



doi: 10.12452/j.fxcsxb.25122304

代谢组学探讨布渣叶干预高脂血症小鼠降脂作用及精氨酸-脯氨酸-多胺代谢轴调控机制

肖观林¹, 陈婉纯², 刘焰嫦², 欧阳云徽², 张靖年¹, 陈伟韬¹, 毕晓黎^{1*}

(1. 广东省中医药工程技术研究院, 广东省中医药研究开发重点实验室, 广东 广州 510095; 2. 广州中医药大学第五临床医学院, 广东 广州 510405)

摘要: 以高脂饮食诱导的高脂血症小鼠为模型, 系统评价布渣叶 (*Microctis Folium*) 的降脂与护肝作用, 并结合非靶向与靶向代谢组学阐明其对精氨酸-脯氨酸-多胺代谢轴的调控机制。采用超高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱开展血清非靶向代谢组学, 筛选差异代谢物并进行通路富集; 基于超高效液相色谱-三重四极杆串联质谱靶向代谢组学定量 *L*-精氨酸、脯氨酸、肌酸及多胺 (亚精胺、精胺) 等关键代谢物。结果显示, 布渣叶各剂量组总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 显著降低并下调丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST), 提升高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)。非靶向结果提示高脂饮食致多通路紊乱, 其中精氨酸-脯氨酸代谢富集显著; 差异代谢物主要涉及氨基酸及衍生物、多胺、肌酸相关物质, 伴随脂类与有机酸异常, 布渣叶可整体逆转相关代谢失衡。靶向验证表明, 模型组 *L*-精氨酸、脯氨酸、肌酸、精胺、亚精胺水平下降, 布渣叶可显著促其回升并趋近对照组。综上, 布渣叶具有明确的降脂护肝活性, 其机制可能通过调节精氨酸-脯氨酸-多胺代谢轴, 改善氮代谢与能量代谢重构, 促进代谢稳态恢复。研究结果可为布渣叶活性成分筛选与开发提供依据。

关键词: 布渣叶; 高脂血症; 精氨酸-脯氨酸-多胺代谢; 超高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱; 超高效液相色谱-三重四极杆串联质谱

中图分类号: O657.7; R285 文献标识码: A 文章编号: 1004-4957(2026)05-0930-10

Metabolomics Reveals Lipid-lowering Effects of *Microctis Folium* in Hyperlipidemic Mice via Modulation of the Arginine-Proline-Polyamine Axis

XIAO Guan-lin¹, CHEN Wan-chun², LIU Yan-chang², OUYANG Yun-hui², ZHANG Jing-nian¹, CHEN Wei-tao¹, BI Xiao-li^{1*}

(1. Guangdong Provincial Key Laboratory of Research and Development in Traditional Chinese Medicine, Guangdong Provincial Engineering Technology Research Institute of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510095, China; 2. School of Fifth Clinical Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

Abstract: This study employed a high-fat diet (HFD)-induced hyperlipidemia mice model to systematically evaluate the lipid-lowering and hepatoprotective effects of *Microctis Folium* and to elucidate its regulatory mechanism on the arginine-proline-polyamine metabolic axis using integrated untargeted and targeted metabolomics. Serum untargeted metabolomics was performed using UPLC-QTOF-MS/MS to screen for differential metabolites and conduct pathway enrichment analysis. Subsequently, targeted metabolomics based on UPLC-TQ-MS/MS was employed to quantify key metabolites including *L*-arginine, proline, creatine, and polyamines (spermidine and spermine). *Microctis Folium* significantly reduced TC, TG, and LDL-C levels and decreased ALT and AST while increasing

收稿日期: 2025-12-23; 修回日期: 2026-03-10

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金项目 (2024A1515012809); 广州地区中医药重大科技项目 (2025QN003); 广东省中医药局科研项目 (20251034); 广州中医药大学校院联合科技创新基金 (GZYSE2024G07); 2025年度国家中医药管理局-广东省国家中医药综合改革示范区科技共建项目 (GZY-KJS-GD-2025-017)

* 通讯作者: 毕晓黎, 博士, 主任中药师, 研究方向: 中药质量评价, E-mail: zyfyjs@gzucm.edu.cn

网络首发日期: 2026-03-30

HDL-C across dose groups. Untargeted metabolomics revealed broad metabolic disturbances induced by HFD, with significant enrichment of arginine and proline metabolism; differential metabolites mainly involved amino acids and derivatives, polyamines, creatine-related metabolites, as well as lipids and organic acids. *Microctis Folium* treatment globally reversed these metabolic abnormalities. Targeted quantification further confirmed that *L*-arginine, proline, creatine, and polyamines (spermine/spermidine) were decreased in the model group, and *Microctis Folium* markedly restored their levels toward those of controls. Collectively, *Microctis Folium* exhibits pronounced lipid-lowering and hepatoprotective activities, which may be mediated by modulation of the arginine-proline-polyamine metabolic axis and associated metabolic remodeling of nitrogen and energy metabolism, thereby promoting restoration of metabolic homeostasis. These findings provide metabolomics-based evidence for the mechanism of action of *Microctis Folium* and support future screening of its bioactive constituents and translational development.

Key words: *Microcos Folium*; hyperlipidemia; arginine-proline-polyamine metabolism; UPLC-QTOF-MS/MS; UPLC-TQ-MS/MS

高脂血症是动脉粥样硬化、冠心病及非酒精性脂肪性肝病等多种慢性疾病的重要危险因素,其发病率伴随生活方式的西化而持续上升,已成为严重威胁公共健康的全球性问题^[1-3]。虽然当前临床应用的他汀类降脂药物能够有效降低血脂,但长期使用可能导致肌病和肝功能异常等不良反应,且对部分患者的疗效有限,因此迫切需要探寻安全性更高、作用机制更多靶点的干预策略^[4-5]。

布渣叶(*Microcos Folium*, BZY),来源于椴树科破布叶属植物破布叶(*Microcos paniculata* L.),其干燥叶片具有健脾化湿、消食除胀的传统功效,常用于治疗“痰湿内阻”所致的肥胖及高脂血症^[6]。作为药食两用的传统植物,布渣叶在中医药及凉茶产业中应用广泛,富含黄酮、生物碱、三萜、甾体与酚酸等多类生物活性成分。现代实验与临床研究表明,布渣叶具有显著的降脂、抗氧化、抗炎和保肝功能,能降低总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)并提高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),表明其具有良好的降脂与护肝作用^[6-8]。药理机制研究提示,布渣叶中的黄酮与生物碱可通过多靶点途径调控脂质代谢,例如上调肝脏过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR- α)的表达,抑制3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶与肠道乙酰辅酶A(ACAT)的活性,抑制脂质过氧化并减轻炎症反应。总体而言,这些作用优于单一靶点的他汀类药物,且可能降低药物的不良反应风险^[9-10]。然而,布渣叶改善高脂血症的物质基础及其在体内代谢网络中的作用机制仍未得到充分阐明。

近年来,精氨酸-脯氨酸代谢及其下游多胺通路与血管功能、能量代谢、氧化应激和细胞稳态密切相关,已被证实肥胖、脂肪肝及心血管疾病的发生与发展中发挥了重要作用^[11-13]。高脂饮食可导致精氨酸、脯氨酸及多胺的代谢紊乱,但这些代谢通路在布渣叶干预高脂血症中的具体变化与调控机制尚未系统解析。

