎症反应中起到关键作用^[34]。源自肠道 ABCA1 的 HDL3 能够通过门静脉进入肝脏, HDL3 通过与 LBP 结合, 形成 HDL3-LBP-LPS 复合物, 遮蔽 LPS 从而抑制 LPS 激活 TLR4 及下游炎症反应。因此, 肠道 ABCA1 基因是抑制肝脏炎症, 降低血脂水平的关键^[26, 34]。

基于以上研究背景, 本研究以肠特异性 ABCA1 基因敲除小鼠为实验对象, 探讨加味香砂六君子汤能否通过调节肠道 HDL3, 抑制肝脏炎症, 降低血脂水平。研究结果显示, 与 Abcal^{n/n} 组比较, Abcal^{n/n}+HFD 组小鼠血脂水平升高, 肝脏出现大量空泡及脂滴, 肝脏 TG 升高, 肠绒毛变短, 回肠 HDL3、ABCA1 和 apoA-I 蛋白水平降低, 肝脏 CD86 与 TLR4 呈现共定位, 肝脏 LBP、p-NF-κB、p-IκBα、IL-6、TNF-α 及 IL-1β 表达升高。表明高脂状态下, 小鼠 HDL3 水平降低, 肝脏炎症水平升高。给予中药干预后, 小鼠血脂水平降低, 肝脏空泡及脂滴明显减少, 肝脏 TG 降低, 小肠绒毛长度增加, 回肠 HDL3、ABCA1 和 apoA-I

蛋白水平升高, 肝脏 CD86 与 TLR4 共定位程度减弱, 肝脏 LBP、p-NF-κB、p-IκBα、IL-6、TNF-α 及 IL-1β 表达降低。表明加味香砂六君子汤具有升高 HDL3 水平, 抑制肝脏炎症, 改善血脂水平的作用。与 Abcal^{n/n}+HFD 组比较, Abcal^{Δvill}+HFD 组小鼠血脂水平升高, 肝脏空泡及脂滴增多, 肝脏 TG 升高, 肝脏 CD86 与 TLR4 共定位明显, 肝脏 LBP、p-NF-κB、p-IκBα、TNF-α、IL-1β 表达升高。表明小鼠肝脏炎症及血脂水平升高与肠道 HDL3 水平降低有关。与 Abcal^{n/n}+HFD+M-XS 组比较, Abcal^{Δvill}+HFD+M-XS 组小鼠血脂水平升高, 肝脏空泡及脂滴明显增多, 肝脏 TG 升高, 肝脏 CD86 与 TLR4 共定位增强, 肝脏 LBP、p-NF-κB、p-IκBα、IL-6、TNF-α、IL-1β 表达升高。结果表明加味香砂六君子汤能够上调肠道 HDL3 水平, 抑制肝脏炎症反应, 纠正血脂异常。

综上所述, 本研究结果表明加味香砂六君子汤能够调节 HDL3 水平, 抑制肝脏炎症, 干预高脂血症小鼠血脂紊乱。敲除肠道 Abca1 基因后, 加味香砂六君子汤调控肝脏炎症改善血脂水平程度减弱, 表明加味香砂六君子汤能够通过上调肠道 HDL3 水平, 抑制肝脏炎症, 发挥降脂作用。后续还需进行外源性 HDL3 回补实验, 以进一步验证肠源性 HDL3 在改善肝脏炎症中的作用。

参考文献

[1] VIRANI S S, SMITH S C, STONE N J, et al. Secondary prevention for atherosclerotic cardiovascular disease: comparing recent US and european guidelines on dyslipidemia [J]. Circulation, 2020, 141 (14): 1121.

[2] 国家心血管病中心, 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2023 概要 [J]. 中国循环杂志, 2024, 39 (7): 625.

[3] 王增武, 刘静, 李建军, 等. 中国血脂管理指南 (2023 年) [J]. 中国循环杂志, 2023, 38 (3): 237.

