

一种用于降脂的中药组合物及制备方法和应用

优先权申请

5 本申请要求 2024 年 12 月 24 提交的中国发明专利申请【2024119186453】“一种用于降脂的中药组合物及制备方法和应用”的优先权，以及 2025 年 1 月 20 日提交的中国发明专利申请【2025100880461】“一种用于降脂的中药组合物及制备方法和应用”的优先权，两件优先权发明专利申请以引用方式全文并入。

10 技术领域

本发明属于中药技术领域，具体涉及一种用于降脂的中药组合物及制备方法和应用。

背景技术

15 高血脂症已成为一种常见的临床疾病，是威胁人类生命健康的“三大杀手”之一，与多种心血管疾病的发生有着密切的关系，因此，研究有效的降脂方案对于预防和治疗心血管疾病具有重要意义。据统计我国降血脂药市场规模持续增大，市场规模由 2017 年的 274.4 亿元上升至 2021 年的 402.3 亿元，2022 年我国降脂药市场规模约为 470 亿元人民币，年复合增长率达到 10.0%。在公立医院降血脂药物的销售份额中，他汀类药物占据主导地位。其他的中药降脂药如血脂康和普罗布考也在市场中占有一席之地。

20 化学药物虽然临床治疗效果明显，但存在作用靶点单一，容易引起不良反应（如血糖紊乱、横纹肌溶解、肝功能异常等）等问题。相较于化学药物，中药在降血脂治疗方面具有安全性高、多途径、价格低廉等优势。此外，中药不仅可以降血脂，还具有抗氧化、降血糖、增强免疫力等多重作用，能够实现标本兼治。因此中药降脂药可以为患者提供更安全、更有效的治疗选择。然而中药面临治疗机理不明确、治疗效果不明显的问题，因此提高中药治疗的疗效和安全性是开发新型中药的关键。

25 公布号为 CN110742990A，发明名称为“一种治疗非酒精性单纯性脂肪肝的中药组合物及制剂和应用”的专利公开了一种活性组合物，包括鹧鸪茶 24-36 份、泽泻 8-12 份、姜黄 8-12 份、黄芪 8-12 份、山楂 8-12 份、荷叶 8-12 份、丹参 8-12 份和三七粉 2-4 份。该活性组合物具有化湿利胆、消油腻、降血脂等功效，经实验验证对于非酒精性单纯性脂肪肝具有疗效，可以消除非酒精性单纯性脂肪肝患者多个肝功异常指标。然而，该活性组合物中添加多种清热利泻的成分（例如泽泻、荷叶），但这些成分对于胃肠道的刺激比较大。此外，三七粉也不适合所有人群使用。

30 综上，有必要提出新的方法和策略以对现有技术做出改进。

35 发明内容

本发明的目的在于提供一种用于降脂的中药组合物及制备方法和应用，部分地解决或缓解现有技术中的上述不足，本发明具体采用以下技术方案。

40 本发明一方面提供一种用于降脂的中药组合物，包括降脂核心成分和辅助成分，所述降脂核心成分由鹧鸪茶和降香组成；所述辅助成分包括山楂和丹参；所述降脂核心成分中鹧鸪茶和降香的重量比为 6~10:1；所述辅助成分中山楂和丹参的重量比为 1:5~1；所述降脂核心成分的总重量小于所述辅助成分的总重量。

进一步，所述降脂核心成分中鹧鸪茶和降香的重量比包括 6:1、7:1、8:1、9:1 或 10:1。

进一步，所述辅助成分中山楂和丹参的重量比包括 1:1、2:1、3:1、4:1 或 5:1。

在一些优选实施方式中,所述辅助成分中山楂和丹参的重量比为 1:1。

进一步,所述降脂核心成分和所述辅助成分的重量比为 13:40~35:40。

在一些优选实施方式中,所述山楂、所述丹参、所述鹧鸪茶和所述降香的比例为 4:4:6:1。

进一步,所述中药组合物具体包括以下重量份数的材料:鹧鸪茶 10-40 份、降香 3-10 份、山楂 20-40 份、丹参 20-40 份。

进一步,所述中药组合物具体包括以下重量份数的材料:鹧鸪茶 10-30 份、降香 3-7 份、山楂 20-30 份、丹参 20-30 份。

在一些优选实施方式中,所述用于降脂的中药组合物包括山楂 20 份、丹参 20 份、鹧鸪茶 30 份、降香 5 份。

在另一些优选实施方式中,所述中药组合物包括:鹧鸪茶 10-30g、降香 3-7g、山楂 20-30g、丹参 20-30g。

更优选的,所述中药组合物包括:鹧鸪茶 10g、降香 3g、山楂 20g、丹参 20g。

进一步,所述降香包括降香药材和由所述重量份数的降香药材提取制备的降香油(例如,可以采用重量份为 5 份的降香药材,也可以采用由 5 份降香药材提取出的降香油)。

进一步,所述降香药材包括降香粉和/或降香片材。

进一步,所述中药组合物由水提法或醇提法提取得到。

本发明另一方面还可以提供一种制备方法。

上述中药组合物的制备方法,包括以下步骤:

S01: 配备第 1 物料,包括以下重量份的材料:鹧鸪茶 10-40 份、山楂 20-40 份和丹参 20-40 份;配备重量份 3-10 份的降香作为第 2 物料;

S02: 向第 1 物料中加入物料重量 10-20 倍体积的纯净水,充分浸泡后,于 90-100℃煎煮提取 60-100min,过滤得到第 1 提取液;再次加入物料重量 5-10 倍体积的纯净水,继续于 90-100℃煎煮提取 60-100min;然后加入第 2 物料,煎煮 10-30min,过滤得到第 2 提取液;合并两次提取液,浓缩,干燥得到干膏。

在一些优选实施方式中,煎煮温度为 95-100℃;加入第 2 物料后煎煮的时间为 10-20min。

进一步,所述制备方法还可以采用以下步骤:

S02: 将第 1 物料和第 2 物料混合均匀后,加入物料重量 6-10 倍体积的高浓度乙醇,超声处理使充分混合浸泡后于 60-75℃回流提取 60-100min,过滤得到第 1 提取液;再次加入 6-10 倍体积的高浓度乙醇,于 60-75℃回流提取 60-100min,过滤得到第 2 提取液;合并两次提取液,浓缩,干燥得到干膏。

在一些优选实施方式中,超声处理的时间为 30-60min;回流提取的温度为 65-75℃;所用乙醇为高浓度乙醇,例如 75%乙醇;第一次加入的高浓度乙醇的体积为物料重量的 8-10 倍。

一种中药制剂,包括上述任一项所述的中药组合物。

进一步,所述中药组合物还可以包括其他药学上可接受的辅料和/或助剂。

本发明所述的“药学上可接受的”是指这样的化合物、原料、组合物和/或剂型,在合理医学判断的范围内,适用于与患者组织接触而无过度毒性、刺激性、变态反应、其他并发症或具有合理的利益/风险比。“药学上可接受的辅料和/或助剂”是指药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂,在药物制备过程合适的步骤加入。

进一步,所述中药制剂的剂型包括颗粒剂、散剂、片剂、胶囊剂和/或丸剂。

举例来说,对于以片剂形式的口服给药,具有活性的中药组合物可与药学上可接受的口服无毒惰性载体(例如甘油、甘露醇、山梨醇等)混合,还可以与润滑剂(例如滑石粉、胶态二氧化硅、硬脂酸镁等)、防腐剂、分散剂或崩解剂相混合制备成预定的剂型。

本发明提供的用于降脂的中药组合物中,鹧鸪茶具有降脂、消食的作用;降香性温,气香辛散,温通行滞,有活血散瘀、止血定痛之效;与鹧鸪茶配伍组成本发明的降脂核心成分。此外,还辅以山楂和丹参。山楂味酸、甘,气平,入足太阴脾、足厥阴肝经,消积破结、行

