

· 方药研究 ·

# 基于网络药理学与分子对接技术的“陈皮-山楂”药对治疗高脂血症的作用机制研究<sup>※</sup>

王明新<sup>1</sup> 林慧敏<sup>2</sup> 罗瑞涵<sup>1</sup> 吴水生<sup>1</sup> 廖华军<sup>1▲</sup>

**摘要 目的:**基于网络药理学和分子对接技术探讨“陈皮-山楂”药对治疗高脂血症(HLP)的作用机制。**方法:**通过使用TCMSP、ETCM和BATMAN-TCM数据库筛选陈皮、山楂的活性成分和作用靶点;通过Genecards、Disgenet和OMIM数据库获取HLP潜在作用靶点;通过Venny网站获取“陈皮-山楂”药对与疾病的交集靶点;使用Cytoscape软件构建活性“成分-疾病-交集靶点”网络图;使用String数据库和Cytoscape软件构建交集靶点蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络;利用Metascape数据库对交集靶点进行基因本体(GO)生物功能分析及京都基因和基因组百科全书(KEGG)通路富集分析;最后利用AutoDock Vina软件对主要活性成分和关键靶点进行分子对接。**结果:**得到“陈皮-山楂”药对潜在活性成分71个、潜在作用靶点414个,HPL疾病靶点1056个,其中成分与疾病交集靶点共88个;GO生物过程作用于激素反应、细胞对激素刺激的反应等602个条目,GO细胞组分富集作用于转录调节复合物、囊泡腔等23个条目,GO分子功能富集作用于核受体活性、配体激活转录因子活性等47个条目;KEGG通路分析共得到127条通路,与脂肪细胞因子信号通路、PPAR信号通路和AMPK信号通路等有关;分子对接结果证实主要活性成分槲皮素、柚皮素与关键靶点PPARA、TP53结合能力良好。**结论:**“陈皮-山楂”药对可通过多成分、多靶点、多途径发挥对高脂血症的治疗作用。

**关键词** 陈皮;山楂;高脂血症;网络药理学;分子对接;作用机制

高脂血症(Hyperlipidemia, HLP)通常表现为血浆或血清中总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平升高和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平下降<sup>[1]</sup>。中医认为高脂血症多与“痰”“瘀”“湿”有关,多归属于“痰饮”“肥胖”“血瘀”等范畴,其病理状态多以“膏”“脂”“浊”等概括<sup>[2]</sup>。其病理基础总属本虚标实,本虚与肝、脾、肾三脏俱虚相关,标实是指痰、湿、浊、瘀<sup>[3]</sup>。因此治疗上常采用健脾化痰、祛浊散瘀之法。“陈皮-山楂”药对为常用的降血脂药对,可以健脾化痰祛浊。陈皮理气健脾、燥湿化痰,山楂行气散瘀、化浊降脂,二者相须为用,共奏健脾化痰、祛浊散瘀之功。现代临床和药理学研究已经证实陈皮<sup>[4]</sup>、山楂<sup>[5]</sup>中的化学成分能够改善脂质代谢,起到

降血脂的作用,但治疗HLP的作用机制研究尚未深入。网络药理学可以系统地研究药物-疾病-靶点-通路之间的关系,因此,本研究采用网络药理学方法探讨陈皮-山楂药对治疗HLP的作用机制,并通过分子对接技术对相关结果进行验证,为后续治疗和研究HLP提供一定帮助。

## 1 资料与方法

**1.1 陈皮、山楂活性成分及作用靶点的筛选** 使用TCMSP数据库(<https://tcmspw.com/tcmsp.php>),以口服生物利用度(OB)≥20%,类药性(DL)≥0.1作为阈值,对陈皮、山楂活性成分进行筛选,在TCMSP数据库的“related targets”栏找出活性成分对应的靶蛋白,通过UniProt数据库(<https://www.uniprot.org/>)查询靶点对应的基因名称。并检索ETCM数据库(<http://www.tcmip.cn/ETCM/index.php/Home/>),筛选分值大于中位数的成分;使用BATMAN-TCM(<http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/>)数据库,筛选分值大于80的成分对其活性成分进行补充,合并三种数据库的基因。

**1.2 高脂血症疾病靶点的获取** 在Genecards数据

※基金项目 国家中医药管理局临床中药学高水平中医药重点学科建设项目(No. 国中医药人教函[2022]226号);福建中医药大学临床中药学学科项目(No.935220030)

