泽泻汤传统汤剂和配方颗粒降低脂质堆积的作用机制和药效研究Δ

郭媛媛[1*]，马丽娜[2]，蔺虎琴[1]，郑长辉[1]，李佳怡[3]，李旨君[4]，曹俊岭[1,4#]（1.北京中医药大学中药学院，北京 100029；2.北京中医药大学东方医院药学部，北京 100078；3.北京中医药大学东直门医院药学部，北京 100700；4.北京中医药大学东直门医院洛阳医院药学部，河南 洛阳 471934）

中图分类号 R965；R285.5　　**文献标志码** A　　**文章编号** 1001-0408（2025）10-1202-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.10.09

摘　要　目的 通过网络药理学探究泽泻汤降低脂质堆积的作用机制，并比较泽泻汤传统汤剂、配方颗粒降低脂质堆积的药效差异。**方法** 采用TCMSP、SwissTargetPrediction数据库检索泽泻汤活性成分和靶点；采用GeneCards、OMIM、DisGeNET、TTD数据库分析非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）相关靶点；采用String数据库构建交集靶点蛋白质-蛋白质相互作用网络模型；运用Cytoscape软件构建“泽泻汤-NAFLD靶点-通路”网络图；利用Metascape平台进行靶点富集分析。建立人肝癌HepG2细胞脂质堆积模型，以吸光度值反映泽泻汤传统汤剂、配方颗粒对细胞脂质堆积的影响。**结果** 泽泻汤治疗NAFLD的关键活性成分包括泽泻醇B、泽泻醇C、一亚油酸甘油酯、泽泻醇B单乙酸酯等，核心靶点包括MDM2、MAPK1、PIK3CB、PRKCQ、MAPK14等，核心信号通路包括内分泌抵抗、胰岛素抵抗、辅助性T细胞17细胞分化等。与模型组比，除泽泻配方颗粒组、白术配方颗粒组外，各给药组细胞吸光度值均显著降低（$P<0.01$）；白术传统汤剂组吸光度值显著高于泽泻汤传统汤剂组（$P<0.01$）；泽泻配方颗粒组、白术配方颗粒组吸光度值均显著高于泽泻汤配方颗粒组（$P<0.01$）；泽泻配方颗粒组吸光度值显著高于泽泻传统汤剂组（$P<0.01$）；白术配方颗粒组吸光度值显著高于白术传统汤剂组（$P<0.01$）。**结论** 泽泻汤通过多成分、多靶点、多通路降低人肝癌细胞脂质堆积，其传统汤剂与配方颗粒降脂效果略有差异。

关键词　泽泻汤；传统汤剂；配方颗粒；非酒精性脂肪性肝病；人肝癌细胞；脂质堆积

Comparative study on the mechanism and efficacy of Zexie tang traditional decoction and formula granules in reducing lipid accumulation

GUO Yuanyuan[1], MA Lina[2], LIN Huqin[1], ZHENG Changhui[1], LI Jiayi[3], LI Zhijun[4], CAO Junling[1,4]（1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Dept. of Pharmacy, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China; 3. Dept. of Pharmacy, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 4. Dept. of Pharmacy, Luoyang Hospital, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Henan Luoyang 471934, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To explore the effect and mechanism of Zexie tang (ZXT) on reducing lipid accumulation through network pharmacology, and compare the difference of traditional decoction versus formula granules. **METHODS** The active components and targets of ZXT were identified using TCMSP and SwissTargetPrediction databases. GeneCards, OMIM, DisGeNET and TTD databases were used to analyze the related targets of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD); protein-protein interaction network model was constructed by String database; "ZXT-NAFLD target-pathway" network diagram was constructed by using CytoScape software; target enrichment analysis was performed by using Metascape platform. Fat accumulation model of human hepatocellular carcinoma HepG2 cells was established to observe the effects of traditional decoction and formula granules of ZXT on lipid accumulation of cells. **RESULTS** Alisol B, alisol C, 1-monolinolein and alisol B monoacetate were the key active components of ZXT in the treatment of NAFLD. The core targets included MDM2, MAPK1, PIK3CB, PRKCQ and MAPK14, etc. The core signaling pathways included endocrine resistance, insulin resistance and Th17 cell differentiation. Compared with model group, except for the Zexie formula granules group and Baizhu formula granules group, the absorbance values in all other administration groups were significantly decreased ($P<0.01$); the absorbance value of Baizhu traditional decoction group was significantly higher than that of ZXT traditional decoction group ($P<0.01$); the absorbance values of Zexie formula granule group and Baizhu formula granule group were significantly higher than that of ZXT formula granule group ($P<0.01$); the absorbance value of Zexie formula granule

Δ**基金项目** 河南省中医药科学研究专项课题（No.2023ZYZD14）

＊**第一作者** 博士研究生。研究方向：中药临床合理使用。E-mail：734743865@qq.com

＃**通信作者** 主任药师，博士生导师，博士。研究方向：医院药学及合理用药。E-mail：caojunling72@163.com

group was significantly higher than that of Zexie traditional decoction group ($P<0.01$); the absorbance value of Baizhu formula granule group was significantly higher than that of Baizhu traditional decoction group ($P<0.01$). **CONCLUSIONS** ZXT reduces lipid accumulation of human hepatocellular carcinoma cells through multiple components, multiple target and multiple pathways, and its traditional decoction and formula granules exhibit slightly different lipid-lowering effects.

