

基于网络药理学和体内实验探讨沙棘治疗高脂血症的作用机制

米丽, 陈建军, 王璐荃, 姜小月, 李敬超, 花冠春

Exploring the mechanism of Sea Buckthorn against hyperlipidemia based on network pharmacology and in vivo experiments

MI Li, CHEN Jianjun, WANG Luquan, JIANG Xiaoyue, LI Jingchao, HUA Guanchun

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202602018>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

基于网络药理学探讨夏枯草消瘤合剂治疗非小细胞肺癌的作用机制

Mechanism of Xiakucuo Xiaoliu Mixture against non-small cell lung cancer by network pharmacology

药学实践与服务. 2025, 43(12): 591-598 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202302020](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202302020)

基于网络药理学和分子对接技术探讨丹参酮ⅡA改善对乙酰氨基酚致肝损伤的作用机制

Mechanism of tanshinone II A in ameliorating acetaminophen-induced liver injury based on network pharmacology and molecular docking techniques

药学实践与服务. 2026, 44(8): 417-425 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202412022](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202412022)

基于网络药理学和分子对接技术探究定清片活性成分治疗白血病的作用机制

Mechanism of effective ingredients of Dingqing tablets in the treatment of leukemia based on network pharmacology and molecular docking technology

药学实践与服务. 2024, 42(11): 479-486 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202401073](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202401073)

基于网络药理学及分子对接研究愈肠颗粒治疗溃疡性结肠炎的分子机制

Exploring the mechanism of Yuchang granule on ulcerative colitis based on network pharmacology and molecular docking

药学实践与服务. 2026, 44(4): 209-215 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202407027](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202407027)

茵陈蒿汤体内成分分析及其抗肝癌作用机制的网络药理学研究

Analysis of blood entry component of Yinchenhao decoction *in vivo* and study on the anti-hepatocellular carcinoma mechanism by network pharmacology

药学实践与服务. 2026, 44(4): 200-208 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202501017](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202501017)



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 药物与临床 ·

基于网络药理学和体内实验探讨沙棘治疗高脂血症的作用机制

米 丽¹, 陈建军¹, 王璐荃¹, 姜小月¹, 李敬超², 花冠春¹ (1. 中国人民武装警察部队上海市总队医院, 上海 201103; 2. 中国人民武装警察部队海南省总队医院, 海南海口 202763)

[摘要] **目的** 基于网络药理学预测和动物实验验证, 探讨沙棘治疗高脂血症的有效成分、潜在靶点及分子机制。**方法** 通过 TCMSP 数据库筛选沙棘活性成分, 利用 SwissTargetPrediction 获取成分靶点, 从 OMIM、GeneCards 和 DisGeNET 数据库收集高脂血症相关靶点, 取交集获得共同靶点。构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络, 进行 GO 和 KEGG 富集分析, 采用 AutoDock Vina 进行分子对接验证。通过高脂饮食诱导高脂血症小鼠模型, 灌胃给予沙棘提取物(1.2 g/kg)或阿托伐他汀(10 mg/kg)治疗 8 周, 检测血清总胆固醇(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), 炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-2(IL-2)及磷酸化蛋白激酶 B(p-AKT)、磷酸化丝裂原活化蛋白激酶 14(p-p38) 蛋白表达水平。**结果** 共筛选出 28 种有效成分, 对应 271 个潜在作用靶点, 其中 83 个为沙棘与高脂血症共同的关键靶点。网络分析显示, 沙棘治疗高脂血症的核心活性成分为槲皮素、14,15-二甲基- α -植物甾醇、山柰酚、角黄素及异鼠李素等, 核心靶点包括 AKT1、MAPK14、IL-1 β 及 TNF 等。GO 和 KEGG 富集分析显示, 沙棘可能通过脂质和动脉粥样硬化、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路等调控脂质代谢和炎症反应。分子对接表明核心成分与靶蛋白结合能均 ≤ -5 kcal/mol。动物实验中, 与模型组相比, 沙棘组 TC、TG、LDL 显著降低($P < 0.001$), HDL 显著升高($P < 0.001$), TNF- α 、IL-6、IL-2 显著下降($P < 0.05$ 、 $P < 0.01$ 或 $P < 0.001$), 肝脏 p-AKT 和 p-p38 蛋白磷酸化水平显著下调($P < 0.01$ 或 $P < 0.001$)。 **结论** 沙棘通过槲皮素、山柰酚等多成分协同作用于 AKT1、MAPK14 等靶点, 抑制 p38 和 AKT 磷酸化, 减轻炎症反应, 改善脂质代谢, 从而发挥抗高脂血症作用。

[关键词] 沙棘; 高脂血症; 网络药理学; 作用机制

[文章编号] 2097-2024(2026)00-0001-10 **[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202602018

Exploring the mechanism of Sea Buckthorn against hyperlipidemia based on network pharmacology and in vivo experiments

MI Li¹, CHEN Jianjun¹, WANG Luquan¹, JIANG Xiaoyue¹, LI Jingchao², HUA Guanchun¹ (1. Shanghai Corps Hospital of Chinese People's Armed Police, Shanghai 201103, China; 2. Hainan Corps Hospital of the Chinese People's Armed Police Force, Haikou 202763, China)

[Abstract] **Objective** To predict the active components, potential targets, and molecular mechanisms of sea buckthorn in the treatment of hyperlipidemia through network pharmacology, and to verify the findings via animal experiments. **Methods** Active ingredients of sea buckthorn were screened from the TCMSP database, and their corresponding targets were predicted using SwissTargetPrediction. Hyperlipidemia-related targets were retrieved from OMIM, GeneCards, and DisGeNET databases. Common targets between sea buckthorn and hyperlipidemia were identified. A protein-protein interaction (PPI) network was constructed, followed by GO functional enrichment and KEGG pathway enrichment analyses. Molecular docking was performed using AutoDock Vina. A high-fat diet-induced hyperlipidemic mouse model was established, and mice were treated with sea buckthorn extract (1.2 g/kg) or atorvastatin (10 mg/kg) by gavage for 8 weeks. Serum levels of total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), as well as inflammatory cytokines tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), and interleukin-2 (IL-2), and hepatic phosphorylated protein kinase B(p-AKT) and phosphorylated mitogen-activated protein kinase 14(p-p38) protein expression levels were measured. **Results** A total of 28 active components were identified, corresponding to 271 potential targets, of these, 83 were common targets shared by sea buckthorn and hyperlipidemia. Network analysis revealed that the key active ingredients of sea buckthorn against hyperlipidemia

[基金项目] 2022 年度上海市医疗卫生科研专项课题, 项目编号: CNKW2022Y

[作者简介] 米 丽, 硕士, 副主任药师, 研究方向: 临床药学、药事管理; 米丽, ; 陈建军为共同第一作者

[通信作者] 李敬超, 本科, 主管药师, 研究方向: 临床药学、药事管理, Email: ljcdhr@163.com; 花冠春硕士, 副主任医师, 研究方向: 医院管理、外科学, Email: huaguanchun@163.com

included quercetin, 14,15-dimethyl- α -phytosterol, kaempferol, canthaxanthin, and isorhamnetin. Key targets comprised AKT1, MAPK14, IL-1B, and TNF. GO and KEGG enrichment analyses indicated that sea buckthorn may regulate lipid metabolism and inflammatory responses through pathways such as lipid and atherosclerosis and the AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications. Molecular docking showed that binding energies for all key component-target pairs were below -5 kcal/mol. In animal experiments, compared with the model group, the sea buckthorn group showed significant reductions in TC, TG, and LDL-C ($P<0.001$), an increase in HDL-C ($P<0.001$), and decreased levels of TNF- α , IL-6, and IL-2 ($P<0.05$, $P<0.01$, or $P<0.001$). Hepatic p-AKT and p-p38 phosphorylation levels were also significantly downregulated ($P<0.01$ or $P<0.001$). **Conclusion** Sea buckthorn exerts anti-hyperlipidemic effects through synergistic actions of multiple components such as quercetin and kaempferol on targets including AKT1 and MAPK14, inhibiting p38 and AKT phosphorylation, alleviating inflammatory responses, and improving lipid metabolism.

