

• 药理 •

基于转录组学和蛋白组学探讨痰瘀同治优化方 抗高脂血症作用机制

杨莹¹, 李想¹, 唐丹丽², 李兵³, 吴斯佳³, 宗文静^{1*}, 张华敏^{1*}

(1. 中国中医科学院 中医基础理论研究所, 北京 100700;

2. 中国中医科学院 医学实验中心, 北京 100700;

3. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700)

摘要 该研究采用高脂饲料喂养 SD 大鼠 8 周建立高脂血症模型, 随机分为模型组、阿托伐他汀钙组 ($4.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 痰瘀同治优化方低、中、高剂量组 ($3.6, 7.2, 14.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 及对照组。连续给药 4 周后, 苏木精-伊红 (HE) 和油红 O 染色观察大鼠肝组织病理变化以及脂肪浸润情况; 全自动生化仪检测血脂、凝血功能以及肝功能; 运用转录组学和蛋白质组学技术筛选差异表达基因 (DEGs) 与差异表达蛋白 (DEPs), 进行富集分析; 采用 MCODE 算法划分 DEGs 和 DEPs 模块, 结合网络分离指数 (S_{AB}) 计算模块分离度, 构建基因-蛋白共表达网络以筛选核心靶点, 并利用受试者工作特征 (ROC) 曲线下面积 (AUC) 评价核心靶点的诊断准确性, ELISA 检测核心靶点表达水平, Western blot 检测大鼠肝脏核心通路相关蛋白表达水平。结果显示, 痰瘀同治优化方能够显著改善高脂血症大鼠的血脂紊乱、凝血功能异常、肝功能损伤以及肝脏病理学变化和脂肪浸润。转录组分析鉴定出 571 个经该方干预后显著回调的 DEGs, 主要富集于 Toll 样受体 4 (TLR4) / 转录因子- κ B (NF- κ B) 等炎症信号通路; 蛋白质组学分析则筛选出 102 个回调 DEPs, 其富集通路主要涉及胆固醇代谢。通过整合分析, 筛选出核心靶点为 TLR4、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、整合素 α M (ITGAM)、Toll 样受体 2 (TLR2)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9)、白细胞介素- β (IL- β)、载脂蛋白 E (APOE) 和载脂蛋白 C2 (APOC2), 且核心靶点 AUC 值均大于 0.70。ELISA 结果显示, 痰瘀同治优化方干预显著降低 MMP9、TNF- α 、IL- β 、TLR2、ITGAM、TLR4 表达水平, 升高 APOC2、APOE 水平; Western blot 结果显示痰瘀同治优化方可降低肝脏组织 TLR4、p-NF- κ B、IL- β 蛋白表达水平。综上, 痰瘀同治优化方可能通过调控 ITGAM、TLR4、APOC2 等核心靶点及调控 TLR4/NF- κ B 信号通路干预炎症反应及胆固醇代谢, 从而发挥其多靶点、多途径抗高脂血症的作用。

关键词 高脂血症; 瓜蒌薤白半夏汤; 痰瘀同治优化方; 转录组学; 蛋白组学; 网络分离指数

Mechanisms of Tanyu Tongzhi Optimization Decoction against hyperlipidemia based on transcriptomics and proteomics

YANG Ying¹, LI Xiang¹, TANG Dan-li², LI Bing³, WU Si-jia³, ZONG Wen-jing^{1*}, ZHANG Hua-min^{1*}

(1. Institute of Basic Theory for Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

2. Experimental Research Center, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

3. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] This study established a hyperlipidemia model by feeding Sprague-Dawley rats a high-fat diet for 8 weeks. The rats were randomly assigned to the following groups: model group, atorvastatin calcium group ($4.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), low-, medium-, and high-dose Tanyu Tongzhi Optimization Decoction (TYTZD) groups ($3.6, 7.2$, and $14.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), and a normal diet control group. After 4

收稿日期 2025-07-08

基金项目 中国中医科学院科技创新工程项目中医理论传承与创新专项 (KYG-202404); 国家自然科学基金项目 (82374182)

通信作者 * 宗文静, 博士, 讲师, 主要从事中医药防治心血管病基础研究, E-mail: caoyeying.student@sina.com; * 张华敏, 博士, 研究员, 主要从事中医药防治心血管病基础研究, E-mail: hmzhang@icmm.ac.cn

作者简介 杨莹, 博士研究生, 主要从事中医药防治心血管病基础研究, E-mail: yangyingwac@163.com

weeks of continuous administration, hematoxylin-eosin (HE) and oil red O staining were used to observe liver pathological changes and lipid infiltration. Automatic biochemical analyzer were performed to assess blood lipid profiles, coagulation function, and liver function. Transcriptomic and proteomic analyses were employed to identify differentially expressed genes (DEGs) and proteins (DEPs), followed by enrichment analysis. The MCODE algorithm was applied to classify DEGs and DEPs into modules, and network separation index (S_{AB}) was calculated to assess module separation, enabling construction of a gene-protein co-expression network for core target screening. The diagnostic accuracy of core targets was evaluated by area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC), and ELISA was used to measure core target expression. Western blot detected the expression of core pathway-related proteins in liver tissue. Results demonstrated that TYTZD significantly improved dyslipidemia, coagulation dysfunction, liver injury, hepatic pathology, and lipid infiltration in hyperlipidemic rats. Transcriptomic analysis identified 571 DEGs significantly reversed by TYTZD, mainly enriched in inflammatory signaling pathways such as Toll-like receptor 4 (TLR4)/nuclear factor- κ B (NF- κ B). Proteomic analysis identified 102 reversed DEPs, mainly involved in cholesterol metabolism pathways. Integrated analysis identified core targets including TLR4, tumor necrosis factor- α (TNF- α), integrin subunit alpha M (ITGAM), Toll-like receptor 2 (TLR2), matrix metalloproteinase 9 (MMP9), interleukin- 1β (IL- 1β), apolipoprotein E (APOE), and apolipoprotein C2 (APOC2), all with AUC values greater than 0.70. ELISA showed that TYTZD intervention significantly downregulated MMP9, TNF- α , IL- 1β , TLR2, ITGAM, and TLR4, and upregulated APOC2 and APOE. Western blot indicated that TYTZD reduced TLR4, p-NF- κ B, and IL- 1β protein expression in liver tissue. In conclusion, TYTZD may exert anti-hyperlipidemic effects through regulation of core targets such as ITGAM, TLR4, and APOC2, and by modulating the TLR4/NF- κ B signaling pathway to intervene in inflammatory responses and cholesterol metabolism, thereby achieving multi-target, multi-pathway therapeutic effects against hyperlipidemia.

