

基于转录组学探讨芩连红曲汤对高脂血症大鼠 PPAR γ 信号通路的影响

张子瑞¹, 张钟艺¹, 何蕴良², 杨 炆², 张 永², 何 佳², 汤臣建^{3*}

[1. 成都中医药大学, 四川 成都 610075; 2. 四川省中医药科学院中医研究所 (四川省第二中医医院), 四川 成都 610031; 3. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 710072]

摘要: **目的** 探讨芩连红曲汤对高脂血症大鼠脂质水平的改善作用及其机制。**方法** 大鼠随机分为空白组和模型组, 高脂饲料连续喂养 8 周建立高脂血症模型, 造模成功后将模型大鼠随机分为模型组, 芩连红曲汤低、高剂量组 (0.7、1.4 g/kg) 和阿托伐他汀组 (1.05 mg/kg), 每组 6 只。检测大鼠体质量、肝质量及肝指数; 生化法检测血清总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白 (LDL-C)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 水平及肝组织 TC、TG 水平; HE 染色观察肝组织病理形态; 转录组学分析芩连红曲汤对大鼠肝组织基因的影响; 分子对接技术分析芩连红曲汤主要活性化合物与 PPAR γ 的结合活性; Western blot 法检测大鼠肝组织 PPAR γ 、ABCG1、CYP7A1 蛋白表达。**结果** 与正常组比较, 模型组大鼠体质量、肝质量增加 ($P<0.01$), 肝指数, 血清 TC、TG、LDL-C、AST、ALT 水平, 以及肝组织 TC、TG 水平升高 ($P<0.01$), 肝组织出现脂质空泡, PPAR γ 、ABCG1、CYP7A1 蛋白表达降低 ($P<0.01$)。与模型组比较, 阿托伐他汀组和芩连红曲汤各剂量组大鼠体质量、肝质量减轻 ($P<0.05$, $P<0.01$), 肝指数, 以及血清 TC、TG、LDL-C、AST、ALT 水平降低 ($P<0.05$), 肝组织脂滴减少, 脂质沉积情况减轻, PPAR γ 、ABCG1、CYP7A1 蛋白表达升高 ($P<0.05$)。转录组学显示, 芩连红曲汤改善高脂血症的作用可能与 PPAR γ 、脂质代谢、胆汁酸代谢相关通路有关。分子对接显示, 芩连红曲汤主要活性成分与 PPAR γ 的对接活性较强, 以柠檬苦素更明显。**结论** 芩连红曲汤可改善高脂血症大鼠脂质水平, 其作用机制可能与激活 PPAR γ 信号通路、调节胆汁酸代谢有关。

关键词: 芩连红曲汤; 高脂血症; 转录组学; 脂质; 胆汁酸代谢; PPAR γ ; ABCG1; CYP7A1

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)01-0296-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.01.043

高脂血症是指以血清总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、甘油三酯 (TG) 水平升高, 或高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平降低为特征的脂质代谢紊乱疾病, 超过 80% 的患者会发生肝脏脂肪变性^[1], 同时肝内脂质蓄积可触发细胞应激、炎症反应和纤维化, 最终导致肝硬化和肝细胞癌^[2], 其病因涉及不良饮食、肥胖、糖尿病及遗传因素^[3]。肝脏作为脂质代谢核心器官, 其合成、氧化与转运平衡失调可致脂质在肝脏、心血管等部位异常蓄积, 驱动高脂血症发生^[4-5]。目前, 临床治疗高脂血症的药物以他汀类为主^[6], 但存在肌毒性等严重后果^[7], 因此, 寻找更安全有效的相关药物具有重要意义。

芩连红曲汤源于《竹林女科证治》, 由黄芩、黄连、白芍、炙甘草、橘红、红曲、枳壳、建莲、升麻组成, 具有理气和中、泻火燥湿、升清降浊功

效, 能有效改善高脂血症及肝脏脂肪变性, 其机制涉及调节脂质代谢、抑制炎症、缓解氧化应激及保护肝功能^[8-9]。本研究采用高脂饮食诱导建立高脂血症大鼠模型, 观察芩连红曲汤对其脂质水平的影响, 再进一步结合转录组学分析挖掘其关键作用通路, 并通过分子对接及蛋白免疫印迹法 (Western blot) 进行验证, 旨在系统阐释该方治疗高脂血症的潜在分子机制。