[Key words] Sea buckthorn; hyperlipidemia; network pharmacology; mechanism of action

高脂血症是一种常见的以血液中总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平升高,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平下降为特征的代谢性疾病^[1]。高脂血症与多种慢性疾病如心血管疾病、糖尿病及脂肪肝等发病风险密切相关,近年来其发病率显著增长,导致全球人群的发病率和死亡率增加^[2-3]。高脂血症的病理机制复杂,与炎症反应与氧化应激密切相关,脂质代谢紊乱可通过激活 NF- κ B 通路促进 TNF- α 、IL-6 等促炎因子的释放,同时慢性炎症状态又可进一步加重胰岛素抵抗和脂质沉积^[4-5]。尽管高脂血症的治疗方法多样,如调整生活方式、药物治疗及手术干预等,但现有治疗方式存在疗效缓慢、副作用多及患者依从性差等问题^[6-9]。因此,开发更为有效的辅助治疗药物以提升血脂异常患者的整体疗效和生活质量,已成为亟待解决的课题。

近年来中医药的研究与应用被广泛关注,其具有多成分、多途径和多靶点的特性,且副作用少,在慢病领域的预防和治疗中发挥重要作用。大量证据表明某些天然化合物对高脂血症相关疾病具有治疗潜力,许多传统中药中的天然产品、水果和蔬菜可以通过多种途径调节脂质^[10-11]。沙棘属于胡颓子科,营养成分丰富,被广泛用于药品及保健食品,原产于中国且部分亚种仅在中国分布^[12]。从沙棘中提取的各种成分,例如果油、种子油及其叶部提取物等,已被证明具备抗氧化作用、抗糖尿病及降血脂等多种作用^[13-14]。近年来,沙棘在调节脂质代谢方面的研究取得了重要进展。临床研究表明,高胆固醇血症女性每日饮用沙棘汁 8 周后,LDL-C 水平显著降低、HDL-C 水平显著升高^[15];随机对照试验证实沙棘果泥对高胆固醇血症患者具有抗炎和降压作用^[16]。尽管沙棘的降血脂活性已被多项研究证实,但其药效物质基础及作用机制尚未被系统阐明,限制了其在临床的进一步应用。

本研究旨在通过网络药理学筛选和预测高脂血症治疗中沙棘活性成分的潜在靶点及信号通路,并通过高脂血症动物模型进一步的验证,以阐明沙棘治疗高脂血症的具体机制,为沙棘的进一步研究开发及高脂血症潜在治疗方法的挖掘奠定基础。

1 材料与方法

1.1 材料

高脂饲料(配方:60%基础饲料、20%猪油、10%蔗糖、5%蛋黄粉、5%胆固醇,购自小鼠优泰(北京)生物科技有限公司);沙棘饮片(批号:231121,宁夏康杨中药材科技有限公司);阿托伐他汀(批号:KC2H51164,齐鲁制药集团有限公司);苏木精染色试剂盒(批号:C0107)、油红 O 染色试剂盒(批号:C0157S)购自 Beyotime 公司;总胆固醇(TC)检测试剂盒(批号:BL1845A,兰杰科公司);甘油三酯(TG)检测试剂盒(批号:S0219S)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)检测试剂盒(批号:S0213M)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)检测试剂盒(批号:S0213M)购自碧云天公司;肿瘤坏死因子- α (TNF- α)检测试剂盒(批号:EK382HS)、白细胞介素-6(IL-6)检测试剂盒(批号:EK306)、白细胞介素-2(IL-2)检测试剂盒(批号:EK302)购自联科生物;蛋白激酶 B(AKT,批号:ab283852)、磷酸化蛋白激酶 B(p-AKT,批号:ab38449)、丝裂原活化蛋白激酶 14(p38,批号:ab170099)、磷酸化丝裂原活化蛋白激酶 14(p-p38,批号:ab4822)、 β -肌动蛋白(β -actin)抗体、辣根过氧化物酶标记山羊抗兔免疫球蛋白 G(HRP-goat anti-rabbit IgG)抗体(批号:ab150077)购自 Abcam 生物科技有限公司;ECL 化学发光液(批号:SQ201,Epizyme)。

1.2 仪器

SLX-1024X 离心机、PM-24 组织切片机、LG-FS8 数字切片扫描仪(Servicebio);酶标检测仪

(BioTek, Epoch); Chemray 240 全自动生化分析仪、Chemray 800 全自动生化分析仪(深圳雷杜生命科技); DK-8B 电热恒温水槽(精宏); 化学发光成像系统(Bio-Rad, ChemiDoc XRS+)。

1.3 沙棘活性成分的筛选和靶点的收集

基于中药系统药理学分析平台(TCMSP, <http://tcmsp.com/tcmssp.php>)筛选沙棘生物活性组分, 设定口服生物利用度(OB)>30%及类药性指数(DL)≥0.18 为标准, 通过 PubChem 数据库获取 SMILES 结构, 运用 Swiss ADME 平台进行药动学评估。依托 Uniprot 数据库将靶点映射至基因名, 使用 Cytoscape 3.9.1 软件构建“成分-靶点”网络并计算 degree 值, 识别关键活性成分。

1.4 高脂血症相关靶点的筛选

基于 OMIM(<https://omim.org/>)、GeneCards(<https://www.genecards.org/>)和 Disgenet(<https://www.disgenet.org/>)数据库系统检索高脂血症相关靶点, 经 VLOOKUP 函数交叉比对去除冗余后, 借助 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org/>)进行标准化验证。

1.5 绘制韦恩图

将沙棘活性成分靶点与高脂血症相关靶点导入 Venny 2.0.2 平台绘制韦恩图, 取两者交集获得共同靶点, 作为沙棘降血脂作用的潜在关键靶点。

1.6 成分-靶点网络构建与分析

通过整合筛选获得的药物与疾病共同作用靶点, 利用 STRING 数据库构建了限定于人类(Homo sapiens)的蛋白质互作网络(PPI), 所有参数均保持系统默认设置。随后, 采用 Cytoscape 3.9.1 软件平台中的“Network Analyzer”插件对该网络进行拓扑学特征分析, 最终生成了包含药物活性成分与关键靶点的相互作用网络图谱。

