

说明书

水飞蓟药物组合物在制备治疗脂肪性肝病的药物中的应用

相关申请的交叉引用

本申请要求在 2024 年 2 月 28 日提交中国专利局、申请号为 202410223526.X、发明名称为“水飞蓟药物组合物在制备治疗脂肪性肝病的药物中的应用”的中国专利申请的优先权，其全部内容通过引用的方式并入本文中。

技术领域

本申请涉及水飞蓟药物组合物在制备治疗脂肪性肝病的药物中的应用，属于医药技术领域。

背景技术

代谢功能障碍相关脂肪性肝病 (metabolic dysfunction associated fatty liver disease, MASLD) 原名非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是一种全球性的肝病，影响着全球至少 25% 的人口。MASLD 可从单纯脂肪变性 (脂质积聚) 发展到代谢功能障碍相关脂肪性肝炎 (MASH)，进一步发展为肝纤维化、肝硬化和肝癌。MASLD 的发病机制是多因素的，涉及遗传、代谢和环境因素。MASLD 的一个关键特征是慢性肝脏炎症，它在从单纯脂肪变性发展为 MASH 及以后的疾病发展过程中起着至关重要的作用。促炎细胞因子，如肿瘤坏死因子 (TNF) 和白细胞介素-6 (IL-6) 的产生能促进 MASLD 的炎症发生。影响 MASLD 的另一个重要因素是肠肝轴，可介导肠道微生物群和肝脏之间的双向循环，肠道微生物群的改变、肠道通透性的增加以及由此产生的微生物代谢物 (如脂多糖 LPS) 向肝脏的过度流入有助于 TNF 和白细胞介素-1 β (IL-1 β) 的产生，从而导致肝脏炎症和 MASLD 的进一步进展。

肠道微生物群调节的胆汁酸 (BA) 代谢也与 MASLD 密切相关。含有胆盐水解酶 (BSH) 的微生物能够将结合胆汁酸解离为游离胆汁酸，一些初级胆汁酸也可以被肠道菌群转化为次级胆汁酸，因此，BA 的组成受到肠道微生物群变化的影响。胆汁酸作为法尼醇 X 受体 (FXR) 的内源性配体，不仅影响脂质吸收，还可通过调节 FXR 信号通路从而调节糖代谢、脂质代谢和能量代谢，在 MASLD 中发挥作用。因此，临床上用于治疗 MASLD 的许多药物都属于 FXR 受体激动剂，例如，奥贝胆酸、Vofexor、PX-104 以及 TERN-101 等。但是，目前，这些药物仍存在问题，例如，FXR 受体激动剂相关的药物均处于临床验证阶段，还未通过临床考验，而作为全球第一个进入三期临床的 FXR 受体激动剂相关药物奥贝胆酸，依旧有引起药物性肝损伤的风险。因此，亟需找到治疗效果好、作用机制明确且副作用小的 MASLD 治疗药物。

发明内容

为解决上述问题，本申请提供了药物组合物在制备药物中的应用，所述药物具有如下任一所示的功能：

- (a) 预防和/或治疗脂肪性肝病；
- (b) 抗炎；
- (c) 预防和/或治疗神经退行性疾病；

所述药物组合物的活性成分包含 7-KDCA 调节剂；所述 7-KDCA 调节剂包括水飞蓟素，或者，所述 7-KDCA 调节剂包含水飞蓟宾、水飞蓟宁、水飞蓟宁和/或异水飞蓟宾；所述水飞蓟宾包含水飞蓟宾 A 和/或水飞蓟宾 B；所述异水飞蓟宾包含异水飞蓟宾 A 和/或异水飞蓟宾 B。水飞蓟素是从水飞蓟 (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.) 种子中提取得到的一种天然活性物质，主要含有黄酮木脂素 (水飞蓟宾、水飞蓟宁、水飞蓟宁和异水飞蓟宾) 以及二氢槲皮素。水飞蓟宾 (水飞蓟宾 A 和水飞蓟宾 B) 是水飞蓟素最主要的活性成分，占水飞蓟素的 50~70%。

本申请的一种实施方式中，所述 7-KDCA 调节剂为水飞蓟素，或者，所述 7-KDCA 调节剂由水飞蓟宾和异水飞蓟宾 A 组成；所述水飞蓟宾由水飞蓟宾 A 和水飞蓟宾 B 组成。

本申请的一种实施方式中，所述药物中，水飞蓟宾和异水飞蓟宾 A 的质量比为 7~8:1。

本申请的一种实施方式中，所述脂肪性肝病包括代谢功能障碍相关脂肪性肝病 (metabolic dysfunction associated fatty liver disease, MAFLD)。

本申请的一种实施方式中，所述治疗脂肪性肝病包括通过调节胆汁酸代谢治疗脂肪性肝病；所述调节胆汁酸代谢包括通过降低 7-KDCA 的水平进而减少 7-KDCA 与法尼醇 X 受体 (FXR) 的结合，从而影响法尼醇 X 受体的稳定性。

本申请的一种实施方式中，所述治疗脂肪性肝病包括减轻脂肪性肝病患者的炎症、降低脂肪性肝病患者的肝重、降低脂肪性肝病患者的脂肪重、降低脂肪性肝病患者的肝重/体重比、改善脂肪性肝病患者的肝脏脂肪变性、减少脂肪性肝病患者的脂滴积聚、改善脂肪性肝病患者的血清指标、改善脂肪性肝病患者的肝功能指标和/或改善脂肪性肝病患者的肠道菌群。

本申请的一种实施方式中，所述减轻脂肪性肝病患者的炎症包括通过调节 TLR4/NF- κ B 信号通路减轻脂肪性肝病患者的炎症；所述改善脂肪性肝病患者的肠道菌群包括调节脂肪性肝病患者肠道产生短链脂肪酸的肠道菌群的相对丰度、调节脂肪性肝病患者肠道产生二级胆汁酸（次级胆汁酸）的肠道菌群的相对丰度和/或调节脂肪性肝病患者肠道含有胆汁盐水解酶活性的肠道菌群的相对丰度。