1 材料

1.1 试剂与药物 芩连红曲汤由黄芩 10 g、黄连 10 g、白芍 10 g、炙甘草 10 g、橘红 10 g、红曲 10 g、枳壳 10 g、建莲 10 g、升麻 3 g 组成, 均购自成都中医药大学附属医院。D12451 高脂饲料 (45% 脂肪、35% 碳水化合物、20% 蛋白质) 购自小泰有泰 (北京) 生物科技有限公司。戊巴比妥 (批号 20150412) 购自北京索莱宝科技有限公司。

收稿日期: 2025-03-18

基金项目: 四川省科技厅中央引领地方项目 (2023ZYD0049); 四川省科技厅省级科研院所基本科研业务费项目 (2024JDKY0027)

作者简介: 张子瑞 (2000—), 女, 研究方向为临床医学。E-mail: zhangzirui0812@163.com

*** 通信作者:** 汤臣建 (1990—), 男, 博士, 主治医师, 研究方向为针灸康复。E-mail: tcj_2019@163.com

TC、TG 检测试剂盒（批号 2021005、2021007）均购自长春汇力生物技术有限公司；过氧化物酶体增殖物激活受体 γ （PPAR γ ）抗体（批号 AF7018）购自江苏亲科生物研究中心有限公司；三磷酸结合盒转运体 G1（ABCG1）抗体（批号 13578-1-AP）购自武汉三鹰生物技术有限公司；胆固醇 7 α 羟化酶（CYP7A1）抗体（批号 ab234982）购自英国 Abcam 公司。

1.2 动物 50 只 SPF 级雄性 SD 大鼠，6 周龄，体质量（150 \pm 20）g，购自斯贝福（北京）生物技术有限公司 [实验动物生产许可证号 SCXK（京）2019-0010]，饲养于成都中医药大学实验动物研究中心 [实验动物使用许可证号 SYXK（川）2020-124]，环境温度（25 \pm 2） $^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度（50 \pm 10）%，12 h/12 h 昼夜交替，自由进食饮水。动物实验经成都中医药大学伦理委员会批准（伦理号 2022—12）。

1.3 仪器 BK-200 型全自动生化分析仪（山东博科医疗器械有限公司）；EnVision 型酶标仪 [珀金埃尔默仪器（上海）有限公司]；SI 型正置光学显微镜（日本 Nikon 公司）；Agilent 2100 型生物分析仪（美国 Agilent 公司）；DYY-6C 型电泳仪、DYCZ-24 型电泳槽、DYCZ-40D 型转膜槽（北京六一生物科技有限公司）；Microfuge 26 型高速离心机（美国 Beckman Coulter 公司）；QuickChemi5100 型化学发光成像仪（美国 Monna 公司）。

2 方法

2.1 苓连红曲汤制备 分别取黄芩 10 g、黄连 10 g、白芍 10 g、炙甘草 10 g、橘红 10 g、红曲 10 g、枳壳 10 g、建莲 10 g、升麻 3 g，第 1 次加 5 倍量水浸泡 20 min，煮沸后继续煎煮 60 min，过滤，得到约 400 mL 滤液；第 2 次加 2.5 倍量水煎煮 1 次，过滤，得到约 200 mL 滤液，合并 2 次滤液，冻干，即得（含生药 6.2 g/g），密封，保存于 4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中，使用时用 80 $^{\circ}\text{C}$ 水溶解。

2.2 分组、造模及给药 大鼠给予基础饲料适应性喂养 1 周后，随机分为正常组（6 只）和造模组（24 只），正常组继续给予基础饲料喂养，造模组给予 D1251 高脂饲料喂养，连续 8 周，建立高脂血症模型。8 周后，取大鼠尾静脉血，检测血清脂质水平，当高脂饲料组其水平显著高于正常组时表示造模成功。将造模成功的大鼠随机分为模型组、阿托伐他汀组（1.05 mg/kg）和苓连红曲汤低、高剂量组（0.7、1.4 g/kg，分别相当于临床等效

