

降脂祛斑方多成分协同调控炎症-代谢网络改善2型糖尿病合并高脂血症:网络药理学与临床验证

李钊泳¹,周凤华¹,孙晓敏^{1,2},赵华杉¹,金瑶¹,何培坤¹,贾钰华^{1,2}
南方医科大学¹中医药学院,²南方医院,广东广州510515

摘要:目的 基于网络药理学探讨降脂祛斑方治疗2型糖尿病合并高脂血症的分子机制,并通过动物实验和临床对照试验验证其疗效与安全性。方法 基于TCMSP和GeneCards数据库筛选降脂祛斑方活性成分和疾病靶点,构建网络图并进行PPI分析、GO功能和KEGG通路富集分析。动物实验用ApoE^{-/-}小鼠高脂饲料造模24周,设空白组、模型组、中药低/高剂量组和辛伐他汀组(n=6),第9~24周给药,检测体质量、血糖、血脂、肝脏病理及炎症因子表达。临床研究纳入72例2型糖尿病合并高脂血症患者,随机分为观察组和对照组,36例/组,均给予二甲双胍联合恩格列净基础治疗,观察组加用降脂祛斑方,对照组加用辛伐他汀,治疗12周后观察相关指标变化。结果 网络药理学筛得65个潜在靶点,核心成分包括槲皮素、山奈酚、木犀草素等,关键靶点为IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等。富集分析显示主要涉及炎症反应、糖尿病并发症等通路。动物实验显示,降脂祛斑方呈剂量依赖性改善体质量、血糖及血脂(P<0.05),高剂量组肝脂肪变性改善优于辛伐他汀组,炎症因子降低(P<0.05)。临床研究中,观察组29例,对照组31例完成试验。观察组治疗后体质量、空腹血糖、甘油三酯、糖化血红蛋白及肝酶水平改善(P<0.05),空腹血糖水平低于对照组(P<0.05),两组总有效率相近(P>0.05)。结论 降脂祛斑方通过多成分协同作用,可能主要通过调控炎症-代谢网络发挥治疗2型糖尿病合并高脂血症的效果。

关键词:降脂祛斑方;2型糖尿病;高脂血症;网络药理学

Jiangzhi Quban Recipe improves type 2 diabetes mellitus complicated with hyperlipidemia by multi-target regulation of the inflammation-metabolism network: network pharmacology analysis and clinical validation

LI Zhaoyong¹, ZHOU Fenghua¹, SUN Xiaomin^{1,2}, ZHAO Huashan¹, JIN Yao¹, HE Peikun¹, JIA Yuhua^{1,2}

¹School of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; ²Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: Objective To explore the therapeutic mechanism of Jiangzhi Quban Recipe (JZQBR) for type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with hyperlipidemia and validate its clinical efficacy and safety. **Methods** The active components and disease targets of JZQBR were screened using TCMSP and GeneCards databases, followed by protein-protein interaction analysis and GO and KEGG enrichment analyses. In the animal experiments, ApoE^{-/-} mice were randomized into blank control, model, simvastatin treatment, and low- and high-dose JZQBR groups. In the latter 4 groups, the mice were fed a high-fat diet for 24 weeks with corresponding treatments from Weeks 9 to 24. The changes in body weight, blood glucose, lipids, liver pathology, and inflammatory cytokine expressions of the mice were examined. In the clinical study, 72 T2DM patients with hyperlipidemia were randomized equally into control group for treatment with metformin plus empagliflozin and JZQBR group with additional JZQBR for 12 consecutive weeks. **Results** Network pharmacology identified 65 potential targets, with quercetin, kaempferol, and luteolin as the core components and IL-6, IL-1 β , and TNF- α as the key targets. The targets were enriched mainly in the pathways involving inflammatory responses and diabetic complications. In the ApoE^{-/-} mouse models, JZQBR treatment dose-dependently improved body weight, blood glucose, and blood lipid profiles, and high-dose JZQBR produced a stronger effect than simvastatin for improving hepatic steatosis and significantly reduced inflammatory cytokine levels. In the clinical trial, 29 patients in JZQBR group and 31 in the control group completed the trial. The patients in JZQBR group showed significant improvements in body weight, FBG, TG, HbA1c, and liver enzymes with significantly lower fasting blood glucose level than the control group. The total effective rates were comparable between the two groups. **Conclusion** JZQBR improves T2DM complicated with hyperlipidemia possibly by multi-target regulation of the inflammation-metabolism network.

Keywords: Jiangzhi Quban recipe; type 2 diabetes mellitus; hyperlipidemia; network pharmacology

收稿日期:2025-07-24

基金项目:国家自然科学基金(82174299,82574757);贾钰华省名中医传承工作室建设项目

Supported by National Natural Science Foundation of China (82174299, 82574757).

作者简介:李钊泳,在读博士研究生,E-mail:1425519001@qq.com

通信作者:贾钰华,教授,博士生导师,E-mail:jyh@smu.edu.cn

2型糖尿病(T2DM)与高脂血症共病现象在临床实践中极为常见,我国T2DM患者中高脂血症患病率高达42%^[1]。这一共病模式增加心脑血管事件风险,并加速糖尿病并发症发生发展,已成为严峻的公共卫生问题^[2,3]。从病理机制来看,T2DM患者因胰岛素抵抗导致脂蛋白代谢异常,形成典型的“糖尿病性血脂谱”^[4]。同时,高脂血症通过氧化应激、炎症反应等机制进一步加

重胰岛素抵抗,形成“糖脂毒性”恶性循环^[5,6]。T2DM合并高脂血症以慢性糖脂代谢异常、系统性低度炎症为核心病理特征,其中炎症-代谢网络失调发挥关键作用^[7,8]。目前临床主要采用他汀类降脂药联合口服降糖药治疗,但存在肝酶升高、肌毒性等安全性风险^[9]。因此,亟需开发兼具调控糖脂代谢、抗炎作用及良好安全性的综合干预策略。

降脂祛斑方(亦称定心方Ⅲ号)是广东省名中医贾钰华教授基于20余年临床经验研发的中药复方(专利号:CN105816549B),用于治疗以慢性炎症、糖脂代谢异常为特征的代谢性疾病^[10]。该方以栀子、黄连为君药清热燥湿,以虎杖、决明子、三七、丹参为臣药活血化瘀,并配伍栝楼理气化痰、赤芍调和诸药,体现了“活血化瘀、清热解毒”的核心治法。本方临床疗效显著,但其具体作用机制尚未完全阐明。

网络药理学能够从系统生物学层面揭示中药复方“多成分-多靶点-多通路”的复杂作用网络^[11]。本研究采用“网络药理学预测-动物实验验证-临床研究评价”的研究策略,首先通过网络药理学预测降脂祛斑方干预T2DM合并高脂血症的核心活性成分、关键靶点及主要信号通路;随后通过动物实验验证预测结果,重点关注糖脂代谢指标、炎症因子表达及肝脏病理变化;最后开展随机对照临床研究,比较降脂祛斑方与辛伐他汀的疗效差异,评估中西医结合治疗的协同效应与安全性,期为中医药治疗代谢性疾病提供科学依据。

1 材料和方法

1.1 网络药理学研究

1.1.1 降脂祛斑方活性成分及靶点筛选 使用TCMSP数据库搜索降脂祛斑方所含8味中药的成分信息。以口服生物利用度(OB)≥30%、药物相似性(DL)≥0.18为筛选条件^[12],收集主要活性成分及对应靶点。

