

多组学联合解析桂枝汤调节脂质代谢表征辛温效应的分子机制



宋海津¹, 宋琦², 窦宝凯², 张焕焕¹, 霍海如², 隋峰²

1. 黑龙江中医药大学基础医学院 (哈尔滨 150040)

2. 中国中医科学院中药研究所 (北京 100700)

【摘要】目的 探索桂枝汤调节肝脏脂质代谢表征辛温效应的分子机制, 为桂枝汤的性效机制提供新的数据支撑, 也为其临床合理有效防治相关病证提供实验基础。**方法** 药效学研究将 20 只 SPF 小鼠随机分为对照组和桂枝汤组 [9.84 g/(kg·d)], 每组 10 只。连续给药 4 d 后通过冷热板行为学实验分析小鼠的寒热趋向性, 评估桂枝汤对机体能量代谢状态和体温调节的干预作用。多组学研究将 6 只 SPF 小鼠随机分为对照组和桂枝汤组, 每组 3 只。给药结束后借助超高效液相色谱-串联质谱联用技术全面检测小鼠肝脏中的脂质代谢物, 筛选差异代谢物, 确定代谢关联通路; 同时提取小鼠肝脏组织中的 RNA, 进行转录组测序与文库构建, 进而筛选差异表达基因并开展富集分析, 利用 STRING 平台构建蛋白质-蛋白质相互作用网络以确定核心靶点及通路; 对转录组和脂质组数据进行联合分析, 构建互作效应网络, 明确参与桂枝汤调节脂质代谢的关键通路及相关靶点。**结果** 行为学检测结果显示, 从给药后第 1 天开始至第 4 天, 桂枝汤组小鼠显著趋向低温区域 ($P < 0.05$); 脂质组学共检测到 45 种差异脂质代谢物, 核心代谢物包括甘油三酯、磷脂酰胆碱、甘油二酯等, 鞘脂代谢、甘油酯代谢、亚油酸代谢、醚脂代谢等通路。转录组学共筛选出 62 个显著上调基因, 52 个显著下调基因 ($P < 0.05$)。多组学联合分析发现, *Fmo3*、*CYP2g1*、*CYP2a22*、*Sreb1*、*Gal3st1*、*Slc22a27* 等关键基因调控 28 个差异脂质代谢物。**结论** 桂枝汤能够通过调控特定基因和通路 (甘油磷脂、亚油酸等) 促进脂质代谢的方式, 提高机体的产热能力和产热量, 表征桂枝汤整体的“辛温”药性特征和发汗解表、温经通阳的主效应。本研究结果不仅为桂枝汤的性效机制提供了新的数据支撑, 也为其防治糖尿病等能量代谢以及炎症相关病证奠定了实验基础。

【关键词】 桂枝汤; 转录组学; 脂质组学; 脂质代谢; 辛温效应; 分子机理; 肝脏; 蛋白质-蛋白质相互作用

【中图分类号】 R966

【文献标识码】 A

Exploration of the molecular mechanism of Guizhi Tang's regulation on liver lipid metabolism based on multi-omics analysis

SONG Haijin¹, SONG Qi², DOU Baokai², ZHANG Huanhuan¹, HUO Hairu², SUI Feng²

1. School of Basic Medicine, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

Corresponding authors: HUO Hairu, Email: hrhuo@icmm.ac.cn; SUI Feng, Email: fsui@icmm.ac.cn

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202511020

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82174101、82173998、82374160、82374057); 中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目 (CI2021A03803)

通信作者: 霍海如, 博士, 研究员, 博士研究生导师, Email: hrhuo@icmm.ac.cn

隋峰, 博士, 研究员, 博士研究生导师, Email: fsui@icmm.ac.cn

【Abstract】Objective To explore the molecular mechanism by which Guizhi Tang regulates liver lipid metabolism to characterize its pungent-warm effect, as well as provide new data support for the essence of the nature and efficacy of Guizhi Tang, and also lay an experimental foundation for its clinical rational and effective prevention and treatment of related diseases. **Methods** In the pharmacological study, 20 SPF mice were randomly divided into a control group and a Guizhi Tang group [9.84 g/(kg·d)], with 10 mice in each group. After 4 consecutive days of administration, the cold-heat tendency of mice was analyzed through behavioral experiments to evaluate the intervention effect of Guizhi Tang on the body's energy metabolism status and body temperature regulation. In a multi omics study, 6 SPF mice were randomly divided into a control group and a Guizhi Tang group, with 3 mice in each group. After administration, UPLC-MS/MS technology was used to comprehensively detect lipid metabolites in mouse livers, screen differential metabolites, and identify metabolism-related pathways. Meanwhile, RNA was extracted from mouse liver tissues for transcriptome sequencing and library construction, followed by screening of differentially expressed genes and enrichment analysis. The STRING platform was used to construct a protein-protein interaction network to identify core targets and pathways. Combined analysis of transcriptome and lipidome data was performed to construct an interaction effect network, and clarify the key pathways and related targets involved in the regulation of lipid metabolism by Guizhi Tang. **Results** The behavioral testing results showed that, from the first day to the fourth day after administration, mice in the Guizhi Tang group showed a significant tendency to move toward the low-temperature area ($P<0.05$). A total of 45 differential lipid metabolites were detected by lipidomics, and the core metabolites included triglycerides, phosphatidylcholines, diglycerides, the pathways included sphingolipid metabolism, glycerolipid metabolism, linoleic acid metabolism, ether lipid metabolism. Transcriptomics screening identified 62 significantly up-regulated genes and 52 down-regulated genes ($P<0.05$). Multi-omics combined analysis revealed that key genes such as *Fmo3*, *CYP2g1*, *CYP2a22*, *Srebfl*, *Gal3st1*, and *Slc22a27* regulated 28 differential lipid metabolites. **Conclusion** Guizhi Tang can promote lipid metabolism by regulating specific genes and pathways (e.g., glycerophospholipid metabolism, linoleic acid metabolism), thereby enhancing the body's heat production capacity and heat output. This characterizes the overall "pungent-warm" medicinal property of Guizhi Tang and its main effects of inducing sweating to relieve exterior symptoms, warming the meridians, and activating yang. The results of this study not only provide new data support for the essence of the nature and efficacy of Guizhi Tang but also lay an experimental foundation for its prevention and treatment of energy metabolism-related diseases and inflammation-related diseases.

【Keywords】 Guizhi Tang; Transcriptomics; Lipidomics; Lipid metabolism; Pungent-warm medicinal property; Molecular mechanism; Liver; Protein-protein interaction

桂枝汤出自于中医经典著作—张仲景的《伤寒论》，是该著作中第一首方剂，由桂枝、芍药、炙甘草、生姜和大枣 5 味药组成。桂枝汤药味虽少，却组方严谨，配伍精妙，疗效确切，是目前临床应用最为广泛的外感解表经典方剂之一，因此，被誉为“群方之冠”“经方之首”。从方中药味之间的七情和合的组合关系看，桂枝辛温解表，助卫阳以祛邪，配伍芍药酸甘敛阴，养营阴以扶正，二者散收相济、调和营卫；方中生姜助桂枝发散风寒，大枣、炙甘草健脾和中，为气血生化之源，使营卫之气得以化生；从药性配伍的角度看，桂枝、生姜配伍甘草、大枣，辛甘化阳；芍药配伍甘草、大枣，酸甘化阴，因而产生调和