1.7 靶点通路富集分析与可视化研究

采用功能注释生物信息学分析平台 DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)对药物-疾病共同靶点进行系统分析。在限定物种为人源(homo sapiens)的条件下, 分别开展 GO 功能注释和 KEGG 通路富集研究, 以阐明其核心生物学过程与代谢调控网络。所得富集分析结果通过 Omicshare 在线平台(<http://www.omicshare.com/>)实现可视化呈现, 生成专业级气泡图。将提取到的沙棘活性成分、共同靶点以及 KEGG 信号通路的数据导入至 Cytoscape 3.9.1 软件中, 以构建一个包含沙棘成分、作用靶点及其相关信号通路的网络图。

1.8 分子对接验证

为进一步探究沙棘潜在活性成分与核心靶点

蛋白的结合亲和力的强弱, 从构建的“活性成分-靶点-疾病”网络中筛选沙棘潜在活性成分作为小分子配体, 以 STRING 平台筛选出的核心靶点作为蛋白受体, 选取排名靠前的活性成分及靶点进行分子对接验证。首先从 PubChem 网站里下载核心活性成分结构。其次, 从 Uniprot 数据库(<https://www.uniprot.org/>)及 PDB 数据库(<https://www.rcsb.org/>)获取靶点蛋白的晶体结构。分别使用 Chem3D 22.0.0 及 PyMOL 3.0.3 软件对成分结构及蛋白结构进行预处理。对接过程采用 AutoDock Vina 1.5.6 软件进行, 复合物构象可视化通过 PyMOL 3.0.3 进行。

1.9 实验动物与分组

选取 27 只 SPF 级雄性 C57BL/6 小鼠, 体重 20 g, 购自杭州子源实验动物科技有限公司, 适应性饲养 1 周(温度 22~25℃, 相对湿度 50%~60%, 12 h 昼夜周期)。本动物实验已获浙江省实验动物中心实验动物福利伦理委员会批准(批准号: ZJCLA-IACUC-N20260406021B)。其中 21 只小鼠高脂饲料喂养 12 周建立高脂血症模型, 随机抽取 3 只小鼠处死, 肝组织 HE 染色示肝细胞脂肪变性(≥50% 肝细胞可见脂滴)伴轻度炎症浸润提示造模成功。将造模成功小鼠随机分为模型组、他汀组及沙棘组, 每组 6 只, 另外预留 6 只未造模小鼠作为空白组。每组小鼠均通过灌胃给药, 共 8 周, 其中他汀组每天给药阿托伐他汀 10 mg/kg^[17]; 沙棘组根据《中国药典》2020 年版一部规定的沙棘成人临床日用量 3~10 g/d(取中间剂量 6 g/d), 按体表面积法估算小鼠等效剂量(成人标准体重取 60 kg), 每天给药 1.2 g/kg^[18]; 空白组和模型组均使用等体积生理盐水。

1.10 油红染色

小鼠肝脏用 4% 多聚甲醛固定 24 小时, 冰冻切片后用 60% 异丙醇润洗, 现配油红 O 工作液并在 37℃ 及避光条件下染色 15 min, 再用 60% 异丙醇快速分化至背景无色, 水洗后用苏木精复染核, 再用流水蓝化, 最后甘油明胶水性封片, 在显微镜下观察脂滴。

1.11 TNF-α、IL-6 和 IL-2 蛋白血清含量的测量

从小鼠眼眶取血, 室温下放置 2 小时后, 在 4℃ 下, 3000 r/min, 离心 10 min, 取上清液保存在 -80℃ 的冰箱中备用, 根据 ELISA 检测试剂盒说明书分别检测 TNF-α、IL-6 和 IL-2。

1.12 蛋白印迹法定量肝组织中蛋白水平

取肝组织 0.2 g, 加入 2 ml RIPA 裂解液(含

1% 蛋白酶抑制剂和 1% 磷酸酶抑制剂), 冰上匀浆, 4℃、12000 r/min 离心 30 min, 收集上清液。BCA 法测定蛋白浓度。将蛋白样本与 5×SDS 上样缓冲液按 4 : 1 比例混合, 100℃ 煮沸 5 分钟变性, 冰上冷却备用。制备 10% SDS-PAGE 凝胶, 每孔加入 30 μg 蛋白样本, 80V 恒压电泳 30 min, 随后 120 V 恒压电泳 90 min。电泳结束后, 250 mA 恒流转印蛋白至 PVDF 膜 60 min。转印后, 将 PVDF 膜置于 5% 脱脂牛奶封闭液中, 室温摇床封闭 2 h。加入一抗 (AKT、p-AKT、p38、p-p38 抗体、β-actin, 1 : 2000), 4℃ 摇床孵育过夜。TBST 洗涤 3 次, 每次 10 min, 加入 HRP 标记的二抗 (1 : 5000), 室温摇床孵育 1 h, TBST 洗涤后, 加入 ECL 化学发光液, 采用化学发光成像系统收集蛋白条带图像。

1.13 统计分析

统计分析使用 SPSS 软件版本 20.0 进行。除非另有说明, 所有数据均以均值±均值标准误 (SEM) 形式呈现。组间比较用单因素方差分析, 以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 沙棘有效成分预测和相关靶点的筛选结果

通过 TCMSP 数据库系统初步筛选出沙棘 33 种潜在活性化学成分, 最终确定 28 种具有明确作用靶点的活性成分, 其化学结构类型包括黄酮类化合物、萜类衍生物及甾体类物质等 (表 1)。进一步利用 Swiss Target Prediction 生物信息学平台进行预测分析, 共获得 271 个与沙棘活性成分相关的潜在作用靶点。

2.2 高脂血症靶点筛选结果

利用 DisGeNET、GeneCards 及 OMIM 三大数据库检索高脂血症相关致病基因。其中, DisGeNET 与 GeneCards 分别以其中位数评分为阈值 (DisGeNET ≥ 0.02 , GeneCards >0.959) 筛选高关联基因; OMIM 收录条目因经实验验证, 全部纳入。合并三库候选基因并去除重复后, 共获得高脂血症相关靶点 700 个。

2.3 沙棘治疗高脂血症潜在靶点及 PPI 网络

将沙棘中的活性成分靶点与疾病相关靶点导入 Venny2.1 平台, 获得两者交集靶点 83 个, 即为沙棘治疗高脂血症的潜在作用靶点 (图 1)。将潜在靶点导入到 STRING 数据库中 (<https://string-db.org/>), 构建蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络图 (图 2)。以 degree 值大于等于所有节点 degree 均值为筛选标准^[19], 从 PPI 网络中筛选出 19 个关键靶点, 构建