本研究创新性地将超高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱(UPLC-QTOF-MS/MS)非靶向代谢组学与超高效液相色谱-三重四极杆串联质谱(UPLC-TQ-MS/MS)靶向代谢组学技术相结合,系统评价布渣叶对高脂血症的干预效应:一方面在实验动物中验证布渣叶的降脂与保肝表型,另一方面通过非靶向代谢组学筛选关键代谢通路,并采用靶向定量技术重点验证精氨酸-脯氨酸-多胺代谢相关的关键指标,旨在从代谢通路层面深入解析布渣叶治疗高脂血症的作用机制。该策略不仅能揭示全局代谢重编程的系统特征,还能够对特定代谢轴进行精确验证,为中药干预代谢性疾病提供新的代谢学证据。

1 实验部分

1.1 仪器

1290 II型液相色谱仪、6495C质谱仪(美国Agilent公司);X500R QTOF型质谱仪(美国Sciex公司);JXFSTPT-CL型研磨仪(上海净信实业有限公司);Varioskan Flash型多功能酶标仪(美国Thermo Scientific公司);Sorvall Legend Micro17R型微量离心机(美国Thermo Scientific公司);XW-80A涡旋仪(上海青浦沪西仪器厂);KQ-700DE型数控超声波清洗仪(昆山市超声仪器有限公司);XS205型1/10万电子分析天平(瑞士Mettler-Toledo公司)。

1.2 药物与试剂

L-精氨酸、脯氨酸、肌酸、亚精胺、精胺、N, N-二甲基-苯丙氨酸(购自成都德思特生物技术有限公司, 批号分别为DSTDJ007901、DSTDF003902、DST250908-668、DST250603-370、DST250909-182、DST240826-380, 纯度均 $\geq 98\%$); 高脂饲料购自广东省医学实验动物中心; 甲醇、乙腈、甲酸均为质谱纯, 购自美国Fisher Chemical公司; 超纯水购自杭州娃哈哈集团有限公司; 总胆固醇试剂盒(批号: 20230828)、甘油三酯试剂盒(批号: 20230830)、低密度脂蛋白胆固醇试剂盒(批号: 20230828)、高密度脂蛋白胆固醇试剂盒(批号: 20230828)均购自南京建成生物工程研究所。丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)测定试剂盒(武汉生之源生物科技股份有限公司, 批号分别为23112719-1、24011020-1); 布渣叶药材由广东一方制药有限公司提供, 经广东省中医药工程技术研究院李素梅主任药师鉴定为椴树科植物破布叶(*Microcos paniculata* L.)的干燥叶, 符合2025年版《中国药典》(一部)的有关规定。

1.3 动物分组与造模

30只SPF级雄性C57BL/6小鼠, 购自广东省医学实验动物中心。均饲养于相对恒温恒湿的清洁环境中, 12/12 h光照黑暗周期, 自由进食和饮水。动物实验均通过广东省中医药工程技术研究院研究伦理审查委员会审查(批准号: 416317)。小鼠适应性喂养1周, 随机分为5组, 分别为空白对照组(Control)、高脂饮食组(Model)、阿托伐他汀钙片组(AT, $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)、布渣叶低剂量组(BZYL, $5.28 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)、布渣叶高剂量组(BZYH, $10.56 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), 每组6只。除Control组给予普通饲料外, 其余各组连续4周高脂饲料喂养以建立高脂血症模型, 期间不进行药物处理。造模4周结束(开始干预前)对所有小鼠取眼眶静脉血, 4°C 、3 500 r/min离心15 min分离血清, 检测TG、TC、HDL-C、LDL-C水平; 当高脂饲料喂养小鼠血脂指标较Control组显著升高时, 判定模型建立成功并进入后续干预^[6]。基于前期预实验结果与相关文献报道^[6], 设定布渣叶给药剂量。AT、BZYL、BZYH从第5周开始分别灌胃给予相应的药物剂量。实验空白对照组、模型组每天给予等量的生理盐水, 连续6周。末次给药24 h后眼眶取血。将血液静置后离心取上清液, 将血清用液氮速冻后于 -80°C 冰箱保存, 用于实验数据检测。同时采集小鼠肝组织样本, 置于 -80°C 保存备用。

1.4 血脂生化指标检测

按照试剂盒说明书分别检测血清中TC、TG、LDL-C、HDL-C、ALT、AST的含量。

1.5 血清非靶向代谢组学分析

取100 μL 血清样品, 加入400 μL 预冷的乙腈-甲醇混合溶液(体积比1:1), 涡旋30 s。将样品在 -20°C 下孵育1 h以沉淀蛋白质, 随后在 4°C 、12 000 r/min条件下离心15 min。取400 μL 上清液转移至新的1.5 mL离心管中, 在氮气流下吹干。然后向管中加入100 μL 预冷的乙腈-水混合溶液(体积比1:1), 涡旋30 s后, 在 4°C 、12 000 r/min条件下离心15 min, 取上清液用于后续分析。

色谱条件: Waters UPLC BEH C_{18} 色谱柱(2.1 mm \times 100 mm, 1.7 μm); 流速0.3 mL/min; 进样体积1 μL ; 流动相: 乙腈(A)-0.1%甲酸水(B)。梯度洗脱: 0~1 min, 2% A; 1~3 min, 2%~10% A; 3~7 min, 10%~40% A; 7~16 min, 40%~75% A; 16~20 min, 75%~98% A; 20~23 min, 98% A。

质谱条件: 采用电喷雾离子源(ESI)正负离子模式, 离子化电压分别为 $-4\ 500 \text{ V}$ 与 $+5\ 500 \text{ V}$, 雾化气379.2 kPa, 辅助加热气379.2 kPa, 气帘气241.3 kPa, 去簇电压60 V, 离子源温度 500°C , 碰撞能(35 ± 15) eV, 全扫描范围 m/z 50~1 000。

数据处理及分析: 对数据进行预处理, 将处理后的数据导入Metaboanalyst 6.0进行分析, 采用主成分分析(PCA)与正交偏最小二乘判别分析(OPLS-DA), 结合差异倍数(FC) >1.2 或 <0.8 且变量重要性投影值(VIP) >1 及 t 检验($p<0.05$)筛选潜在的生物标志物^[14]。综合同位素峰的相对丰度特征推断元素组成, 并检索HMDB、METLIN、KEGG等数据库及自建谱库信息进行代谢物鉴定; 同时严格结合UPLC-QTOF-MS/MS的二级质谱(MS/MS)碎片信息进行匹配, 并依据数据库/软件给出的谱图匹配得分评估鉴定置信度。差异代谢物随后导入MetaboAnalyst数据库进行代谢通路富集分析。

1.6 靶向代谢组学定量测定

取50 μL 血清样品, 加入500 μL 预冷的甲醇-乙腈-水混合溶液(2:2:1), 加入10 μL 内标溶液

(200 ng/mL), 涡旋混匀30 s, 低温超声5 min, 4 °C下以12 000 r/min离心15 min; 取400 μL上清液转移至新的1.5 mL离心管中, -20 °C静置2 h, 4 °C下以12 000 r/min离心15 min; 取350 μL上清液在氮气流下吹干, 用200 μL甲醇-水混合溶液(1:1)复溶, 涡旋混匀2 min, 4 °C下以12 000 r/min离心15 min后, 取上清液备用。

