

# 基于肠道菌群-胆汁酸代谢途径探讨黄芩不同部位对湿热型高脂血症大鼠的干预作用

邓 婕<sup>1</sup>, 李涛涛<sup>2</sup>, 郭 胜<sup>3</sup>, 张金保<sup>1,4</sup>, 耿广琴<sup>1,4</sup>, 杨志军<sup>1,4\*</sup>, 杨秀娟<sup>1,4\*</sup>

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000; 2. 天水市中医院, 甘肃 天水 741000; 3. 兰州石化总医院, 甘肃 兰州 730000; 4. 西北中藏药省部共建协同创新中心, 甘肃 兰州 730000)

**摘要:** 目的 探讨黄芩、黄芩茎叶水煎液对湿热型高脂血症模型大鼠的干预作用。方法 40只大鼠随机分为空白组、模型组、辛伐他汀组(10.6 mg/kg)、黄芩组(5.4 g/kg)、黄芩茎叶组(5.4 g/kg),每组8只,采用高脂饲料喂养+白酒灌胃+人工气候箱熏蒸建立湿热型高脂血症大鼠模型,空白组给予普通饲料,给药组大鼠在造模同时给予相应剂量药物。给药8周后,生化法检测血脂(TC、TG、LDL-C、HDL-C)及肝脏脂质(TC、TG)水平;ELISA法检测血清载脂蛋白ApoA1、ApoB表达;HE染色观察肝组织病理形态学变化;16S rDNA测序分析大鼠粪便肠道菌群组成;靶向代谢组学对大鼠肝脏胆汁酸组分进行定量分析。**结果** 与模型组比较,黄芩组、黄芩茎叶组大鼠肝细胞脂肪变性程度改善,脂质堆积减少;血清TC、TG、LDL-C、ApoB及肝组织TC、TG水平降低( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ),HDL-C、ApoA1水平升高( $P<0.01$ );黄芩组厚壁菌门丰度增加( $P<0.05$ ),黄芩茎叶组拟杆菌门丰度增加( $P<0.01$ );黄芩、黄芩茎叶水煎液能通过介导部分与脂质代谢有关的胆汁酸组分来改善模型大鼠胆汁酸代谢异常。**结论** 黄芩、黄芩茎叶水煎液均可通过肠道菌群-胆汁酸途径来调节湿热型高脂血症模型大鼠的脂质代谢紊乱及血脂异常,两者调控血脂的侧重点存在一定差异,对于血脂异常具有不同程度的干预作用。

**关键词:** 黄芩; 茎叶; 高脂血症; 湿热; 肠道菌群; 胆汁酸

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)01-0266-08

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.01.039

高脂血症是一种脂质代谢紊乱的代谢性疾病,也是引发冠心病、脑卒中等多种心脑血管病的重要因素之一<sup>[1-2]</sup>,故有效防治本病,提前对此类人群进行干预,是预防心脑血管疾病的重要途径。临床研究发现,湿热蕴结型是高脂血症常见证型<sup>[3-4]</sup>,中药基于辨证论治、病证结合,干预本病更具有针对性和特异性。黄芩传统入药部位为干燥根,但其干燥茎叶富含黄酮类活性成分<sup>[5]</sup>,在我国北方一些地区常把其做成代茶饮,称为黄芩茶<sup>[6]</sup>。现代研究证实,黄芩茎叶总黄酮具有降血脂作用<sup>[7]</sup>,但尚缺乏对其水煎液干预高脂血症的系统研究。

肠道菌群与胆汁酸之间存在相互作用,可通过多种反应作用于胆汁酸,还可酯化胆汁酸,使其更具疏水性。胆汁酸可破坏细菌膜改变细胞内大分子结构,只有对其耐受的菌群才能在肠道中存活<sup>[8]</sup>。肠道菌群紊乱会影响胆汁酸代谢,后者组成会影响

肠道对胆固醇的吸收和排泄,对维持机体脂质平衡具有重要作用<sup>[9-10]</sup>。本研究探讨黄芩茎叶水煎液对湿热型高脂血症大鼠的干预作用,为开发该药材潜在药用部位及其临床应用提供实验依据。

## 1 材料

1.1 动物 40只SPF级SD大鼠,雌雄各20只,体质量(170~180)g,购自中国农业科学院兰州兽医研究所[实验动物生产许可证号SCXK(甘)2020-0002],饲养于甘肃中医药大学实验动物中心[实验动物使用许可证号SYXK(甘)2021-0004],室温22~26℃,相对湿度40%~60%,12 h/12 h明暗交替周期环境下适应性饲养1周。研究经甘肃中医药大学动物伦理委员会批准(伦理审查批号2023-202)。

1.2 药物 黄芩及其茎叶均产自河北承德,其中黄芩(批号230501)购自甘肃中医药大学附属医

收稿日期: 2025-04-28

基金项目: 国家自然科学基金地区项目(82160755);甘肃省教育厅科技创新项目(2022A-068);甘肃省青年博士项目(2025QB-066)

作者简介: 邓 婕(2000—),女,硕士生,从事中药及其复方临床应用研究。E-mail: dengjie2000110@163.com

\*通信作者: 杨志军(1971—),女,博士,教授,从事中药及其复方临床应用研究。E-mail: yangzhijun1971@yeah.net

杨秀娟(1988—),女,博士,副教授,从事中药及其复方临床应用研究。E-mail: yangxiujuants@163.com

院，经甘肃中医药大学李芸教授鉴定为正品。辛伐他汀片（杭州默沙东制药有限公司，批号20171161）。

1.3 试剂 总胆固醇（cholesterol, TC）、甘油三酯（triglyceride, TG）、低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C）、高密度脂蛋白胆固醇（high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C）试剂盒（南京建成生物工程研究所有限公司，批号20240402、20240402、20240401、20240402）；载脂蛋白A1（apolipoprotein A1, ApoA1）、载脂蛋白B（apolipoprotein B, ApoB）试剂盒（南京博研生物科技有限公司，批号BY-ER331021、BY-ER331024）；甲醇、乙腈、异丙醇（美国Thermo公司，批号A452-4、A955-4、A461-4）；甲酸（美国Honeywell公司，批号94318）；甲酸铵（美国Sigma公司，批号516961）；水合氯醛（天津市大茂化学试剂厂，批号20220503）。

1.4 仪器 RXZ-380A-LED人工气候箱（宁波江南仪器厂）；Spectra Max多功能酶标仪（美国Molecular Devices公司）；SQP天平（德国Sartorius公司）；SHH.W21.600电热恒温水浴锅（北京市长风仪器仪表公司）；SCIENTZ-48高通量组织研磨器（宁波新芝生物科技股份有限公司）；H1650R高速离心机（湖南平科科学仪器有限公司）；安捷伦1290 Infinity超高效液相色谱仪（美国安捷伦科技公司）；6500/5500 QTRAP质谱仪（上海爱博才思分析仪器贸易有限公司）；QT-1涡旋仪（上海琪特分析仪器有限公司）；JP-100超声仪（深圳市洁盟清洗设备有限公司）。

