

· 论著 ·

基于网络药理学对降脂护肝胶囊干预脂肪肝的机制研究

蔡孟成^{1a}, 金永生^{1b}, 郑巍², 袁梓珂^{1a}, 郭良君² (1. 海军军医大学: a. 基础医学院, b. 药学院, 上海 200433; 2. 陆军第七十二集团军医院药械科, 浙江 湖州, 313000)

[摘要] 目的 应用网络药理学方法, 探讨降脂护肝胶囊(JZHG)治疗脂肪肝(FL)的可能机制, 为其临床用药提供理论指导。方法 利用 TCMSP 与 TCMID 检索 JZHG 的活性成分和靶点, 通过 GeneCard 与 OMIM 数据库检索 FL 的相关靶点, 并采用交集法筛选出二者的共同靶点, 运用 Cytoscape 构建“活性成分-靶点”网络, 利用 STRING 软件构建 PPI 网络。通过 Bioconductor 数据库以及 R 软件进行 GO 和 KEGG 富集分析。结果 根据口服生物利用度和类药性筛选出 46 种活性成分, 从 GeneCard 与 OMIM 数据库中筛选靶点 7406 个。成分靶点与疾病靶点取交集, 获得 118 个共同靶点。这些靶点主要参与氧化应激、细胞凋亡、炎症反应、激素抵抗等生物学过程。其作用机制与 PI3K-Akt 信号通路, 人巨细胞病毒感染和癌症中的微小 RNA 等信号通路有关。结论 JZHG 中的活性化合物干预脂肪肝的机制可能是通过抗氧化应激和抗炎等作用改善脂代谢, 降低肝脏脂肪堆积实现的。

[关键词] 降脂护肝胶囊; 脂肪肝; 网络药理学

[中图分类号] R285.6

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2021)03-0232-08

[DOI] 10.12206/j.issn.1006-0111.202006054

Mechanism of Jiangzhihugan capsule in treatment of fatty liver based on network pharmacology

CAI Mengcheng^{1a}, JIN Yongsheng^{1b}, ZHENG Wei², YUAN Zike^{1a}, GUO Liangjun² (1a. School of Basic Medicine, 1b. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Drug and Equipment, 72nd Group Army Hospital of PLA, Huzhou 313000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the potential mechanism of Jiangzhihugan capsule (JZHG) for fatty liver (FL), and to provide a theoretical guideline for the clinical application of JZHG. **Methods** TCMSP and TCMID databases were used to search for the active components and targets of JZHG. GeneCards and OMIM database were used to search the FL related targets. The intersection method was used to identify the common targets of JZHG and FL. Cytoscape software was applied for the construction of active compounds-targets network map. Protein-protein interaction network was constructed by STRING software. Gene ontology functional enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis were conducted with Bioconductor database and R software. **Results** 46 potential active components were screened out from JZHG. 7406 targets were retrieved through GeneCard and OMIM database. 118 genes were obtained from the intersection of component-target and disease-target. These genes were mainly involved with the response to oxidative stress, apoptosis, inflammatory response, hormone resistance and other biological processes. The mechanism was related to PI3K-Akt signaling pathway, human cytomegalovirus infection, microRNAs in cancer, etc. **Conclusion** The mechanism of active ingredients for FL in JZHG may be due to improving lipid metabolism and reducing liver fat accumulation through anti-oxidative stress and anti-inflammatory effects.

[Key words] Jiangzhihugan capsule; fatty liver; network pharmacology

脂肪性肝病(脂肪肝)是由各种原因引起的以肝细胞弥漫性脂肪变为病理特征的一种临床综合

征, 多数患者伴有代谢性疾病、心血管疾病与胆道系统疾病。根据流行病学调查研究显示: 全球 25% 的成人患有脂肪肝, 我国脂肪肝的患病率高达 27% 且有逐渐年轻化的趋势^[1]。脂肪肝可逐步发展为肝炎、肝硬化甚至肝癌, 故而早期干预脂肪肝的发展是保障广大人民健康与减轻国家医疗负担的重要举措。现代医学主要通过调整生活方式、应用抗肝损伤及抗代谢紊乱的药物(如他汀类)进

[基金项目] 上海市科委科技支撑项目(17431906300)

[作者简介] 蔡孟成, 2015 级中医八年制学员, Tel: 15821632617
Email: caimengcheng@126.com

[通信作者] 金永生, 副教授, 研究方向: 天然药物化学, Tel: (021)81871227, Email: ysjinsmmu@163.com; 郭良君, 主任药师, 研究方向: 中药学, Tel: 18606825998, Email: glj201088@aliyun.com

行治疗。目前,中西医结合治疗脂肪肝越来越被当代社会推崇。降脂护肝胶囊是原湖州福音医院中医科老中医赵文敏主任医师多年的经验用方,于 20 世纪 90 年代已在该院推广使用,并形成院内协定处方。其由山楂、姜黄、茵陈、葛根和决明子五味中药组成,具有平肝降脂、活血化痰的作用,将其与西药配合应用对脂肪肝的治疗效果显著^[2-3],但其作用机制尚不明确。本文旨在应用网络药理学的方法对降脂护肝胶囊的作用机制进行探究,以期为日后的实验研究与临床应用提供一定的理论依据。

1 材料与方法

1.1 药物靶点的筛选

本研究采用计算系统生物学实验室的中药系统药理学数据库和分析平台 (TCMSP; <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>) 与 Traditional Chinese Medicines Integrated Database (TCMID; <http://119.3.41.228:8000/tcmid/search/>) 检索中药姜黄、茵陈、葛根和决明子的活性成分。因山楂在 TCMSP 数据库中未收录,笔者应用 TCMID 对山楂进行活性成分检索,利用 TCMID 对其余中药的活性成分进行补充。根据化合物口服生物利用度 (OB) 与类药性 (DL) 进行筛选,OB 阈值设为 $OB \geq 30\%$,DL 阈值设为 $DL \geq 0.18$ ^[4-5]。此外,由于齐墩果酸、熊果酸、葛根素、姜黄素和 6,7-二甲氧基香豆素等化合物已被证实具有较好的降脂作用,而且在降脂护肝胶囊中的含量也较高,故将上述化合物也纳入活性成分范围内^[6-8],并通过 TCMSP 数据库获取成分靶点。