血开瘀。能消克磨化，一切宿肉停食、血瘀气块皆除。丹参味苦，微寒，入手少阴、厥阴经血分为臣药，《本草》谓其能磨坚破滞，破宿血，生新血，疏通血脉，行血之良品也。

本发明另一方面还可以提供上述中药组合物的应用。

上述的中药组合物在制备降血脂的药物中的应用。

5 上述的中药组合物在制备减体重的药物中的应用。

有益技术效果：

(1) 本发明提供了一种全新的降脂中药组合物，该降脂中药组合物的成分精简，仅含有4种成分，但在细胞实验和动物中验证均具有显著的降脂效果。经过验证，本发明提供的降脂中药组合物能够显著改善高血脂模型动物的血脂各项指标，且能够降低模型动物的体重，还能够减少高血脂模型动物的炎症因子 TNF- α 的表达量，且药效优于化药瑞舒伐他汀。以上结果证明本发明提供的降脂中药组合物具有良好的降脂（包括降低血脂和体重）效果。此外，由于本发明提供的降脂组合物成分精简，因此药物整体安全性高，在工业化生产中更容易实现对质控的标准化监测。

(2) 具体来说，本发明提供的降脂中药组合物以鹧鸪茶和降香组成降脂核心成分，再配合上山楂和丹参。本发明通过对物料配比进行严谨的探索，得出的最终复方可以同时兼顾较好的药效和较高的安全性。

(3) 本发明通过 HepG2 细胞建立脂质积累模型筛选降脂组合物的最优配比及提取方式。最优配伍的降脂中药组合物能够降低 HepG2 细胞的脂质积累，降低细胞内甘油三酯(TG)含量。

(4) 本发明通过小鼠腹腔注射 75%蛋黄乳构建了急性高血脂动物模型，通过对小鼠血清的总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)进行检测。降脂中药组合物高剂量组小鼠血清中 TC、TG、LDL-C 含量显著降低，HDL-C 含量显著升高。在降低 TC 和 TG 方面，降脂中药组合物实验组优于化药瑞舒伐他汀组（阳性对照组）。实验结果表明，本发明的降脂中药组合物可以显著降低高脂血症小鼠血清中的 TC、TG、LDL-C 含量，提高 HDL-C 含量，具有良好的体内降脂活性。

(5) 本发明通过建立高脂饲料诱导的大鼠高脂血症模型，探究降脂中药组合物对高脂血症大鼠体重的改善作用。本发明的降脂中药组合物可以显著降低高脂血症大鼠血清中的 TC、TG、LDL-C 含量，提高 HDL-C 含量，具有良好的体内降脂活性。此外，给予降脂中药组合物的大鼠体重增长率下降，且效果优于阳性对照组，还证明了本发明的降脂中药组合物具有降低体重的作用。

(6) 最后，本发明还发现这种全新的降脂中药组合物在高剂量(MLG)可以通过多成分、多靶点协同作用，调节脂代谢、改善胰岛素抵抗及抑制炎症反应，为高脂血症防治提供天然、安全的替代方案。其毒副作用小、适合长期使用的特点，可减少西药治疗带来的肝损伤等不良反应，降低医疗成本。通过 HepG2 细胞建立脂质积累模型，比较不同配比、不同提取方式及不同投料方式下的体外药效，同时与鹧鸪茶提取物比较，最终确定最佳配伍复方为山楂：丹参：鹧鸪茶：降香(4:4:6:1)。基于体外药效，分别建立急性和慢性高脂血症动物模型，进一步证实 MLG 协同降脂效果显著，且优于单方。MLG 具有显著降低 TG、TC、LDL-C 的效果，并在一定程度上升高 HDL-C。MLG 能够有效缓解急性高血脂引发的体内血脂骤升，加速恢复血液指标，使其趋于平稳。除此之外，MLD 能够改善由高脂饮食引起的体重及肝脏、脾脏重量增加。脂质代谢与炎症反应相互作用从而引起高脂血症，MLGH 治疗后大鼠血浆中 TNF- α 含量显著减低，并呈剂量依赖性。MLGM 也对减低体内 IL-6、CXCL1 作用明显。

附图说明

为了更清楚地说明本发明实施例或现有技术中的技术方案，下面将对实施例或现有技术

术描述中所需要使用的附图作简单地介绍。在所有附图中，类似的元件或部分一般由类似的附图标记标识。附图中，各元件或部分并不一定按照实际的比例绘制。显而易见地，下面描述中的附图是本发明的一些实施例，对于本领域普通技术人员来讲，在不付出创造性劳动性的前提下，还可以根据这些附图获得其它的附图。

- 5 图 1 为本发明其中一个实施例中慢性高血脂模型大鼠体重增长率；
图 2 为本发明其中一个实施例中慢性高血脂模型大鼠肝脏情况；
图 3 为本发明其中一个实施例中慢性高血脂模型大鼠血清中炎症因子含量测定情况；
图 4 为本发明其中一个实施例中优选降脂复方降脂颗粒体外实验（A 为不同分组复
方对 HepG2 细胞脂质积累的影响；B 为 HepG2 油酸模型毒性实验；C 为 MLG 组的 CCK-8
10 毒性试验；D 为各组甘油三酯测定，甘油三酯降低率；E 为油红 O 脂质染色）；
图 5 为本发明其中一个实施例中不同实验组的样品代谢物表达丰度差异比对（纵坐标
为质谱强度值）；
图 6 为本发明其中一个实施例中不同实验组的高脂血症大鼠增重和脏器增重的变化（A
为高脂血症大鼠体重增加变化：0-4 周建立高脂血症模型，第 5 周开始给药。造模后大鼠体
15 重 GRa 增长率，给药后大鼠体重 GRb 增长率；B 为肝脏增重；C 为脾脏增重）；
图 7 为本发明其中一个实施例中大鼠血液指数检测和各实验组褐家鼠炎症因子比较；
图 8 为本发明其中一个实施例中 6 种水平的聚类图。

具体实施方式

- 20 为使本发明实施例的目的、技术方案和优点更加清楚，下面将结合本发明实施例中的附
图，对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述。显然，所描述的实施例是本发明
一部分实施例，而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例，本领域普通技术人员在没有
做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例，都属于本发明保护的范围。

本文中“和/或”包括任何和所有一个或多个列出的相关项的组合。

- 25 本文中“多个”意指两个或两个以上，即其包含两个、三个、四个、五个等。

在本说明书中使用的，术语“大约”，典型地表示为所述值的 $\pm 5\%$ ，更典型的是所述
值的 $\pm 4\%$ ，更典型的是所述值的 $\pm 3\%$ ，更典型的是所述值的 $\pm 2\%$ ，甚至更典型的是所述
值的 $\pm 1\%$ ，甚至更典型的是所述值的 $\pm 0.5\%$ 。

- 在本说明书中，某些实施方式可能以一种处于某个范围的格式公开。应该理解，这种
30 “处于某个范围”的描述仅仅是为了方便和简洁，且不应该被解释为对所公开范围的僵化限
制。因此，范围的描述应该被认为是已经具体地公开了所有可能的子范围以及在此范围内的
独立数字值。例如，范围 1-6 的描述应该被看作已经具体地公开了子范围如从 1 到 3，从 1
到 4，从 1 到 5，从 2 到 4，从 2 到 6，从 3 到 6 等，以及此范围内的单独数字，例如 1，2，
3，4，5 和 6。无论该范围的广度如何，均适用以上规则。

35 实施例 1

本实施例提供一种用于降脂的中药组合物示例，包括以下重量份数的原料：山楂 20 份、
丹参 20 份、鹧鸪茶 30 份、降香粉 5 份；其中，鹧鸪茶和降香组成降脂核心成分；山楂和丹
参作为辅助成分。制备方法包括前处理、提取和后处理，具体如下。

- 40 A、前处理，将配方配比的原料山楂、丹参、鹧鸪茶粉碎过 40-60 目筛得到物料 a 备用，
将配方配比的原料降香粉碎过 40-60 目筛得到物料 b 备用。

B、提取：向物料 a 中加入物料重量 10 倍体积的纯净水，浸泡 30min，随后于 95-100℃
煎煮提取 60min，过滤得第 1 提取液，再次加入物料重量 8 倍体积的纯净水，继续于 95-100℃
煎煮提取 80min，后下入物料 b，煎煮 10min，过滤得第 2 提取液。过滤合并两次提取液，浓
缩，干燥得到干膏。

- 45 C、后处理：将干膏粉碎得到细粉，加入适量辅料混合均匀得到有助于降低血脂的中药
制剂。

本实施例提供的用于降脂的中药组合物（简称组合物 1），细胞实验检测组合物 1 对 HepG2 细胞油红 O 染色的影响和细胞内 TG 含量测定，通过 MTT 实验检测组合物 1 对 HepG2 细胞的损伤程度，评估组合物 1 的体外降脂活性。