本申请的一种实施方式中，所述抗炎包括通过调节 TLR4/NF- κ B 信号通路减轻炎症患者的炎症。

本申请的一种实施方式中，所述治疗神经退行性疾病包括作为拟神经生长因子活性物质治疗神经退行性疾病。

本申请的一种实施方式中，所述神经退行性疾病包括老年性痴呆症。

本申请的一种实施方式中，所述药物还含有药用辅料。

本申请的一种实施方式中，所述药用辅料包括稳定剂、防腐剂、崩解剂、甜味剂、助流剂和/或稀释剂。

在本申请的一种实施方式中，所述药物的剂型为胶囊剂、注射剂、粉剂、颗粒剂、膏剂和/或片剂。

本申请还提供了一种拟神经生长因子活性物质，所述拟神经生长因子活性物质的成分包含 7-KDCA 调节剂；所述 7-KDCA 调节剂包括水飞蓟素，或者，所述 7-KDCA 调节剂包含水飞蓟宾、水飞蓟亭、水飞蓟宁和/或异水飞蓟宾；所述水飞蓟宾包含水飞蓟宾 A 和/或水飞蓟宾 B；所述异水飞蓟宾包含异水飞蓟宾 A 和/或异水飞蓟宾 B。

本申请的一种实施方式中，所述 7-KDCA 调节剂为水飞蓟素，或者，所述 7-KDCA 调节剂由水飞蓟宾和异水飞蓟宾 A 组成；所述水飞蓟宾由水飞蓟宾 A 和水飞蓟宾 B 组成。

本申请的一种实施方式中，所述药物中，水飞蓟宾和异水飞蓟宾 A 的质量比为 7~8:1。

本申请还提供了药物组合物在制备拟神经生长因子活性物质中的应用，所述拟神经生长因子活性物质的成分包含 7-KDCA 调节剂；所述 7-KDCA 调节剂包括水飞蓟素，或者，所述 7-KDCA 调节剂包含水飞蓟宾、水飞蓟亭、水飞蓟宁和/或异水飞蓟宾；所述水飞蓟宾包含水飞蓟宾 A 和/或水飞蓟宾 B；所述异水飞蓟宾包含异水飞蓟宾 A 和/或异水飞蓟宾 B。

本申请的一种实施方式中，所述 7-KDCA 调节剂为水飞蓟素，或者，所述 7-KDCA 调节剂由水飞蓟宾和异水飞蓟宾 A 组成；所述水飞蓟宾由水飞蓟宾 A 和水飞蓟宾 B 组成。

本申请的一种实施方式中，所述药物中，水飞蓟宾和异水飞蓟宾 A 的质量比为 7~8:1。

本申请技术方案，具有如下优点：

1、本申请提供了药物组合物在制备预防和/或治疗脂肪性肝病的药物中的应用，所述药物组合物的活性成分包含 7-KDCA 调节剂；所述 7-KDCA 调节剂包括水飞蓟素，或者，所述 7-KDCA 调节剂包含水飞蓟宾、水飞蓟亭、水飞蓟宁和/或异水飞蓟宾；所述水飞蓟宾包含水飞蓟宾 A 和/或水飞蓟宾 B；所述异水飞蓟宾包含异水飞蓟宾 A 和/或异水飞蓟宾 B。

动物实验证明，本申请提供的药物组合物能够减轻 MASLD 造模小鼠的炎症、降低 MASLD 造模小鼠的肝重、降低 MASLD 造模小鼠的脂肪重、降低 MASLD 造模小鼠的肝重/体重比、改善 MASLD 造模小鼠的肝脏脂肪变性、减少 MASLD 造模小鼠的脂滴积聚、改善 MASLD 造模小鼠的血清指标、改善 MASLD 造模小鼠的肝功能指标以及改善 MASLD 造模小鼠的肠道菌群（包括调节 MASLD 造模小鼠肠道产生短链脂肪酸的肠道菌群的相对丰度、调节 MASLD 造模小鼠肠道产生二级胆汁酸的肠道菌群的相对丰度以及调节 MASLD 造模小鼠肠道含有胆汁盐水解酶活性的肠道菌群的相对丰度等），对 MAFLD 具有很好的治疗，并且，动物实验证明，本申请提供的药物组合物能够显著改善 MASLD 造模小鼠的肝功能指标（包括降低 MASLD 造模小鼠血清中甘油三酯、总胆固醇、氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶和总胆汁酸的水平），具有一定的护肝效果，用于 MAFLD 治疗时不会造成肝损伤；

机理实验证明，本申请提供的药物组合物能够通过调节 TLR4/NF- κ B 信号通路减轻 MASLD 造模小鼠的炎症，并且，本申请提供的药物组合物能够通过降低 MASLD 造模小鼠体内 7-KDCA 的水平进而减少 MASLD 造模小鼠体内 7-KDCA 与法尼醇 X 受体的结合（负反馈调节），从而影响 MASLD 造模小鼠体内法尼醇 X 受

体的稳定性，以达到治疗 MASLD 的目的，

因此，本申请提供的药物组合物能够有效且安全的治疗脂肪性肝病（尤其是 MAFLD），在制备预防和/或治疗脂肪性肝病（尤其是 MAFLD）的药物中极具应用前景。

进一步地，所述 7-KDCA 调节剂由水飞蓟宾和异水飞蓟宾 A 组成；所述水飞蓟宾由水飞蓟宾 A 和水飞蓟宾 B 组成；所述药物中，水飞蓟宾和异水飞蓟宾 A 的质量比为 7~8:1。动物实验证明，与高剂量下的水飞蓟素（80 mg/kg/天水飞蓟素）相比，较低剂量下的水飞蓟宾和异水飞蓟宾 A（44.87 mg/kg/天水飞蓟宾+6.09 mg/kg/天异水飞蓟宾 A）就能够有效治疗 MASLD，且效果接近高剂量下的水飞蓟素（80 mg/kg/天水飞蓟素），因此，本申请提供的药物组合物能够有效且安全的治疗脂肪性肝病（尤其是 MAFLD），在制备预防和/或治疗脂肪性肝病（尤其是 MAFLD）的药物中极具应用前景。

2、本申请提供了药物组合物在制备抗炎药物中的应用，所述药物组合物的活性成分包含 7-KDCA 调节剂；所述 7-KDCA 调节剂包括水飞蓟素，或者，所述 7-KDCA 调节剂包含水飞蓟宾、水飞蓟亭、水飞蓟宁和/或异水飞蓟宾；所述水飞蓟宾包含水飞蓟宾 A 和/或水飞蓟宾 B；所述异水飞蓟宾包含异水飞蓟宾 A 和/或异水飞蓟宾 B。细胞实验证明，本申请提供的药物组合物能够在细胞水平上都表现出优异的抗炎活性，动物实验证明，本申请提供的药物组合物能够减轻 MASLD 造模小鼠的炎症，机理实验证明，本申请提供的药物组合物能够通过调节 TLR4/NF- κ B 信号通路减轻 MASLD 造模小鼠的炎症，因此，本申请提供的药物组合物在制备抗炎药物中极具应用前景。