▲通信作者 廖华军,男,医学博士,副教授。研究方向:中药药效物质基础及其作用机制。E-mail:lhj2002123@126.com

•作者单位 1.福建中医药大学(福建福州 350122);2.福建中医药大学附属第三人民医院(福建福州 350122)

库(<https://www.genecards.org/>)、Disgenet 数据库(<https://www.disgenet.org/>)和 OMIM 数据库(<https://omim.org/>)中以“Hyperlipidemia”为关键词检索高脂血症的相关靶点。为提高准确度,在 Genecards 中根据“Relevance score”值,筛选大于中位数的靶点,合并三种数据库的靶点,删除重复值,最终得到高脂血症疾病作用靶点。

**1.3 成分与靶点韦恩图的构建** 利用 Venny2.1.0 在线绘图工具绘制韦恩图,获取药物与疾病交集靶点,得到“陈皮-山楂”治疗高血脂的潜在靶点。

**1.4 “成分-疾病-交集靶点”的构建** 将上述获取的药物成分与交集靶点导入 Cytoscape3.7.1 中,建立“成分-疾病-交集靶点”网络图。

**1.5 交集靶点蛋白-蛋白相互作用(Protein-Protein Interaction, PPI)网络的构建** 将取得的交集靶点导入 String 数据库(<https://cn.string-db.org/>),物种设为“Homo Sapiens”,最低相互作用阈值选择“highest confidence(0.900)”,隐藏网络中游离的节点,下载 tsv 文件,将文件导入 Cytoscape3.7.1 中,构建蛋白相互作用(PPI)网络。

**1.6 GO 和 KEGG 通路富集分析** 将药物与疾病的交集靶点导入 Metascape 基因富集分析工具(<https://metascape.org/>),设置物种为“Homo sapiens”,其他参数保持默认设置,对交集靶点分别进行基因本体(Gene Ontology, GO)的生物学过程(Biological Process, BP)、细胞组分(Cellular Component, CC)、分子功能(Molecular Functions, MF)的分析和京都基因和基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路富集分析。

**1.7 成分-靶点-信号通路网络构建** 将药物活性成

分、交集靶点和信号通路导入 Cytoscape3.7.1 中,构建成分-靶点-信号通路网络图。

**1.8 分子对接验证** 选取“1.4”项下的5个主要活性成分与“1.5”项下排名前5的关键靶点进行分子对接验证。利用 AutoDockTools 软件对活性成分进行加氢等处理;使用 AutoDock Vina 软件进行分子对接来获取二者的最低结合能,并利用 PyMoL 软件对分子对接结果进行可视化展示。

## 2 结果

**2.1 “陈皮-山楂”的活性成分及作用靶点** 通过三种数据库检索共得到陈皮活性成分36个,山楂活性成分36个,去重后共得到71个活性成分。通过化合物信息数据库获取作用靶标,经 UniProt 数据库标准化后,最终得到414个活性成分潜在作用靶点。

**2.2 高脂血症疾病相关靶点信息** 通过三种疾病数据库检索 HPL 疾病靶点,合并删除重复值,最终共获取 HLP 作用靶点1056个。

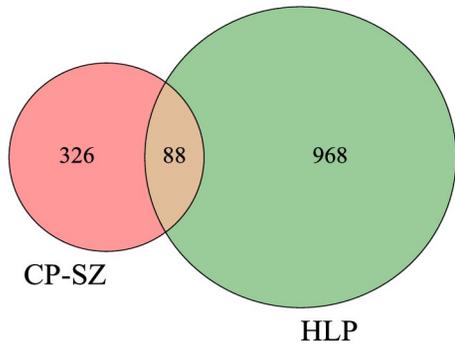
**2.3 “陈皮-山楂”活性成分与疾病靶点韦恩图** 通过 Venny 2.1.0 在线绘图工具,最终得到成分与疾病交集靶点共88个,见图1。

**2.4 “陈皮-山楂”的“成分-疾病-交集靶点”网络** 使用 Cytoscape 3.7.1 软件构建“陈皮-山楂”的“成分-疾病-交集靶点”网络,见图2。该图包含159个节点(71个活性成分和88个交集靶点),274条边。度值排名前20的成分见表1。