色谱条件: 色谱柱为Waters BEH C₁₈柱(2.1 mm×150 mm, 1.7 μm); 流速为0.3 mL/min; 柱温: 40 °C; 流动相为0.1%甲酸水(A)-乙腈(B)。梯度洗脱: 0~2 min, 1% B; 2~5 min, 1%~10% B; 5~8 min, 10%~98% B; 8~11 min, 98% B; 11~11.5 min, 98%~1% B; 11.5~17 min, 99% B。

质谱条件: 采用电喷雾离子源(ESI)正离子模式; 干燥气温度: 200 °C; 干燥气流速: 15.0 L/min; 喷嘴电压: 500V; 雾化气压力: 206.8 kPa; 鞘气温度: 350 °C; 鞘气流速: 11.0 L/min; 毛细管电压: 3 000 V, 多反应监测模式(MRM)测定。利用QQQ Quantitative Analysis软件提取各成分峰面积、校准和定量分析, 化合物的离子对信息见表1。

表1 各化合物的MRM信息

Table 1 MRM information for each compound

Compound	Precursor ion(m/z)	Product ion(m/z)	Collision energy/eV	Polarity
L-Arginine(L-精氨酸)	175.1	70.0	28	Positive
Proline(脯氨酸)	116.1	70.1	20	Positive
Creatine(肌酸)	132.1	90.0	12	Positive
Spermine(精胺)	203.2	129.1	12	Positive
Spermidine(亚精胺)	146.2	72.1	16	Positive
N, N-Dimethylphenylalanine(N, N-二甲基-苯丙氨酸, 内标)	194.1	148.1	20	Positive

1.7 统计学分析

数据使用IBM SPSS Statistics 27.0与GraphPad Prism 10.1.2处理。依据数据分布选择检验方法: 正态且方差齐时, 组间比较采用Student's t检验或单因素方差分析(One-way ANOVA); 对不满足正态性或方差齐性的数据, 2组比较采用Mann-Whitney U检验, 多组比较采用Kruskal-Wallis H检验。结果以($\bar{x}\pm s$)表示, 且以 $p<0.05$ 作为差异有统计学意义的阈值。

2 结果与讨论

2.1 布渣叶对高脂血症小鼠血脂指标的影响

与Control组相比, Model组小鼠血清TG、TC和LDL-C水平均显著升高, 而HDL-C水平显著降低, 提示高脂饮食可成功诱导小鼠出现血脂代谢紊乱。与Model组相比, AT组及BZY各给药组TG、TC、LDL-C水平均显著下降, HDL-C水平显著回升, 其中高剂量BZY改善幅度更明显。上述结果表明, BZY能有效纠正高脂饮食导致的血脂异常, 具有明确的降脂作用(见表2)。

表2 各组小鼠血脂指标的变化($\bar{x}\pm s$, $n=6$)Table 2 Changes in lipid profiles of mice in different groups($\bar{x}\pm s$, $n=6$)(mmol·L⁻¹)

Group	TC	TG	LDL-C	HDL-C
Control	2.37±0.19	0.52±0.04	0.45±0.07	1.51±0.05
Model	4.76±0.26 ¹⁾	0.74±0.06 ¹⁾	1.62±0.08 ¹⁾	0.83±0.13 ¹⁾
AT	3.87±0.19 ²⁾	0.47±0.05 ²⁾	1.32±0.11 ²⁾	1.26±0.16 ²⁾
BZYL	3.60±0.17 ²⁾	0.45±0.04 ²⁾	1.39±0.15 ²⁾	1.32±0.20 ²⁾
BZYH	3.43±0.21 ²⁾	0.38±0.04 ²⁾	1.22±0.07 ²⁾	1.27±0.23 ²⁾

Control(空白组); Model(高脂饮食组); AT(阿托伐他汀组); BZYL(布渣叶低剂量组); BZYH(布渣叶高剂量组); ¹⁾ $p<0.01$, versus the control group; ²⁾ $p<0.01$, versus the model group

2.2 布渣叶对高脂血症小鼠血清中ALT、AST含量的影响

与Control组相比, Model组小鼠血清ALT与AST水平均显著升高, 提示高脂饮食可引起肝细胞损伤或肝功能受损。与Model组相比, AT组及BZY低、高剂量组的ALT与AST水平均不同程度下降, 其中高剂量组下降更明显, 提示BZY可减轻高脂状态相关的肝损伤并对肝功能具有一定保护作用(见表3)。

2.3 布渣叶对小鼠血清代谢轮廓的影响

鉴于高剂量BZY组在血脂与肝功能指标改善方面效果更为显著, 后续代谢组学重点选取BZY高剂

量组进行深入分析。PCA 得分图(图 1A)显示, Control 组与 Model 组样本在整体代谢谱上呈明显分离, 说明高脂饮食可显著扰动机体代谢状态; 同时, BZY 组样本在代谢空间中的分布相较 Model 组发生偏移, 提示 BZY 干预能够重塑高脂饮食导致的代谢异常(图 1A)。为进一步检验模型是否过拟合, 对每个 OPLS-DA 模型进行了 100 次随机置换检验, 以预测参数(包括 R^2 和 Q^2)来评估模型性能, R^2 反映模型对组别(Y 变量)解释的比例, Q^2 反映模型经交叉验证后的预测能力, 当 $Q^2 > 0.5$ 时, 表明模型具有可接受的预测能力, 当 $Q^2 > 0.9$ 时, 则表明预测性能非常优异。OPLS-DA 结果表明, Model 组与 Control 组($R^2=0.992$, $Q^2=0.93$)、BZY 高剂量组与 Model($R^2=0.997$, $Q^2=0.894$)之间的代谢组轮廓存在明显差异, 两模型的 Q^2 均处于高水平, 未产生过拟合, 表明组间代谢差异稳定可靠(图 1B~C)。

基于 OPLS-DA 模型并以 $VIP > 1$ 、 $p < 0.05$ 、 $FC > 1.2$ 或 ≤ 0.83 为筛选标准, 分别在 Model vs Control 与 BZY-高剂量 vs Model 比较中绘制火山图, 共筛选出 1 482 和 560 个差异代谢物(图 1D~E)。进一步通过 HMDB 比对鉴定出 93 个具有明确注释的差异代谢物(图 2 与表 4), 这些代谢物以脂类及类脂分子、苯丙素类、多酮类、有机酸及其衍生物为主(图 2)。将筛选出的前 40 个差异变量导入 MetaboAnalyst 进行聚类热图分析, 发现 Control 与 Model 组之间代谢谱发生显著重排, 布渣叶给药后差异代谢物的丰度分布明显向对照组靠拢, 表明布渣叶能够部分逆转高脂饮食诱导的代谢改变(图 3A)。值得注意的是, 鉴定出的差异代谢物既包含大量脂质类标志物, 也涉及氨基酸及其代谢产物, 提示布渣叶的降脂效应既伴随脂质代谢的直接调节, 也可能通过修复氨基酸代谢网络, 从能量代谢、氧化应激与炎症调控等多方面协同发挥作用。综上, 这些差异代谢物不仅为布渣叶作用靶点提供了候选分子, 也为进一步针对关键代谢酶和代谢通路的机制验证提供了依据。

表 3 各组小鼠肝功能指标的变化($\bar{x} \pm s$, $n=6$)
Table 3 Changes in liver function of mice in different groups($\bar{x} \pm s$, $n=6$) ($U \cdot L^{-1}$)

Group	ALT	AST
Control	9.03±2.45	17.77±2.83
Model	16.66±2.33 ¹⁾	25.59±1.80 ¹⁾
AT	11.58±1.3 ²⁾	16.38±3.59 ²⁾
BZYL	12.20±3.51 ²⁾	18.16±3.10 ²⁾
BZYH	10.51±2.5 ²⁾	15.29±3.57 ²⁾