剂量的 0.5、1 倍），每组 6 只，给药量 10 mL/kg，每天 1 次，连续灌胃给予相应药物 8 周。

2.3 样本采集与处理 大鼠末次给药后禁食不禁水 24 h，称定体质量，腹腔注射戊巴比妥麻醉，腹主动脉采血，收集于 2 mL 离心管中，4 $^{\circ}\text{C}$ 、3 500 r/min 离心 10 min，取上层血清，保存于 -20 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中，腹主动脉采血，颈椎脱臼法处死，分离整个肝脏，去除包膜，滤纸吸干表面液体后称定肝湿重，计算肝指数，公式为肝指数 =（大鼠肝湿重/大鼠体质量） \times 100%。再剪取部分新鲜肝组织，放入 4% 多聚甲醛中固定。

2.4 血清、肝脏脂质水平及肝功能检测 采用全自动生化仪检测血清脂质（TC、TG、LDL-C）、肝脏脂质（TC、TG）水平，以及肝功能指标（AST、ALT）。

2.5 HE 染色观察肝组织病理情况 取出固定于 4% 多聚甲醛中的肝组织，蒸馏水冲洗后置于 75% 乙醇中过夜，经脱水、透明、石蜡包埋、切片后进行 HE 染色，封片，在光学显微镜下观察病理变化。

2.6 转录组学分析 将正常组、模型组及苓连红曲汤高剂量组肝脏样本通过 oligo（dT）磁珠来富集带有 polyA 尾的 mRNA，加入缓冲液将 RNA 打成短片段，以短片段 RNA 为模板，6 种碱基为随机引物和逆转录酶合成 cDNA 第一链，第一链 cDNA 为模板合成第二链 cDNA。cDNA 文库构建完成后进行 PCR 扩增富集片段，采用 Agilent 2100 型生物分析仪对文库进行质检，检测结果合格后上机测序。在 Illumina 测序平台完成测序、生成原始数据后采用 fastp 软件进行处理，得到 clean reads。采用 DESeq 软件进行差异表达分析，获得其基因组，以表达差异倍数 $|\log_2\text{FoldChange}| \geq 1$ 、FDR < 0.05 为筛选条件。以上检测均由武汉迈特维尔生物科技有限公司进行。

2.7 分子对接 在 Pubchem 数据库中获取苓连红曲汤主要活性成分柠檬苦素、甘草酸、小檗碱、异甘草素、汉黄芩苷^[8] 3D 结构的 sdf 文件，在 UniProt 查询 PPAR γ 蛋白编号，PDB 数据库（<https://www.rcsb.org>）检索蛋白 3D 结构并下载对应的 pdb 格式，OpenBabel 3.1.1、Autodock Tools 1.5.7 软件将其保存为合适的 pdbqt 格式。再将活性成分配体和 PPAR γ 受体的 pdbqt 格式文件导入 Autodock Tools 1.5.7 软件中，设置 Gridbox 坐标及大小，保存分子对接结果并导入 Pymol 软件进

行可视化。

2.8 Western blot 法检测肝组织 PPAR γ 、ABCG1 及 CYP7A1 蛋白表达 称取肝组织适量,加入组织裂解液,研磨仪研磨,离心后取上清液,即得总蛋白,测定浓度,样品经 SDS-PAGE 凝胶电泳后转印至 PVDF 膜上,5%脱脂牛奶于摇床上封闭,加一抗,4℃孵育过夜,次日加二抗,室温孵育 1 h,ECL 法显影后曝光,采用 ImageJ 软件计算条带灰度值。

2.9 统计学分析 通过 Graphpad Prism 9.5 软件进行处理,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,2 组间比较,符合正态分布则采用非配对 t 检验,不符合正态分布则采用非参数 Mann-Whitney U 检验;多组间比较,满足方差齐性则采用单因素方差分析,方差不齐则采用 Dunnett's T3 法。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 苓连红曲汤对高脂血症大鼠体质量及肝指数的影响 与正常组比较,模型组大鼠体质量、肝脏质量和肝指数均升高($P<0.01$);与模型组比较,

表 2 苓连红曲汤对大鼠血清和肝脏脂质水平的影响 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	血清			肝组织	
	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)
正常组	1.47±0.34	0.50±0.17	0.25±0.09	0.31±0.04	1.35±0.36
模型组	2.55±0.42 ^{##}	1.46±0.40 ^{##}	0.64±0.20 ^{##}	1.10±0.19 ^{##}	3.00±0.27 ^{##}
苓连红曲汤低剂量组	1.66±0.44 ^{**}	0.65±0.20 ^{**}	0.34±0.21 [*]	0.46±0.03 ^{**}	1.68±0.40 ^{**}
苓连红曲汤高剂量组	1.80±0.46 [*]	0.84±0.17 ^{**}	0.48±0.15	0.49±0.07 ^{**}	2.00±0.18 ^{**}
阿托伐他汀组	1.69±0.34 ^{**}	0.72±0.19 ^{**}	0.30±0.26 [*]	0.42±0.08 ^{**}	2.19±0.13 ^{**}