[Key words] hyperlipidemia; Gualou Xiebai Banxia Decoction; Tanyu Tongzhi Optimization Decoction; transcriptomics; proteomics; network separation index

DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20251011.701

高脂血症是以血液中脂质或脂蛋白水平异常升高为特征的代谢性疾病^[1],近年来我国居民血脂异常率呈现显著上升趋势,且年龄日趋年轻化,已成为亟待解决的公共卫生问题^[2]。高脂血症作为动脉粥样硬化、冠心病、缺血性脑卒中等多种心脑血管疾病的重要独立危险因素^[3],其有效防治对降低心脑血管事件风险具有重要意义。目前临床一线用药他汀类药物虽疗效较好,但长期使用会出现肝肾功能异常等不良反应^[4],亟需探索更为安全有效的新型治疗策略。

中医认为血脂异常应归属于“血瘀”“痰浊”等范畴^[5],痰浊具有“黏滞、重浊”的特性,在血脉表现为血脂升高;痰浊黏附脉道,阻碍气血运行,血行迟缓而成瘀,表现为凝血功能的异常,痰浊与血瘀互为因果,形成“痰瘀胶结”的病理性产物,沉积于脉络,共同促进高脂血症发生发展^[6]。高脂血症虽然在临床辨证分型标准不一,种类较多,但以痰瘀类证最为多见。鉴于这一病理特点,临床治疗强调痰瘀同治,该法已成为治疗痰瘀所致疾病的有效手段^[7]。

痰瘀同治优化方由薤白、瓜蒌、半夏、人参、川芎、赤芍 6 味中药配伍而成,此方脱胎于汉代医圣张

仲景《金匱要略》中的经典名方——瓜蒌薤白半夏汤,在原方祛痰通阳的核心框架上,加入川芎、赤芍活血化瘀之品,以及人参益气扶正之药,使全方共奏化痰祛瘀、通阳宣痹、降浊消脂、益气扶正之功效。课题组前期研究发现,该方具有抗炎、抗氧化及降血脂等作用,对高脂血症、心肌缺血再灌注损伤、冠心病等多种心血管疾病均具有良好疗效^[8-10],并且在冠心病和动脉粥样硬化动物模型中,痰瘀同治优化方表现出显著的降血脂作用^[11-12],但其具体作用机制尚未明确。由于中药具有多成分、多靶点、多途径特点,在全面研究其生物活性成分、系统解释其疗效机制方面存在诸多困难,多组学整合策略可以为中医相关研究提供思路^[13]。转录组学和蛋白质组学等系统生物学方法,结合数据驱动的组学分析技术,能够从分子网络层面全面解析中药复方与疾病相互作用的复杂机制^[14]。本研究整合转录组学和蛋白质组学,系统探究痰瘀同治优化方降脂作用靶点和信号通路网络,以期深入揭示该方治疗高脂血症的分子机制。

1 材料

1.1 动物

雌性 SPF 级 SD 大鼠 50 只,体质量(180±20) g,

由斯贝福(北京)生物技术有限公司提供,生产许可证号 SCXK(京) 2024-0001,饲养于中国中医科学院中医基础理论研究所实验动物中心 SPF 级动物房,实验动物许可证号 SYXK(京) 2021-0017,饲养温度(22 ± 1) $^{\circ}\text{C}$,湿度 50%~60%,普通基础饲料饲养。本实验动物伦理经中国中医科学院中医基础理论研究所动物实验伦理委员会批准,批准号 IBTCMCAC-MS21-2406-05。

1.2 药物及试剂

痰瘀同治优化方(人参 10 g、清半夏 10 g、瓜蒌 15 g、薤白 15 g、赤芍 15 g、川芎 15 g)饮片均购自北京太洋树康药业有限责任公司(批号分别为 2407117、2403045、2408023、2408026、2405099、2407087),由中国中医科学院中药研究所何希荣主管药师参照 2020 年版《中国药典》鉴定为正品。第 1 次以药材 10 倍体积的纯水用武火煎至沸腾后改用文火煎 1 h,第 2 次以药材 8 倍体积水相同方法煎煮,2 次药液合并浓缩获取痰瘀同治优化方水煎液(大鼠等效剂量的 0.5 倍设置为低剂量组,折合生药量 $3.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$;等效剂量为中剂量组,折合生药量 $7.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$;2 倍等效剂量为高剂量组,折合生药量 $14.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),置于 4°C 冰箱保存备用。

甲醇、甲酸、乙腈(美国赛默飞世尔科技公司,批号分别为 A452-4、A117-50、A998-4);阿托伐他汀钙(大连美仑生物技术有限公司,批号 MB1021);L-2-氯苯丙氨酸(上海恒创生物公司,批号 C2001);高脂饲料(北京小泰有泰生物科技有限公司,批号 XSYT-ED-078);总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆汁酸(TBA)、碱性磷酸酶(ALP)检测试剂盒(北京北检·新创源生物技术有限公司,批号分别为 B2002、B2001、B2004、B2003、B2008、B2009、B2050、B2014);凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶凝结时间(TT)、纤维蛋白原含量(FIB)检测试剂盒(北京众驰伟业科技发展有限公司,批号分别为 L-31140323、L-31220513、F-31340612、F-31420413);肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、整合素 αM (ITGAM)、Toll 样受体(TLR)4、TLR2、基质金属蛋白酶 9(MMP9)、白细胞介素- β (IL- β)、载脂蛋白 E(APOE)、载脂蛋白 C2(APOC2)检测试剂盒(江苏酶标生物科技有限公

司,批号分别为 JX-1721A1、JX-76988A1、JX-1762A1、JX-6655A1、JX-1596A1、JX-1588A1、JX-1796A1、JX-76989A1);TLR4 抗体、磷酸化转录因子- κB (p-NF- κB)抗体、IL- 1β 抗体、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)抗体、蛋白预染 marker(武汉三鹰生物技术有限公司,批号分别为 19811-1-AP、82335-1-Ig、26048-1-Ig、10494-1-AP、PL00001);组织细胞裂解液、分离胶缓冲液、浓缩胶缓冲液(北京普利莱基因技术有限公司,批号分别为 C1051、B1004、B1003);BCA 蛋白浓度测定试剂盒、鼠源 RNase 抑制剂(上海翌圣生物科技股份有限公司,批号分别为 20201ES76、10610ES03);饱和油红 O 染液、HE 染液(武汉赛维尔生物科技有限公司,批号分别为 G1015、G1005)。

1.3 仪器

AU5800 型全自动生化仪(美国贝克曼库尔特有限公司);Heraeus Multifuge X1R 型台式冷冻离心机、NanoDrop 2000 型超微量分光光度计、Qubit 4.0xing4 荧光定量仪、Astral 高分辨质谱仪(美国赛默飞世尔科技公司);DYY-6C 型电泳仪(北京市六一仪器厂);Agilent 5300 型生物分析仪(美国安捷伦公司);T100 Thermal Cycler 型 PCR 仪(美国伯乐公司);NovaSeq X plus 型测序仪(美国因美纳公司);MK3 型全自动酶标仪、Q Exactive Plus 型高分辨质谱仪、Dionex U3000 UHPLC 型高效液相色谱仪(美国赛默飞世尔科技公司)。

