DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.08.026

基于胆汁酸-脂质过氧化机制探索瓜蒌薤白半夏汤干预 Apoe$^{-/-}$ 小鼠早期动脉粥样硬化的研究

刘万里[1,2],宋健[1,2],冯向荣[2],莫小英[1,2],罗怡[1,2],郑锋玲[1,2],陈颂[3],阮威君[4],骆欢欢[1,2]
(1.广州中医药大学中医证候全国重点实验室,广东 广州 510006;2.广州中医药大学基础医学院,广东 广州 510006;
3.广州中医药大学科技创新中心,广东 广州 510405;4.桂林市中医医院,广西 桂林 541002)

摘要:目的 探讨瓜蒌薤白半夏汤(Gualou Xiebai Banxia Decoction,GXBD)对载脂蛋白e基因敲除(Apoe$^{-/-}$)小鼠早期动脉粥样硬化(Atherosclerosis,AS)模型的血脂、氧化低密度脂蛋白(Oxidized low-density lipoprotein,ox-LDL)和粪便胆汁酸(Bile acids,BAs)的影响,并探讨瓜蒌薤白半夏汤防治早期动脉粥样硬化可能的机制。方法 采用中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)检索GXBD化学成分,PharmMapper服务器预测靶点,以"Atherosclerosis"为检索词检索GeneCards数据库,选择评分≥1的AS相关靶点,用DAVID数据库对交集靶点进行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。预防-治疗机制动物实验,将15只雄性Apoe$^{-/-}$小鼠随机分为3组:对照组(A组,正常饮食)、高脂饮食模型组(AF组,高脂饮食)、GXBD干预组[AF-GL组,高脂饮食,药物剂量:10 g/(kg·d)],高脂饲料喂养8周以制备早期AS小鼠模型,其中第5周起开始药物干预至实验结束。末次给药4 h后检测血清中的低密度脂蛋白(Low-density lipoprotein,LDL)、高密度脂蛋白(High-density lipoprotein,HDL)、总胆固醇(Total cholesterol,TC)、甘油三酯(Triglycerides,TG)以及血清、肝脏和回肠的ox-LDL的浓度;分离主动脉进行油红O染色;检测肝脏的组成型雄甾烷受体(Constitutive androstane receptors,CAR)、胆固醇7α-羟化酶(Cholesterol 7α-hydroxylase,CYP7A1)的mRNA含量;结肠脂肪酸结合蛋白(Fatty acid-binding protein,FABP6)的mRNA含量,检测粪便BAs。结果 获得瓜蒌薤白半夏汤的活性化合物34个,与AS的交集靶点有164个,主要涉及脂质氧化、信号传导等。与A组比较,AF组主动脉脂质沉积增加,血清ox-LDL水平显著升高($P<0.01$),CAR的mRNA表达显著降低($P<0.05$),粪便初级胆汁酸含量显著升高($P<0.05$),粪便次级胆汁酸含量显著升高($P<0.05$)。与AF组比较,AF-GL组主动脉脂质沉积减少,血清ox-LDL水平显著下降($P<0.01$),CAR的mRNA表达显著上升($P<0.05$),粪便初级胆汁酸含量显著下调($P<0.05$)。结论 瓜蒌薤白半夏汤通过激活肝脏CAR、CYP7A1以促进胆汁酸的代谢,加速胆固醇分解代谢以调节脂质过氧化,降低ox-LDL,防治早期动脉粥样硬化。

关键词:瓜蒌薤白半夏汤;动脉粥样硬化;胆汁酸;氧化低密度脂蛋白
中图分类号:R289.5 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)08-0123-09

Exploring Mechanism of Bile Acids-Lipid Peroxidation Based on Intervention of Gualou Xiebai Banxia Decoction(瓜蒌薤白半夏汤) in Early Atherosclerosis in Apoe$^{-/-}$ Mice

LIU Wanli[1,2],SONG Jian[1,2],FENG Xiangrong[2],MO Xiaoying[1,2],LUO Yi[1,2],
ZHENG Fengling[1,2], CHEN Song[3], RUAN Weijun[4],LUO Huanhuan[1,2]
(1. State Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Syndrome,Guangzhou University of Chinese Medicine,Guangzhou 510006,Guangdong,China;
2. School of Basic Medical Sciences,Guangzhou University of Chinese Medicine,Guangzhou 510006,Guangdong,China;
3. Science and Technology Innovation Center,Guangzhou University of Chinese Medicine,Guangzhou 510405,Guangdong,China;
4. Guilin Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine,Guilin 541002,Guangxi,China)

Abstract:*Objective* To investigate the effects of Gualou Xiebai Banxia Decoction(瓜蒌薤白半夏汤,GXBD) on blood lipids,oxidized low-density lipoprotein(ox-LDL) and fecal bile acids in the model of early atherosclerosis(AS) in APOE gene knockout(Apoe$^{-/-}$) mice and to explore the possible mechanisms of GXBD in the prevention and treatment of early AS. *Methods* TCMSP database was used to search the chemical constituents of GXBD,PharmMapper to predict the targets. GeneCards database

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82174244,81973720)
作者简介:刘万里(1998-),男,湖北襄阳人,硕士,研究方向:湿证证候基础。
通讯作者:阮威君(1979-),女(壮族),广西玉林人,副主任医师,硕士,研究方向:中医内科学。E-mail:23381448@qq.com。
骆欢欢(1980-),女,湖南长沙人,研究员,博士研究生导师,博士,研究方向:湿证证候基础。E-mail:avenluo@gzucm.edu.cn。

was searched with "Atherosclerosis(AS)" as the search term to select the AS-related targets with a score of ≥1, and DAVID database was used to analyze the intersecting targets for Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes(KEGG) pathway enrichment. For the animal experiments of prevention-treatment mechanism, 15 male Apoe$^{-/-}$ mice were randomly divided into 3 groups: control group(Group A, normal diet), high-fat diet model group(Group AF, high-fat diet), GXBD intervention group(Group AF-GL, high-fat diet, GXBD 10 g·kg^{-1}·d^{-1}), and the high-fat diets were fed for 8 weeks in order to prepare a mouse model for early stage of AS, wherein pharmacological interventions were initiated from the 5th week onwards to the end of the experiments. The serum levels of low-density lipoprotein(LDL), high-density lipoprotein(HDL), total cholesterol(TC) and triglycerides(TG), and concentrations of oxidized low-density lipoprotein(ox-LDL) in serum, liver and ileum were measured 4 hours after the last administration. The aorta was isolated for oil-red O staining. The mRNA levels of constitutive androstane receptors(CAR) and cholesterol 7α-hydroxylase(CYP7A1) of liver were detected and mRNA levels of fatty acid-binding protein(FABP6) in colon were detected, and fecal bile acids were measured. *Results* Thirty-four active compounds of GXBD were obtained, and there were 164 intersecting targets with AS, which were mainly involved in lipid oxidation and signal transduction. Compared with those of group A, the AF group showed increased aortic lipid deposition, and the level of serum ox-LDL was significantly higher($P<0.01$), the levels of mRNA expressions of CAR were significantly lower($P<0.05$), the content of fecal primary bile acids was significantly higher($P<0.05$), and the contents of secondary bile acids were significantly higher($P<0.05$). Compared with those of the AF group, aortic lipid deposition was reduced in the AF-GL group, serum ox-LDL levels were significantly decreased($P<0.01$), the level of mRNA expression of CAR was significantly increased($P<0.05$), and fecal primary bile acid content was significantly down-regulated($P<0.05$). *Conclusion* GXBD regulates lipid peroxidation by activating CAR and CYP7A1 in liver to promote bile acid metabolism, accelerating cholesterol catabolism to regulate oxidized lipids, lowering ox-LDL, and preventing and treating early AS.