[4] 李明珠, 陈谦峰, 陶文娟, 等. 基于“膏脂”生理特点与病理变化探

- 析慢性代谢性疾病的防治 [J]. 中医杂志, 2022, 63(4): 307.
- [5] 贾连群, 宋囡, 张妮, 等. 基于“脾主运化”理论探讨肠道微生物稳态与血脂转输的关系 [J]. 中医杂志, 2017, 58(18): 1554.
- [6] YAN B F, PAN L F, QUAN Y F, et al. Huangqin decoction alleviates lipid metabolism disorders and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease by triggering Sirt1/NF- κ B pathway [J]. World J Gastroenterol, 2023, 29(31): 4744.
- [7] JIA L, VIANNA C R, FUKUDA M, et al. Hepatocyte Toll-like receptor 4 regulates obesity-induced and insulin resistance [J]. Nat Commun, 2014, 5: 3878.
- [8] JIA C, ANDERSON J L C, GRUPPEN E G, et al. High-density lipoprotein anti-inflammatory capacity and incident cardiovascular events [J]. Circulation, 2021, 143(20): 1935.
- [9] CHOI H Y, RUEL I, MALINA A, et al. Desmocollin 1 is abundantly expressed in atherosclerosis and impairs high-density lipoprotein biogenesis [J]. Eur Heart J, 2018, 39(14): 1194.
- [10] HAN Y H, ONUFER E J, HUANG L H, et al. Enterically derived high-density lipoprotein restrains liver injury through the portal vein [J]. Science, 2021, 373(6553): 6729.
- [11] BRUNHAM L R, KRUIT J K, IQBAL J, et al. Intestinal ABCA1 directly contributes to HDL biogenesis *in vivo* [J]. J Clin Invest, 2006, 116(4): 1052.
- [12] 王杰, 宋囡, 隋国媛, 等. 香砂六君子汤对脾虚高脂血症大鼠肠道菌群及肝脏脂质沉积的防治作用机制 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(5): 2264.
- [13] YANG Y, XIA Y, ZHANG B, et al. Effects of different n-6/n-3 polyunsaturated fatty acids ratios on lipid metabolism in patients with hyperlipidemia: a randomized controlled clinical trial [J]. Front Nutr, 2023, 10: 1166702.
- [14] ORSONI A, THÉRON P, TAN R, et al. Statin action enriches HDL3 in polyunsaturated phospholipids and plasmalogens and reduces LDL-derived phospholipid hydroperoxides in atherogenic mixed dyslipidemia [J]. J Lipid Res, 2016, 57(11): 2073.
- [15] 王美肖, 刘露晴, 刘士贺, 等. 血脂正常人群血浆致动脉粥样硬化指数与动脉粥样硬化性心血管疾病及全因死亡风险的关联性研究 [J]. 中国心血管杂志, 2025, 30(2): 158.
- [16] 李明珠, 陈谦峰, 陶文娟, 等. 基于“膏脂”生理特点与病理变化探析慢性代谢性疾病的防治 [J]. 中医杂志, 2022, 63(4): 307.
- [17] 张东伟, 罗智博, 杨关林. 调脂宜从肝脾入手 [J]. 中华中医药学刊, 2007(4): 726.
- [18] ESTEVE E, RICART W, FERNÁNDEZ-REAL J M. Dyslipidemia and inflammation: an evolutionary conserved mechanism [J]. Clin Nutr, 2005, 24(1): 16.
- [19] MAHEMUTI N, JING X, ZHANG N, et al. Association between systemic immunity-inflammation index and hyperlipidemia: a population-based study from the NHANES (2015–2020) [J]. Nutrients, 2023, 15(5): 1177.
- [20] MA J, XIE Y, ZHOU Y, et al. Urinary copper, systemic inflammation, and blood lipid profiles: Wuhan-Zhuhai cohort study [J]. Environ Pollut, 2020, 267: 115647.
- [21] MENA-VÁZQUEZ N, REDONDO-RODRÍGUEZ R, RIOJA J, et al. Postprandial hyperlipidemia: association with inflammation and subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis [J]. Biomedicines, 2022, 10(1): 133.
- [22] WAN X M, CHEN J, WANG M, et al. Puerarin attenuates cadmium-induced hepatic lipid metabolism disorder by inhibiting oxidative stress and inflammation in mice [J]. J Inorg Biochem, 2021, 222: 111521.
- [23] LIU X, KANG W, LI J, et al. Melatonin ameliorates cadmium-induced liver fibrosis via modulating gut microbiota and bile acid metabolism [J]. J Pineal Res, 2024, 76(8): e70005.
- [24] 贾琛琛, 岳蓉, 向文雯, 等. 基于“肠-肝轴”探讨逍遥散加味方对代谢相关脂肪性肝病小鼠肠道屏障及肠道菌群的影响 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(16): 4499.
- [25] JIANG B, WANG D, HU Y, et al. Serum amyloid A1 exacerbates hepatic steatosis via TLR4-mediated NF- κ B signaling pathway [J]. Mol Metab, 2022, 59: 101462.
- [26] WANG H, REDDY S T, FOGELMAN A M. The role of gut-derived oxidized lipids and bacterial lipopolysaccharide in systemic inflammation and atherosclerosis [J]. Curr Opin Lipidol, 2022, 33(5): 277.
- [27] TARU V, SZABO G, MEHAL W, et al. Inflammasomes in chronic liver disease: hepatic injury, fibrosis progression and systemic inflammation [J]. J Hepatol, 2024, 81(5): 895.
- [28] VIDA M, GAVITO A L, PAVÓN F J, et al. Chronic administration of recombinant IL-6 upregulates lipogenic enzyme expression and aggravates high-fat-diet-induced steatosis in IL-6-deficient mice [J]. Dis Model Mech, 2015, 8(7): 721.
- [29] GAVITO A L, CABELLO R, SUAREZ J, et al. Single administration of recombinant IL-6 restores the gene expression of lipogenic enzymes in liver of fasting IL-6-deficient mice [J]. Br J Pharmacol, 2016, 173(6): 1070.
- [30] FAFIÁN-LABORA J, CARPINTERO-FERNÁNDEZ P, JORDAN S J D, et al. FASN activity is important for the initial stages of the induction of senescence [J]. Cell Death Dis, 2019, 10(4): 318.
- [31] ZHANG X, ZHANG P, LIU Y, et al. Effects of caprylic acid and eicosapentaenoic acid on lipids, inflammatory levels, and the JAK2/STAT3 pathway in ABCA1-deficient mice and ABCA1 knock-down RAW264.7 cells [J]. Nutrients, 2023, 15(5): 1296.
- [32] SORO-PAAVONEN A, WESTERBACKA J, EHNHOLM C, et al. Metabolic syndrome aggravates the increased endothelial activation and low-grade inflammation in subjects with familial low HDL [J]. Ann Med, 2006, 38(3): 229.
- [33] JACOBO-ALBAVERA L, DOMÍNGUEZ-PÉREZ M, MEDINA-LEYTE D J, et al. The role of the ATP-binding cassette A1 (ABCA1) in human disease [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 1593.
- [34] RYU J K, KIM S J, RAH S H, et al. Reconstruction of LPS transfer cascade reveals structural determinants within LBP, CD14, and TLR4-MD2 for efficient LPS recognition and transfer [J]. Immunity, 2017, 46(1): 38.

责任编辑 杨弛