

桂枝-生姜-枳实组合对秀丽隐杆线虫脂肪积累的影响

赵珈丞¹, 刘鑫颖¹, 吕宗勇¹, 杨国栋¹, 王菁华¹, 张 静¹, 华栋梁¹, 孟光范¹,
王晓菡¹, 张 杰^{1,2*}

[1. 齐鲁工业大学 (山东省科学院), 生物工程学院, 绿色造纸与资源循环全国重点实验室, 山东 济南 250353; 2. 因福 (济南) 生物科技有限公司, 山东 济南 250353]

摘要: **目的** 桂枝-生姜-枳实组合有效成分测定及其对高糖诱导秀丽隐杆线虫脂肪积累的影响。**方法** LC-MS 法测定桂枝-生姜-枳实组合有效成分, 结合油红 O 法与 TG 法测定该组合给药后高脂线虫脂肪积累表现, 转录组学与 RT-qPCR 法探究高脂线虫与脂质代谢相关基因转录水平的差异。**结果** 从该组合中共检出 1 873 种成分, 分为 15 个超类别、145 个类别和 330 个子类别, 其中包含大量黄酮类成分, 其对高糖诱导的秀丽隐杆线虫表现出很好的降脂作用, 并能改善线虫运动能力下降和寿命减短的现象。转录组学分析进一步表明, 中药组合可以通过上调溶酶体酸性脂肪酶 LIPL-1、LIPL-4 及脂质伴侣蛋白 LBP-8 来增强脂肪降解, 同时通过下调硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 FAT-6、FAT-7 来抑制脂肪合成。**结论** 桂枝-生姜-枳实组合通过调控 HLH-30/TFEB 和 DAF-16/FOXO1 通路, 调节下游效应因子溶酶体酸性脂肪酶和硬脂酰辅酶 A 去饱和酶, 促进溶酶体脂噬作用和线粒体 β 氧化, 同时抑制脂质的从头生成。**关键词:** 桂枝-生姜-枳实组合; 液相色谱-质谱法 (LC-MS); 秀丽隐杆线虫; 高脂; 转录组学; 脂质代谢
中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2026)07-2419-07
doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.07.040

高脂血症通常指甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 升高和高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 降低的异常表现, 会引发动脉粥样硬化症, 增加血栓、心脑血管疾病等发病风险^[1-4]。现阶段主流的高脂血症治疗手段是他汀类化学药物, 然而他汀相关的肌肉症状是最主要的副作用^[5], 并且长期服用会加剧胰岛素抵抗, 诱发肾脏异位脂肪沉积并损害肾功能^[6]。

中药具有成分天然、副作用小的特点, 尤其适合慢性病管理、功能调节及多系统复杂疾病的综合干预。桂枝、生姜、枳实的组合在很多传统中药方剂中存在, 如《伤寒论》中“桂枝汤”、《金匮要略》中“桂枝生姜枳实汤”、《普济方》中“桂枝丸”, 均被证实具有降脂功效^[7-9]。

秀丽隐杆线虫与人类有近 60%~80% 的基因同源性^[10], 并且其具有约 400 个脂质代谢相关的基因, 与哺乳动物同源^[11]。食物摄入、脂肪酸生物合成、运输、储存和分解代谢都在这个简单的生物体中存在^[12]。因此, 利用秀丽隐杆线虫建立模型来研究药物或其他化合物对人类脂质代谢的影响具

有合理性^[13]。

本研究以 LC-MS 技术为基础, 初步预测并验证桂枝-生姜-枳实组合的有效成分, 并借助高糖诱导高脂秀丽隐杆线虫模型探讨中药组合治疗高脂血症的作用及机制, 以期桂枝-生姜-枳实组合降脂药物的开发奠定理论基础。