## 2 方法

2.1 药物制备 称取适量黄芩饮片浸泡30 min，第1次加10倍量水煎煮40 min，过滤，第2次加8倍量水煎煮30 min，过滤，合并2次滤液，水浴浓缩成生药量为1 g/mL的水煎液。将干燥黄芩茎叶洗去泥沙，剪成2 cm长的小段，浸泡30 min，第1次加10倍量水煎煮30 min，过滤，第2次加8倍量水煎煮20 min，过滤，合并2次滤液，水浴浓缩成生药量为1 g/mL的水煎液，4 °C冷藏。辛伐他汀（20 mg/片）研磨后溶于蒸馏水，制成0.2 mg/mL溶液（现配现用），作为阳性药。

2.2 分组、造模及给药 大鼠随机分为空白组、模型组、辛伐他汀组、黄芩组及黄芩茎叶组，每组8只，空白组给予普通饲料喂养，其余各组给予高脂饲料（基础饲料+20%蔗糖+15%猪油+1.2%胆

固醇等）喂养，每日灌服5 mL/kg白酒，中午12点置于人工气候箱中2 h，设置温度为(32±2) °C，相对湿度为95%，造模持续8周<sup>[11-12]</sup>。各药物组大鼠在造模的同时给药，空白组、模型组灌胃生理盐水（10 mL/kg），辛伐他汀组灌胃药液（10.6 mg/kg），黄芩组、黄芩茎叶组分别灌胃等量相应水煎液（5.4 g/kg），每天1次，连续8周。实验期间，观察各组大鼠精神状态、皮毛色泽、粪便量及其质地等，记录体质量变化。

2.3 取材 各组大鼠禁食不禁水12 h，腹腔注射10%水合氯醛（3 mL/kg）麻醉，腹主动脉取血，静置分层后3 500 r/min离心10 min，取上清，保存于-80 °C冰箱中。大鼠麻醉取血后处死，摘取肝脏，生理盐水洗净，滤纸吸干，一部分肝组织用4%多聚甲醛固定，-4 °C保存；其余分装于冻存管中，-80 °C保存。末次给药24 h后，收集大鼠粪便至冻存管中，-80 °C保存。

2.4 肝脏指数测定 取大鼠完整肝脏，生理盐水洗净，滤纸吸干，称定并记录湿重，计算肝脏指数，公式为肝脏指数=（大鼠肝脏湿重/大鼠体质量）×100%。

2.5 肝组织HE染色 将大鼠肝组织用4%多聚甲醛固定后石蜡包埋，切片（厚度4 μm），苏木素-伊红（hematoxylin-eosin, HE）染色，中性树脂封片，在光学显微镜（×400）下观察病理形态学变化。

2.6 生化指标测定 大鼠肝脏静置至室温后，取适量制成匀浆，3 500 r/min、4 °C离心15 min，取上清液，按照生化试剂盒说明书检测TC、TG、LDL-C、HDL-C水平。

2.7 ELISA法检测血清载脂蛋白水平 按照相关ELISA试剂盒说明书，检测大鼠血清载脂蛋白ApoA1、ApoB水平。

2.8 16S rDNA肠道菌群测序 收集大鼠粪便，每只≥200 mg，采用HiPure Stool DNA Mini试剂盒进行DNA提取，Qubit荧光计检测浓度，1.5%琼脂糖凝胶电泳检测粪便基因组DNA完整性是否达标，特异性引物和DNA聚合酶对V3~V4区进行PCR扩增，磁珠对产物进行纯化，Qubit荧光计检测浓度，1.5%琼脂糖凝胶电泳进行检测。对扩增后的PCR产物进行混样建库，采用Illumina平台进行扩增子测序，Qubit或qPCR进行定量、浓度计算，将所得合格Raw data进行质控分析，获得代表序列及ASV丰度，计算α、β多样性指数并进行后续

分析。

**2.9 肝脏胆汁酸提取** 取-80℃冷冻保存的大鼠肝脏30 mg, 先加入100 μL水, 再加入900 μL预冷50%甲醇, 匀浆, 涡旋60 s, 取100 μL匀浆液, 加500 μL预冷甲醇, 再加10 μL 200 ng/mL混合内标, 涡旋60 s, 超声提取30 min, 重复2次, -20℃静置1 h, 14 000 r/min、4℃离心20 min, 取上清液, -80℃保存。

**2.10 色谱条件** ACQUITY UPLC BEH C<sub>18</sub>色谱柱(2.1 mm×100 mm, 1.7 μm); 流动相0.1%甲酸(A)-甲醇(B), 梯度洗脱(0~7 min, 50%~70% B; 7~15 min, 70%~90% B; 15~17 min, 90% B; 17~17.1 min, 90%~60% B; 17.1~20 min, 60% B); 体积流量250 μL/min; 柱温45℃; 进样器温度4℃; 进样量2 μL。

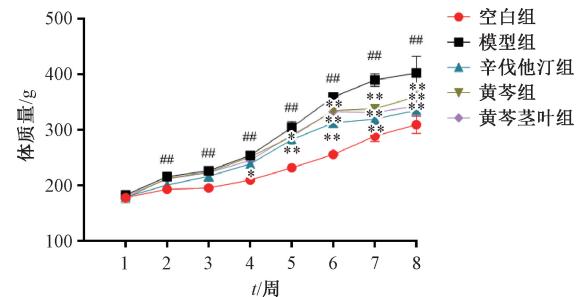
**2.11 质谱条件** 电喷雾离子源(ESI), 温度550℃; 雾化气压力55 psi(1 psi=6.895 kPa); 辅助气压力55 psi; 气帘气压力40 psi; 喷雾电压-4 500 V; 多反应监测模式。采用Multiquant 3.0.2软件提取色谱峰面积及保留时间, 单个胆汁酸对照品改正保留时间后进行鉴定。

**2.12 统计学分析** 通过GraphPad Prism 9.0软件进行处理, 计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示, 不符合正态分布者采用秩和检验, 符合正态分布者2组间比较采用独立样本t检验, 多组间比较采用单因素方差分析。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 一般情况** 空白组大鼠目光有神, 反应灵活, 皮毛柔顺光滑, 小便色清淡黄, 大便软硬适中呈褐色粒状, 体质量逐渐增加; 与空白组比较, 模型组大鼠体质量增长迅速, 小便短少色黄, 大便粘滞不爽, 后期逐渐出现精神萎靡、反应迟钝等现象; 与模型组比较, 各药物组大鼠精神好转, 活动量增加, 皮毛渐有光泽, 小便色清淡黄, 大便软硬适中呈粒状, 体质量增加得到控制。