3、本申请提供了药物组合物在制备预防和/或治疗神经退行性疾病的药物中的应用，所述药物组合物的活性成分包含 7-KDCA 调节剂；所述 7-KDCA 调节剂包括水飞蓟素，或者，所述 7-KDCA 调节剂包含水飞蓟宾、水飞蓟亭、水飞蓟宁和/或异水飞蓟宾；所述水飞蓟宾包含水飞蓟宾 A 和/或水飞蓟宾 B；所述异水飞蓟宾包含异水飞蓟宾 A 和/或异水飞蓟宾 B。老年性痴呆症是一种严重威胁老年人健康的顽症，目前上市的治疗老年性痴呆症等神经退行性疾病的药物仅仅起到缓解症状的作用，它仍是一个不能根治的顽疾。据报道，老年性痴呆症等神经退行性疾病的发病均与神经细胞损伤和死亡相关，而神经生长因子（nerve growth factor, NGF）对神经元的生长、存活以及功能维持具有重要的影响。由于 NGF 亲水性强，分子质量大，不能透过血脑屏障，限制了它在治疗老年性痴呆症等神经退行性疾病中的应用。因此，寻找类似于 NGF 活性，可以顺利通过血脑屏障的具有拟神经生长因子活性的小分子化合物已经成了研究热点。细胞实验证明，本申请提供的药物组合物具有拟神经生长因子活性，并且，药物组合物中的各成分均为小分子化合物，因此，本申请提供的药物组合物作为拟神经生长因子活性物质，在制备预防和/或治疗老年性痴呆症等神经退行性疾病的药物中极具应用前景。

附图说明

图 1：水飞蓟素 HPLC 分析结果。

图 2：水飞蓟素主要成分化学结构。

图 3：水飞蓟素及其主要成分对 PC12 细胞的影响。图 3 中，（A）样品处理后的 PC12 细胞图片，（A）中，（a）阴性对照，（b）水飞蓟宾（4.8 μ g/mL），（c）水飞蓟宁（4.8 μ g/mL），（d）水飞蓟亭（4.8 μ g/mL），（e）水飞蓟素（4.8 μ g/mL）；（B）图 A 的量化结果。

图 4：小鼠高脂饲料造模期间体重变化情况。

图 5：水飞蓟素及其主要成分对 HFD 喂养小鼠的体重、肝重和脂肪重量的影响。图 5 中，（A）小鼠给药方案设计；（B）给药前小鼠体重变化情况；（C）给药期间小鼠体重变化情况；（D）给药后小鼠体重；（E）给药后小鼠肝脏重量；（F）给药后小鼠附睾脂肪重量；（G）给药后小鼠肝重体重比。

图 6：水飞蓟素对 HFD 小鼠肝脏脂肪变性、血清生化指标和肝功能指标的影响。图 6 中，（A）小鼠肝脏组织学染色图；（B）小鼠肝脏油红染色量化结果；（C）小鼠血清甘油三酯水平；（D）小鼠血清总胆固醇水平；（E）小鼠血清 ALT 水平；（F）小鼠血清 AST 水平；（G）小鼠血清总胆汁酸水平。

图 7：水飞蓟素对 HFD 小鼠炎症的影响。图 7 中，（A）小鼠粪便 LPS 水平；（B）小鼠血清 LPS 水平；（C）小鼠血清 TNF- α 水平；（D）小鼠血清 IL-6 水平；（E）小鼠肝脏 LPS 水平；（F）小鼠肝脏 TNF- α 水平；（G）小鼠肝脏 IL-6 水平；（H）小鼠肝脏 TLR4、p-IKK β 、IKK β 、p-I κ B α 、I κ B α 、 β actin 的 WB 结果；（I）TLR4/ β actin 量化结果；（J）p-IKK β /IKK β 量化结果；（K）p-I κ B α /I κ B α 量化结果。

图 8：水飞蓟素对 HFD 小鼠肠道菌群的影响。图 8 中，（A） α 多样性分析-Chao1 指数；（B） α

多样性分析-Simpson 指数；(C) Venn 图；(D) PCoA 分析；(E) 门水平聚类分析；(F) 门水平的，肠道菌群相对丰度；(G) *Firmicutes* / *Bacteroidota* (F/B)；(H) *Desulfobacterota* 相对丰度。

图 9：水飞蓟素对 HFD 小鼠在属水平的肠道菌群相对丰度的影响。图 9 中，(A) 属水平的肠道菌群聚类图（热图）；(B) 与 NASH 呈正相关的肠道菌群丰度；(C) 产 SCFA 的肠道菌群相对丰度；(D) 产二级胆汁酸的肠道菌群相对丰度；(E) 含有 BSH 的肠道菌群相对丰度。

图 10：水飞蓟素对 HFD 小鼠胆汁酸代谢的影响。图 10 中，(A) 小鼠粪便胆汁酸靶向代谢分析热图；(B) 小鼠胆汁酸组成及含量占比；(C) 7-KDCA 水平。

图 11：FXR 表达水平及 7-KDCA 对 FXR 的稳定性的影响。图 11 中，(A) 小鼠肝脏 FXR 的 WB 分析结果；(B) FXR / β actin 量化结果；(C) 7-KDCA 与 FXR 的 CETSA 结果图；(D) 图 A 的量化分析结果；(E) 7-KDCA 与 FXR 的 DARTS 结果图；(F) 图 C 的量化分析结果。

具体实施方式

提供下述实施例是为了更好地进一步理解本申请，并不局限于所述最佳实施方式，不对本申请的内容和保护范围构成限制，任何人在本申请的启示下或是将本申请与其他现有技术的特征进行组合而得出的任何与本申请相同或相近似的产品，均落在本申请的保护范围之内。

下述实施例中未注明具体实验步骤或条件者，按照本领域内的文献所描述的常规实验步骤的操作或条件即可进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为可以通过市购获得的常规试剂产品。