Keywords: Gualou Xiebai Banxia Decoction(瓜蒌薤白半夏汤, GXBD); atherosclerosis(AS); bile acids(BAs); oxidized low-density lipoprotein(ox-LDL)

根据世界卫生组织报告,大约全球每年有 1790 万人死于心血管疾病[1],随着全球经济迅速增长以及饮食习惯的改变,以动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)为病理基础的心血管疾病发病率及病死率都在增加[1-5]。

AS 是心血管疾病主要病因,也是疾病进展的主要环节[4],其发病机制主要涉及免疫[6]、炎症[7]、氧化应激[7]等,在病变早期,氧化性低密度脂蛋白(Oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)是 AS 的始动因素[3]。低密度脂蛋白(Low-density lipoprotein, LDL)经炎症介质诱导氧化修饰后形成 ox-LDL,成为激发和扩散先天免疫反应的慢性刺激源,单核细胞被局部募集后转化为巨噬细胞并吞噬 ox-LDL,分泌促炎、促 AS 因子和活性氧(Reactive oxygen species, ROS),形成促 AS 微环境[8-11]。在 AS 发展过程中,免疫系统调节会产生多种系统代谢产物。胆汁酸(Bile acids, BAs)是其中的一类独特代谢物,是胆固醇分解代谢的产物之一[12-13]。在 AS 发展过程中,BAs 能调节免疫反应[12]。在哺乳动物中,BAs 一般分为初级胆汁酸和次级胆汁酸。初级胆汁酸由肝脏中的胆固醇合成,次级胆汁酸通过肠道内初级胆汁酸的细菌转化而成[14]。BAs 在脂肪和脂溶性维生素的吸收、转运过程,以及控制葡萄糖和能量稳态方面发挥作用[12,14-15]。因此,BAs 在代谢稳态和免疫反应中发挥着重要作用[16]。但 BAs 具有细胞毒性,尤其是疏水性胆汁酸,故浓度须受到严格控制[14]。

《金匮要略》谓:"胸痹不得卧,心痛彻背者,瓜蒌薤白半夏汤(Gualou Xiebai Banxia Decoction, GXBD)主之",其病机在于"阳微阴弦"[10],"阴弦"责之痰饮壅塞上逆,咳喘不能平卧,"阳微"则胸阳不振,痹阻为甚,心痛彻背。故用瓜蒌薤白半夏汤宣痹通阳、降逆祛痰[17]。临床中瓜蒌薤白半夏汤广泛用于冠心病、心绞痛、心律失常、高胆固醇血症Ⅱ型的防治[18-21]。药理研究表明瓜蒌薤白半夏汤具有改善动脉粥样硬化、扩张冠状动脉、抗血小板聚集、抗炎、抗氧化应激、保护缺血再灌注损伤及改善脂质代谢等多种生物活性作用[22-24]。

本实验使用的载脂蛋白 e 基因敲除(Apoe$^{-/-}$)小鼠已是近年来研究 AS 最常用的实验动物之一且是目前研究 AS 类疾病的极佳小鼠模型[5]。因此本研究通过复制 Apoe$^{-/-}$小鼠 AS 模型,探索瓜蒌薤白半夏汤抗早期 AS 发病过程的作用机制,为其临床未病先防、既病防变奠定实验基础。

1 材料和方法

1.1 *动物* 雄性 Apoe$^{-/-}$小鼠 15 只均为 SPF 级,6 周龄,体质量(29±2)g,广东省实验动物中心提供,动物许可证号:SCXK(粤)2022-0002,动物质量合格证号:11400700374843。饲养于中山市中医院药理学实验室 SPF 级实验动物中心,使用许可证号:SYXK(粤)2020-0109。

1.2 *药物和试剂* 瓜蒌实(批号:202103010249303)购自广东汇群中药饮片公司,薤白(批号:D21041170011664)购自四川新荷花中药饮片公司,半夏(批号:A1908010020847)购自湖北金贵中药饮片公司。D12451 高脂鼠料购自广东省医学实验动物中心(批号:19032415)。改良油红 O 染色试剂盒购自碧云天公司(批号 071921220325)。甘油三酯(Triglycerides, TG)测定试剂盒、总胆固醇(Total cholesterol, TC)测定试剂盒、高密度脂蛋白(High-density lipoprotein, HDL)测定试剂盒、低密度脂蛋白测定试剂盒购自深圳雷杜生命科学股份有限公司(批号分别为 20210923、20211021、20211228、20211228)。TRIzol 购自美国 Ambion 公司(批号 380511)。RNA 逆转录试剂盒 PrimeScript RT reagent Kit with gDNA Eraser 购自北京宝日医生物

技术有限公司(批号 RR047A)。TB Green® Premix Ex Taq™ Ⅱ购自北京宝日医生物技术有限公司(批号 RR820A/B)。小鼠 ox-LDL 酶联免疫吸附测定试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司(批号 GY03N24R3673)。

1.3 仪器 CFX96 荧光定量 PCR 仪(BIO-RAD 公司)、NANODROP ONE 核酸蛋白定量仪(岛津公司)、PerKinElmer 多功能酶标仪(PE 公司)、HR/T16 M 台式高速冷冻离心机(湖南赫西仪器装备有限公司)、QTRAP® 6500 + 三重四极杆质谱仪(AB SCIEX 公司)、ExionLC AD system(AB SCIEX 公司)、BEH C18(150 mm × 2.1 mm,1.7 μm)色谱柱(美国 Waters 公司)、JXDC-20 型氮气吹扫仪(上海净信实业发展有限公司)、Wonbio-96E 型冷冻研磨仪(上海万柏生物科技有限公司)、SBL-10DT 型超声波清洗机 300 W-10L(宁波新芝生物科技股份有限公司)、DW-86L390 型超低温保存箱(澳柯玛股份有限公司)、NewClassic MF MS105DU 型电子天平(瑞士梅特勒公司)。

1.4 瓜蒌薤白半夏汤化合物及靶点检索 本研究以“gualou”“xiebai”“banxia”为检索词在中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP,https://tcmspw.com/tcmsp.php)中检索瓜蒌薤白半夏汤的所有化学成分,然后以药物口服利用度(Oralbioavailability,OB)≥30% 和类药性(Drug likeness,DL)≥0.18 为筛选条件检索化学成分[25]。再将各化学成分的 mol2 文件上传至 PharmMapper(http://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/submitfile.html),得到相应的靶点[26]。

1.5 富集分析 将获得的瓜蒌薤白半夏汤和 AS 共同靶点导入 DAVID 数据库中(https://david.ncifcrf.gov/summary.jsp),得到靶点对应的功能、在信号通路中的作用[27-28];限定物种条件为“Homo sapiens”,阈值设定为 $P<0.05$,进行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,最终绘制为气泡图和柱状图。