结果显示，与空白组相比，模型组（未进行任何药物处理）出现大量红色脂滴，模型组 TG 含量显著升高(P<0.001)。与模型组相比，实验组中红色脂质滴的数量和大小显著减少 (P<0.001)，具有良好的剂量依赖性。进一步，组合物 1 浓度越高，红色脂滴数量越少。以上结果说明本实施例制备的组合物 1 可以有效降低油酸诱导的 HepG2 细胞中 TG 含量，减少 HepG2 细胞的脂质积累，具有良好的体外降脂活性。

表 1 实施例 1 降脂组合物的 CCK8 毒性检测

对照 组	空白 组	组合物 1							
		1200μg/ mL	1000μg/ mL	800μg/ mL	600μg/ mL	400μg/ mL	200μg/ mL	100μg/ mL	50μg/ mL
1.336	0.274	0.857	0.885	0.704	0.944	1.039	1.047	1.254	1.315
细胞存活率		54.92%	57.52%	40.46%	63.08%	72.09%	72.80%	92.35%	98.08 %

表 2 细胞实验的实施例 1 降脂组合物的药效

	组合物 1 高剂量 400μg/mL	组合物 1 中剂量 200μg/mL	组合物 1 低剂量 100μg/mL
吸光值	0.130	0.135	0.140
TG (mmol / 10 ⁴ cell)	0.142	0.176	0.220
甘油三酯降低率	75.79%	70.04%	62.67%
脂质面积	0.0304	——	——
脂质清除率	90.13%	——	——

进一步通过建立动物高血脂模型来进行验证，包括建立小鼠急性高血脂模型和大鼠慢性高血脂模型。

小鼠急性高血脂模型：

在小鼠腹腔注射 75%蛋黄乳构建急性高血脂动物模型，通过对小鼠模型血清的总胆固醇（TC）、甘油三酯（TG）、低密度脂蛋白（LDL-C）、高密度脂蛋白（HDL-C）进行检测，进一步验证实施例 1 的降脂组合物具有显著的降脂效果。

实验方法：

取新鲜鸡蛋若干只，在其底部开一小口空出蛋清，将蛋黄轻放于空烧杯中，把针管探入蛋黄薄膜内吸取蛋黄液置 100mL 的量瓶中量取 75mL 蛋黄液以生理盐水稀释至 100mL。用磁力搅拌器搅拌蛋黄乳溶液 10min 使蛋黄乳溶液均匀以便减小误差使用时临时配制。

精密称取 5.00g 的 CMC-Na 置于烧杯中加入 800mL 纯化水搅拌均匀置于 1000mL 量瓶中，加纯化水至刻度。配制成 0.5%的 CMC-Na 溶液。

精密称取瑞舒伐他汀（1.30mg/kg）6.5mg 置于 100mL 容量瓶中以 0.5%CMC-Na 溶液混悬定容至 100mL。配制成 0.065mg/mL 的药液样品。

分别精密称取复方（2.47g/kg）1.23g 分别置于 10mL 容量瓶中，以 0.5%CMC-Na 溶液混悬定容至 10 mL。配制成 123mg/mL 的复方药液样品。

将小鼠随机分成 6 组，每组 6 只，依次设置为空白对照组、75%蛋黄乳高脂模型组、组合物 1 给药组（低剂量 1.24g/kg、中剂量 2.47g/kg、高剂量 4.94g/kg），瑞舒伐他汀作为阳性药对照组。采用灌胃给药方式，空白对照组及 75%蛋黄乳高脂模型组每日按 0.2mL / 10g 灌胃 0.5%的 CMC-Na，其余药物组每日灌胃给予 0.2mL / 10g 体积的相应药物。连续给药 5 天，最后一次给药 2h 后各组均腹腔注射 75%蛋黄乳生理盐水溶液 0.5mL/只造成实验性高血脂血症。8h 后禁食，12h 后灌胃给药，1h 后取血。采用摘眼球采血法离心分离血清分别测定 TC、TG、

LDL-C 和 HDL-C 的含量)。实验证明组合物 1 的高剂量组具有显著降低 TC、TG、LDL-C 的作用。

表 3 基于小鼠实验的实施例 1 降脂组合物的药效作用评价表

	TC	TG	LDL-C	HDL-C
空白组	1.94±0.38	1.50±0.27	1.61±0.15	3.41±0.46
模型组	4.54±0.36 ^b	3.34±0.64 ^b	7.46±1.34 ^b	2.51±0.83 ^a
阳性对照	3.12±0.62 ^d	2.52±0.55 ^c	3.83±0.47 ^d	4.24±0.39 ^d
组合物 1 高剂量	2.99±0.18 ^d	2.23±0.58 ^d	4.10±1.40 ^d	3.36±0.41 ^c
组合物 1 中剂量	3.01±0.61 ^d	2.98±0.65	5.40±2.20	3.34±0.55
组合物 1 低剂量	4.58±0.81	3.21±0.53	8.89±0.76 ^c	4.47±0.73 ^d

备注：与空白组相比 ^ap<0.05, ^bp<0.01；与模型组相比 ^cp<0.05, ^dp<0.01。

5 与空白组比较，模型组小鼠血清中 TC、TG 及 LDL-C 含量均显著升高，HDL-C 含量显著降低。与模型组比较，阳性组小鼠血清中 TC、TG、LDL-C 含量显著降低，HDL-C 含量显著升高。组合物 1 高剂量组小鼠血清中 TC、TG、LDL-C 含量显著降低，HDL-C 含量显著升高。

10 上述结果说明，在降低 TC 和 TG 方面，实验组优于阳性对照组。具体来说，组合物 1 可以显著降低高脂血症小鼠血清中的 TC、TG、LDL-C 含量，提高 HDL-C 含量，具有良好的体内降脂活性。

大鼠慢性高血脂模型：

15 建立高脂饲料诱导大鼠高脂血症模型，通过对大鼠血清的总胆固醇（TC）、甘油三酯（TG）、低密度脂蛋白（LDL-C）、高密度脂蛋白（HDL-C）进行检测，本发明提供的组合物 1 对高脂组大鼠的血脂指标有改善作用。

表 4 基于大鼠实验的实施例 1 降脂组合物的药效作用评价表

	TC	TG	LDL-C	HDL-C
空白组	1.383±0.533	0.37±0.108	0.504±0.183	1.129±0.344
模型组	3.592±0.399 ^b	0.834±0.163 ^b	1.310±0.340 ^b	0.872±0.169
瑞舒伐他汀组（阳性对照组）	1.837±0.602 ^d	0.417±0.192 ^d	0.605±0.238 ^d	1.119±0.482
组合物 1（高剂量）	1.327±0.463 ^d	0.362±0.108 ^d	0.439±0.189 ^d	1.364±0.468 ^c
组合物 1（中剂量）	1.516±0.593 ^d	0.453±0.288 ^d	0.634±0.231 ^d	0.763±0.235
组合物 1（低剂量）	2.242±0.591 ^d	0.576±0.149 ^c	0.724±0.176 ^d	0.820±0.212

备注：表 4 中组合物 1 的高/中/低剂量分别为 3.9g/kg、1.95g/kg 和 0.975g/kg。

20 与空白组比较，模型组大鼠血清中 TC、TG 及 LDL-C 含量均显著升高，HDL-C 含量显著降低。与模型组比较，阳性组小鼠血清中 TC、TG、LDL-C 含量显著降低，HDL-C 含量显著升高。组合物 1 高剂量组小鼠血清中 TC、TG、LDL-C 含量显著降低，HDL-C 含量显著升高。且在降低 TC 和 TG 及 LDL-C 方面优于阳性对照组。具体来说，组合物 1 可以显著降低高脂血症大鼠血清中的 TC、TG、LDL-C 含量，提高 HDL-C 含量，具有良好的体内降脂活性。