1.2 疾病靶点的收集

以“fatty liver”“liver steatosis”等为关键词检索 GeneCard (<https://www.genecards.org/>) 数据库与 OMIM 数据库 (<https://omim.org/>),收集与脂肪肝相关的作用靶点^[9]。

1.3 构建化合物-靶点网络

为明确疾病靶点与药物靶点之间的关系,将两部分靶点进行交集,输入 Cytoscape 软件构建化合物-靶点网络。Cytoscape 软件的核心架构是网络,每个节点是基因或活性成分,节点与节点之间的连接代表这些生物分子之间的相互作用,节点的度值代表网络中节点与节点相连的数目,度值越大说明该活性成分或靶点处于越核心的位置。

1.4 构建蛋白相互作用网络

为更深层探究靶点之间的相互作用关系,将交集所得的共同靶点上传至线上软件 String10.5 (<http://stringdb.org>),构建蛋白相互作用网络。物种

选择为 Homosapiens,置信度设置为 >0.9 ,其余参数保持默认设置,获取 PPI 网络。

1.5 生物过程与通路分析

利用 R Project 中的 org.Hs.eg.db 程序包 (<http://www.bioconductor.org/packages/release/data/annotation/html/org.Hs.eg.db.html>) 将基因 symbols 转变为 Entrez IDs,进而利用 clusterProfiler 程序包 (3.6 版) (<http://bioconductor.org/packages/release/bioc/html/clusterProfiler.html>) 对网络进行 GO 分析和 KEGG 通路分析。设定 $P < 0.05$,并按照涉及的靶点数目多少进行排序,获取 GO 富集分析的前 20 个条目以及 KEGG 富集的前 20 条信号通路^[10]。

2 结果

2.1 潜在活性成分的筛选与对应靶点的收集

通过 TCMSP 数据库检索到决明子活性成分 68 个,姜黄活性成分 52 个,葛根活性成分 18 个,茵陈活性成分 53 个,通过 TCMID 数据库检索到山楂活性成分 94 个,茵陈活性成分 58 个,姜黄活性成分 109 个,葛根活性成分 51 个,决明子活性成分 57 个。根据 $OB \geq 30\%$ 与 $DL \geq 0.18$,筛选出决明子活性成分 14 个,葛根活性成分 4 个,茵陈活性成分 13 个,姜黄活性成分 3 个,山楂活性成分 3 个。将山楂中的齐墩果酸、熊果酸、咖啡酸、金丝桃苷、表儿茶素,葛根中的葛根素、黄豆苷元,姜黄中的姜黄素、双去甲氧基姜黄素、去甲氧基姜黄素、二氢姜黄素与茵陈中的滨蒿内酯,纳入活性成分范围。其中, MOL000358 (β -谷甾醇) 为茵陈和葛根的共有成分, MOL000953 (胆甾烷醇) 为姜黄和决明子的共有成分, MOL000449 (豆甾醇) 为决明子和姜黄的共有成分。按照类别计数符合标准的活性成分共计 46 个,部分化合物见表 1。通过 TCMSP 数据库获取上述中药活性成分的靶点,除去重复靶点,共获得靶点 133 个。

2.2 疾病相关靶点的筛选

从 GeneCard 与 OMIM 数据库去除重复基因后,获得与脂肪肝相关的靶点 7406 个。

2.3 化合物-靶点网络构建

将“2.1”中的 133 个降脂护肝胶囊活性成分靶点与“2.2”中的 7406 个脂肪肝靶点,输入 Venny2.1 软件绘制韦恩图,两者进行交集后,获得疾病-药物成分共同靶点 118 个,见图 1。采用 Cytoscape 软件构建的活性成分-靶点网络,该网络共包含 157 个节点 (39 个化合物节点,118 个靶点节点) 和

表1 降脂护肝胶囊部分活性成分

化合物编号	化合物名称	口服生物利用度	类药性
MOL000953	胆甾烷醇	37.87	0.68
MOL000493	菜油甾醇	37.58	0.71
MOL005043	(3 β ,24R)-麦角甾-5-烯-3-醇	37.58	0.71
MOL000354	异鼠李素	49.60	0.31
MOL000358	β -谷甾醇	36.91	0.75
MOL004609	茵陈黄酮	48.96	0.41
MOL005573	羌花素	37.13	0.24
MOL007274	玄参黄酮	30.35	0.30
MOL008039	异茵陈黄酮	57.40	0.41
MOL008040	异泽兰素	46.11	0.33
MOL008041	泽兰素	42.55	0.37
MOL008043	茵陈色原酮	57.56	0.31
MOL008046	去甲氧基茵陈色原酮	52.33	0.25
MOL008047	阿特匹林A	68.32	0.24
MOL000098	槲皮素	46.43	0.28
MOL000392	芒柄花黄素	69.67	0.21
MOL006466	红薹苡素	45.55	0.24
MOL002959	3'-甲氧基大豆黄素	48.57	0.24
MOL003629	大豆苷元	47.27	0.67
MOL002268	大黄酸	47.07	0.28
MOL002281	决明内酯	46.46	0.24
MOL000449	豆甾醇	43.83	0.76
MOL000471	芦荟大黄素	83.38	0.24

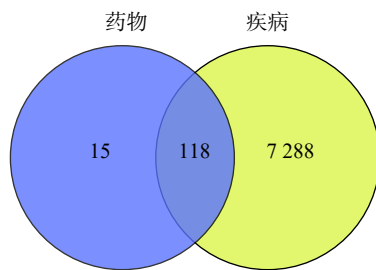


图1 降脂护肝胶囊化学成分作用靶点与脂肪肝相关病例靶点交集分析

327条边,其中,红色节点表示化合物,绿色节点表示药物靶点,连接化合物与靶点的边表示它们之间有作用关系,见图2。表2列出了化合物-靶点网络中的关键节点、类别及其度值。活性成分度值排名前5位的是槲皮素(queracetin)、黄豆苷元(daidzein)、熊果酸(ursolic acid)、葛根素(puerarin)和异鼠李素(isorhamnetin),这5种化合物的节点数分别是71、37、27、25和16。靶点度值排名前5位的是前列腺素过氧化物合酶1(PTGS1)、核受

