

# 基于脂质组学技术探讨丹贝益肺方对特发性纤维化大鼠的作用机制<sup>△</sup>

蔡萧君\*, 江柏华, 刘松, 张碧海, 顿彦鹏, 李强, 金冠男(黑龙江省中医药科学院内分泌科, 哈尔滨 150036)



中图分类号 R932;R96 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)10-1175-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.10.005

**摘要** 目的:基于脂质组学技术,探讨丹贝益肺方对特发性纤维化大鼠的代谢机制。方法:采用气管内滴入博莱霉素法制备特发性肺纤维化大鼠模型,使用超高效液相色谱-四极杆静电场轨道阱质谱联用技术检测其血清中的脂质变化,鉴定差异离子,寻找潜在生物标志物。结果:脂质组学测定及通路富集分析结果显示,特发性肺纤维化大鼠的异常代谢主要涉及亚油酸代谢、 $\alpha$ -亚麻酸代谢、花生四烯酸代谢、甘油酯代谢和甘油磷脂代谢。ROC曲线显示,11个脂质组分与特发性肺纤维化具有明确相关性,丹贝益肺方干预后出现不同程度的回调趋势。结论:丹贝益肺方可能通过调节生物标志物及相关通路达到治疗特发性肺纤维化的目的,为特发性肺纤维化的脂质代谢提供了可靠依据。

**关键词** 脂质组学;丹贝益肺汤;特发性肺纤维化;静电场轨道阱;生物标志物

## Mechanism of Danbei Yifei Decoction on Idiopathic Pulmonary Fibrosis Rats Based on Lipidomic Technology<sup>△</sup>

CAI Xiaojun, JIANG Baihua, LIU Song, ZHANG Bihai, XIE Yanpeng, LI Qiang, JIN Guannan (Dept. of Endocrine, Heilongjiang Academy of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150036, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To probe into the metabolic mechanism of Danbei Yifei decoction on idiopathic pulmonary fibrosis rats based on lipidomic technology. **METHODS:** The rat model of idiopathic pulmonary fibrosis was established by intratracheal injection of bleomycin. Serum lipid changes were detected by ultra-high performance liquid chromatography-performance liquid chromatography-quadrupole electrostatic field orbital well mass spectrometry, and differential ions were identified to search for potential biomarkers. **RESULTS:** Lipidomics and pathway enrichment analysis showed that the abnormal metabolism of the rats with idiopathic pulmonary fibrosis mainly involved linoleic acid metabolism,  $\alpha$ -linolenic acid metabolism, arachidonic acid metabolism, triglyceride metabolism and glycerophospholipid metabolism. ROC curves showed that 11 lipid components were clearly correlated with idiopathic pulmonary fibrosis, with the tendency of different degrees of regression after the intervention of Danbei Yilong decoction. **CONCLUSIONS:** Danbei Yiku decoction may achieve the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis by regulating biomarkers and related pathways, providing a reliable basis for lipid metabolism in idiopathic pulmonary fibrosis.

**KEYWORDS** Lipomics; Danbei Yifei decoction; Idiopathic pulmonary fibrosis; Orbitrap; Biomarkers

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种以慢性、进行性、不可逆间质性肺炎为特征的疾病,病因不明,预后不良<sup>[1]</sup>。该病初次诊断后中位生存期为3~5年,常见于50~70岁的患者<sup>[2-3]</sup>。其特点是组织学表现为常见的间质性肺炎,伴有实质纤维化和过度胶原沉积<sup>[4-6]</sup>。IPF的病理包括成纤维细胞/肌成纤维细胞增殖,肺泡上皮细胞活化,细胞外基质沉积加剧,导致肺组织逐渐破坏<sup>[7]</sup>。虽然探讨IPF发病机制的研究越来越多,但由于缺乏有效的治疗手段和早期诊断手段,迫切需要可靠的生物标志物来早期诊断和监测IPF的进

展。研究结果发现,一些潜在有用的血液细胞和分子生物标志物已被确定,对IPF有极大的临床诊断及指导意义<sup>[8]</sup>。尽管研究取得了一些进展,但还没有一种生物标志物被证明能有效地诊断和监测IPF的进展。随着脂质组学新技术的出现,寻找新的脂质生物标志物用于IPF的诊断和监测成为可能。

脂质由多种分子组成,在细胞能量储存、结构和信号传导中起着关键作用<sup>[9-11]</sup>。以前,脂类只被认为是膜的组成部分和来源。目前的研究结果认为,脂质通过释放脂质衍生介质影响免疫反应,在免疫反应中起到不可或缺的作用<sup>[12-14]</sup>。某些疾病的病因已被证明与单个脂质分子有关,许多研究结果表明,某些脂质代谢紊乱或异常可导致多种人类疾病<sup>[15-23]</sup>。近年来,脂质在肺和呼吸系统疾病中的作用越来越受到关注,包括囊性纤维化、哮喘和慢性阻塞性肺疾病,这些疾病都与代谢