实验例 1：水飞蓟素的主要化学成分分析实验

实验过程如下：

为了明确水飞蓟素的主要化学成分，对水飞蓟素样品（购自浙江惠松制药有限公司）进行了研究。通过对水飞蓟素以及水飞蓟宾、水飞蓟亭、水飞蓟宁等标准品进行 HPLC 分析（Cosmosil 5C18-MS-II Packed Column (Φ 4.6/250 mm)，流速 1 mL/min，检测波长：210 nm，50%甲醇，60 min)，并进行面积归一化计算，确定水飞蓟素的主要成分及含量占比为水飞蓟宾（A，B，56.09%， t_R =27.30 min，31.57min）、水飞蓟亭（24.06%， t_R =9.99 min）、水飞蓟宁（6.85%， t_R =12.03 min）、异水飞蓟宾 A（7.61%， t_R =45.70 min）、异水飞蓟宾 B（3.25%， t_R =50.63 min）以及二氢槲皮素（2.14%， t_R =6.95 min），其保留时间与标准品基本一致。HPLC 分析结果如图 1 所示及水飞蓟素主要成分结构如图 2 所示。

实验例 2：水飞蓟素及其主要成分的拟神经生长因子活性实验

实验过程如下：

按 2×10^5 CFU/孔的添加量将 PC12 细胞（购自中国科学院细胞库）加入每孔添加有 1 mL 含 10% (v/v) 胎牛血清、5% (v/v) 马血清和 1% (w/v, g/100mL) 预混抗生素（购自 Invitrogen）的 DMEM 培养基（Dublecco 改良 Eagle 培养基，购自 Thermo Scientific）的 24 孔板中后，将 24 孔板放入 37℃、5% (v/v) CO₂ 的细胞培养箱中培养 24h；培养结束后，并换新鲜的 DMEM 培养基，并将 24 孔板进行分为阴性对照组（Control）、水飞蓟宾组（Silybin）、水飞蓟宁组（Silydianin）、水飞蓟亭组（Silychristin）和水飞蓟素组（Silymarin），每组 3 个复孔；分组结束后，在水飞蓟宾组、水飞蓟宁组、水飞蓟亭组和水飞蓟素组组添加分别加入水飞蓟宾、水飞蓟宁、水飞蓟亭和水飞蓟素至终浓度为 4.8 μ g/mL，阴性对照组不添加任何物质，其中，水飞蓟宾购买自成都植标化纯，水飞蓟亭和水飞蓟宁购自成都埃法生物，水飞蓟素购自浙江惠松制药有限公司；加样结束后，将 24 孔板放入 37℃、5% (v/v) CO₂ 的细胞培养箱中培养 24h；培养结束后，用显微镜观察细胞形态的形态变化并记录细胞突起分化率（细胞神经突起分化率=神经突起长于胞体最长直径一倍的细胞数/所选视野下细胞总数目 $\times$ 100%）。结果显示，与对照组相比，水飞蓟素及其主要成分显著提升了具有神经突起的 PC12 细胞的比例（图 3 中的 A 和图 3 中的 B），说明水飞蓟素及其主要成分均具有拟神经生长因子活性。

实验例 3：水飞蓟素及其主要成分对 MASLD 造模小鼠的影响实验

实验过程如下：

1、水飞蓟素及其主要成分的药效评价

1.1、使用高脂饲料构建 MASLD 小鼠模型

从杭州医科院购买 50 只 ICR 雄性小鼠（四周龄），饲养于浙江大学实验动物中心（饲养条件为室温 23℃，55%湿度，12 h 光/暗循环）。小鼠适应性饲养一周后，将小鼠分为普通饲料组（ND 组，10 只）和高脂饲料组（HFD 组，40 只），普通饲料组饲喂普通饲料，高脂饲料组饲喂高脂饲料进行 MASLD 造模，

并每周记录小鼠体重变化。普通饲料由浙江大学实验动物中心提供，高脂饲料购买于南通特洛菲饲料科技有限公司（饲料代码 TP23300，含 60%脂肪，20.6%碳水化合物和 19.4%蛋白质）。造模 18 周后，ND 组与 HFD 组小鼠体重产生明显差异，ND 组小鼠平均体重增长为 25.6 g，而 HFD 组平均体重增长为 39.3 g（图 4）。

1.2、水飞蓟素及其主要成分对 HFD 诱导的 MASLD 造模小鼠肝重、脂肪重及肝重/体重比的影响

造模 18 周后，将 MASLD 造模小鼠随机分为四组：HFD 组（给予高脂饲料和水）、Silymarin30 组（给予高脂饲料和 30 mg/kg/天水飞蓟素）、Silymarin80 组（给予高脂饲料和 80 mg/kg/天水飞蓟素）和 Silybin + Iso 组（给予高脂饲料和 44.87 mg/kg/天水飞蓟素+6.09 mg/kg/天异水飞蓟素 A）（如图 5 中的 A 所示），每组 10 只，持续灌胃给药 8 周。其中，水飞蓟素与异水飞蓟素 A 的剂量由 80 mg/kg 乘以水飞蓟素和异水飞蓟素 A 占水飞蓟素的含量占比（56.09%，7.61%）得到，水飞蓟素和异水飞蓟素 A 购自成都植化纯，水飞蓟素购自浙江惠松制药有限公司。在治疗期间，ND 和 HFD 组的体重变化如图 5。给药 8 周后，记录了小鼠的体重后进行解剖，并测定了肝脏和附睾脂肪的重量，HFD 组的体重、肝重和附睾脂肪重量均显著高于 ND 组（图 5 中的 D 至图 5 中的 F， $p<0.001$ ， $p<0.01$ ， $p<0.05$ ）。HFD 诱导的体重增加在治疗组之间有所减少，但没有显著性差异（图 5 中的 D）。然而，与 HFD 组相比，Silymarin30、Silymarin80 和 Silybin + Iso 治疗组的肝脏重量显著降低（图 5 中的 E， $p<0.01$ ， $p<0.001$ ， $p<0.05$ ），附睾脂肪重量也显著减少（图 5 中的 F， $p<0.01$ ， $p<0.05$ ， $p<0.05$ ）。ND 组和 HFD 组的肝脏重量与体重之比没有差异，但与 HFD 组相比，三个治疗组的肝重比明显较低（图 5 中的 G， $p<0.05$ ， $p<0.001$ ， $p<0.05$ ）。这些结果表明，水飞蓟素或水飞蓟素和异水飞蓟素 A 的组合显著降低了 HFD 诱导的小鼠肝脏和脂肪重量增加，并降低了肝脏与体重的比率，其中 Silymarin80 组的效果是最好的。