**2.5 交集靶点 PPI 网络分析** 在 String 中导入交集靶点基因,物种设置为“Homo Sapiens”,最低阈值 $\geq$ 0.900,排除与其他蛋白无相互作用的孤立蛋白(2

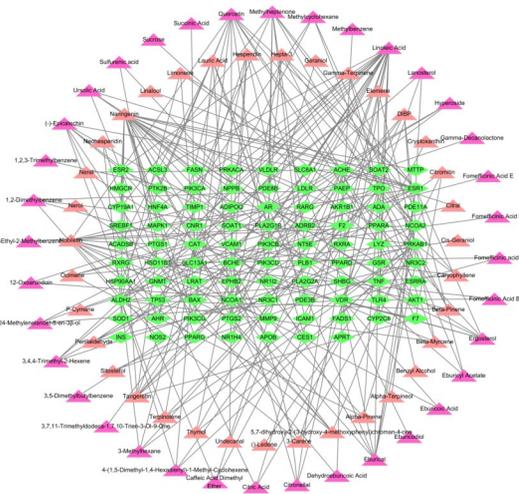
表1 陈皮-山楂主要活性成分相关信息

中药	成分	中介中心性	接近中心性	度值	中药	成分	中介中心性	接近中心性	度值
陈皮	Naringenin(柚皮素)	0.37310318	0.37600000	23	山楂	Ergosterol(麦角甾醇)	0.04165902	0.32867133	6
山楂	Linoleic Acid(亚油酸)	0.23848168	0.31685393	21	陈皮	4-methoxyphenyl)chroman-4-one(橙皮素)	0.00876946	0.28834356	5
陈皮	Nobiletin(川皮苷)	0.11844473	0.34306569	14	陈皮	DIBP(邻苯二甲酸二异丁酯)	0.03085261	0.26454034	5
山楂	Quercetin(槲皮素)	0.08202619	0.33021077	12	陈皮	Hesperidin(橙皮苷)	0.03421568	0.27592955	5
山楂	Methylheptenone(甲基庚烯酮)	0.10223312	0.29072165	10	陈皮	Beta-Myrcene(月桂烯)	0.00216075	0.23777403	4
陈皮	Tangeretin(橘皮素)	0.08539722	0.32413793	8	陈皮	Perillaldehyde(紫苏醛)	0.05005381	0.29192547	4
山楂	Eburical(齿孔醛)	0.07088254	0.33975904	8	陈皮	Limonene(柠檬烯)	0.00216075	0.23777403	4
山楂	(-)-Epicatechin(表儿茶素)	0.02050152	0.28834356	7	陈皮	Caryophyllene(石竹烯)	0.00216075	0.23777403	4
陈皮	Hepta-3(3,5,6,7,8,3',4')-七甲氧基黄酮	0.02138338	0.33021077	6	陈皮	Alpha-Pinene[(±)-2-蒎烯]	0.00216075	0.23777403	4
陈皮	Lauric Acid(月桂酸)	0.06174753	0.29684211	6	陈皮	Gamma-Terpinene(γ-松油烯)	0.00216075	0.23777403	4



左侧圈为陈皮-山楂共同活性成分作用靶点数量,右侧圈为HLP作用靶点数量,中间交集处为交集靶点数量

图1 陈皮-山楂活性成分与疾病交集靶点韦恩图



图中外圈紫色三角为山楂活性成分,内圈粉色三角为陈皮活性成分,中间绿色菱形为交集靶点

图2 “成分-疾病-交集靶点”网络图

个),将从String数据库得到的数据导入Cytoscape 3.7.1软件中,建立可视化PPI网络,构建一个79个节点286条边的PPI网络图,其中,节点的大小和颜色深浅变化与度值(Degree)呈正相关,见图3。基于Cytoscape中的CytoHubba插件,借助度值(Degree)排序,排名前30的靶点为关键靶点,见表2。运用Cytoscape的MCODE算法对交集靶点进行分解及模块聚类:默认原始设定参数,对符合MCODE score >3, the number of nodes >5的模块进行可视化展示,最终识别得到2个具有丰富生物过程的核心富集模块,见图4。

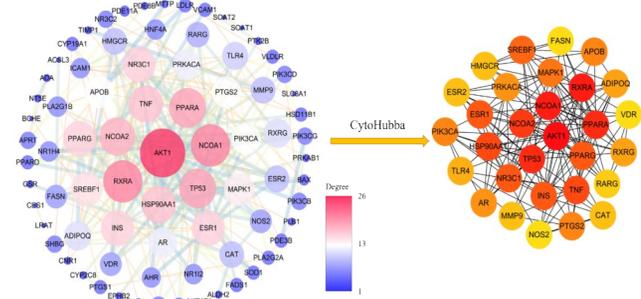


图3 交集靶点PPI网络图

**2.6 GO和KEGG通路富集分析** GO生物功能分析涉及BP、CC、MF,将各自基因数排名前10的绘制成柱状图,见图5。由图5可知,GO生物过程(BP)富集分析共得到602条,主要涉及激素反应(response to hormone)、细胞对激素刺激的反应(cellular response to hormone stimulus)、细胞内受体信号通路