注:与正常组比较,^{##} $P<0.01$;与模型组比较,^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$ 。

3.3 苓连红曲汤对高脂血症大鼠肝功能的影响 与正常组比较,模型组大鼠血清 AST、ALT 活性均升高($P<0.01$);与模型组比较,苓连红曲汤各剂量组和阿托伐他汀组大鼠血清 AST、ALT 活性均降低($P<0.01$),见表 3。

3.4 苓连红曲汤对高脂血症大鼠肝组织病理形态的影响 正常组大鼠肝细胞沿着中央静脉呈放射状排列,细胞结构正常;模型组大鼠肝细胞排列不规则,细胞明显肿胀,细胞内有大小不一的脂滴空泡,细胞核偏位;苓连红曲汤各剂量组和阿托伐他

苓连红曲汤各剂量组和阿托伐他汀组大鼠体质量、肝脏质量和肝指数均降低($P<0.05, P<0.01$),见表 1。

表 1 各组大鼠体质量、肝脏质量、肝指数比较 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	体质量/g	肝脏质量/g	肝指数/%
正常组	309±32	8.5±1.2	2.77±0.24
模型组	411±27 ^{##}	17.3±1.4 ^{##}	4.22±0.35 ^{##}
苓连红曲汤低剂量组	357±26 [*]	10.0±1.3 ^{**}	2.79±0.20 ^{**}
苓连红曲汤高剂量组	351±47 [*]	11.6±2.6 ^{**}	3.31±0.62 ^{**}
阿托伐他汀组	357±39 [*]	10.5±2.4 ^{**}	2.95±0.60 ^{**}

注:与正常组比较,^{##} $P<0.01$;与模型组比较,^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$ 。

3.2 苓连红曲汤对高脂血症大鼠血清和肝脏脂质水平的影响 与正常组比较,模型组大鼠血清 TC、TG、LDL-C 水平及肝组织 TC、TG 水平均升高($P<0.01$);与模型组比较,除苓连红曲汤高剂量组 LDL-C 水平无明显变化外($P>0.05$),苓连红曲汤各剂量组和阿托伐他汀组大鼠血清 TC、TG、LDL-C 水平及肝组织 TC、TG 水平均降低($P<0.05, P<0.01$),见表 2。

表 3 各组大鼠血清 AST、ALT 活性比较 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	AST/(U·L ⁻¹)	ALT/(U·L ⁻¹)
正常组	43.3±5.8	169±27
模型组	86.8±8.5 ^{##}	287±39 ^{##}
苓连红曲汤低剂量组	54.6±8.3 ^{**}	177±26 ^{**}
苓连红曲汤高剂量组	58.6±3.8 ^{**}	182±18 ^{**}
阿托伐他汀组	56.6±5.5 ^{**}	179±33 ^{**}

注:与正常组比较,^{##} $P<0.01$;与模型组比较,^{**} $P<0.01$ 。

汀组大鼠肝细胞内脂滴明显减少,细胞形态大小趋于正常,以高剂量组肝组织整体情况改善更显著,见图 1。

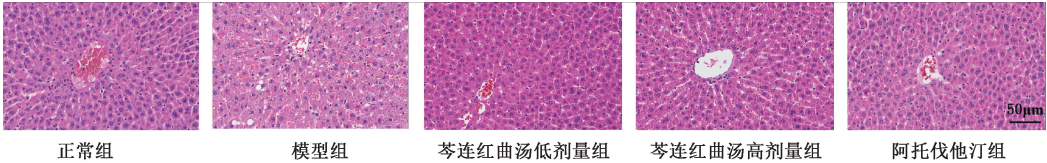


图 1 各组大鼠肝组织病理形态 (×200)