25 进一步地，取检疫合格的 SPF 级 SD 大鼠 60 只，按体重随机分为高剂量组、中剂量组、低剂量组、阳性对照组（给予瑞舒伐他汀）、模型组和正常对照组 6 个组；10 只/组。模型组和正常对照组给予同体积的溶媒（0.5%羧甲基纤维素溶液）。高血脂模型动物用高脂饲料饲养，正常对照组动物用繁殖饲料饲养，给药前饲养 4 周。给药期间，正常对照组动物用繁殖饲料饲养，其余各组动物均用高脂饲料饲养。在实验前、造模后以及给药后对大鼠进

行称重，结果如图 1，其中给药组代表组合物 1 高剂量 3.9g/kg。图 1 可见在持续给予高脂饲料喂养的条件下，给药组的大鼠体重增长率下降，且效果优于阳性对照组，证明了实施例 1 用于降脂的中药组合物还具有降低体重的作用。

再进一步地，末次给药后次日，水合氯醛麻醉，腹主动脉采血，称量体重，并取肝脏组织，见图 2。

图 2 可见，组合物 1 的高（MLGmH）、中（MLGmM）、低剂量（MLGmL）组和模型对照组大鼠肝脏的颜色、外观与正常对照组明显具有明显差异。模型组为高脂所致脂肪肝，正常肝脏的切面颜色均匀，没有明显的脂肪颗粒。而脂肪肝的切面上可以看到明显的黄色脂肪颗粒。

因此组合物 1 对高脂血症大鼠的肝脏组织病理变化有所改善；能有效降低肝脏细胞空泡化，降低脂肪在肝脏的积累，有效恢复肝脏细胞的正常形态。

进一步对大鼠血清中炎症因子 TNF- α 的含量进行测定，实验结果见图 3。结果显示，与对照组相比，模型组大鼠血清中 TNF- α 含量明显升高，给药后阳性对照组及组合物 1 中、高剂量给药组的 TNF- α 炎症因子含量明显降低，且组合物 1 的药效明显优于阳性对照组，其中以组合物 1 高剂量组效果最好。

实施例 2

本实施例提供另一种用于降脂的中药组合物示例，包括由以下重量份数的原料：山楂 20 份、丹参 20 份、鹧鸪茶 30 份、降香油（由 5 份降香药材提取出的降香挥发油）；其中，鹧鸪茶和降香油组成降脂核心成分；山楂和丹参作为辅助成分。制备方法包括前处理、提取和后处理，具体如下。

A、前处理，将配方配比的原料山楂、丹参、鹧鸪茶粉碎过 40-60 目筛得到物料 a 备用，将配方配比的降香油作为物料 b 备用。

B、提取：向物料 a 中加入物料重量 10 倍体积的纯净水，浸泡 30min，随后于 95-100℃ 煎煮提取 60min，过滤得第 1 提取液；再次加入物料重量 8 倍体积的纯净水，继续于 95-100℃ 煎煮提取 80min，后下入物料 b，煎煮 10min，过滤得第 2 提取液。过滤合并两次提取液，浓缩，干燥得到干膏。

C、后处理：将干膏粉碎得到细粉，加入适量辅料混合均匀得到目标有助于降低血脂的中药组合物。

本实施例提供用于降脂的中药组合物(简称组合物 2),细胞实验检测组合物 2 对 HepG2 细胞油红 O 染色的影响和细胞内 TG 含量测定,通过 MTT 实验检测组合物 2 对 HepG2 细胞的损伤程度，评估组合物 2 的体外降脂活性。

与空白组相比，模型组出现大量红色脂滴，模型组 TG 含量显著升高(P<0.001)。与模型组相比，组合物 2 中红色脂质滴的数量和大小显著减少 (P<0.001)，具有良好的剂量依赖性。组合物 2 的浓度越高，红色脂滴数量越少。以上结果说明组合物 2 可以降低油酸诱导的 HepG2 细胞中 TG 含量，减少 HepG2 细胞的脂质积累，具有良好的体外降脂活性。

表 5 实施例 2 降脂组合物的 CCK8 毒性检测

对照 组	空白 组	组合物 2							
		1200μg/ mL	1000μg/ mL	800μg/ mL	600μg/ mL	400μg/ mL	200μg/ mL	100μg/ mL	50μg/ mL
0.899	0.200	0.201	0.245	0.390	0.616	0.753	0.833	0.875	0.982
细胞存活率		0.09%	6.36%	27.17%	59.46%	79.19%	90.52%	96.65%	111.94 %

表 6 实施例 2 降脂组合物的药效

吸光值	组合物 2 高剂量	组合物 2 中剂量	组合物 2 低剂量
	400μg/mL	200μg/mL	100μg/mL
	0.354	0.367	0.368

TG (mmol / 10 ⁴ cell)	39.85%	37.59%	37.48%
甘油三酯降低率	75.79%	70.04%	62.67%
脂质面积	0.1312	——	——
脂质清除率	57.40%	——	——

采用与实施例 1 相同的测量方法进一步证实了组合物 2 在动物实验中具有显著的降脂效果。

实验方法：

取新鲜鸡蛋若干只 在其底部开一小口空出蛋清 将蛋黄轻放于空烧杯中 把针管探入蛋
5 黄薄膜内吸取蛋黄液 置 100mL 的量瓶中量取 75mL 蛋黄液以生理盐水稀释至 100mL 用
磁力搅拌器搅拌蛋黄乳溶液 10min 使蛋黄乳溶液均匀以便减小误差，使用时临时配制。

精密称取 5.00g CMC-Na 置于烧杯中加入 800mL 纯化水搅拌均匀置于 1000mL 量瓶中
加纯化水至刻度。配制成 0.5%的 CMC-Na 溶液。

精密称取瑞舒伐他汀 (1.30mg/kg) 6.5mg 置于 100mL 容量瓶中以 0.5%CMC-Na 溶液混
10 悬定容至 100mL，配制成 0.065mg/mL 的药液样品。

分别精密称取复方 (2.34g/kg) 1.17g 分别置于 10mL 容量瓶中，以 0.5%CMC-Na 溶液混
悬定容至 10 mL。配制成 117 mg/mL 复方药液样品。

将小鼠随机分成 6 组，每组 6 只，设为空白对照组、75%蛋黄乳高脂模型组、给药组（低
1.17 g/kg、中 2.34g/kg、高剂量 4.68g/kg），瑞舒伐他汀作为阳性药对照组。采用灌胃给药方
15 式，空白对照组及 75%蛋黄乳高脂模型组每日按 0.2mL / 10g 灌胃 0.5%的 CMC-Na，其余药
物组每日灌胃给予 0.2mL / 10g 体积的相应药物。连续给药 5 天，最后一次给药 2h 后各组均
腹腔注射 75%蛋黄乳生理盐水溶液 0.5 mL 只造成实验性高脂血症。8h 后禁食，12h 后灌胃
给药，1h 后取血。采用摘眼球采血法离心分离血清分别测定 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C 的
含量）。

20 表 7 基于动物实验的实施例 2 降脂组合物的药效作用评价表

	TC	TG	LDL-C	HDL-C
空白组	1.94±0.38	1.50±0.27	1.61±0.15	3.41±0.46
模型组	4.54±0.36 ^b	3.34±0.64 ^b	7.46±1.34 ^b	2.51±0.83 ^a
阳性对照	3.12±0.62 ^d	2.52±0.55 ^c	3.83±0.47 ^d	4.24±0.39 ^d
组合物 2 高剂量	3.07±0.31 ^d	2.64±0.44 ^c	4.99±1.11 ^d	3.44±0.59 ^c
组合物 2 中剂量	4.54±1.11	3.26±0.99	6.91±1.42	5.49±1.00 ^d
组合物 2 低剂量	6.89±0.7 ^d	7.52±0.91 ^d	9.02±0.64 ^c	4.68±0.69 ^d

备注：与空白组相比 ^ap<0.05，^bp<0.01；与模型组相比 ^cp<0.05，^dp<0.01。

实施例 3

本实施例提供另一种用于降脂的中药组合物示例，包括由以下重量份数的药材饮片：山
楂 20 份、丹参 20 份、鹧鸪茶 30 份、降香药材 5 份。其中，鹧鸪茶和降香药材组成降脂核
25 心成分；山楂和丹参作为辅助成分。制备方法包括前处理、提取和后处理。