2 方法

2.1 分组、造模及给药

动物适应性喂养 7 d 后,将 50 只大鼠随机分为 2 组,对照组($n=8$)喂养普通维持饲料;高脂组($n=42$)喂养高脂饲料,连续喂养 12 周,第 8 周结束时,检测大鼠血脂水平,TG 及胆固醇水平显著高于对照组大鼠即视为造模成功,共剔除不合格大鼠 2 只。将造模成功的大鼠随机分为 5 组($n=8$):模型组、阿托伐他汀钙组($4.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)、痰瘀同治优化方低剂量组($3.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、痰瘀同治优化方中剂量组($7.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、痰瘀同治优化方高剂量组($14.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),对照组和模型组大鼠每日灌胃等质量纯水,连续灌胃 4 周。

2.2 大鼠一般状态、体质量观察

观察各组大鼠状态,如精神状态、活动度、皮毛光泽度及大小便等情况。每周记录大鼠体质量。

2.3 样本采集及处理

给药终点,各组大鼠禁食 12 h,以 2% 戊巴比妥钠麻醉,称重并进行取材。各组随机选取 5 只,用 Pax gene 管采集 2.5 mL 腹主动脉血,常温静置后,−80 °C 冰箱保存备用;其余大鼠使用 EDTA 抗凝管采集血液,4 °C、5 000 r·min^{−1} 离心 15 min,分离血浆,−80 °C 冰箱保存备用。取血后,取大鼠肝脏左叶,用 4% 多聚甲醛溶液固定,24 h 换液再固定;右叶立即放入 −80 °C 保存,用于后续分子生物学实验。

2.4 血脂水平、凝血功能以及肝功能检测

使用全自动生化仪检测血脂指标(TC、TG、HDL-C、LDL-C)、凝血功能指标(PT、APTT、TT、FIB)及肝功能指标(ALT、AST、ALP、TBA)水平。

2.5 肝组织形态学分析

将肝脏组织脱水后用石蜡包埋,使用切片机制成 4 μm 切片,经脱蜡、漂洗、伊红染色、冲洗、苏木精复染、冲洗、梯度脱水、二甲苯透明、中性树胶封片,于光镜下观察肝脏组织病理学变化。取肝组织进行 OCT 包埋,使用冰冻切片机切成 8 μm 切片,进行油红 O 染色,于光镜下观察肝脏脂质蓄积变化。

2.6 多组学测序

2.6.1 全血转录组检测 各组随机选取 5 只大鼠 Pax gene 管血液样本解冻后用 TRIzol 法提取全血总 RNA,利用 Oligo dT 富集 mRNA 用于分析转录组信息,通过片段化 mRNA、反转合成 cDNA 并连接 adaptor 进行片段筛选和文库富集,依据 QuantiFluor® ds-DNA System 定量,按数据比例混合上机,cBot 上进行桥式 PCR 扩增,生成 clusters 进行 Illumina 测序。使用 FastP 软件进行原始数据质控、featureCounts 工具计算基因或转录表达量。基于基因在各个样本中的 read count 值使用差异分析软件进行差异表达基因筛选,在差异表达基因检测过程中,将 $|\log_2 \text{fold change}| > 1$ 和 $P < 0.05$ 作为筛选标准。通过 KEGG 进行差异基因通路分析。

2.6.2 血浆 Astral 蛋白组学检测 各组随机选取 5 只大鼠血浆样本解冻,按照 Pierce™ Top 14 Abundant Protein Depletion Spin Columns Kit 试剂盒说明书进行去除高丰度蛋白,使用 BSA 法进行蛋白浓度测定。DIA 分析采用纳升流速 Vanquish Neo 系统进行色谱分离,分离后的样品用 Astral 高分辨质谱仪进行 DIA 质谱分析。检测模式正离子,母离子扫

描范围 m/z 380~980,一级质谱分辨率 240 000,Normalized AGC Target 为 500%,Maximum IT 为 5 ms。MS2 采用 DIA 数据采集模式,设置 299 个扫描窗口,HCD Collision Energy 为 25 eV,Normalized AGC Target 为 500%,Maximum IT 为 3 ms。DIA 数据采用 DIA-NN 软件进行数据处理。在差异表达蛋白检测过程中,将 $|\log_2 \text{fold change}| > 1$ 和 $P < 0.05$ 作为筛选标准,通过 KEGG 进行差异蛋白通路分析。

2.6.3 筛选核心靶点 将痰瘀同治优化方回调的差异基因、差异蛋白导入 STRING 数据库进行 PPI 网络分析,利用 Cytoscape 中基于聚类算法的软件 MCODE 划分模块。 S_{AB} 是量化网络相互作用的网络分离度指标^[3],可以反映基因与蛋白的协同关系。利用 S_{AB} 筛选最为紧密的基因模块与蛋白模块,构建 A1、B2、A1-B2 共表达 PPI 网络并利用 Cytoscape 进行可视化分析,筛选核心基因及蛋白。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,计算核心基因及蛋白曲线下面积(AUC)值,AUC>0.70 定义为有价值^[4]。

2.7 核心靶点验证

每组随机选取 6 只大鼠血浆样本,采用 ELISA 技术检测核心靶点 TNF-α、ITGAM、TLR4、TLR2、MMP9、IL-1β、APOE、APOC2 表达水平,实验条件及操作步骤按试剂盒说明进行。

2.8 蛋白免疫印迹(Western blot)法验证 TLR4/NF-κB 通路相关蛋白表达

取肝脏组织 50 mg,加入组织细胞裂解液研磨(60 Hz,90 s)提取组织蛋白,使用 BCA 法检测蛋白浓度,通过 SDS-PAGE 凝胶电泳分离蛋白质,并转移至 PVDF 膜上。使用 TBST 洗膜,5% BSA 封闭 1 h;分别加入 TLR4(1:1 000)、NF-κB(1:1 000)、IL-1β(1:500)、GAPDH(1:5 000)一抗,4 °C 摇床过夜孵育;洗膜后,加入相应二抗,室温孵育 2 h;加入 ECL 显影。使用 Image Lab 分析条带,将目的蛋白条带灰度值与内参 GAPDH 灰度值进行对比,计算目的蛋白的相对表达量。

2.9 数据分析

使用 IBM SPSS 25.0 进行统计分析,GraphPad Prism 8 绘制数据统计图。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,单因素方差分析进行多组间比较,方差齐时使用最小显著性差异法(LSD)检验,方差不齐时使用 Kruskal-Wallis 进行非参数检验,Bonferroni 法两两比较, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 痰瘀同治优化方对高脂血症大鼠体质量及血脂水平的影响

与对照组相比,模型组大鼠体质量和 TG、TC、

LDL-C 水平显著升高,HDL-C 水平显著降低;阿托伐他汀钙、痰瘀同治优化方干预均可以显著降低高脂血症大鼠体质量和 TG、TC、LDL-C 水平,升高 HDL-C 水平,见表 1。