表2 陈皮-山楂治疗HLP关键靶点相关信息

关键靶点	度值	特征向量中心性	紧密中心性	中介中心性	关键靶点	度值	特征向量中心性	紧密中心性	中介中心性
AKT1	26	0.31646	48.50000	1124.11746	PIK3CA	13	0.23734	38.83333	189.15269
RXRA	21	0.23734	44.16667	308.6323	APOB	13	0.18987	38.31667	262.6285
NCOA1	21	0.18987	41.43333	198.71931	PRKACA	12	0.23734	38.16667	547.11396
TP53	19	0.23734	43.83333	379.55181	AR	12	0.23734	38.50000	126.421
PPARA	19	0.23734	43.41667	472.63736	RXRG	11	0.23734	37.83333	53.64969
NCOA2	18	0.18987	39.93333	116.54937	ADIPOQ	11	0.18987	37.98333	48.73605
HSP90AA1	17	0.23734	42.50000	351.07983	TLR4	10	0.23734	37.41667	96.46271
TNF	17	0.23734	43.08333	369.72758	HMGCR	9	0.18987	35.26667	75.90774
ESR1	16	0.23734	41.91667	257.33722	MMP9	9	0.23734	35.66667	115.81856
INS	16	0.23734	42.41667	377.19589	ESR2	9	0.23734	37.16667	55.99061
PPARG	16	0.23734	42.50000	250.59434	CAT	9	0.23734	36.83333	407.94433
NR3C1	16	0.23734	42.08333	179.54841	RARG	8	0.23734	36.41667	35.78216
SREBF1	15	0.23734	40.83333	245.31159	VDR	7	0.18987	34.48333	9.68526
MAPK1	14	0.23734	41.25000	297.9127	NOS2	7	0.23734	37.25	33.12429
PTGS2	13	0.23734	39.00000	457.57823	FASN	7	0.18987	34.4	149.56719

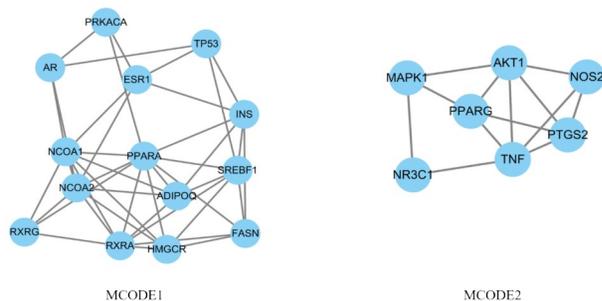


图4 陈皮-山楂核心富集模块

(intracellular receptor signaling pathway)、细胞对脂质的反应 (cellular response to lipid) 等; 细胞组分 (CC) 共得到 23 条, 主要涉及转录调节复合物 (transcription regulator complex)、RNA 聚合酶 II 转录调节复合物 (RNA polymerase II transcription regulator complex)、囊泡腔 (vesicle lumen)、细胞质核周区 (perinuclear region of cytoplasm) 等; 分子功能 (MF) 共得到 47 条, 主要涉及核受体活性 (nuclear receptor activity)、配体激活转录因子活性 (ligand-activated transcription factor activity)、转录因子结合 (transcription factor binding)、RNA 聚合酶 II 特异性 DNA 结合转录因子结合 (RNA polymerase II-specific DNA-binding transcription factor binding) 等。

KEGG 通路富集分析共获得 127 条, 将前 20 条信号通路绘制条形图, 见图 6。主要涉及脂肪细胞因子信号通路 (Adipocytokine signaling pathway)、催乳素信号通路 (Prolactin signaling pathway)、甲状腺激素信号通路 (Thyroid hormone signaling pathway)、雌激素信号通路 (Estrogen signaling pathway)、VEGF 信号通路 (VEGF signaling pathway)、PPAR 信号通路 (PPAR signaling pathway)、AMPK 信号通路 (AMPK signaling pathway) 等。