阴阳之功。本课题组长期从事桂枝汤的组方原理解析及其药效评价和现代分子作用机制的阐释性工作，已先后发现桂枝汤具有体温调节、抗炎、抗病毒、免疫调节、止痛等多方面作用^[1-5]。进一步的机制研究发现：桂枝汤中的活性 2-甲氧基肉桂醛能够通过抑制环氧化酶-2 活性与前列腺素释放发挥解热作用^[6-8]；桂皮醛、芍药总苷、甘草多糖、三萜类化合物和黄酮类化合物协同增效，激活机体免疫防御系统；桂皮醛、芍药苷等成分靶向抑制炎症因子白细胞介素-1 β 、前列腺素 E2 的释放，减少炎症反应^[9]。桂枝汤临床上亦常用于糖尿病、心脑血管、肥胖等见机体能量代谢和脂质代谢失衡的疾病治疗中^[10]。本研究推测，桂

桂枝汤“辛温”的药性本质可能在于其对机体能量代谢的强大调控能力。而脂质代谢作为能量代谢的核心环节，不仅是能量储存与供给的关键，其代谢产物也深度参与免疫调节与炎症反应，这恰好构成了连接“辛温”药性与“发汗解表、温经通阳”功效的生物学枢纽。然而，目前关于桂枝汤如何通过调控脂质代谢网络来表征其“辛温”效应的具体分子机制尚未完全阐明。因此，本研究在采用差示冷热板法测试桂枝汤对小鼠的寒热趋向性行为学影响基础上，进一步运用脂质代谢组学和转录组学技术深入解析与脂代谢密切相关的肝脏组织中的差异脂质代谢物和差异表达的调控基因，通过功能富集和关联分析，系统阐释桂枝汤调节能量和脂质代谢调控作用机制，为桂枝汤的性效实质以及提升临床疗效和合理应用提供参考。

1 材料与方法

1.1 主要仪器

YH-A6002 电子天平（瑞士 Mettler Toledo 公司）；FTS-10A 砂锅（壶百饮电器实业有限公司）；BCD-320D11D 冰箱（信科龙电器股份有限公司）；T5A L250VAC 型 Hot/Cold Plate（法国 Bioseb 公司）；AXD-202 电子体温计（广州爱芯达电子有限公司）；H1M 多功能微孔板检测仪（广州市达瑞生物技术股份有限公司）；JIDI-16R 台式高速冷冻离心机（广州吉迪仪器有限公司）；Q Exactive HFX 质谱仪、NanDrop 6000 微量核酸蛋白测定仪和 Vanquish 超高压液相色谱仪均购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司；NDK200-2N 氮吹仪（杭州米欧仪器有限公司）。

1.2 主要药物与试剂

本研究所用桂枝饮片、白芍饮片、甘草饮片、大枣、生姜均购于河北省安国市中药材市场，经中国中医科学院中药资源中心袁庆军研究员鉴定，桂枝为樟科植物肉桂（*Cinnamomum cassia* Presl）的干燥嫩枝，白芍为毛茛科植物芍药（*Paeonia lactiflora* Pall）的干燥根，甘草为豆科植物甘草（*Glycyrrhiza uralensis* Fisch）的干燥根和根茎，大枣为鼠李科植物枣（*Ziziphus jujuba* Mill）的干燥成熟果实，生姜为姜科植物姜（*Zingiber officinale* Rosc）的新鲜根茎；生理盐水（四川科伦药业股份有限公司，批号：L25021318）；Trizol [天根生化科技（北京）有限公司，货号：DP451]；乙腈、

甲醇、甲基叔丁基醚、二氯甲烷、异丙醇均为色谱纯，醋酸铵为 99.99% 纯；其余试剂均为分析纯。

1.3 动物

本实验采用 SPF 级 C57BL/6J 雄性小鼠，6~8 周龄，体质量为 18~22 g，购于军事医学科学院 [生产许可证号：SCXK（京）2021-0006]。小鼠饲养于温度为 23~25 °C、相对湿度为 50%~60% 的 SPF 级环境中，适应性饲养后开始实验，期间自由获取纯净水及普通小鼠饲料。本研究经过中国中医科学院中药研究所动物伦理委员会的批准（伦理审批号：2025B158）。

1.4 桂枝汤水煎液制备

参考《中国药典（2025 年版）》一部^[11]，并按照本课题组常规方法制备桂枝汤水煎液。精密称取饮片桂枝、白芍、生姜、大枣各 9 g，甘草 6 g，置 2 000 mL 陶瓷砂锅中，加入 8 倍量纯化水（约 336 mL）浸泡 30 min。武火（功率：1 500W）煮沸后转文火（功率：300W）煎煮 30 min，收集滤液（一煎）。药渣再次加入 336 mL 纯化水，同法煎煮 30 min（二煎）^[12]。合并两次滤液，经 8 层医用纱布过滤，浓缩至生药浓度 492 mg/mL。药液分装于 15 mL 无菌离心管，4 °C 避光保存备用。

1.5 动物分组与给药

根据实验目的分为药效学和多组学两部分。药效学实验取 20 只 SPF 小鼠，随机分为对照组和桂枝汤组，每组 10 只；多组学实验取 6 只 SPF 小鼠，随机分为对照组和桂枝汤组，每组 3 只。根据小鼠剂量 = 12.3 × 成人剂量，计算得桂枝汤组小鼠等效剂量为 9.84 g / (kg · d)，每日给药 2 次，灌胃体积为 0.1 mL/10 g，对照组灌胃等体积蒸馏水。连续给药 4 d，每日上午首次给药前，测量小鼠体重及肛温，并记录 24 h 内的饮水量与摄食量。多组学小鼠末次给药后 2 h，麻醉处死采集组织样本，用于后续分析。

1.6 寒热趋向性测定

选择智能冷热板示踪系统（Hot/Cold Plate），低温区 [(20 ± 0.5 °C)]、高温区 [(40 ± 0.5 °C)]，试验前 30 min 预热，适应性训练阶段（实验前 2 d）将小鼠置于冷热板适应，每日 1 h，累计训练时间 2 h。正式实验于给药后 2 h 进行，每次同时测试 1 只给药组和 1 只对照组小鼠，放在冷热板独立的两个不同区域，使用高清摄像头（30 fps）

记录 30 min 内活动轨迹, 每组实际有效样本量为 10 只。采用 Excel 分析低温区停留时间、高温区停留时间及穿越次数, 计算高温区停留比例 ($\%$, 高温区停留时间/总测试时间 $\times 100\%$)。

1.7 组学样本采集与制备

小鼠腹腔注射 1% 戊巴比妥钠 (50 mg/kg) 麻醉后, 迅速开胸取肝脏组织, 生理盐水冲洗 3 次后放入 EP 管中, 并置于干冰中。部分肝脏组织用于进行脂质组学分析, 剩余部分肝脏组织用于转录组学分析, 保证同一组学的组织样本所取部位一致。脂质组学样本: 取 50 mg 肝脏加入预冷 400 μL 甲基叔丁基醚和 80 μL 甲醇, 涡旋 30 s, 3 420 $\times g$ 离心 15 min。取上层有机相氮气吹干, 复溶于 100 μL 二氯甲烷-甲醇 (1:1) 溶液, $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 保存。同时每个样品取 5 μL 混合制备质控样品。转录组学样本: 取 0.1 g 新鲜肝脏组织置液氮中研磨至粉末, 转移至 1 mL 预冷 EP 管, 加入 1 mL TRIzol, 充分振荡至组织完全裂解, 通过氯仿抽提去除蛋白质杂质, 经异丙醇沉淀获得总 RNA。使用微量核酸蛋白测定仪检测总 RNA 浓度和纯度, 用 1% 琼脂糖凝胶电泳 (120 V, 30 min) 验证完整性。后续通过 oligo (dT) 磁珠富集 mRNA, 经片段化后反转录合成 cDNA, 最终构建符合测序要求的转录组文库。