1.6 动物模型制备与给药 将 15 只雄性 Apoe$^{-/-}$ 小鼠随机分为对照组(A 组)、高脂饮食组(AF 组)、瓜蒌薤白半夏汤组(AF-GL 组),每组 5 只,AF 组和 AF-GL 组连续 8 周高脂饮食饲养,诱导建立早期 AS 模型,AF-GL 组从第 5 周开始瓜蒌薤白半夏汤给药,持续 4 周;A 组给予普通饮食喂养。3 组所处环境温度 23 ℃,湿度 55%,12 h 昼夜交替。AF-GL 组以 10 g/(kg·d)的剂量灌胃给药瓜蒌薤白半夏汤 0.25 mL,其余两组则以同样体积用生理盐水灌胃。

1.7 主动脉油红 O 染色 主动脉先用多聚甲醛固定,经蔗糖脱水后,在显微镜下剥离主动脉血管外的脂肪组织,随后用改良油红 O 染色试剂盒染色,用相机采集主动脉内脂肪染色状态图。

1.8 血脂四项 8 周后,摘除眼球取血,全血静置 2 h,在 4 ℃用离心半径 8 cm、3000 r/min,离心 15 min;用移液枪取上层血清放入 EP 管,置于 -80 ℃储存,检测时使用对应试剂盒检测各项指标,按照试剂盒说明书步骤进行操作。

1.9 血清、回肠、肝脏 ox-LDL 取适量新鲜血清、肝脏、回肠组织,按 1∶20 质量体积比加入含蛋白酶、磷酸酶抑制剂的组织裂解液,用匀浆仪匀浆,冰浴静置 1 h,于 4 ℃以离心半径 8 cm、12 000 r/min 离心 15 min,取上清,用酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒测定组织 ox-LDL 浓度。

1.10 实时荧光定量 PCR 法检测 取适量新鲜肝脏、结肠组织于研磨管中,加入 1 mL 的 TEIzol 以及两颗 3 mm 氧化锆,利用低温组织匀浆机充分研磨组织,将得到的匀浆放入无酶 EP 管中并加入 200 μL 氯仿以提取总 RNA,应用 Prime Script RT reagent Kit 进行逆转录制备 cDNA。应用 TB Green® Premix Ex Taq™ Ⅱ试剂以 GAPDH 为内参进行荧光定量 PCR 扩增以检测肝脏组织中胆固醇 7α-羟化酶(Cholesterol 7α-hydroxylase,CYP7A1)、组成型雄甾烷受体(Constitutive androstane receptors,CAR)以及结肠组织的脂肪酸结合蛋白(Fatty acid-binding protein,FABP6)mRNA 的表达水平。扩增引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成,引物序列见表 1。反应程序:50 ℃/2 min,95 ℃/10 min,95 ℃/15 s,60 ℃/1 min,共 40 个循环,95 ℃/15 s,60 ℃/1 min,95 ℃/30 s,60 ℃/15 s。

表 1 PCR 引物序列

基因		引物序列(5'-3')
CYP7A1	正向	CTGCTACCGAGTGATGTTTGAA
	反向	GAAAGTCGCTGGAATGGTGTT
CAR	正向	TGCTGCCTCTGGTCACACACTT
	反向	TCAATCTCATCTCTCTGGGTAAC
FABP6	正向	AGCAGGACGGACAGGACTTCAC
	反向	TCACGGTAGCCTTGAACTTCTTGC
GAPDH	正向	GGCAAATTCAACGGCACAGTCAAG
	反向	TCGCTCCTGGAAGATGGTGATGG

1.11 粪便胆汁酸的靶向定量代谢组学 27 mg 粪便样本加入 350 μL 提取液(甲醇),涡旋混匀 30 s,低温超声 30 min(5 ℃,40 kHz),-20 ℃静置 30 min,4 ℃ 13 000 r/min 离心 15 min,取上清氮气吹干,加入 100 μL 50% 乙腈水复溶,涡旋混匀 30 s,低温超声 10 min(5 ℃,40 kHz),4 ℃ 13 000 r/min 离心 15 min,取上清液进行 LC-MS/MS 上机检测。色谱条件:5 μL 样本经 BEH C_{18}(150 mm × 2.1 mm,1.7 μm)液相色谱柱分离后进入质谱检测。流动相 A 为含 0.025% 甲酸和 10 mmol/L 乙酸铵水溶液,流动相 B 为乙腈∶甲醇(9∶1,V∶V)。分离梯度:0.0~0.5 min,流动相 B 从 5% 升至 10%;0.5~1.0 min,流动相 B 从 10% 升至 20%;1.0~2.0 min,流动相 B 从 20% 升至 28%;2.0~8.0 min,流动相 B 维持 28%;8.0~11.0 min,流动相 B 从 28% 升至 33%;11.0~20.0 min,流动相 B 从 33% 升至 45%;20.0~23.0 min,流动相 B 从 45% 升至 50%;23.0~29.0 min,流动相 B 从 50% 升至 80%;29.0~29.01 min,流动相 B 从 80% 升至 100%;29.01~31.0 min,流动相 B 维持 100%;31.0~31.01 min,流动相 B 从 100% 降至 5%;31.01~33.0 min,流动相 B 维持 5%;流速为 0.4 mL/min,柱温为 50 ℃。质谱条件:样品质谱信号采集采用负离子扫描模式。气帘气为 35 psi,碰撞气为 Medium,离子源喷雾气为 50 psi,辅助加热气为 50 psi,喷雾电压为 -4500 V,离子源加热温度 550 ℃。

1.12 统计学方法 实验数据结果采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 One-way ANOVA 分析进行统计学处理,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较行 LSD 检验,以 $P<0.05$ 被认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 瓜蒌薤白半夏汤活性化合物 使用 TCMSP 以 OB≥30% 和 DL≥0.18 为标准共得 34 个化合物，其中，瓜蒌 11 个、薤白 11 个、半夏 13 个，重叠的化合物为薤白和半夏共有的 MOL000358，见表 2。