1.1.2 疾病相关靶点预测与交集靶点获取 以“Type 2 diabetes mellitus”及“Hyperlipidemia”为关键词,在GeneCards数据库中检索相关基因靶点,相关性分数>1^[13]。将活性成分靶点与疾病靶点进行交集分析,得到潜在治疗靶点。

1.1.3 网络构建 构建“降脂祛斑方-中药组分-活性成分-靶点-疾病”网络关系,导入Cytoscape软件(v3.10.2)构建网络图。

1.1.4 PPI网络构建与核心靶点筛选 将交集靶点导入STRING数据库,物种限定为“Homo Sapiens”,置信度阈值>0.7,构建PPI网络。使用CytoHubba插件,采用MCC算法筛选出排名前10的核心靶点^[14]。

1.1.5 GO功能与KEGG通路富集分析 将交集靶点导入DAVID在线分析平台,分别进行GO功能富集和KEGG通路富集分析。

1.2 动物实验

1.2.1 药物及试剂 降脂祛斑方组成:栀子10 g、黄连10 g、虎杖15 g、决明子15 g、丹参20 g、三七10 g、栝楼10 g、赤芍10 g。中药饮片均购自南方医科大学南方医院,按照中国药典(2015版)标准经南方医科大学中药学院药用植物学与中药鉴定学教研室晁志教授鉴定合格。准确称取1剂药材(总质量100 g)置于中药锅中,用2 L双蒸水浸泡30 min,武火煮沸后转文火煮1 h后过滤汤液,滤渣再用1 L双蒸水武火煮沸转文火煮30 min后过滤,合并2次汤液经旋转蒸发仪减压浓缩至含生药量1.3 g/mL。制备全程严格控制操作条件,确保每批次药液浓缩浓度准确,成品外观为棕褐色澄清液体,无异味,4℃避光密封保存备用;辛伐他汀(20 mg/片,默沙东制药有限公司),取1片研碎后加入20 mL生理盐水充分混匀,制备成浓度为1 mg/mL的混悬液,4℃避光密封保存备用;高脂饲料(含47%碳水化合物、21%脂肪、15.5%蛋白质、0.15%胆固醇)(广东省医学实验动物中心);血糖仪(ACCU-CHEK Performa)及配套试纸(罗氏诊断有限公司);总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)检测试剂盒(南京建成生物工程研究所);油红O粉末(源叶生物科技有限公司);RNA提取试剂盒、逆转录试剂盒、实时荧光定量PCR试剂盒(艾科瑞生物科技有限公司);其余试剂均为国产分析纯。

1.2.2 实验动物 实验采用6~7周龄雄性ApoE^{-/-}小鼠(C57BL/6背景)及同源野生型C57BL/6雄性小鼠,SPF等级,体质量20±2 g,购自江苏赛业生物科技有限公司(实验动物生产许可证号:SCXK(苏)2018-0003)。动物饲养在南方医科大学SPF级动物房内(动物使用许可证号:SYXK(粤)2021-0167),室温22±2℃,湿度50%~60%,12 h光照/黑暗循环,自由取食和饮水。动物实验获南方医科大学动物实验伦理委员会批准(伦理批号:SMUL2021030)。

1.2.3 动物模型及干预方法 24只ApoE^{-/-}小鼠随机分为4组(n=6):模型组、降脂祛斑方低剂量组、降脂祛斑方高剂量组及辛伐他汀组。另取6只野生型小鼠作为空白对照组。适应性饲养1周后,除空白对照组外,其余各组高脂饲料喂养24周造模。第9周起,各组分别给予生理盐水、降脂祛斑方水煎液6.5 g/(kg·d)和13 g/(kg·d)、辛伐他汀10 mg/(kg·d),连续干预16周。

1.2.4 检测指标 干预结束后称量体质量,禁食12 h后检测空腹血糖(FBG)。麻醉后采血检测TC、TG、LDL-C、HDL-C。肝脏组织行HE及油红O染色观察病理变化。RT-qPCR检测肝脏炎症因子mRNA表达,引物由生物工程(上海)股份有限公司合成,以β-actin为内参,2^{-ΔΔCt}法计算相对表达量(表1)。

表1 引物序列

Tab.1 Sequences of primers for RT-qPCR

Target gene	Forward primer (5' to 3')	Reverse primer (5' to 3')
β -actin	GGCTGTATTCCCCTCCATCG	CCAGTTGGTAACAATGCCATGT
IL-6	TAGTCCTTCCTACCCCAATTCC	TTGGTCCTTAGCCACTCCTTC
IL-1 β	TTCAGGCAGGCAGTATCACTC	GAAGGTCCACGGGAAAGACAC
TNF- α	TGGAAGTGGCAGAAGAGGCAC	AGGGTCTGGGCCATAGAAGTGA

1.3 降脂祛斑方的临床疗效研究

1.3.1 研究对象 选取2021年8月~2022年5月于南方医科大学中西医结合医院及广州市白云区第一人民医院就诊的T2DM合并高脂血症患者72例,随机分为观察组(降脂祛斑方组)、对照组(辛伐他汀组),36例/组。本研究通过南方医科大学中西医结合医院医学伦理委员会审批(伦理批号:2021-012)。

诊断标准:参照《中国2型糖尿病防治指南(2017版)》^[5],糖尿病典型症状(三多一少,即多饮、多尿、多食及体质量下降)并符合随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L、空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L或OGTT后2 h血糖 ≥ 11.1 mmol/L任一项。高脂血症:参照《中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)》^[6],符合TG ≥ 1.7 mmol/L、TC ≥ 5.2 mmol/L、HDL-C ≤ 1.04 mmol/L或LDL-C ≥ 3.4 mmol/L任一项。

纳入标准:符合T2DM合并高脂血症诊断;中医证型符合阴虚热盛或湿热困脾或血瘀脉络证型;年龄40~75周岁;依从性好,能配合治疗复诊;可按期复诊,近期未大手术且病情稳定;签署知情同意书。

排除标准:1型糖尿病;脑梗死、脑出血病史;哺乳或妊娠期女性;分组前4周内发生糖尿病酮症酸中毒、高渗昏迷;家族性或继发性高脂血症;肝肾功能严重障碍或合并其他系统严重疾病需紧急治疗;肿瘤、精神疾病、认知功能异常、难以配合治疗;正在参加其他药物临床试验;严重过敏体质;研究医生认为其他原因不适合参加试验。

1.3.2 治疗方法 观察组:盐酸二甲双胍片随餐口服,3次/d,0.5 g/次;恩格列净片口服,1次/d,10 mg/次;加用降脂祛斑方(配方颗粒剂)1剂/d,早晚餐后0.5 h温服,药物组成为栀子10 g、黄连10 g、虎杖15 g、决明子15 g、丹参20 g、三七10 g、栝楼10 g、赤芍10 g;连续治疗12周。对照组:相同降糖治疗基础上,加用辛伐他汀胶囊,1粒/次,2次/d,早晚饭后服用;连续治疗12周。

1.3.3 观察指标 体质量、BMI;血脂四项: TG、TC、HDL-C、LDL-C;血糖指标: FBG、糖化血红蛋白(HbA1c);肝功能: ALT、AST;肾功能: SCr、Urea、ALBU。

1.3.4 疗效评价标准 依据《中药新药临床研究指导原则》,显效: FBG恢复正常或降低 $\geq 40\%$, TG降低 $\geq 40\%$ 或TC降低 $\geq 20\%$,或HDL-C上升 ≥ 0.260 mmol/L;有效:

FBG降低 $\geq 20\%$, TG降低 $\geq 20\%$ 或TC降低 $\geq 10\%$,或HDL-C上升 ≥ 0.104 但 < 0.260 mmol/L;无效:各生化指标无明显改善。总有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 统计学分析

使用SPSS 27.0软件进行数据统计分析,计量资料以均数 \pm 标准差表示, Shapiro-Wilk法正态性检验, Levene法方差齐性检验。动物实验:正态分布数据多组间比较采用单因素方差分析,方差齐时用Dunnett法,方差不齐时用Games-Howell法;非正态分布数据用Kruskal-Wallis H检验,各组与模型组比较用Dunn法。临床研究:正态分布数据组间比较用独立样本 t 检验(方差齐)或Welch校正 t 检验(方差不齐),组内治疗前后比较用配对 t 检验;非正态分布数据组间比较用Wilcoxon秩和检验,组内治疗前后比较用Wilcoxon符号秩检验。治疗有效率组间比较用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 网络药理学结果

2.1.1 降脂祛斑方活性成分及靶点 TCMSP数据库筛选得到降脂祛斑方中8味中药包含166个有效活性成分,其中栀子15个、黄连14个、虎杖10个、丹参65个、三七8个、决明子14个、栝楼11个、赤芍29个,去重后得到147个活性成分。在TCMSP中获取这147个活性成分的靶点,经去重后最终获得233个靶点。

2.1.2 疾病靶点预测与交集靶点结果 基于相关性分数 > 1 的筛选条件,在GeneCards数据库中获得T2DM靶点17 420个,高脂血症疾病靶点891个。将233个降脂祛斑方的作用靶点与2个疾病的靶点进行交集,最终获得65个降脂祛斑方治疗T2DM及高脂血症的共同靶点(图1)。

2.1.3 “复方-组分-活性成分-靶点-疾病”网络 降脂祛斑方及其组成中药通过多个活性成分作用于T2DM合并高脂血症的共同疾病靶点(图2)。包含节点172个,边514条。其中,浅绿色节点代表降脂祛斑方,黄色节点代表8味中药,深绿色节点代表95个活性成分(表2),红色节点代表T2DM,蓝色节点代表高脂血症,紫色节点代表疾病共同靶点。

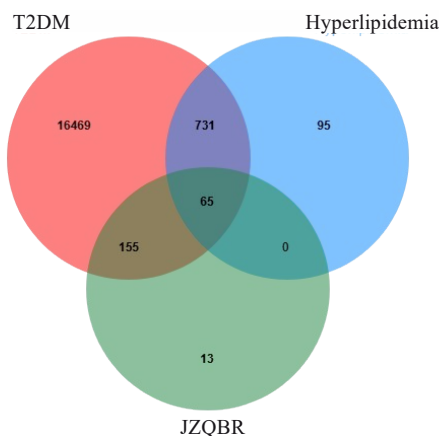


图1 药物与疾病共同作用靶点韦恩图
Fig.1 Venn diagram of common targets between the recipe and the disease.

2.1.4 PPI 网络与核心靶点结果 利用STRING数据库对65个预测靶点构建PPI网络,得到65个节点和349条边的网络,平均节点度为10.7,平均局部聚类系数为0.525(图3A)。HAS2、ADRA2A、SLPI、AKR1B1、ACHE等为孤立节点。通过Cytoscape软件可视化网络(图3B),节点颜色越深、位置越中心,表示Degree值越高,调控重要性越大。

采用CytoHubba插件基于MCC算法筛选出前10个枢纽基因:IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、CXCL8、MMP9、IFNG、CCL2、IL-10、ICAM1和STAT1(图4)。这些基因连接度高,在疾病相关信号通路调控中发挥核心作用。

2.1.5 GO 功能富集分析结果 GO富集分析结果显示,生物过程主要富集于“细胞对脂多糖的反应”、“一氧化氮生物合成过程的正调控”、“MAPK级联的正调控”及

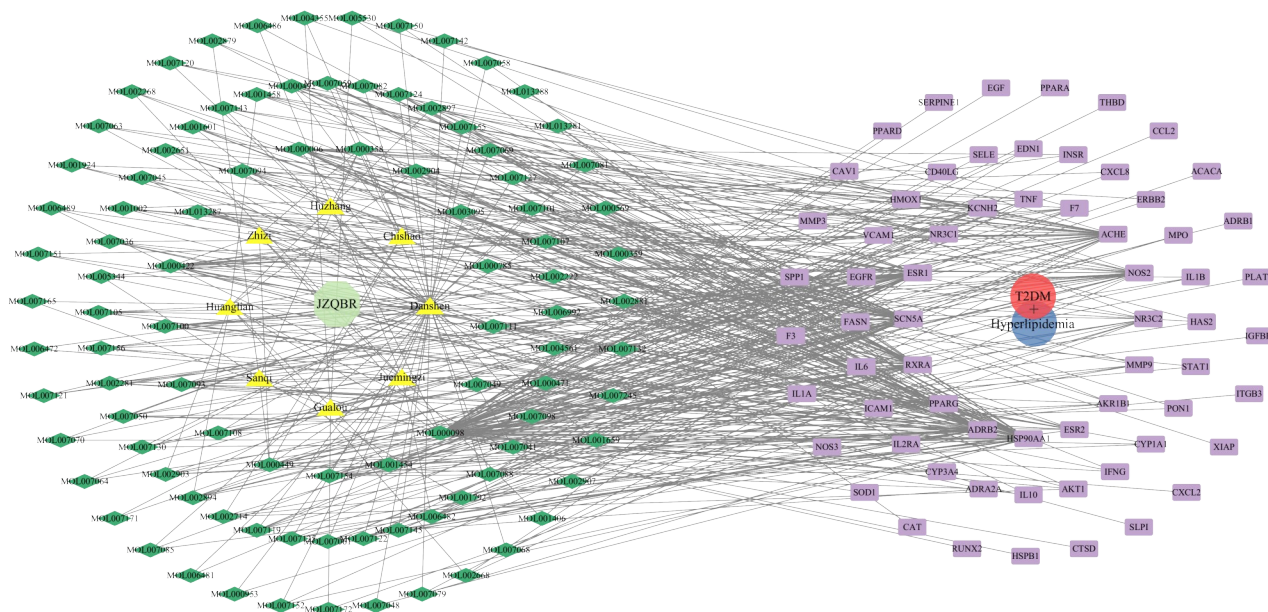


图2 “复方-组分-活性成分-靶点-疾病”网络
Fig.2 Compound-Component-Active Ingredient-Target-Disease" network.