表 1 沙棘活性成分表

编号	成分	活性成分	OB(%)	DL
1	MOL001004	天竺葵素	37.99	0.21
2	MOL010212	14 甲基- α -谷甾醇	43.49	0.78
3	MOL010227	角黄素	41.59	0.56
4	MOL010228	类胡萝卜素	40.76	0.55
5	MOL010230	ST5330591	48.08	0.84
6	MOL010234	δ -胡萝卜素	31.8	0.55
7	MOL010240	麦角甾-7-en-3- β -醇	38.76	0.83
8	MOL010241	麦角甾醇	35.41	0.71
9	MOL001979	隐甾醇	42.12	0.75
10	MOL010283	ZINC03831331	47.6	0.65
11	MOL001420	β -植物甾醇	38	0.76
12	MOL001494	亚油酸乙酯	42	0.19
13	MOL001510	22, 23-二氢菜籽甾醇	37.58	0.71
14	MOL002268	大黄酸	47.07	0.28
15	MOL002588	齿孔醇	42.37	0.77
16	MOL002773	β -胡萝卜素	37.18	0.58
17	MOL000354	异鼠李素	49.6	0.31
18	MOL000358	β -谷甾醇	36.91	0.75
19	MOL000359	谷甾醇	36.91	0.75
20	MOL000422	山柰酚	41.88	0.24
21	MOL000433	叶酸	68.96	0.71
22	MOL000449	豆甾醇	43.83	0.76
23	MOL000492	(+)-儿茶素	54.83	0.24
24	MOL005100	橙皮素	47.74	0.27
25	MOL010211	14, 15-二甲基- α -植物甾醇	43.14	0.78
26	MOL000073	(+)-表儿茶素	48.96	0.24
27	MOL000953	胆甾醇	37.87	0.68
28	MOL000098	槲皮素	46.43	0.28

核心 PPI 子网络图 (图 3), 度值排名前 4 的核心靶点分别是 AKT1、MAPK14、IL-1 β 及 TNF。

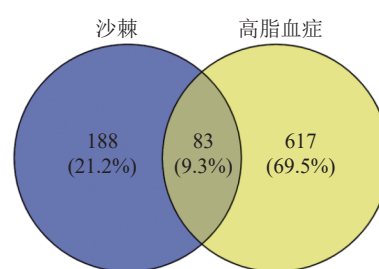
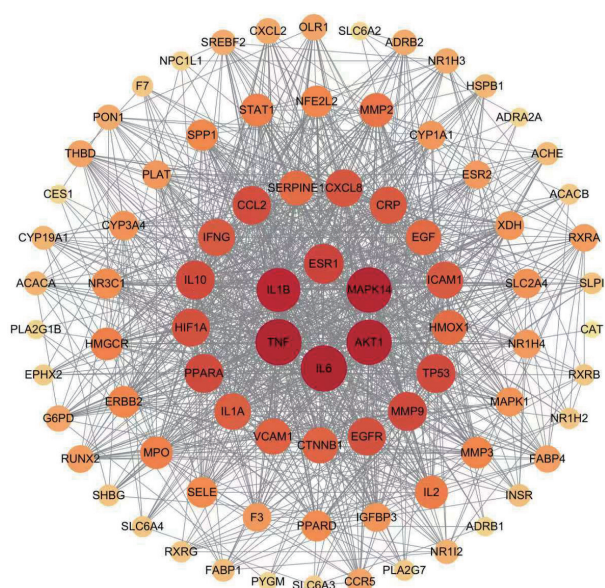


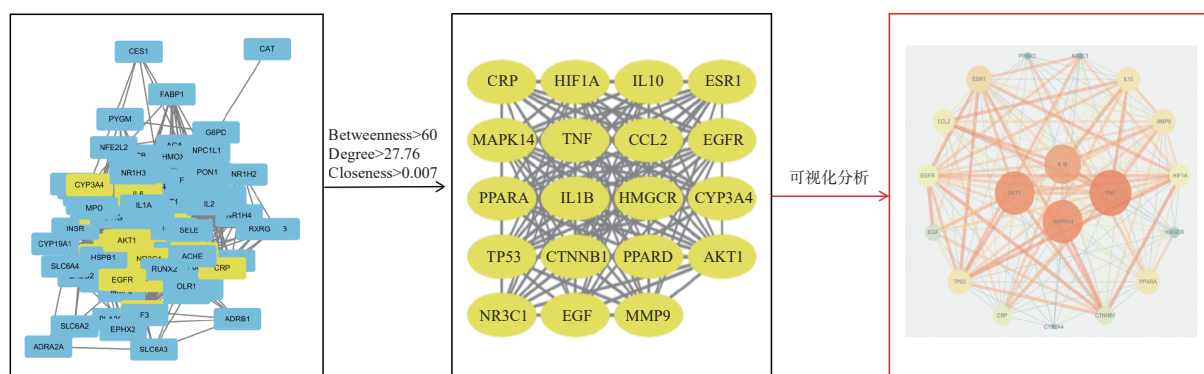
图 1 沙棘与高脂血症靶点交集韦恩图

2.4 靶点通路富集分析

基于 DAVID 数据库对 83 个交集靶点的 GO 功能富集分析, 共获得 518 条显著记录, 其中生物过程 (BP) 388 条, 细胞组成 (CC) 40 条, 分子功能 (MF) 90 条。以 $P<0.05$ 为显著性阈值, 分别选取 GO 各分类 (生物过程 BP、细胞组成 CC、分子功能 MF) 中富集最显著的前 10 个条目 (图 4) 和 KEGG 通路中富集最显著的前 20 条通路进行展示。富集到的靶点主要涉及 BP 中的转录的正向调控 (含 RNA 聚合酶 II 启动子及基因表达调控)、对



脂多糖刺激的细胞响应及炎症反应等;在 CC 方面,靶点主要富集在细胞外空间、细胞外部区域及细胞外泌体等;在 MF 方面,靶点主要涉及相同蛋白质间的相互作用以及作为转录因子活性的一部分与锌离子结合的能力上。



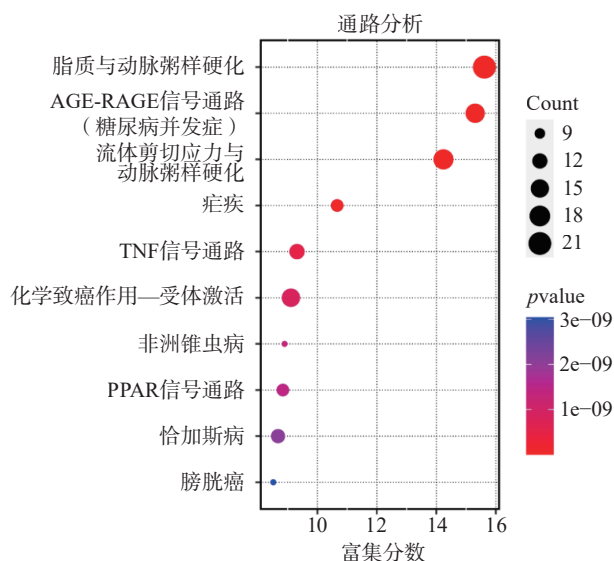


图 5 KEGG 通路富集分析气泡图

圆形节点则标识了与治疗目标相关的靶点。由图可知, SJ1(槲皮素)、SJ20(14,15-二甲基- α -植物甾醇)、SJ6(山柰酚)、SJ22(角黄素)、SJ3(异鼠李素)可能为沙棘对抗高脂血症的过程的关键成分。

2.6 分子对接实验验证

为了验证核心成分与靶点蛋白之间的相互作用, 本研究运用 AutoDock Vina 1.5.6 软件进行了分子对接: 将筛选出的排名前五的关键活性成分(槲皮素、14,15-二甲基- α -植物甾醇、山柰酚、角黄素、异鼠李素)分别与 4 个核心靶点蛋白 AKT1(PDB ID: 1H10)、MAPK14(PDB ID: 1A9U)、IL-1 β (PDB ID: 1HIB)及 TNF(PDB ID: 4ZCH)之间的亲和力进行评估, 将得出的结合能作热图分析(图 7), 结合能