将所有物料混合均匀，加入物料重量 8 倍体积的 75%乙醇，超声处理 30min，于 65-75℃
回流提取 60min，过滤，得第 1 滤液，再次加入 6 倍体积的 75%乙醇，于 65-75℃回流提取
60min，过滤，得第 2 滤液。合并两次提取液，浓缩，干燥得到干膏。

本实施例提供用于降脂的中药组合物（简称组合物 3），细胞实验检测组合物 3 对 HepG2
30 细胞油红 O 染色的影响和细胞内 TG 含量测定，通过 MTT 实验检测组合物 3 对 HepG2 细胞
的损伤程度，评估组合物 3 的体外降脂活性，与空白组相比，模型组出现大量红色脂滴，模
型组 TG 含量显著升高 (P<0.001)。与模型组相比，组合物 3 中红色脂质滴的数量和大小
显著减少 (P<0.001)，具有良好的剂量依赖性，组合物 3 的浓度越高，红色脂滴数量越少。

以上结果说明组合物 3 可以降低油酸诱导的 HepG2 细胞中 TG 含量，减少 HepG2 细胞的脂质积累，具有良好的体外降脂活性。

表 8 实施例 3 降脂组合物的 CCK8 毒性检测

对照 组	空白 组	组合物 3							
		1200μg/ mL	1000μg/ mL	800μg/ mL	600μg/ mL	400μg/ mL	200μg/ mL	100μg/ mL	50μg/ mL
1.102	0.202	0.286	0.451	0.600	0.715	0.925	0.890	0.929	1.082
细胞存活率		9.33%	27.67%	44.27%	56.99%	80.38%	76.53%	80.82%	97.78 %

5表 9 细胞实验的实施例 3 的降脂组合物的药效

	组合物 3 高剂量	组合物 3 中剂量	组合物 3 低剂量
	400μg/mL	200μg/mL	100μg/mL
吸光值	0.152	0.156	0.165
TG (mmol / 10 ⁴ cell)	0.251	0.283	0.359
甘油三酯降低率	57.34%	51.91%	39.01%
脂质面积	0.0651	——	——
脂质清除率	78.87%	——	——

实施例 4

本实施例提供另一种用于降脂的中药组合物示例，包括由以下重量份数的原料：山楂 20 份、丹参 20 份、鹧鸪茶 30 份、降香油（由 5 份降香药材提取出的降香挥发油）。制备方法包括前处理、提取和后处理。

10 将所有物料混合均匀，加入物料重量 8 倍体积的 75%乙醇，超声处理 30min，于 65-75℃回流提取 60min，过滤，得第 1 滤液，再次加入 6 倍体积的 75%乙醇，于 65-75℃回流提取 60min，过滤，得第 2 滤液；合并两次提取液，浓缩，干燥得到干膏。

15 本实施例提供用于降脂的中药组合物（简称组合物 4），细胞实验检测组合物 4 对 HepG2 细胞油红 O 染色的影响和细胞内 TG 含量测定，通过 MTT 实验检测组合物 4 对 HepG2 细胞的损伤程度，评估组合物 4 的体外降脂活性，与空白组相比，模型组出现大量红色脂滴，模型组 TG 含量显著升高（P<0.001）。与模型组相比，组合物 4 中红色脂质滴的数量和大小显著减少（P<0.001），具有良好的剂量依赖性，组合物 4 的浓度越高，红色脂滴数量越少。以上结果说明组合物 4 可以降低油酸诱导的 HepG2 细胞中 TG 含量，减少 HepG2 细胞的脂质积累，具有良好的体外降脂活性。

20表 10 实施例 4 的降脂组合物 CCK8 毒性检测

对照 组	空白 组	组合物 4							
		1200μg/ mL	1000μg/ mL	800μg/ mL	600μg/ mL	400μg/ mL	200μg/ mL	100μg/ mL	50μg/ mL
0.982	0.225	0.229	0.226	0.262	0.538	0.620	0.833	1.192	1.271
细胞存活率		0.61%	0.16%	4.88%	41.34%	52.11%	80.31%	127.69 %	138.04 %

表 11 细胞实验的实施例 4 的降脂组合物的药效

	组合物 4 高剂量	组合物 4 中剂量	组合物 4 低剂量
	200μg/mL	100μg/mL	50μg/mL
吸光值	0.132	0.137	0.144
TG (mmol / 10 ⁴ cell)	0.181	0.235	0.287
甘油三酯降低率	69.30%	60.09%	51.26%

脂质面积	0.1335	——	——
脂质清除率	56.63%	——	——

实施例 5

本实施例进一步提供上述用于降脂的中药组合物的成分筛选验证。

首选，本实施例提供一种不含降香的组合物作为对比。

对比组合物 1：鹧鸪茶 30 份、泽泻 10 份、姜黄 10 份、黄芪 10 份、山楂 10 份、荷叶 10 份、丹参 10 份、三七粉 3 份。

表 12 CCK-8 毒性检测的细胞存活率比较

	1200μg/mL	1000μg/mL	800μg/mL	600μg/mL	400μg/mL	200μg/mL	100μg/mL	50μg/mL
组合物 1	54.92%	57.52%	40.46%	63.08%	72.09%	72.80%	92.35%	98.08%
对比组合物	10.19%	22.41%	44.56%	57.01%	72.05%	110.49%	107.21%	120.55%

备注：通常细胞存活率小于 50%说明毒性较大。，通常选用细胞存活率大于 70%的药物浓度作为有效药物浓度。

表 13 基于甘油三酯降低率的药效检测

实验分组	甘油三酯降低率（TG）	
组合物 1	400μg/mL	75.79%
	200μg/mL	70.04%
	100μg/mL	62.67%
对比组合物 1	400μg/mL	70.31%
	200μg/mL	60.68%
	100μg/mL	47.02%

备注：甘油三酯降低率（TG）越高证明药效越好。

上述实验结果显示，在相同药物剂量下，组合物 1 所示的降脂组合物对比组合物具有更明显的降低甘油三酯的效率；此外，在相同药物剂量下，组合物 1 所示的降脂组合物对比组合物具有更高的细胞存活率，证明组合物 1 的毒性更小，用药更安全。

此外，本实施例还提供其他组合物配比的效果验证。

组合物	配方
组合物 1	山楂 20 份、丹参 20 份、鹧鸪茶 30 份、降香粉 5 份
对比组合物 2	山楂 20 份、丹参 20 份、鹧鸪茶 30 份
对比组合物 3	山楂 12 份、丹参 15 份、鹧鸪茶 60 份、降香粉 15 份
对比组合物 4	山楂 20 份、丹参 20 份、鹧鸪茶 10 份、降香粉 3 份

表 14 CCK-8 毒性检测的细胞存活率比较

	1200μg/mL	1000μg/mL	800μg/mL	600μg/mL	400μg/mL	200μg/mL	100μg/mL	50μg/mL
组合物 1	54.92%	57.52%	40.46%	63.08%	72.09%	72.80%	92.35%	98.08%
对比组合物 3	58.11%	80.40%	74.47%	97.79%	125.18%	166.10%	175.05%	182.46%
对比组合物 4	57.44%	59.75%	53.00%	68.15%	69.43%	91.40%	87.67%	103.10%

表 15 基于甘油三酯降低率的药效检测

实验分组	甘油三酯降低率（TG）	
组合物 1	400μg/mL	75.79%
	200μg/mL	70.04%
	100μg/mL	62.67%
对比组合物 3	800μg/mL	62.79%
	400μg/mL	61.68%
	200μg/mL	60.21%
对比组合物 4	200μg/mL	71.38%
	100μg/mL	55.64%
	50μg/mL	49.58%

上述实验结果看出，当降脂核心成分的总量大于辅助成分总量后（对比组合物 3），组合物的毒性最低但药效最弱；当提高辅助成分总量并进一步降低降脂核心成分总量后（对比组合物 4），组合物的毒性有所增强，但最高剂量 1200μg/mL 还可以使细胞存活率高于 50%，因此组合物中降脂核心成分和辅助成分的重量比不应小于 13:40。

5 进一步，在小鼠急性高血脂模型中验证组合物 1 和对比组合物 2 的药效。小鼠急性高血脂模型的建立同实施例 1 的方法。

通过对小鼠腹腔注射 75%蛋黄乳构建了急性高血脂动物模型，通过对小鼠血清的总胆固醇（TC）、甘油三酯（TG）、低密度脂蛋白（LDL-C）、高密度脂蛋白（HDL-C）进行检测，本发明提供的组合物 1 对高脂组小鼠的血脂指标有改善作用，可以降低小鼠血清中 TC、