**3.2 黄芩及其茎叶对大鼠体质量的影响** 第1周, 各组大鼠体质量无明显变化( $P>0.05$ ); 第2~8周, 与空白组比较, 模型组大鼠体质量增加( $P<0.01$ ); 第4周, 与模型组比较, 辛伐他汀组大鼠体质量减少( $P<0.05$ ); 第5周, 与模型组比较, 辛伐他汀组、黄芩组大鼠体质量减少( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ); 第6~8周, 与模型组比较, 各给药组大鼠体质量减少( $P<0.01$ ), 表明各给药组大鼠体质量均受到不同程度的抑制, 见图1。



注: 与空白组比较, \*\* $P<0.01$ ; 与模型组比较, \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ 。

图1 各组大鼠体质量变化(n=8)

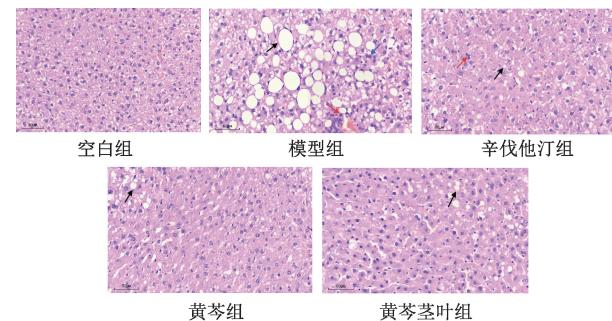
**3.3 黄芩及其茎叶对大鼠肝脏指数的影响** 与空白组比较, 模型组大鼠肝脏指数升高( $P<0.01$ ); 与模型组比较, 辛伐他汀组、黄芩组、黄芩茎叶组大鼠肝脏指数降低( $P<0.01$ ), 见表1。

表1 各组大鼠肝脏指数比较( $\bar{x}\pm s$ , n=8)

| 组别    | 体质量/g          | 肝脏指数/%      |
|-------|----------------|-------------|
| 空白组   | 309.56±15.58   | 3.60±0.15   |
| 模型组   | 402.60±29.94** | 4.22±0.15** |
| 辛伐他汀组 | 335.40±25.23** | 3.76±0.13** |
| 黄芩组   | 359.93±11.99** | 3.75±0.22** |
| 黄芩茎叶组 | 342.66±19.00** | 3.80±0.11** |

注: 与空白组比较, \*\* $P<0.01$ ; 与模型组比较, \*\* $P<0.01$ 。

**3.4 黄芩及其茎叶对大鼠肝脏组织病理形态的影响** 空白组大鼠肝细胞排列整齐, 细胞结构正常, 边缘光滑, 无病变、脂肪空泡出现; 与空白组比较, 模型组大鼠肝细胞排列紊乱, 细胞间隙模糊, 形态异常, 部分肝细胞肿胀, 气球样变, 肝细胞有大量脂肪空泡出现, 部分肝细胞坏死, 多数肝细胞脂肪变性, 炎症细胞浸润; 与模型组比较, 各药物组肝细胞结构明显改善, 肝细胞形态基本正常, 排列整齐, 脂肪空泡明显减少, 细胞肿胀减轻, 肝细胞脂肪变性程度明显改善, 见图2。



注: 黑色箭头所示为脂肪空泡, 红色箭头所示为细胞坏死, 蓝色箭头所示为炎症细胞浸润。

图2 各组大鼠肝脏组织病理形态变化(HE, ×400)

**3.5 黄芩及其茎叶对大鼠血清、肝脏脂质水平的影响** 与空白组比较, 模型组大鼠血清TC、TG、LDL-C水平升高( $P<0.01$ ), HDL-C水平降低

( $P<0.01$ )；与模型组比较，各药物组大鼠血清 TC、TG、LDL-C 水平降低 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )，HDL-C 水平升高 ( $P<0.01$ )；与黄芩组比较，黄芩茎叶组大鼠血清 TG、LDL-C 水平降低 ( $P<0.01$ )；

表2 各组大鼠血清脂质水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ , n=8)

| 组别    | TC/(mmol·L <sup>-1</sup> ) | TG/(mmol·L <sup>-1</sup> )  | LDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> ) | HDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> ) |
|-------|----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 空白组   | 1.83±0.15                  | 0.75±0.05                   | 0.62±0.06                     | 0.98±0.13                     |
| 模型组   | 3.45±0.11 <sup>##</sup>    | 1.76±0.19 <sup>##</sup>     | 1.46±0.28 <sup>##</sup>       | 0.57±0.07 <sup>##</sup>       |
| 辛伐他汀组 | 1.89±0.07 <sup>**</sup>    | 1.47±0.06 <sup>**</sup>     | 0.72±0.05 <sup>**</sup>       | 0.82±0.03 <sup>**</sup>       |
| 黄芩组   | 2.19±0.22 <sup>**△</sup>   | 1.44±0.08 <sup>*</sup>      | 0.91±0.04 <sup>**△△</sup>     | 0.71±0.03 <sup>**△△</sup>     |
| 黄芩茎叶组 | 2.32±0.21 <sup>**△△</sup>  | 1.29±0.04 <sup>**▲▲△△</sup> | 0.80±0.04 <sup>**▲▲△△</sup>   | 0.76±0.04 <sup>**△</sup>      |

注：与空白组比较，<sup>##</sup> $P<0.01$ ；与模型组比较，<sup>\*</sup> $P<0.05$ , <sup>\*\*</sup> $P<0.01$ ；与黄芩组比较，<sup>▲▲</sup> $P<0.01$ ；与辛伐他汀组比较，<sup>△</sup> $P<0.05$ , <sup>△△</sup> $P<0.01$ 。

与空白组比较，模型组大鼠肝组织 TC、TG 水平升高 ( $P<0.01$ )；与模型组比较，各药物组大鼠肝组织 TC、TG 水平降低 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )；与黄芩组比较，黄芩茎叶组大鼠肝组织 TC 水平升高 ( $P<0.01$ )；与辛伐他汀组比较，黄芩组、黄芩茎叶组大鼠肝组织 TC 水平升高 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )，黄芩茎叶组大鼠肝组织 TG 水平降低 ( $P<0.05$ )，见表 3。

表3 各组大鼠肝脏脂质水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ , n=8)

| 组别    | TC/(mmol·g <sup>-1</sup> )  | TG/(mmol·g <sup>-1</sup> ) |
|-------|-----------------------------|----------------------------|
| 空白组   | 0.59±0.06                   | 0.55±0.01                  |
| 模型组   | 1.29±0.09 <sup>##</sup>     | 0.98±0.02 <sup>##</sup>    |
| 辛伐他汀组 | 0.64±0.06 <sup>**</sup>     | 0.91±0.05 <sup>*</sup>     |
| 黄芩组   | 0.73±0.05 <sup>**△</sup>    | 0.86±0.05 <sup>**</sup>    |
| 黄芩茎叶组 | 0.84±0.07 <sup>**▲▲△△</sup> | 0.82±0.04 <sup>**△△</sup>  |