<sup>△</sup> 基金项目:黑龙江省应用技术研究及开发计划项目(No. GA19C108)

\* 主任医师。研究方向:内分泌代谢性疾病、呼吸系统疾病与焦虑抑郁情绪相关性研究。E-mail: ssycxj@163.com

异常有关,如研究结果证明,哮喘患者的上脂代谢发生了变化<sup>[20-23]</sup>。然而,目前人们对 IPF 的脂质谱还知之甚少,识别可靠且独特的脂质分子生物标志物将对 IPF 的诊断和治疗非常有益。基于上述原因,分析和鉴定 IPF 特异性脂质生物标志物对 IPF 患者的诊断和治疗具有重要意义。丹贝益肺方出自黑龙江省中医药科学院,由江柏华教授根据经验自拟而成,对肺纤维化的疗效确切<sup>[24-27]</sup>。但其组方复杂、体内作用机制不明确,严重影响了该方的临床应用。基于以上情况,本研究采用最新的无监督、高通量的超高效液相色谱-四极杆静电场轨道阱质谱联用技术(UHPLC-Q-Orbitrap),对 IPF 大鼠的脂质组进行分析,为丹贝益肺方治疗 IPF 的临床药效评价及机制研究提供可靠数据。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

SPF 级 Wistar 雄性大鼠 40 只(体重 180~220 g),由黑龙江中医研究院动物实验室提供。饲养环境温度为 20~26 ℃,湿度为 40%~70%,照明时间为(12±3) h。整个实验过程对动物的饲养及处置符合黑龙江中医研究院动物实验室动物饲养设施标准和实验动物 3R 原则。

### 1.2 仪器

UHPLC-Q-Exactive 系统(美国 Thermo Fisher Scientific 公司);TOMS 型分析天平(美国 Grainger 公司);ZJHK-40L 型超纯水机(天津卓精虹科仪器设备技术有限公司);HPLAS-1000 型高清晰度彩色病理报告分析及计算机图像处理系统及相应软件(德国 Opten 公司);ACQUITY UPLC™ C<sub>18</sub> 色谱柱(美国 Waters 公司)。

### 1.3 药品与试剂

丹贝益肺方由丹参、贝母、川芎、桃仁、地龙、黄芪、党参片、麦冬、五味子、补骨脂和桔梗等组成,丹贝益肺颗粒由黑龙江中医药大学科学院制剂室提供(医院制剂批准文号为黑药制字 Z20170008),颗粒冲化制成生药浓度为 0.6 g/mL 的水溶液<sup>[27]</sup>,大鼠灌胃体积为 1 mL/100 g。醋酸泼尼松片(浙江仙琚制药股份有限公司,批准文号为国药准字 H33021207,规格为 5 mg)。甲醇,色谱级(德国 Merck 公司);0.9%氯化钠溶液(山东齐都药业有限公司);磷酸(天津市富宇精细化工有限公司)。

### 1.4 模型建立、分组及给药

40 只 Wistar 大鼠经适应性训练 1 周后,按体重根据随机数列分组法分为 4 组(每组 10 只),即假手术组、模型组、阳性药组和给药组。除假手术组气管内滴注 0.9%氯化钠溶液外,其余各组均一次性气管内滴入博莱霉素(5 mg/kg),建立 IPF 大鼠模型<sup>[25-27]</sup>。造模 24 h 后分别灌胃给药,阳性药组大鼠给予泼尼松水溶液(0.5 mg/100 g),给药组大鼠给予丹贝益肺颗粒水溶液(6 g/kg,按成人体重 60 kg 计算)<sup>[27]</sup>,空白组和模型组大鼠给予等体积蒸馏水;1 日 1 次,连续灌胃 28 d。实验第 29 日,所有大鼠给药腹主动脉取血法采集血液,离心(4 ℃,3 500 r/min,离心半径 4 cm,15 min)得到血清,取 1 mL 新鲜血清加入等体积 3%磷酸溶液,摇匀震荡 10 min,加入已活化的 OASIS 固相萃取柱。分别用纯净水和甲醇 1 mL 洗脱,收集洗脱液氮气流吹干,残渣以 100 μL 甲醇复溶,混悬震荡 60 s,离