越低表明活性成分越容易与受体结合。根据结果得出, 槲皮素、14,15-二甲基- α -植物甾醇、山柰酚、角黄素、异鼠李素与 AKT1、MAPK14、IL-1 β 及 TNF 靶点的结合能均低于 -5 kcal/mol, 提示关键成分与靶点之间有良好的亲和力, 可能为沙棘治疗高脂血症的机制之一。将结合能最低的 4 个构象进行可视化展示(图 8)。

2.7 沙棘对高脂血症小鼠肝脏病理的影响

空白组仅偶见散在细小红色脂滴, 直径较小, 分布稀疏, 无明显融合。模型组红色区域最多, 脂滴直径大小不等, 大量融合成“葡萄串”或片状。他汀组与沙棘组相比于模型组, 红色区域明显减少, 脂滴以小颗粒为主, 偶见中等大小空泡, 分布较为分散(图 9)。

2.8 沙棘对高脂血症小鼠血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-2 水平的影响

小鼠血清中 TNF- α 、IL-6 和 IL-2 的含量发生了显著变化(图 10)。与空白组相比, 模型组的 3 种炎症因子含量明显增加 ($P < 0.001$)。与模型组相比, 他汀组与沙棘组对 3 种炎症因子均有抑制作用, 其中, 沙棘组对 IL-6 的降低最为显著 ($P < 0.001$)。他汀组与沙棘组之间有无比较?

2.9 沙棘对高脂血症小鼠血清 TC、TG、LDL、HDL 含量的影响

ELISA 结果显示高脂血症小鼠的 TC、TG、LDL、HDL 含量均发生了显著变化(图 11)。与空白组相比, 模型组的 TC、TG、LDL 含量明显增加 ($P < 0.001$), HDL 含量明显降低, 表明造模成功; 与

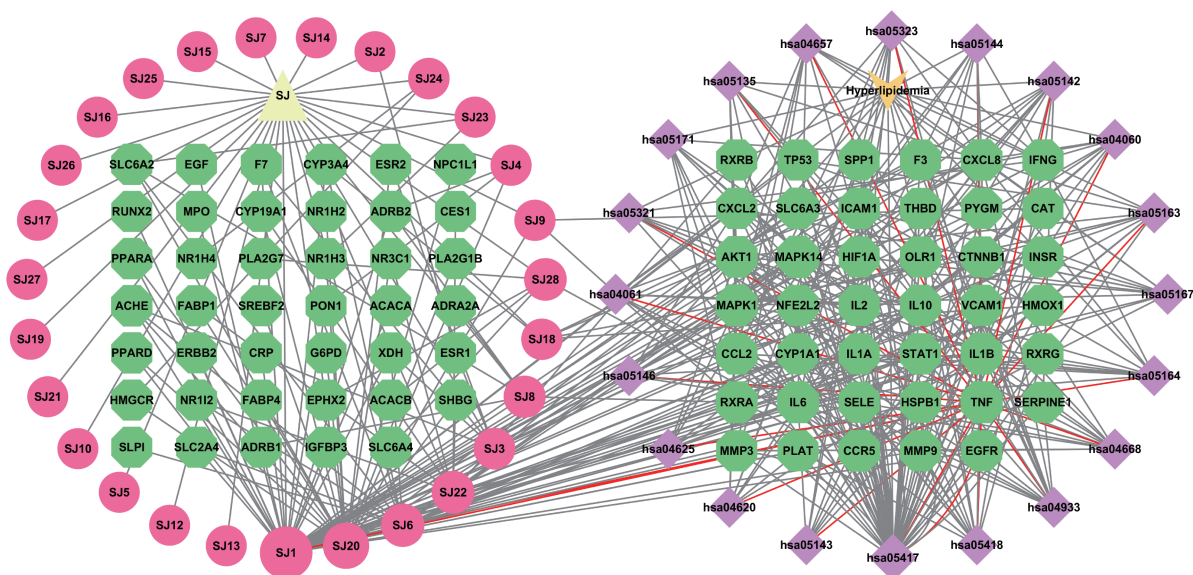


图 6 成分-靶点-信号通路网络
SJ 为沙棘

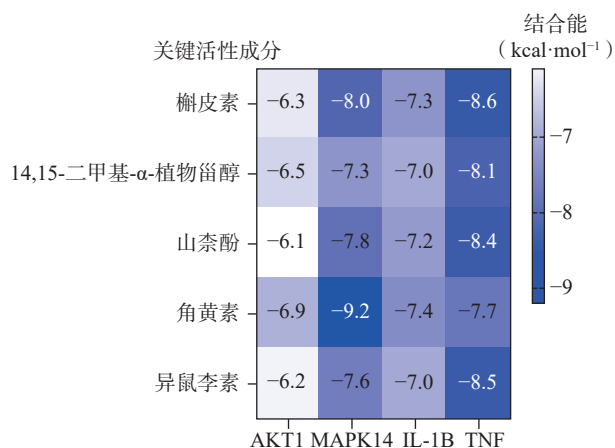


图 7 活性成分与关键靶点分子对接结果热图 (kcal/mol)

模型组相比,他汀组与沙棘组效果类似,TC、TG、LDL、HDL 含量均有显著改善($P<0.001$)。

2.10 沙棘对高脂血症小鼠肝脏组织中 p38、p-p38、AKT、p-AKT 蛋白水平的影响

蛋白印迹法检测高脂血症小鼠肝脏组织中 p38、p-p38、AKT 及 p-AKT 的蛋白表达。对于 p-p38 及 p-AKT 磷酸化水平,与空白组相比,模型组的表达量显著升高,他汀组与沙棘组较模型组均有明显的下降。网络药理学分析显示,MAPK14 (p38α)及 AKT 在高脂血症的进展中起重要作用,蛋白印迹法结果进一步证实沙棘能显著降低 p-AKT 及 p-p38 水平(图 12)。

3 讨论

近年来,随着饮食结构的改变及高热量食物摄入量的增加,血脂异常成为备受关注的全球重大健

康问题^[20]。高脂血症病因复杂,可能与环境和遗传两大因素有关,传统的降脂药物如他汀类药物不仅会带来显著副作用,也难以应对其复杂的发病机制。沙棘为中国常用藏、蒙等少数民族习用药材,药用历史悠久,以沙棘为君药的组方被高频率使用^[21-22]。本研究结合网络药理学和动物实验,探讨沙棘在高脂血症治疗中的作用机制,为支持沙棘在高脂血症中的进一步应用提供了更多证据。结果显示,沙棘治疗高脂血症具有多成分、多靶点和多通路的特征,能显著降低高脂血症导致的肝损伤、调节脂质代谢,降低炎症因子水平,体现了中药整体调节的优势。