KEYWORDS Zexie tang; traditional decoction; formula granules; non-alcoholic fatty liver disease; human hepatocellular carcinoma cells; lipid accumulation

非酒精性脂肪性肝病（non-alcoholic fatty liver disease，NAFLD）是指肝脏组织中脂肪过度积累导致的疾病，包括单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎及其相关肝硬化，全球患病率高达30%，儿童患病率达16%[1-3]。目前，全世界尚无获批针对NAFLD的特定药物[4]，西医主要选用减肥药、降血糖药、降血脂药、降血压药等进行对症治疗，但需联合用药或长期用药，导致药物不良反应发生率升高、患者耐药性增加、临床疗效降低[5-6]。

NAFLD被中医归于“肝癖”范畴，治法常以祛湿化浊、清热利湿为主[7]。泽泻汤出自《金匮要略》，由泽泻、白术2味药组方而成[8]。方中泽泻利水渗湿、泻热、化浊降脂为君药，白术健脾益气、燥湿利水、止汗、安胎为臣药，两药配伍降浊升清，主治“心下有支饮，其人苦冒眩”[9]。泽泻汤临床主要用于治疗NAFLD、梅尼埃病、高血压、高脂血、中耳炎等[10-11]。现代研究表明，泽泻汤通过降低秀丽隐杆线虫的葡萄糖依赖性脂质蓄积和氧化应激水平，改善NAFLD大鼠的肝细胞脂滴积聚，提示其具有改善脂质代谢紊乱的药理活性[12-13]。本研究拟通过网络药理学初步探讨泽泻汤治疗NAFLD的潜在作用机制，并通过建立体外脂质堆积模型[14-19]，确证并比较泽泻汤传统汤剂、配方颗粒降低脂质堆积的药效差异，以期为泽泻汤的临床应用提供参考。

1 材料与方法

1.1 网络药理学分析

1.1.1 泽泻汤活性成分及靶点筛选

利用TCMSP数据库（https://tcmspw.com/tcmsp.php）[20]检索泽泻汤中泽泻、白术2味中药的化学成分。根据口服生物利用度≥30%、类药性≥0.18初步筛选活性成分，并获得其作用的蛋白质靶点。根据SwissTargetPrediction数据库（http://www.swisstargetprediction.ch/）补充未检索到的活性化合物的已知靶点。筛选结束后，借助UniProt数据库（https://www.uniprot.org）将化合物作用的蛋白质靶点进行规范，校正为标准基因名称，得到泽泻汤活性成分靶点。

1.1.2 NAFLD相关靶点筛选

以“non-alcoholic fatty liver disease”为关键词，在GeneCards数据库（https://www.genecards.org）、OMIM数据库（http://www.omim.org）、DisGeNET数据库（https://www.disgenet.org/）、TTD数据库（https://db.idrblab.net/ttd/）[21-24]中查找NAFLD的对应靶点，在DrugBank数据库（https://www.drugbank.ca）中查找治疗NAFLD的临床一线西药作用靶点作为补充[25]。汇总疾病数据库靶点，去除重复值，得到NAFLD相关靶点。

1.1.3 “泽泻汤-NAFLD靶点”蛋白质-蛋白质相互作用网络构建

通过微生信在线软件作图平台（http://www.bioinformatics.com.cn/）对泽泻汤活性成分靶点与NAFLD相关靶点取交集，并绘制韦恩图。将交集靶点导入String数据库（https://string-db.org），物种设置为“homo sapiens”，最小互相作用阈值设置为“highest confidence”（>0.9），其余为默认设置，构建“泽泻汤-NAFLD靶点”蛋白质-蛋白质相互作用（protein-protein interaction，PPI）网络模型[26]。根据连接度（degree）≥2、节点介度（betweenness centrality，BC）≥0.000 37、节点紧密度（closeness centrality，CC）≥0.29、节点连通度（neighborhood connectivity，NC）≥6判断核心靶点。

1.1.4 “泽泻汤-NAFLD靶点-通路”网络图构建

运用CytoScape 3.7.2软件构建“泽泻汤-NAFLD靶点-通路”网络图，根据degree≥2、BC≥0.000 37、CC≥0.29、NC≥6判断发挥药效的主要活性成分。

1.1.5 “泽泻汤-NAFLD靶点”富集分析

将泽泻汤治疗NAFLD的靶点上传至Metascape平台（http://metascape.org/gp/index.html）进行基因本体（gene ontology，GO）功能和京都基因与基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG）通路富集分析，设置$P<0.01$来预测泽泻汤治疗NAFLD的主要生物学过程与代谢通路[27-28]。GO功能富集分析包括分子功能、生物过程、细胞组成3个部分，KEGG通路富集分析研究靶点涉及的治疗NAFLD的信号通路，对获取的条目进行聚类，采用相似度度量，相似度>0.3的子树被认为是聚类，通过微生信在线软件作图平台绘制气泡图。

1.2 细胞实验验证

1.2.1 主要药物

泽泻为泽泻科植物泽泻*Alisma plantago-aquatica* Linn.的干燥块茎，白术为菊科植物白术*Atractylodes macrocephala* Koidz.的干燥根茎，均购自北京中医药大学东直门医院洛阳医院药房，经该院刘安龙主任药师鉴定符合2020年版《中国药典》（一部）泽泻、白术项下的规定。泽泻配方颗粒、白术配方颗粒分别购自A、B、C、D、