1.3、水飞蓟素及其主要成分对 HFD 诱导的 MASLD 造模小鼠肝脏脂肪变性情况、脂滴积聚情况以及血清中肝功能指标的影响

灌胃给药 8 周后，从每组小鼠中随机抽取 3 份小鼠肝脏样本进行组织学染色并于显微镜下观察。使用苏木精和伊红（H&E）染色观察肝细胞形态。HE 染色结果显示 HFD 组有显著的肝脂肪变性和肝损伤，Silymarin30、Silymarin80 和 Silybin + Iso 可改善这种情况（图 6 中的 A）。然后使用油红 O 染色观察脂滴形成情况，结果显示 HFD 组有大量脂滴积聚（图 6 中的 A 和图 6 中的 B， $p<0.001$ ），而 Silymarin30、Silymarin80 和 Silybin + Iso 组的脂滴积聚减少（图 6 中的 A 和图 6 中的 B， $p<0.05$ ， $p<0.01$ ， $p<0.01$ ）。天狼星红与其衬染液都是强酸性染料，易与胶原分子中的碱性基团结合，光学显微镜下观察为红色，因此可用于观察肝脏纤维化情况。结果显示在 HFD 组中观察到少量胶原纤维，但在 ND 组和治疗组中胶原纤维减少（图 6 中的 A），表明水飞蓟素治疗后肝纤维化减轻。此外，在灌胃给药 8 周后采用眼眶取血收集小鼠血浆，静置半小时后离心（12000 rpm 离心 30 min）得到血清，每组随机选取 8 只小鼠的血清样品（200 μ L）评估甘油三酯（TG）、总胆固醇（TC）、氨基转移酶（ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（AST）和总胆汁酸（TBA）水平（检测由杭州浩克生物完成）。与 ND 组相比，HFD 组的甘油三酯（TG）和总胆固醇（TC）水平显著升高（图 6 中的 C 和图 6 中的 D， $p<0.001$ ， $p<0.001$ ），每个治疗组的 TG 和 TC 水平均显著降低（图 6 中的 C， $p<0.001$ 、 $p<0.001$ 、 <0.01 ；图 6 中的 D， $p<0.01$ 、 $p<0.001$ ， $p<0.05$ ）。反映肝细胞损伤的丙氨酸氨基转移酶（ALT）和天冬氨酸氨基转移酶（AST）的水平在 HFD 组中显著升高，而在 Silymarin80 和 Silybin + Iso 组中显著降低（图 6 中的 E， $p<0.01$ ， $p<0.01$ ；图 6 中的 F， $p<0.001$ ， $p<0.05$ ， $p<0.05$ ）。血清总胆汁酸（TBA）能反映肝细胞损伤和肝排泄功能障碍水平。结果显示，HFD 诱导的血清 TBA 水平升高在每个治疗组中都有所降低（图 6 中的 G， $p<0.05$ ， $p<0.01$ ， $p<0.01$ ， $p<0.001$ ）。这些结果表明，水飞蓟素或水飞蓟素和异水飞蓟素 A 的组合不仅能够减轻 HFD 引起的肝脂肪变性，降低血清 TG 和 TC 水平，并且可以改善肝功能指标。

1.4、水飞蓟素及其主要成分对 HFD 诱导的 MASLD 造模小鼠血清中肝功能指标的影响

另从杭州医学院购买 50 只 ICR 雄性小鼠（四周龄），喂养于浙江大学实验动物中心（饲养条件为室温 23℃，55%湿度，12 h 光/暗循环）。小鼠适应性饲养一周后，将小鼠分为普通饲料组（ND 组，5 只）和高脂饲料组（HFD 组，45 只），普通饲料组饲喂普通饲料，高脂饲料组饲喂高脂饲料进行 MASLD 造模，并每周记录小鼠体重变化。普通饲料由浙江大学实验动物中心提供，高脂饲料购买于南通特洛菲饲料科技有限公司（饲料代码 TP23300，含 60%脂肪，20.6%碳水化合物和 19.4%蛋白质）。

造模 18 周后，将 MASLD 造模小鼠随机分为九组：HFD 组（给予高脂饲料和水）、水飞蓟素组（给予

高脂饲料和 80 mg/kg/天水飞蓟素)、水飞蓟宾 7&异水飞蓟宾 A1 组(给予高脂饲料和 44.87 mg/kg/天水飞蓟宾+6.09 mg/kg/天异水飞蓟宾 A)、水飞蓟宾 5&异水飞蓟宾 A5 组(给与高脂饲料和 25.48mg/kg/天水飞蓟宾 25.48mg/kg/天异水飞蓟宾 A)、水飞蓟宾组(给与高脂饲料和 44.87mg/kg/天水飞蓟宾)、异水飞蓟宾组(给与高脂饲料和 6.09mg/kg/天异水飞蓟宾)、水飞蓟宁组(给与高脂饲料和 5.48mg/kg/天水飞蓟宁)、水飞蓟亭组(给与高脂饲料和 19.25mg/kg/天水飞蓟亭)和二氢槲皮素组(给与高脂饲料和 1.71mg/kg/天二氢槲皮素)(如表 1 所示),每组 5 只,持续灌胃给药 8 周。其中,水飞蓟宾 7&异水飞蓟宾 A1 组的剂量由水飞蓟素中水飞蓟宾与异水飞蓟宾 A 的比例得到,水飞蓟宾 5&异水飞蓟宾 A5 组的剂量由水飞蓟宾 7&异水飞蓟宾 A1 组总重得到,水飞蓟宾和异水飞蓟宾 A 购买自成都植标化纯,水飞蓟亭、水飞蓟宁和二氢槲皮素购自成都埃法生物,水飞蓟素购自浙江惠松制药有限公司。

在灌胃给药 8 周后采用眼眶取血收集小鼠血浆,静置半小时后离心(12000 rpm 离心 30 min)得到血清,每组取 5 只小鼠的血清样品(200 μL)评估甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)水平(检测由杭州浩克生物完成)。结果进一步表明,只有水飞蓟素或水飞蓟宾和异水飞蓟宾白 A 的特定比例组合能够降低血清 TG 和 TC 水平并改善肝功能指标(表 1,*为 p<0.05,**为 p<0.01,***为 p<0.01)。