表 2 瓜蒌薤白半夏汤有效成分

中药来源	分子 ID	英文名称	中文名称
瓜蒌	MOL007179	Linolenic acid ethyl ester	亚麻酸乙酯
瓜蒌	MOL007165	10α - cucurbita - 5, 24 - diene - 3β - ol	葫芦二烯醇
瓜蒌	MOL007175	karounidiol 3 - o - benzoate	N/A
瓜蒌	MOL004355	Spinasterol	菠菜甾醇
瓜蒌	MOL001494	Mandenol	亚油酸乙酯
瓜蒌	MOL006756	Schottenol	仙人掌甾醇
瓜蒌	MOL007172	7 - oxo - dihydrokaro - unidiol	N/A
瓜蒌	MOL005530	Hydroxygenkwanin	羟基芫花素
瓜蒌	MOL007180	vitamin - e	维生素 E
瓜蒌	MOL002881	Diosmetin	香叶木素
瓜蒌	MOL007171	5 - dehydrokarounidiol	N/A
薤白	MOL001973	Sitosteryl acetate	谷甾醇乙酸酯
薤白	MOL002341	Hesperetin	橙皮素
薤白	MOL000332	n - coumaroyltyramine	n - 香豆酰酪胺
薤白,半夏	MOL000358	Beta - sitosterol	β - 谷甾醇
薤白	MOL004328	naringenin	柚皮素;4′,5,7 - 三羟基黄烷酮
薤白	MOL000483	(Z) - 3 - (4 - hydroxy - 3 - methoxy - phenyl) - N - [2 - (4 - hydroxyphenyl) ethyl] acrylamide	(Z) - 3 - (4 - 羟基 - 3 - 甲氧基苯基) - N - [2 - (4 - 羟基苯基) 乙基] 丙烯酰胺
薤白	MOL000631	coumaroyltyramine	香豆酰酪胺
薤白	MOL007640	macrostemonoside e_qt	N/A
薤白	MOL007650	PGA(sup 1)	前列腺素 A1
薤白	MOL007651	Prostaglandin B1	前列腺素 B1
薤白	MOL000098	quercetin	槲皮素
半夏	MOL001755	24 - Ethylcholest - 4 - en - 3 - one	24 - 乙基胆甾 - 4 - 烯 - 3 - 酮
半夏	MOL002670	Cavidine	咖维定
半夏	MOL002714	baicalein	黄芩素
半夏	MOL002776	Baicalin	黄芩苷
半夏	MOL000449	Stigmasterol	豆甾醇
半夏	MOL005030	gondoic acid	顺式 - 11 - 二十碳烯酸
半夏	MOL000519	coniferin	松苷
半夏	MOL006936	10,13 - eicosadienoic	10,13 - 二十碳二烯酸
半夏	MOL006937	12,13 - epoxy - 9 - hydroxynonadeca - 7,10 - dienoic acid	12,13 - 环氧 - 9 - 羟基十九碳 - 7,10 - 二烯酸
半夏	MOL006957	(3S,6S) - 3 - (benzyl) - 6 - (4 - hydroxybenzyl) piperazine - 2,5 - quinone	(3S,6S) - 3 - 苄基 - 6 - (4 - 羟基苄基) 哌嗪 - 2,5 - 醌
半夏	MOL003578	Cycloartenol	环阿屯醇
半夏	MOL006967	beta - D - Ribofuranoside, xanthine - 9	β - D - 核呋喃糖苷,黄嘌呤 - 9

2.2 瓜蒌薤白半夏汤和 AS 共同靶点 用上述瓜蒌薤白半夏汤的 34 个活性化合物分子反向寻找得到 1118 个对应靶点，在 GeneCards 数据库中检索 AS 靶点，得到 1416 个靶点。将两者的靶点制作成 Venn 图后发现其共同靶点为 164 个，即瓜蒌薤白半夏汤治疗 AS 有 164 个潜在靶点，见图 1。

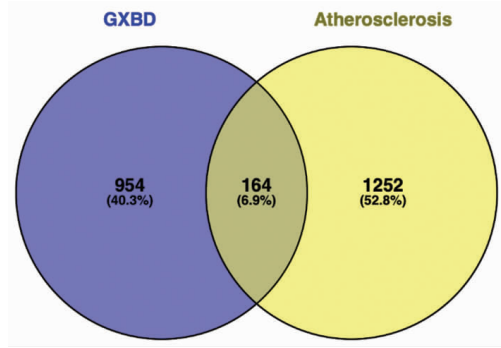


图 1 瓜蒌薤白半夏汤与 AS 共同靶点的维恩图

2.3 KEGG 通路富集分析 为进一步探究瓜蒌薤白半夏汤治疗 AS 的作用机制，将上述得到的共同靶点在 DAVID 数据库中进行 KEGG 通路富集分析得到 135 条相关信号通路（$P<0.05$），富集度最高的 14 个如 Lipid and atherosclerosis、Chemical carcinogenesis - reactive oxygen species、PI3K - AKT signaling pathway 等，表明瓜蒌薤白半夏汤治疗 AS 可能与抗氧化、脂质代谢等机制有密切关系，插页XLVI见图 2。

2.4 瓜蒌薤白半夏汤对主动脉内脂质的影响 油红 O 染色能对组织和细胞内脂质和脂蛋白等特异性染色，并呈红色以说明动脉粥样硬化斑块存在。与 A 组比较，AF 组小鼠的主动脉内脂质面积有增大趋势（$P>0.05$），主动脉脂质沉积更多，符合早期 AS 病变；与 AF 组相比，AF - GL 组小鼠的主动脉内脂质面积有减少趋势（$P>0.05$），主动脉脂质沉积区域减少。结果见表 3，插页XLVII图 3。

表 3 瓜蒌薤白半夏汤对 Apoe$^{-/-}$小鼠主动脉内脂质面积的影响（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	小鼠主动脉内脂质面积/(mm^2)
A 组	3	1.17 ± 0.68
AF 组	3	2.22 ± 1.05
AF - GL 组	3	1.48 ± 1.13

2.5 瓜蒌薤白半夏汤对 Apoe$^{-/-}$小鼠血糖、血脂四项及血清 ox - LDL 的影响 ox - LDL 是 AS 的始动因素，随着脂质聚集在血管壁，并随复合糖类积聚、纤维增生和钙质沉着，因此，调节 ox - LDL、脂质对于抗 AS 有重要意义[3,5]。在早期 AS 模型中，与 A 组比较，AF 组血糖（Blood glucose，BG）以及血清 ox - LDL 含量均上升，且有统计学意义（$P<0.05$），其余 4 项：TG、TC、HDL 以及 LDL 也有轻微上升。AF - GL 组的血糖及血清 ox - LDL 与 AF 组的相较则均下降，有统计学意义（$P<0.05$），AF - GL 组的 HDL 则呈上升趋势。值得一提的是，在早期 AS 中，LDL 有轻微上升，GXBD 干预后，虽无明显影响，但仍有下调的趋势。结果见表 4。

2.6 瓜蒌薤白半夏汤对 Apoe$^{-/-}$小鼠回肠和肝脏 ox - LDL 的影响 为进一步探讨瓜蒌薤白半夏汤对于早期 AS 的 ox - LDL 的影响，继而检测小鼠回肠和肝脏的 ox - LDL，结果见表 5。与 A 组比较，AF 组回肠和肝脏的 ox - LDL 水平上升且差异有统计学意义（$P<0.05$）。与 AF 组比较，AF - GL 组用药后，均有下降趋势，其中肝脏 ox - LDL 差异有统计学意义（$P<0.05$），提示瓜蒌薤白半夏汤干预早期AS的抑制脂质过氧化过程可

表 4 瓜蒌薤白半夏汤对 Apoe$^{-/-}$小鼠血糖、血脂四项及血清 ox－LDL 的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BG/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	TC/(mmol/L)	HDL/(mmol/L)	LDL/(mmol/L)	ox－LDL/(ng/mL)
A 组	5	4.34 ± 1.67	1.00 ± 0.20	8.90 ± 4.03	0.98 ± 0.17	4.79 ± 2.55	100.89 ± 4.62
AF 组	5	5.98 ± 1.03**	1.99 ± 1.60	11.22 ± 4.56	1.14 ± 0.13	5.08 ± 3.76	116.73 ± 8.98**
AF－GL 组	5	4.52 ± 0.48##	1.94 ± 0.88	9.31 ± 4.44	1.25 ± 0.11	4.93 ± 3.18	85.16 ± 16.87##

注：**与 A 组比较，$P<0.01$；##与 AF 组比较，$P<0.01$。

表 5 瓜蒌薤白半夏汤对 Apoe$^{-/-}$小鼠回肠和肝脏 ox－LDL 的影响($\bar{x} \pm s$) 单位：ng/mg

组别	n	回肠 ox－LDL	肝脏 ox－LDL
A 组	5	79.74 ± 41.15	3.53 ± 1.34
AF 组	5	145.23 ± 24.73*	13.15 ± 6.96*
AF－GL 组	5	117.19 ± 15.80	5.12 ± 1.29#