E 5个生产厂家，为便于课题研究，根据原料不同设立泽泻汤传统汤剂、泽泻汤配方颗粒两类，样品编号、药材批号见表1。

表1　泽泻汤传统汤剂、配方颗粒样品信息

样品	样品编号	泽泻		白术	
		编号	批号	编号	批号
泽泻汤传统汤剂	ZXT1	ZX1	240201	BZ1	240101
	ZXT2	ZX2	231106	BZ2	231110
	ZXT3	ZX3	230704	BZ3	230604
	ZXT4	ZX4	23031801	BZ4	23091701
	ZXT5	ZX5	22082601	BZ5	23011002
泽泻汤配方颗粒	ZXTa	ZXa	2306204101	BZa	2310056101
	ZXTb	ZXb	2108002W	BZb	22120123C
	ZXTc	ZXc	24030068	BZc	23090003
	ZXTd	ZXd	23016381	BZd	23014931
	ZXTe	ZXe	A3080912	BZe	A3090172

ZXT：泽泻汤；ZX：泽泻；BZ：白术。

1.2.2　主要试剂

胎牛血清（批号16000-044）购自美国Invitrogen公司；DMEM培养基、0.25%胰酶、青霉素-链霉素（批号分别为CM10017、CC012、CC004）均购自中科迈晨（北京）科技有限公司；CellTiter-Glo®发光法细胞活力检测试剂盒（批号G7572）购自美国Promega公司；油红O染色试剂盒、1×PBS缓冲液（批号分别为G1262、P1020-500ml）均购自北京索莱宝科技有限公司；实验用高脂细胞添加剂（批号KC005）购自西安鲲创科技发展有限公司；异丙醇（批号20180610）购自北京化工厂。

1.2.3　主要仪器

HERAcell VIOS 160i型CO_2恒温培养箱、15042型96孔白色不透明孔板均购自美国Thermo Fisher Scientific公司；DM IL LED型倒置显微镜购自德国Leica公司；VLBLATGD2型酶标仪购自美国BioTek公司；3-18K型高速低温离心机购自美国Sigma公司；BBS-V1800型细胞用超净工作台购自山东博科生物产业有限公司；ME204E/02型万分之一分析天平、XS205DU型十万分之一分析天平均购自梅特勒-托利多仪器（上海）有限公司；QB-9002型微孔板快速振荡器购自海门市其林贝尔仪器制造有限公司；REF3516型6孔培养板、CLS3922型96孔培养板均购自美国Corning公司；移液枪（100～1 000 μL）购自德国Eppendorf公司。

1.2.4　细胞株

人肝癌细胞HepG2购自天津创科生物科技有限公司，用含10%胎牛血清、100 U/mL青霉素-链霉素的DMEM高糖培养基，在37 ℃、5%CO_2无菌培养箱中培养[29]。

1.2.5　分组与样品制备

本实验分为泽泻汤传统汤剂组、泽泻传统汤剂组、白术传统汤剂组、泽泻汤配方颗粒组、泽泻配方颗粒组、白术配方颗粒组。泽泻汤传统汤剂：按照泽泻-白术5∶2的质量比，取96.6 g饮片，加1 500 mL纯水浸泡30 min，武火煮沸后文火煎煮40 min，纱布滤过；二煎加1 000 mL纯水，武火煮沸后文火煎煮30 min，纱布滤过；合并滤液，浓缩至250 mL，冷冻干燥，备用。泽泻传统汤剂、白术传统汤剂：煎煮方法同泽泻汤传统汤剂。泽泻汤配方颗粒：按照泽泻配方颗粒、白术配方颗粒当量换算后，精密称取相应量配方颗粒，加培养基溶解，0.22 μm微孔滤膜过滤除菌，备用。泽泻配方颗粒、白术配方颗粒：分别按照单味药当量换算后，精密称取相应量配方颗粒，加培养基溶解，0.22 μm微孔滤膜过滤除菌，备用。

1.2.6　最佳药物浓度的确定

取对数生长期HepG2细胞经0.25%胰酶消化，按1×10^5个/mL细胞密度接种于96孔培养板。在37 ℃、5%CO_2无菌培养箱中贴壁培养后，弃上清，分别加入不同批次、不同浓度[0（空白对照）、0.04、0.08、0.10、0.20、0.40、0.80、1.00、2.00、4.00 mg/mL]含药DMEM培养基。培养24 h后，吸去细胞上清（40 μL/孔），加三磷酸腺苷试剂（60 μL/孔），振摇1 min后，放置于培养箱中孵育10 min。吸取细胞上清至96孔培养板中，采用酶标仪测定其吸光度值，计算细胞相对活力。细胞相对活力（%）=（给药孔吸光度值－空白对照孔吸光度值）/（对照孔吸光度值－空白对照孔吸光度值）×100%。选取细胞相对活力与空白对照（0 mg/mL）无统计学差异的最低浓度作为最佳浓度。

1.2.7　油酸诱导HepG2细胞脂质堆积模型的建立及药物干预

分别使用不同浓度[0（空白对照）、75、150、300、600、1 200 μmol/L]油酸钠处理细胞，培养24 h后，根据“1.2.6”项下方法测定吸光度值并计算细胞相对活力。选取无细胞毒性的油酸钠浓度（300 μmol/L）处理细胞，培养24 h进行造模。将HepG2细胞以4×10^5个/mL细胞密度接种于6孔培养板，按照上述内容进行造模、给药，在37 ℃、5%CO_2无菌培养箱中培养24 h；弃上清，用1×PBS洗2次，加油红O固定液固定20 min；弃去固定液，用蒸馏水洗2次，加入60%异丙醇浸洗20 s；弃去60%异丙醇，加入过滤后的油红O染色液浸染10 min；弃去染色液，60%异丙醇漂洗20 s，蒸馏水洗5次；加入Mayer苏木素染色液，复染核1 min；弃去染液，蒸馏水洗5次；加入油红O缓冲液孵育1 min，弃去。加蒸馏水覆盖细胞，显微镜下观察脂滴形成情况，用以判断造模是否成功[14-19]。