表 1 痰瘀同治优化方对高脂血症大鼠体质量及血脂水平的影响($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 1 Effect of Tanyu Tongzhi Optimization Decoction on body weight and blood lipid levels in hyperlipidemia rats ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	体质量/g	TC /mmol·L ⁻¹	TG /mmol·L ⁻¹	LDL-C /mmol·L ⁻¹	HDL-C /mmol·L ⁻¹
对照	—	347.28±57.14	1.91±0.20	0.45±0.11	0.42±0.05	1.43±0.14
模型	—	459.50±13.53 ¹⁾	6.18±0.69 ¹⁾	0.94±0.14 ¹⁾	1.94±0.21 ¹⁾	0.90±0.22 ¹⁾
阿托伐他汀钙	4.8×10 ⁻³	388.50±16.93 ²⁾	4.94±0.68 ²⁾	0.51±0.10 ²⁾	1.41±0.17 ²⁾	1.45±0.44 ²⁾
痰瘀同治优化方	3.6	397.50±29.34 ²⁾	4.96±0.73 ²⁾	0.69±0.17 ²⁾	1.52±0.32 ²⁾	1.56±0.24 ²⁾
	7.2	380.00±36.37 ²⁾	4.63±0.67 ²⁾	0.71±0.35 ²⁾	1.34±0.27 ²⁾	1.55±0.30 ²⁾
	14.4	375.33±9.79 ²⁾	4.43±1.15 ²⁾	0.55±0.14 ²⁾	1.16±0.28 ²⁾	1.66±0.39 ²⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P<0.05$;与模型组比较²⁾ $P<0.05$ (表 2~5 同)。

3.2 痰瘀同治优化方对高脂血症大鼠凝血功能的影响

与对照组相比,模型组大鼠 APTT、TT、PT 显著降低,FIB 显著升高;阿托伐他汀钙干预可以显著延长高脂血症大鼠 APTT、PT,降低 FIB;痰瘀同治优化方低、中、高剂量干预均可以延长高脂血症大鼠 PT,降

低 FIB;痰瘀同治优化方中、高剂量干预均可以延长高脂血症大鼠 TT;痰瘀同治优化方高剂量干预可以延长高脂血症大鼠 APTT;此外,与痰瘀同治优化方低、中剂量组相比,痰瘀同治优化方高剂量显著延长 APTT;与痰瘀同治优化方中剂量组相比,痰瘀同治优化方高剂量显著延长 TT、PT,显著降低 FIB,见表 2。

表 2 痰瘀同治优化方对高脂血症大鼠凝血功能的影响($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 2 Effect of Tanyu Tongzhi Optimization Decoction on coagulation function in hyperlipidemia rats ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	APTT/s	TT/s	PT/s	FIB/g·L ⁻¹
对照	—	23.12±0.25	12.48±0.55	22.45±0.31	2.00±0.06
模型	—	15.65±1.16 ¹⁾	11.52±0.58 ¹⁾	20.63±0.51 ¹⁾	3.77±0.86 ¹⁾
阿托伐他汀钙	4.8×10 ⁻³	19.28±1.47 ²⁾	12.08±0.54	22.98±0.75 ²⁾	1.99±0.17 ²⁾
痰瘀同治优化方	3.6	15.77±0.41	11.98±0.38	23.32±0.26 ²⁾	2.22±0.17 ²⁾
	7.2	15.88±0.70	12.25±0.67 ²⁾	23.10±0.49 ²⁾	2.66±0.60 ²⁾
	14.4	17.42±0.64 ^{2,3,4)}	13.18±0.45 ^{2,4)}	23.88±0.79 ^{2,4)}	1.94±0.38 ^{2,4)}

注:与痰瘀同治优化方低剂量组(3.6 g·kg⁻¹)比较³⁾ $P<0.05$,与痰瘀同治优化方中剂量组(7.2 g·kg⁻¹)比较⁴⁾ $P<0.05$ (表 3 同)。

3.3 痰瘀同治优化方对高脂血症大鼠肝功能的影响

与对照组相比,模型组大鼠 ALT、AST、ALP、TBA 水平显著升高;阿托伐他汀钙、痰瘀同治优化

方低、中、高剂量干预均可降低模型组大鼠 ALT、ALP、TBA 水平;与痰瘀同治优化方低、中剂量组相比,痰瘀同治优化方高剂量组大鼠血浆 ALT 水平显著降低,见表 3。

表 3 痰瘀同治优化方对高脂血症大鼠肝功能的影响($\bar{x}\pm s, n=6$)

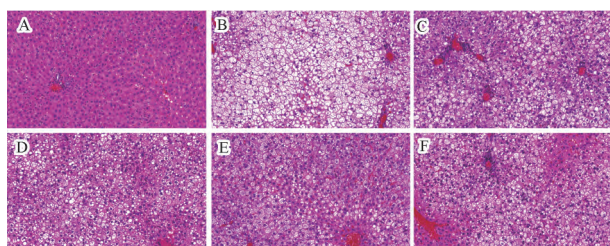
Table 3 Effect of Tanyu Tongzhi Optimization Decoction on liver function in hyperlipidemia rats ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹	ALP/U·L ⁻¹	TBA/μmol·L ⁻¹
对照	—	81.00±4.81	253.60±21.90	117.61±9.92	21.38±6.70
模型	—	141.67±22.25 ¹⁾	336.00±105.31 ¹⁾	183.17±20.86 ¹⁾	37.63±5.20 ¹⁾
阿托伐他汀钙	4.8×10 ⁻³	84.67±12.77 ²⁾	312.00±43.26	126.13±16.28 ²⁾	25.90±6.81 ²⁾
痰瘀同治优化方	3.6	93.17±9.56 ²⁾	301.40±49.39	106.24±24.72 ²⁾	28.18±9.25 ²⁾
	7.2	95.17±16.65 ²⁾	300.00±27.18	107.23±50.52 ²⁾	23.93±5.80 ²⁾
	14.4	83.00±14.46 ^{2,3,4)}	269.80±32.12	99.74±5.68 ²⁾	21.58±9.39 ²⁾

3.4 痰瘀同治优化方对高脂血症大鼠肝组织病理学改变的影响

3.4.1 HE 染色观察大鼠肝脏组织形态学变化

HE 染色结果显示,对照组大鼠肝小叶分界明显,排列规则,肝细胞圆润、饱满。与对照组大鼠相比,模型组大鼠肝脏可见少量肝细胞脂肪变性,胞质内出现大小不一的圆形空泡,部分肝细胞水样变性,胞质疏松淡染,大量肝细胞气球样变性,细胞肿胀,胞质空泡化;与模型组大鼠相比,各给药组大鼠肝脏胞质内圆形空泡相对减少,肝细胞气球样变性明显减少,细胞略有肿胀,胞质疏松淡染,见图 1。



A. 对照组; B. 模型组; C. 阿托伐他汀钙组; D. 痰瘀同治优化方低剂量组; E. 痰瘀同治优化方中剂量组; F. 痰瘀同治优化方高剂量组(图 2 同)。

图 1 痰瘀同治优化方对高脂血症大鼠肝组织形态学变化的影响(HE 染色, $\times 200$)