表2 降脂祛斑方部分有效活性成分列表
Tab.2 Effective active ingredients in *Jiangzhi Quban* Recipe

MOL ID	Molecule name	TCM	OB (%)	DL	Degree
MOL000098	Quercetin	Zhizi;Huanglian;Sanqi;Huzhang	46.43	0.28	56
MOL000422	Kaempferol	Zhizi	41.88	0.24	18
MOL000006	Luteolin	Danshen;Huzhang	36.16	0.25	17
MOL007154	Tanshinone IIA	Danshen	49.89	0.4	11
MOL000449	stigmasterol	Zhizi;Chishao;jmz;Sanqi	43.83	0.76	11
MOL000785	palmatine	Huanglian	64.6	0.65	10
MOL007093	dan-shexinkum d	Danshen	38.88	0.55	10
MOL000358	beta-sitosterol	Zhizi;Chishao;Sanqi;Huzhang	36.91	0.75	9
MOL003095	5-hydroxy-7-methoxy-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl) chromone	Zhizi	51.96	0.41	9
MOL002904	Berlambine	Huanglian	36.68	0.82	8

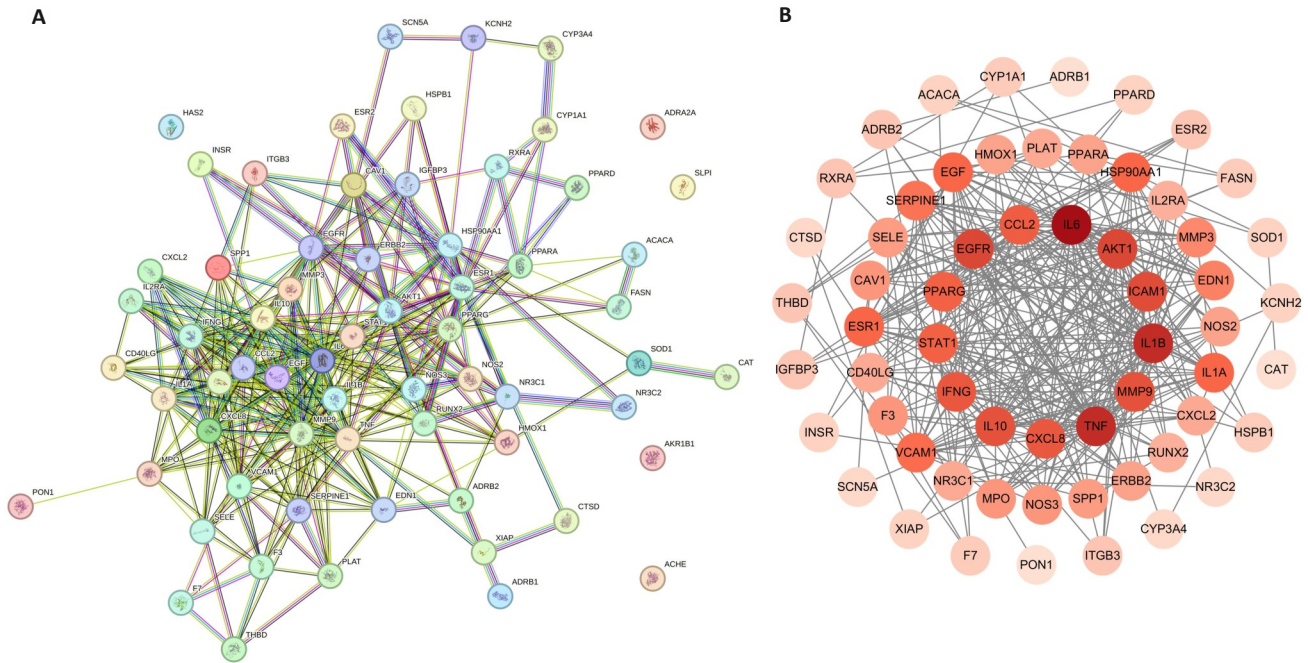


图3 PPI网络
Fig.3 PPI network. A: STRING; B: Cytoscape.

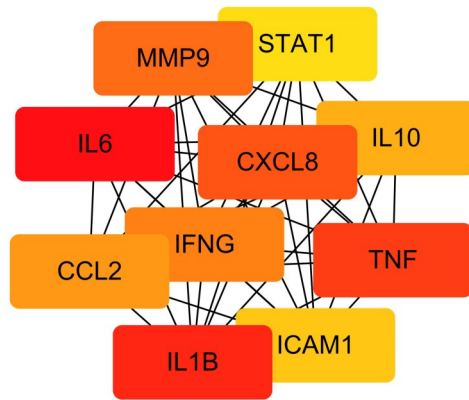


图4 基于MCC算法排名前10的枢纽基因
Fig.4 Top 10 hub genes ranked by the MCC algorithm.

Rank	Node
1	IL6
2	IL1B
3	TNF
4	CXCL8
5	MMP9
6	IFNG
7	CCL2
8	IL10
9	ICAM1
10	STAT1

“炎症反应”等;细胞组分富集于“胞外区域”、“细胞表面受体复合物”、“细胞核旁区域”和“质膜外侧”等;分子功能涉及“酶结合”、“核受体活性”、“核类固醇受体活性”及“细胞因子活性”等,提示其在代谢调节和炎症信号传导中发挥关键作用(图5A)。

2.1.6 KEGG 通路富集分析结果 将65个降脂祛斑方治疗T2DM合并高脂血症的共同作用靶点进行KEGG通路富集分析,按 $-\log_{10}(P)$ 值排序,筛选出前10条显著富集的核心通路(图5B)。结果显示,靶点主要富集于代谢紊乱相关通路,如“流体剪切应力与动脉粥样硬化”、“AGE-RAGE在糖尿病并发症中的信号通路”、“脂质与动脉粥样硬化”及“非酒精性脂肪性肝病”;同时涉

及炎症免疫调控通路,包括“TNF信号通路”、“IL-17信号通路”及“NF- κ B信号通路”。这些通路参与T2DM与高脂血症相关的慢性炎症反应及代谢失衡,提示降脂祛斑方通过多靶点、多通路协同作用干预疾病关键环节。

2.2 动物实验验证

2.2.1 降脂祛斑方对高脂饮食小鼠体质量及FBG的影响 与空白对照组相比,模型组小鼠体质量及FBG均升高($P<0.01$)。与模型组相比,各给药组小鼠的体质量均降低($P<0.05$),其中降脂祛斑方高剂量组下降最为明显;在FBG方面,降脂祛斑方高剂量组降低($P<0.05$),而降脂祛斑方低剂量组和辛伐他汀组虽有下降趋势,但差异无统计学意义(表3)。