1 材料

1.1 秀丽隐杆线虫与大肠杆菌 N2 野生型秀丽隐杆线虫由齐鲁工业大学 (山东省科学院) 颜世敢教授惠赠。大肠杆菌 OP50 株系从实验室保存的菌株中获得。

1.2 药物与试剂 生姜、桂枝 (批号 240801、231201) 购自济南众和中药饮片有限公司; 枳实 (批号 2023081201) 购自亳州市泰毫药业有限公司。油红 O 染色液、Triton-X100 (郑州酷来博生物科技有限公司); TG 测试盒 (南京建成生物工程研究所); Bradford 蛋白质浓度测定试剂盒 (上海碧云天生物技术有限公司); ChamQ Universal SYBR qPCR Master Mix (南京诺唯赞生物科技股份有限公司)。

收稿日期: 2025-09-30

基金项目: 齐鲁工业大学 (山东省科学院) 科教融合试点工程重大创新类项目 (2025ZDZX14)

作者简介: 赵珈丞 (2000—), 男, 硕士, 从事益生菌中药发酵治疗高脂血症的功效研究。E-mail: xuxing9595@outlook.com

* 通信作者: 张 杰 (1980—), 男, 博士, 教授, 从事益生菌中药发酵治疗高脂血症的功效研究。E-mail: zhangjie@qlu.edu.cn

1.3 仪器 SCIENT2-10N 实验型冷冻干燥机（宁波新芝生物科技股份有限公司）；SpectraMax i3x 多功能酶标仪（美国 Molecular Devices 公司）；THZ-C 恒温振荡器（苏州培英实验设备有限公司）；ADI7500 荧光定量 PCR 仪（美国 Thermo Fisher Scientific 公司）。

2 方法

2.1 试剂配制 每 1 000 mL 的 1 mol/L 磷酸缓冲液含 KH_2PO_4 108.3 g、 K_2HPO_4 35.6 g、蒸馏水 1 000 mL，调节 pH 值至 6.0。每 1 000 mL 的 NGM 培养基含蛋白胨 2.5 g、琼脂 16 g、NaCl 2.4 g、1 mol/L 磷酸缓冲液 20 mL、蒸馏水 800 mL，120 ℃高温高压灭菌 20 min，冷却至 60 ℃，依次加入 1 mol/L MgSO_4 溶液、1 mol/L CaCl_2 溶液、5 mg/mL 胆固醇乙醇溶液，各 1 mL。每 1 000 mL M9 缓冲液含 NaCl 5 g、 Na_2HPO_4 0.6 g、 KH_2PO_4 0.3 g、1 mol/L MgSO_4 溶液 1 mL、蒸馏水 100 mL。所有化学试剂均购自国药集团化学试剂有限公司。

2.2 桂枝-生姜-枳实组合制备 精确称量桂枝-生姜-枳实（3：3：4）组合物，提取有效成分。使用植物细胞壁破碎机进行机械研磨，加入 50 倍量蒸馏水，超声提取 1 h，沸水加热 20 min，过滤，取上清液，于通风橱中静置蒸发至非液态，使用真空冷冻干燥机冷冻干燥 48 h，收集中药组合提取物粉末，4 ℃保存。

2.3 桂枝-生姜-枳实组合液相色谱与质谱联用（LC-MS）分析 取液态中药组合提取物 50 μL ，转移至 96 孔蛋白沉淀板中，加入 200 μL -40 ℃的提取液（甲醇与乙腈 1：1 混合），750 r/min 振荡 5 min，静置 5 min，0.45 μm PES 膜过滤，收集滤液。使用配备 Waters ACQUITY UPLC BEH Amide 柱的 Vanquish 超高效液相色谱系统对目标化合物进行色谱分离，流动相水（含 25 mmol/L 乙酸铵和 25 mmol/L 氨水，A）-乙腈（B）；样品盘温度 4 ℃；进样量 2 μL 。使用由 Xcalibur 4.4 软件控制的 Orbitrap Exploris 120 质谱仪获取质谱数据，包括初级和次级离子。随后利用 R 软件和内部数据库进行代谢物鉴定分析，并采用 R 软件进行数据可视化。