Control(空白组); Model(高脂饮食组); AT(阿托伐他汀组); BZYL(布渣叶低剂量组); BZYH(布渣叶高剂量组); ¹⁾ $p < 0.01$, versus the control group; ²⁾ $p < 0.01$, versus the model group

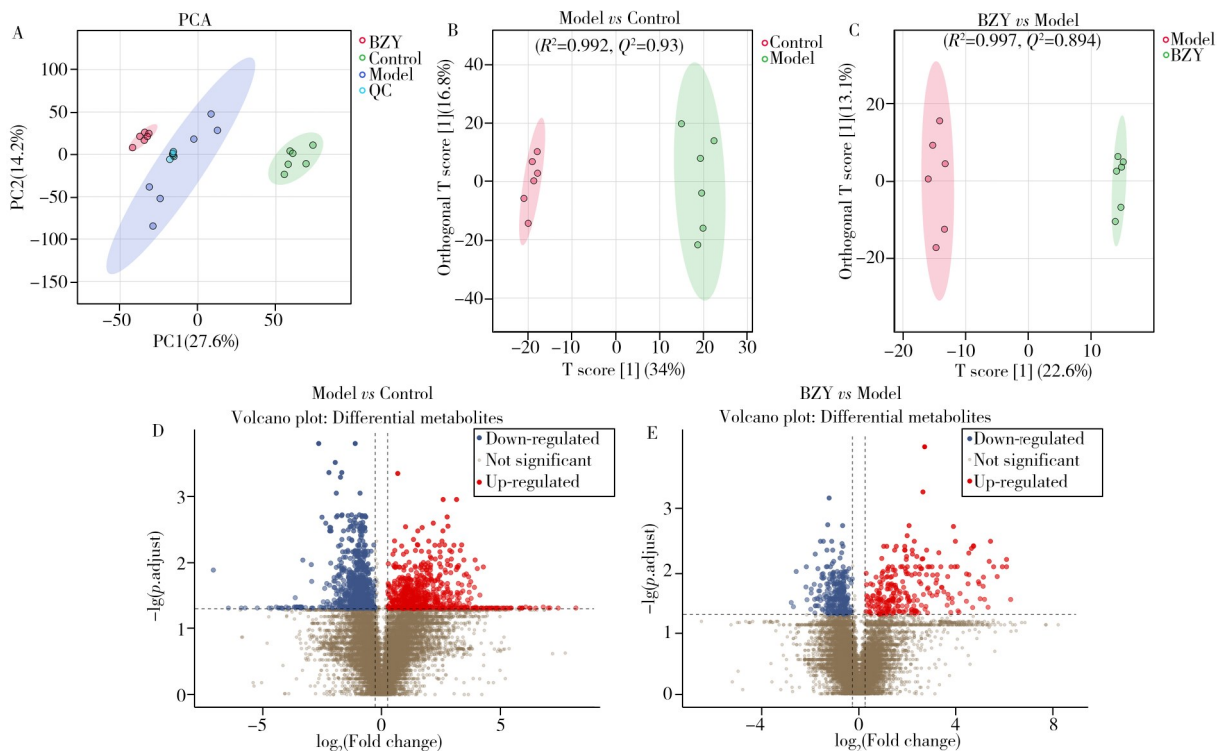


图 1 PCA(A)、OPLS-DA 得分图(B-C)及差异代谢物火山图(D-E)

Fig. 1 PCA(A), OPLS-DA(B-C), and volcano plots(D-E)

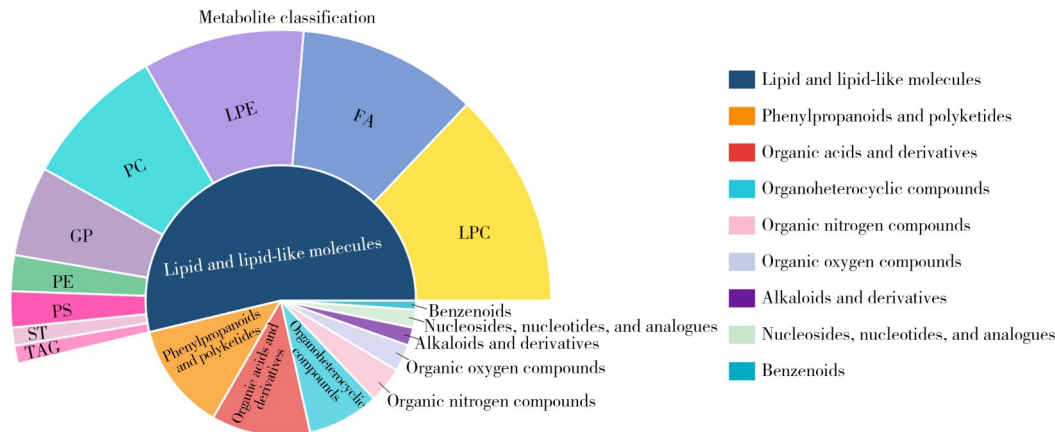


图2 差异代谢物分类图

Fig. 2 Classification statistics of differentially metabolized compounds

dark blue: lipid and lipid-like molecules(深蓝色: 脂类及脂样分子); orange: phenylpropanoids and polyketides(橙色: 苯丙烷类及多酮类); red: organic acids and derivatives(红色: 有机酸及其衍生物); cyan: organoheterocyclic compounds(青绿色: 有机杂环化合物); pink: organic nitrogen compounds(粉色: 有机含氮化合物); light purple: organic oxygen compounds(浅紫色: 有机含氧化合物); purple: alkaloids and derivatives(紫色: 生物碱及其衍生物); light green: nucleosides, nucleotides, and analogues(浅绿色: 核苷、核苷酸及类似物); blue-green: benzenoids(蓝绿色: 苯类化合物)