注：*与 A 组比较，$P<0.05$；#与 AF 组比较，$P<0.05$。

能主要场所在肝脏，进而考虑胆汁酸的作用。

2.7 瓜蒌薤白半夏汤对胆汁酸代谢相关细胞因子的影响 为验证瓜蒌薤白半夏汤对于早期 AS 的胆汁酸代谢的影响，探索相关因子的影响，结果见图 4。跟 A 组相比，AF 组的 CYP7A1 及 CAR 含量下调，其中 CAR 含量明显下调($P<0.05$)，FABP6 含量上调。跟 AF 组相比，AF－GL 组的 CYP7A1 及 CAR 含量上升，其中 CAR 含量明显上调($P<0.05$)，FABP6 含量则下调。AF－GL 组各细胞因子含量与 A 组的相似。这说明瓜蒌薤白半夏汤可能是通过影响胆汁酸的作用继而干预早期 AS。

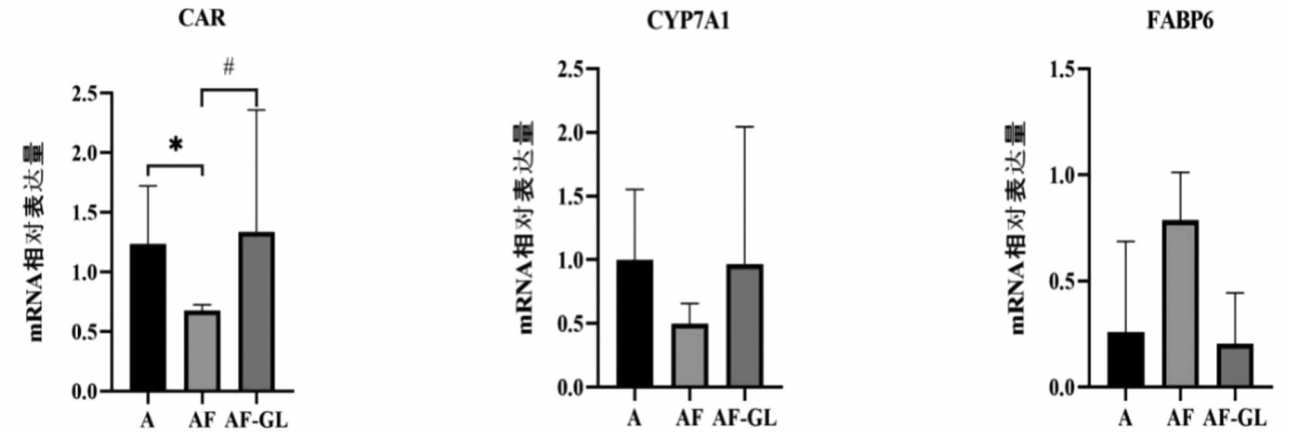
2.8 瓜蒌薤白半夏汤对粪便胆汁酸的影响 胆汁酸是肝脏中胆固醇分解代谢的主要产物，对于调节脂质代谢有一定的作用[12,14－15]。与 A 组比较，AF 组的初级胆汁酸及次级胆汁酸含量均明显提高($P<0.05$)。在亲水性胆汁酸中，AF 组的胆酸(Cholic acid，CA)、牛磺胆酸(Taurocholic acid，T－CA)、牛磺－β 鼠胆酸(Tauro－β muricholic acid，T－βMCA)、ω－鼠胆酸(Omega－Murichoclic acid，ω－MCA)含量较 A 组均有明显提高($P<0.05$，$P<0.01$，$P<0.001$，$P<0.001$，$P<0.0001$，$P<0.001$)，牛磺猪脱氧胆酸(Taurohyodeoxycholic acid，T－HDCA)含量则显著下降($P<0.01$)。在疏水性胆汁酸中，石胆酸(Lithocholic acid，LCA)、鹅脱氧胆酸(Chenodeoxycholic acid，CDCA)($P<0.01$)、牛磺鹅脱氧胆酸(Taurochenodeoxycholic acid，T－CDCA)以及牛磺脱氧胆酸(Taurodeoxycholate acid，TDCA)含量则有不同程度的提升。

在 AF－GL 组中，初级胆汁酸的含量较 AF 组有显著下调($P<0.05$)，而次级胆汁酸的含量与 AF 组相近，与 A 组相较则有显著上升($P<0.05$)。在亲水性胆汁酸中，AF－GL 组的 CA、T－CA、T－βMCA($P<0.001$)、ω－MCA($P<0.001$)的含量较 AF 组均有不同程度的下调。T－HDCA 的含量轻微上调。在疏水性胆汁酸中，LCA($P<0.05$)、T－CDCA、T－DCA 的含量与 A 组相比有不同程度上调，CDCA 的含量与 AF 组相比则是下调。见图 5。这提示瓜蒌薤白半夏汤可能通过调节胆汁酸的代谢，加快了胆固醇的分泌，继而干预早期 AS。