1.8 脂质组数据分析

采用超高效液相色谱-串联质谱联用 (ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, UPLC-MS/MS) 技术进行定量脂质检测。色谱条件: 采用 Waters HSS T3 (100 mm \times 2.1 mm, 1.8 μm) 色谱柱; 流动相 A 为乙腈-水 (6:4, 10 mmol/L 醋酸铵), 流动相 B 为乙腈-异丙醇 (1:9, 10 mmol/L 醋酸铵), 梯度洗脱 (0~4 min, 30% B; 4~22 min, 30% \rightarrow 100% B; 22~22.1 min, 100% \rightarrow 30% B; 22.1~26 min, 30% B); 流速为 0.3 mL/min; 柱温为 40 $^\circ\text{C}$; 进样量为 2 μL 。质谱条件: 采用 Q Exactive HFX 高分辨质谱系统进行一级和二级谱图的采集; 电喷雾离子源条件设置如下: 鞘气为 60 arb, 辅助气为 10 arb; 离子喷雾电压为 3 000~2 800 V; 温度为 350 $^\circ\text{C}$; 离子传输管温度为 320 $^\circ\text{C}$; 扫描模式为 Full-MS-ddMS2 模式; 扫描方式为正离子/负离子; 一级扫描范围为 m/z 80~1 200, 一级分辨率为 70 000, 二级分辨率为 17 500。

原始数据采用 LipidSearch 软件进行峰提取、峰对齐、保留时间校正及脂质分子注释, 构建初始定量数据矩阵。为确保数据可靠性, 本研究利用内标和质控样本对数据进行严格的质量控制, 并采用总峰面积归一化法进行数据标准化, 以消除批次效应和实验误差。统计分析阶段, 采用单变量与多变量统计相结合的策略筛选差异脂质。首先, 通过正交偏最小二乘判别分析 (orthogonal projections to latent structures discriminant analysis, OPLS-DA) 评估组间整体代谢差异, 并采用置换检验 ($P < 0.05$) 验证模型有效性, 避免过度拟合。差异脂质的筛选标准设定为: OPLS-DA 模型中变量投影重要性 (variable importance in projection, VIP) 值大于 1, 且 $P < 0.05$ 。同时进行了层次聚类分析、相关性分析及代谢通路富集分析, 深入挖掘差异脂质的生物学意义。

1.9 转录组数据分析

为从转录层面阐释桂枝汤的调控机制, 本研究对对照组与给药组的肝脏组织进行了 RNA 测序 (RNA-seq)。原始测序数据经 fastp 软件质控后, 通过 STAR 软件比对至小鼠参考基因组。利用 featureCounts 工具对比对结果进行基因水平的 reads 计数, 获得原始表达矩阵。差异表达基因的筛选基于 DESeq2 R 包进行, 该软件包内部采用基于中位数比率的方法对原始 counts 进行标准化, 以校正测序深度差异。差异基因的筛选标准设定为 $\log_2\text{FC} > 1$ [FC 为差异倍数 (fold change)] 且错误发现率经 Benjamini-Hochberg 校正后阳性发现错误率 (false discovery rate, FDR) < 0.05 。为进一步解析差异表达基因 (differentially expressed genes, DEGs) 的功能, 将筛选得到的 DEGs 导入 STRING 数据库 (<https://cn.string-db.org/>), 设置 0.4 的置信度阈值获取基因互作数据, 导出 TSV 数据文件后, 利用 Cytoscape 3.10.3 软件进行蛋白质-蛋白质互相作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络可视化分析。

1.10 多组学数据分析

基于单组学分析结果, 筛选出 DEGs 和差异代谢物 (differential accumulation metabolites, DAMs); 采用 Z-Score 标准化处理筛选后的 DEGs 表达矩阵 [外显子每千碱基片段百万比 (fragments per kilobase of exon model per million

mapped fragments, FPKM) 值] 与 DAMs 定量矩阵 (归一化峰面积), 消除不同组学数据的尺度差异, 确保后续关联分析的可靠性。随后, 以转录组核心基因 FPKM 值和脂质组差异脂质归一化峰面积为基础, 通过 GraphPad Prism 8.0 软件进行 Pearson 相关性分析, 计算两两变量的相关系数 r 及对应的统计显著性 P 值, 筛选标准为 $|r| \geq 0.7$ 且 $P < 0.05$, 其中强相关 ($|r| \geq 0.7$ 且 $P < 0.01$) 的关联纳入核心调控网络。通过关联分析构建“基因-代谢物”互作网络, 并结合功能富集分析, 验证“核心基因-通路关键酶-差异脂质”的因果关系, 识别桂枝汤干预下的核心调控通路、关键枢纽基因及潜在生物标志物。

1.11 统计学分析

采用 GraphPad Prism 8.0 软件对实验数据进行处理和分析, 统计结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 运用单因素方差分析计算数据差异, 组间比较采用独立样本 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 桂枝汤对小鼠行为学影响

给药组连续灌胃 4 d 桂枝汤水煎液后小鼠饮水量先升高后下降, 饮水量先下降后上升, 两组

比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 与对照组相比, 给药组小鼠表现出对低温环境的偏好性, 表明桂枝汤可能提升小鼠对高温环境的敏感性; 小鼠肛温呈现较为规律性变化, 给药后第 2 天肛温开始呈上升趋势, 第 4 天肛温达到峰值, 与对照组相比差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 表明桂枝汤可能通过对小鼠的调节机体产热与散热以及能量稳态水平, 从而发挥一定的调节作用^[13] (图 1)。

2.2 桂枝汤化学成分分析和质控

图 2 为桂枝汤成分的正、负离子模式标签化成分离子流图, 正离子模式中, 0~1 min 出现强信号峰簇, 后续 4~15 min 也有分散的特征峰, 对应桂枝汤中碱性、中性标签化成分如桂皮醛、生物碱类的电离信号。负离子模式中, 4~5 min 的强峰及分散峰对应酸性、极性标签化成分的电离信号, 如芍药苷、甘草酸等。基于 HPLC-MS/MS 技术对桂枝汤中的主要代谢物进行分离与鉴定, 通过保留时间、精确分子质量匹配及两种检测模式进行定性确认 (峰面积反映各代谢物在检测体系中的相对含量水平), 共指出主要活性成分 23 种, 涵盖肉桂醛、氧化芍药苷、甘草苷类、姜酚类、黄酮类及环磷酸腺苷等。

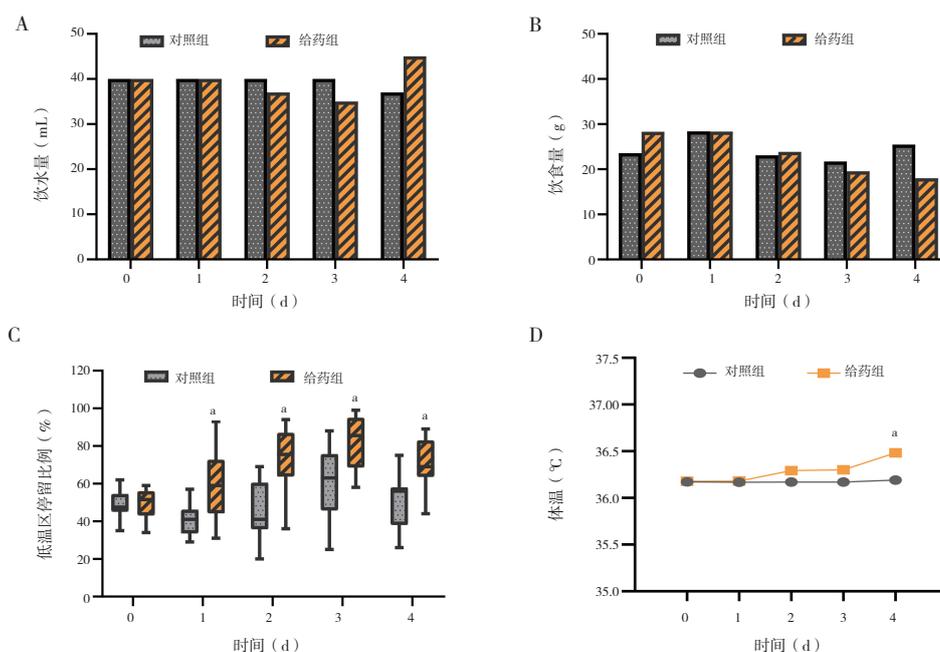


图1 桂枝汤对小鼠行为学影响 ($n=10$)