表 1 不同组小鼠血清中甘油三酯、总胆固醇、氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶的水平

组别	TG	sd	TC	sd	ALT	sd	AST	sd
HFD	2.13±0.022		5.62±0.169		45.36±1.92		90.36±3.88	
ND	1.02±0.006	***	2.36±0.057	***	25.36±1.12	***	65.23±2.38	***
水飞蓟素	0.63±0.079	***	3.66±0.148	***	28.36±2.85	***	78.32±4.27	***
水飞蓟宾 7&异水飞蓟宾 A1	0.78±0.177	***	4.41±0.062	***	32.12±2.38	***	90.46±5.09	***
水飞蓟宾 5&异水飞蓟宾 A5	1.95±0.112		5.36±0.058		40.36±1.69		85.16±3.71	
水飞蓟宾	1.96±0.111		5.55±0.071		40.32±1.49		92.36±3.84	
异水飞蓟宾	2.02±0.037		5.23±0.174		41.34±2.77		89.36±4.81	
水飞蓟宁	2.05±0.076		5.36±0.175		42.09±1.21		94.35±3.49	
水飞蓟亭	1.94±0.147		5.19±0.127		39.69±1.88		91.03±5.68	
二氢槲皮素	2.09±0.134		5.41±0.156		39.86±2.03		92.27±4.63	

2、水飞蓟素及其主要成分的作用机理研究

2.1、水飞蓟素及其主要成分对通过调节 TLR4/NF-κB 信号通路减轻 HFD 喂养小鼠的炎症

为了探究水飞蓟素及其主要成分的作用是否与调节炎症有关,使用 ELISA 试剂盒检测了小鼠的粪便、血清和肝脏促炎细胞因子水平。对于粪便样品,基于 1.2 部分,取 30 mg 灌胃给药 8 周时收集的小鼠粪便,用 Elisa 试剂盒(购自合肥莱尔生物)测量 LPS 水平。对于肝脏和血清样品,基于 1.2 部分,取灌胃给药 8 周的小鼠解剖后收集的小鼠肝脏 30 mg,使用 Elisa 试剂盒(购自苏州依科赛生物)测量小鼠肝脏和血清 LPS(脂多糖)、TNF-α(肿瘤坏死因子)和 IL-6(白介素-6)水平。小鼠粪便 LPS 水平的结果显示,水飞蓟素和 Silybin + Iso 逆转了 HFD 引起的小鼠粪便 LPS 水平的升高(图 7 中的 A, p<0.05, p<0.05, p<0.01, p<0.01)。HFD 同样导致血清 LPS、TNF-α 和 IL-6 的水平升高(图 7 中的 B~图 7 中的 D, p<0.05, p>0.05, p<0.05)。其中,所有治疗组的血清 LPS 水平均显著降低(图 7 中的 B, p<0.05, p<0.05, p<0.05),但只有 Silymarin80 和 Silybin+Iso 降低了血清 TNF-α 水平(图 7 中的 C, p<0.05, p<0.01),只有 Silymarin80 降低了血清 IL-6 水平(图 7 中的 D, p<0.05)。肝脏中的促炎细胞因子的水平结果显示,所有治疗组都降低了 HFD 导致的肝脏 LPS(图 7 中的 E, p<0.05, p<0.05, p<0.01, p<0.01)、TNF-α(图 7 中的 F, p<0.05, p<0.05, p<0.05, p<0.01)和 IL-6(图 7 中的 G, p<0.05, p<0.05, p<0.05, p<0.05)水平的升高。TLR4/NF-κB 信号通路可被 LPS 和促炎细胞因子激活,因此,使用蛋白免疫印迹(WB)分析评估了该信号通路中相关蛋白在小鼠肝脏中的表达水平。基于 1.2 部分,灌胃给药 8 周后,每组随机选 3 只小鼠的肝脏样品混合,取 30 mg 混合肝脏样品,用 BCA 试剂盒(购自康为世纪)测量小鼠肝脏蛋白溶液的蛋白浓度后,将待测样本进行免疫印迹分析(Western blot)。结果显示 TLR4 和磷酸化 IκBα 的表达水平在 HFD 组中显著增加(图 7 中的 H、图 7 中的 I 和图 7 中的 K, p<0.05, p<0.01),并被 Silymarin80 显著降低(图 7 中的 H、图 7 中的 I 和图 7 中的 K, p<0.01, p<0.05)。Silybin+Iso 组显著增加了 IKKβ

的磷酸化水平（图 7 中的 H 和图 7 中的 J, $p < 0.05$ ），但是降低了 HFD 导致的 IkB α 磷酸化水平的升高（图 7 中的 H 和图 7 中的 K, $p < 0.01$, $p < 0.05$ ）。这些结果表明，水飞蓟素通过调节 TLR4/NF- κ B 来减轻炎症信号通路，并且它比水飞蓟宾和异水飞蓟素 A 的组合更有效。

2.2、水飞蓟素调节 HFD 喂养小鼠的肠道菌群组成

肠肝轴在 MASLD 的发展中起着重要作用。为了研究水飞蓟素是否会改变肠道微生物群，基于 1.2 部分，在灌胃给药 8 周后，将鼠笼清洗干净后用酒精消毒并采集小鼠粪便样品，每组随机选取 8 只小鼠的粪便样品（2 粒）提取 DNA，按指定测序区域，使用 HiSeq 2500 仪器对样本的 16S rDNA V4 区域进行 PE250 测序分析。小鼠肠道微生物群的 α 多样性分析结果如图 8 中的 A 和图 8 中的 B 所示。HFD 减少了小鼠粪便中的微生物总数，水飞蓟素或 Silybin + Iso 没有恢复微生物总数（图 8 中的 A, $p < 0.01$ ）。HFD 没有改变小鼠粪便中微生物物种的丰富度，但在 Silymarin80 组中物种丰富度显著增加（图 8 中的 B, $p < 0.05$ ）。为了更详细地研究不同群体之间的差异和相似性，在门水平上对每个群体进行了聚类分析（图 8 中的 C）。结果显示 Silymarin80 组和 ND 组的微生物组成是最相似的，其次分别是 Silybin + Iso 组和 Silymarin30 组。HFD 组和 ND 的组成差异是最大的（图 8 中的 C）。这些结果表明，HFD 改变了小鼠肠道微生物群的组成，而 80 mg/kg 水飞蓟素使其部分恢复到 ND 组的水平厚壁菌门（*Firmicutes*）和拟杆菌门（*Bacteroidota*）的比例（F/B）增加或降低通常被认为是肠道生态失调，其中 F/B 的增加通常与肥胖和代谢紊乱相关，这可能与食物中热量提取增加、脂肪沉积和脂肪产生以及胰岛素敏感性受损有关。在本实验中，HFD 组的 F/B 显著增加（图 8 中的 D, $p < 0.001$ ），而 Silymarin80 和 Silybin + Iso 组的 F/B 降低（图 8 中的 D, $p < 0.001$, $p < 0.05$ ）。此外，脱硫弧菌（*Desulfovibrio*）通常与体重指数和甘油三酯水平呈负相关，并通过产生乙酸来改善 MASLD，本实验中脱硫弧菌（*Desulfovibrio*）的相对丰度在 HFD 组中降低，但没有达到显著水平（图 8 中的 E）。然而，在每个治疗组中，脱硫弧菌（*Desulfovibrio*）的相对丰度都显著增加（图 8 中的 E, $p < 0.01$, $p < 0.05$, $p < 0.01$ ）。这些结果表明水飞蓟素能调节 HFD 喂养小鼠的肠道微生物群组成。