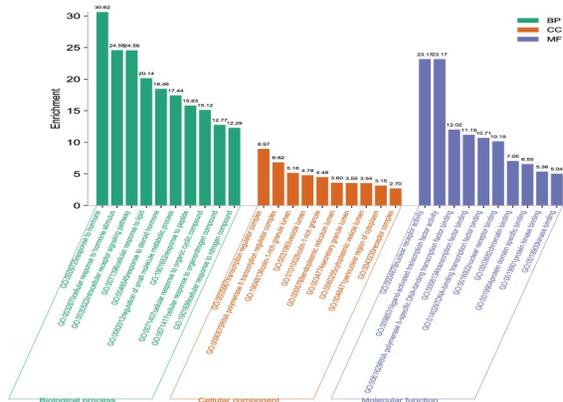


图5 交集靶点 GO 生物功能分析图

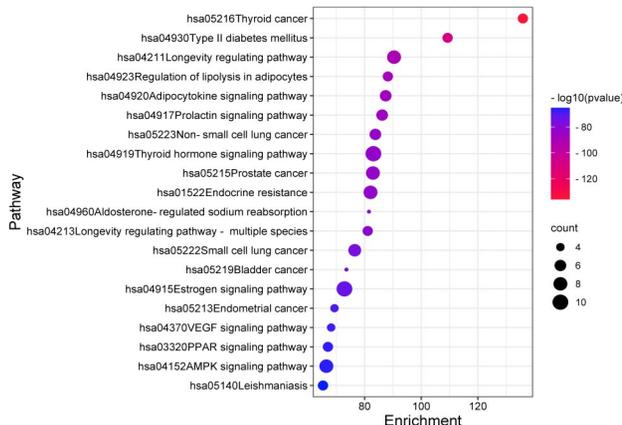
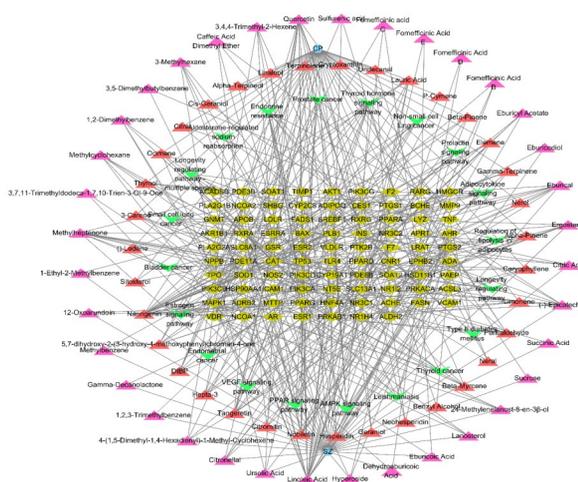


图6 交集靶点 KEGG 富集分析图

**2.7 活性成分-靶点-信号通路网络图** 利用 Cytoscape 3.7.1 软件构建陈皮-山楂活性成分-靶点-信号通路网络图, 见图 7。该图包含 181 个节点, 467 条边。从图中可以看出陈皮-山楂通过多成分-多靶点-多途径的方式对高脂血症起到治疗作用。



图中紫色节点代表山楂活性成分, 红色节点代表陈皮活性成分, 绿色节点代表信号通路, 中间黄色节点代表交集靶点

图7 活性成分-靶点-信号通路网络图

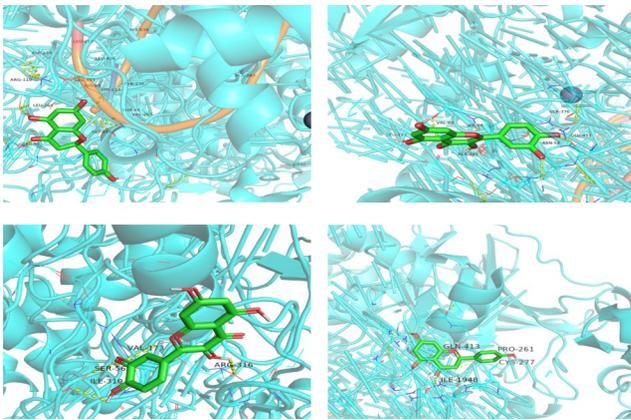
**2.8 分子对接验证** 利用 Autodock Vina 对排名靠前的活性成分与靶点进行分子对接, 见表 3。通常, 结合能  $\leq -5.0$  kcal/mol 说明活性成分与作用靶点之间有良好的结合活性。利用 Pymol 软件进行可视化对接结果, 部分结果见图 8。

### 3 讨论

随着人们生活水平的提高, 高脂血症的发病率也越来越高, 同时高脂血症也会引起一系列疾病的发生, 如糖尿病<sup>[6]</sup>、动脉粥样硬化<sup>[7]</sup>、心肌梗死<sup>[8]</sup>以及冠心病<sup>[9]</sup>等。西医治疗高脂血症常用的药物是他汀类, 如