心(4 ℃,13 000 r/min,离心半径 16 cm,10 min)取上清液 100 μL,供 UHPLC-Q-Orbitrap 分析。同时,采集大鼠新鲜肺组织样本,立即置于甲醛中,送检至黑龙江省中医医院病理科。切片置于 HPLAS-1000 高清晰度彩色病理报告分析系统显微镜下,在苏木精-伊红染色×200 下每组随机测定 9 个视野的肺间隔宽度进行定量分析。

### 1.5 代谢组学分析系统

1.5.1 色谱条件:色谱柱为 ACQUITY UPLC™ C<sub>18</sub> 柱(100 mm×2.1 mm,1.8 μm);流动相 A 为 0.1%甲酸乙腈,流动相 B 为 0.1%甲酸水,梯度洗脱方法见表 1;柱温为 40 ℃,流速为 0.35 mL/min,进样体积为 4 μL。

表 1 脂质组学色谱梯度洗脱方法

Tab 1 Gradient elution method of lipomics chromatography

时间/min	A/%	B/%	曲线
0.0	1	99	5
0.5	24	76	5
2.5	40	60	5
3.5	60	40	5
10.0	80	20	5
13.0	1	99	5
20.0	1	99	5

1.5.2 质谱条件:(1)正离子扫描模式。电喷雾离子源(ESI);毛细管电压 3 300 V;鞘气 35 Arb;辅助气 8 Arb;反吹气 0 Arb;离子传输管温度 390 ℃;喷雾温度 390 ℃;扫描周期 3 s;分标率 120 K;质量扫描范围  $m/z=50\sim 1\ 000$ 。扫描模式,Full Scan(一级)、AcquireX(一级至二级)。(2)负离子扫描模式。电喷雾离子源(ESI);毛细管电压 2 900 V;鞘气 30 Arb;辅助气 10 Arb;反吹气 0 Arb;离子传输管温度 360 ℃;喷雾温度 360 ℃;扫描周期 3 s;分标率 120 K;质量扫描范围  $m/z=50\sim 1\ 000$ 。扫描模式,Full Scan(一级)、AcquireX(一级至二级)。

### 1.6 脂质组学数据处理

采用组学分析平台 Progenesis QI 软件对质谱数据进行预处理,并采用脂质组学数据库对其进行检索,导出多维数据矩阵后采用 EZinfo3.0 软件进行化学计量学分析,最后通过火山图分析法分析筛选 IPF 大鼠差异代谢离子。

## 2 结果

### 2.1 肺组织病理观察

各组大鼠肺组织病理学结果见图 1。如图 1 所示,空白组大鼠肺组织未见明显病理改变,模型组大鼠肺组织均不同程度地出现了局部病灶情况,大量炎症粒细胞浸润现象,肺组织结构不明显,出现平滑肌细胞核固缩深染等明显病理改变。予以醋酸泼尼松及丹贝益肺汤后出现显著的逆转现象,较模型组病理学切片有明显改善。其中阳性药组大鼠肺组织出现少量上皮细胞坏死,胞核固缩,胞质呈空泡状现象。给药组大鼠肺组织出现少量炎症细胞浸润现象。

### 2.2 肺细胞间隔宽比较结果

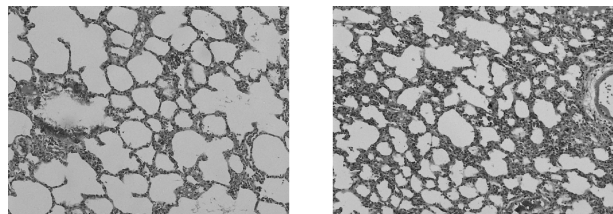
图像分析仪定量比较肺间质宽度,见表 2。

### 2.3 脂质组学分析

各组大鼠脂质组学代谢图谱见图 2,直观观察未见到显著的差异变化。通过对海量多维数据进行初步的数据预处理,

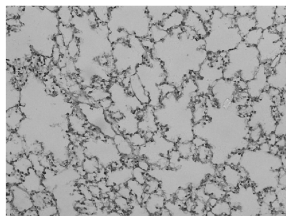
表 2 四组大鼠肺间质宽度比较( $\bar{x}\pm s, \mu\text{m}$ )Tab 2 Comparison of pulmonary interstitial width among four groups( $\bar{x}\pm s, \mu\text{m}$ )

时间	肺间质宽度			
	假手术组	模型组	给药组	阳性药组
29 d	4.11±0.12	18.09±1.11**	6.58±1.21##	9.65±1.57#

注:与空白组比较,\*\* $P<0.01$ ;与模型组比较,## $P<0.05$ ,### $P<0.01$ Note:vs. the control group, \*\* $P<0.01$ ; vs. the model group, ## $P<0.05$ , ### $P<0.01$ 