体共激活因子2(NCOA2)、丝氨酸蛋白酶1(PRSS1)、雌激素受体2(ESR2)和雄激素受体(AR),分别能与26、17、13、11和11个化合物发生相互作用,体现了中药多成分、多靶点的特性。

2.4 PPI网络的构建与分析

应用String软件构建PPI网络(图3),在此网络图中包含103个节点、474条边,同时得到网络中关键靶点的频次(图4)。根据“度值>均值”筛选出关键节点38个,包括:CCND1、ESR1、EGFR、RELA、FOS、NCOA1、MAPK8、APOB、IL6、NCOA2、PRKCA、RB1、AR、ATF2、RHOA、CASP3、CASP8、CCNB1、ERBB2、PCNA、VEGFA、CYP1A1、GSK3B、MYC、PPARG、CDKN1B、CTSD、HIF1A、P4HB、PSMD3、BARD1、BCL2、CHRM2、ESR2、IGFBP3、NOS3、PGR、PTPN6。度值最高的是CCND1,度值为17;其次为ESR1,度值为16;EGFR、RELA的度值为15,FOS、NCOA1度值为14。度值大的靶点提示在网络调控中起关键作用,且很可能是降脂护肝胶囊治疗脂肪肝的关键靶点。

2.5 GO与KEGG富集分析

GO富集条目(图5)主要包括:DNA结合转录因子结合、RNA聚合酶II特异性DNA结合转录因子结合、核受体活性、配体激活转录因子活性、DNA结合转录激活活性、RNA聚合酶II特异性、DNA结合转录激活活性、类固醇激素受体、类固醇结合、整合素结合、核受体结合等。KEGG富集信号通路(图6)主要包括:PI3K-Akt信号通路、人巨细胞病毒感染、癌症中的微小RNA、乙型肝炎、EB病毒感染等。其中,PI3K-Akt信号通路的靶点主要包括:GF、RTK、CK、CKR、GPCR、PKC、NOS、Raf、GSK3、Myc、CCND1、p27、Cyclin、p27Kip1、Bcl-2、CASP9、CREB、Mcl-1、NF- κ B。乙型肝炎的靶点主要包括:Fas、JNK、c-Myc、SAPK、NF- κ B、I κ B、Bcl2、CASP8、CASP3、CASP9、pRb、PKC、Survivin、ATF2、CREB、PCNA、Raf、AP-1、ELK-1、IL6(图7、图8)。

3 讨论

中医学认为脂肪肝病位在肝,病因主要与过食肥甘厚腻、嗜酒无度有关,疾病早期多为脾失健运,痰湿内生,湿郁化热;疾病后期多见热灼营阴,炼液成痰,痰瘀互结,故而脂肪肝在早期应以清利湿热为主,在后期当在清利湿热的基础上佐以活血化痰。临床上脂肪肝患者早期无特征性症状,故容易被患者忽视,当疾病进展到一定程度,患者才来

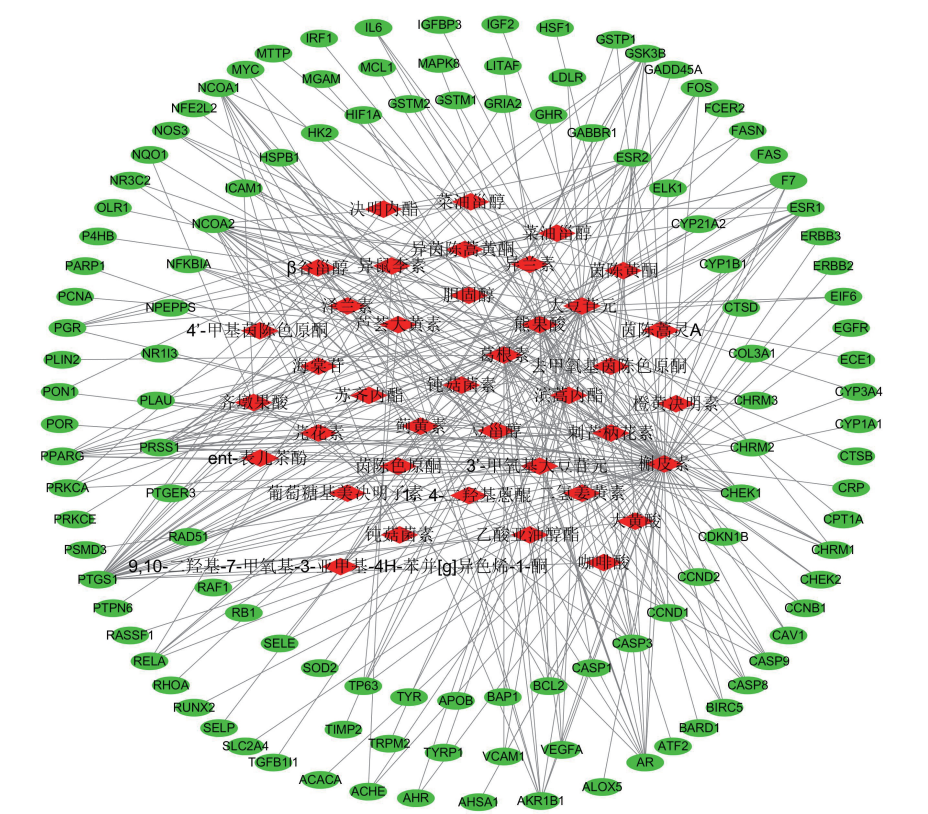


图2 降脂护肝胶囊活性成分-靶点网络

表2 化合物-靶点网络的关键节点及其度值

名称	类别	度值	名称	类别	度值
槲皮素	化合物	71	芦荟大黄素	化合物	12
黄豆苷元	化合物	37	β -谷甾醇	化合物	12
熊果酸	化合物	27	芒柄花黄素	化合物	11
PTGS1	基因	26	ESR2	基因	11
葛根素	化合物	25	AR	基因	11
NCOA2	基因	17	ESR1	基因	11
异鼠李素	化合物	16	GSK3B	基因	10
PRSS1	基因	13	PPARG	基因	10