注：与空白组比较，<sup>##</sup> $P<0.01$ ；与模型组比较，<sup>\*</sup> $P<0.05$ , <sup>\*\*</sup> $P<0.01$ ；与黄芩组比较，<sup>▲▲</sup> $P<0.01$ ；与辛伐他汀组比较，<sup>△</sup> $P<0.05$ , <sup>△△</sup> $P<0.01$ 。

3.6 黄芩及其茎叶对大鼠血清 ApoA1、ApoB 水平的影响 与空白组比较，模型组大鼠血清 ApoA1 水平降低 ( $P<0.01$ )，ApoB 水平升高 ( $P<0.01$ )；与模型组比较，各药物组大鼠血清 ApoA1 水平升高 ( $P<0.01$ )，ApoB 水平降低 ( $P<0.01$ )；与辛伐他汀组比较，黄芩组、黄芩茎叶组大鼠血清 ApoA1 水平降低 ( $P<0.01$ ,  $P<0.05$ )，ApoB 水平升高 ( $P<0.05$ )，见表 4。

表4 各组大鼠血清 ApoA1、ApoB 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ , n=8)

| 组别    | ApoA1/(μg·mL <sup>-1</sup> ) | ApoB/(μg·mL <sup>-1</sup> ) |
|-------|------------------------------|-----------------------------|
| 空白组   | 6.56±0.16                    | 133.89±5.82                 |
| 模型组   | 4.25±0.22 <sup>##</sup>      | 275.63±25.11 <sup>##</sup>  |
| 辛伐他汀组 | 5.71±0.28 <sup>**</sup>      | 164.27±10.93 <sup>**</sup>  |
| 黄芩组   | 5.15±0.16 <sup>**△△</sup>    | 202.31±24.06 <sup>**△</sup> |
| 黄芩茎叶组 | 5.40±0.30 <sup>**△</sup>     | 181.41±3.79 <sup>**△</sup>  |

注：与空白组比较，<sup>##</sup> $P<0.01$ ；与模型组比较，<sup>\*\*</sup> $P<0.01$ ；与辛伐他汀组比较，<sup>△</sup> $P<0.05$ , <sup>△△</sup> $P<0.01$ 。

### 3.7 黄芩及其茎叶对湿热型高脂血症大鼠肠道菌

与辛伐他汀组比较，黄芩组、黄芩茎叶组大鼠血清 TC、LDL-C 水平升高 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )，HDL-C 水平降低 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )，见表 2。

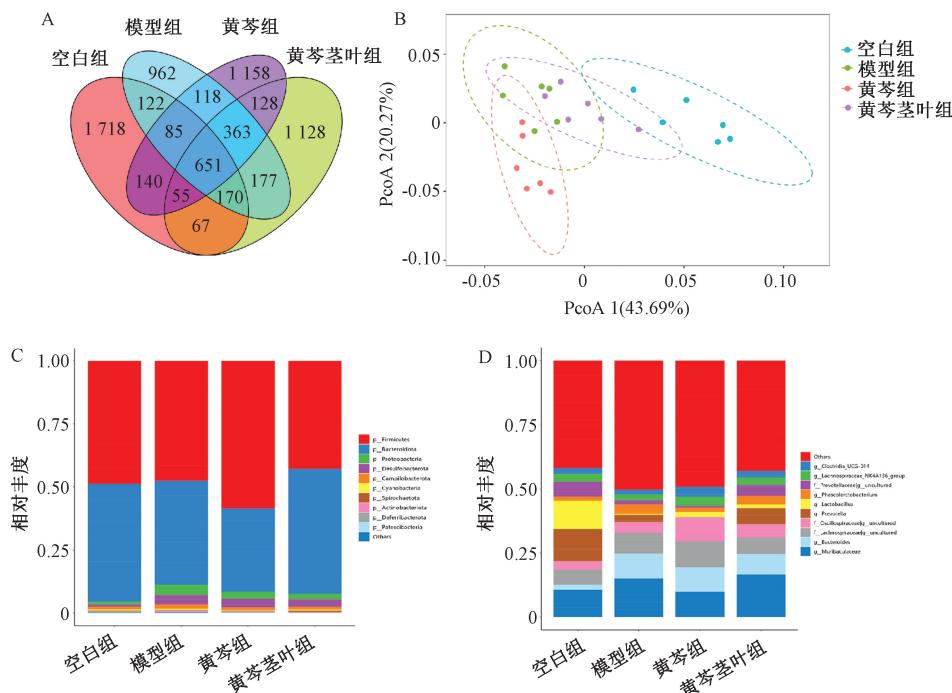
表2 各组大鼠血清脂质水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ , n=8)

| 组别    | TC/(mmol·L <sup>-1</sup> ) | TG/(mmol·L <sup>-1</sup> )  | LDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> ) | HDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> ) |
|-------|----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 空白组   | 1.83±0.15                  | 0.75±0.05                   | 0.62±0.06                     | 0.98±0.13                     |
| 模型组   | 3.45±0.11 <sup>##</sup>    | 1.76±0.19 <sup>##</sup>     | 1.46±0.28 <sup>##</sup>       | 0.57±0.07 <sup>##</sup>       |
| 辛伐他汀组 | 1.89±0.07 <sup>**</sup>    | 1.47±0.06 <sup>**</sup>     | 0.72±0.05 <sup>**</sup>       | 0.82±0.03 <sup>**</sup>       |
| 黄芩组   | 2.19±0.22 <sup>**△</sup>   | 1.44±0.08 <sup>*</sup>      | 0.91±0.04 <sup>**△△</sup>     | 0.71±0.03 <sup>**△△</sup>     |
| 黄芩茎叶组 | 2.32±0.21 <sup>**△△</sup>  | 1.29±0.04 <sup>**▲▲△△</sup> | 0.80±0.04 <sup>**▲▲△△</sup>   | 0.76±0.04 <sup>**△</sup>      |

群的影响 空白组、模型组、黄芩组、黄芩茎叶组大鼠共有物种为 651 个，模型组大鼠特有物种最少，为 962 个；空白组大鼠特有物种最多，为 1 718 个；黄芩组、黄芩茎叶组大鼠特有物种分别为 1 158、1 128 个，见图 3A。主坐标分析 (principal co-ordinates analysis, PCoA) 可反映样本肠道菌群组成结构的相似性或差异性，结果空白组、模型组、黄芩组及黄芩茎叶组肠道菌群组成出现较明显的分离，表明其结构存在差异，见图 3B。