Figure 1. The effect of Guizhi Tang on the behavior of mice ($n=10$)

注: A. 饮水量变化; B. 饮水量变化; C. 冷热板低温区停留比例; D. 肛温变化; 与对照组相比, $^*P < 0.05$ 。

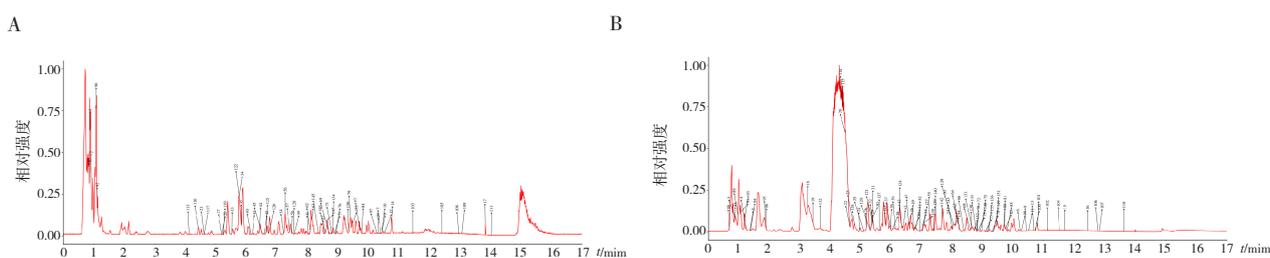


图2 桂枝汤成分检测离子模式图

Figure 2. Ion pattern diagram of component detection in Guizhi Tang

注：A. 正离子检测模式；B. 负离子检测模式。

2.3 桂枝汤对小鼠肝脏脂质组的影响

基于 UPLC-MS/MS 的定量脂质检测，共筛选出 45 个差异脂质，涵盖 3 大类，分别为甘油脂质、甘油磷脂、鞘脂，10 种不同的脂质亚类。其中占比最高的是甘油三酯 (triacylglycerol, TG, 51.11%)，其次是甘油二酯 (diglyceride, DG, 13.33%) 和磷脂酰胆碱 (phosphatidylcholine, PC, 13.33%)，还有磷脂酰甘油 (phosphatidylglycerol, PG, 6.67%)、磷脂酰乙醇胺 (phosphatidylethanolamine, PE, 4.44%)、鞘磷脂 (sphingomyelin, SM, 2.22%)、神经酰胺 (ceramide, Cer, 2.22%)、磷脂丝氨酸 (phosphatidylserine, PS, 2.22%)、磷脂酸 (phosphatidic acid, PA, 2.22%) 以及心磷脂 (cardiolipin, CL, 2.22%) (图 3A)。FC>2 或<0.5 且 VIP>1 的脂质有 28 个，其中 19 个显著下调，上调 9 个，脂质下调占比约 68% (表 1)。

环形热图显示了两组之间显著差异不同脂质分子 (图 3B)；火山图分别展示了上调和下调变化的差异脂质分子 (图 3C)。使用 MetPA 代谢组学途径分析显示，两组之间的差异脂质分子主要富集于鞘脂代谢 (sphingolipid metabolism)、甘油酯代谢 (glycerolipid metabolism)、亚油酸代谢 (linoleic acid metabolism)、醚脂代谢 (ether lipid metabolism) 等通路 (图 3D)。生物过程的富集分析显示，差异脂质主要聚焦在胆固醇、甘油酯、甘油磷脂、鞘脂、亚油酸等能量代谢以及产热过程，表明桂枝汤给药后增加了小鼠的脂质代谢 (图 3E)；差异脂质间的相关性呈现了关键差异脂质代谢物的相互调节关系和分布特征，总体而言，多数差异脂质相互之间呈正相关；同时也存在部分脂质与主体脂质群呈负相关 (图 3F)。

表1 干预后小鼠肝脏内差异脂质代谢物

Table 1. Differential lipid metabolites in the liver of mice after intervention

代谢物	保留时间 (min)	m/z	离子检测模式	VIP	FC	趋势
PA (18:2/18:2)	14.58	695.47	负离子	1.21	3.28	↑
PC (20:5/2:0)	1.15	628.33	负离子	1.05	2.30	↑
TG (18:1/20:4/22:6)	20.18	975.74	正离子	1.12	5.05	↑
PE (O-38:4)	16.54	754.57	正离子	1.00	14.51	↑
TG (24:7/18:1/18:1)	20.80	957.79	正离子	1.21	2.15	↑
PG (O-30:1/18:1)	20.36	951.74	正离子	1.16	3.74	↑
PG (P-10:0/19:0)	5.54	665.48	正离子	1.18	2.37	↑
TG (15:0/19:2/19:2)	20.25	886.79	正离子	1.24	2.95	↑
PS (17:2/18:0)	9.10	774.53	正离子	1.02	2.35	↑
PC (16:0/16:3)	13.69	772.51	负离子	1.26	0.26	↓
SM (d44:3)	17.72	883.69	负离子	1.01	0.46	↓
PE (O-24:0/18:1)	19.58	814.67	负离子	1.00	0.23	↓
TG (16:0/14:2/22:6)	19.52	864.71	正离子	1.04	0.30	↓
TG (18:2/16:3/20:4)	19.46	890.72	正离子	1.23	0.43	↓
TG (14:1/18:2/18:3)	19.56	840.71	正离子	1.11	0.35	↓
TG (16:0/13:1/22:6)	19.70	852.71	正离子	1.00	0.40	↓
TG (O-4:0/18:3/12:1)	15.30	589.48	正离子	1.10	0.37	↓
TG (34:5/22:6)	19.29	914.72	正离子	1.12	0.45	↓
TG (12:1/16:0/22:6)	19.83	838.69	正离子	1.09	0.35	↓
DG (O-18:2/18:1)	21.59	627.53	正离子	1.06	0.50	↓
TG (30:2/20:4)	19.62	840.71	正离子	1.03	0.31	↓
DG (O-13:0/23:7)	19.90	619.47	正离子	1.17	0.39	↓

续表1

代谢物	保留时间 (min)	m/z	离子检测模式	VIP	FC	趋势
TG (12:1/18:2/22:6)	19.66	862.69	正离子	1.00	0.26	↓
TG (38:6/16:1)	20.54	894.75	正离子	1.08	0.22	↓
DG (0-16:2/14:1)	19.45	543.44	正离子	1.00	0.21	↓
TG (26:0/20:4)	19.69	788.68	正离子	1.15	0.40	↓
TG (18:0/16:2/16:2)	18.25	849.69	正离子	1.07	0.42	↓
TG (36:4/20:5)	23.80	901.73	正离子	1.22	0.37	↓