3.5 转录组学分析 主成分分析 (principal component analysis, PCA) 表明, 空白组、模型组及芩连红曲汤高剂量组大鼠肝脏样本分散而组内样本聚集, 说明组间差异大, 组内重复性好, 见图 2。火山图 (图 3) 显示, 正常组与模型组共有 541 个差异表达基因 (differential expressed genes, DEGs), 其中上调基因 243 个, 下调基因 298 个; 模型组与芩连红曲汤高剂量组共有 422 个 DEGs, 其中上调基因 242 个, 下调基因 180 个。模型组和芩连红曲汤高剂量组 DEGs 的 GO 功能富集分析显示, 芩连红曲汤治疗高脂血症的靶点主要富集在 23 个生物学过程 (如代谢过程和生物黏附等)、11 个分子功能 (如催化活性和分子功能调节等)、1 类细胞组成 (蛋白质复合体) 中, 见图 4。KEGG 通路富集分析显示, 芩连红曲汤对高脂血症的改善作用可能通过调控 PPAR 信号通路、脂肪酸代谢、初级胆汁酸合成等通路实现, 见图 5。

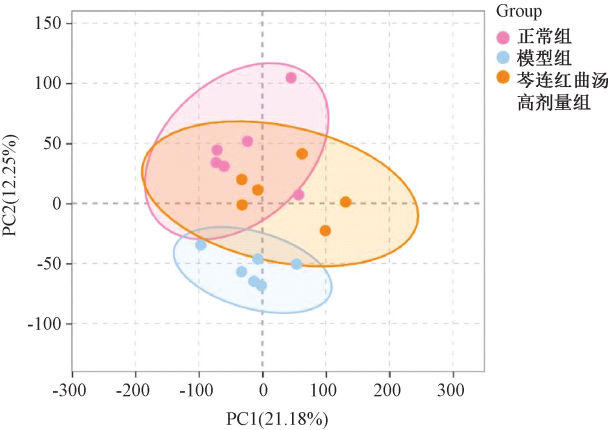


图 2 PCA 二维图

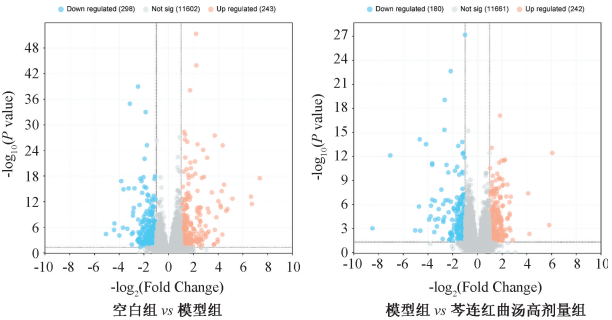
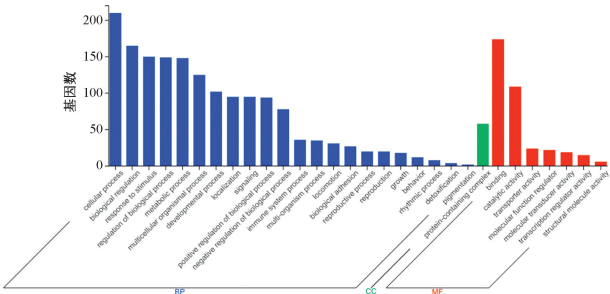


图 3 差异基因火山图

3.6 分子对接 转录组学 KEGG 分析显示, 芩连红曲汤治疗高脂血症可能与 PPAR 信号通路具有密切关系, 故选取该方活性成分作为小分子配体, 与 PPAR γ 蛋白 (编号 2Q59) 进行分子对接, 发现柠檬苦素、甘草酸、小檗碱、异甘草素、汉黄芩苷与后者结合能均 <0 kcal/mol, 其中柠檬苦素、甘草