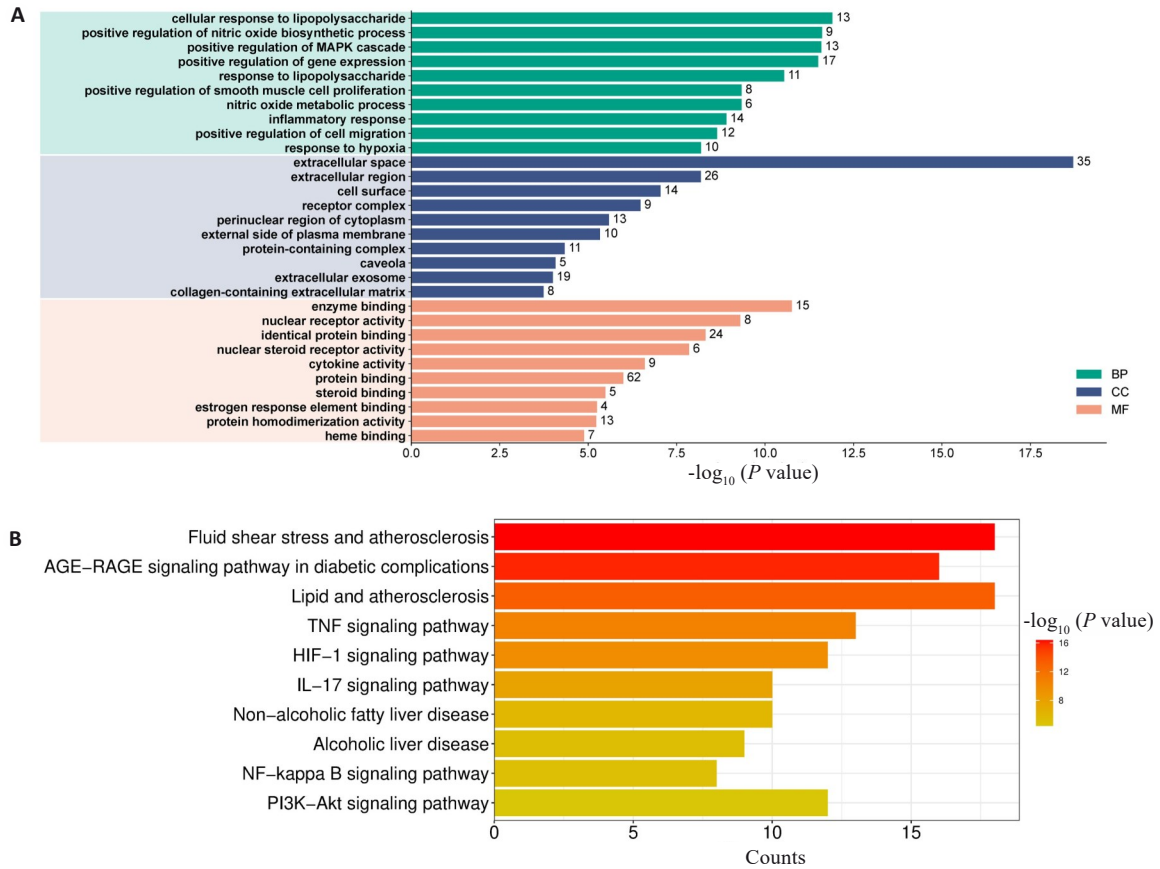


图5 GO功能富集分析及KEGG通路富集分析结果

Fig.5 Results of GO functional enrichment analysis (A) and KEGG pathway enrichment analysis (B).

表3 降脂祛斑方对高脂饮食小鼠体质量及FBG的影响

Tab.3 Effects of Jiangzhi Quban Recipe on body weight and fasting blood glucose in high-fat diet mice (Mean±SD, n=6)

Group	Body weight (g)	FBG (mmol/L)
Blank control	32.57±1.00	5.02±0.47
Model	48.85±3.35 ^{###}	7.45±0.65 ^{###}
JZQBR-L	45.17±3.22*	7.00±0.61
JZQBR-H	42.00±2.14**	6.52±0.42*
Simvastatin	43.85±1.65**	6.92±0.47

JZQBR-L: Jiangzhi Quban Recipe low dose; JZQBR-H: Jiangzhi Quban Recipe high dose; ^{###}P<0.01 vs Blank control group; *P<0.05, **P<0.01 vs Model group.

2.2.2 降脂祛斑方对高脂饮食小鼠血清中TC、TG、HDL-C及LDL-C含量的影响 与空白对照组相比,模型组小鼠血清TG、TC及LDL-C水平均升高(P<0.01), HDL-C水平无显著变化。与模型组相比,降脂祛斑方低剂量组TG降低(P<0.05),而TC及LDL-C虽有下降趋势,但差异无统计学意义;降脂祛斑方高剂量组和辛伐他汀组的TG、TC及LDL-C均降低(P<0.05);各给药组HDL-C水平与模型组相比均无显著变化(表4)。

2.2.3 降脂祛斑方对高脂饮食小鼠肝脏病理形态及脂质沉积的影响 HE染色结果显示,空白对照组肝小叶结构清晰,肝细胞呈放射状规则排列;模型组肝细胞弥漫

表4 降脂祛斑方对高脂饮食小鼠血脂的影响

Tab.4 Effects of Jiangzhi Quban Recipe on serum lipid profiles in high-fat diet mice (Mean±SD, n=6)

Group	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
Blank control	0.48±0.13	3.12±0.82	0.26±0.07	1.49±0.15
Model	2.87±0.62 ^{###}	21.28±2.51 ^{###}	15.65±1.39 ^{###}	1.60±0.14
JZQBR-L	2.33±0.27*	19.77±1.76	15.10±1.27	1.72±0.55
JZQBR-H	2.13±0.31**	18.70±1.41*	13.68±1.44*	1.81±0.16
Simvastatin	1.96±0.24**	17.07±1.40**	13.51±1.24*	1.92±0.22

^{###}P<0.01 vs Blank control group; *P<0.05, **P<0.01 vs Model group.

性肿胀,胞质内充斥大量脂滴空泡,形成典型泡沫样及气球样变,肝索排列紊乱;各给药组病理损伤均有改善,降脂祛斑方高剂量组肝细胞形态更趋近空白对照组,脂滴沉积减少,肝索结构完整,其改善程度优于阳性对照组(图6)。油红O染色结果显示,空白对照组肝组织

未见明显脂滴沉积;模型组肝细胞内密布大量红色脂滴团块,脂质沉积呈弥漫性分布;降脂祛斑方高剂量组脂滴数量及面积减少更加明显,其脂质清除效果优于低剂量组及辛伐他汀组(图6)。

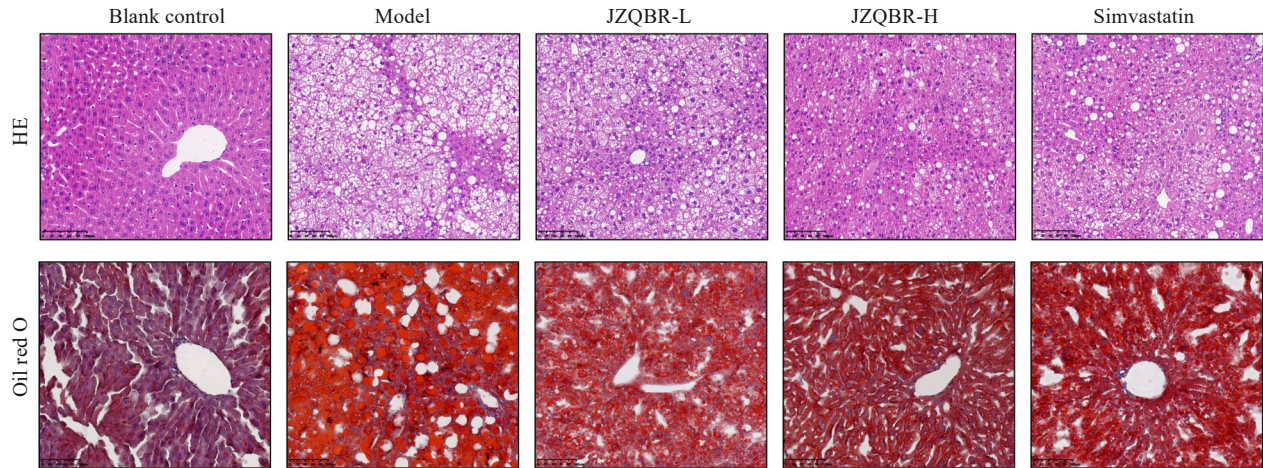


图6 降脂祛斑方对高脂饮食小鼠肝脏病理形态及脂质沉积的影响

Fig.6 Effects of *Jiangzhi Quban* Recipe on hepatic pathological morphology and lipid deposition in high-fat diet mice (Scale bar=100 μm).