A

B



C

A. 空白组;B. 模型组;C. 给药组

A. blank group; B. model group; C. administration group

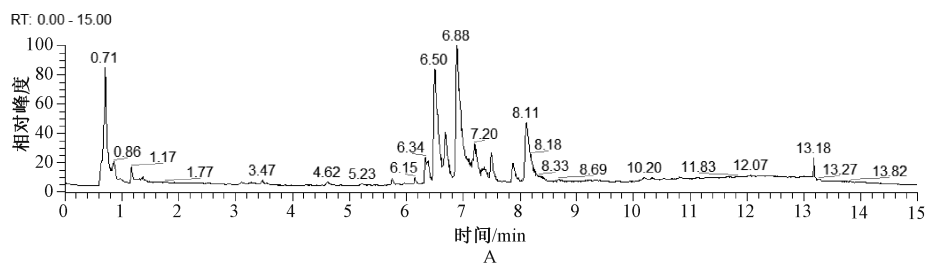
图 1 各组大鼠肺组织病理学结果

Fig 1 Pathological results of lung tissue of rats in each group

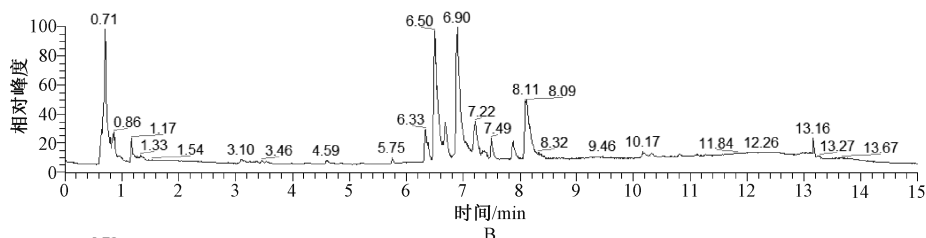
将谱图形式转化为得分矩阵图,将分组差异最大程度呈现在多维图形中。PCA得分图见图3。由图3可知,代表四组大鼠综合代谢的分布情况显著,即组内聚类明显,组间分离显著,其中空白组和模型组距离较远,证明IPF大鼠的代谢与健康大鼠有显著差异,阳性药组和给药组分布在二者之间,证明给

予药物干预后均呈现不同程度的好转,其中给药组的代谢分布相比于阳性药组更趋近于空白组,证明丹贝益肺方的药效优于阳性药。主成分分析中, $R^2X$ 和 $R^2Y$ 分别为0.41和0.85,其中 $R^2X$ 反应数据 $X$ 对变量 $Y$ 的拟合, $R^2Y$ 反应数据 $Y$ 对变量 $X$ 预测,本实验中 $R^2X$ 为0.41接近0.5,证明具有较好的拟合率, $R^2Y$ 为0.85接近1,证明稳定性很好。在非监督主成分分析基础上,对空白组和模型组的生物学样本进行针对性靶向分析,采用偏最小二乘判别分析PLS-DA对主成分得分图离散显著的贡献离子进行筛选(见图4),选择重要变量投影(VIP)图中远离原点的成分作为研究对象,并截取VIP>1的成分进行分析。同时,通过比对人类代谢物组数据库HMDB进行共同筛选。

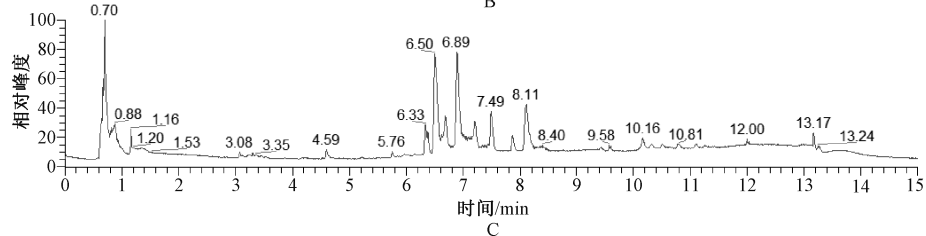
经上述过程,鉴定出11个与IPF相关的脂质组生物标志物,见表3。为了更好地理解代谢物差异与IPF疾病的关系,应用相关分析来分析这些已鉴定的脂质数据。首先,当数据服从正态分布时,用 $T$ 检验比较模型组与空白组的组间差异,综合 $P$ 值分析及VIP值进一步筛选分析。根据曲线下面积