Fig.1 Effect of Tanyu Tongzhi Optimization Decoction on morphological changes in liver of hyperlipidemic rats (HE staining, $\times 200$)

3.4.2 油红 O 染色观察大鼠肝脏组织脂肪浸润

油红 O 染色结果显示,对照组大鼠肝细胞以中央静脉呈单行放射状排列,细胞核清晰,细胞质中有少数染成红色的脂质;模型组大鼠肝细胞排列紊乱,细胞质中有大量红色脂滴;各给药组大鼠肝细胞核清晰,细胞质中红色脂滴较模型组明显减少,见图 2。

上述结果显示,痰瘀同治优化方干预后高脂血症大鼠肝脏病理学改变以及脂肪浸润明显改善,痰瘀同治优化方可以调节高脂血症大鼠血脂水平、凝血功能及肝功能指标,并且痰瘀同治优化方高剂量组优于低、中剂量组,采用痰瘀同治优化方高剂量组大鼠样本用于后续多组学研究。

3.5 痰瘀同治优化方对高脂血症大鼠血液转录组学的影响

PCA 结果显示,对照组和模型组、模型组和痰瘀同治优化方高剂量组组间聚集良好,组间区分明

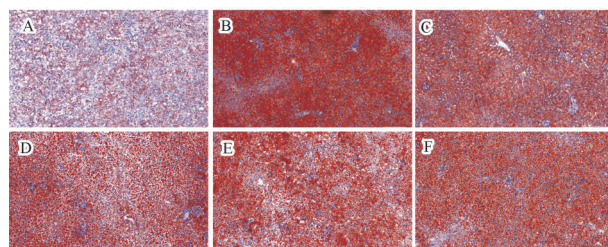


图 2 痰瘀同治优化方对高脂血症大鼠肝组织脂肪浸润的影响(油红 O 染色, $\times 100$)

Fig.2 Effect of Tanyu Tongzhi Optimization Decoction on lipid infiltration in liver of hyperlipidemic rats (oil red O staining, $\times 100$)

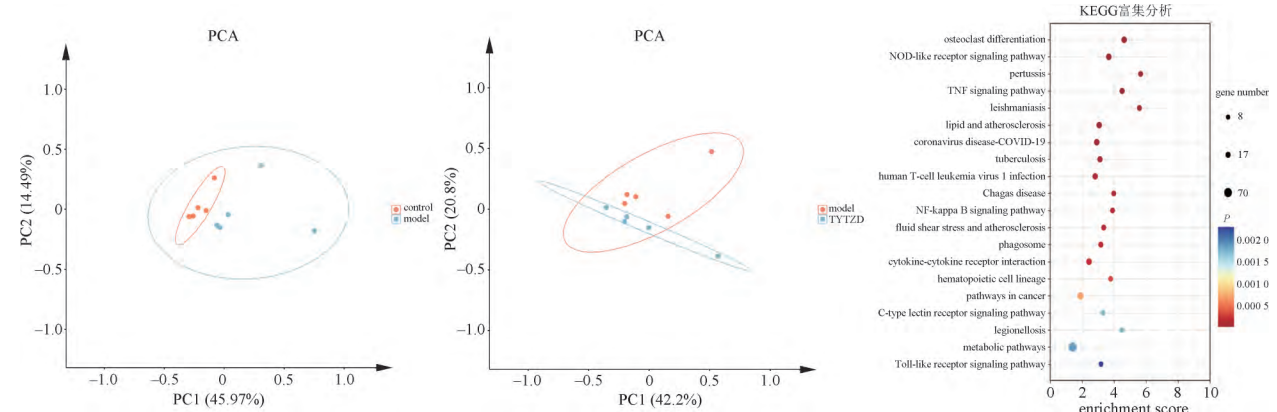
显。以 $|\log_2 \text{fold change}| > 1$ 且 $P < 0.05$ 为筛选条件,模型组与对照组间差异基因共 1 441 个,其中 456 个上调,985 个下调,痰瘀同治优化方组与模型组间差异基因共 972 个,其中 731 个上调,241 个下调。模型组与对照组间 1 441 个差异基因中 571 个在给予痰瘀同治优化方干预后得以回调,痰瘀同治优化方可回调基因主要富集在“TNF 信号通路”“NF- κ B 信号通路”“Toll 样受体信号通路”等炎症相关通路,见图 3 及中国知网本文增强出版附加材料。

3.6 痰瘀同治优化方对高脂血症大鼠血浆蛋白组学的影响

PCA 结果显示,各组间区分明显,组内聚集良好。以 $|\log_2 \text{fold change}| > 1$ 且 $P < 0.05$ 为筛选条件,模型组与对照组间差异蛋白因共 513 个,其中 125 个上调,388 个下调,痰瘀同治优化方组与模型组间差异基因共 250 个,其中 192 个上调,58 个下调。模型组与对照组间 513 个差异蛋白中 102 个在痰瘀同治优化方干预后回调。KEGG 分析结果显示痰瘀同治优化方回调蛋白主要富集在“胆固醇代谢”,见图 4 及中国知网本文增强出版附加材料。

3.7 痰瘀同治优化方降脂作用核心靶点筛选

将痰瘀同治优化方可回调的差异基因、差异蛋白分别导入 STRING 数据库,利用 Cytoscape 中插件 MCODE 划分模块,可回调的差异基因可划分为 15 个模块,可回调的差异蛋白可划分为 4 个模块。 S_{AB} 计算差异基因集模块和差异蛋白集模块的分离度, $S_{AB} < 0$ 表明 2 个模块间协同性较强,A1 与 B2 间 S_{AB} 值最小,表明这 2 个模块协同性最高。A1 模块由 31 个基因、217 条边组成,相关基因主要富集 TLR 样受体信号通路、TNF 信号通路等。B2 模块由 5 个



control. 对照组; model. 模型组; TYTZD. 痰瘀同治优化方组(图4同)。

图3 痰瘀同治优化方对高脂血症大鼠转录组学的影响

Fig.3 Effect of Tanyu Tongzhi Optimization Decoction on transcriptomics in hyperlipidemic rats

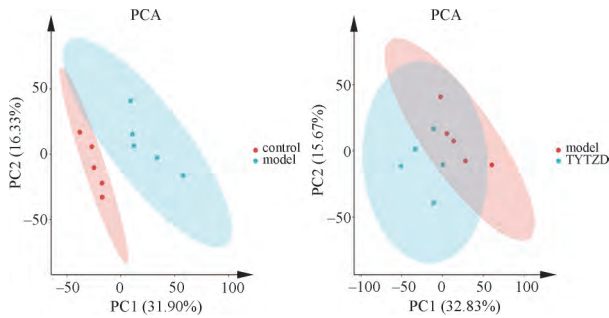


图4 痰瘀同治优化方对高脂血症大鼠蛋白组学的影响

Fig.4 Effect of Tanyu Tongzhi Optimization Decoction on proteomics in hyperlipidemic rats