1.2.8　细胞脂质堆积检测

分别将细胞设为空白对照组、模型组、泽泻汤配方颗粒组、泽泻汤传统汤剂组、泽泻配方颗粒组、泽泻传统汤剂组、白术配方颗粒组、白术传统汤剂组。空白对照组细胞在标准培养液中正常培养，模型组进行24 h油酸钠干预，各给药组分别进行24 h油酸钠与各批次药物干

预。酶标仪测各组细胞485 nm波长处的吸光度值，以反映给予药物后是否有药效。共选取5批次药材进行实验。

1.2.9　统计学分析

采用GraphPad Prism 10.1.2软件绘图，采用SPSS 27.0软件进行统计分析，计量资料满足正态分布以$\bar{x}\pm s$表示，多组间比较采用方差分析，进一步两两比较采用LSD-t检验。检验水准$\alpha=0.05$。

2　结果

2.1　网络药理学分析结果

2.1.1　泽泻汤活性成分及靶点的获取

初步检索获得泽泻活性成分46种、白术活性成分55种。根据口服生物利用度≥30%、类药性≥0.18筛选获得泽泻10种、白术7种主要活性成分，获得泽泻活性成分作用靶点940个、白术活性成分作用靶点332个。合并后删除重复值，最终得到泽泻汤活性成分作用靶点388个。

2.1.2　NAFLD相关靶点的获取

检索GeneCards、OMIM、TTD、DisGeNET数据库分别获得2 672、509、8、15个靶点，汇总并删除重复值，最终得到NAFLD相关靶点3 162个。

2.1.3　“泽泻汤-NAFLD靶点”PPI网络构建

将筛选的泽泻汤活性成分作用靶点与NAFLD相关靶点取交集，并绘制韦恩图，得到138个共同靶点。将靶点提交至String数据库，得到“泽泻汤-NAFLD靶点”PPI网络图。根据degree≥2、BC≥0.000 37、CC≥0.29、NC≥6进一步筛选核心靶点，最终得到泽泻汤调节NAFLD的核心靶点共27个，见图1。

2.1.4　“泽泻汤-NAFLD靶点-通路”网络图的构建

运用CytoScape 3.7.2构建“泽泻汤-NAFLD靶点-通路”网络图（图2），包括46个节点、173条边，其中核心靶点27个、活性成分节点12个（泽泻9个、白术3个）。泽泻醇B（alisol B）为泽泻汤治疗NAFLD的主要活性成分（degree＝13，BC＝0.05，CC＝0.50，NC＝8.93），其次为泽泻醇C（alisol C）、一亚油酸甘油酯（1-monolinolein）、泽泻醇B单乙酸酯（alisol B monoacetate）；MDM2为泽泻汤治疗NAFLD的最主要靶点（degree＝14，BC＝0.15，CC＝0.56，NC＝9.71），其次为MAPK1、PIK3CB、PRKCQ、MAPK14。

2.1.5　“泽泻汤-NAFLD靶点”富集分析

通过Metascape平台对27个候选靶点进行GO功能和KEGG通路富集分析。GO功能富集分析结果显示，共有317个GO术语显示富集，其中分子功能75个、生物过程655个、细胞组成33个。KEGG通路富集分析结果显示，有146条信号通路，主要涉及内分泌抵抗、胰岛素抵抗、辅助性T细胞17（T helper cell 17，Th17）细胞分化等。对获取的条目进行聚类并绘制气泡图，见图3。