到医院寻求治疗。降脂护肝胶囊以清利湿热、祛瘀活血为治疗原则,对脂肪肝后期具有良好的治疗作用。方中山楂消食化积、行气活血、降脂化浊,茵陈清利湿热、疏肝护肝,两者针对痰瘀互结之病机根本,共为君药;葛根通经活络,解酒毒降脂为臣药;决明子清肝通便泄浊,姜黄活血行气为佐使药。现代药学研究表明,山楂的主要化学成分主要有槲皮素等黄酮类化学成分,以及熊果酸等三萜酸及绿原酸、柠檬酸等有机酸等。研究表明,其中总黄酮及三萜酸等化学成分是山楂降脂作用的主要活性成分,可以抑制低密度脂蛋白的氧化修饰,减

少脂质过氧化物的形成,发挥降血脂的作用^[11-13]。茵陈的化学成分主要有 6,7-二甲氧基香豆素类、绿原酸、对羟基苯乙酮和挥发油等化学成分,这些成分也是茵陈的降脂和保肝的主要活性成分^[14-16]。葛根的化学成分主要有葛根素等异黄酮化合物,这类化合物具有降脂和保肝作用,是葛根降脂作用的主要活性成分^[17-19]。决明子的主要化学成分为蒽醌类物质,研究表明决明子蒽醌能减少肠道对胆固醇的吸收,增加排泄,能抑制血清胆固醇升高和主动脉粥样硬化斑点形成,能明显增加血清 HDL-C 含量及提高 HDL-C/TCM 比值,通过反馈调节 LDL 代谢,降低血清胆固醇水平,延缓和抑制动脉粥样硬化斑块的形成,改善体内胆固醇的分布^[20-21]。姜黄的主要化学成分为姜黄素类不饱和二酮类物质,研究表明姜黄素具有降低高脂血症大鼠血清 TC 及 LDL-C 的作用,对家兔的动脉粥样硬化形成也有抑制作用^[22-23]。此外,姜黄还可以增强阿伐他汀的降血脂作用^[24]。综上,降脂护肝胶囊具有明确的中医理论指导与物质基础,本文旨在通过网络药理学探究降脂护肝胶囊的作用机制,以期推广其临床应用。