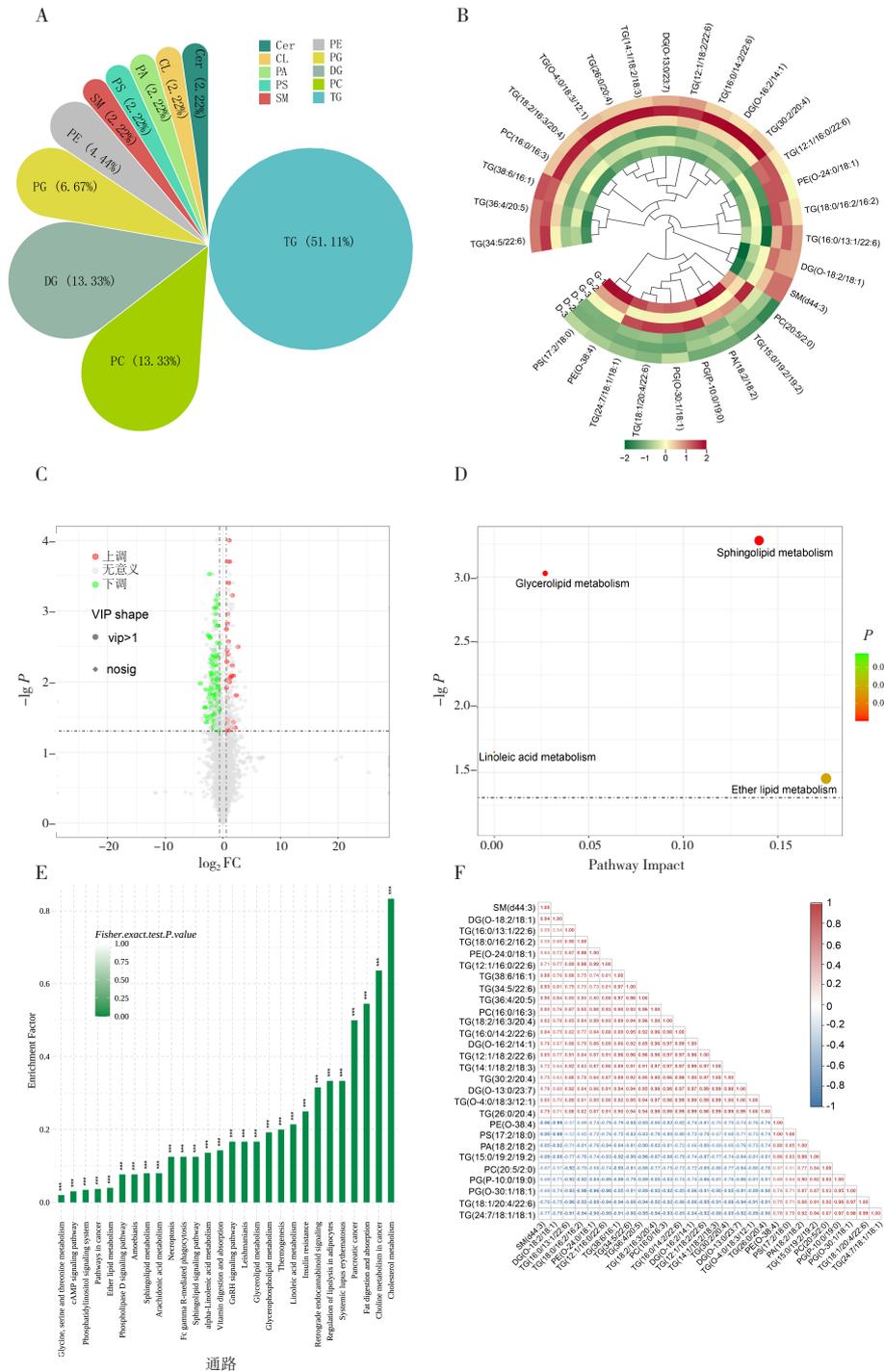


图3 脂质组学分析

Figure 3. Lipidomics analysis

注：A. 差异脂质成分占比；B. 差异脂质成分比较聚类热图；C. 差异脂质火山图；D. 差异脂质主要代谢途径；E. 差异脂质参与的生物学过程；F. 差异脂质相对性热图（红色代表正相关，蓝色为负相关）。

2.4 桂枝汤对小鼠肝脏转录组的影响

为探究桂枝汤的转录调控机制，本研究通过 RNA-seq 技术分析了给药组与对照组小鼠肝脏的基因表达差异。基于 $|\log_2FC| > 1.0$ 且 $FDR < 0.05$ 的筛选标准，共识别出 114 个差异表达基因，包括 62 个显著上调基因和 52 个下调基因（图 4A 和 4B）。通过对 PPI 网络拓扑结构的深度剖析，基于基因连接度识别核心调控基因，并借助 Cytoscape 的 Cytohubba 插件，采用最大团中心性算法筛选出肝脏中的前 13 个关键靶点。包括细胞色素 P450 (cytochrome P450 proteins, CYP) 2b13、CYP7b1、CYP2b9 等。其中 CYP2b13、CYP2b9、

CYP2a4、Fmo3、Srebf1 和 Slc22a26 显著上调，而 CYP7b1、CYP4a12b、Hsp90aa1、CYP26b1、Ugt2b38、CYP4a12a 和 Hspa1b 显著下调（图 4C）。为深入阐释 DEGs 的生物学功能，进行了 GO 功能与 KEGG 通路富集分析，在分子功能层面，显著富集于脂质、脂肪酸及类固醇等生物学功能；在细胞组分层面，主要定位于内质网、内质网膜及脂滴等亚细胞结构；在生物过程层面，则显著参与细胞代谢过程、脂质代谢过程、脂质分解代谢过程及脂质生物合成过程等（图 4D~F）。结果提示，桂枝汤可能通过调控肝脏脂质代谢相关的基因网络，进而影响机体的能量稳态。

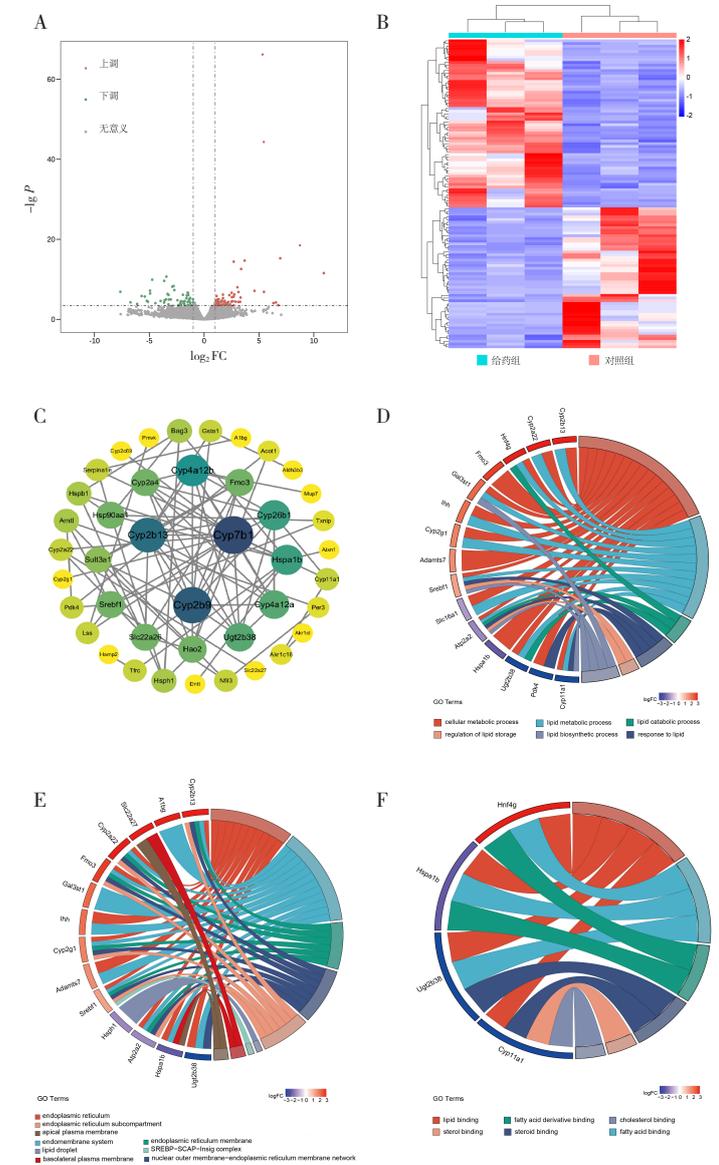


图4 转录组分析

Figure 4. Transcriptome analysis

注：A. 差异表达分子火山图；B. 差异表达分子聚类热图；C. 差异表达分子PPI；D. 差异表达分子功能；E. 差异表达分子细胞组分；F. 差异表达分子生物学过程。