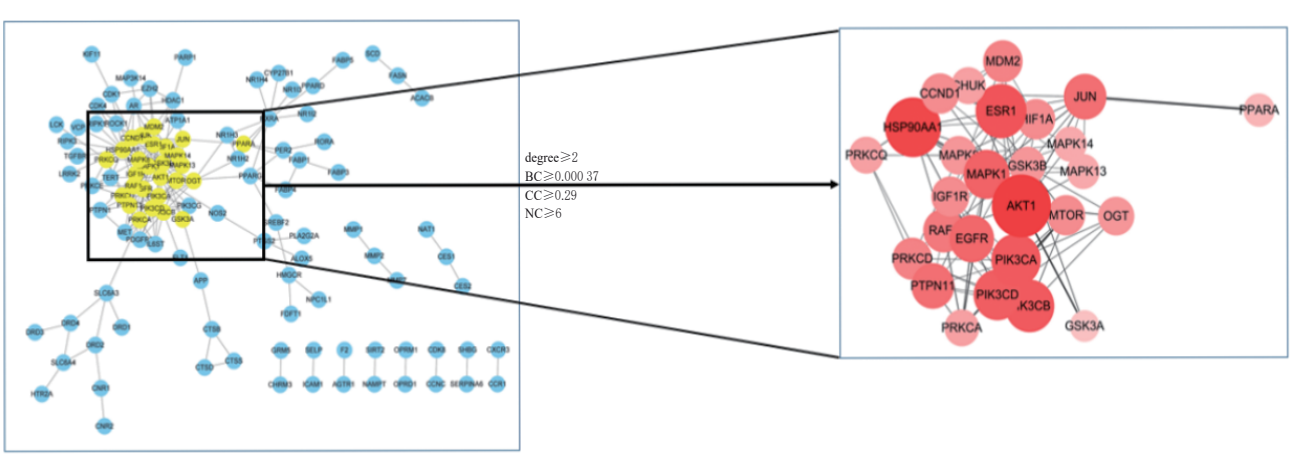
2.2　细胞实验验证结果

2.2.1　不同给药浓度对HepG2细胞相对活力的影响

最佳药物浓度筛选实验结果显示，随着给药浓度的升高，不同组别细胞相对活力均降低，尤其从0.2 mg/mL开始，与空白对照组比较，各给药组的细胞相对活力降低差异有统计学意义（$P<0.05$）。这表明各给药组浓度≤0.2 mg/mL时，对细胞没有毒性，因此，以浓度0.2 mg/mL进行后续实验。结果见图4。

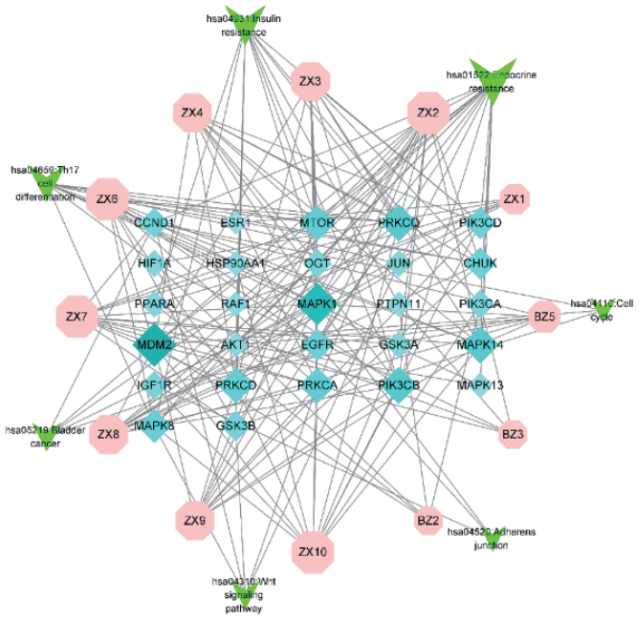
2.2.2　油酸诱导HepG2细胞脂质堆积模型的建立

细胞活力测定结果显示，与空白对照比较，油酸钠在600 μmol/L以下时无细胞毒性（$P>0.05$），见图5。油红O染色显示，给予油酸钠300 μmol/L，细胞吸光度值显著高于空白对照（0.188±0.001 vs. 0.111±0.001，$P<0.05$）。显微镜下观察结果（图6）显示，空白对照组HepG2细胞边缘无明显脂质着色，油酸钠组细胞着色明显，可见脂滴环绕细胞核周围，表明脂质堆积模型诱导成功。



A.138个共同靶点　　B.27个核心靶点

图1　“泽泻汤-NAFLD靶点”PPI网络图



注：六边形节点代表不同药物活性成分，菱形为靶点，绿色箭头为通路；节点面积越大、颜色越深代表该节点度数越高、越重要。

图2 “泽泻汤-NAFLD靶点-通路”网络图

2.2.3 传统汤剂与配方颗粒对油酸钠处理的HepG2细胞脂质堆积的影响

与模型组比，除泽泻配方颗粒组、白术配方颗粒组外，各给药组吸光度值均显著降低（$P<0.01$）。泽泻汤配方颗粒组吸光度值高于泽泻汤传统汤剂组，但差异无统计学意义（$P>0.05$）；泽泻传统汤剂组吸光度值高于泽泻汤传统汤剂组，但差异无统计学意义（$P>0.05$）；泽泻配方颗粒组、白术配方颗粒组吸光度值均显著高于泽泻汤配方颗粒组（$P<0.01$）；白术传统汤剂组吸光度值显著高于泽泻汤传统汤剂组（$P<0.01$）；泽泻配方颗粒组吸光度值显著高于泽泻传统汤剂组（$P<0.01$）；白术配方颗粒组吸光度值显著高于白术传统汤剂组（$P<0.01$）。结果见表2。