表3 主要活性成分与关键靶点的分子对接结果(kcal/mol)

活性成分	关键靶标	结合能	活性成分	关键靶标	结合能
柚皮素	AKT1	-5.9	甲基庚烯酮	AKT1	-2.9
	RXRA	-8.6		RXRA	-4.1
	NCOA1	-9.6		NCOA1	-5.2
	TP53	-9.9		TP53	-5.7
	PPARA	-10.8		PPARA	-5.8
川皮苷	AKT1	-5.5	橘皮素	AKT1	-5.6
	RXRA	-8.3		RXRA	-8.3
	NCOA1	-9.1		NCOA1	-9.1
	TP53	-9.7		TP53	-9.4
	PPARA	-11.0		PPARA	-10.4
槲皮素	AKT1	-6.2			
	RXRA	-9.4			
	NCOA1	-10.4			
	TP53	-9.6			
	PPARA	-11.6			



上面左为槲皮素与PPARA,右为柚皮素与TP53;下面左为槲皮素与TP53,右为柚皮素与PPARA

图8 活性成分与关键靶点的分子对接

辛伐他汀、阿托伐他汀等,该类药物虽对高脂血症有一定疗效,但价格较高,不良反应较多<sup>[10-12]</sup>。而中药治疗高脂血症,效果显著且不良反应少,在临床上越来越受到重视<sup>[13]</sup>。治疗高脂血症的中药颇多,通过查阅相关文献信息,发现陈皮和山楂在治疗高脂血症中的使用频率较高<sup>[14]</sup>。陈皮味苦、辛,性温,可理气健脾、燥湿化痰,《日用本草》言其“能散能泻,能温能补,能消膈气,化痰涎……”;山楂味酸、甘,性微温,可消食健脾、行气散瘀、化浊降脂,《本草纲目》言其“化饮食,消肉积,癥瘕,痰饮痞满吞酸,滞血胀痛”。二者均是药食同源药物,相配伍可以健脾消瘀降脂。

本研究基于网络药理学筛选出“陈皮-山楂”药对71个活性成分及414个潜在靶点;与HPL取得交集后共获得88个交集靶点,通过筛选最后获得20个主要

活性成分,包括柚皮素、川皮苷、槲皮素、甲基庚烯酮与橘皮素等。柚皮素具有降血脂、抗炎、保肝的作用<sup>[15]</sup>,实验结果表明,柚皮素可显著降低HepG2细胞内脂质含量,从而起到降脂作用<sup>[16]</sup>;柚皮素可通过调节脂肪细胞因子,降低STAT3的磷酸化<sup>[17]</sup>。相关研究表明,槲皮素能显著降低大鼠体重、TG、LDL、TNF- $\alpha$ 和胰岛素,改善糖耐量<sup>[18]</sup>;橘皮素可通过调节LXR $\alpha$ -ANGPTL3-LPL途径而发挥降脂作用<sup>[19]</sup>。30个核心靶点,包括AKT1、RXRA、NCOA1、TP53、PPARA、NCOA2、HSP90AA1、TNF、ESR1、INS等,“陈皮-山楂”药对活性成分可能通过作用于这些靶点治疗HPL。

GO分析中BP分析表明“陈皮-山楂”药对可能通过激素反应、细胞对激素刺激的反应、细胞内受体信号通路、细胞对脂质的反应、对类固醇激素的反应、小分子代谢过程的调节等作用于HPL;CC分析结果表明“陈皮-山楂”药对可能通过转录调节复合物、RNA聚合酶II转录调节复合物、囊泡腔、内质网腔、细胞质小泡腔、细胞质核周区和受体复合物等功能调控;MF分析结果表明“陈皮-山楂”药对可能通过核受体活性、配体激活转录因子活性、转录因子结合、RNA聚合酶II特异性DNA结合转录因子结合、核受体结合、染色质结合、蛋白激酶结合和酶结合等分子功能调控。有研究表明,莲子抗性淀粉低剂量组能够显著调控甘油代谢和类固醇激素生物合成相关的基因<sup>[20]</sup>。微粒体三酰甘油转运蛋白可以将内质网外的甘油三酯、胆固醇酯和磷脂酰胆碱转运至内质网腔,参与含有载脂蛋白B(ApoB)的脂蛋白合成,其表达水平的高低通过影响脂类和脂蛋白的代谢导致高脂血症的形成<sup>[21]</sup>。肝细胞核因子4 $\alpha$ (HNF4 $\alpha$ )是一种核受体,可以调节并参与多种关键代谢途径的基因表达,其活性调节被认为是治疗高脂血症比较有前景的药物靶点途径<sup>[22]</sup>。