A



B



C

A. 空白组;B. 模型组;C. 给药组

A. blank group; B. model group; C. administration group

图 2 脂质组学代谢图谱

Fig 2 Lipid metabolism map

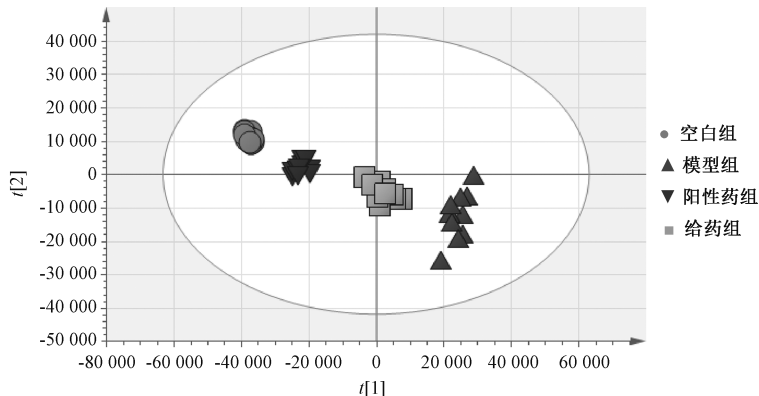


图3 PCA得分图

Fig 3 PCA scores

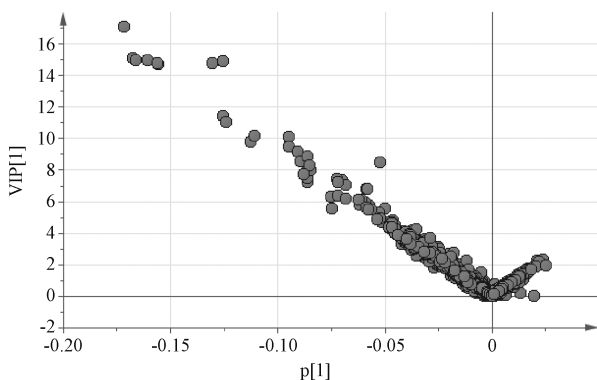


图4 空白组、模型组的 OPLS-DA-VIP 分析

Fig 4 OPLS-DA-VIP analysis of blank group and model group

(AUC)和最佳分界点的敏感性/特异性的结果,应用受试者操作特征(ROC)曲线,见图5。这些分子的AUC集中表现出显著差异,显示出更高的敏感性/特异性。上述结果表明,这11个分子中的每一个都可能作为未来诊断IPF疾病的潜在生物标志物。经丹贝益肺方干预后发现,11个生物标志物均不同程度出现回调趋势。富集分析结果显示,异常代谢通路主要涉及亚油酸代谢、 $\alpha$ -亚麻酸代谢、花生四烯酸代谢、甘油酯代谢和甘油磷脂代谢,见图6。

### 3 讨论

IPF是一种不可逆的间质性肺疾病,病因不明,病死率高,病程进展缓慢,预后较差。目前,越来越多的研究集中于寻找预测IPF进展的生物标志物,随着Omics的发展以及先进质谱技术的出现,使得鉴定和量化人体生物样品中各种脂质物种成