从门水平和属水平对各组菌群丰度进行分析，结果见图 3C~3D。门水平显示，与空白组比较，模型组大鼠拟杆菌门 (*Bacteroidetes*) 丰度降低 ( $P<0.01$ )，变形菌门 (*Proteobacteria*) 丰度增加 ( $P<0.01$ )；与模型组比较，黄芩组大鼠厚壁菌门丰度增加 ( $P<0.05$ )，黄芩茎叶组大鼠拟杆菌门丰度增加 ( $P<0.01$ )；与黄芩组比较，黄芩茎叶组拟杆菌门丰度增加 ( $P<0.01$ )，见表 5。属水平显示，与空白组比较，模型组拟杆菌属 *Bacteroides*、考拉杆菌属 *Phascolarctobacterium*、真杆菌属 *Eubacterium\_coprostanoligenes\_group*、罗姆布茨菌属 *Romboutsia* 丰度升高 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )，乳酸杆菌属 *Lactobacillus*、普雷沃氏菌 UCG-001 属 *Prevotellaceae\_UCG-001* 丰度降低 ( $P<0.05$ )；与模型组比较，黄芩组乳酸杆菌属丰度升高 ( $P<0.05$ )，鼠杆菌属 *Muribaculaceae*、考拉杆菌属、真杆菌属丰度降低 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )；黄芩茎叶组普雷沃氏菌 UCG-001 属丰度升高 ( $P<0.05$ )，真杆菌属、罗姆布茨菌属丰度降低 ( $P<0.05$ )；与黄芩组比较，黄芩茎叶组鼠杆菌属、考拉杆菌属丰度增加 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )，见表 6。

3.8 黄芩及其茎叶对湿热型高脂血症大鼠胆汁酸代谢谱的影响 提取离子流色谱图中可见各胆汁酸色谱分离清晰，峰形尖锐对称，可进行定量



注：A为物种韦恩图，B为PCoA图，C~D分别为门水平、属水平前十物种相对丰度柱状图。

图3 黄芩及其茎叶对湿热型高脂血症大鼠肠道菌群的影响

表5 各组大鼠门水平物种相对丰度比较 ( $\bar{x} \pm s$ , n=6)

| 组别    | 拟杆菌门                        | 厚壁菌门                     | 变形菌门                     |
|-------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 空白组   | 0.542±0.054                 | 0.564±0.214              | 0.012±0.004              |
| 模型组   | 0.385±0.107 <sup>##</sup>   | 0.443±0.092              | 0.039±0.027 <sup>#</sup> |
| 黄芩组   | 0.347±0.042                 | 0.618±0.051 <sup>*</sup> | 0.030±0.010              |
| 黄芩茎叶组 | 0.530±0.055 <sup>**▲▲</sup> | 0.458±0.059              | 0.024±0.006              |

注：与空白组比较，<sup>#</sup>P<0.05, <sup>##</sup>P<0.01；与模型组比较，<sup>\*</sup>P<0.05, <sup>\*\*</sup>P<0.01；与黄芩组比较，<sup>▲▲</sup>P<0.01。

表6 各组大鼠属水平物种相对丰度比较 ( $\bar{x} \pm s$ , n=6)

| 组别    | 鼠杆菌属                      | 拟杆菌属                     | 乳酸杆菌属                    | 考拉杆菌属                     | 真杆菌属                        | 普雷沃氏菌UCG-001属              | 罗姆布茨菌属                     |
|-------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 空白组   | 0.133±0.031               | 0.026±0.008              | 0.139±0.276              | 0.019±0.013               | 0.0073±0.0046               | 0.0257±0.0123              | 0.0038±0.0011              |
| 模型组   | 0.189±0.036               | 0.120±0.061 <sup>#</sup> | 0.004±0.003 <sup>#</sup> | 0.046±0.013 <sup>#</sup>  | 0.0366±0.0123 <sup>##</sup> | 0.0084±0.0053 <sup>#</sup> | 0.0143±0.0060 <sup>#</sup> |
| 黄芩组   | 0.114±0.058 <sup>*</sup>  | 0.112±0.038              | 0.024±0.015 <sup>*</sup> | 0.021±0.004 <sup>**</sup> | 0.0093±0.0021 <sup>*</sup>  | 0.0118±0.0077              | 0.0103±0.0048              |
| 黄芩茎叶组 | 0.196±0.014 <sup>▲▲</sup> | 0.093±0.026              | 0.016±0.009              | 0.040±0.006 <sup>▲</sup>  | 0.0117±0.0047 <sup>*</sup>  | 0.0232±0.0092 <sup>*</sup> | 0.0030±0.0022 <sup>*</sup> |

注：与空白组比较，<sup>#</sup>P<0.05, <sup>##</sup>P<0.01；与模型组比较，<sup>\*</sup>P<0.05, <sup>\*\*</sup>P<0.01；与黄芩组比较，<sup>▲▲</sup>P<0.05, <sup>▲▲</sup>P<0.01。

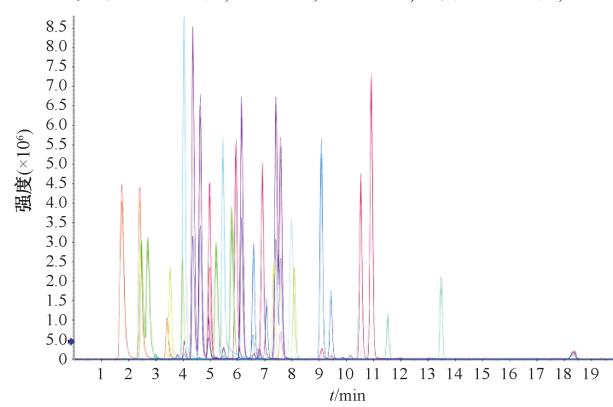


图4 胆汁酸提取离子流色谱图

分析，见图4。将样品等量混合后制备QC样本，对其稳定性和重复性进行考察，结果单个胆汁酸RSD均小于30%，表明其在QC样本中的数据稳定，重复性高，见图5。再以同位素内标法进行定量分析，采用胆汁酸、内标峰面积比值及内标浓度计算胆汁酸绝对含量，建立标准曲线，见表7，可知各胆汁酸在各自范围内线性关系良好。