表4 BZY干预后高脂血症小鼠的血清代谢标志物

Table 4 Serum metabolic markers in hyperlipidemic mice after BZY intervention

Mode	Compound	Formula	Classification	Model vs Control	BZY vs Model
Positive	N-Nitrosomethanamine	CH ₄ N ₂ O	Organic nitrogen compounds	↓ ¹⁾	↑ ⁴⁾
Negative	Lactic acid	C ₃ H ₇ NO ₂	Organic acids and derivatives	↓ ¹⁾	↑ ⁴⁾
Positive	D-Proline	C ₅ H ₉ NO ₂	Organic acids and derivatives	↓ ¹⁾	↑ ⁴⁾
Positive	Creatine	C ₄ H ₉ N ₃ O ₂	Organic nitrogen compounds	↓ ¹⁾	↑ ⁴⁾
Negative	Ethyl isopropyl disulfide	C ₅ H ₁₂ S ₂	Organoheterocyclic compounds	↓ ²⁾	↑ ⁴⁾
Positive	1-Aminocyclopropanecarboxylic acid	C ₇ H ₁₃ NO ₂	Organic acids and derivatives	↓ ²⁾	↑ ⁴⁾
Positive	D-Threitol	C ₄ H ₁₀ O ₄	Organic oxygen compounds	↓ ¹⁾	↑ ⁴⁾
Negative	Glutamic acid	C ₅ H ₉ NO ₄	Organic acids and derivatives	↓ ¹⁾	↑ ⁴⁾
Positive	Spermidine	C ₇ H ₁₉ N ₃	Organic nitrogen compounds	↓ ¹⁾	↑ ⁴⁾
Positive	Methionine	C ₅ H ₁₁ NO ₂ S	Organic acids and derivatives	↓ ¹⁾	/
Positive	2-Hydroxy-6-methylpyridin-3-carboxylic acid	C ₇ H ₇ NO ₃	Organoheterocyclic compounds	↓ ²⁾	↑ ⁴⁾
Positive	Malic acid	C ₄ H ₆ O ₅	Organic acids and derivatives	↓ ¹⁾	↑ ⁴⁾
Positive	(S)-Homostachydrine	C ₈ H ₁₅ NO ₂	Alkaloids and derivatives	↓ ¹⁾	↑ ⁴⁾
Positive	Enflurane	C ₅ H ₂ ClF ₅ O	Organoheterocyclic compounds	↓ ¹⁾	↑ ³⁾
Negative	2, 6-Dimethyl-7-octene-2, 3, 6-triol	C ₁₀ H ₂₀ O ₃	Organic oxygen compounds	↓ ¹⁾	↑ ⁴⁾
Negative	(Z)-3-(1-Formyl-1-propenyl)pentanedioic acid	C ₉ H ₁₂ O ₅	Organic acids and derivatives	↓ ¹⁾	↑ ⁴⁾
Negative	N-Acetylaminooctanoic acid	C ₁₀ H ₁₉ NO ₃	Organic acids and derivatives	↓ ¹⁾	↑ ⁴⁾
Negative	Indolelactic acid	C ₁₁ H ₁₁ NO ₃	Organoheterocyclic compounds	↓ ¹⁾	↑ ⁴⁾
Positive	Kinetin	C ₁₀ H ₉ N ₅ O	Nucleosides, nucleotides, and analogues	↓ ¹⁾	/
Positive	2-trans, 6-trans-Farnesal	C ₁₅ H ₂₄ O	Phenylpropanoids and polyketides	↓ ¹⁾	↑ ⁴⁾
Positive	Prolylhydroxyproline	C ₁₀ H ₁₆ N ₂ O ₄	Organic acids and derivatives	↓ ¹⁾	↑ ⁴⁾
Negative	2, 4-Dihydroxyacetophenone 5-sulfate	C ₈ H ₈ O ₆ S	Benzenoids	↓ ¹⁾	↑ ³⁾
Positive	Butyrylcarnitine	C ₁₁ H ₂₁ NO ₄	Organic nitrogen compounds	↓ ¹⁾	↑ ⁴⁾
Positive	Alantolactone	C ₁₅ H ₂₀ O ₂	Phenylpropanoids and polyketides	↓ ¹⁾	↑ ⁴⁾
Positive	alpha-Bisabolol oxide B	C ₁₅ H ₂₆ O ₂	Phenylpropanoids and polyketides	↓ ¹⁾	↑ ⁴⁾
Positive	alpha-Santonin	C ₁₅ H ₁₈ O ₃	Phenylpropanoids and polyketides	↓ ¹⁾	↑ ⁴⁾
Negative	(R)-3-Hydroxy-hexadecanoic acid	C ₁₆ H ₃₂ O ₃	FA	↓ ¹⁾	↑ ⁴⁾
Positive	Octanoylcarnitine	C ₁₅ H ₂₉ NO ₄	FA	↓ ²⁾	↑ ⁴⁾
Negative	Laurenobiolide	C ₁₇ H ₂₂ O ₄	Phenylpropanoids and polyketides	↓ ¹⁾	↑ ⁴⁾
Negative	9, 10-Epoxy stearic acid	C ₁₈ H ₃₄ O ₃	FA	↓ ¹⁾	↑ ³⁾
Negative	Beta-D-Glucopyranuronic acid	C ₁₃ H ₁₄ O ₉	Organic oxygen compounds	↓ ¹⁾	↑ ³⁾
Positive	9-Decenoylcarnitine	C ₁₇ H ₃₁ NO ₄	FA	↓ ²⁾	↑ ⁴⁾
Positive	Decanoylcarnitine	C ₁₇ H ₃₃ NO ₄	FA	↓ ²⁾	↑ ⁴⁾
Positive	Docosanamide	C ₂₂ H ₄₅ NO	FA	↓ ¹⁾	↑ ³⁾
Positive	trans-2-Dodecenoylcarnitine	C ₁₉ H ₃₅ NO ₄	FA	↓ ²⁾	↑ ⁴⁾

(续表 4)