2.2.4 降脂祛斑方对高脂饮食小鼠肝脏炎症因子转录水平的影响 RT-qPCR 检测显示,与空白对照组相比,模型组小鼠肝脏 IL-6、IL-1β 及 TNF-α 水平均升高 ($P < 0.01$)。与模型组相比,降脂祛斑方低剂量组 TNF-α 降低 ($P < 0.05$), IL-6 及 IL-1β 虽有下降趋势但差异无统计学意义;降脂祛斑方高剂量组 IL-6、IL-1β 及 TNF-α 均降低 ($P < 0.05$);辛伐他汀组各炎症因子均无显著变化。降脂祛斑方在炎症改善方面优于辛伐他汀,且呈剂量依赖性(表5)。

表5 降脂祛斑方对高脂饮食小鼠肝脏炎症因子转录水平的影响

Tab.5 Effects of *Jiangzhi Quban* Recipe on hepatic inflammatory factor transcription levels in high-fat diet mice (Mean±SD, n=6)

Group	IL-6	IL-1β	TNF-α
Blank control	1.00±0.28	1.00±0.45	1.00±0.37
Model	14.06±3.32 ^{##}	7.44±1.39 ^{##}	7.59±1.29 ^{##}
JZQBR-L	12.41±3.12	6.60±0.80	6.21±0.77*
JZQBR-H	9.87±2.74*	5.59±0.91*	4.73±0.74**
Simvastatin	13.14±2.39	6.23±1.20	6.61±1.05

^{##} $P < 0.01$ vs Blank control group; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs Model group.

2.3 临床研究结果

2.3.1 受试者基线分析 基于最初随机分组的72例患者(观察组、对照组各36例)分析基线资料,以评估两组在治疗前的可比性。

2.3.1.1 基线体质量、血脂及血糖指标比较 治疗前观察组与对照组在体质量、BMI、TG、TC、HDL-C、LDL-C、FBG 及 HbA1c 水平方面差异均无统计学意义 ($P > 0.05$,表6)。

表6 治疗前两组患者体质量、血脂及血糖水平比较

Tab.6 Comparison of body weight, blood lipid and blood glucose levels of the patients between the two groups before treatment (Mean±SD, n=36)

Parameter	Observation group	Positive control group	P
Body weight (kg)	70.52±13.39	66.88±12.99	0.31
BMI (kg/m ²)	25.40±3.47	24.73±4.11	0.55
TG (mmol/L)	3.48±3.47	2.45±1.21	0.10
TC (mmol/L)	5.16±1.07	5.72±1.08	0.06
HDL-C (mmol/L)	1.08±0.26	1.07±0.22	0.85
LDL-C (mmol/L)	3.05±0.94	3.63±0.89	0.61
FBG (mmol/L)	8.79±2.37	9.13±3.36	0.62
HbA1c (%)	7.85±1.73	8.92±2.72	0.08

2.3.1.2 基线肝、肾功能指标比较 治疗前,观察组与对照组在AST、ALT、SCr、Urea 及 ALBU 水平方面差异均无统计学意义 ($P > 0.05$,表7),具有良好的可比性。

2.3.2 脱落情况分析 在12周干预期间,观察组脱落7例(19.4%),主要包括中药依从性差($n=3$)、胃肠不适($n=2$)及疫情防控相关失访($n=2$);对照组脱落5例(13.9%),均因辛伐他汀相关不良反应,包括肌痛($n=3$)

表7 治疗前两组患者肝、肾功能水平比较

Tab.7 Comparison of liver and kidney function levels of the patients between the two groups before treatment (Mean±SD, n=36)

Parameter	Observation group	Positive control group	P
AST (U/L)	24.08±12.16	23.84±14.10	0.92
ALT (U/L)	31.28±20.46	27.79±15.84	0.46
SCr (μmol/L)	72.35±16.32	68.78±19.89	0.47
Urea (mmol/L)	5.23±1.66	5.36±1.57	0.56
ALBU (mg/L)	28.70±36.58	44.89±56.07	0.22

及肝酶异常(n=2)。最终,观察组29例、对照组31例完成干预并纳入后续疗效与安全性分析。

2.3.3 治疗12周前后患者体质量、血脂及血糖水平比较
观察组体质量、BMI、TG、FBG及HbA1c较治疗前降低

($P<0.05$),其中FBG降幅明显。对照组体质量、BMI、TG、TC、HDL-C、LDL-C及HbA1c较治疗前改善($P<0.05$),但FBG的改善无统计学意义($P>0.05$,表8)。

表8 治疗12周前后患者体质量、血脂及血糖水平比较

Tab.8 Comparison of body weight, blood lipid, and blood glucose levels of the patients before and after 12 weeks of treatment (Mean±SD, n=36)

Parameter	Observation group		Positive control group	
	Before treatment	After 12 weeks treatment	Before treatment	After 12 weeks treatment
Body weight (kg)	72.24±12.99	69.58±13.06 ^{△△}	66.86±13.21	65.68±12.97*
BMI (kg/m ²)	25.99±3.18	25.29±3.49 ^{△△}	24.73±4.11	24.23±3.47*
TG (mmol/L)	3.84±3.77	2.78±2.18 [△]	2.53±1.25	2.03±1.11**
TC (mmol/L)	5.18±1.11	4.95±1.14	5.75±1.03	4.41±1.02**
HDL-C (mmol/L)	1.08±0.27	1.14±0.26	1.05±0.23	1.17±0.31*
LDL-C (mmol/L)	2.99±0.95	2.87±0.92	3.61±0.81	2.55±0.79**
FBG (mmol/L)	8.91±2.52	6.92±2.02 ^{△△}	9.09±3.46	7.92±2.33
HbA1c (%)	7.70±1.46	6.51±0.94 ^{△△}	8.87±2.89	6.75±1.12**

[△] $P<0.05$, ^{△△} $P<0.01$ vs before treatment in the observation group; * $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs before treatment in the control group.

2.3.4 治疗12周前后患者肝肾功能指标比较 观察组AST、ALT降低($P<0.01$);对照组肝酶虽呈下降趋势但

无统计学意义($P>0.05$)。两组SCr、Urea及ALBU水平治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$,表9)。

表9 治疗12周前后患者肝肾功能指标比较

Tab.9 Comparison of liver and kidney function indicators of the patients before and after 12 weeks of treatment (Mean±SD, n=36)

Parameter	Observation group		Positive control group	
	Before treatment	After 12 weeks treatment	Before treatment	After 12 weeks treatment
AST (U/L)	26.23±12.56	19.43±6.21 ^{△△}	24.25±14.94	20.09±7.81
ALT (U/L)	34.84±21.25	22.04±10.28 ^{△△}	27.84±16.19	21.66±10.91
SCr (μmol/L)	76.10±15.83	75.21±17.73	68.49±20.08	68.02±19.04
Urea (mmol/L)	5.34±1.80	5.96±1.65	5.42±1.47	5.85±1.46
ALBU (mg/L)	33.55±40.87	35.19±49.16	47.29±59.81	76.26±189.12

^{△△} $P<0.01$ vs before treatment in the observation group.