本研究运用网络药理学研究方法共筛选出降

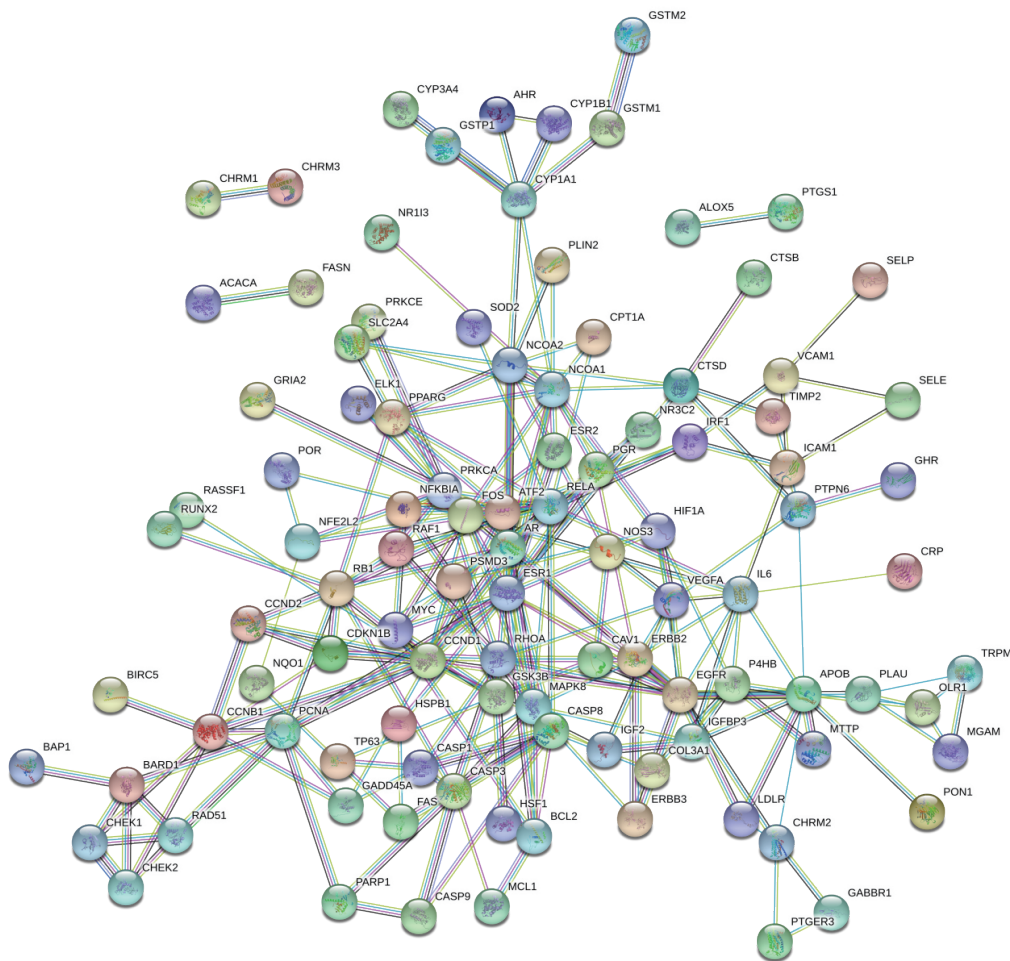


图3 降脂护肝胶囊蛋白质-蛋白质相互作用网络

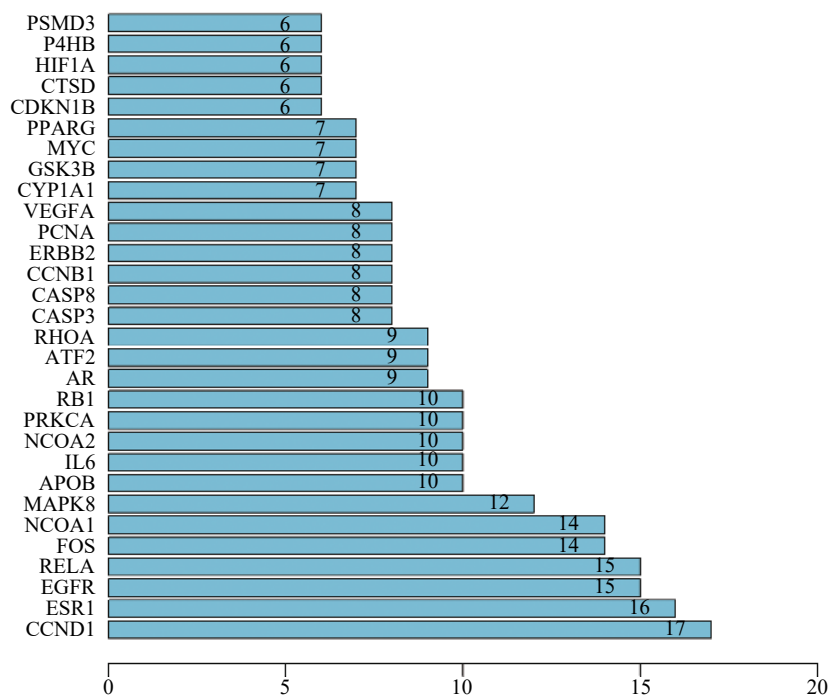


图4 降脂护肝胶囊作用的关键靶点

脂护肝胶囊中的活性成分 39 个,作用靶点 118 个,体现了中药多成分、多靶点联合作用的整体性和关

联性的特点。根据“活性成分-靶点”网络结果,进一步得到排名前 5 的关键化合物为槲皮素、黄豆苷

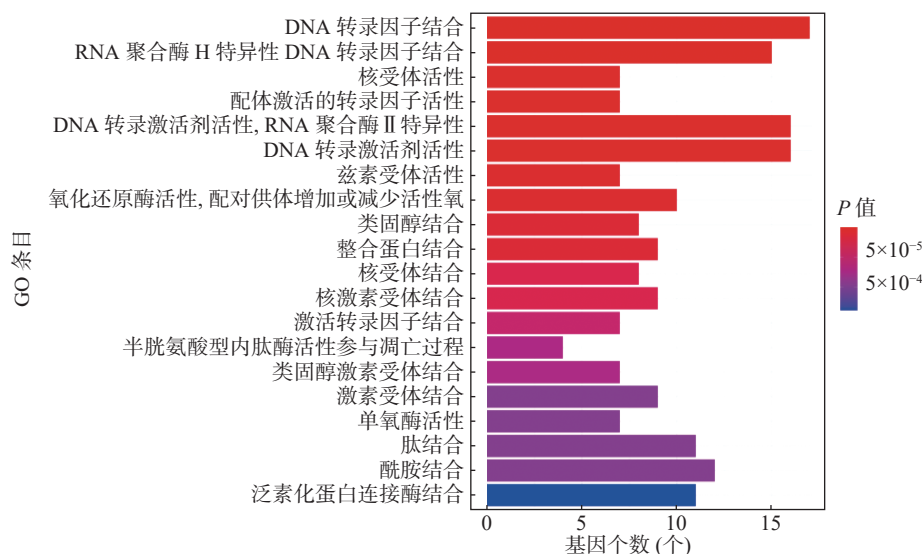


图 5 降脂护肝胶囊 GO 富集分析

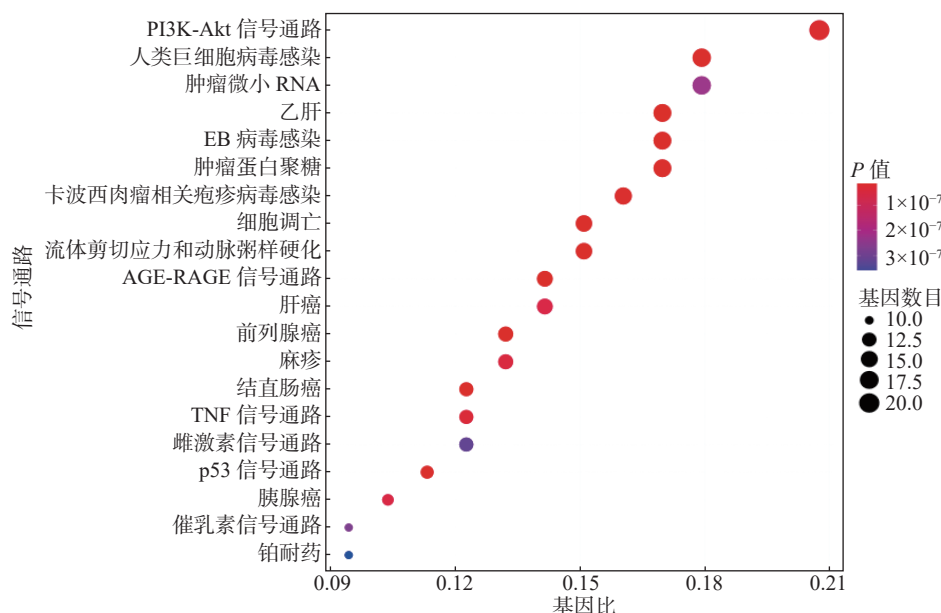


图 6 降脂护肝胶囊 KEGG 富集分析

元、熊果酸、葛根素和异鼠李素。现代研究表明, 槲皮素主要通过抗氧化应激与抑制炎症小体激活改善胰岛素抵抗, 从而减少脂质堆积并调节脂质代谢^[25-27]; 黄豆苷元在通过抗氧化改善脂代谢紊乱的同时可以调节能量代谢, 其机制可能与棕色脂肪组织中解偶联蛋白 1 的表达增加有关^[28-30]; 熊果酸与葛根素主要通过抑制炎症反应发挥减少脂肪堆积的作用, 其作用机制主要与上调 AMPK 和 PPARα 的表达, 及下调 SREBP-1c 和 ACC 的表达有关^[31-33]; 现代研究表明, 50 mg/kg 剂量口服异鼠李素可以抑制小鼠肝内三酰甘油的含量, 同时肝损伤标记物也得到相应改善, 但其作用机制有待探究^[34]。综上, 降脂护肝胶囊可能是通过槲皮素、黄豆苷元、熊果