表3 IPF大鼠脂质组生物标志物

Tab 3 Biomarkers of rats in lipid group with idiopathic pulmonary fibrosis

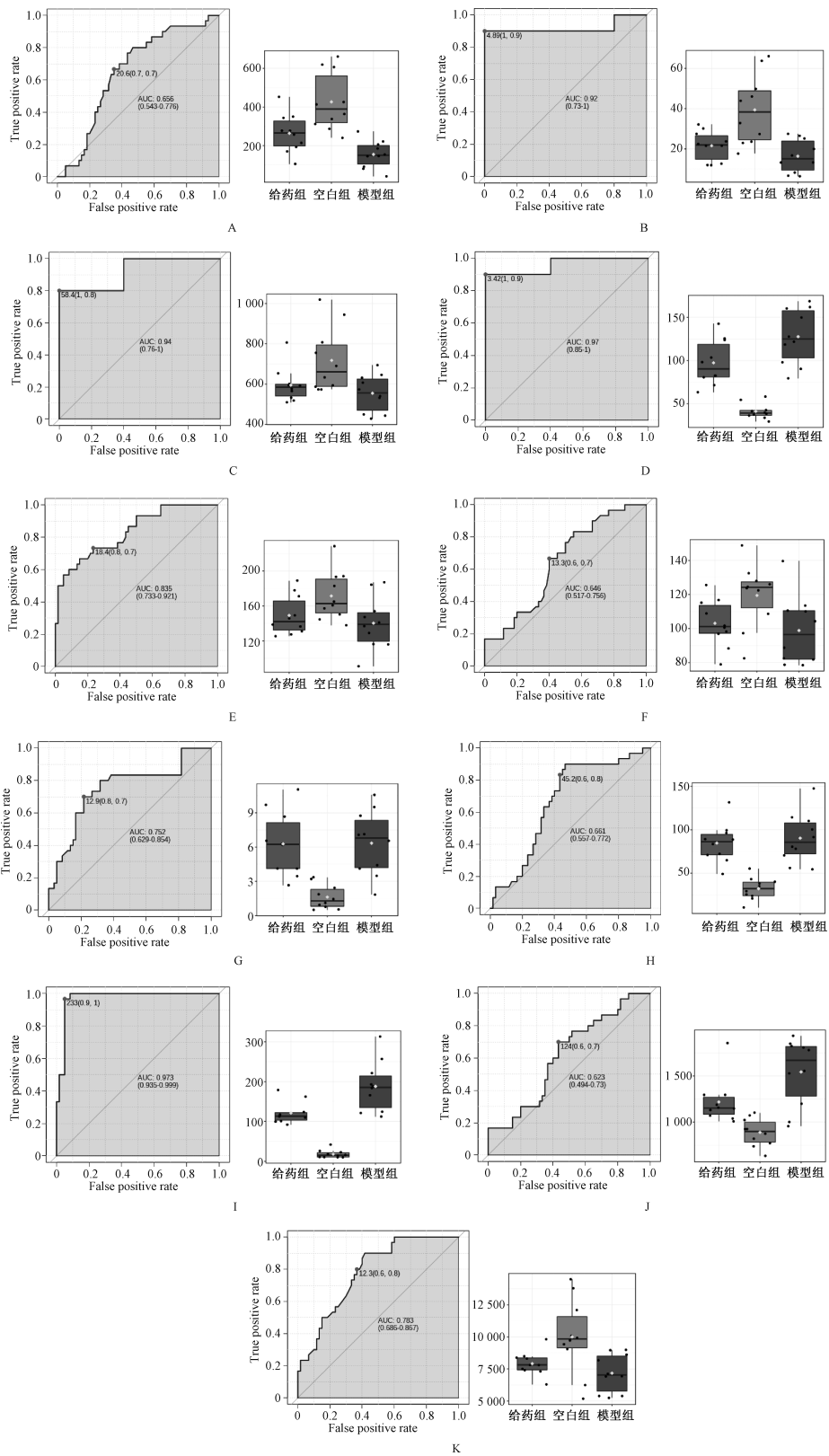
编号	相对保留时间/min	实测荷质比	分子式	代谢物	TTEST	VIP
1	5.14	862.705 04	$C_{56}H_{94}O_6$	三酰甘油(TG)(53:7)	0.019	1.26
2	5.56	886.798 94	$C_{57}H_{106}O_6$	TG(54:2)	0.021	2.15
3	5.71	783.577 80	$C_{44}H_{82}NO_8P$	磷脂酰胆碱(PC)(36:3)	0.049	1.54
4	6.21	888.814 59	$C_{57}H_{108}O_6$	TG(16:1(9Z)/18:0/20:0)	0.036	2.16
5	6.94	778.705 04	$C_{49}H_{94}O_6$	TG(14:0/18:0/14:0)	0.026	1.69
6	7.14	789.624 75	$C_{44}H_{88}NO_8P$	PC(14:0/22:0)	0.038	3.17
7	8.16	787.609 10	$C_{44}H_{86}NO_8P$	PC(14:0/22:1(13Z))	0.045	4.14
8	9.17	731.546 50	$C_{40}H_{78}NO_8P$	PC(14:0/18:1(9Z))	0.049	3.14
9	12.18	705.530 85	$C_{38}H_{76}NO_8P$	PC(15:0/15:0)	0.012	6.17
10	13.51	803.640 40	$C_{45}H_{90}NO_8P$	PC(15:0/22:0)	0.001	1.21
11	13.11	831.671 70	$C_{47}H_{94}NO_8P$	PC(15:0/24:0)	0.023	3.23

分成为可能。本研究测定了11种脂质组成分,其生物学意义及与肺纤维化的相关性阐述如下。

本研究结果发现,与空白组相比,模型组大鼠中TG和PC的表达水平较高。这一趋势与Yan等<sup>[28]</sup>和Kulkarni等<sup>[29]</sup>的研究结果一致,尽管该2项研究结果是基于IPF和健康对照组间的比较,但进展性IPF中TG和PC的较高水平可能与更活跃的疾病过程有关。研究报道显示,患者PC的相对含量显著增加约2倍,提示这些现象可能在博来霉素诱导的肺纤维化的发病机制中起重要作用。本研究中,与模型组相比,给药组大