注: BP 为生物学功能, CC 为细胞组成, MF 为分子功能。

图 4 GO 功能富集分析图

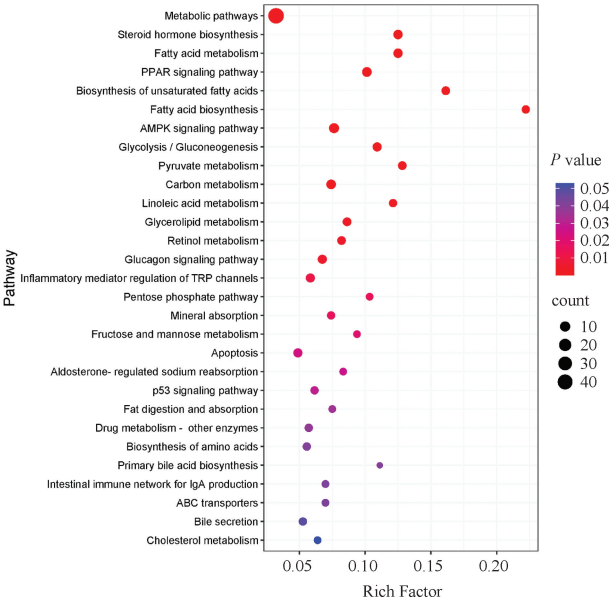


图 5 KEGG 通路富集分析

酸结合活性很强, 而小檗碱的较强, 见表 4、图 6。

表 4 活性成分与 PPAR γ 分子对接的结合能

序号	活性成分	PubChem CID	结合能/(kcal·mol ⁻¹)
1	柠檬苦素	179651	-14.12
2	甘草酸	14982	-8.50
3	小檗碱	2353	-6.09
4	异甘草素	638278	-4.86
5	汉黄芩苷	3084961	-3.58

3.7 芩连红曲汤对高脂血症大鼠肝组织 PPAR γ 、ABCG1、CYP7A1 蛋白表达的影响 与正常组比较, 模型组大鼠肝组织 PPAR γ 、ABCG1、CYP7A1 蛋白表达均降低 ($P<0.01$); 与模型组比较, 芩连红曲汤各剂量组及阿托伐他汀组大鼠肝组织 PPAR γ 、ABCG1、CYP7A1 蛋白表达均升高 ($P<0.05$, $P<0.01$), 见图 7、表 5。

4 讨论

中医将高脂血症归为“膏浊”“血浊”“血瘀”范畴, 核心病机为脾失健运、肝失疏泄, 导致膏脂输布异常、痰瘀互结^[10]。临床上广泛使用

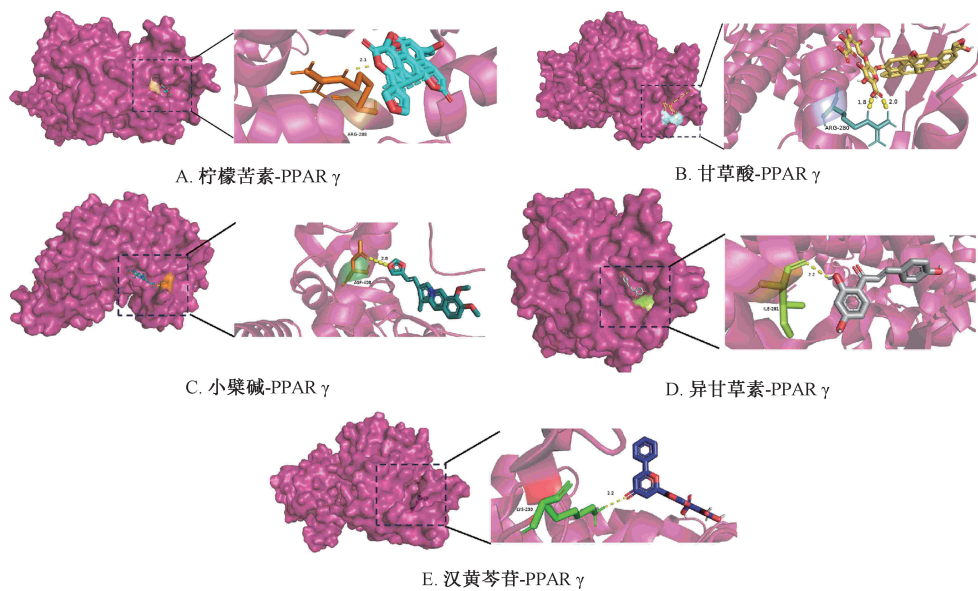
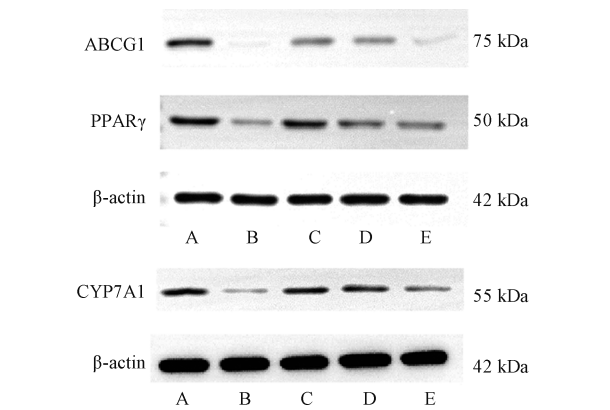