酸、葛根素和异鼠李素等活性成分发挥抗氧化应激与抑制炎症反应干预脂肪肝的。

根据 PPI 网络分析结果和“活性成分-靶点”网络结果, 降脂护肝胶囊干预脂肪肝的主要作用靶点有周期蛋白 D1(CCND1)、雌激素受体 1(ESR1)、表皮生长因子受体(EGFR)等, 其中, CCND1 与炎症反应和能量代谢有关; ESR1 与 EGFR 除了与炎症反应相关外, 还与血管生成有关, 脂肪肝患者多伴有胰岛素抵抗, 其并发症如肥胖症、高血压、糖尿病等可能会诱发新生血管疾病, 如视网膜病变。GO 功能富集分析结果发现, 降脂护肝胶囊活性成分主要涉及氧化应激、细胞凋亡、炎症反应、激素抵抗等生物学过程; KEGG 通路富集主要涉及

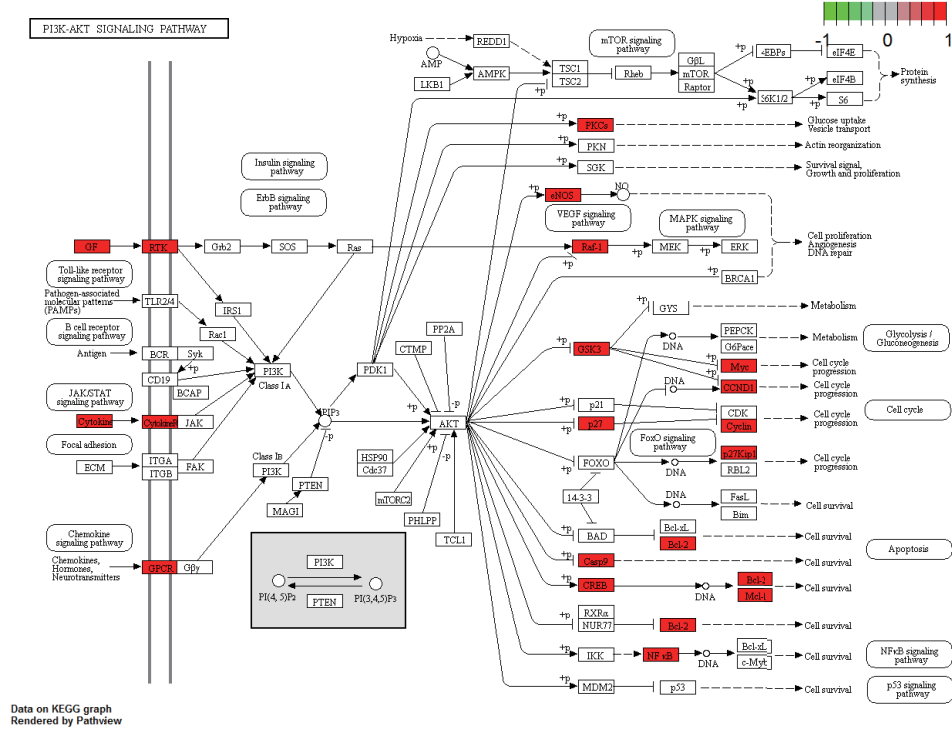


图7 PI3K-Akt 信号通路图

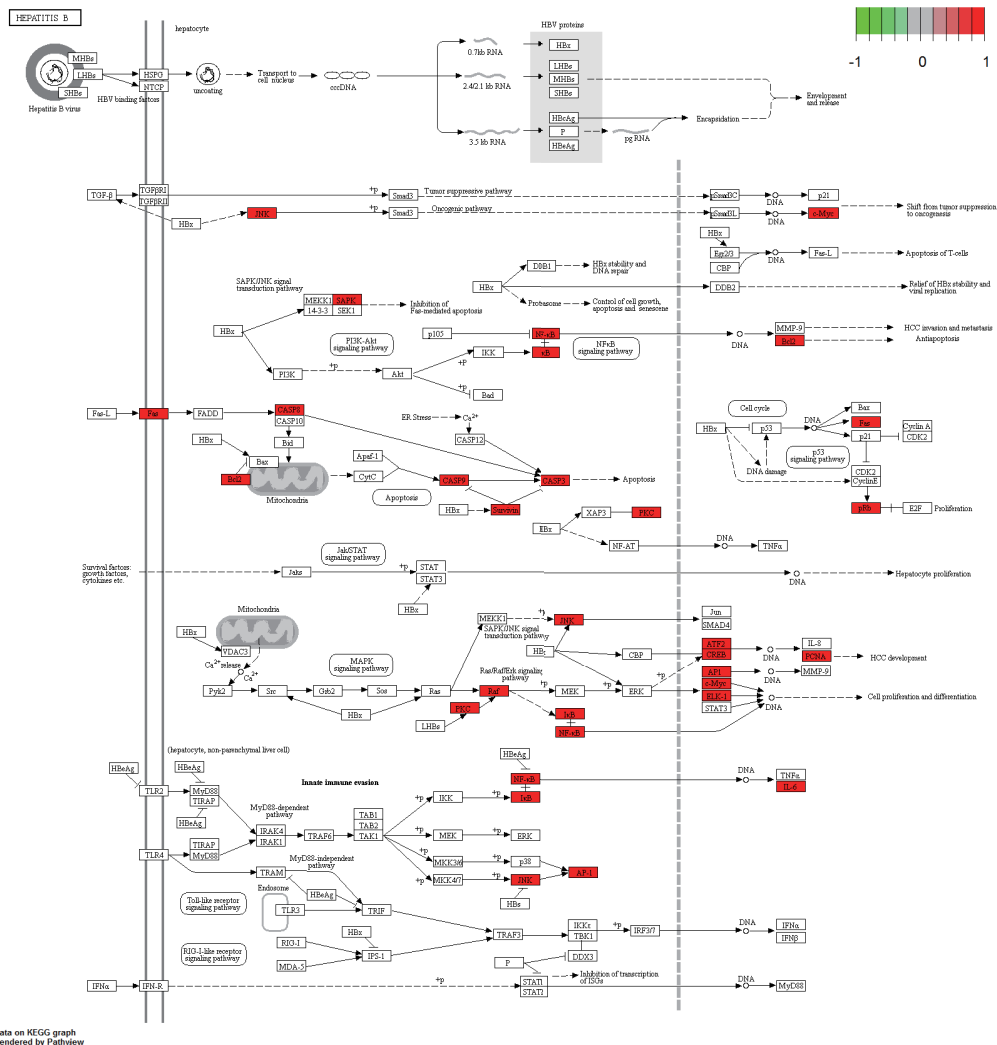


图8 乙型肝炎通路图

PI3K-Akt 信号通路、人巨细胞病毒感染、癌症中的微小 RNA、乙型肝炎、EB 病毒感染等信号通路,高相关度的通路主要包括炎症通路、病毒感染与癌症通路通路。PI3K-Akt 可以调控各种不同细胞的功能,如代谢、生长、增殖、存活等;乙型肝炎通路主要与乙肝病毒感染的炎症反应相关。现代研究表明,脂肪肝与代谢以及炎症反应高度相关,在代谢紊乱的基础上,乙肝病毒感染使得炎症反应进一步加剧,可逐渐转变为不同类型的肝炎,若不及时干预可进一步发展为肝纤维化、肝硬化,甚至肝癌。

综上所述,降脂护肝胶囊可能是通过槲皮素、黄豆苷元、熊果酸、葛根素和异鼠李素等活性成分通过抑制炎症反应、抗氧化应激两条途径改善脂代谢,降低脂肪堆积,并防止脂肪肝进一步向肝癌方向转化,体现了一定的保肝作用。网络药理学分析是中医药基础研究的重要手段,但是基于中医药理论药材配伍的特点,还应当考虑中药活性成分的含量以及成分与成分之间的协同作用关系,这需要通过后续对海量数据处理算法的研发,此外,还需要通过实验验证网络药理学得出的结果以增强说服力。但无论如何,网络药理学的结果对临床应用与实验研究都具有一定的指导意义。

【参考文献】

- [1] WANG F S, FAN J G, ZHANG Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China[J]. *Hepatology*, 2014, 60(6): 2099-2108.
- [2] 邱一华, 谭俊铭, 沈洁, 等. 降脂护肝胶囊治疗脂肪肝临床观察[J]. *中国医药*, 2013, 8(10): 1422-1424.
- [3] 郭良君, 孔飞飞, 褚冬蕾, 等. 降脂护肝胶囊辅助治疗高脂血症疗效及安全性评价[J]. *现代中西医结合杂志*, 2014, 23(18): 1967-1968.
- [4] TAO W Y, XU X, WANG X, et al. Network pharmacology-based prediction of the active ingredients and potential targets of Chinese herbal *Radix curcumae* formula for application to cardiovascular disease[J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 145(1): 1-10.
- [5] XU X, ZHANG W X, HUANG C, et al. A novel chemometric method for the prediction of human oral bioavailability[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(6): 6964-6982.
- [6] 郭良君, 陆萍. 正交试验优选降脂护肝胶囊的提取工艺[J]. *中国药师*, 2012, 15(5): 723-724.
- [7] 陆萍, 谭兴起, 郭良君, 等. 降脂护肝胶囊质量标准研究[J]. *中国医药导报*, 2010, 7(34): 49-51.
- [8] 郑巍, 倪东杰, 韦庆, 等. 高效液相色谱法测定降脂护肝胶囊中葛根素的含量[J]. *药学实践杂志*, 2017, 35(3): 259-261.
- [9] 俞婷, 刘新娟, 刘力, 等. 基于网络药理学的荆银颗粒治疗病毒性感冒作用机制研究[J]. *中成药*, 2020, 42(2): 456-461.