3 讨论

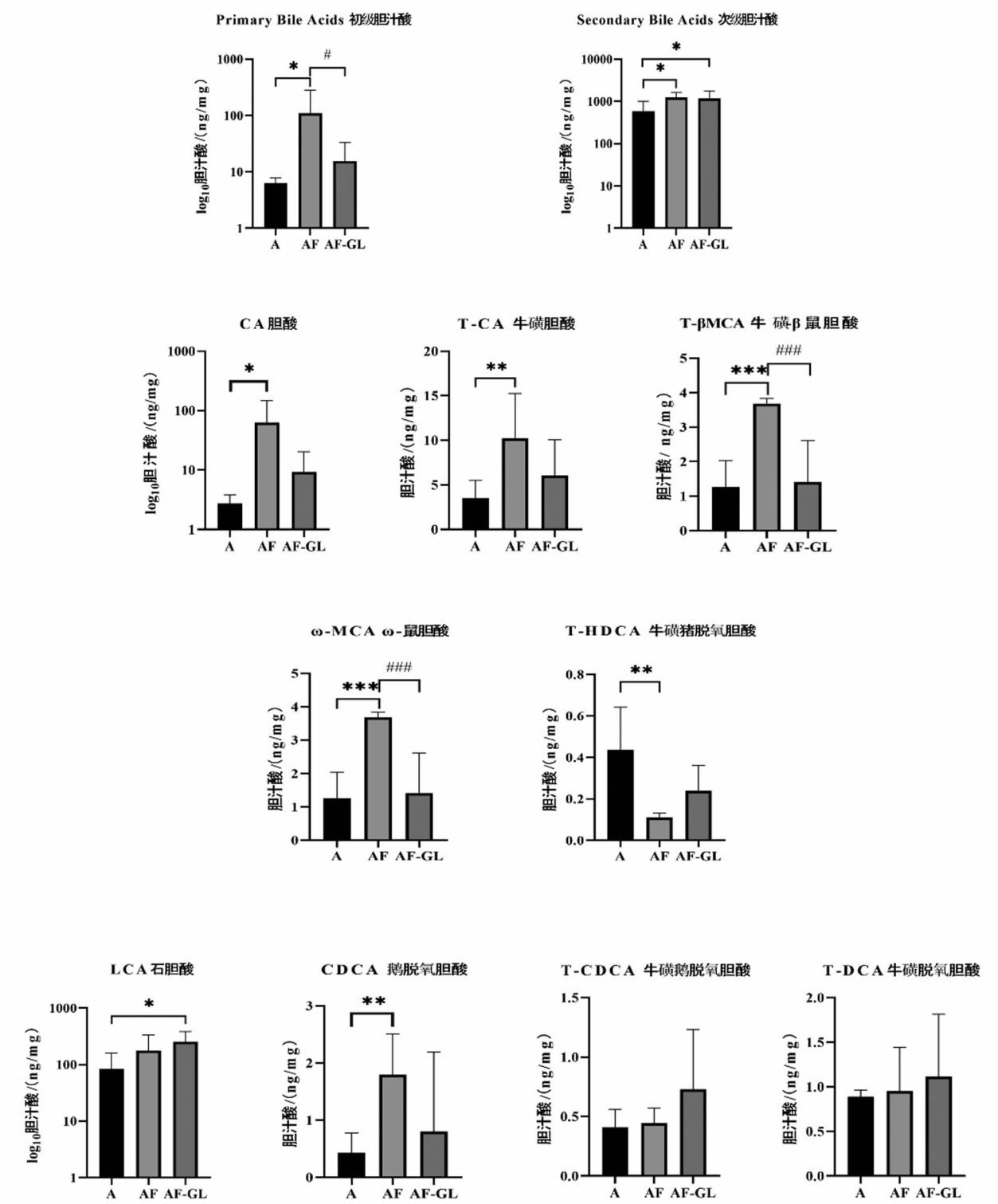
根据 AS 的临床表现，中医各医家将其归于“胸痹”“中风”等范畴，但其病机各路医家则众说纷纭[29]。对于 AS 的发生，则是由于血脉痹阻的一个病理状态而形成[5,29]。Apoe$^{-/-}$小鼠已成为研究 AS 最常用的实验动物，因其体内缺乏参与脂蛋白转化代谢的载脂蛋白 e 基因，因此血液中的胆固醇更易堆积而形成 AS 病灶[5,30]。通过连续 12 周喂养高脂饮食给 Apoe$^{-/-}$小鼠继而致使 AS，其发病机理为食肥甘厚腻，阻碍脾胃，运化不利，痰浊内生，结聚脉络，阻滞血脉，血脉通行受阻致病。在本研究中，采用高脂饮食喂养 Apoe$^{-/-}$小鼠 8 周以模拟早期 AS，并发现 AF 组小鼠主动脉内脂质面积增大，血糖上升、血脂四项轻微上升、血清 ox－LDL 显著增加，表明喂养 8 周高脂饮食确能模拟早期 AS。ox－LDL 被认为是传统氧化应激反应的标志物，亦是 AS 的始动因素，其可诱导血管内皮细胞凋亡继而引起动脉粥样硬化，ox－LDL 的含量越高，越能促进泡沫细胞的形成，AS 斑块形成的速度也就越快[3,4,29,31－38]。在 AS 的发展过程中，胆汁酸代谢能够影响机体氧化应激反应，也能够影响脂质代谢[39－47]。

瓜蒌薤白半夏汤有行气解郁、通阳散结、祛痰宽胸的功效，



注：*与 A 组比较，$P<0.05$；#与 AF 组比较，$P<0.05$。

图 4 瓜蒌薤白半夏汤对胆汁酸代谢相关细胞因子的影响



注：$*P<0.05$；$**P<0.01$；$***P<0.001$；$\#P<0.05$；$\#\#\#P<0.001$。

图 5 瓜蒌薤白半夏汤对粪便胆汁酸的影响

其能通过改善血管舒缩功能以保护内皮，抑制 AS 炎性反应以及改善机体氧化应激及脂质代谢紊乱以抗 AS[4,48]。在本实验中，通过网络药理学分析瓜蒌薤白半夏汤，发现存在 34 个活性化合物分子，可作用到 AS 的 164 个靶点。通过富集分析，得知其可作用于氧化损伤、脂质代谢等机制。本研究中，通过主动脉油红 O 染色实验、血脂检测实验、肝脏和回肠的 ox－LDL 检测实验，结果显示药物干预后能减小主动脉斑块面积，小鼠的血脂水平得到改善，HDL 较模型组上升，血清 ox－LDL 与模型组相比明显下降，回肠 ox－LDL 与模型组相比有下调趋势，肝脏 ox－LDL 则显著下降。这就提示着，在早期 AS 病变中，瓜蒌薤白半夏汤主要通过降低肝脏ox－LDL 和血清 ox－LDL 以防治 AS 的进展。在胆汁酸代谢中，CYP7A1 是肝脏初级胆汁

酸合成的“经典”途径,其激活能够调节胆汁酸的代谢,CAR 的激活也能调节肝脏胆汁酸代谢的受体;肠道的 FABP6 则影响胆汁酸在肠道的排泄[49-54]。根据结果提示,可以发现药物组 CYP7A1 以及 CAR 的含量较模型组相比均上调,其中 CAR 差异有统计学意义,而肠道 FABP6 较模型组则下调。粪便胆汁酸的结果显示药物干预后初级胆汁酸的含量较模型组降低,次级胆汁酸的含量与模型组相近。这提示着瓜蒌薤白半夏汤可能是通过激活 CYP7A1 以及 CAR,以促进肝脏胆汁酸的代谢,加快胆固醇的消耗;另外,通过对肠道 FABP6 的抑制,以减少胆固醇、脂质的重吸收,增加胆汁酸在肠道的排泄。通过粪便胆汁酸的结果可以发现,药物干预后初级胆汁酸的排泄减少,次级胆汁酸的排泄增加,与 PCR 的结果相符。因此瓜蒌薤白半夏汤可以通过调节 CYP7A1、CAR 和 FABP6 来调节胆汁酸的代谢,从而改善脂质代谢,影响早期 AS。

除此之外,根据胆汁酸的亲水性和疏水性进行分类,实验结果发现模型组中亲水性胆汁酸 CA、T-CA 的升高继而导致 T-βMCA 和 ω-MCA 升高,T-HDCA 下降,由此推测肝肠循环中的胆汁酸减少从而影响脂质代谢。药物干预后,上述 5 种胆汁酸的排泄得到改善,其中 T-HDCA 的恢复有助于改善 AS[55],因此说明药物干预后可促进脂质代谢,进而改善 AS 早期病变。在疏水性胆汁酸中,CDCA 属于初级胆汁酸,实验结果显示模型组 CDCA 升高,药物干预后胆汁酸排泄减少,因此改善了脂质代谢,缓解 AS 进展。另外实验结果发现,药物干预后,增强了 3 种疏水性胆汁酸 LCA、T-CDCA 和 T-DCA 排泄,因此推测瓜蒌薤白半夏汤可以减轻疏水性胆汁酸的细胞毒作用,从而保护肝脏。

综上所述,瓜蒌薤白半夏汤可通过调节胆汁酸代谢,继而改善脂质代谢,影响机体氧化应激反应,降低 ox-LDL,达到对 AS 的预防干预,为临床未病先防、既病防变奠定实验基础。