Mode	Compound	Formula	Classification	Model vs Control	BZY vs Model
Positive	Dodecanoylcarnitine	C ₁₉ H ₃₇ NO ₄	FA	↓ ²⁾	↑ ⁴⁾
Positive	8-Epitiroidrial glucoside	C ₁₆ H ₂₄ O ₈	Phenylpropanoids and polyketides	↑ ¹⁾	↓ ⁴⁾
Negative	Isocolumbin	C ₂₀ H ₂₂ O ₆	Phenylpropanoids and polyketides	↓ ¹⁾	↑ ⁴⁾
Positive	N-Acetylmuramoyl-Ala	C ₁₄ H ₂₄ N ₂ O ₉	Organoheterocyclic compounds	↑ ¹⁾	↓ ⁴⁾
Positive	Cholesterol	C ₂₇ H ₄₆ O	ST	↑ ¹⁾	/
Positive	11b-PGF2a	C ₂₀ H ₃₄ O ₅	Organic acids and derivatives	↓ ¹⁾	↑ ⁴⁾
Positive	Succinyladenosine	C ₁₄ H ₁₇ N ₅ O ₈	Nucleosides, nucleotides, and analogues	↓ ¹⁾	↑ ⁴⁾
Positive	3-Hydroxy-cis-5-tetradecenoylcarnitine	C ₂₁ H ₃₉ NO ₅	FA	↓ ¹⁾	↑ ⁴⁾
Negative	CPA(16 : 0/0 : 0)	C ₁₉ H ₃₇ O ₆ P	GP	↑ ¹⁾	↓ ⁴⁾
Negative	Astringin	C ₂₀ H ₂₂ O ₆	Phenylpropanoids and polyketides	↑ ¹⁾	↓ ⁴⁾
Positive	Mammeisin	C ₂₅ H ₂₆ O ₅	Phenylpropanoids and polyketides	↑ ¹⁾	↓ ⁴⁾
Negative	CPA(18 : 2(9Z, 12Z)/0 : 0)	C ₂₁ H ₃₇ O ₆ P	GP	↑ ¹⁾	↓ ⁴⁾
Negative	LysoPE(P-16 : 0/0 : 0)	C ₂₁ H ₄₄ NO ₆ P	LPE	↓ ²⁾	↑ ⁴⁾
Positive	N-Stearoyl tyrosine	C ₂₇ H ₄₅ NO ₄	FA	↓ ²⁾	↑ ⁴⁾
Positive	LysoPE(0 : 0/16 : 1(9Z))	C ₂₁ H ₄₂ NO ₇ P	LPE	↓ ¹⁾	↑ ⁴⁾
Negative	LysoPE 18 : 0	C ₂₃ H ₄₈ NO ₆ P	LPE	↓ ¹⁾	↑ ⁴⁾
Positive	LysoPE 16 : 0	C ₂₁ H ₄₄ NO ₇ P	LPE	↑ ¹⁾	↓ ⁴⁾
Positive	Alangicine	C ₂₈ H ₃₆ N ₂ O ₅	Alkaloids and derivatives	↑ ¹⁾	↓ ⁴⁾
Positive	1-O-Hexadecyl-sn-glycero-3-phosphocholine	C ₂₄ H ₅₂ NO ₆ P	GP	↓ ¹⁾	/
Positive	Gedunin	C ₂₈ H ₃₄ O ₇	Phenylpropanoids and polyketides	↑ ¹⁾	↓ ⁴⁾
Positive	LysoPC 16 : 2	C ₂₄ H ₄₆ NO ₇ P	LPC	↓ ¹⁾	/
Positive	LPC 16 : 2	C ₂₄ H ₄₆ NO ₇ P	LPC	↓ ¹⁾	↑ ⁴⁾
Negative	LysoPE 19 : 0	C ₂₄ H ₅₀ NO ₇ P	LPE	↑ ¹⁾	/
Positive	Ustiloxin D	C ₂₃ H ₃₄ N ₄ O ₈	Organoheterocyclic compounds	↑ ¹⁾	↓ ⁴⁾
Positive	Microlemin	C ₂₉ H ₃₄ O ₇	Phenylpropanoids and polyketides	↑ ¹⁾	↓ ⁴⁾
Negative	LysoPE(20 : 5(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)/0 : 0)	C ₂₅ H ₄₂ NO ₇ P	LPE	↑ ¹⁾	↓ ⁴⁾
Negative	LPE 20 : 4	C ₂₅ H ₄₄ NO ₇ P	LPE	↑ ¹⁾	↓ ⁴⁾
Negative	LysoPE(20 : 3(8Z, 11Z, 14Z)/0 : 0)	C ₂₅ H ₄₆ NO ₇ P	LPE	↑ ¹⁾	↓ ⁴⁾
Positive	PC(P-18 : 1(9Z)/0 : 0)	C ₂₆ H ₅₂ NO ₆ P	PC	↓ ²⁾	↑ ⁴⁾
Positive	PC(17 : 1(9Z)/0 : 0)	C ₂₅ H ₅₀ NO ₇ P	PC	↓ ²⁾	↑ ⁴⁾
Positive	LysoPC(O-18 : 0/0 : 0)	C ₈ H ₂₀ NO ₆ PR	LPC	↓ ¹⁾	↑ ⁴⁾
Negative	LysoPC(14 : 0/0 : 0)	C ₂₂ H ₄₆ NO ₇ P	LPC	↓ ²⁾	↑ ⁴⁾
Positive	Taurocholic acid	C ₂₆ H ₄₅ NO ₇ S	Organic acids and derivatives	↓ ²⁾	↑ ⁴⁾
Negative	PE 21 : 4	C ₂₆ H ₄₄ NO ₈ P	PE	↑ ¹⁾	↓ ⁴⁾
Positive	LysoPE 20 : 2	C ₂₅ H ₄₈ NO ₇ P	LPE	↓ ¹⁾	↑ ⁴⁾
Positive	LysoPC 17 : 1	C ₂₅ H ₅₀ NO ₇ P	LPC	↓ ¹⁾	↑ ⁴⁾
Positive	LysoPC 18 : 0	C ₂₆ H ₅₆ NO ₆ P	LPC	↓ ¹⁾	↑ ⁴⁾
Negative	LysoPC 16 : 1	C ₂₄ H ₄₈ NO ₇ P	LPC	↓ ²⁾	↑ ⁴⁾
Negative	LPC 16 : 0	C ₂₄ H ₅₀ NO ₇ P	LPC	↓ ²⁾	↑ ⁴⁾
Negative	PE 22 : 0	C ₂₇ H ₅₄ NO ₈ P	PE	↓ ²⁾	↑ ⁴⁾
Negative	LPC 17 : 1	C ₂₅ H ₅₀ NO ₇ P	LPC	↓ ²⁾	↑ ⁴⁾
Negative	LysoPC(17 : 0)	C ₂₅ H ₅₂ NO ₇ P	LPC	↓ ¹⁾	↑ ⁴⁾
Negative	LysoPC(O-18 : 0)	C ₂₆ H ₅₆ NO ₆ P	LPC	↓ ²⁾	↑ ⁴⁾
Negative	PA 27 : 4	C ₃₀ H ₅₁ O ₈ P	GP	↓ ¹⁾	↑ ⁴⁾
Positive	LysoPC 22 : 6	C ₃₀ H ₅₀ NO ₇ P	LPC	↑ ¹⁾	↓ ⁴⁾
Positive	Avenestergenin A2	C ₃₇ H ₅₂ O ₇	Phenylpropanoids and polyketides	↑ ¹⁾	↓ ⁴⁾
Negative	PC 22 : 4	C ₃₀ H ₅₂ NO ₈ P	PC	↑ ¹⁾	↓ ⁴⁾
Negative	PC 22 : 2	C ₃₀ H ₅₆ NO ₈ P	PC	↑ ¹⁾	↓ ⁴⁾
Positive	PA(13 : 0/20 : 5(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z))	C ₃₆ H ₆₁ O ₈ P	GP	↑ ¹⁾	↓ ⁴⁾
Positive	PS 27 : 3	C ₃₃ H ₅₈ NO ₁₀ P	PS	↑ ¹⁾	↓ ⁴⁾
Positive	Lasonolide A	C ₄₁ H ₆₀ O ₉	Organoheterocyclic compounds	↑ ¹⁾	↓ ⁴⁾
Positive	PS 30 : 2	C ₃₆ H ₆₆ NO ₁₀ P	PS	↑ ¹⁾	↓ ⁴⁾
Negative	PC 31 : 1	C ₃₉ H ₇₆ NO ₈ P	PC	↓ ¹⁾	↑ ⁴⁾
Positive	Digitoxin	C ₄₁ H ₆₄ O ₁₃	Organoheterocyclic compounds	↑ ¹⁾	↓ ⁴⁾
Negative	PC(15 : 0/20 : 4(5Z, 8Z, 11Z, 14Z))	C ₄₃ H ₇₈ NO ₈ P	PC	↑ ¹⁾	↓ ⁴⁾
Positive	PC 37 : 4	C ₄₅ H ₈₂ NO ₈ P	PC	↑ ¹⁾	↓ ⁴⁾
Positive	PC 40 : 6	C ₄₈ H ₈₄ NO ₈ P	PC	↑ ¹⁾	↓ ³⁾

(续表4)

Mode	Compound	Formula	Classification	Model vs Control	BZY vs Model
Negative	TG(15:0/6-18:0/20:1(11Z))	C ₅₆ H ₁₀₈ O ₅	TAG	↑ ¹⁾	↓ ⁴⁾

↑. upregulated; ↓. downregulated; /. no reversal trend; versus the Control group: ¹⁾ $p < 0.05$, ²⁾ $p < 0.01$; versus the Model group: ³⁾ $p < 0.05$, ⁴⁾ $p < 0.01$, (↑. 上调; ↓. 下调; /. 无回调趋势; 与Control组比较: ¹⁾ $p < 0.05$, ²⁾ $p < 0.01$; 与Model组比较: ³⁾ $p < 0.05$, ⁴⁾ $p < 0.01$)

2.4 布渣叶对高脂血症小鼠血清代谢通路的影响

如图3B所示, 通路富集分析表明, 精氨酸和脯氨酸代谢在统计显著性(-log_p)和通路影响力(Pathway impact)方面均排名靠前, 说明该通路在组间差异代谢物中富集最显著。同时, 丙酮酸代谢、谷胱甘肽代谢、甘油磷脂代谢、初级胆汁酸生物合成和精氨酸生物合成等通路也表现出一定的富集。