- [10] 蔡孟成, 俞超芹. 基于网络药理学的金振口服液干预新冠肺炎的机制研究[J]. *药学实践杂志*, 2020, 38(3): 193-201.
- [11] 黄欣欣. 大果山楂黄酮类物质的提取及其抗氧化性和降血脂功能研究[D]. 南宁: 广西大学, 2015.
- [12] 康文艺, 李晓梅, 郭曙光. 山楂提取物不同部位体内降血脂作用[J]. *中成药*, 2009, 31(9): 1342-1345.
- [13] 王玲, 吴军林, 吴清平, 等. 山楂降血脂作用和机理研究进展[J]. *食品科学*, 2015, 36(15): 245-248.
- [14] 孙远南, 冯健. 茵陈蒿的化学成分与药理作用研究进展[J]. *中国现代医生*, 2011, 49(21): 12-14.
- [15] 张琪, 贺兴冬, 季申, 等. 对羟基苯乙酮降血脂作用的研究[J]. *世界临床药物*, 2010, 31(10): 599-602.
- [16] 潘竞锋, 刘广南, 刘惠纯, 等. 茵陈蒿对小鼠血糖、血脂的影响[J]. *中药材*, 1998, 21(8): 408-411.
- [17] 黄晓巍, 张丹丹, 王晋冀, 等. 葛根化学成分及药理作用[J]. *吉林中医药*, 2018, 38(1): 87-89.
- [18] 刘海燕. 葛根素对大鼠血脂影响的研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2004.
- [19] 路广秀, 包立道, 张芳. 葛根素对高脂血症患者靶器官功能的保护作用[J]. *中国临床研究*, 2017, 30(2): 165-167.
- [20] 孔祥锋, 臧恒昌. 决明子化学成分及药理活性研究进展[J]. *药学研究*, 2013, 32(11): 660-662.
- [21] 徐义龙. 决明子化学成分及炮制对其影响研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2014.
- [22] 洪行球, 黄燕芬, 严建伟, 等. 姜黄降血脂部位的成分分析[J]. *浙江中医学院学报*, 1999, 23(6): 22-23, 70.
- [23] 石晶, 陶沂, 宋洪杰, 等. 姜黄素降血脂及抗动脉粥样硬化作用的实验研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2001, 21(S1): 18-20.
- [24] 姜海, 姜国志, 陈钟, 等. 姜黄提取物联合阿托伐他汀钙对高脂血症小鼠降血脂作用的研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2017, 22(1): 48-51.
- [25] 王俊博. 五种黄酮成分对脂肪堆积HepG2细胞脂质代谢的影响和机制初探[D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- [26] 杜瑞雪, 汪锐, 李善姬. 枳椇4种成分对人肝细胞HL7702脂肪变性的抑制作用[J]. *现代食品科技*, 2018, 34(11): 41-45.
- [27] 张茂华. 槲皮素对非酒精性脂肪性肝病大鼠抵抗素和胰岛素抵抗影响的研究[D]. 桂林: 桂林医学院, 2013.
- [28] CHEN W, MA X Y, LIN Y C, et al. Dietary supplementation with a high dose of daidzein enhances the antioxidant capacity in swine muscle but experts pro-oxidant function in liver and fat tissues[J]. *J Animal Sci Biotechnol*, 2016, 7(1): 1-11.
- [29] CRESPILO A, ALONSO M, VIDA M, et al. Reduction of body weight, liver steatosis and expression of stearyl-CoA desaturase 1 by the isoflavone daidzein in diet-induced obesity[J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 164(7): 1899-1915.