图 6 芩连红曲汤活性成分与 PPAR γ 分子对接图



注：A 为正常组，B 为模型组，C~D 分别为芩连红曲汤低、高剂量组，E 为阿托伐他汀组。

图 7 各组大鼠肝组织 PPAR γ 、ABCG1 及 CYP7A1 蛋白条带

表 5 各组大鼠肝组织 PPAR γ 、ABCG1、CYP7A1 蛋白表达比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

组别	PPAR γ	ABCG1	CYP7A1
正常组	1.00 \pm 0.12	1.00 \pm 0.07	1.00 \pm 0.01
模型组	0.25 \pm 0.04 ^{##}	0.10 \pm 0.03 ^{##}	0.19 \pm 0.03 ^{##}
芩连红曲汤低剂量组	0.74 \pm 0.18 ^{**}	0.55 \pm 0.02 ^{**}	0.84 \pm 0.12 ^{**}
芩连红曲汤高剂量组	0.58 \pm 0.07 [*]	0.35 \pm 0.05 ^{**}	0.60 \pm 0.07 ^{**}
阿托伐他汀组	0.51 \pm 0.07 [*]	0.31 \pm 0.03 ^{**}	0.41 \pm 0.10 [*]

注：与正常组比较，^{##} $P<0.01$ ；与模型组比较，^{*} $P<0.05$ ，^{**} $P<0.01$ 。

他汀类药物降低高脂血症患者血脂水平，但仍存在个体差异并具有肌毒性、肝肾损害等不良反应^[11]，而中医药整体调节可在治疗本病时发挥独特优势。

然后，通过 HPLC 法鉴定出芩连红曲汤中 7 种主要成分，包括新橙皮苷、甘草酸、小檗碱、异甘草素、柠檬苦素、汉黄芩苷、洛伐他汀。

脂质代谢紊乱是高脂血症的核心，涉及合成、分解、转运及排泄障碍^[12]，肝脏作为脂质代谢中心，其功能状态至关重要。PPARs 是核激素受体超家族成员，包括 PPAR α 、PPAR β 、PPAR γ 这 3 种亚型，在调控脂质代谢发挥关键作用^[13-14]。已有研究证明，芩连红曲汤通过调节肝脏 FXR/SHP 信号通路，上调 PPAR α 蛋白，从而改善高脂血症大鼠血脂水平^[15]。PPAR γ 是脂肪细胞分化和脂质储存的主要核心因子，通过直接参与调控前体脂肪细胞分化，调节脂蛋白脂肪酶、脂肪酸结合蛋白表达，从而促进游离脂肪酸的释放和转运^[16]，在维持脂质稳态中发挥着重要作用。本研究结果显示，芩连红曲汤能改善高脂血症大鼠肝功能，调节脂质稳态，进而缓解肝脏脂质沉积和外周血脂质水平。同时，转录组学分析提示，芩连红曲汤降脂作用与调控 PPAR γ 信号通路密切相关。

胆汁酸是影响胆固醇代谢的关键代谢通路，不仅在脂质消化吸收中发挥重要作用，还通过负反馈机制来调节胆固醇合成与代谢^[17-18]。CYP7A1 是胆汁酸合成经典途径的限速酶，在肝脏中通过催化胆固醇的羟化反应启动胆汁酸的合成，直接影响胆固醇代谢平衡^[19]。ABCG1 是一种转运蛋白，能去除外周组织中多余的胆固醇，通过促进 HDL 形成来有利于血清中胆固醇送回肝脏，调节胆固醇代谢^[20]。PPAR γ /LXR α /ABCG1 信号通路是促进胆固醇外排的经典通路之一，激活 PPAR γ 可与肝脏 RXR α 进行异二聚化，提高 CYP7A1 活性，增加胆汁酸合成，从而促进胆固醇排泄，治疗血脂异