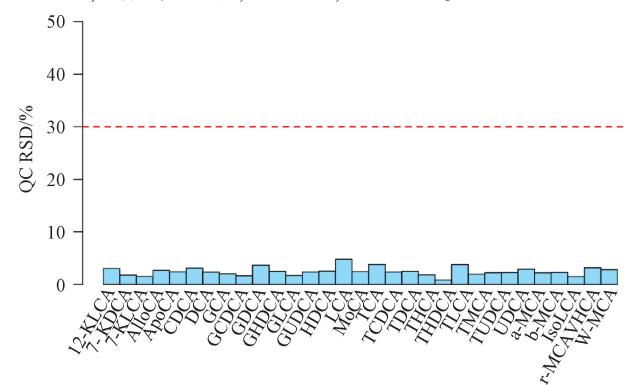


图5 QC样本RSD分布

表7 各胆汁酸线性关系

| 英文全称                                     | 英文简称              | 中文名               | 回归方程                 | r      | RSD/% |
|--|-------------------|-------------------|----------------------|--------|-------|
| chenodeoxycholic acid                    | CDCA              | 鹅脱氧胆酸             | $Y=0.05472X+0.21699$ | 0.9996 | 2.4   |
| cholic acid                              | CA                | 胆酸                | $Y=0.02852X+0.11253$ | 0.9993 | 3.1   |
| glycochenodeoxycholic acid               | GCDCA             | 甘氨鹅脱氧胆酸           | $Y=0.08159X+1.83189$ | 1.0000 | 3.7   |
| hyodeoxycholic acid                      | HDCDA             | 猪脱氧胆酸             | $Y=0.03821X+0.13202$ | 1.0000 | 4.8   |
| lithocholic acid                         | LCA               | 石胆酸               | $Y=0.01935X+0.01430$ | 0.9980 | 2.4   |
| $\alpha$ -muricholic acid                | $\alpha$ -MCA     | $\alpha$ -鼠胆酸     | $Y=0.07031X+0.13280$ | 0.9998 | 2.2   |
| $\beta$ -muricholic acid                 | $\beta$ -MCA      | $\beta$ -鼠胆酸      | $Y=0.05693X+0.03184$ | 0.9999 | 2.3   |
| $\gamma$ -muricholic acid/hyocholic acid | $\gamma$ -MCA/HCA | $\gamma$ -鼠胆酸/猪胆酸 | $Y=0.06028X-0.00309$ | 0.9993 | 3.2   |
| $\omega$ -muricholic acid                | $\omega$ -MCA     | $\omega$ -鼠胆酸     | $Y=0.00806X+0.08538$ | 0.9999 | 2.8   |
| murideoxycholic acid                     | MoCA              | 鼠脱氧胆酸             | $Y=0.03659X+0.04157$ | 0.9994 | 3.8   |
| taurocholic acid                         | TCA               | 牛磺胆酸              | $Y=0.01579X+0.64277$ | 0.9998 | 2.4   |
| taurohyocholic acid                      | THCA              | 牛磺猪胆酸             | $Y=0.08104X-0.05390$ | 0.9999 | 0.9   |
| taurohyodeoxycholic acid                 | THDCA             | 牛磺猪脱氧胆酸           | $Y=0.05820X+2.98049$ | 0.9994 | 3.8   |
| deoxycholic acid                         | DCA               | 脱氧胆酸              | $Y=0.06241X+0.78712$ | 0.9996 | 2.0   |

根据结构差异，胆汁酸可分为游离胆汁酸和结合胆汁酸，肝脏中其含量反映了肝脏合成效率<sup>[13]</sup>。本实验采用靶向代谢技术对大鼠肝脏胆汁酸组分进行分析，发现5种结合胆汁酸、7种游离胆汁酸存在差异。与空白组比较，模型组THCA、GCDCA、MoCA、LCA、CDCA、HDCDA、 $\alpha$ -MCA、 $\beta$ -MCA、

$\omega$ -MCA、 $\gamma$ -MCA/HCA水平升高( $P<0.01$ )，TCA、THDCA水平降低( $P<0.01$ )；与模型组比较，黄芩组HDCDA、 $\beta$ -MCA、 $\omega$ -MCA、 $\gamma$ -MCA/HCA水平降低( $P<0.05$ )；黄芩茎叶组MoCA、LCA、HDCDA、 $\alpha$ -MCA、 $\beta$ -MCA水平降低( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )，见表8~9。

表8 黄芩及其茎叶对湿热型高脂血症大鼠肝脏结合型胆汁酸的影响( $\bar{x}\pm s$ , n=6)

| 组别    | TCA/(ng·g <sup>-1</sup> )  | THCA/(ng·g <sup>-1</sup> ) | GCDCA/(ng·g <sup>-1</sup> ) | THDCA/(ng·g <sup>-1</sup> ) | MoCA/(ng·g <sup>-1</sup> ) |
|-------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| 空白组   | 86.981±10.652              | 80±20                      | 3.241±2.752                 | 12.594±2.537                | 87.0±43.0                  |
| 模型组   | 21.668±5.340 <sup>##</sup> | 1.368±5.29 <sup>##</sup>   | 15.386±5.110 <sup>##</sup>  | 7.484±2.788 <sup>##</sup>   | 253.6±151.7 <sup>##</sup>  |
| 黄芩组   | 39.600±8.883               | 935±360                    | 10.732±5.803                | 6.139±1.066                 | 157.6±80.9                 |
| 黄芩茎叶组 | 34.630±21.859              | 805±99                     | 15.818±4.689                | 4.259±1.758                 | 64.7±35.9 <sup>*</sup>     |

注：与空白组比较，<sup>##</sup> $P<0.01$ ；与模型组比较，<sup>\*</sup> $P<0.05$ 。

表9 黄芩及其茎叶对湿热型高脂血症大鼠肝脏游离型胆汁酸的影响( $\bar{x}\pm s$ , n=6)

| 组别    | LCA/(ng·g <sup>-1</sup> ) | CDCDA/(ng·g <sup>-1</sup> ) | HDCDA/(ng·g <sup>-1</sup> ) | $\alpha$ -MCA/(ng·g <sup>-1</sup> ) | $\beta$ -MCA/(ng·g <sup>-1</sup> ) | $\omega$ -MCA/(ng·g <sup>-1</sup> ) | $\gamma$ -MCA/HCA/(ng·g <sup>-1</sup> ) |
|-------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|---|
| 空白组   | 14.6±7.9                  | 80.7±18.6                   | 222.7±112.6                 | 106.8±42.9                          | 243.4±120.7                        | 199.2±97.1                          | 1.2±0.8                                 |
| 模型组   | 125.3±21.1 <sup>##</sup>  | 303.8±87.3 <sup>##</sup>    | 848.6±422.3 <sup>##</sup>   | 354.0±107.5 <sup>##</sup>           | 1181.9±441.0 <sup>##</sup>         | 721.8±300.7 <sup>##</sup>           | 78.7±22.1 <sup>##</sup>                 |
| 黄芩组   | 85.7±44.3                 | 235.3±88.5                  | 346.8±244.0 <sup>*</sup>    | 226.3±80.8                          | 570.9±333.6 <sup>*</sup>           | 266.4±54.9 <sup>*</sup>             | 34.8±17.0 <sup>*</sup>                  |
| 黄芩茎叶组 | 58.5±33.8 <sup>*</sup>    | 243.6±61.9                  | 190.2±129.8 <sup>**</sup>   | 166.0±77.8 <sup>**</sup>            | 361.2±212.0 <sup>**</sup>          | 317.4±103.4                         | 44.1±10.4                               |

注：与空白组比较，<sup>##</sup> $P<0.01$ ；与模型组比较，<sup>\*</sup> $P<0.05$ , <sup>\*\*</sup> $P<0.01$ 。