2.3.5 治疗12周后两组患者体质量、血脂、血糖水平比较 治疗12周后,观察组FBG低于对照组($P<0.05$)。

两组体质量、BMI、血脂四项及HbA1c差异均无统计学意义($P>0.05$,表10)。

表 10 治疗 12 周后两组患者体质量、血脂及血糖水平比较

Tab.10 Comparison of body weight, blood lipid, and blood glucose levels of the patients between two groups after 12 weeks of treatment (*Mean±SD*, *n*=36)

Parameter	Observation group	Positive control group	<i>P</i>
Body weight (kg)	69.58±13.06	65.68±12.97	0.25
BMI (kg/m ²)	25.29±3.49	24.23±3.47	0.24
TG (mmol/L)	4.95±1.14	4.41±1.02	0.06
TC (mmol/L)	2.78±2.18	2.03±1.11	0.10
HDL-C (mmol/L)	1.14±0.26	1.17±0.31	0.73
LDL-C (mmol/L)	2.87±0.92	2.55±0.79	0.16
FBG (mmol/L)	6.92±2.02	7.95±2.29	0.04
HbA1c (%)	6.51±0.94	6.75±1.12	0.29

2.3.6 治疗 12 周后肝、肾功能指标比较 治疗 12 周后, 两组 AST、ALT、SCr、Urea 及 ALBU 水平差异无统计学意义($P>0.05$, 表 11)。

2.3.7 治疗 12 周后疗效比较 两组总有效率相近, 差异无统计学意义($P>0.05$, 表 12)。

表 11 治疗 12 周后两组患者肝、肾功能水平比较

Tab.11 Comparison of liver and kidney function levels between two groups after 12 weeks of treatment (*Mean±SD*, *n*=36)

Parameter	Observation group	Positive control group	<i>P</i>
AST (U/L)	19.26±6.17	20.09±7.81	0.65
ALT (U/L)	21.64±10.32	21.66±10.91	0.99
SCr (μmol/L)	74.57±17.36	68.02±19.04	0.17
Urea (mmol/L)	5.93±1.62	5.85±1.46	0.83
ALBU (mg/L)	35.15±49.30	71.59±182.80	0.32

表 12 治疗 12 周后两组患者疗效比较

Tab.12 Comparison of treatment efficacy between two groups after 12 weeks of treatment (*n*)

Group	Total case	Markedly effective	Effective case	Ineffective case	Total effective rate	<i>P</i>
Observation	29	11	11	7	75.86%	>0.05
Positive control	31	22	2	7	77.42%	

3 讨论

本研究结合网络药理学预测、动物实验与临床观察, 系统揭示了降脂祛斑方治疗 2 型糖尿病合并高脂血症的潜在机制, 并验证了其临床疗效与安全性。与以往研究多聚焦于单一代谢性疾病不同, 本研究着眼于 2 型糖尿病合并高脂血症的共病模型, 更贴近临床实际, 突破了“单病单治”的传统认知局限, 体现了中医“异病同治”理论的现代科学内涵。区别于传统中药复方研究多采用单一实验验证或纯理论分析, 本研究采用了“预测-验证-确证”的递进式研究策略, 为中药复方的系统性评价提供了新的方法学框架, 提高了研究结果的转化医学价值。

本研究的网络药理学分析揭示了降脂祛斑方治疗

T2DM 合并高脂血症的分子基础。研究筛选出的核心活性成分槲皮素、山奈酚、木犀草素等作为该方发挥疗效的物质基础, 通过靶向调控 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等关键炎症因子发挥治疗作用。有研究表明, IL-6 通过激活 STAT3 信号通路上调糖异生关键酶表达促进肝脏葡萄糖生成, 同时激活 SREBP-1c 转录因子促进脂肪酸合成并抑制 CPT-1 活性阻碍脂肪酸 β 氧化, 导致糖脂代谢紊乱^[17, 18]。IL-1 β 可激活炎症小体诱导炎症级联反应。该过程激活 NF- κ B 信号通路, 抑制胰岛 β 细胞功能, 影响胰岛素分泌, 并导致脂质代谢失调^[19, 20]。TNF- α 通过激活 JNK 和 IKK 信号通路磷酸化 IRS-1 导致胰岛素抵抗, 并激活脂解酶活性促进脂肪组织分解, 升高血浆游离脂肪酸水平^[21, 22]。这些炎症因子的协同作用不仅构

成了糖代谢紊乱的病理基础,同时也是脂代谢异常的重要驱动因素,为降脂祛斑方的多靶点干预提供了理论依据。现代药理学研究证实,槲皮素通过激活 AMPK 信号通路促进葡萄糖摄取,调节脂代谢相关因子改善血脂谱,并抑制 NF- κ B 信号通路下调 IL-6、TNF- α 等炎症因子表达^[23,24];山奈酚可通过抑制 I κ K-NEMO 复合物活化和 NF- κ B 核转位来抑制 NF- κ B 信号通路,从而减少 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 等炎症细胞因子的表达^[25],同时激活 PPAR α 促进脂肪酸 β 氧化改善脂质代谢^[26];木犀草素能通过调节 Toll 样受体及 AMPK 信号通路抑制炎症反应,改善胰岛素抵抗^[27,28],同时调节 PPAR γ 的表达改善肝脏脂肪变性和脂肪毒性^[29]。

本研究 GO 功能富集分析揭示降脂祛斑方主要通过调控脂多糖应答、免疫细胞趋化、氧化应激等生物学过程发挥作用,提示其能够从多个层面干预系统性炎症状态。KEGG 通路富集分析显示该方主要富集于“AGE-RAGE 在糖尿病并发症中的信号通路”、“脂质与动脉粥样硬化”及“非酒精性脂肪性肝病”等疾病相关通路,以及“TNF 信号通路”、“IL-17 信号通路”及“NF- κ B 信号通路”等炎症调控通路。这些通路的富集不仅反映了 2 型糖尿病合并高脂血症慢性炎症与糖脂代谢紊乱相互作用的核心病理机制,验证了中医“异病同治”理论的现代生物学基础,更彰显了降脂祛斑方在调控糖脂代谢异常、延缓并发症进展方面的多靶点协同优势。

基于高脂饮食诱导的 *ApoE*^{-/-} 小鼠模型,本研究探讨了降脂祛斑方的治疗效果及机制。模型组小鼠体质量、血脂及 FBG 水平均升高,成功构建 2 型糖尿病合并高脂血症模型。给药干预后,各组小鼠体质量下降,高剂量组效果最佳;仅高剂量组能降低 FBG 水平,提示其降糖机制涉及浓度依赖性通路协同激活。在脂质代谢方面,高剂量组和阳性对照组均改善 TG、TC 及 LDL-C 水平。与传统他汀类药物主要通过抑制 HMG-CoA 还原酶^[9] 发挥单一降脂作用不同,降脂祛斑方能够同时调节糖代谢和脂代谢的多个环节,体现了中药复方多成分、多靶点协同作用的治疗优势。

本研究 HE 染色和油红 O 染色显示,高剂量组在保护肝组织结构及缓解肝脏脂质沉积方面明显优于辛伐他汀组,展现独特护肝优势,这一发现具有重要的临床意义,因为非酒精性脂肪性肝病不仅是 2 型糖尿病合并高脂血症患者的常见并发症,同时也会加重糖脂代谢紊乱,影响疾病的进展和预后,而目前临床缺乏有效的治疗药物^[30]。RT-qPCR 检测显示,高剂量组下调肝脏 IL-6、IL-1 β 及 TNF- α 等炎症因子 mRNA 表达,而辛伐他汀组虽有下降趋势但未达统计学意义。这一发现验证了网络药理学关于抗炎靶点的预测结果,在分子水平上证实了该复方改善肝脏局部炎症微环境的治疗优势,展现

了多层次验证策略的科学价值。炎症反应的有效抑制为降脂祛斑方改善肝脏脂肪变性和保护肝组织结构提供了重要的分子基础,进一步阐明了其在糖脂代谢调节方面的多重作用机制。

本研究临床试验结果进一步验证了降脂祛斑方的疗效和安全性。与既往中药单独治疗或西药对照研究不同,本研究采用了在标准西医治疗基础上加用中药的联合治疗模式,既保证了治疗的规范性和伦理性,又体现了中西医结合的协同增效作用,为中西医结合标准化方案提供了循证依据。在二甲双胍联合恩格列净基础降糖治疗基础上,观察组加用降脂祛斑方后体质量、FBG、TG 和 HbA1c 较治疗前改善,ALT、AST 水平亦明显下降,显示出良好的降糖降脂和护肝作用。特别值得关注的是,观察组治疗后 FBG 水平低于对照组,提示降脂祛斑方在血糖控制方面具有独特优势,这与动物实验结果相吻合。