2.5 随机森林

采用随机森林分析从93个差异代谢物中筛选出前15个最具判别力的特征(图3C), 横轴为 Mean decrease accuracy (特征删除后对分类准确度的平均降低), 值越大表明该代谢物对区分Control、Model与BZY三组越重要。右侧的方块热图显示这15个代谢物在三组中的相对丰度(红色高、蓝色低)。其中脯氨酸位于前列, 说明其在本数据集中对组间差异的贡献显著; 前15项中大多为磷脂类/溶血磷脂和甘油三酯相关物质, 提示脂质代谢重编程与氨基酸代谢共同参与高脂模型的病理变化和布渣叶的干预效应。该无监督筛选结果与先前通路富集(精氨酸与脯氨酸代谢)及下文的靶向定量结果一致, 为后续关于精氨酸-脯氨酸-多胺通路的靶向验证提供了独立的支持。

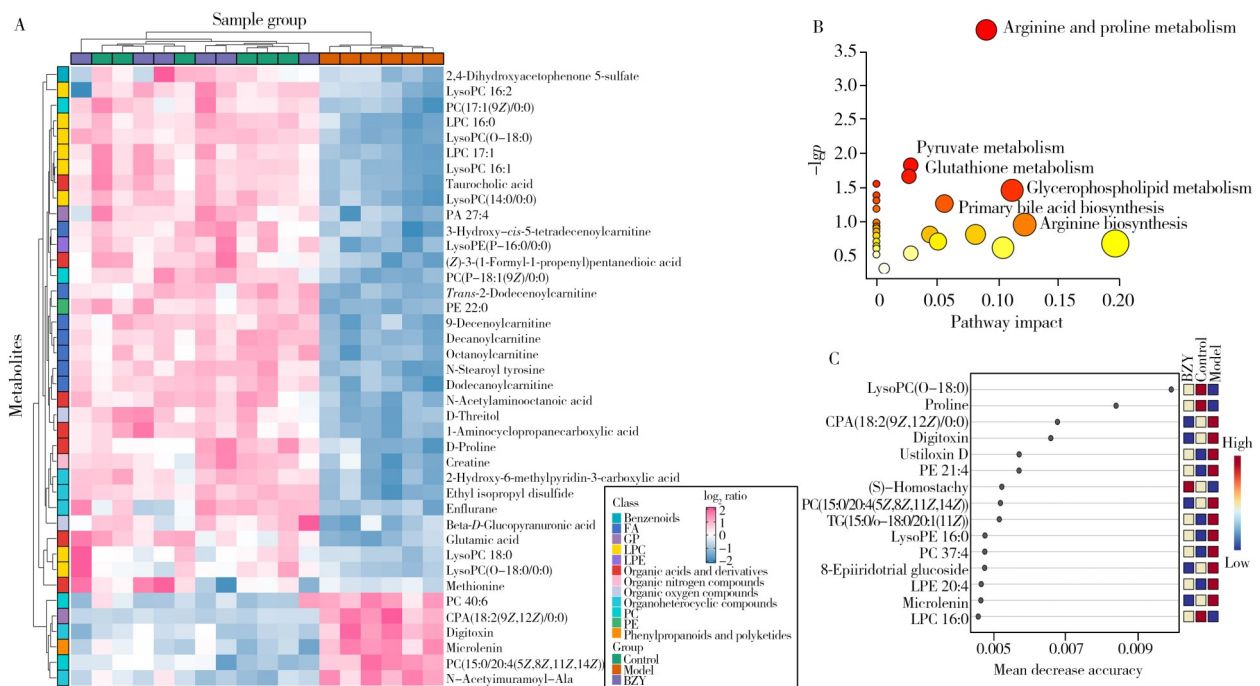


图3 差异代谢物聚类热图(A)、富集通路图(B)及随机森林图(C)

Fig. 3 Differential metabolite cluster heatmap (A), enrichment pathway diagram (B), and random forest diagram (C)

2.6 BZY对精氨酸-脯氨酸/多胺代谢的影响

图4靶向定量结果显示, 与Control组相比, Model组的L-精氨酸、脯氨酸、肌酸、精胺及亚精胺水平平均显著下降, 且差异显著($p < 0.01$); 与Model组相比, BZY干预可显著上调上述代谢物($p < 0.05$, $p < 0.01$), 整体呈向Control组回归的趋势。提示BZY可纠正高脂状态下精氨酸-脯氨酸及多胺代谢紊乱。

2.7 讨论

本研究构建了高脂饮食诱导的小鼠模型, 系统整合了非靶向与靶向代谢组学证据, 首次揭示了布渣叶通过调节精氨酸、脯氨酸和多胺代谢轴参与其降脂与护肝效应。表型结果显示, 布渣叶能够显著改善血脂谱(TC、TG、LDL-C下降, HDL-C回升)并减轻肝损伤(ALT、AST下降), 同时, 代谢组学分析进一步证明其可部分逆转高脂饮食引起的全身代谢重编程。

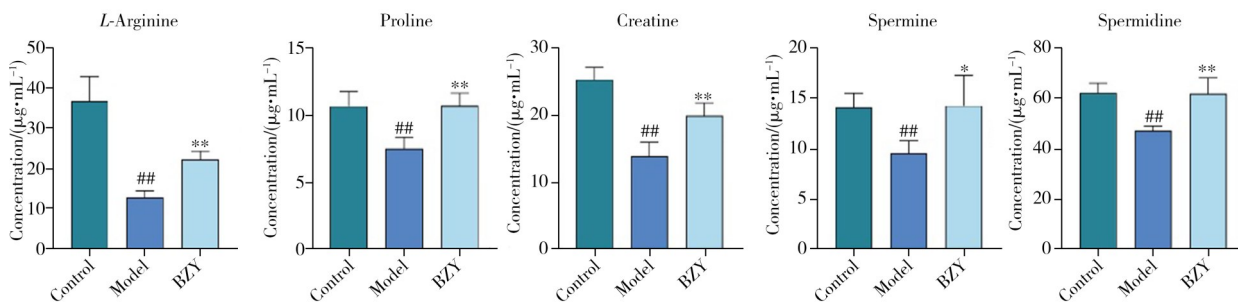


图4 BZY对血清中L-精氨酸、脯氨酸、肌酸、精胺及亚精胺水平的影响(靶向代谢组学)($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

Fig. 4 Effects of BZY on serum levels of L-arginine, proline, creatine, spermine, and spermidine (targeted metabolomics)($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

versus the Control group: ^{##} $p<0.01$; versus the Model group: ^{*} $p<0.05$, ^{**} $p<0.01$ (与空白组相比: ^{##} $p<0.01$; 与模型组相比: ^{*} $p<0.05$, ^{**} $p<0.01$)