10 TG、LDL-C 含量，提高 HDL-C 含量。加入降香后药效明显提升。

表 16 小鼠血脂检测比对

	TC	TG	LDL-C	HDL-C
空白组	1.94±0.38	1.50±0.27	1.61±0.15	3.41±0.46
模型组	4.54±0.36 ^b	3.34±0.64 ^b	7.46±1.34 ^b	2.51±0.83 ^a
瑞舒伐他汀组（阳性对照组）	3.12±0.62 ^d	2.52±0.55 ^c	3.83±0.47 ^d	4.24±0.39 ^d
组合物 1（高剂量）	2.99±0.18 ^d	2.23±0.58 ^d	4.10±1.40 ^d	3.36±0.41 ^c
组合物 1（中剂量）	3.01±0.61 ^d	2.98±0.65	5.40±2.20	3.34±0.55
组合物 1（低剂量）	4.58±0.81	3.21±0.53	8.89±0.76 ^c	4.47±0.73 ^d
对比组合物 2（高剂量）	4.70±0.03	6.59±0.33	——	——

备注：组合物 1 的高/中/低剂量分别为 4.94g/kg、2.47g/kg 和 1.24g/kg。对比组合物 2 的剂量为 4.94g/kg。

实施例 6

15 称取鹧鸪茶、降香、山楂和丹参，按照实施例 1 或实施例 3 的方法制备为中药制剂，随后进行以下实验验证。

1. 降脂中药组合物显著降低 HepG2 细胞内脂质积累

将油酸和棕榈酸溶于 0.1 mmol/L NaOH 溶液中，70℃水浴加热 20 min，加入 10% BSA 溶液稀释，得到 10 mmol/L 游离脂肪酸（FFA）工作液备用。分别设置空白组、模型组及给

药组。将 Hep-G2 细胞接种于 12 孔板内，细胞密度为 1×10^5 个/mL，接种后培养 24h，模型组加入 1 mmol/L FFA 处理 24 h，给药组分别加入不同配伍比例的复方提取物培养 24 h。不同配伍的复方提取物见表 17。

表 17 不同配伍的复方列表

复方	提取方式	分组	比例
山楂：丹参：鹧鸪茶：降香	水提	1	4:5:20:5
		2	4:4:6:1
		3	20:20:10:3
	醇提	4	4:5:20:5
		5	4:4:6:1
		6	20:20:10:3
山楂：丹参：鹧鸪茶：降香（挥发油）	水提	7	4:5:20:5
		8	4:4:6:1
	醇提	9	4:5:20:5
		10	4:4:6:1
鹧鸪茶	水提	11	——
	醇提	12	——

5 在精确称取的 100 mg 油红 O 染料中加入 20mL 异丙醇，用锡箔纸包裹并置于 70℃水浴锅中水浴溶解，得到 0.5%的油红溶液。取 12 mL 的 0.5%的油红溶液加入 8 mL 纯水，充分混匀后过滤，制备得油红 O 工作液。从培养箱中取出 12 孔板，吸出培养液后用 PBS 反复清洗 3 次，放入 4%多聚甲醛固定 20min，吸出固定液后用纯水清洗 3 次，再加入油红 O 工作液，用铝箔纸包裹后置于 37℃烘箱中孵育 30min，然后吸出工作液，最后用 60%异丙醇溶液漂洗 30 s，再用适量纯水洗涤 3 次，在显微镜下观察各组的细胞形态和脂滴的分布状态。

10 将细胞接种于 6 孔板，给药结束后，吸出培养基，用 PBS 清洗两次后，每孔加入 100 μL 细胞裂解液，冰浴裂解 30 min 后。用 TG 试剂盒测定细胞内 TG 含量。

采用油红 O 染色检测不同配伍的复方组对 HepG2 细胞脂质积累的影响。通过计算分析得到不同分组复方对 HepG2 细胞脂质面积、脂质清除率的影响，结果见图 4。

15 实验结果：首先比较了不同复方下 HepG2 细胞脂质积累的差异（图 4A）。比较不同复方下 HepG2 细胞细胞内 TG 含量, 分组 2 降低 TG 效果显著, 具有显著的差异性(P<0.0001)。与模型组相比，各复方组中红色脂质滴的数量和大小都有所减少，在所有分组中，分组 2 对于降低 HepG2 细胞的脂质积累效果优于其他各组。由此得出，山楂：丹参：鹧鸪茶：降香的配伍比例为 4:4:6:1 时，中药组合物的降脂效果最好。因此，后续采用此最优比例制备降脂组合物复方（MLG）。图 4B 为不同摩尔的油酸模型对细胞活性的影响，可见油酸浓度越高，细胞活性越低。再通过 MTT 比色法检测 MLG 对细胞的损伤程度，药物浓度为 50 μg/mL-400 μg/mL 时，对 HepG2 细胞没有损伤，细胞存活率均大于 70%。药物浓度为 600μg/mL-1200μg/mL 时细胞存活率也均大于 55%。最终确定药物浓度为 400 μg/mL（图 4C）。评估 MLG 的体外降脂活性(图 4D)，设置 MLGH 为 400 μg/mL、MLGM 为 200 μg/mL、MLGL 为 100 μg/mL。与空白组相比，游离脂肪酸（FFA）诱导的模型组 HepG2 细胞内红色脂滴数量显著增加，且 TG 含量显著升高；而 MLG 干预后，细胞内脂滴数量及体积均呈剂量依赖性减少(图 4E)，TG 含量亦显著降低。该结果表明，MLG 能有效抑制 FFA 诱导的 HepG2 细胞脂质蓄积，降低细胞中 TG 含量，并呈现明确的体外降脂活性。

2. 降脂中药组合物调控脂质代谢缓解 75%蛋黄乳引起的急性血脂升高

30 在治疗实验性小鼠急性高脂血症的研究中，取新鲜鸡蛋若干只，量取 75mL 蛋黄液以生理盐水稀释至 100mL，用磁力搅拌器搅拌蛋黄乳溶液 10min 使蛋黄乳溶液均匀以便减小误差，配置为 75%蛋黄乳溶液。精密称取 5.00g CMC-Na 置于烧杯中加入 800mL 纯化水搅拌均匀置于 1000mL 量瓶中加纯化水至刻度。配制成 0.5%的 CMC-Na 溶液。精密称取筛选后

的降脂组合物(分组2)(2.47g/kg)1.23g置于10mL容量瓶中,以0.5% CMC-Na溶液混悬定容至10mL。配制成123mg/mL复方药液样品。精密称取瑞舒伐他汀(1.30mg/kg)6.5mg置于100mL容量瓶中以0.5% CMC-Na溶液混悬定容至100mL。配制成0.065mg/mL的阳性药液样品。

- 5 将检疫合格的SPF级KM小鼠随机分成6组,每组6只,设为空白对照组、75%蛋黄乳高脂模型组、鹧鸪降脂复方给药组(低1.24 g/kg、中2.47g/kg、高剂量4.94g/kg),瑞舒伐他汀阳性药对照组。采用灌胃给药方式,空白对照组及75%蛋黄乳高脂模型组每日按0.2mL/10g灌胃0.5% CMC-Na,其余药物组每日灌胃给予0.2mL/10g体积的相应药物。连续给药5d,最后一次给药2h后各组均腹腔注射75%蛋黄乳生理盐水溶液0.5 mL/只造成实验性高脂血症。8h后禁食,12h后灌胃给药,1h后取血,取肝脏组织。

- 10 通过小鼠腹腔注射75%蛋黄乳构建了急性高血脂动物模型,设置空白组(Control)、模型组(Model)、高剂量组(High-dose MLG group, MLGH)、中剂量组(Medium-dose MLG group, MLGM)、低剂量组(Low-dose MLG group, MLGL)、阳性给药组(瑞舒伐他汀)通过对小鼠血清的TC、TG、LDL-C、HDL-C进行检测,MLGH小鼠血浆中TC、TG、LDL-C含量显著降低,HDL-C含量显著升高。在降低TC和TG方面,MLGH优于阳性组,具有良好的体内降脂活性。针对急速升高的血脂相关指标,MLG具有显著改善的作用,MLG在高剂量时具有显著的降脂效果,详细结果见表18。