通过成分-靶点-信号通路网络分析,在沙棘的 28 种具有明确作用靶点的活性成分中,槲皮素、14,15-二甲基-α-植物甾醇、山柰酚、角黄素、异鼠李素是抑制高脂血症的关键活性成分。研究表明槲皮素具有抗氧化、抗炎和降血脂等在内的广泛药理特性,一方面通过抑制 ACC、FASN 和 SREBP-1c 等脂质生成蛋白并激活 PPARα 和 CPT1A 等 β-氧化通路改善脂质代谢,另一方面通过下调 Nrf2 和 HO-1 表达并上调 SOD 和 GPX1 表达,增强抗氧化能力^[23-25]。此外,槲皮素还可阻断 IκBα 和 NF-κB 磷酸化实现抗炎效果,依赖 IκB 激酶催化的 NF-κB 经典信号通路通常由大量促炎因子如 IL-1β 及 TNF-α 触发,从而导致炎症反应,最终表达多种细胞因子、趋化因子、黏附分子和促炎蛋白酶^[26]。本研究检测了多种炎症因子的分泌情况,与模型组相比,沙棘治疗后 TNF-α、IL-6 和 IL-2 均有

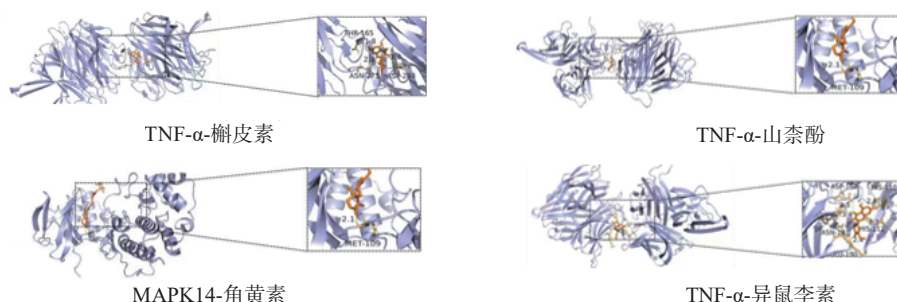


图 8 活性成分与关键靶点的分子对接示意图

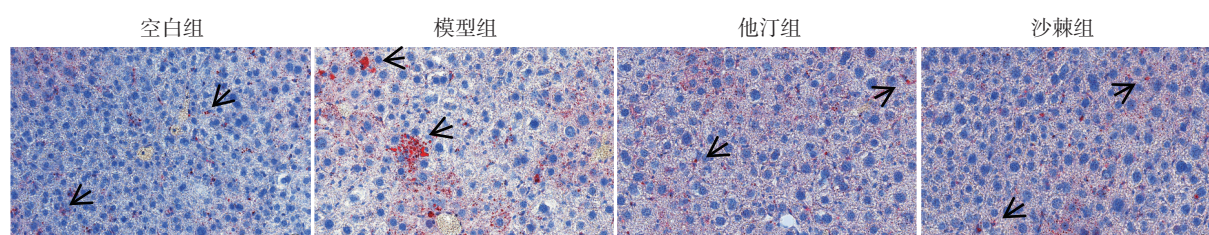


图 9 各干预措施对高脂血症小鼠肝脏病理的影响 (HE, ×40)

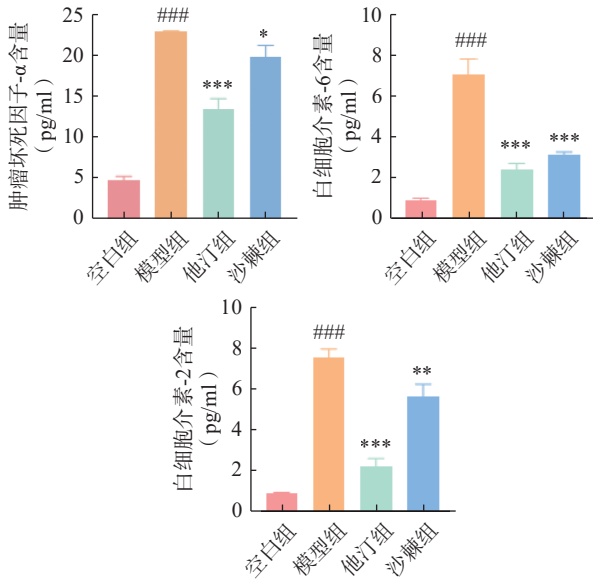


图 10 各干预措施对高脂血症小鼠血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-2 水平的影响

$P<0.001$, 与空白组比较; * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ 与模型组比较, $n=?$

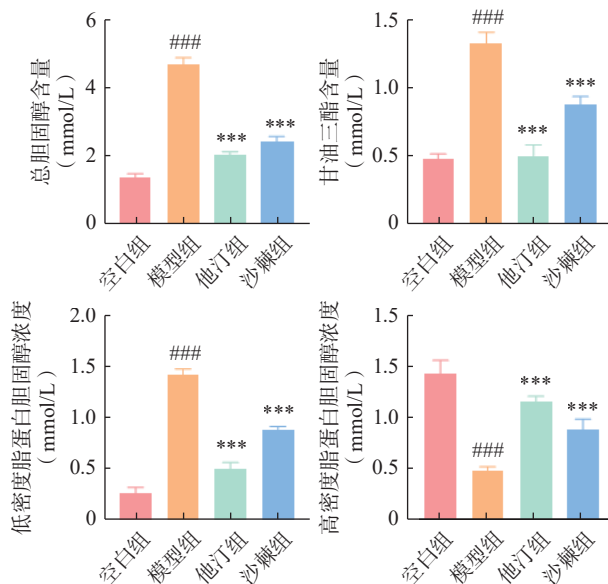


图 11 各干预措施对高脂血症小鼠血清 TC、TG、LDL、HDL 含量的影响

$P<0.001$, 与空白组比较; *** $P<0.001$, 与模型组比较

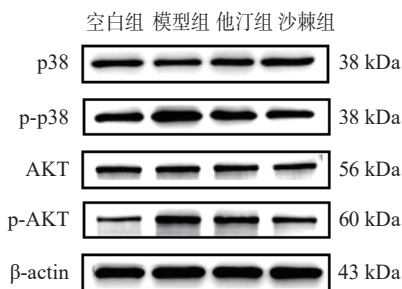
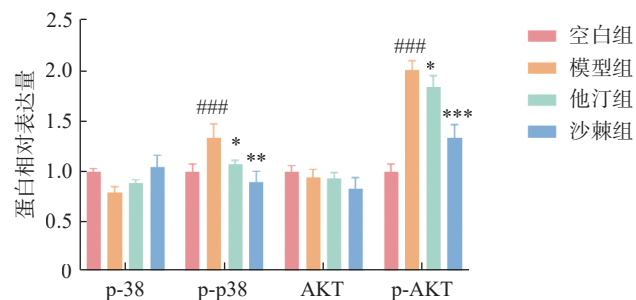


图 12 各干预措施对小鼠肝脏组织中 p38、p-p38、AKT、p-AKT 蛋白水平的影响

$P<0.001$, 与正常组比较; * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$, 与模型组比较