代谢组学和通路富集分析表明,精氨酸、脯氨酸代谢显著富集。靶向定量结果显示,模型组的L-精氨酸、脯氨酸、肌酸及多胺(如亚精胺和精胺)水平均显著下降,而布渣叶干预后上述指标得以显著恢复。这些发现提示精氨酸-脯氨酸-多胺代谢轴在高脂饮食诱导的代谢重编程中处于关键位置。精氨酸不仅是NO的前体,参与血管功能和脂代谢调控,其含量的变化会直接影响炎症反应与脂质运输。此外,精氨酸可通过鸟氨酸影响多胺合成,进而调节细胞增殖、自噬和线粒体稳态。已有研究报道,多胺(如亚精胺和精胺)能够通过促进自噬、减轻炎症并改善线粒体功能来缓解肥胖及脂肪肝表型^[13,15-20]。脯氨酸代谢与谷胱甘肽/抗氧化体系及肌基质修复紧密相关,研究显示其代谢的恢复可能有助于降低氧化应激,支持肝细胞的修复,从而减轻脂肪变性^[18]。此外,肌酸水平的回升指向能量缓冲体系的改善,进一步提示能量代谢重编程在布渣叶疗效中扮演着重要角色^[21-22]。综上所述,代谢组学证据及相关文献支持布渣叶通过修复精氨酸-脯氨酸-多胺轴的代谢通量,与改善氮代谢、氧化/炎症状态及能量稳态相协调,从而促进脂质代谢的恢复,发挥降脂及护肝作用。本研究作为一项初步探索性研究,其核心目的在于利用非靶向和靶向代谢组学技术,全面筛查布渣叶干预高脂血症小鼠后体内代谢物谱的变化,首次聚焦并揭示精氨酸-脯氨酸-多胺代谢轴可能在布渣叶降脂护肝作用中的关键调控作用。

然而,本研究为探索性代谢组学研究,仍有若干局限需在解读时注意:一是样本仅限于血清,未在肝组织或肠道菌群的相关指标同步验证代谢改变的组织来源;二是未开展关键酶/基因的分子生物学验证(如ARG1、ODC1),因果链条尚需后续实验证实;三是每组样本量相对有限($n=6$),在检测幅度较小的代谢变化时统计功效可能不足。上述问题均将作为后续研究的重点,以期进一步从组织和分子层面验证当前代谢学发现并明确因果链条。

3 结 论

本研究创新性地结合非靶向与靶向代谢组学,以系统代谢组学证据连接布渣叶的药效表型与代谢通路,首次将精氨酸、脯氨酸和多胺网络定位为布渣叶降脂护肝的重要代谢轴。这不仅为中药干预高脂血症提供了新的代谢组学证据,同时也为后续的机制研究与临床转化奠定了方向性基础。

参考文献:

- [1] Zhao Q Y, Liu Y B, Li M X, Zhao L, Wang T G, Xiao Y Q, Wei S L, Wu K, Yang J Y, Wang Y Q, Zhao Y S, Du F K, Chen Y, Deng S, Shen J, Xiao Z G, Li Z, Wang S P, Wu X. *Carbohydr. Polym.*, **2025**, 359: 123570.
- [2] Sun M Q, Yin C Y, Miao L, Zhang Y, Liu J X, Yang H Z, Lin L. *J. Instrum. Anal.* (孙明谦,尹春园,苗兰,张颖,刘建勋,杨会珍,林力.分析测试学报), **2021**, 40(8): 1129-1135.
- [3] Xiao G L, Zeng Z H, Jiang J Y, Xu A L, Li S M, Li Y X, Chen Z, Chen W T, Zhang J N, Bi X L. *Sci. Rep.*, **2022**, 12(1): 6992.
- [4] Dong P P, Wang H, Li Y N, Yu J Y, Liu X, Wang Y L, Dai L, Wang S. *Biomed. Pharmacother.*, **2024**, 170: 116064.
- [5] Shen B Y, Wen Y Q, Li S X, Zhou Y, Chen J L, Yang J Q, Zhao C X, Wang J G. *Phytomedicine*, **2024**, 132: 155839.

- [6] Xiao G L, Wu G Y, Liu Y C, Chen W T, Zeng Z H, Li S M, Li Y C, Bi X L. *Drug Des. Devel. Ther.*, **2025**, 19: 5973–5991.
- [7] Liu Y C, Xiao G L, Tang R Y, Zeng Z H, Wu G Y, Jia D Z, Bi X L. *J. Instrum. Anal.* (刘焰熹, 肖观林, 汤瑞茵, 曾志浩, 吴广颖, 贾德政, 毕晓黎. 分析测试学报), **2024**, 43(11): 1784–1793.
- [8] Su S Z, Xiang D Y, Liu X Q, Jing X N, Meng F W. *Chin. J. Exp. Tradit. Med. Form.* (宿世震, 项东宇, 刘晓庆, 荆雪宁, 孟繁伟. 中国实验方剂学杂志), **2018**, 24(1): 130–135.
- [9] Gong X, Li X, Xia Y, Xu J F, Li Q Y, Zhang C H, Li M H. *Trends Food Sci. Technol.*, **2020**, 103: 304–320.
- [10] Wang Y H, Cui D Y, Lou Y F, Zhang W J. *China J. Chin. Mater. Med.* (汪燕红, 崔丹阳, 楼一方, 张文杰. 中国中药杂志), **2024**, 49(22): 6214–6223.
- [11] Tan J J, Sun W, Dong X Y, He J Y, Asmaa A, Chen M, Zhang L L, Wu L, Shao K K. *Front. Nutr.*, **2025**, 12: 1574151.
- [12] Zhang C Y, Xu R Q, Wang X Q, Sun L F, Mo P, Cai R J, Lin X Z, Luo C F, Ou W C, Lu L J, Zhong Y, Chen J Y. *Cardiovasc. Diabetol.*, **2023**, 22(1): 219.
- [13] Bao Y C, Qiao J, Gong W J, Zhang R H, Zhou Y T, Xie Y Y, Xie Y, He J M, Yin T. *Acta Pharm. Sin. B*, **2024**, 14(10): 4461–4477.
- [14] Zeng Z H, Xiao G L, Liu Y C, Wu M S, Wei X Q, Xie C H, Wu G Y, Jia D Z, Li Y X, Li S M, Bi X L. *Front. Pharmacol.*, **2024**, 15: 1466114.
- [15] Yan J, Mei Y X, Zhao Y D, Tian Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **2025**, 147(38): 34350–34360.
- [16] Dirk M, Christoph M, Sujin P, Brendan R, Marco C, Nathalie R, Diana W, Eva D, Mairene C, Sandro N, Lauriane B, Caner E, Veronica J, Salvatore P, Fatima B, Luigi M T, Uwe S, Markus H, Michael N. *Cell*, **2023**, 186(23): 5068–5083.e23.
- [17] Pang S S, Dana A L, Jacqueline Y L, Jennifer P, Sean P C. *Nat. Commun.*, **2014**, 5: 5048.
- [18] Sergej M O. *Trends Food Sci. Technol.*, **2025**, 159: 104990.
- [19] Zhou J, Pang J, Madhulika T, Jia P H, Anissa A W, Shamini G S, Stuart A C, Ayako S, Anna M D, Enrico P, Brijesh K S, Paul M Y. *Nat. Commun.*, **2022**, 13(1): 5202.
- [20] Shinichiro K, Yukihito K, Kodwo A O, Kunio S, Yusuke S, Fumiaki Y. *Nutrients*, **2020**, 12(9): 2665.
- [21] Wei L L, Wang R R, Lin K, Jin X L, Li L, Junaid W, Pu W Y, Lian P P, Lu R W, Song S Y, Zhao Q, Li J B, Wang H W. *Front. Pharmacol.*, **2022**, 13: 1086662.
- [22] Xing M Q, Shang X C, Geng L W, Wei H J, Che X H, Shi X D, Li Z W, He H L, Xu W. *Aquac. Rep.*, **2025**, 43: 102893.

(责任编辑: 丁 岩)