收集实验动物的血液置于离心管中室温静置1h进行凝固分层。然后以3000rpm离心5min,取上清液后在12000rpm、4℃下离心10min,再取上清分装冻存。

- 20 基于超高效液相色谱串联傅里叶变换质谱UHPLC-Q Exactive HF-X系统(赛默飞)。Accucore C30柱(100 mm×2.1 mm i.d., 2.6 μm; Thermo);流动相A为50%乙腈水溶液(含0.1%甲酸,10 mmol/L乙酸铵),流动相B为乙腈/异丙醇/水(10/88/2)(含0.02%甲酸,2 mmol/L乙酸铵),进样量为3 μL,柱温为40℃。

- 25 通过KEGG数据库进行差异代谢物的代谢通路注释,获得差异代谢物参与的通路。Python软件包scipy.stats进行通路富集分析,并通过Fisher精确检验获得与实验处理最相关的生物学途径。

- 通过分析从Control、Model和MLGH小鼠分离的血清,确定脂质代谢受MLG引起的的代谢变化差异。基于PCA揭示了每个实验组小鼠血清代谢物的不同聚类。Model和MLG干预均引起了代谢显著差异变化。Control和Model整体状态存在明显的差异,说明高脂饮食改变了小鼠血液中脂质代谢整体状态。由于MLG干预改变了高脂血症的代谢变化,Model和MLG中的代谢物也存在明显差异。而MLG的代谢特征更接近Control,表明其具有回调代谢紊乱的潜力。检出Control和Model差异代谢物222,其中上调代谢物139个,83个下调代谢物。MLG和Control差异代谢物217,其中上调代谢物73个,144个下调代谢物。MLG和Model差异代谢物208,其中上调代谢物46个,162个下调代谢物,可见在MLG干预后,出现显著代谢下调情况(图5)。对不同分组小鼠脂质差异进行聚类分析,其中差异脂质筛选VIP>1和Student's t检验p<0.05的TOP30差异代谢物。结果显示,TG、DG、PC、CL、LPE、PE均在MLG干预后显著下调。其中,神经酰胺Ceramide(Cer(d18:1/16:0)、Cer(d18:1/22:0))、多不饱和脂肪酸甘油酯(DG(18:2/20:4))及甘油磷脂Glycerol phospholipid(PC(20:5/20:4)),其下调可能与脂质过氧化加剧及细胞膜稳定性受损相关,LPC(24:0)、LPC(22:0)及TG(18:0/18:0/18:1)的变化表明了脂解异常和脂质储存失衡。MLG干预显著回调上述脂质表达,Model中上调的Cer(d18:1/25:0)在给药后恢复至基线水平。同时,己糖神经酰胺(Hexose ceramide)Hex1Cer(t18:0/23:1)和Cer(d18:1/23:1)等分子在MLG中显著上调,可能为MLG干预的核心生物标志物。鞘脂类作为细胞膜结构成分及信号分子前体,其代谢异常与炎症、胰岛素抵抗及神经退行性疾病密切相关,MLG可能通过抑制鞘脂代谢关键酶调控脂质稳态。通过检验(P<0.05)筛选显著富集的代谢通路,涉及脂质代谢、炎症调控及能量平衡。核心调控通路鞘脂信号通路、脂肪消化与吸收、胆固醇代谢、甘油磷脂代谢、胰

胰岛素抵抗通路及糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路。

表 18 组小鼠四项脂质测定结果总结 (n=6)

	TC	TG	LDL-C	HDL-C
Control	1.94±0.38	1.50±0.27	1.61±0.15	3.41±0.46
Model	4.54±0.36 ^b	3.34±0.64 ^b	7.46±1.34 ^b	2.51±0.83 ^a
Positive	3.12±0.62 ^d	2.52±0.55 ^c	3.83±0.47 ^d	4.24±0.39 ^d
MLGH	2.99±0.18 ^d	2.23±0.58 ^d	4.10±1.40 ^d	3.36±0.41 ^c
MLGM	3.01±0.61 ^d	2.98±0.65	5.40±2.20	3.34±0.55
MLGL	4.58±0.81	3.21±0.53	8.89±0.76 ^c	4.47±0.73 ^d

备注：相较于空白组，^ap<0.05, ^bp<0.01; 相较于模型组，^cp<0.05, ^dp<0.01。

3. MLG 减轻 HFD 引起的体重增加和高脂血症

5 在治疗大鼠慢性高脂血症的研究中，取检疫合格的 SPF 级 SD 大鼠 48 只，随机分为降脂组合物（分组 2）高剂量组（给药剂量为 3.9 g/kg）、中剂量组（给药剂量为 1.95 g/kg）、低剂量组（给药剂量为 0.975 g/kg）、阳性对照组（给予瑞舒伐他汀，给药剂量为 2 mg/kg）、模型组和正常对照组 6 个组，8 只/组。模型组和正常对照组给予同体积的 0.5% CMC-Na 溶液。除正常对照组动物用繁殖饲料饲养以外，其余各组动物都用高脂饲料饲养 4 周后开始给
10 药 14 天。给药期间，正常对照组动物用繁殖饲料饲养，其余各组动物均用高脂饲料饲养。实验期间，每周记录一次小鼠的体重变化，用无菌冻存管收集各组小鼠粪便，收集后冻存用于肠道菌群检测。末次给药后次日，麻醉腹主动脉采血，取肝脏、脾脏组织。

在整个实验过程中，各组大鼠均进食、饮水自由，造模期间，与 Control 相比，Model 大鼠体重显著增加，肥胖明显。从图 6A 可以看出，随着造模时间的增加，Control 与 Model 体重差异显著(P<0.01)。给药期间，Control 大鼠体重保持平稳，Model 大鼠体重持续上升，阳性药组可以显著减缓小鼠体重上升速率(P<0.01)，而 MLGH 极显著减缓了大鼠体重上升速率(P<0.001)，其他给药组对体重有影响但无生物学意义。给予 MLG 的大鼠体重增长率下降，且效果优于阳性药组，证明了 MLG 具有下调由高脂饮食引起的体重增长的作用。

从图 6B-6C 可以看出，由于高脂饮食的影响，与 Control 相比，Model 的肝脏及脾脏重量明显增加，肝脏、脾脏指数具有极显著差异。与 Model 相比，各给药组大鼠的肝脏指数均低于模型组。阳性药组、MLGH、MLGM 能够显著抑制肝脏指数增加，同时 MLGH 能够显著抑制脾脏指数增加。以上结果表明，MLGH 能够明显减轻肝脏和脾脏增重，效果显著。

此外，与 Control 相比，Model 血清中的 TC、TG、LDL-C 均显著上升，通过不同剂量的 MLG 治疗后，降低指标效果显著，MLGH 效果优于阳性药，且 MLGH 也可升高 HDL-C
25 （表 19），具有良好的体内降脂活性。证实了 MLG 显著的降脂效果。

表 19 大鼠血液指标检测总结

	TC	TG	LDL-C	HDL-C	CXCL1	IL-6	TNF-α	IL-1β
Control	1.38±0.53	0.37±0.11	0.50±0.18	1.13±0.34	2.79±0.21	11.35±2.63	17.07±0.61	42.15±0.84
Model	3.59±0.40 ^b	0.8±0.16 ^b	1.31±0.34 ^b	0.87±0.17	8.97±0.23 ^a	72.40±0.57 ^a	30.59±0.19 ^a	100.40±3.07 ^a
Positive	1.84±0.60 ^d	0.42±0.19 ^d	0.61±0.24 ^d	1.12±0.48	6.15±0.60 ^a	31.25±2.05	22.94±0.91 ^a	73.65±2.37 ^a
MLGH	1.33±0.46 ^d	0.36±0.11 ^d	0.44±0.19 ^d	1.36±0.47 ^c	6.77±0.08 ^a	25.06±1.39 ^a	20.71±0.63 ^a	60.95±4.47 ^a
MLGM	1.52±0.59 ^d	0.45±0.29 ^d	0.63±0.23 ^d	0.76±0.24	7.21±0.13 ^a	29.22±1.78 ^a	21.91±0.48 ^d	75.80±1.38 ^a
MLGL	2.24±0.59 ^d	0.58±0.15 ^c	0.72±0.18 ^d	0.82±0.21	7.70±0.54 ^a	35.81±1.93 ^a	27.98±0.37 ^d	87.62±1.74 ^a