(下转第 248 页)

异有统计学意义,这可能与患者体内阿托伐他汀类药物浓度升高有关。因此,SLCO1B1 基因 521 T>C 增大了患者发生肌病的风险,对于有 SLCO1B1 521 T>C 等位基因突变的患者,建议临床使用时降低他汀类药物剂量或更换他汀类品种。

APOE 是一种蛋白质,在脂质体内平衡中起着关键作用,因为它调节血液和大脑中的胆固醇,甘油三酸酯和磷脂代谢。ApoE 蛋白的产生受 APOE 基因的控制,针对该基因可识别 3 个不同的等位基因: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ 和 $\epsilon 4$ 。APOE 位于乳糜微粒、高密度脂蛋白(HDL)、中密度脂蛋白(IDL)和极低密度脂蛋白(VLDL)的表面。APOE 基因调节该蛋白的表达,并具有 3 个不同的等位基因: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ 和 $\epsilon 4$ ^[8]。张宇等^[9]报道,经阿托伐他汀治疗后, APOE 基因型 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 患者的血脂水平及 APOE 基因表达的下调程度均高于 $\epsilon 3/\epsilon 4$ 型患者。Kirac 等^[10]研究发现,经阿托伐他汀治疗后,对 APOE 基因 $\epsilon 2$ 携带者的降脂作用最强, $\epsilon 4$ 突变型患者主要见于无效组中。本研究中,患者经阿托伐他汀治疗后, APOE $\epsilon 4$ 等位基因携带者对阿托伐他汀降脂治疗不敏感,故此类型患者可采用非他汀类调脂药物治疗。

综上所述,本研究发现 APOE 基因型影响阿托伐他汀降脂效果,而 SLCO1B1 521 T>C 基因型与增加肌病的风险相关。药师在开展药物治疗管理时,可通过相应的基因多态性检测评估患者疗效和出现肌病的风险,合理选择降脂药物品种和剂量,提高临床用药的有效性和安全性,实现个体化用药。因本研究病例数有限,后续还需多中心、大样本、前瞻性研究等临床试验进一步验证。

【参考文献】

- [1] 中国心血管病风险评估和管理指南编写联合委员会. 中国心血管病风险评估和管理指南[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(1): 4-28.
- [2] MORAN A, GU D F, ZHAO D, et al. Future cardiovascular disease in China: Markov model and risk factor scenario projections from the coronary heart disease policy model-China[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2010, 3(3): 243-252.
- [3] 脑卒中防治系列指南规范编审委员会. 中国缺血性脑卒中血脂管理指南[J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23(4): 117.
- [4] BAIGENT C, KEECH A, KEARNEY PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90, 056 participants in 14 randomised trials of statins[J]. *Lancet*, 2005, 366: 1267-1278.
- [5] 何瑞, 徐志猛, 王来, 等. 他汀相关肌肉症状的研究进展[J]. 药学进展, 2020, 44(4): 303-312.
- [6] BAI X, ZHANG B, WANG P, et al. Effects of SLCO1B1 and GATM gene variants on rosuvastatin-induced myopathy are unrelated to high plasma exposure of rosuvastatin and its metabolites[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(4): 492-499.
- [7] 王婧, 赵帅, 王建欣. 缺血性脑卒中患者SLCO1B1和APOE基因多态性对阿托伐他汀疗效和安全性的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(16): 1749-1754.
- [8] CHOUINARD-WATKINS R, PLOURDE M. Fatty acid metabolism in carriers of apolipoprotein E epsilon 4 allele: is it contributing to higher risk of cognitive decline and coronary heart disease? *Nutrients*, 2014, 6(10): 4452-4471.
- [9] ZHANG Y, WEI DD, YUAN R, et al. Effects of APOE gene polymorphism on the efficacy of the atorvastatin in the treatment of hyperlipidemia[J]. *Natl Med J China(中华医学杂志)*, 2017, 97(4): 291-294.
- [10] KIRAC D, BAYAM E, DAGDELEN M, et al. HMGCR and APOE mutations may cause different responses to lipid lowering statin therapy[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2017, 63(10): 43-48.
- [收稿日期] 2020-12-21 [修回日期] 2021-03-01
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 239 页)

- [30] 臧晶. 大豆异黄酮类成分对去卵巢大鼠脂类代谢的影响及机制初探[D]. 北京: 北京中医药大学, 2003.
- [31] 高敬国. 熊果酸对非酒精性脂肪肝大鼠肝脏的保护作用及机制[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(2): 27-31.
- [32] 曾璐. 基于肝脂肪变性HepG2细胞模型探讨护肝清脂片主要成分对脂代谢的影响及可能机制[D]. 广州: 南方医科大学, 2015.
- [33] 李士坤. 多烯磷脂胆碱联合葛根素对非酒精性脂肪肝患者血清IL-6、IL-8、TNF- α 水平的影响[J]. 社区医学杂志, 2015, 13(8): 48-49.
- [34] GANBOLD M, OWADA Y, OZAWA Y, et al. Isorhamnetin alleviates steatosis and fibrosis in mice with nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 16210.
- [收稿日期] 2020-06-12 [修回日期] 2020-07-13
[本文编辑] 李睿旻