蛋白、10条边组成,主要富集在胆固醇代谢。A1-B2共表达网络由36个靶点,247条边组成,利用Cyto-scape的CytoHubba插件进一步对其网络进行分析,确定该网络中6个核心基因分别为TNF- α 、ITGAM、

TLR4、TLR2、MMP9、IL-1 β ,2个核心蛋白为APOE、APOC2,核心靶点主要富集在TLR4/NF- κ B信号通路,见中国知网本文增强出版附加材料。

3.8 痰瘀同治优化方对核心靶点的干预作用

核心靶点的ROC曲线结果显示,TLR2、MMP9、ITGAM、IL-1 β 、TNF- α 、TLR4、APOE、APOC2的AUC值分别为1.00、1.00、1.00、0.92、0.80、0.80、0.72、0.88,表明上述核心靶点在痰瘀同治优化方的抗高脂血症作用中均具有较高的诊断价值,见中国知网本文增强出版附加材料。核心靶点表达水平见表4,与对照组比较,MMP9、TNF- α 、IL-1 β 、TLR2、ITGAM、TLR4在模型组表达显著升高,APOC2、APOE在模型组表达显著降低;痰瘀同治优化方干预显著降低MMP9、TNF- α 、IL-1 β 、TLR2、ITGAM、TLR4表达水平,升高APOC2、APOE水平。

表4 痰瘀同治优化方对高脂血症大鼠血浆MMP9、TNF- α 、IL-1 β 、TLR2、ITGAM、TLR4、APOE、APOC2水平的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 4 Effect of Tanyu Tongzhi Optimization Decoction on the plasma levels of MMP9, TNF- α , IL-1 β , TLR2, ITGAM, TLR4, APOE, and APOC2 in hyperlipidemia rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	MMP9 /ng·mL ⁻¹	TNF- α /pg·mL ⁻¹	IL-1 β /pg·mL ⁻¹	TLR2 /ng·mL ⁻¹	ITGAM /ng·mL ⁻¹	TLR4 /ng·mL ⁻¹	APOE /ng·mL ⁻¹	APOC2 /mg·mL ⁻¹
对照	-	81.06 $\pm$ 6.47	264.94 $\pm$ 15.06	80.22 $\pm$ 7.86	13.83 $\pm$ 1.08	37.03 $\pm$ 2.82	13.54 $\pm$ 1.29	61.87 $\pm$ 1.67	11.54 $\pm$ 0.68
模型	-	121.20 $\pm$ 4.21 ¹⁾	325.12 $\pm$ 13.30 ¹⁾	114.56 $\pm$ 3.83 ¹⁾	21.52 $\pm$ 0.61 ¹⁾	58.87 $\pm$ 1.86 ¹⁾	22.18 $\pm$ 0.81 ¹⁾	44.34 $\pm$ 2.02 ¹⁾	5.99 $\pm$ 0.37 ¹⁾
痰瘀同治优化方	14.4	82.96 $\pm$ 5.40 ²⁾	260.39 $\pm$ 8.33 ²⁾	84.86 $\pm$ 8.56 ²⁾	15.45 $\pm$ 0.84 ²⁾	42.44 $\pm$ 2.26 ²⁾	14.40 $\pm$ 2.24 ²⁾	55.99 $\pm$ 5.41 ²⁾	9.94 $\pm$ 0.71 ²⁾

3.9 痰瘀同治优化方对TLR4/NF- κ B信号通路的干预作用

转录组学结果显示痰瘀同治优化方可调控高脂血症大鼠TLR4/NF- κ B信号通路,并且核心靶点中

TNF- α 、IL-1 β 、TLR2及TLR4也富集在此条通路上,因此检测痰瘀同治优化方对高脂血症大鼠肝脏组织TLR4、p-NF- κ B、IL-1 β 蛋白表达的影响。与对照组比较,高脂血症大鼠肝组织中TLR4、p-NF- κ B、IL-1 β

蛋白表达显著升高; 痰瘀同治优化方干预可显著降低高脂血症大鼠肝脏组织 TLR4、p-NF- κ B、IL-1 β 蛋白表达水平, 见图 5、表 5。

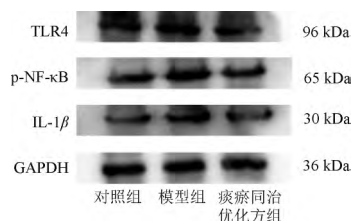


图 5 各组大鼠肝脏 TLR4、p-NF- κ B、IL-1 β 蛋白表达电泳
Fig.5 Electrophoresis of TLR4, p-NF- κ B, and IL-1 β protein expression in rat liver in each group

表 5 痰瘀同治优化方对高脂血症大鼠肝脏组织 TLR4、p-NF- κ B、IL-1 β 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 5 Effect of Tanyu Tongzhi Optimization Decoction on the protein expression of TLR4, p-NF- κ B, and IL-1 β in liver of hyperlipidemia rats ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	TLR4 /GAPDH	p-NF- κ B /GAPDH	IL-1 β /GAPDH
对照	-	1.00±0	1.00±0	1.00±0
模型	-	1.40±0.09 ¹⁾	1.50±0.17 ¹⁾	1.48±0.07 ¹⁾
痰瘀同治优化方	14.4	0.83±0.18 ²⁾	0.88±0.12 ²⁾	0.73±0.07 ²⁾

4 讨论

TC 和 TG 水平是评估高脂血症及动脉粥样硬化风险的重要生化指标^[17-18], 两者升高均可促进血管内皮损伤和脂质沉积。研究表明, LDL-C 通过氧化修饰形成 ox-LDL, 诱导血管内皮细胞凋亡, 并激活巨噬细胞转化为泡沫细胞, 同时触发 NF- κ B 等炎症信号通路, 促进 IL-6、TNF- α 等促炎因子释放, 形成慢性炎症微环境^[19]。HDL-C 通过胆固醇逆向转运机制将外周组织的胆固醇转运至肝脏代谢并排出体外, 从而减少血管壁胆固醇沉积^[20]。此外, HDL-C 还具有抗氧化、抗炎及促进一氧化氮生成等血管保护作用。“痰浊”多反映现代医学的高脂血症和高凝状态, 脂质代谢异常, 即 TG、TC、LDL-C 的升高可视为“痰浊”的物质基础, 血液的高黏滞性以及血小板功能的改变与“血瘀”病理呈一致性变化^[21]。本研究结果显示高脂血症大鼠血脂紊乱, 凝血功能异常, 呈现“痰瘀互结”状态, 痰瘀同治优化方可显著降低模型组大鼠 TC、TG 及 LDL-C 水平, 同时提升 HDL-C 水平, 从而改善大鼠高脂血症状态。在高脂