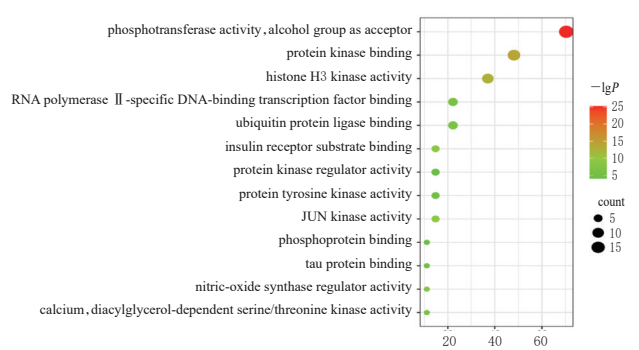
3 讨论

3.1 降脂活性作用机制及整体药效分析

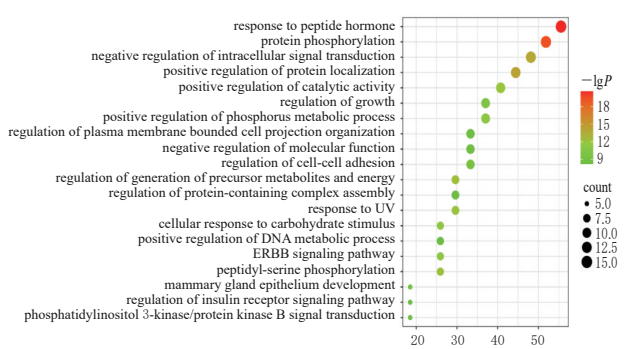
网络药理学研究显示，泽泻汤治疗NAFLD的关键活性成分包括alisol B、alisol C、1-monolinolein、alisol B monoacetate等，核心靶点包括MDM2、MAPK1、PIK3CB、PRKCQ、MAPK14等，核心信号通路包括内分泌抵抗、胰岛素抵抗、Th17细胞分化等。HepG2细胞目前主要用于脂质代谢研究，油酸可诱导其脂质堆积，为NAFLD细胞模型研究中常用的模型之一[30-31]。本研究给予油酸钠300 μmol/L干预HepG2细胞，可观察到细胞核周围脂滴形态学变化，且吸光度值显著高于空白对照（$P<0.05$），表示造模成功。此外，给予泽泻汤传统汤剂、配方颗粒，均可降低油酸诱导HepG2细胞的脂质堆积，显示出降脂效果。

3.2 传统汤剂与配方颗粒药效对比

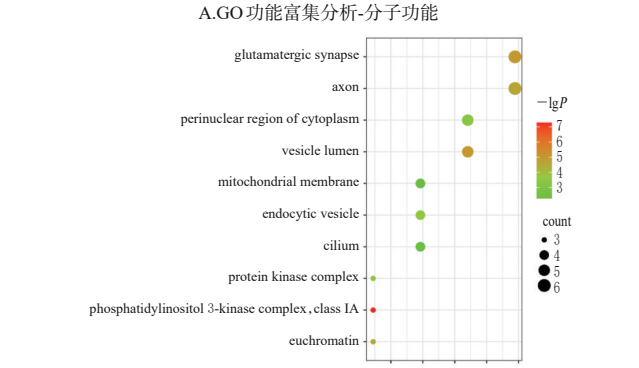
泽泻汤、泽泻、白术传统汤剂与泽泻汤、泽泻、白术配方颗粒均可抑制HepG2细胞脂质堆积，其中泽泻汤传



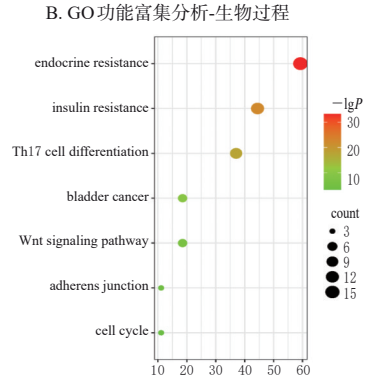
A.GO功能富集分析-分子功能



B. GO功能富集分析-生物过程



C. GO功能富集分析-细胞组成



D. KEGG通路富集分析

注：气泡颜色由绿到红代表$-\lg P$值从小到大，$-\lg P$值越小代表显著性越强，气泡越大代表该通路的count值越大，横轴代表该通路基因所占总体输入基因的比例。

图3 富集分析气泡图（仅展示相似度大于0.3的子树）

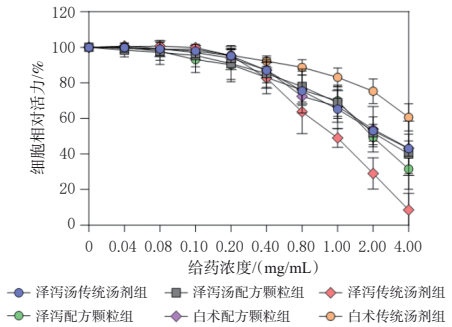
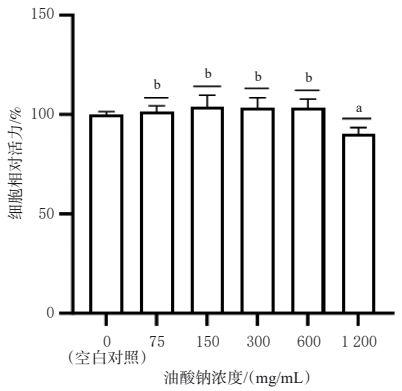
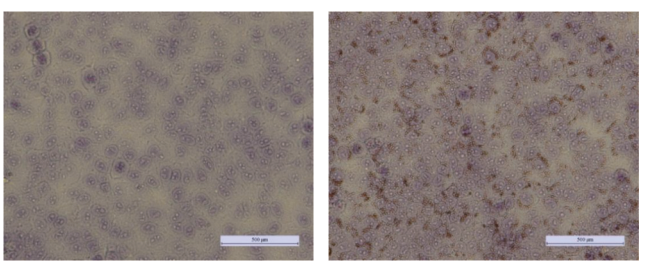