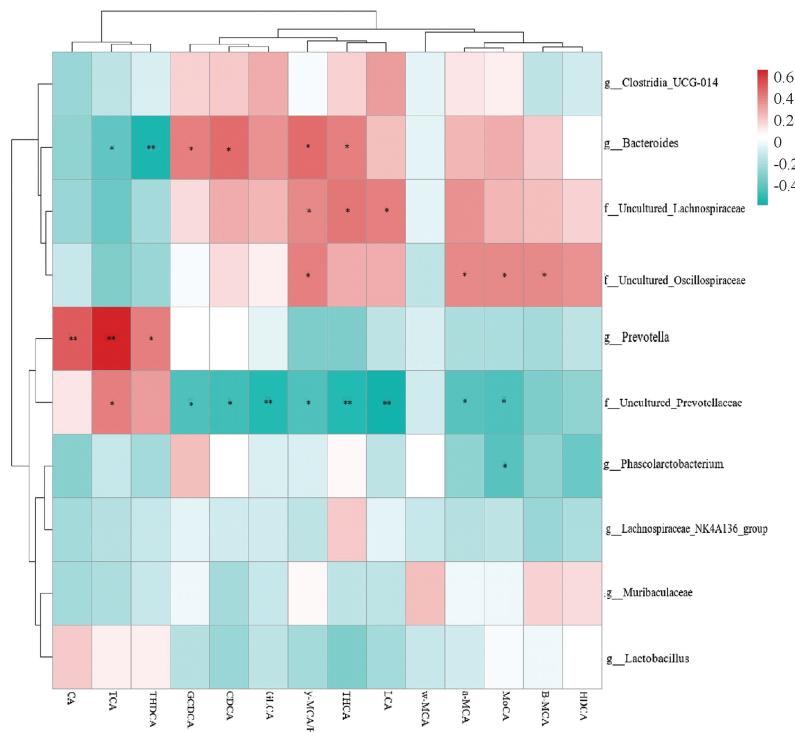
**3.9 相关性分析** 对属水平排名前十的肠道菌群与肝脏胆汁酸进行分析，结果拟杆菌属与CDCA、GCDCA、 $\gamma$ -MCA/HCA、THCA水平呈正相关( $P<0.05$ )，与TCA、THDCA水平呈负相关( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )；普氏菌属(*Prevotella*)与CA、TCA、THDCA水平呈正相关( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )；考拉杆菌属与MoCA水平呈负相关( $P<0.05$ )，可见黄芩及其茎叶干预湿热型高脂血症大鼠所引起的差异菌群与差异胆汁酸之间具有一定相关性，见图6。

#### 4 讨论

现代医学对血脂的定义与中医“膏”“脂”的含义接近，膏脂源于水谷精微，濡养四肢百脉。高

脂血症的发生与饮食密切相关，长期恣食肥甘厚味，饮食不节，过逸少劳，致使脾失健运，水饮停聚，湿浊内生，诱发高脂血症<sup>[14]</sup>。中医认为，高脂血症涵盖痰浊中阻型、湿热蕴结型、气滞血瘀型等证型<sup>[15]</sup>，其中湿热蕴结型作为临床常见证型之一，在患者中所占比例较高。本研究通过“内湿(高脂高糖饲料喂养+白酒灌胃)+外湿(人工气候箱熏蒸)”法将高脂血症与湿热证候结合起来，更好地建立两者病证结合模型<sup>[16]</sup>。

随着现代研究的深入，发现不仅黄芩根有着广泛的功效，其茎叶也是不容忽视的理想药材<sup>[17]</sup>，它与黄芩根有着相似的成分组成及药理活性，并且总黄酮具有抗炎、抗氧化、降血压、降血脂等作



注：红色表示2类变量之间呈正相关关系，绿色表示2类变量之间呈负相关关系。

图6 肠道菌群与肝脏胆汁酸相关性分析

用。目前，黄芩茎叶解毒胶囊已批准上市，在临幊上作为抗炎药使用<sup>[18]</sup>，对于扩大该药材潜在药用资源规模具有重要意义。

肠道菌群是一个复杂的生态系统，微生物种类繁多，其中90%的细菌隶属于厚壁菌门和拟杆菌门<sup>[19]</sup>。机体脂质代谢的紊乱会改变肠道菌群的组成，失衡的肠道菌群又会反过来影响机体脂质代谢，长期的高脂饮食会引起拟杆菌门、厚壁菌门丰度发生改变，破坏肠道菌群稳态<sup>[20-21]</sup>。有研究发现，2型糖尿病小鼠普雷沃氏菌UCG-001属丰度下降，普雷沃氏菌UCG-001属间接促进纤维降解以产生短链脂肪酸<sup>[22]</sup>；罗姆布茨菌属相对丰度与脂肪堆积及血管内皮功能有关<sup>[23]</sup>；乳酸杆菌属为肠道有益菌，能抑制病原菌侵袭，增强机体免疫调节功能，并发挥抵抗疾病的作用<sup>[24]</sup>。黄芩干预后，乳酸杆菌属丰度增加；黄芩茎叶干预后，普雷沃氏菌UCG-001属丰度增加，罗姆布茨菌属丰度降低，说明两者均可调节相关菌群丰度来改善湿热型高脂血症大鼠肠道菌群紊乱。

胆汁酸能促进体内脂类物质消化吸收，在维持机体脂质代谢平衡中有着不可替代的作用<sup>[25]</sup>。它由胆固醇在肝脏合成后经胆盐输出泵进入肠道，在回肠中被重吸收并通过门静脉转运到肝脏，经过肠肝循环促进脂类物质的消化吸收。在肠道菌群的作

用下，初级胆汁酸可通过胆盐水解酶（bile salt hydrolase, BSH）及7-脱羟化酶转变为次级胆汁酸。胆汁酸通过激活法尼醇X受体（farnesoid X receptor, FXR）和G蛋白偶联受体-5（G protein-coupled receptor 5, TGR5）来调节脂质代谢，故其代谢异常必然影响到胆固醇代谢的平衡<sup>[26-27]</sup>。CDCA为FXR的内源性配体<sup>[28]</sup>，高脂饮食会升高其水平，经黄芩、黄芩茎叶干预后有下降趋势，说明它对FXR激活作用减弱，引起胆固醇减少。TCA被认为是FXR的天然拮抗剂<sup>[29]</sup>，本研究中模型组大鼠TCA水平下降，经黄芩、黄芩茎叶干预后可逆转这种变化。初级胆汁酸CA和CDCA在肠道菌群的修饰下进行7α-脱羟基化，生成次级胆汁酸DCA和LCA，LCA是一种强细胞毒性内源性化合物，由肠道微生物产生<sup>[30-31]</sup>，黄芩茎叶干预后其水平下降，在肝脏中的堆积减少。湿热型高脂血症大鼠高水平的DCA、LCA、CDCA、HDCA、α-MCA、β-MCA、ω-MCA、γ-MCA等因子可能是诱发肠道稳态失衡、脂质代谢紊乱的原因，也是干预湿热型高脂血症的潜在靶点。另外，黄芩及其茎叶水煎液均通过介导部分胆汁酸组分的变化来改善后者代谢异常，但两者所调控者具有一定差异。