显著降低。异鼠李素作为槲皮素的甲基化衍生物,与槲皮素具有类似的降脂、抗氧化和抗炎作用,且已有研究报道二者在抗氧化方面存在协同增效作用^[27-28]。山柰酚通过调控 NF- κ B、Nrf2 及内质网应激等多条信号转导通路,对肥胖症、非酒精性脂肪性肝病及动脉粥样硬化等多种代谢性疾病治疗效果显著。角黄素是一种类胡萝卜素,能调节促氧化与抗氧化的平衡,抑制胆固醇引起的氧化应激,并影响抗氧化系统和胆固醇代谢^[29]。此外,角黄素作为脂溶性类胡萝卜素,与黄酮类化合物存在双向的相互促进关系。一方面,类胡萝卜素作为脂溶性成分,可能通过参与混合胶束的形成,改善黄酮类化合物的肠道吸收;另一方面,黄酮类化合物可通过调节 SR-BI 和 NPC1L1 等转运蛋白的表达,促进类胡萝卜素的细胞摄取,进一步增强其体内药效。这种亲水性与亲脂性成分的共存,体现了中药整体调节的优势。关于 14,15-二甲基- α -植物甾醇的研究较少,其用于治疗高脂血症的潜力有待探究。本研究中,沙棘提取物同时富集了这些成分,其整体降脂效果可能源于此类“多成分、多靶点”的协同机制。

基于 PPI 分析得出 4 个最关键的靶点,包括 AKT1、MAPK14、IL-1 β 及 TNF。炎症性疾病患者 P-AKT 显著升高,从而增加炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 的表达^[30]。IL-1 β 与 TNF- α 均是炎症反应的关键介质。在外周组织中, TNF 过度产生和分泌时,可能会导致脂肪细胞和肝细胞的脂质代谢异常、胰岛素抵抗和代谢功能障碍^[31]。本研究发现高脂血症小鼠肝脏 p-AKT 的磷酸化水平明显提升,在沙棘治疗后显著下降,而 TNF- α 在内的多种炎症因子呈现相同的趋势,其内在联系有待进一步确认。IL-1 β 可以刺激 MAPK、JNK 及 NF κ B 通路,导致下游产生炎症介质以及一系列生理反应,包括增加组织血管生成,脂肪生成或脂肪细胞中脂质代谢的改变^[32-34]。本研究中,沙棘治疗后 p-p38 水平

显著下降,可能一定程度与炎症反应的减弱及脂质代谢的改善相关。p38 与 AKT 之间存在复杂的反馈调控关系,即抑制 p38 可降低 AKT 的活性。本研究中,沙棘干预后 p-p38 与 p-AKT 均呈下降趋势,提示沙棘可能通过抑制 p38 活性,进而影响了 AKT 的磷酸化水平^[35]。此外,分子对接结果显示,筛选出的核心化学成分与关键靶点结合能均 ≤ -5 kcal/mol,具有良好的结合潜能。因此,中药的多靶点干预是对信号网络稳态的精细调整,充分体现了其优势。

GO 功能富集分析显示,沙棘治疗高脂血症主要涉及转录和基因表达的正调控、细胞对脂多糖的反应及炎症反应等生物过程。KEGG 通路富集分析揭示了药物主要成分与高脂血症相关的多个信号通路之间的联系,最相关通路包括脂质与动脉粥样硬化、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号途径及流体剪切应力与动脉粥样硬化等。动脉粥样硬化与血脂异常密切相关,其病理本质在于脂质代谢紊乱引发的系统性损伤^[36-37]。本研究证明沙棘治疗后,高脂血症小鼠的 TC、TG、LDL、HDL 均有显著改善,这表明沙棘在代谢源头层面即可有效调控血脂水平,降低后续血管病变的初始动力。此外,炎症通路参与动脉粥样硬化病灶发展的每一个环节^[38]。IL-1 β 及 IL-6 属于炎症通路的关键细胞因子,也在本研究的网络药理学分析中属于沙棘治疗高脂血症的关键靶点。本研究动物实验的结果证明了沙棘减少高脂血症小鼠多种炎症因子的分泌,因此沙棘也可降低炎症相关动脉粥样硬化的患病风险。AGE 过度产生可通过与血浆脂蛋白发生反应,进而诱发血脂紊乱。此外,AGE 及其与 RAGE 的相互作用具有致动脉粥样作用,AGE-RAGE 应激的增加会提升动脉粥样引发因子的表达和产生,比如核因子 κ B、细胞因子及生长因子^[39]。与 AGE-RAGE 信号途径一样,流体剪切力通路也反映了高脂血症引发的微环境改变。低流体剪切力通过上调 CHOP 和 GRP78 蛋白表达,诱导内质网应激,从而导致颈动脉斑块不稳定^[40]。因此,通路分析结果不仅验证了沙棘对血脂的直接调控作用,更揭示了其在干预由高脂血症所继发的炎症应激、糖基化终产物蓄积及血流动力学紊乱中的多靶点优势,体现了沙棘通过改善上游代谢紊乱进而阻断下游心血管事件发生的整体调节特点。

综上所述,本研究通过网络药理学与体内实验相结合的策略,初步揭示了沙棘抗高脂血症的“多成分-多靶点”协同作用特征,明确了其潜在核心靶

点及主要富集通路。然而,当前关键靶点的验证主要基于表达相关性分析,尚不足以建立确切的因果调控关系。后续研究将进一步借助基因干预手段,在细胞及动物水平上系统验证关键靶点的功能角色,以明确其介导沙棘药效的分子机制,为沙棘在临床高脂血症防治中的应用提供更坚实的实验依据。

【参考文献】

- [1] ZHAO H W, WANG Y, LI Y Q, et al. Research advances in current drugs targeting hyperlipidemia(Review)[J]. *Mol Med Rep*, 2025, 32(4): 1-17.
- [2] GILES L A. Hyperlipidemia prevention and management utilizing lifestyle changes[J]. *J Midwifery Womens Health*, 2024, 69(3): 361-369.
- [3] CHENG D Y, ZHANG M, ZHENG Y Z, et al. α -Ketoglutarate prevents hyperlipidemia-induced fatty liver mitochondrial dysfunction and oxidative stress by activating the AMPK-pgc-1 α /Nrf2 pathway[J]. *Redox Biol*, 2024, 74: 103230.
- [4] LI L, GUO Z, ZHAO Y, et al. The impact of oxidative stress on abnormal lipid metabolism-mediated disease development. *Arch Biochem Biophys*, 2025, 766: 110348.
- [5] Murphy JM, Jeong K, Tran DTK, et al. Nuclear FAK in endothelium: An intrinsic inhibitor of NF- κ B activation in atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2023, 379: 117189.
- [6] SINGH I P, AHMAD F, GORE D D, et al. Therapeutic potential of seabuckthorn: a patent review(2000-2018)[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2019, 29(9): 733-744.
- [7] 薛延团, 张晓凤, 张育浩, 等. 沙棘甾醇降血脂作用评价[J]. *中国食品添加剂*, 2019, 30(7): 129-137.
- [8] 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.
- [9] IYANDA A, ADELEKE R, BOAKYE K, et al. Hyperlipidemia risk factors among middle-aged population in the United States[J]. *J Prev Interv Community*, 2025, 53(3): 489-512.
- [10] NEI Y, ZHANG M, HUANG Y. W. Research Progress on Natural Compounds Inhibiting HMG-CoA Reductase for Improving Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases[J]. *J. Food Saf. Qual*, 2021, 12: 7333-7341.
- [11] CESARONE M R, HU S, BELCARO G, et al. Borderline hyperlipidemia: preventive supplementation with berberine phospholipids to prevent early atherosclerosis evolution[J]. *Minerva Med*, 2025, 116(4): 285-291.
- [12] JAŚNIEWSKA A, DIOKWSZ A. Wide spectrum of active compounds in sea buckthorn(*Hippophae rhamnoides*) for disease prevention and food production[J]. *Antioxidants*, 2021, 10(8): 1279.
- [13] CRISTE A, URCAN A C, BUNEA A, et al. Phytochemical composition and biological activity of berries and leaves from four Romanian Sea buckthorn(*Hippophae rhamnoides* L.) varieties[J]. *Molecules*, 2020, 25(5): 1170.
- [14] LI J, GUO J H, YUEN M, et al. The comparative effects of ω -7 fatty acid-rich sea buckthorn oil and ω -3 fatty acid-rich DHA algal oil on improving high-fat diet-induced hyperlipidemia[J].