2.3、水飞蓟素调节产生 SCFA 或二级胆汁酸的微生物菌群以及含有 BSH 活性的肠道菌群的相对丰度

对属水平的肠道菌群相对丰度研究结果显示，HFD 引起的属水平相对丰度的变化被各治疗组（尤其是 Silymarin80 组）部分恢复到 ND 水平（图 9 中的 A 和 B）。此外，80 mg/kg 的水飞蓟素显著增加了产生短链脂肪酸（SCFA）的细菌（即 *Allobaculum*、*Bifidobacterium* 和 *Dubosiella*）的相对丰度，从而发挥抗炎、抗癌和降低肠道通透性的作用，维持体内平衡（图 9 中的 C）。具有产生次级胆汁酸能力的细菌（即 *Clostridium* 和 *Eubacterium*，两者均属于厚壁菌门）在 Silymarin80 组中也显著增加（图 9 中的 D），然而，具有胆汁盐水解酶（BSH）活性的细菌的相对丰度在各组间显示出不一致的趋势，这说明可能只有某些胆汁酸，而不是所有胆汁酸均能在水飞蓟素对 MASLD 的治疗中发挥作用。这些结果表明，水飞蓟素可以在属水平上调节肠道微生物群的丰度，以改善 HFD 引起的肝脂肪变性。

2.4、水飞蓟素调节胆汁酸代谢并降低 HFD 导致的 7-KDCA 水平的升高

为了进一步研究哪些胆汁酸在改善肝脏脂肪变性中发挥重要作用，基于 1.2 部分，对灌胃给药 8 周后收集的 ND、HFD 和 Silymarin80 组的小鼠粪便样本进行了胆汁酸靶向代谢组学分析，每组样本数为 4 个，每个样本为该组 2 只小鼠的粪便的混合物，样本量为 30 mg（粪便样品送至上海中科新生命进行胆汁酸靶向代谢组学分析）。结果显示 HFD 改变了小鼠粪便中不同类型胆汁酸的浓度，而 Silymarin80 使一些胆汁酸浓度恢复到 ND 水平（图 10 中的 A）。在 ND 组中，浓度最高的胆汁酸是 12-KLCA，其次是 DCA、ApoCA、HDCA、 α -MCA、LCA、7-KDCA（图 10 中的 B）。HFD 显著增加了 7-KDCA 和 α -MCA 的浓度（图 10 中的 A, $p < 0.001$, $p < 0.05$ ），并降低了 TCDCA 的浓度（图 10 中的 A, $p < 0.05$ ）。用 80 mg/kg 水飞蓟素治疗后，7-KDCA 的浓度降至 ND 水平（图 10 中的 A 和图 10 中的 C, $p < 0.001$ ），但 α -MCA 和 TCDCA 的浓度没有恢复至 ND 水平。这些结果表明水飞蓟素可能通过调节胆汁酸中的 7-KDCA 发挥其作用。

2.5、FXR 是 7-KDCA 的潜在靶标

法尼醇 X 受体（FXR）是胆汁酸的内分泌性配体，因此，基于 1.2 部分，使用 Western blot 检测了灌胃给药 8 周小鼠肝脏 FXR 的表达水平，结果显示 Silymarin30、Silymarin 80 和 Silybin + Iso 组的 FXR 表达水平均显著升高（图 11 中的 A 和图 11 中的 B, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.01$ ）。而在胆汁酸靶向代谢分析结果中，7-KDCA 的浓度在 HFD 组升高，在 Silymarin80 组降低至 ND 水平，因此推测 7-KDCA 可以负反馈调节 FXR，从而调节其下游信号通路，改善 MASLD。为了验证这一猜想，基于 1.2 部分，从 ND 组