KEGG富集分析结果表明“陈皮-山楂”药对主要富集在脂肪细胞因子信号通路、催乳素信号通路、甲状腺激素信号通路、内分泌抗性、雌激素信号通路、VEGF信号通路、PPAR信号通路和AMPK信号通路等信号通路上。实验表明,青钱柳多糖通过调节脂肪细胞因子信号通路和AMPK信号通路可以降低高脂小鼠肝脏全基因组DNA甲基化水平,起到降脂作用<sup>[23]</sup>;阿托伐他汀酯可能通过调节PPAR信号通路从而调节高脂大鼠的血脂水平<sup>[24]</sup>。PPAR $\gamma$ 是PPAR核受体家族的一员,可以调节葡萄糖稳态和脂质代谢<sup>[25]</sup>,还具有自噬作用<sup>[26]</sup>,激活其通路能够抑制炎症因子的分泌<sup>[27]</sup>,实验表明,泽泻三萜通过上调PPAR $\gamma$ 蛋白表达从而抑

制炎症反应<sup>[28]</sup>。甲状腺激素由甲状腺产生和释放,已被证实可以调节血浆胆固醇的代谢<sup>[29]</sup>。

分子对接对“陈皮-山楂”药对治疗 HPL 排名靠前的 5 个活性成分与排名前 5 的核心靶点进行验证。结果表明,柚皮素、川皮苷、槲皮素、甲基庚烯酮和橘皮素与 AKT1、RXRA、NCOA1、TP53 和 PPARA 靶点具有良好的结合亲和力,表明“陈皮-山楂”药对可能通过柚皮素、川皮苷、槲皮素等活性成分作用于 AKT1、RXRA、NCOA1 等关键靶点起到治疗 HPL 的作用。

综上,本研究结果表明“陈皮-山楂”药对可能通过柚皮素、川皮苷和槲皮素等影响 AKT1、RXRA、NCOA1 等关键蛋白表达,从而通过脂肪细胞因子信号通路、VEGF 信号通路、PPAR 信号通路、AMPK 信号通路等来调节脂质代谢,进而起到降低血脂的作用。分子对接结果显示部分有效成分与关键靶点具有良好的结合亲和力,反映了中药对 HPL 具有多成分、多靶点、多通路的治疗特点,未来可对关键成分及核心靶点进行体内内外实验验证。

### 参考文献

[1] 王琛,郭姗姗,宋云龙,等. 心脉通胶囊合非诺贝特对饮食控制疗法效果不佳的高脂血症患者血脂、血液流变学和血管内皮功能的影响[J]. 现代生物医学进展,2022,22(14):2695-2699.

[2] 杨园园,吴圣贤,赵颖,等. 从湿浊论治原发性高脂血症[J]. 中华中医药杂志,2019,34(12):5602-5604.

[3] 安冬青,吴宗贵,梁春,等. 血脂异常中西医结合诊疗专家共识[J]. 中国全科医学,2017,20(3):262-269.

[4] 俞静静,苏洁,颜美秋,等. 陈皮降脂药效与黄酮类成分的相关性研究[J]. 中国中药杂志,2019,44(15):3335-3342.

[5] 于舒雁,田硕. 山楂中黄酮的提取工艺及其调节糖脂代谢的活性研究[J]. 中国调味品,2022,47(2):182-185.

[6] ZHOU X, ZHANG W, LIU X, et al. Interrelationship between diabetes and periodontitis: role of hyperlipidemia[J]. Arch Oral Biol, 2015, 60(4): 667-74.

[7] GORDTS P L S M, ESKO J D. The heparan sulfate proteoglycan grip on hyperlipidemia and atherosclerosis[J]. Matrix Biol, 2018, 71(72):262-282.

[8] FLORA G D, NAYAK M K. A Brief Review of Cardiovascular Diseases, Associated Risk Factors and Current Treatment Regimes[J]. Curr Pharm Des, 2019, 25(38):4063-4084.

[9] OKERSON T, PATEL J, DIMARIO S, et al. Effect of 2013 ACC/AHA blood cholesterol guidelines on statin treatment patterns and low-density lipoprotein cholesterol in atherosclerotic cardiovascular disease patients[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(3):4909-4916.