常^[21]。本研究结果显示，芩连红曲汤可上调高脂血症大鼠肝组织 PPAR γ 、ABCG1、CYP7A1 蛋白表达，可能通过减少胆固醇聚集，增加胆汁酸合成，加速胆固醇排泄，从而发挥相关作用。

综上所述，芩连红曲汤可降低高脂血症大鼠血清及肝脏脂质水平，其作用机制可能与激活 PPAR γ ，增加 ABCG1、CYP7A1 表达，改善胆汁酸、胆固醇代谢有关。

参考文献：

[1] Golabi P, Paik J M, Haring M, *et al.* Prevalence of high and moderate risk nonalcoholic fatty liver disease among adults in the United States, 1999-2016 [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(12) : 2838-2847. e7.

[2] Lindenmeyer C C, McCullough A J. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease—an evolving view[J]. *Clin Liver Dis*, 2018, 22(1) : 11-21.

[3] Pirillo A, Casula M, Olmastroni E, *et al.* Global epidemiology of dyslipidaemias[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18 (10) : 689-700.

[4] Qiu Y, Gan M, Wang X, *et al.* The global perspective on peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) in ectopic fat deposition: a review[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 253(Pt 5) : 127042.

[5] Powell E E, Wong V W S, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Lancet*, 2021, 397(10290) : 2212-2224.

[6] Nascimbeni F, Pellegrini E, Lugari S, *et al.* Statins and nonalcoholic fatty liver disease in the era of precision medicine; more friends than foes[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 284: 66-74.

[7] Sathasivam S. Statin induced myotoxicity[J]. *Eur J Int Med*, 2012, 23(4) : 317-324.

[8] Zhang Y, Guo Z, Wang J, *et al.* Qinlian hongqu decoction ameliorates hyperlipidemia *via* the IRE1- α /IKKB- β /NF- κ b signaling pathway: network pharmacology and experimental validation[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318(Pt A) : 116856.

[9] Zhang Z, He Y, Zhao M, *et al.* Qinlian Hongqu Decoction

modulates FXR/TGR5/GLP-1 pathway to improve insulin resistance in NAFLD mice: bioinformatics and experimental study[J]. *ACS Omega*, 2024, 9(45) : 45447-45466.

[10] 王林海, 卢健棋, 黄舒培, 等. 中医药治疗血脂异常的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(1) : 106-109.

[11] Mammen A L. Statin-associated autoimmune myopathy[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(7) : 664-669.

[12] 杜海霞, 周惠芬, 何 昱, 等. 基于脂质代谢紊乱探讨丹红注射液对高脂血症大鼠的降脂作用及机制[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(13) : 3203-3210.

[13] Cai J, Zhang X J, Ji Y X, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease pandemic fuels the upsurge in cardiovascular diseases[J]. *Circ Res*, 2020, 126(5) : 679-704.

[14] Gawrieh S, Nouredin M, Loo N, *et al.* Saroglitazar, a PPAR- α/γ agonist, for treatment of NAFLD: a randomized controlled double-blind phase 2 trial[J]. *Hepatology*, 2021, 74 (4) : 1809-1824.

[15] 张 永, 张小波, 郭志清, 等. 基于 FXR/SHP 信号通路探讨芩连红曲汤改善高脂血症大鼠肝脂肪变性的机制研究[J]. *中药药理与临床*, 2022, 38(5) : 16-20.

[16] Anghel S I, Wahli W. Fat poetry: a kingdom for PPAR γ [J]. *Cell Res*, 2007, 17(6) : 486-511.

[17] Ferrebee C B, Dawson P A. Metabolic effects of intestinal absorption and enterohepatic cycling of bile acids[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2015, 5(2) : 129-134.

[18] Ma H, Patti M E. Bile acids, obesity, and the metabolic syndrome[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2014, 28(4) : 573-583.

[19] Jia W, Xie G, Jia W. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(2) : 111-128.

[20] Lu J, Chen X, Xu X, *et al.* Active polypeptides from *Hirudo* inhibit endothelial cell inflammation and macrophage foam cell formation by regulating the LOX-1/LXR- α /ABCA1 pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 115: 108840.

[21] 李 云, 刘天宇, 袁恒杰, 等. 基于网络药理学和实验验证探讨甘草防治非酒精性脂肪肝病及肥胖的作用机制[J]. *中草药*, 2023, 54(15) : 4882-4894.