小鼠的肝脏样品中提取蛋白（提取方法参见 2.1 部分），得到小鼠肝脏蛋白溶液；用 BCA 试剂盒（购自康为世纪）测量小鼠肝脏蛋白溶液的蛋白浓度后，使用 PBS 缓冲液将小鼠肝脏蛋白溶液稀释至蛋白浓度为 $2\text{ }\mu\text{g}/\mu\text{L}$ ，得到稀释液；将稀释液分装至 Ep 管（每管 $100\text{ }\mu\text{L}$ ）并在稀释液中加入不同浓度（ $0\text{ }\mu\text{M}$ 、 $0.001\text{ }\mu\text{M}$ 、 $0.003\text{ }\mu\text{M}$ 、 $0.01\text{ }\mu\text{M}$ 、 $0.03\text{ }\mu\text{M}$ 、 $0.1\text{ }\mu\text{M}$ 、 $0.3\text{ }\mu\text{M}$ ）的 7-KDCA（购自 Sigma-Aldrich）后，在 37°C 培养箱中共同孵育 3h（设置空白对照），用于后续 CETSA 和 DARTS 实验。对于 CETSA，将孵育后的蛋白溶液在 66°C 下加热 3 min 后离心（ 4°C ， 12000 rpm ， 20 min ），取上清，按照上清：buffer=4：1 的体积比在上清中加入 5 X SDS-PAGE loading buffer 后，于 100°C 下加热变性 10 min，得到待测样本；对待测样本进行免疫印迹分析（Western blot）以检测 FXR 和 $\beta\text{ actin}$ 表达情况。对于 DARTS，在孵育后的蛋白溶液加入 1.5%（w/w）的 pronase 酶（购自 MCE）（空白对照组加入 TNC buffer），室温（ 25°C ）避光孵育 25 min，得到孵育液；按照孵育液：buffer=4：1 的体积比在孵育液中加入 5 X SDS-PAGE loading buffer 后，于 100°C 下加热变性 10 min，得到待测样本；对待测样本进行免疫印迹分析（Western blot）以检测 FXR 和 $\beta\text{ actin}$ 表达情况。结果显示，在 66°C 加热情况下，7-KDCA 可以剂量依赖性地提升 FXR 的热稳定性（图 11 中的 C 和图 11 中的 D， $p<0.05$ ， $p<0.01$ ， $p<0.01$ ）。同时，1.5%（w/w）的 pronase 酶可以使 FXR 和 $\beta\text{ actin}$ 降解，而 7-KDCA 可以剂量依赖性地抑制 pronase 酶对 FXR 的降解（图 11 中的 E 和图 11 中的 F， $p<0.01$ ， $p<0.001$ ， $p<0.01$ ）。这些结果表明，7-KDCA 可以与 FXR 结合从而影响 FXR 的稳定性，说明 FXR 是 7-KDCA 的潜在靶标。

综上所述实验结果可知，水飞蓟素主要是通过靶向调节肠道微生物的代谢产物 LPS 及 7-KDCA 与 TLR4 及 FXR 受体结合及调节下游信号通路产生治疗 MASLD 的作用。上述研究结果为水飞蓟素治疗 MASLD 的作用机制提供了新的见解，并阐明了 7-KDCA 在 MASLD 中的潜在作用。

显然，上述实施例仅仅是为清楚地说明所作的举例，而并非对实施方式的限定。对于所属领域的普通技术人员来说，在上述说明的基础上还可以做出其它不同形式的变化或变动。这里无需也无法对所有的实施方式予以穷举。而由此所引伸出的显而易见的变化或变动仍处于本发明创造的保护范围之内。

权 利 要 求 书

1. 药物组合物在制备药物中的应用，其特征在于，所述药物具有如下任一所示的功能：
- 5 (a) 预防和/或治疗脂肪性肝病；
- (b) 抗炎；
- (c) 预防和/或治疗神经退行性疾病；
- 所述药物组合物的活性成分包含 7-KDCA 调节剂；所述 7-KDCA 调节剂包括水飞蓟素，或者，所述 7-KDCA 调节剂包含水飞蓟宾、水飞蓟亭、水飞蓟宁和/或异水飞蓟宾；所述水飞蓟宾包含水飞蓟宾 A 和/或水飞蓟宾 B；所述异水飞蓟宾包含异水飞蓟宾 A 和/或异水飞蓟宾 B。
- 10 2. 如权利要求 1 所述的应用，其特征在于，所述 7-KDCA 调节剂为水飞蓟素，或者，所述 7-KDCA 调节剂由水飞蓟宾和异水飞蓟宾 A 组成；所述水飞蓟宾由水飞蓟宾 A 和水飞蓟宾 B 组成。
3. 如权利要求 2 所述的应用，其特征在于，所述药物中，水飞蓟宾和异水飞蓟宾 A 的质量比为 7~8:1。
4. 如权利要求 1~3 任一项所述的应用，其特征在于，所述脂肪性肝病包括代谢功能障碍相关脂肪性肝病。
- 15 5. 如权利要求 1~4 任一项所述的应用，其特征在于，所述治疗脂肪性肝病包括通过调节胆汁酸代谢治疗脂肪性肝病；所述调节胆汁酸代谢包括通过降低 7-KDCA 的水平进而减少 7-KDCA 与法尼醇 X 受体的结合，从而影响法尼醇 X 受体的稳定性。
6. 如权利要求 1~5 任一项所述的应用，其特征在于，所述治疗脂肪性肝病包括减轻脂肪性肝病患者的炎症、降低脂肪性肝病患者的肝重、降低脂肪性肝病患者的脂肪重、降低脂肪性肝病患者的肝重/体重比、改善脂肪性肝病患者的肝脏脂肪变性、减少脂肪性肝病患者的脂滴积聚、改善脂肪性肝病患者的血清指标、改善脂肪性肝病患者的肝功能指标和/或改善脂肪性肝病患者的肠道菌群。
- 20 7. 如权利要求 6 所述的应用，其特征在于，所述减轻脂肪性肝病患者的炎症包括通过调节 TLR4/NF- κ B 信号通路减轻脂肪性肝病患者的炎症；所述改善脂肪性肝病患者的肠道菌群包括调节脂肪性肝病患者肠道产生短链脂肪酸的肠道菌群的相对丰度、调节脂肪性肝病患者肠道产生二级胆汁酸的肠道菌群的相对丰度和/或调节脂肪性肝病患者肠道含有胆汁盐水解酶活性的肠道菌群的相对丰度。
- 25 8. 如权利要求 1 所述的应用，其特征在于，所述治疗神经退行性疾病包括作为拟神经生长因子活性物质治疗神经退行性疾病。
9. 一种拟神经生长因子活性物质，其特征在于，所述拟神经生长因子活性物质的成分包含 7-KDCA 调节剂；所述 7-KDCA 调节剂包括水飞蓟素，或者，所述 7-KDCA 调节剂包含水飞蓟宾、水飞蓟亭、水飞蓟宁和/或异水飞蓟宾；所述水飞蓟宾包含水飞蓟宾 A 和/或水飞蓟宾 B；所述异水飞蓟宾包含异水飞蓟宾 A 和/或异水飞蓟宾 B。
- 30 10. 药物组合物在制备拟神经生长因子活性物质中的应用，其特征在于，所述拟神经生长因子活性物质的成分包含 7-KDCA 调节剂；所述 7-KDCA 调节剂包括水飞蓟素，或者，所述 7-KDCA 调节剂包含水飞蓟宾、水飞蓟亭、水飞蓟宁和/或异水飞蓟宾；所述水飞蓟宾包含水飞蓟宾 A 和/或水飞蓟宾 B；所述异水飞蓟宾包含异水飞蓟宾 A 和/或异水飞蓟宾 B。
- 35