[10] 陈克永. 瑞舒伐他汀联合烟酸治疗对高脂血症患者血脂、颈动脉内中膜厚度及踝肱指数的影响[J]. 中国实用医药, 2019, 14(3):1-3.

[11] CAMACHO-MUÑOZ D, KIEZEL-TSUGUNOVA M, KISS O, et al. Omega-3 carboxylic acids and fenofibrate differentially alter plasma lipid mediators in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. FASEB J, 2021, 35(11):21976-21989.

[12] OSCARSSON J, ÖNNERHAG K, RISÉRUS U, et al. Effects of free omega-3 carboxylic acids and fenofibrate on liver fat content in patients

with hypertriglyceridemia and non-alcoholic fatty liver disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled study[J]. J Clin Lipidol, 2018, 12(6): 1390-1403.

[13] HAO P, JIANG F, CHENG J, et al. Traditional Chinese medicine for cardiovascular disease: evidence and potential mechanisms[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(24):2952-2966.

[14] 张思琪. 基于数据挖掘分析游运舸治疗代谢相关脂肪性肝病的用药规律[D]. 长沙:湖南中医药大学, 2022.

[15] CUI W, HE Z, ZHANG Y, et al. Naringenin Cocrystals prepared by solution crystallization method for improving bioavailability and anti-hyperlipidemia effects[J]. AAPS PharmSciTech, 2019, 20(3):115.

[16] 马兆臣,陈奎奎,潘琦雪,等. 丹荷颗粒治疗高脂血症质量标志物发现研究[J]. 分析测试学报, 2021, 40(1):43-49.

[17] LIU H, ZHAO H, CHE J, et al. Naringenin protects against hypertension by regulating lipid disorder and oxidative stress in a rat model[J]. Kidney Blood Press Res, 2022, 47(6):423-432.

[18] PENG L, ZHANG Q, ZHANG Y, et al. Effect of tartary buckwheat, rutin, and quercetin on lipid metabolism in rats during high dietary fat intake[J]. Food Sci Nutr, 2019, 8(1):199-213.

[19] CHEN P Y, CHAO T Y, HSU H J, et al. The lipid-modulating effect of tangeretin on the inhibition of angiotensin-like 3 (ANGPTL3) gene expression through regulation of LXR $\alpha$  activation in hepatic cells[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(18):9853.

[20] HE S, XIONG Z, LI L, et al. Lotus seed resistant starch ameliorates high-fat diet induced hyperlipidemia by fatty acid degradation and glycerolipid metabolism pathways in mouse liver[J]. Int J Biol Macromol, 2022, 215(16):79-91.

[21] 张彩虹,刘宏峰,朱斌. 微粒体三酰甘油转运蛋白研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(10):1384-1386.

[22] INOUE J, IKEDA S, KANAYAMA T, et al. The flavonoid derivative 4'-nitro-6-hydroxyflavone suppresses the activity of HNF4 $\alpha$  and stimulates the degradation of HNF4 $\alpha$  protein through the activation of AMPK[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2017, 81(8):1548-1552.

[23] YANG Z, ZHAO J, LI J, et al. Genome-wide DNA methylation profiling of high-fat emulsion-induced hyperlipidemia mice intervened by a polysaccharide from cyclocarya paliurus (batal) iljinskaja[J]. Food Chem Toxicol, 2021, 152(7):112230-112230.

[24] HU N, CHEN C, WANG J, et al. Atorvastatin ester regulates lipid metabolism in hyperlipidemia rats via the PPAR-signaling pathway and HMGCR expression in the liver[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(20):11107-11125.

[25] 周玉,寿鑫甜,柴若宁,等. 基于 CiteSpace 的 PPAR 与脂代谢相关可视化研究[J]. 心脏杂志, 2022, 34(6):697-702.

[26] JI J, XUE T F, GUO X D, et al. Antagonizing peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  facilitates M1-to-M2 shift of microglia by enhancing autophagy via the LKB1-AMPK signaling pathway[J]. Aging Cell, 2018, 17(4):12774-12789.

[27] 史婧,关键. PPAR $\gamma$  相关自噬在急性肺损伤中的作用机制研究[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(12):1817-1821.

[28] 黄小强,李宜宣,吴水生,等. 泽泻三萜对小鼠急性肺损伤的保护作用[J]. 中成药, 2022, 44(9):2979-2984.

[29] SU X, CHEN X, WANG B. Relationship between the development of hyperlipidemia in hypothyroidism patients[J]. Mol Biol Rep, 2022, 49(11): 11025-11035.

(收稿日期:2022-08-25)

(本文编辑:蒋艺芬)