血症中, 血脂升高可通过多途径影响凝血功能^[22], 痰瘀同治优化方可显著延长 APTT、PT、TT, 降低 FIB 水平, 有效逆转凝血功能异常。肝脏作为脂质代谢的核心器官, 其病理改变与脂质代谢紊乱密切相关^[23]。本研究中, 痰瘀同治优化方明显改善高脂饮食引起的肝脏空泡变性和脂肪组织的病理性肿胀, 减少脂滴形成, 并且显著降低高脂血症大鼠 ALT、AST、ALP、TBA 水平, 表明其在高脂饮食诱导的肝损伤中具有显著肝保护作用。

炎症反应贯穿高脂血症发生、发展及并发症形成^[24], 高脂血症患者血脂水平升高会伴随着血清炎症因子升高^[25]。当体内脂质过多, 超过一定范围时, 多余的脂质会分布到其他非脂肪组织中, 刺激机体发生炎症反应, 损害血管内皮细胞, 导致血小板聚集, 致使血栓形成, 血液黏稠度增加, 病理特点与中医中“血瘀”的致病特点十分接近^[26]。本研究转录组学结果显示痰瘀同治优化方对高脂血症的核心调控基因 TNF- α 、IL-1 β 、ITGAM、TLR4、TLR2、MMP9 均与炎症反应密切相关。MMP9 可通过降解细胞外基质促进炎症细胞浸润^[27]; ITGAM 作为重要的免疫调节分子, 不仅调控中性粒细胞功能, 还对巨噬细胞和髓系细胞的吞噬作用及炎症因子释放具有关键调控作用^[28]; TLR4 作为先天免疫系统的重要模式识别受体, 其激活后可触发 MyD88 依赖的信号通路, 介导核转录因子 NF- κ B 入核, 进而显著上调 TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子的基因表达, 形成炎症级联放大效应^[29]。痰瘀同治优化方干预可显著下调上述炎症相关基因的相对表达水平, 有效改善高脂血症大鼠慢性炎症状态, 改善高脂血症大鼠“血瘀”的病理特点, 并且痰瘀同治优化方降低肝脏组织 TLR4、p-NF- κ B、IL-1 β 相关蛋白表达水平, 抑制肝脏组织 TLR4/NF- κ B 信号通路, 进而抑制肝脏炎症状态。相关研究表明该方剂所含的类黄酮(如槲皮素、山柰酚)和多酚(如儿茶素、白藜芦醇)等活性成分具有显著的抗炎特性^[30-31], 可通过阻断 NF- κ B 信号通路等多种机制有效抑制促炎细胞因子产生, 发挥降血脂作用。

肝脏作为胆固醇代谢的核心调控器官^[32], 其胆固醇生物合成与清除失衡是高脂血症发生的重要病理基础^[33]。在生理状态下, 肝脏通过 HDL 介导的胆固醇逆向转运途径, 将外周组织中过量的胆固醇转运至肝脏, 最终经胆汁排泄至粪便^[34]。本研究蛋白

组学结果显示痰瘀同治优化方对高脂血症大鼠的调控作用与胆固醇代谢密切相关,并且可调节胆固醇代谢通路中关键蛋白 APOE 和 APOC2 表达水平。高脂饮食抑制肝脏 APOE 表达,削弱脂质清除能力,导致血清 TC、LDL-C 升高。尽管肝脏合成减少,但血清 APOE 浓度因脂蛋白颗粒滞留和肝外组织代偿性分泌而升高^[3]。高 APOE 水平诱发血管内皮炎症,增加氧化应激和单核细胞浸润,破坏血管屏障完整性^[3]。脂蛋白脂肪酶(LPL)是血浆中催化 TG 水解限速酶,其活性直接影响血浆 TG 水平,APOC2 作为 LPL 的必需辅助因子,APOC2 通过与 LPL 的特异性结合,显著增强 LPL 对 TG 的水解活性^[3]。APOC2 的缺乏会导致 LPL 活性严重受损,引起严重的高 TG 血症^[3]。痰瘀同治优化方可能通过上调 APOE、APOC2 的相对表达水平,有效调控胆固醇逆转运及 TG 水解过程,改善大鼠“痰浊”的病理特点,从而发挥其降脂作用。

炎症反应与胆固醇代谢途径存在密切互作关系,促炎因子如 TNF- α 、IL-1 β 可以抑制肝脏 X 受体的转录活性,调控胆固醇逆转运过程,相关研究表明 TNF- α 可抑制肝脏 X 受体启动子活性,并下调其下游靶基因 ATP 结合盒转运体 A1(ABCA1)和 ATP 结合盒转运体 G1(ABCG1)的表达^[3],ABCA1 和 ABCG1 作为介导巨噬细胞及肝细胞胆固醇外流的关键转运蛋白,其表达降低导致细胞内游离胆固醇蓄积。胆固醇蓄积可进一步激活 IL-1 β 等因子释放^[3],放大全身性炎症反应。痰瘀同治优化方显示出多靶点干预效应,一方面显著降低 TNF 与 IL-1 β 等促炎因子的表达水平,另一方面通过调节胆固醇代谢核心靶点如 APOE、APOC2 的表达促进脂质清除与转运,从而发挥抗高脂血症作用。

本研究系统阐明了痰瘀同治优化方可显著改善高脂血症大鼠肝脏病理学损伤及脂肪浸润,改善血脂紊乱、凝血功能以及肝功能异常。转录组学联合蛋白质组学进一步揭示痰瘀同治优化方可能通过干预 ITGAM、TLR4、APOC2 等关键靶点表达,调控 TLR4/NF- κ B 信号通路调节炎症反应及胆固醇代谢以发挥其抗高脂血症的作用。本研究基于大鼠高脂血症模型,其病理生理过程与人类疾病存在一定差异,药效和机制在动物水平上的证实,仍需后续在人体细胞模型或临床样本中进行进一步验证。