参考文献

[1] FAN J L, WATANABE T. Atherosclerosis: known and unknown[J]. Pathol Int, 2022, 72(3): 151-160.
[2] WANG G N, LI Y X, PENG Y, et al. Association of polymorphisms in MALAT1 with risk of coronary atherosclerotic heart disease in a Chinese population[J]. Lipids Health Dis, 2018, 17(1): 75.
[3] LIBBY P. The changing landscape of atherosclerosis[J]. Nature, 2021, 592(7855): 524-533.
[4] 丁竹馨, 朱林平. 瓜蒌薤白半夏汤抗动脉粥样硬化研究进展[J]. 中国民间疗法, 2023, 31(6): 114-117.
[5] 李金曦, 赵吉艳, 王均宁, 等. 瓜蒌薤白半夏汤调节 Apoe$^{-/-}$小鼠动脉粥样硬化的疗效与机制研究[J]. 中医药学报, 2020, 48(2): 25-30.
[6] MOORE K J, TABAS I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. Cell, 2011, 145(3): 341-355.
[7] HANSSON G K, LIBBY P, TABAS I. Inflammation and plaque vulnerability[J]. J Intern Med, 2015, 278(5): 483-493.
[8] GOLDSTEIN J L, BROWN M S. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins[J]. Cell, 2015, 161(1): 161-172.
[9] GAO L N, ZHOU X, LU Y R, et al. Dan-Lou prescription inhibits foam cell formation induced by ox-LDL *via* the TLR4/NF-κB and PPARγ signaling pathways[J]. Front Physiol, 2018, 9: 590.
[10] 李金曦. 瓜蒌薤白半夏汤防治 Apoe-/-小鼠动脉粥样硬化的疗效与机制研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2020.
[11] 沈仲琪. 基于 ALK1-LDL 通路探讨瓜蒌薤白半夏汤缓解 ox-LDL 诱导的血管内皮细胞损伤的作用机制[D]. 济南: 山东中医药大学, 2021.
[12] GUAN B Y, TONG J L, HAO H P, et al. Bile acid coordinates microbiota homeostasis and systemic immunometabolism in cardiometabolic diseases[J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12(5): 2129-2149.
[13] PERINO A, DEMAGNY H, VELAZQUEZ-VILLEGAS L, et al. Molecular physiology of bile acid signaling in health, disease, and aging[J]. Physiol Rev, 2021, 101(2): 683-731.
[14] TERAMOTO T, NISHIO T, KUROGI K, et al. The crystal structure of mouse SULT2A8 reveals the mechanism of 7α-hydroxyl, bile acid sulfation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 562: 15-20.
[15] MOLINARO A, WAHLSTRÖM A, MARSCHALL HU. Role of bile acids in metabolic control[J]. Trends Endocrinol Metab, 2018, 29(1): 31-41.
[16] CHIANG J Y L, FERRELL J M, WU Y, et al. Bile acid and cholesterol metabolism in atherosclerotic cardiovascular disease and therapy[J]. Cardiol Plus, 2020, 5(4): 159-170.
[17] 李柳骥. 冠心病心绞痛古今中医文献整理与研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2007.
[18] 铁萱. 瓜蒌薤白半夏汤治疗高脂蛋白血症 31 例[J]. 陕西中医, 1997, 18(3): 114.
[19] XIANG Z, WANG Y Z, LIU S D. The chemical and metabolite profiles of Gualou-Xiebai-Banxia decoction, a classical traditional Chinese medicine formula, by using high-performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry and in-house software[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 288: 114994.
[20] 李晓艳. 加味瓜蒌薤白半夏汤治疗冠心病合并高血压 47 例[J]. 河南中医, 2016, 36(7): 1153-1154.
[21] 刘丽清, 刘英, 曹娟, 等. 瓜蒌薤白半夏汤治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病心绞痛患者的临床疗效[J]. 中医临床研究, 2019, 11(24): 34-35.
[22] LIU W, XIONG X J, YANG X C, et al. The effect of Chinese herbal medicine gualouxiebaibanxia decoction for the treatment of angina pectoris: a systematic review[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016, 2016: 8565907.
[23] LIN P, WANG Q, LIU Y H, et al. Qualitative and quantitative analysis of the chemical profile for Gualou-Xiebai-Banxia decoction, a classical traditional Chinese medicine formula for the treatment of coronary heart disease, by UPLC-Q/TOF-MS combined with chemometric analysis[J]. J Pharm Biomed Anal, 2021, 197: 113950.
[24] FU Y, ZHOU J D, SANG X Y, et al. Gualou-Xiebai-Banxia decoction protects against type Ⅱ diabetes with acute myocardial ischemia by attenuating oxidative stress and apoptosis *via* PI3K/Akt/*ENOS* signaling[J]. Chin J Nat Med, 2021, 19(3): 161-169.