备注：与空白组比较，^ap<0.05, ^bp<0.01; 与模型组比较，^cp<0.05, ^dp<0.01。

进一步，机体的脂质代谢紊乱会导致炎症反应的发生，炎症反应也会进一步加强脂质代谢紊乱，脂质代谢与炎症反应相互作用从而引起高脂血症 (图 7)。TNF-α、CXCL1、IL-6、
30 IL-1β 为促炎因子，在血浆中含量高低可以初步反映机体的炎症变化。IL-6 会加快脂肪分解速率，增加游离脂肪酸向肝脏的递送，将其转化为甘油三酯积累在肝脏组织中。TNF-α 能够抑制 CYP7A1 的转录和表达，从而导致肝脏中胆固醇积累，同时削弱胰岛素信号，降低信

号传导效率；诱发胰岛素抵抗。而功能性 CXCL1 大量存在，会阻断 LPA 受体，导致高脂血症诱导的动脉粥样硬化。与空白组相比，模型组血浆中 TNF- α 、CXCL1、IL-1 β 和 IL-6 的含量显著升高，说明高脂血症会导致机体炎症反应的发生。与模型组相比，阳性组 TNF- α 和 CXCL1 的含量明显降低。MLGH、MLGM、MLGL 治疗后大鼠血浆中 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、CXCL1 含量显著减低，并呈剂量依赖性，且效果优于阳性药。表明 MLG 可以有效降低高脂血症引起的炎症反应。

4. 基于肠道-肝脏轴揭示 MLG 治疗慢性高脂血症调控网络

通过分析从 Model、MLG、Control 大鼠粪便中分离出的微生物样本的宏基因组序列，确定了 MLG 对肠道微生物群落整体结构变化的影响。根据属水平和种水平（图 8）肠道菌群聚类分析数据，可以系统性地阐述各组肠道菌群结构的差异及其生物学意义。在 Model 中观察到显著的菌群失调特征，与 Control 相比，具有抗炎作用和短链脂肪酸（Short-chain fatty acids, SCFA）生成功能的有益菌群如拟杆菌（*Bacteroides*）中的 *B. thetaiotaomicron* 和 *B. vulgatus*，以及黏液层保护菌 *Akkermansia muciniphila* 的丰度显著降低。与此同时，具有潜在致病性的脱磷弧菌属（*Desulfovibrio*）的丰度明显升高。*Bacteroides* 的减少导致 SCFA 产量下降，削弱了其对肠道上皮细胞的能量供应和抗炎作用，而 *Desulfovibrio* 的增殖通过其特有的硫酸盐还原代谢途径，产生硫化氢等具有细胞毒性的代谢产物，进一步加剧肠道氧化应激和屏障功能损伤。在给药干预后，不同剂量组呈现明显的梯度效应，MLGH 表现出最优的菌群调节效果，不仅显著恢复了 *Bacteroides* 和 *Akkermansia muciniphila* 的丰度，还有效抑制了 *Desulfovibrio* 的生长，同时促进了 *Lactobacillus* 和 *Roseburia* 等 SCFA 产生菌的增殖，这种全面的菌群重构作用可能源于高剂量药物中含有的抗炎活性成分，通过提供选择性营养物质和调节肠道微环境，为有益菌群创造了更有利的定植条件。MLGM、MLGL 虽然也显示出一定的调节趋势，部分改善菌群结构，如 *Prevotella* 的增加，但对严格厌氧的 *Clostridioides* 等条件致病菌的调控效果有限，这可能与药物浓度不足导致其在肠道内的有效作用时间和范围受限有关。Positive 虽然表现出对 *Lactobacillus* 和 *Bifidobacterium* 的促进作用，但对 *Parabacteroides distasonis* 等特定抗炎菌群的恢复效果不如 MLGH，且对 *Desulfovibrio* 的抑制作用较弱，MLG 可能通过调节胆汁酸代谢等多元途径，实现了比传统阳性药物更全面的菌群调控效果，剂量降低则效果递减。MLGH 接近空白组的健康菌群状态，能够最有效地重建肠道菌群稳态，促进 SCFA 产生菌的增殖以增强肠道屏障功能，抑制病原菌的过度生长以减少炎症刺激，维持微生物多样性和功能平衡，通过抗炎和营养竞争机制更有效地缓解肠道炎症及代谢紊乱。

上面结合附图对本发明的实施例进行了描述，但是本发明并不局限于上述的具体实施方式，上述的具体实施方式仅仅是示意性的，而不是限制性的，本领域的普通技术人员在本发明的启示下，在不脱离本发明宗旨和权利要求所保护的范围情况下，还可做出很多形式，这些均属于本发明的保护之内。

权 利 要 求 书

- 1.一种用于降脂的中药组合物，其特征在于，包括降脂核心成分和辅助成分，所述降脂核心成分由鹧鸪茶和降香组成；所述辅助成分包括山楂和丹参；所述降脂核心成分中鹧鸪茶和降香的重量比为 6~10:1；所述辅助成分中山楂和丹参的重量比为 1:5~1；所述降脂核心成分
- 5 分的总重量小于所述辅助成分的总重量。
- 2.如权利要求 1 所述的中药组合物，其特征在于，所述降脂核心成分和所述辅助成分的重量比为 13:40~35:40。
- 3.如权利要求 1 所述的中药组合物，其特征在于，所述山楂、所述丹参、所述鹧鸪茶和所述降香的比例为 4:4:6:1。
- 10 4.如权利要求 1 所述的中药组合物，其特征在于，所述中药组合物包括以下重量份数的材料：鹧鸪茶 10-40 份、降香 3-10 份、山楂 20-40 份、丹参 20-40 份。
- 5.如权利要求 3 所述的中药组合物，其特征在于，所述中药组合物包括以下重量份数的材料：鹧鸪茶 10-30 份、降香 3-7 份、山楂 20-30 份、丹参 20-30 份。
- 6.如权利要求 4 或 5 所述的中药组合物，其特征在于，所述降香包括降香药材和由所述
- 15 重量份数的降香药材提取制备的降香油。
- 7.如权利要求 1 所述的中药组合物，其特征在于，所述中药组合物由水提法或醇提法提取得到。
- 8.权利要求 1-5 任一项所述的中药组合物的制备方法，其特征在于，包括以下步骤：
- S01：配备第 1 物料，包括以下重量份的材料：鹧鸪茶 10-40 份、山楂 20-40 份和丹参
- 20 20-40 份；配备重量份 3-10 份的降香作为第 2 物料；
- S02：向第 1 物料中加入物料重量 10-20 倍体积的纯净水，充分浸泡后，于 90-100℃煎煮提取 60-100min，过滤得到第 1 提取液；再次加入物料重量 5-10 倍体积的纯净水，继续于 90-100℃煎煮提取 60-100min；然后加入第 2 物料，煎煮 10-30min，过滤得到第 2 提取液；合并两次提取液，浓缩，干燥得到干膏。
- 25 9.如权利要求 8 所述的制备方法，其特征在于，所述制备方法还可以采用以下步骤：
- S02：将第 1 物料和第 2 物料混合均匀后，加入物料重量 6-10 倍体积的高浓度乙醇，超声处理使充分混合浸泡后于 60-75℃回流提取 60-100min，过滤得到第 1 提取液；再次加入 6-10 倍体积的高浓度乙醇，于 60-75℃回流提取 60-100min，过滤得到第 2 提取液；合并两次提取液，浓缩，干燥得到干膏。
- 30 10.一种中药制剂，其特征在于，包括权利要求 1-5 任一项所述的中药组合物。
- 11.如权利要求 10 所述的中药制剂，其特征在于，还包括其他药学上可接受的辅料和/或助剂。
- 12.如权利要求 10 所述的中药制剂，其特征在于，所述中药制剂的剂型包括颗粒剂、散剂、片剂、胶囊剂和/或丸剂。
- 35 13.权利要求 1-5 任一项所述的中药组合物在制备降血脂的药物中的应用。
- 14.权利要求 1-5 任一项所述的中药组合物在制备减体重的药物中的应用。