2.5 桂枝汤对小鼠肝脏差异脂质的调控机制联合解析

为明确桂枝汤调控脂质代谢的分子机制，整合了转录组与脂质组学数据。取满足条件（FC >2 或 <0.5 且 VIP >1）的 28 个关键脂质分子进行后续分析。从 GO 和 KEGG 富集分析中筛选出与脂质代谢通路相关的基因，包括 *Slc22a27*、*CYP2g1*、*Gal3st1*、*Fmo3*、*CYP2a22*、*Ihh*、*Hsph1*、*Srebf1*。基于基因和关键脂质在所有样本中的定量值，进行了 Pearson 相关性分析。和弦图直观展示了基因与脂质分子间的两两相关性（ $P < 0.05$ ）（图 5A）。分析结果显示，关键基因与脂质分子间以正相关关系为主，其中 *Srebf1*、*CYP2a22* 和 *Ihh* 与多个脂质分子呈现显

著正相关；*Srebf1* 与 TG（16：0/4：2/22：6）、TG（18：0/46：2/16：2）、PC（17：2/18：0）等多个脂质分子呈强正相关；*CYP2a22* 与 TG（12：1/18：2/22：6）、DG（0-16：2/14：1）等存在显著关联；*Ihh* 则与 TG（26：0/20：4）、PG（0-30：1/18：1）等脂质分子呈正相关。为解析核心调控网络，进一步构建了基因-脂质相互作用网络图（图 5B），网络分析结果显示，*CYP2g1*、*Fmo3* 等基因处于网络核心位置。核心基因 *Srebf1* 与多个 TG 分子存在强正相关性，是脂质代谢的关键靶点；*CYP2a22* 与 TG、DG 呈正相关，可能参与脂质代谢的解毒过程；转运蛋白 *Slc22a27* 与 TG（16：0/43：1/22：6）、TG（36：4/20：5）呈正相关，参与了脂质分子的运输。

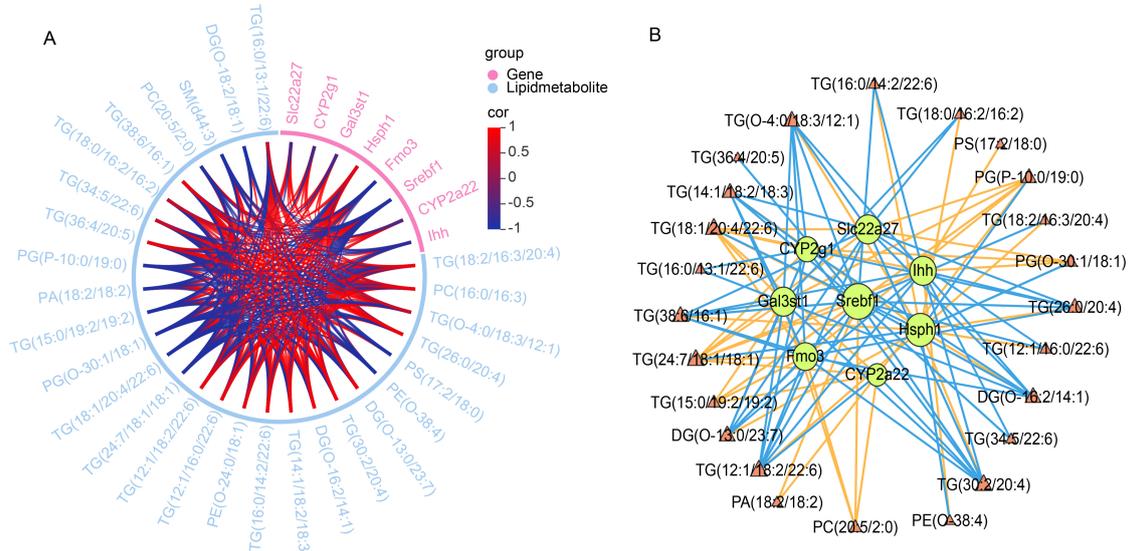


图5 多组学联合分析

Figure 5. Multi-omics joint analysis

注：A. 多组学和弦图（红色弧线代表正相关，蓝色弧线代表负相关，颜色深浅对应相关系数的强弱）；B. 相关性网络图（绿色圆形代表基因，红色三角形代表脂质分子，节点大小反映其相对重要性；连线表示相关性，橙色实线为正相关，绿色实线为负相关）。

3 讨论

桂枝汤是《伤寒论》开宗明义第一方，为最早的药食同源方剂之一。目前，有关桂枝汤的现代研究，常针对某一特定病证，通过观察相关症状的改变以判断和反推桂枝汤的治疗作用。这种方式虽能够发现针对该病证的生物学效应，但却忽略了其他治疗作用。为体现中医方剂相对广泛的机体调节作用，本研究围绕桂枝汤，以其具有解表、补益、和解等多种传统功效以及解热、发汗、抗炎、止痛、调节免疫等多重药理作用共同病生理环节—脂质代谢为关注对象。整体的行为学测

试发现：给药后小鼠表现活跃，未出现苦寒中药（如黄芩、黄连等）扎堆等现象，且体温具有一定的增高趋势；与对照组小鼠相比，给予桂枝汤水煎液小鼠在低温区域停留时间变长，提示：给药后小鼠可能处于能量代谢相对旺盛的状态，即桂枝汤能够提高小鼠机体的能量代谢水平。这一研究发为桂枝汤作为辛温表剂的临床定位提供了新的科研证据。

肝脏是脂质代谢和代谢调节的核心器官，其脂质谱的改变直接反映代谢状态。本研究发，桂枝汤显著下调肝脏中 TG（26 种 TG 中有 24 种下调）、甘油二酯（9 种 DG 中有 8 种下调）以

及单酰甘油等储能脂质,同时富集甘油酯代谢、亚油酸代谢等分解代谢通路,提示桂枝汤通过促进脂质分解供能提高机体能量代谢水平,因而小鼠机体的产热和体温也会随之升高,而为了维持机体的能量稳态和体温的恒定状态,机体会通过“避热驱寒”或“出汗”等现象,与本次实验行为学测试中发现的给药后的小鼠在低温区停留时间变长以及以往研究发现的桂枝汤的发汗作用相吻合^[14],进一步明确了桂枝汤辛温解表的整体药性和药效机制。甘油磷脂不仅是能量的主要来源,也是细胞的信号传递分子,在生物膜的物质传输、能量转化和信息交流中起到了至关重要的作用。桂枝汤组小鼠的甘油磷脂中的主要亚类成分(如PE、PC)出现整体下调势态(35种甘油磷脂分子中有30种下调),表明其在桂枝汤的作用下生成了游离脂肪酸,最终通过 β -氧化为细胞和机体提供能量,因而参与了桂枝汤升高机体能量代谢和体温后诱发的发汗解表等生物效应。