鼠血中TG和PC的表达量有所降低,证明丹贝益肺方可能通过上述2个靶标对IPF起到干预作用。

TG和二酰甘油(DG)是循环血浆中最丰富的脂质。据报道,血清总TG是脂肪酸代谢紊乱的生物标志物。TG储存在脂滴结构中,通过内质网出芽形成,其可以诱导内源性内质网应激标志物的表达(如p-JNK、GRP78)<sup>[30-31]</sup>。而内质网应激标志物在患有肺纤维化的人和小鼠肺泡上皮中分布很明显<sup>[32]</sup>。但是目前,病理状态下生物体整体的TG对肺纤维化的影响尚不清楚。本研究结果发现,给予丹贝益肺方后,给药



A. TG(53 : 7); B. TG(54 : 2); C. PC(36 : 3); D. TG(16 : 1(9Z)/18 : 0/20 : 0); E. TG(14 : 0/18 : 0/14 : 0); F. PC(14 : 0/22 : 0); G. PC(14 : 0/22 : 1(13Z)); H. PC(14 : 0/18 : 1(9Z)); I. PC(15 : 0/15 : 0); J. PC(15 : 0/22 : 0); K. PC(15 : 0/24 : 0)

A. TG(53 : 7); B. TG(54 : 2); C. PC(36 : 3); D. TG(16 : 1(9Z)/18 : 0/20 : 0); E. TG(14 : 0/18 : 0/14 : 0); F. PC(14 : 0/22 : 0); G. PC(14 : 0/22 : 1(13Z)); H. PC(14 : 0/18 : 1(9Z)); I. PC(15 : 0/15 : 0); J. PC(15 : 0/22 : 0); K. PC(15 : 0/24 : 0)

图5 脂质组生物标志物含量变化图

Fig 5 Changes of biomarker content in lipid group

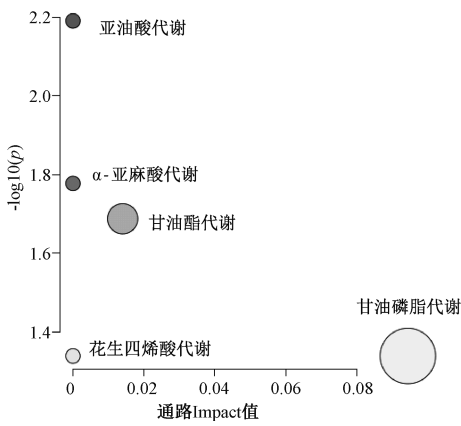


图 6 IPF 大鼠脂质组生物标志物 MetPA 分析

Fig 6 MetPA analysis of lipidomic biomarkers in rats with idiopathic pulmonary fibrosis

组大鼠血中 TG 含量呈显著回调趋势,证明丹贝益肺方与上述 2 种成分的相关性极强,丹贝益肺方可通过直接调节 TG、PC 或间接调节上游靶蛋白而达到调节脂质代谢的目的。

### 参考文献

[1] RICHELDI L, COLLARD H R, JONES M G. Idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Lancet*, 2017, 389(10082):1941-1952.

[2] DUCHEMANN B, PLUVY J, CRESTANI B, et al. Immune checkpoint blockade for patients with lung cancer and idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 145: 179-182.

[3] NOOR S, NAWAZ S, CHAUDHURI N. Real-world study analysing progression and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis with preserved lung function on antifibrotic treatment[J]. *Adv Ther*, 2021, 38(1): 268-277.

[4] FARRAND E, LIMPER A H. Clinical trials for idiopathic pulmonary fibrosis and the role of health systems[J]. *Clin Chest Med*, 2021, 42(2): 287-294.

[5] JOHANSSON K A, STRÅMBU I, RAVAGLIA C, et al. Antacid therapy in idiopathic pulmonary fibrosis; more questions than answers? [J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(7): 591-598.

[6] WU B C, SODJI Q H, OYELERE A K. Inflammation, fibrosis and cancer: mechanisms, therapeutic options and challenges [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(3): 552.

[7] MÄKELÄ K, MÄYRÄNPÄÄ M I, SIHVO H K, et al. Artificial intelligence identifies inflammation and confirms fibroblast foci as prognostic tissue biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Hum Pathol*, 2021, 107: 58-68.

[8] GHANG B, NAM S H, LEE J, et al. Risk of progression of idiopathic pulmonary fibrosis to connective tissue disease; a long-term observational study in 527 patients[J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40(6): 2447-2456.

[9] ZHAO Y Y, CHENG X L, LIN R C. Lipidomics applications for discovering biomarkers of diseases in clinical chemistry[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2014, 313: 1-26.