图4　不同给药浓度对HepG2细胞相对活力的影响（$\bar{x}\pm s$，$n=5$）



a：与空白对照组比较，$P<0.05$；b：与空白对照组比较，$P>0.05$。

图5　不同浓度油酸钠对HepG2细胞相对活力的影响（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）



A.空白对照组　　B.油酸钠组（300 μmol/L）

图6　HepG2细胞油红O染色显微图（标尽：500 μm）

表2　各组不同批次药材HepG2细胞吸光度值及平均值比较

批次	空白对照组	模型组	泽泻汤传统汤剂组	泽泻汤配方颗粒组	泽泻传统汤剂组	泽泻配方颗粒组	白术传统汤剂组	白术配方颗粒组
1	0.111	0.188	0.138	0.156	0.174	0.180	0.176	0.187
2	0.119	0.190	0.146	0.155	0.150	0.166	0.170	0.187
3	0.115	0.193	0.155	0.165	0.168	0.186	0.162	0.174
4	0.118	0.183	0.142	0.149	0.148	0.182	0.165	0.184
5	0.113	0.185	0.163	0.149	0.165	0.180	0.173	0.187
平均值[f]	0.115±0.003	0.188±0.004	0.149±0.01[a]	0.155±0.007[a]	0.161±0.011[a]	0.179±0.008[bd]	0.169±0.006[bc]	0.184±0.006[bc]

a：与模型组比较，$P<0.01$；b：与泽泻汤配方颗粒组比较，$P<0.01$；c：与泽泻汤传统汤剂组比较，$P<0.01$；d：与泽泻传统汤剂组比较，$P<0.01$；e：与白术传统汤剂组比较，$P<0.01$；f：平均值以$\bar{x}\pm s$表示。

统汤剂抑制效果优于泽泻汤配方颗粒，但差异无统计学意义（$P>0.05$）；泽泻传统汤剂抑制效果显著优于泽泻配方颗粒（$P<0.01$）；白术传统汤剂抑制效果显著优于白术配方颗粒（$P<0.01$）。

分析原因，配方颗粒是由单味中药饮片经水提、浓缩、干燥、制粒而成[32]，存在量值传递过程[33]，有效成分转移率未必达到传统汤剂的状态；此外，配方颗粒存在吸湿结块[34]、颗粒均匀度低、细粉超标等[35]制剂学缺陷，药材的利用率受限，使得配方颗粒与传统汤剂存在差异。这提示中药配方颗粒还需优化辅料用量、制剂工艺，提高生物利用度，保证临床疗效。

3.3　复方与单味药药效对比

泽泻汤传统汤剂抑制HepG2细胞脂质堆积作用显著优于白术传统汤剂（$P<0.01$）；泽泻汤配方颗粒抑制作用显著优于泽泻配方颗粒和白术配方颗粒（$P<0.01$）。这表明泽泻与白术配伍使用药效更佳，与alisol B、alisol C、1-monolinolein等多成分共同发挥降脂作用的网络药理学研究结果相合。笔者推测泽泻汤中泽泻利水渗湿，主“攻”，而白术益气健脾，主“补”[36]，因此，白术与泽泻合用，既助泽泻利水除饮、降低细胞脂肪累积，又补脾制水、增加细胞活力。

3.4　不同批次药材药效对比

研究结果显示，不同批次泽泻、白术饮片的细胞毒性、降脂活性存在差异，推测可能与饮片质量、有效成分含量存在差异有关；不同厂家配方颗粒的细胞毒性、降脂活性也存在差异，推测可能与原料药来源、生产加工工艺存在差异有关。这提示需进一步加强中药饮片、配方颗粒的质量控制[37]，以保障药材质量的稳定和均一。

综上所述，泽泻汤通过多成分、多靶点、多通路降低HepG2细胞脂质堆积，其传统汤剂与配方颗粒降脂效果略有差异。本研究结果为阐释泽泻汤药效物质基础和配方颗粒的质量控制提供了依据，同时为探究其治疗NAFLD作用机制提供了理论依据。

参考文献

[1] HAN S K，BAIK S K，KIM M Y. Non-alcoholic fatty liver disease：definition and subtypes[J]. Clin Mol Hepatol，2023，29(Suppl.)：S5-S16.

[2] 范建高，徐小元，南月敏，等. 代谢相关（非酒精性）脂肪性肝病防治指南：2024年版[J]. 实用肝脏病杂志，2024，27(4)：494-510.

[3] 丁剑波，李丽，李秀惠. 青少年学生血尿酸水平与非酒精性脂肪性肝病发生、发展的关系[J]. 肝脏，2025，30(1)：87-90.

[4] 尚敏，陈平，金志健，等. 非酒精性脂肪性肝炎防治新思路[J]. 肝脏，2024，29(10)：1289-1291.

[5] 李辉，安盟盟，张会，等. 司美格鲁肽联合非诺贝特治疗2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病疗效及安全性观察[J]. 陕西医学杂志，2025，54(3)：378-383.

[6] HUANG T D，BEHARY J，ZEKRY A. Non-alcoholic fatty liver disease：a review of epidemiology，risk factors，diagnosis and management[J]. Intern Med J，2020，50(9)：1038-1047.