- [Food Funct](#), 2025, 16(4): 1241-1253.
- [15] KOPČEKOVÁ J, MRÁZOVÁ J, FATRCOVÁ-ŠRAMKOVÁ K, et al. Benefits of sea buckthorn juice consumption in women of productive age with hypercholesterolemia[J]. [Rocz Panstw Zakl Hig](#), 2023, 74(2): 187-193.
- [16] ZHOU F F, ZHANG J, ZHAO A, et al. Effects of sea buckthorn puree on risk factors of cardiovascular disease in hypercholesterolemia population: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. [Anim Biotechnol](#), 2022, 33(5): 955-963.
- [17] SHAIMAA S ABDULLAH*, AHMED R ABU RAGHIF. Effect of Apremilast in Experimentally Induced Hyperlipidemic Mice[J]. [J Carcinog](#), 2023, 22(1): 20-27.
- [18] NAIR A, JACOB S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human[J]. [J Basic Clin Pharma](#), 2016, 7(2): 27.
- [19] Kirkley A. Identifying hubs in directed networks. [Phys Rev E](#). 2024 Mar;109(3-1): 034310.
- [20] ZHI D D, HE X Y, YANG L F, et al. Royal jelly acid alleviates diet-induced hyperlipidemia through regulation of oxidative stress and tryptophan metabolism[J]. [Eur J Pharmacol](#), 2025, 998: 177500.
- [21] 施春桥, 林娅宁, 俞佳, 等. 基于 CiteSpace 知识图谱的沙棘研究热点与趋势可视化分析 [J]. [中药与临床](#), 2025, 16(6): 51-57.
- [22] 王庆芬, 陈根光, 黄丽珊, 等. 基于网络药理学探讨黄芩治疗痤疮活性成分及作用机制 [J]. [解放军药学报](#), 2024, 37(1): 19-24.
- [23] KATSAROS I, SOTIROPOULOU M, VAILAS M, et al. Quercetin's potential in MASLD: investigating the role of autophagy and key molecular pathways in liver steatosis and inflammation[J]. [Nutrients](#), 2024, 16(22): 3789.
- [24] CHIANG M C, TSAI T Y, WANG C J. The potential benefits of quercetin for brain health: a review of anti-inflammatory and neuroprotective mechanisms[J]. [Int J Mol Sci](#), 2023, 24(7): 6328.
- [25] JIANG L, YI R, CHEN H, et al. Quercetin alleviates metabolic-associated fatty liver disease by tuning hepatic lipid metabolism, oxidative stress and inflammation[J]. [Anim Biotechnol](#), 2025, 36: 2442351.
- [26] MAJDALAWIEH A, RO H S. Regulation of IkappaBalpha function and NF-kappaB signaling: AEBP1 is a novel proinflammatory mediator in macrophages[J]. [Mediators Inflamm](#), 2010, 2010: 823821.
- [27] GUNGOR H, EKICI M, ATES M B. Lipid-lowering, anti-inflammatory, and hepatoprotective effects of isorhamnetin on acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice[J]. [Drug Chem Toxicol](#), 2023, 46(3): 566-574.
- [28] NAKSURIYA O, DAOWTAK K, TIMA S, et al. Hydrolyzed flavonoids from *Cyrtosperma johnstonii* with superior antioxidant, antiproliferative, and anti-inflammatory potential for cancer prevention[J]. [Molecules](#), 2022, 27(10): 3226.
- [29] GAUR V, BERA S. Microbial canthaxanthin: an orange-red keto carotenoid with potential pharmaceutical applications[J]. [BioTechnologia](#), 2023, 104(3): 315-328.
- [30] LI S, WANG Y, ZHAO C, et al. Akt inhibitor deguelin aggravates inflammation and fibrosis in myocarditis[J]. [Iran J Basic Med Sci](#), 2019, 22(11): 1275-1282.
- [31] LO C H, ZENG J L. TNF as a mediator of metabolic inflammation and body-brain interaction in obesity-driven neuroinflammation and neurodegeneration[J]. [Ageing Res Rev](#), 2025, 112: 102891.
- [32] LOPEZ-CASTEJON G, BROUGH D. Understanding the mechanism of IL-1 β secretion[J]. [Cytokine Growth Factor Rev](#), 2011, 22(4): 189-195.
- [33] HARDAWAY A L, PODGORSKI I. IL-1 β , rage and Fabp4: targeting the dynamic trio in metabolic inflammation and related pathologies[J]. [Future Med Chem](#), 2013, 5(10): 1089-1108.
- [34] YANG C N, FU J X, ZHENG F S, et al. Aconitine promotes ROS-activated P38/MAPK/Nrf2 pathway to inhibit autophagy and promote myocardial injury[J]. [J Cardiothorac Surg](#), 2024, 19(1): 665.
- [35] KINNUNEN P C, LUKER G D, LUKER K E, et al. Computational modeling implicates protein scaffolding in p38 regulation of Akt[J]. [J Theor Biol](#), 2022, 555: 111294.
- [36] AJOOLABADY A, PRATICO D, LIN L, et al. Inflammation in atherosclerosis: pathophysiology and mechanisms[J]. [Cell Death Dis](#), 2024, 15(11): 817.
- [37] WAZIR M, OLANREWAJU O A, YAHYA M, et al. Lipid disorders and cardiovascular risk: a comprehensive analysis of current perspectives[J]. [Cureus](#), 2023, 15(12): e51395.
- [38] LIBBY P, SOEHNLEIN O. Inflammation in atherosclerosis: Lessons and therapeutic implications[J]. [Immunity](#), 2025, 58(10): 2383-2401.
- [39] PRASAD K, KHAN A S, BHANUMATHY K K. Does AGE-RAGE stress play a role in the development of coronary artery disease in obesity?[J]. [Int J Angiol](#), 2022, 31(1): 1-9.
- [40] CHEN D, WANG L D, JIANG T, et al. Flow shear force destabilizes carotid plaques by affecting CHOP and GRP78 proteins[J]. [J Stroke Cerebrovasc Dis](#), 2024, 33(9): 107851.
- [收稿日期] 2026-02-26 [修回日期] 2026-07-02
[本文编辑] 陈盛新