[25] RU J L, LI P, WANG J N, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. J Cheminform, 2014, 6: 13.
[26] LIU X F, OUYANG S S, YU B, et al. PharmMapper server: a web server for potential drug target identification using pharmacophore mapping approach[J]. Nucleic Acids Res, 2010, 38(Web Server issue): W609 - W614.
[27] SHERMAN B T, HAO M, QIU J, et al. DAVID a web server for functional enrichment analysis and functional annotation of gene lists (2021 update)[J]. Nucleic Acids Res, 2022, 50(W1): W216 - W221.
[28] HUANG D W, SHERMAN B T, LEMPICKI R A. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources[J]. Nat Protoc, 2009, 4(1): 44 - 57.
[29] 冯利, 庄安琪, 李轶维, 等. 基于网络药理学和体外研究探究瓜蒌薤白半夏汤治疗动脉粥样硬化的机制[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(6): 904 - 912.
[30] GETZ G S, REARDON C A. Animal models of atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(5): 1104 - 1115.
[31] ROSENSON R S, UNDERBERG J A. Systematic review: Evaluating the effect of lipid - lowering therapy on lipoprotein and lipid values[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2013, 27(5): 465 - 479.
[32] LIU N, ZHANG B H, SUN Y L, et al. Macrophage origin, phenotypic diversity, and modulatory signaling pathways in the atherosclerotic plaque microenvironment[J]. Vessel Plus, 2021. DOI: 10.20517/2574 - 1209.2021.25.
[33] LIN P, JI H H, LI Y J, et al. Macrophage plasticity and atherosclerosis therapy[J]. Front Mol Biosci, 2021, 8: 679797.
[34] MITRA S, DESHMUKH A, SACHDEVA R, et al. Oxidized low - density lipoprotein and atherosclerosis implications in antioxidant therapy[J]. Am J Med Sci, 2011, 342(2): 135 - 142.
[35] AHMADI A, PANAHI Y, JOHNSTON T P, et al. Antidiabetic drugs and oxidized low - density lipoprotein: a review of anti - atherosclerotic mechanisms[J]. Pharmacol Res, 2021, 172: 105819.
[36] DI PIETRO N, FORMOSO G, PANDOLFI A. Physiology and pathophysiology of oxLDL uptake by vascular wall cells in atherosclerosis[J]. Vascul Pharmacol, 2016, 84: 1 - 7.
[37] QUINTAVALLE M, CONDORELLI G, ELIA L. Arterial remodeling and atherosclerosis: miRNAs involvement[J]. Vascul Pharmacol, 2011, 55(4): 106 - 110.
[38] SHOKRI Y, VARIJI A, NOSRATI M, et al. Importance of paraoxonase 1 (PON1) as an antioxidant and antiatherogenic enzyme in the cardiovascular complications of type 2 diabetes: Genotypic and phenotypic evaluation[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2020, 161: 108067.
[39] BEAVEN S W, TONTONOZ P. Nuclear receptors in lipid metabolism: targeting the heart of dyslipidemia[J]. Annu Rev Med, 2006, 57: 313 - 329.
[40] YOUSSEF J, BADR M. Role of peroxisome proliferator - activated receptors in inflammation control[J]. J Biomed Biotechnol, 2004, 2004(3): 156 - 166.
[41] MANDARD S, PATSOURIS D. Nuclear control of the inflammatory response in mammals by peroxisome proliferator - activated receptors[J]. PPAR Res, 2013, 2013: 613864.
[42] SU C G, WEN X, BAILEY S T, et al. A novel therapy for colitis utilizing PPAR - gamma ligands to inhibit the epithelial inflammatory response[J]. J Clin Invest, 1999, 104(4): 383 - 389.
[43] WANG L H, YANG X Y, ZHANG X H, et al. Inhibition of adhesive interaction between multiple myeloma and bone marrow stromal cells by PPARgamma cross talk with NF - kappaB and C/EBP[J]. Blood, 2007, 110(13): 4373 - 4384.
[44] ZHANG Y, HU L Q, CUI Y, et al. Roles of PPARγ/NF - κB signaling pathway in the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e87343.
[45] RAUCHBACH E, ZEIGERMAN H, ABU - HALAKA D, et al. Cholesterol induces oxidative stress, mitochondrial damage and death in hepatic stellate cells to mitigate liver fibrosis in mice model of NASH[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(3): 536.
[46] KOVÁCS P, CSONKA T, KOVÁCS T, et al. Lithocholic acid, a metabolite of the microbiome, increases oxidative stress in breast cancer[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(9): 1255.
[47] GUO G L, SANTAMARINA - FOJO S, AKIYAMA T E, et al. Effects of FXR in foam - cell formation and atherosclerosis development[J]. Biochim Biophys Acta, 2006, 1761(12): 1401 - 1409.
[48] GENCER S, EVANS B R, VAN DER VORST E P C, et al. Inflammatory chemokines in atherosclerosis[J]. Cells, 2021, 10(2): 226.
[49] 吉日木巴图, 范娜, 周燕萍, 等. 基于胆汁淤积的核受体调控胆汁形成和转运的机制[J]. 疾病监测与控制, 2020, 14(1): 52 - 55.
[50] CHIANG J Y L, FERRELL J M. Up to date on cholesterol 7 alpha - hydroxylase (CYP7A1) in bile acid synthesis[J]. Liver Res, 2020, 4(2): 47 - 63.
[51] LICKTEIG A J, CSANAKY I L, PRATT - HYATT M, et al. Activation of constitutive androstane receptor (CAR) in mice results in maintained biliary excretion of bile acids despite a marked decrease of bile acids in liver[J]. Toxicol Sci, 2016, 151(2): 403 - 418.
[52] SBERNA A L, ASSEM M, GAUTIER T, et al. Constitutive androstane receptor activation stimulates faecal bile acid excretion and reverse cholesterol transport in mice[J]. J Hepatol, 2011, 55(1): 154 - 161.
[53] HENDRICK A G, MÜLLER I, WILLEMS H, et al. Identification and investigation of novel binding fragments in the fatty acid binding protein 6 (FABP6)[J]. J Med Chem, 2016, 59(17): 8094 - 8102.
[54] HABIB S M, ZWICKER B L, WYKES L, et al. Sexually dimorphic response of mice to the Western - style diet caused by deficiency of fatty acid binding protein 6 (Fabp6)[J]. Physiol Rep, 2021, 9(3): e14733.
[55] ZHONG J, HE X F, GAO X X, et al. Hyodeoxycholic acid ameliorates nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting RAN - mediated PPARα nucleus - cytoplasm shuttling[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 5451.

基于胆汁酸－脂质过氧化机制探索瓜蒌薤白半夏汤干预 Apoe$^{-/-}$小鼠早期动脉粥样硬化的研究

（正文见 123－130 页）

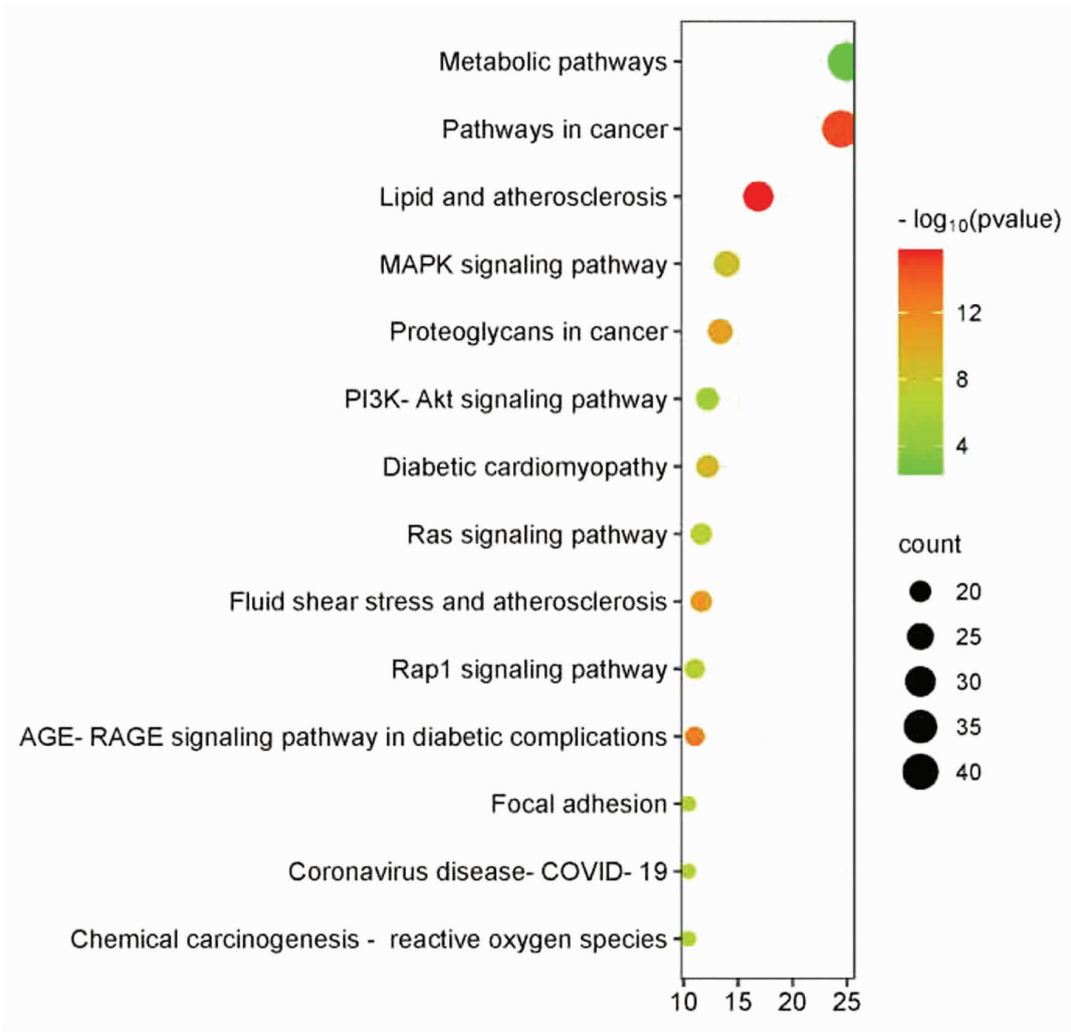


图 2 KEGG 通路富集分析



A组　　AF组　　AF-GL组

图 3 瓜蒌薤白半夏汤对 Apoe$^{-/-}$小鼠主动脉内脂质影响