[10] ZHOU X C, MAO J H, AI J M, et al. Identification of plasma lipid biomarkers for prostate cancer by lipidomics and bioinformatics[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e48889.

[11] ZEHETHOFER N, BERMBACH S, HAGNER S, et al. Lipid analysis of airway epithelial cells for studying respiratory diseases [J]. *Chromatographia*, 2015, 78(5-6): 403-413.

[12] KACHROO P, BURCH-SMITH T M, GRANT M. An Emerging Role for Chloroplasts in Disease and Defense [J]. *Annu Rev*

*Phytopathol*, 2021, 59:423-445.

[13] LEE C H. Role of specialized pro-resolving lipid mediators and their receptors in virus infection: a promising therapeutic strategy for SARS-CoV-2 cytokine storm[J]. *Arch Pharm Res*, 2021, 44(1): 84-98.

[14] KOO B I, JIN S M, KIM H, et al. Conjugation-Free Multilamellar Protein-Lipid Hybrid Vesicles for Multifaceted Immune Responses [J]. *Adv Healthc Mater*, 2021, 10(22): e2101239.

[15] DONG M X, WEI Y D, HU L. The disturbance of lipid metabolism is correlated with neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease[J]. *Chem Phys Lipids*, 2021, 239:105112.

[16] MIN H K, LIM S, CHUNG B C, et al. Shotgun lipidomics for candidate biomarkers of urinary phospholipids in prostate cancer [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2011, 399(2): 823-830.

[17] GEISLER C E, RENQUIST B J. Hepatic lipid accumulation; cause and consequence of dysregulated glucoregulatory hormones [J]. *J Endocrinol*, 2017, 234(1): R1-R21.

[18] CHEN R, ZUO Z, LI Q, et al. DHA substitution overcomes high-fat diet-induced disturbance in the circadian rhythm of lipid metabolism[J]. *Food Funct*, 2020, 11(4): 3621-3631.

[19] TSIMIHODIMOS V, ELISAF M. Effects of evolving lipid-lowering drugs on carbohydrate metabolism [J]. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018, 137:1-9.

[20] LI W J, ZHAO Y, GAO Y, et al. Shen HH. Lipid metabolism in asthma; Immune regulation and potential therapeutic target[J]. *Cell Immunol*, 2021, 364:104341.

[21] JIANG T, DAI L, LI P, et al. Lipid metabolism and identification of biomarkers in asthma by lipidomic analysis[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2021, 1866(2): 158853.

[22] MONGA N, SETHI G S, KONDEPUDI K K, et al. Lipid mediators and asthma; Scope of therapeutics[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 179:113925.

[23] YOU Y N, XING Q Q, ZHAO X, et al. Gu-Ben-Fang-Xiao decoction modulates lipid metabolism by activating the AMPK pathway in asthma remission[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 138:111403.

[24] 蔡萧君, 王钦, 江柏华, 等. 基于粪便代谢组学技术丹贝益肺方对肺纤维化伴抑郁大鼠的作用机制研究 [J]. *山西医科大学学报*, 2022, 53(02): 175-181.

[25] 马梓茗. 丹贝益肺汤对肺纤维化大鼠 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的调控研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江省中医药科学院, 2019.

[26] 马越. 丹贝益肺汤对肺纤维化大鼠血管内皮细胞 HSPA12B 表达的影响 [D]. 哈尔滨: 黑龙江省中医药科学院, 2019.

[27] 王桂. 丹贝益肺颗粒对特发性肺纤维化大鼠 CD31 和 CD34 蛋白表达水平的影响 [D]. 哈尔滨: 黑龙江省中医药科学院, 2018.

[28] YAN F, WEN Z S, WANG R, et al. Identification of the lipid biomarkers from plasma in idiopathic pulmonary fibrosis by lipidomics[J]. *BMC Pulm Med*, 2017, 17(1): 174.

[29] KULKARNI Y M, DUTTA S, IYER A K V, et al. A lipidomics approach to identifying key lipid species involved in VEGF-inhibitor mediated attenuation of bleomycin-induced pulmonary fibrosis[J]. *Proteomics Clin Appl*, 2018, 12(3): e1700086.

[30] SANTOS C R, SCHULZE A. Lipid metabolism in cancer[J]. *FEBS J*, 2012, 279(15): 2610-2623.

[31] KIM D S, JEONG S K, KIM H R, et al. Effects of triglyceride on ER stress and insulin resistance [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 363(1): 140-145.

[32] ROMERO F, HONG X, SHAH D, et al. Lipid synthesis is required to resolve endoplasmic reticulum stress and limit fibrotic responses in the lung[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2018, 59(2): 225-236.

(收稿日期:2021-12-21 修回日期:2022-06-20)