转录组研究结果显示,桂枝汤干预后肝脏组织中多个CYP家族基因呈现显著差异表达。有研究表明,CYP对能量代谢和体温调节均有重要影响^[15-16]。CYP家族基因*CYP26b1*和*CYP7b1*在桂枝汤干预后下调,*CYP2b9*、*CYP2a4*和*CYP2b13*上调。其中,*CYP26b1*与视黄酸代谢以及能量代谢相关,其在肝脏中的生物学功能尚未被揭示^[17];*CYP7b1*在肝脏生理过程中参与胆汁酸和胆固醇的合成和分泌,具有一定的降脂减肥作用^[18]。桂枝汤干预后*CYP7b1*下调,可能与给药后的体内脂质分子需要代谢和排出体外相关。*CYP2b9*在药物氧化代谢及脂肪酸氧化过程中发挥关键作用,当桂枝汤促使其上调后,脂肪酸氧化速率加快,为机体提供更多能量的同时特定药物代谢能力也会增强^[19]。*CYP2a4*主要负责代谢致癌物等毒性物质^[20],其上调能够显著增强肝脏的代谢清除能力,降低外邪对机体的损伤风险;*CYP2b13*主要参与外源性物质的代谢^[21],其上调可能与人体的药物成分代谢有关。进一步的多组学联合分析显示,TG、PG、PC、DG等差异脂质在肝脏中的含量与*G0s2*和*Mup20*等基因表达呈正相关,而PE等与*Akr1c*、*Atp2a2*等基因呈正相关,这些基因的表达上调,可促进转运或代谢^[22-23]。*Ihh*、*Gal3st1*等基因可通过抑制脂质合成通路调控肝脏脂质代谢^[24-25],*Srebf1*等基因表达降低会使脂质

生成减弱^[26]。此外,*Gpc3*参与肝细胞间信号传导,*Pdk4*参与细胞能量代谢,*Hspb1*可以促进细胞活力,抑制肝损伤^[27-29]。基因与脂质代谢物互作关系网络显示,关键差异基因*Srebf1*、*Gal3st1*等能够通过调控脂肪酸代谢影响甘油脂类和胆固醇的合成与转化^[30-31];*CYP2g1*、*CYP2a22*等主要参与特定内源性和外源性化学物质的代谢调节,其中*CYP2g1*与嗅觉的敏感度有关^[32];*Gal3st1*参与鞘脂代谢^[33]。

综上所述,本研究借助脂质组和转录组联合解析模式,在寒热感受行为学评测基础上,对经典名方一桂枝汤调节机体能量代谢的深层机制进行了探索性研究,发现了桂枝汤能够通过调控特定基因和通路促进脂质代谢的方式,提高机体的产热能力和产热量,使小鼠呈现出了“恶热喜寒”的典型行为学特征,这与桂枝汤整体的“辛温”药性特征和发汗解表、温经通阳的主效应相一致。同时发现,桂枝汤能够调控与炎症和免疫相关的靶基因,提示其能够通过调节机体免疫反应防治外感等引起的炎症相关病证,结合其提高机体降脂供能作用,共同发挥调和营卫的功能效应。总之,本次研究结果不仅为桂枝汤的性效机理提供了新的数据支撑,也为其防治糖尿病等能量代谢以及炎症相关病证奠定了实验基础。

参考文献

- 1 齐云,霍海如,田甲丽,等.桂枝汤对发热及低体温大鼠下丘脑中腺苷酸环化酶和磷酸二酯酶活性的影响[J].中国中西医结合杂志,2001,21(3):203-205.[Qi Y, Huo HR, Tian JL, et al. Effect of Guizhi decoction on adenylyl cyclase and phosphodiesterase in hypothalamus of rats models of fever and hypothermia[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2001, 21(3): 203-205.] DOI: 10.3321/j.issn:1003-5370.2001.03.014.
- 2 李沧海,周军,霍海如,等.桂枝汤对发热及低体温大鼠下丘脑可溶性一氧化氮合酶的影响[J].中国实验方剂学杂志,2003,9(2):46-49.[Li CH, Zhou J, Huo HR, et al. Effect of Guizhi Tang on hypothalamic cytosolic NOS in fever rats and in hypothermia rats[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2003, 9(2): 46-49.] DOI: 10.3969/j.issn.1005-9903.2003.02.020.
- 3 赵保胜,霍海如,李兰芳,等.桂枝汤对小鼠巨噬细胞株分泌炎症因子的影响[J].中国实验方剂学杂志,2006,12(10):23-25.[Zhao BS, Huo HR, Li LF, et al. The effect of Guizhi Tang on the secretion of inflammatory factors in RAW264.7 cells[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional

- Medical Formulae, 2006, 12(10): 23–25.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-9903.2006.10.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-9903.2006.10.011).
- 4 周军, 方素萍, 齐云, 等. 桂枝汤对大鼠佐剂性关节炎的防治作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2000, 16(6): 1–3. [Zhou J, Fang SP, Qi Y, et al. Effect of Guizhi decoction in preventing and curing adjuvant arthritis in rats[J]. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica, 2000, 16(6): 1–3.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-859X.2000.06.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-859X.2000.06.001).
 - 5 谭余庆, 霍海如, 李晓芹, 等. 桂枝汤对胃肠运动双向调节作用的研究 I. 对胃排空、肠推进的影响 [J]. 中药药理与临床, 1997, 13(6): 2–5. [Tan YQ, Huo HR, Li XQ, et al. Effects of Guizhi decoction on bidirectional regulation of gastrointestinal motility. Impacts on gastric emptying and intestinal propulsion[J]. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica, 1997, 13(6): 2–5.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/CiBQZXJpb2RpY2FsQ0hJU29scjkyMDI2MDExMjE3MDQyNhI0UUsxOTk3MDA3NTcyMDgaCDJrbzcyZjk3>.
 - 6 郭建友, 杨元宵, 赵保胜, 等. 邻甲氧基桂皮醛对 IL-1 刺激脑微血管内皮细胞 COX 活性及 PGE2 释放的影响 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(13): 1087–1090. [Guo JY, Yang YX, Zhao BS, et al. Effect of 2-methoxycinnamaldehyde on activity of COX and PGE2 release in cerebral microvascular endothelial cells stimulated by IL-1[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2006, 31(13): 1087–1090.] DOI: [10.3321/j.issn:1001-5302.2006.13.016](https://doi.org/10.3321/j.issn:1001-5302.2006.13.016).
 - 7 Guo JY, Huo HR, Yang YX, et al. 2-methoxycinnamaldehyde reduces IL-1 β -induced prostaglandin production in rat cerebral endothelial cells[J]. Biol Pharm Bull, 2006, 29(11): 2214–2221. DOI: [10.1248/bpb.29.2214](https://doi.org/10.1248/bpb.29.2214).
 - 8 Guo JY, Huo HR, Zhao BS, et al. Effect of 3-phenyl-2-propene-1-ol on PGE2 release from rat cerebral microvascular endothelial cells stimulated by IL-1 β [J]. Am J Chin Med, 2006, 34(4): 685–693. DOI: [10.1142/S0192415X0600420X](https://doi.org/10.1142/S0192415X0600420X).
 - 9 郭建友, 霍海如, 刘洪斌, 等. 桂皮醛对 IL-1 刺激下脑微血管内皮细胞 COX-1、COX-2 活性及释放 PGE2 的影响 [J]. 中药药理与临床, 2005, 21(6): 16–18. [Guo JY, Huo HR, Liu HB, et al. Effect of cinnamic aldehyde on COX-1, COX-2 and PGE2 in cerebral microvascular endothelial cells induced by IL-1[J]. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica, 2005, 21(6): 16–18.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-859X.2005.06.008](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-859X.2005.06.008).
 - 10 Chen JM, Cai JW, Wei MY, et al. Effects of Guizhi decoction for diabetic cardiac autonomic neuropathy: a protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(39): e22317. DOI: [10.1097/MD.00000000000022317](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022317).
 - 11 中国药典 2025 年版. 一部 [S]. 2025: 80, 180, 196, 204, 468.
 - 12 李梅珍, 唐樑, 黄玉宇, 等. 多指标正交实验优选桂枝汤最佳煎煮工艺 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(6): 1451–1453. [Li MZ, Tang L, Huang YY, et al. Orthogonal design for optimizing decoction process of Guizhi decoction with multi-targets[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2014, 32(6): 1451–1453.] DOI: [10.13193/j.issn.1673-7717.2014.06.067](https://doi.org/10.13193/j.issn.1673-7717.2014.06.067).
 - 13 富杭育, 郭淑英, 高英杰, 等. 桂枝汤对体温双向调节作
用的机理探讨—对下丘脑乙酰胆碱和去甲肾上腺素作用的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 1996, 2(2): 8–10. [Fu HY, Guo SJ, Gao YJ, et al. The mechanism of dual-directional thermoregulation by Guizhi Tang—effect on the action of acetylcholine and norepinephrine in hypothalamus[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 1996, 2(2): 8–10.] DOI: [10.13422/j.cnki.syfjx.1996.02.003](https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.1996.02.003).
 - 14 王春茜, 高旅, 吴茵, 等. 基于内源性代谢产物解析桂枝汤解热作用的分子机制 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(9): 5169–5175. [Wang CQ, Gao L, Wu Y, et al. Analysis of molecular mechanism of Guizhi decoction based on endogenous metabolites[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2021, 36(9): 5169–5175.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/CiBQZXJpb2RpY2FsQ0hJU29scjkyMDI2MDExMjE3MDQyNhIPemd5eXhiMjAyMTA5MDExGgg5cGp3a2FzMWw%3D%3D>.
 - 15 Singh H, Kumar R, Mazumder A, et al. Insights into interactions of human cytochrome P450 17A1: a review[J]. Curr Drug Metab, 2022, 23(3): 172–187. DOI: [10.2174/1389200223666220401093833](https://doi.org/10.2174/1389200223666220401093833).
 - 16 White IN, De Matteis F. The role of CYP forms in the metabolism and metabolic activation of HCFCs and other halocarbons[J]. Toxicol Lett, 2001, 124(1–3): 121–128. DOI: [10.1016/s0378-4274\(00\)00288-5](https://doi.org/10.1016/s0378-4274(00)00288-5).
 - 17 Veit JGS, De Glas V, Balau B, et al. Characterization of CYP2B6-selective inhibitor, DX314, as a potential therapeutic for keratinization disorders[J]. J Invest Dermatol, 2020, 141(1): 72–83. DOI: [10.1016/j.jid.2020.05.090](https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.05.090).
 - 18 Kwong E, Li Y, Hylemon PB, et al. Bile acids and sphingosine-1-phosphate receptor 2 in hepatic lipid metabolism[J]. Acta Pharm Sin B, 2015, 5(2): 151–157. DOI: [10.1016/j.apsb.2014.12.009](https://doi.org/10.1016/j.apsb.2014.12.009).
 - 19 Uehara S, Murayama N, Higuchi Y, et al. Comparison of mouse and human cytochrome P450 mediated-drug metabolizing activities in hepatic and extrahepatic microsomes[J]. Xenobiotica, 2022, 52(3): 21–28. DOI: [10.1080/00498254.2022.2066581](https://doi.org/10.1080/00498254.2022.2066581).
 - 20 Lehmler HJ, Uwimana E, Dean LE, et al. Probing the role of CYP2 enzymes in the atropselective metabolism of polychlorinated biphenyls using liver microsomes from transgenic mouse models[J]. Chem Res Toxicol, 2022, 35(12): 2310–2323. DOI: [10.1021/acs.chemrestox.2c00276](https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.2c00276).
 - 21 Abuobeid R, Herrera-Marcos L, Navarro MA, et al. Dietary erythrodiol modifies hepatic transcriptome in mice in a sex and dose-dependent way[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(19): 7331. DOI: [10.3390/ijms21197331](https://doi.org/10.3390/ijms21197331).
 - 22 Chim SM, Howell K, Dronzek J, et al. Genetic inactivation of zinc transporter SLC39A5 improves liver function and hyperglycemia in obesogenic settings[J]. ELife, 2024, 12: RP90419. DOI: [10.7554/eLife.90419](https://doi.org/10.7554/eLife.90419).
 - 23 Zhang XD, Xie XT, Heckmann BL, et al. Targeted disruption of G0/G1 switch gene 2 enhances adipose lipolysis, alters hepatic energy balance, and alleviates high-fat diet-induced liver steatosis[J]. Diabetes, 2014, 63(3): 934–946. DOI: [10.2337/db13-1422](https://doi.org/10.2337/db13-1422).
 - 24 Chen L, Elizalde M, Alvarez-Sola G. The role of sulfatides in liver health and disease[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2025, 30(1):

25077. DOI: [10.31083/FBL25077](https://doi.org/10.31083/FBL25077).
- 25 Moore MP, Wang XB, Shi HX, et al. Circulating indian hedgehog is a marker of the hepatocyte-TAZ pathway in experimental NASH and is elevated in humans with NASH[J]. *JHEP Rep*, 2023, 5(5): 100716. DOI: [10.1016/j.jhepr.2023.100716](https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100716).
- 26 Ren QN, Sun QM, Fu JF. Dysfunction of autophagy in high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Autophagy*, 2024, 20(2): 221-241. DOI: [10.1080/15548627.2023.2254191](https://doi.org/10.1080/15548627.2023.2254191).
- 27 Kolluri A, Ho M. The role of glypican-3 in regulating Wnt, YAP, and Hedgehog in liver cancer[J]. *Front Oncol*, 2019, 9(708): 1-7. DOI: [10.3389/fonc.2019.00708](https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00708).
- 28 Zhao YL, Tran M, Wang L, et al. PDK4-deficiency reprograms intrahepatic glucose and lipid metabolism to facilitate liver regeneration in mice[J]. *Hepato Commun*, 2020, 4(4): 504-517. DOI: [10.1002/hep4.1484](https://doi.org/10.1002/hep4.1484).
- 29 Zhang ZX, Guo JW, Zhu JC. HSPB1 alleviates acute-on-chronic liver failure via the P53/Bax pathway[J]. *Open Life Sci*, 2024, 19(1): 20220919. DOI: [10.1515/biol-2022-0919](https://doi.org/10.1515/biol-2022-0919).
- 30 Amemiya-Kudo M, Shimano H, Hasty AH, et al. Transcriptional activities of nuclear SREBP-1a, -1c, and -2 to different target promoters of lipogenic and cholesterologenic genes[J]. *J Lipid Res*, 2002, 43(8): 1220-1235. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12177166/>.
- 31 Honke K, Tsuda M, Hirahara Y, et al. Molecular cloning and expression of cDNA encoding human 3'-phosphoadenylylsulfate:galactosylceramide 3'-sulfotransferase[J]. *Biol Chem*, 1997, 272(8): 4864-4868. DOI: [10.1074/jbc.272.8.4864](https://doi.org/10.1074/jbc.272.8.4864).
- 32 Lin HL, Zhou ZX, Zhao J, et al. Genome-wide association study identifies genomic loci of sex determination and gonadosomatic index traits in large yellow croaker (*Larimichthys crocea*)[J]. *Mar Biotechnol (NY)*, 2021, 23(1): 127-139. DOI: [10.1007/s10126-020-10007-2](https://doi.org/10.1007/s10126-020-10007-2).
- 33 Tang ZL, Sun C, Yan Y, et al. Aberrant elevation of FTO levels promotes liver steatosis by decreasing the m6A methylation and increasing the stability of SREBF1 and ChREBP mRNAs[J]. *J Mol Cell Biol*, 2022, 14(9): 1-14. DOI: [10.1093/jmcb/mjac061](https://doi.org/10.1093/jmcb/mjac061).

收稿日期: 2025 年 05 月 20 日 修回日期: 2025 年 12 月 17 日

本文编辑: 李 阳 钟巧妮