综上所述，黄芩及其茎叶水煎液均可调节湿热型高脂血症大鼠的脂质代谢异常，降低血清和肝脏

胆固醇堆积，改善肠道菌群紊乱，促进由肠道菌群介导的次级胆汁酸排出，其作用机制与肠道菌群-胆汁酸代谢轴有关。

## 参考文献：

- [1] 江洁怡, 汤瑞茵, 张靖年, 等. 基于代谢组学方法探讨芹菜素对高脂血症小鼠的肝脏保护作用及机制[J]. 中药新药与临床药理, 2024, 35(9): 1344-1351.
- [2] Tummala R, Gupta M, Devanabanda A R, et al. Bempedoic acid and its role in contemporary management of hyperlipidemia in atherosclerosis[J]. *Ann Med*, 2022, 54(1): 1287-1296.
- [3] 冯利民, 李立凤, 杜武勋, 等. 高脂血症基本病机与证型规律研究进展[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(12): 3101-3103.
- [4] 宋雪阳, 许朝霞, 王忆勤. 高脂血症的中医证候及舌脉象特征研究概述[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(1): 161-163.
- [5] 赵博, 杨馨怡, 屈新亮, 等. 黄芩茎叶抑制TRPV1通路改善大鼠急性胸膜炎的研究[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(4): 112-116.
- [6] 郭梅, 安琪, 申亚君, 等. 基于HPLC结合化学计量学对黄芩茎叶最佳采收期的评价研究[J]. 药物分析杂志, 2020, 40(12): 2099-2108.
- [7] 陈建兵, 陈一诺, 庄箫, 等. 黄芩茎叶总黄酮对高甘油三酯血症大鼠血脂的调节作用[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(21): 70-73.
- [8] Degirolamo C, Rainaldi S, Bovenga F, et al. Microbiota modification with probiotics induces hepatic bile acid synthesis via downregulation of the Fxr-Fgf15 axis in mice[J]. *Cell Reports*, 2014, 7(1): 12-18.
- [9] Chávez-Talavera O, Tailleux A, Lefebvre P, et al. Bile acid control of metabolism and inflammation in obesity, type 2 diabetes, dyslipidemia, and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(7): 1679-1694.
- [10] De Boer J F, Kuipers F, Groen A K. Cholesterol transport revisited: a new turbo mechanism to drive cholesterol excretion[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(2): 123-133.
- [11] 刘金莲, 吕美豫, 南海鹏, 等. 对清利湿热方降低高尿酸血症湿热内蕴证大鼠血尿酸的作用及机制研究[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(12): 1257-1265.
- [12] 李威莹, 吴威, 孟岩, 等. 湿热证动物模型造模方法及评价研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(12): 4441-4451.
- [13] 杨玲, 陈可纯, 罗朵生, 等. 基于肠道菌群-TBMCA-FXR轴探讨田黄方对老年脂代谢紊乱小鼠作用机制[J]. 中药药理与临床, 2023, 39(1): 18-24.
- [14] 王安璐, 徐浩. 徐浩教授辨体质从肝、脾、肾治疗高脂血症经验[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(6): 1999-2001.
- [15] 崔小数, 曹珊, 陈芳, 等. 高脂血症的中医研究概述[J]. 中国中医药现代远程教育, 2020, 18(3): 139-142.
- [16] 段红福, 连红兵, 张文峰. 基于病证结合探讨虎杖对湿热型高脂血症模型大鼠的作用[J]. 中医学报, 2021, 36(5): 1047-1052.
- [17] 玖广琴, 杨志军, 杨秀娟, 等. 黄芩不同药用部位水煎液对急性肝损伤小鼠保肝作用的研究[J]. 中成药, 2015, 37(12): 2753-2755.
- [18] 严宝飞, 朱邵晴, 宿树兰, 等. 不同产地黄芩茎叶UPLC指纹图谱与化学模式识别研究[J]. 南京中医药大学学报, 2017, 33(6): 633-638.
- [19] 王欣, 朱敏, 董思晶, 等. 苓药苷对结肠炎小鼠肠道菌群及胆汁酸代谢的调节作用[J]. 药学学报, 2021, 56(7): 1811-1819.
- [20] Zheng Z B, Lyu W T, Ren Y, et al. Allobaculum involves in the modulation of intestinal ANGPTLT4 expression in mice treated by high-fat diet[J]. *Front Nutr*, 2021, 8: 690138.
- [21] Lv W J, Huang J Y, Lin J, et al. Phytosterols alleviate hyperlipidemia by regulating gut microbiota and cholesterol metabolism in mice[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2023, 2023: 6409385.
- [22] Tang Y C, Yan M L, Fang Z, et al. Effects of metformin, saxagliptin and repaglinide on gut microbiota in high-fat diet/streptozocin-induced type 2 diabetic mice[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2024, 12(3): e003837.
- [23] Yin H, Huang J, Guo X, et al. *Romboutsia lituseburensis* JCM1404 supplementation ameliorated endothelial function via gut microbiota modulation and lipid metabolisms alterations in obese rats[J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2023, 370: fnad016.
- [24] 马晓聪, 熊兴江, 莫毅, 等. 基于16S rDNA测序技术的自发性高血压大鼠肠道菌群结构变化及中药干预作用[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(8): 71-74; 265-266.
- [25] 温芳, 姚映芷, 张晓东. 从胆汁酸肝肠循环角度探讨中药降血脂的机理[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(11): 2718-2720.
- [26] Jia X, Xu W, Zhang L, et al. Impact of gut microbiota and microbiota-related metabolites on hyperlipidemia[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 634780.
- [27] Li X, Xiao Y, Huang Y, et al. *Lactobacillus gasseri* RW2014 ameliorates hyperlipidemia by modulating bile acid metabolism and gut microbiota composition in rats[J]. *Nutrients*, 2022, 14(23): 4945.
- [28] 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.
- [29] 王亚妮, 张潇予, 刘玉萍, 等. 肠道菌群-胆汁酸-FXR轴干预结直肠癌的研究进展及中药干预的现状分析[J]. 药学学报, 2024, 59(11): 3027-3041.
- [30] Funabashi M, Grove T L, Wang M, et al. A metabolic pathway for bile acid dehydroxylation by the gut microbiome[J]. *Nature*, 2020, 582(7813): 566-570.
- [31] Pathak P, Liu H, Boehme S, et al. Farnesoid X receptor induces Takeda G-protein receptor 5 cross-talk to regulate bile acid synthesis and hepatic metabolism[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(26): 11055-11069.