参考文献

- [1] YAO Y S, LI T D, ZENG Z H. Mechanisms underlying direct actions of hyperlipidemia on myocardium: an updated review [J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1): 23.
- [2] 李十红, 张宇军, 沈雁霞, 等. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)更新后对北京延庆地区医生血脂异常防治知识调查分析 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9(9): 1062.
- [3] LIU J, LI Y, SUN C, et al. Geniposide reduces cholesterol accumulation and increases its excretion by regulating the FXR-mediated liver-gut crosstalk of bile acids [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 2020: 152104631.
- [4] BAYS H, COHEN D E, CHALASANI N, et al. An assessment by the statin liver safety task force: 2014 update [J]. *J Clin Lipidol*, 2014, 8(3 Suppl): S47.
- [5] 邓婕, 杨志军, 杨秀娟, 等. 基于痰瘀相关理论探析痰瘀同治干预高脂血症作用机制的研究进展 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2025, 31(4): 721.
- [6] 吴茜, 侯信铮, 吕乾瑜, 等. 痰瘀同治法(丹莪片)对动脉粥样硬化患者血管内皮功能的作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(12): 168.
- [7] 刘一颖, 张辰浩, 林琰, 等. 从急性心肌梗死逆向加速动脉粥样硬化性心血管疾病谈中医痰瘀同治 [J]. *中国中医急症*, 2022, 31(4): 645.
- [8] 李盈盈, 李若琪, 吴浩南, 等. 基于肠道菌群及胆汁酸代谢探讨痰瘀同治优化方抗动脉粥样硬化作用机制 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2025, 31(3): 449.
- [9] 唐丹丽, 石晓雯, 周明眉, 等. 痰瘀同治方对缺氧复氧诱导心肌细胞 AMPK-mTOR 自噬信号通路的影响及机制 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(4): 435.
- [10] 唐丹丽, 孙明杰, 佟琳, 等. 痰瘀同治方对心肌缺血再灌注损伤过程中自噬与凋亡相关基因调节作用研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(4): 101.
- [11] 李盈盈. 基于 PI3K/Akt/NF- κ B 通路探讨痰瘀同治方对 TMAO 诱导动脉粥样硬化血管炎症作用机制 [J]. 北京: 中国中医科学院, 2022.
- [12] 吴浩南. 基于肠道菌群和肠道屏障功能探讨痰瘀同治方对冠心病痰瘀互结证小鼠作用机制 [J]. 北京: 中国中医科学院, 2023.
- [13] JIASHUO W U, FANGQING Z, ZHUANGZHUANG L I, et al. Integration strategy of network pharmacology in traditional Chinese medicine: a narrative review [J]. *J Tradit Chin Med*, 2022, 42(3): 479.
- [14] ZHU X, YAO Q, YANG P, et al. Multi-omics approaches for in-depth understanding of therapeutic mechanism for traditional Chinese medicine [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 2022: 131031051.
- [15] ZHOU Y, HOU Y, SHEN J, et al. Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2 [J]. *Cell Discov*, 2020, 16(6): 14.

- [16] 沈仕俊, 邓翔, 饶永凤, 等. 基于生物信息学对肝硬化中核心基因的筛选及意义探究 [J]. 医学研究杂志, 2025, 54(1): 54.
- [17] WU Y, XU M J, CAO Z, et al. Heterozygous LDLR-deficient hamster as a model to evaluate the efficacy of PCSK9 antibody in hyperlipidemia and atherosclerosis [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(23): 5936.
- [18] 曾奇, 笪小云, 李建, 等. 黄精对高脂血症模型大鼠的降脂作用 [J]. 今日药学, 2024, 34(7): 494.
- [19] CHEN S, ZHOU H, ZHANG B, et al. Exosomal miR-512-3p derived from mesenchymal stem cells inhibits oxidized low-density lipoprotein-induced vascular endothelial cells dysfunction via regulating Keap1 [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2021, 35(6): 1.
- [20] VON ECKARDSTEIN A, NORDESTGAARD B G, REMALEY A T, et al. High-density lipoprotein revisited: biological functions and clinical relevance [J]. Eur Heart J, 2023, 44(16): 1394.
- [21] 李树红, 赵海军, 刘宁. 基于痰浊血瘀理论浅谈冠心病的发病机制及中医治疗策略 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2024, 22(13): 168.
- [22] CHANG B Y, KIM D S, KIM S Y. *Vitis labrusca* extract (HP01) improves blood circulation and lipid metabolism in hyperlipidemic rats [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 20206180310.
- [23] NATARAJAN S K, RASINENI K, GANESAN M, et al. Structure, function and metabolism of hepatic and adipose tissue lipid droplets: implications in alcoholic liver disease [J]. Curr Mol Pharmacol, 2017, 10(3): 237.
- [24] PAPAPANAGIOTOU A, SIASOS G, KASSI E, et al. Novel inflammatory markers in hyperlipidemia: clinical implications [J]. Curr Med Chem, 2015, 22(23): 2727.
- [25] 沈正军. 冠心病合并高脂血症患者血脂水平与主要炎症因子的相关性 [J]. 心血管康复医学杂志, 2017, 26(4): 388.
- [26] 刘超, 甘佳乐, 白忠旺, 等. 化痰活血通络汤联合西药治疗冠心病痰瘀互阻证患者临床疗效及对炎症因子的影响 [J]. 实用中医内科杂志, 2022, 36(1): 63.
- [27] YADAV S K, KAMBIS T N, KAR S, et al. MMP9 mediates acute hyperglycemia-induced human cardiac stem cell death by upregulating apoptosis and pyroptosis *in vitro* [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(3): 186.
- [28] KONG F, ZHU Y, XU J, et al. The novel role of LCK and other PcDEGs in the diagnosis and prognosis of sepsis: insights from bioinformatic identification and experimental validation [J]. Int Immunopharmacol, 2025, 149: 114194.
- [29] 农汝楠, 王竟静, 吴燕春, 等. 基于 TLR4 信号通路的中药抗肝脏疾病作用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(16): 201.
- [30] 汪陈莫及, 吴亚东, 梁松林, 等. 基于 p38 MAPK 信号通路探讨山奈酚对椎间盘退变的作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(21): 5721.
- [31] 吴茜, 李会敏, 杨春昆, 等. 白藜芦醇对心血管的保护作用机制的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(12): 3244.
- [32] LUO J, YANG H, SONG B L. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(4): 225.
- [33] SINHA R A, BRUINSTROOP E, SINGH B K, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and hypercholesterolemia: roles of thyroid hormones, metabolites, and agonists [J]. Thyroid, 2019, 29(9): 1173.
- [34] WANG H H, GARRUTI G, LIU M, et al. Cholesterol and lipoprotein metabolism and atherosclerosis: recent advances in reverse cholesterol transport [J]. Ann Hepatol, 2017, 16(S1): s27.
- [35] NG T K S, BECK T, LIU X, et al. Longitudinal associations between lipid panel and cognitive decline modified by APOE 4 carrier status in biracial community-dwelling older adults: findings from the Chicago health and aging project [J]. Arch Gerontol Geriatr, 2025, 134: 105825.
- [36] PHU T A, NG M, VU N K, et al. ApoE expression in macrophages communicates immunometabolic signaling that controls hyperlipidemia-driven hematopoiesis & inflammation via extracellular vesicles [J]. J Extracell Vesicles, 2023, 12(8): e12345.
- [37] LIU C, GAUDET D, MILLER Y I. Deficient cholesterol esterification in plasma of Apoc2 knockout zebrafish and familial chylomicronemia patients [J]. PLoS ONE, 2017, 12(1): e0169939.
- [38] COHEN J C, STENDER S, HOBBS H H. APOC3, coronary disease, and complexities of mendelian randomization [J]. Cell Metab, 2014, 20(3): 387.
- [39] JIANG J, MO Z C, YIN K, et al. Epigallocatechin-3-gallate prevents TNF- α -induced NF- κ B activation thereby upregulating ABCA1 via the Nrf2/Keap1 pathway in macrophage foam cells [J]. Int J Mol Med, 2012, 29(5): 946.
- [40] NIYONZIMA N, BAKKE S S, GREGERSEN I, et al. Cholesterol crystals use complement to increase NLRP3 signaling pathways in coronary and carotid atherosclerosis [J]. EBioMedicine, 2020, 60: 102985.

责任编辑 陈玲