安全性方面,本研究采用了“效应-安全性”并重的全面评价体系,区别于既往中药研究偏重疗效轻视安全性的局限。降脂祛斑方治疗前后肾功能指标 SCr、Urea、ALBU 均无显著变化,未出现明显不良反应。观察组脱落率与对照组无显著差异,脱落原因主要为服药依从性差和疫情失访,均非药物相关不良反应。虽然两组患者总有效率相近,但降脂祛斑方在血糖控制及肝功能改善方面更具优势,对血脂的调控作用相对温和,提示其治疗机制可能以抗炎护肝为切入点改善糖脂代谢。降脂祛斑方与西药基础治疗联合应用不仅未增加不良反应,反而表现出协同增效作用,为中药复方的临床推广提供了更加可靠的安全保障。

综上,降脂祛斑方在动物实验和临床研究中均展现出良好的降糖、降脂及抗炎效果,特别是在改善空腹血糖及肝酶水平方面优于辛伐他汀。本研究首次系统阐明了降脂祛斑方以“炎症-代谢网络调控”为核心的治疗机制:通过槲皮素、山奈酚、木犀草素等活性成分协同调控 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等关键炎症靶点,改善肝脏炎症损伤及代谢紊乱,实现糖脂代谢的整体调控。本研究采取的联合治疗模式既保证了基础治疗的规范性,又发挥了中药复方多靶点调节优势,与传统单靶点西药相比体现了基于中医病机认识的“治病求本”特色,为 2 型糖尿病合并高脂血症提供了新的治疗策略。

Declaration of interests: The authors declare no competing interests.

参考文献:

- [1] Ji Q, Chai S, Zhang R, et al. Prevalence and co-prevalence of comorbidities among Chinese adult patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional, multicenter, retrospective, observational study based on 3B study database[J]. *Front Endocrinol: Lausanne*,

- 2024, 15: 1362433.
- [2] Fan D, Li L, Li Z, et al. Effect of hyperlipidemia on the incidence of cardio-cerebrovascular events in patients with type 2 diabetes[J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1): 102.
- [3] Li J, Shi L, Zhao G, et al. High triglyceride levels increase the risk of diabetic microvascular complications: a cross-sectional study[J]. *Lipids Health Dis*, 2023, 22(1): 109.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 315-409.
- [5] Bjornstad P, Eckel RH. Pathogenesis of lipid disorders in insulin resistance: a brief review[J]. *Curr Diabetes Rep*, 2018, 18(12): 127.
- [6] Elkanawati RY, Sumiwi SA, Levita J. Impact of lipids on insulin resistance: insights from human and animal studies[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18: 3337-60.
- [7] Galantini MPL, Ribeiro IS, Gonçalves CV, et al. The sweet fuel of inflammation: new perspectives on the complex web that interconnects diabetes[J]. *Exp Gerontol*, 2022, 167: 111905.
- [8] Xiong PJ, Zhang F, Liu F, et al. Metaflammation in glucolipid metabolic disorders: Pathogenesis and treatment[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 161: 114545.
- [9] 李琦文. HMG-CoA还原酶抑制剂-他汀类药物的作用及机制[J]. *中国现代药物应用*, 2014, 8(17): 228-9.
- [10] 周凤华, 金 瑶, 刁慧玲, 等. 贾钰华教授论冠心病临证经验精粹[J]. *湖南中医药大学学报*, 2025, 45(9): 1786-93.
- [11] Zhai Y, Liu L, Zhang F, et al. Network pharmacology: a crucial approach in traditional Chinese medicine research[J]. *Chin Med*, 2025, 20(1): 8-15.
- [12] 王澄彬, 胡浩彬, 徐芷晴, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨桃红四物汤治疗动脉粥样硬化的作用机制[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2025(18): 2760-9.
- [13] Bu Y, Li Z, Wang C, et al. Anemoside B4 targets RAGE to attenuate ferroptosis in sepsis-induced acute lung injury[J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1590797.
- [14] 李 楠, 陈 蕾, 张 琨. 基于网络药理学探讨人参调控铁死亡抗阿尔茨海默病的潜在作用机制[J]. *现代药物与临床*, 2022, 37(2): 244-51.
- [15] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(4): 292-344.
- [16] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(10): 937-53.
- [17] Huang X, Fang J, Lai W, et al. IL-6/STAT3 axis activates Glut5 to regulate fructose metabolism and tumorigenesis[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(9): 3668-75.
- [18] Vida M, Gavito AL, Pavón FJ, et al. Chronic administration of recombinant IL-6 upregulates lipogenic enzyme expression and aggravates high-fat-diet-induced steatosis in IL-6-deficient mice[J]. *Dis Model Mech*, 2015, 8(7): 721-31.
- [19] Herder C, Dalmas E, Böni-Schnetzler M, et al. The IL-1 pathway in type 2 diabetes and cardiovascular complications[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2015, 26(10): 551-63.
- [20] Meier DT, de Paula Souza J, Donath MY. Targeting the NLRP3 inflammasome-IL-1 β pathway in type 2 diabetes and obesity[J]. *Diabetologia*, 2025, 68(1): 3-16.
- [21] Cawthorn WP, Sethi JK. TNF- α and adipocyte biology[J]. *FEBS Letters*, 2008, 582(1): 117-31.
- [22] Park JE, Han JS. Improving the effect of ferulic acid on inflammation and insulin resistance by regulating the JNK/ERK and NF- κ B pathways in TNF- α -treated 3T3-L1 adipocytes[J]. *Nutrients*, 2024, 16(2): 294.
- [23] Dhanya R, Arya AD, Nisha P, et al. Quercetin, a lead compound against type 2 diabetes ameliorates glucose uptake via AMPK pathway in skeletal muscle cell line[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 336.
- [24] Salehi B, Machin L, Monzote L, et al. Therapeutic potential of quercetin: new insights and perspectives for human health[J]. *ACS Omega*, 2020, 5(20): 11849-72.
- [25] Kadioglu O, Nass J, Saeed ME, et al. Kaempferol is an anti-inflammatory compound with activity towards NF- κ B pathway proteins[J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(5): 2645-50.
- [26] Lee B, Kwon M, Choi JS, et al. Kaempferol isolated from *Nelumbo nucifera* inhibits lipid accumulation and increases fatty acid oxidation signaling in adipocytes[J]. *J Med Food*, 2015, 18(12): 1363-70.
- [27] Kwon EY, Choi MS. Luteolin targets the toll-like receptor signaling pathway in prevention of hepatic and adipocyte fibrosis and insulin resistance in diet-induced obese mice[J]. *Nutrients*, 2018, 10(10): E1415.
- [28] Zhang L, Han YJ, Zhang X, et al. Luteolin reduces obesity-associated insulin resistance in mice by activating AMPK α 1 signalling in adipose tissue macrophages[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(10): 2219-28.
- [29] Kwon EY, Jung UJ, Park T, et al. Luteolin attenuates hepatic steatosis and insulin resistance through the interplay between the liver and adipose tissue in mice with diet-induced obesity[J]. *Diabetes*, 2015, 64(5): 1658-69.
- [30] Kosmalski M, Ziolkowska S, Czarny P, et al. The coexistence of nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(5): 1375.

(编辑:林 萍)