[7] 赵文霞，许二平，王宪波，等. 非酒精性脂肪性肝炎中医诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志，2023，39(5)：1041-1048.
[8] 张仲景. 金匮要略[M]. 何任，何若苹，整理. 北京：人民卫生出版社，2005：46.
[9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：一部[M]. 2020年版. 北京：中国医药科技出版社，2020：239-240.
[10] WU J S，ZHANG F Q，RUAN H N，et al. Integrating network pharmacology and RT-qPCR analysis to investigate the mechanisms underlying Zexie decoction-mediated treatment of non-alcoholic fatty liver disease[J]. Front Pharmacol，2021，12：722016.
[11] 王双双，姜恒丽，刘烨，等. 经典名方泽泻汤的处方考证及历史沿革分析[J]. 中医药学报，2023，51(9)：91-96.
[12] SHI H，ZHENG Y T，ZHAO J M，et al. Zexie decoction reduce glucose-dependent lipid accumulation and oxidative stress in *Caenorhabditis elegans*[J]. Phytomedicine，2023，120：155036.
[13] ZHANG F Q，WU J S，RUAN H N，et al. Zexie decoction alleviates non-alcoholic fatty liver disease in rats：the study of genes，lipids，and gut microbiotas[J]. Biochem Biophys Res Commun，2022，632：129-138.
[14] 李波，张朗赫，许梦然，等. 朝鲜淫羊藿酸性多糖的理化特性及对HepG2细胞脂质堆积的改善作用[J]. 世界科学技术-中医药现代化，2022，24(10)：3820-3827.
[15] 张贵明，倪向敏，崔涵强，等. 雌马酚干预改善油酸钠诱导的HepG2细胞脂肪变性[J]. 陆军军医大学学报，2023，45(3)：202-208.
[16] 李冠文，王辉敏，杨金梅，等. 马齿苋多不饱和脂肪酸成分分析及对HepG2细胞脂质堆积的影响[J]. 食品工业科技，2022，43(15)：352-358.
[17] 甘露珍，姜琼，饶志威，等. 泽漆醇提取物抗氧化活性及对油酸诱导HepG2细胞脂质堆积的影响[J]. 食品工业科技，2024，45(6)：330-336.
[18] 林欣欣，张鸿燕，吴伟铭，等. 泽泻醇B对脂肪细胞分化的影响实验研究[J]. 亚太传统医药，2023，19(9)：35-39.
[19] 罗燕，和兴萍，李雪，等. 几种细胞脂肪变性模型的建立与比较分析[J]. 中华中医药学刊，2017，35(8)：2074-2077.
[20] RU J L，LI P，WANG J N，et al. TCMSP：a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. J Cheminform，2014，6：13.
[21] PIÑERO J，RAMÍREZ-ANGUITA J M，SAÜCH-PITARCH J，et al. The DisGeNET knowledge platform for disease genomics：2019 update[J]. Nucleic Acids Res，2020，48(D1)：D845-D855.
[22] PIÑERO J，BRAVO À，QUERALT-ROSINACH N，et al. DisGeNET：a comprehensive platform integrating information on human disease-associated genes and variants[J]. Nucleic Acids Res，2017，45(D1)：D833-D839.
[23] PIÑERO J，QUERALT-ROSINACH N，BRAVO À，et al. DisGeNET：a discovery platform for the dynamical exploration of human diseases and their genes[J]. Database(Oxford)，2015，2015：bav028.
[24] WANG Y X，ZHANG S，LI F C，et al. Therapeutic target database 2020：enriched resource for facilitating research and early development of targeted therapeutics[J]. Nucleic Acids Res，2020，48(D1)：D1031-D1041.
[25] WISHART D S，FEUNANG Y D，GUO A C，et al. DrugBank 5.0：a major update to the DrugBank database for 2018[J]. Nucleic Acids Res，2018，46(D1)：D1074-D1082.
[26] SZKLARCZYK D，GABLE A L，LYON D，et al. STRING v11：protein-protein association networks with increased coverage，supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets[J]. Nucleic Acids Res，2019，47(D1)：D607-D613.
[27] TRIPATHI S，POHL M O，ZHOU Y Y，et al. Meta- and orthogonal integration of influenza "OMICs" data defines a role for UBR4 in virus budding[J]. Cell Host Microbe，2015，18(6)：723-735.
[28] ZHOU Y Y，ZHOU B，PACHE L，et al. Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets[J]. Nat Commun，2019，10(1)：1523.
[29] 阿曼古丽·艾则孜，马红梅，兰卫. 洋甘菊总黄酮对HepG2细胞脂质沉积的改善作用研究[J]. 中国药房，2022，33(11)：1306-1312.
[30] 董丽红，张瑞芬，黄菲，等. 油酸诱导单纯性肝脂肪变性细胞模型的建立及应用[J]. 中国药理学通报，2017，33(11)：1622-1626.
[31] 卢晓臣，韩红梅. 非酒精性脂肪性肝病体外模型的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志，2022，38(1)：201-205.
[32] 鲍洋，田琳洁，张定堃，等. 中药配方颗粒低制成比问题分析及解决思路研究[J]. 中药材，2025，48(1)：253-260.
[33] 陈盛君，李松，过科家，等. 中药配方颗粒国家药品标准技术特点探讨[J]. 中国实验方剂学杂志，2025，31(10)：256-264.
[34] 钟雨虹，惠玉玉，田文丽，等. 经典名方中药复方颗粒剂制备技术的研究进展[J]. 天津中医药大学学报，2024，43(8)：745-751.
[35] 王龙，高鑫，闫信豪，等. 中药配方颗粒研发生产中若干关键问题研究进展[J]. 中南药学，2022，20(9)：2008-2014.
[36] 孙定人，张石革. 中成药内科疾病用药：补益剂[J]. 中国药房，2001，12(10)：58-61.
[37] 谭清立，李佳怡，林岱衡. 我国中药配方颗粒的政策工具分析及优化研究[J]. 中国药房，2023，34(22)：2689-2694.

（收稿日期：2024-11-24　修回日期：2025-04-05）
（编辑：舒安琴）