2.4 秀丽隐杆线虫培养 将秀丽隐杆线虫分为正常组、高脂组、奥利司他组（6 $\mu\text{g/mL}$ ）和中药低、中、高剂量组（0.5、1、1.5 mg/mL 桂枝-生姜-枳实组合），接种于含相应药物及 50 mmol/L 葡

萄糖的高糖线虫生长培养基（NGM）平板上进行培养，正常组不额外添加药物。接种线虫前，在所有平板上涂布大肠杆菌 OP50，在 30 ℃下培养 2 d，至出现完整大肠杆菌落作为线虫食物，同步 L1 时期线虫生长在各组培养基上，于 20 ℃环境培养。

2.5 秀丽隐杆线虫体型测定 同步 L1 时期的线虫至各组培养基，20 ℃培养 48 h，每组选取 20 条置于涂有 2% 琼脂糖的载玻片上，于显微镜下观察，利用 Image J 软件测量线虫长度。

2.6 秀丽隐杆线虫头部摆动频率和泵送速率测定 同步 L1 时期线虫至各组培养基中，20 ℃培养 48 h，每组选取 30 条线虫转移至无 OP50 的空白 NGM 平板中，20 ℃静置 5 min。于显微镜下观察线虫头部摆动频率和咽泵泵送速率，记录 30 s 线虫头部摆动次数和 10 s 咽泵泵送次数。

2.7 秀丽隐杆线虫寿命测定 同步 L1 时期线虫至无任何添加的 NGM 平板中，20 ℃培养 48 h 至 L4 时期，转移到各组培养基上 20 ℃继续培养，每组 100 条线虫。接种当天定义为线虫生命周期第 0 天。每天监测线虫生存情况，并记录存活、死亡和丢失的线虫数量，每 48 h 更换培养基，以保证线虫食物充足。没有运动迹象或对外部机械刺激没有反应的线虫判为死亡，并将其及时挑出；同时，爬至平板内壁上和钻入培养基内部的线虫个体不被纳入统计数据。线虫全部死亡即实验结束，绘制线虫存活曲线。

2.8 油红 O 染色 各组线虫培养 48 h 后，利用 M9 缓冲液冲洗平板表面，收集线虫于 1.5 mL 离心管中，添加 M9 缓冲液，1 300 $\times g$ 离心 1 min，弃上清液，以达到清洗线虫的目的。向清洗过的线虫中添加 1% 多聚甲醛，室温固定 15 min，-80 ℃反复冻融 3 次，M9 缓冲液冲洗 3 次，60% 异丙醇脱水 10 min。去异丙醇后，油红 O 染色液避光室温染色 60 min，使用含 0.01% Triton-X100 的 M9 缓冲液清洗 3 次，然后将线虫转移至 2% 琼脂糖胶上，于显微镜下观察脂肪积累情况。

2.9 甘油三酯（TG）水平测定 将线虫收集并清洗后，取 100 μL 线虫于 1.5 mL 离心管中，置于液氮中速冻后研磨成匀浆，重复 3 次。按照 TG 测试盒与 Bradford 蛋白质浓度测定试剂盒说明书测定线虫中 TG 和蛋白质水平。

2.10 转录组测序分析与 qPCR 验证 用 M9 缓冲液洗涤并收集 72 h 同步线虫，每个样品使用 3 个生物重复。所有样本的 RNA 提取和转录组测序分

析均由北京擎科生物科技股份有限公司完成。

2.11 统计学分析 通过 GraphPad Prism 软件进行处理, 计量资料以平均数±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 若实验数据符合正态分布, 组间比较采用单因素方差分析, 方差齐时两两比较采用 LSD 法。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 桂枝-生姜-枳实组合 LC-MS 分析 由图 1 可知, 在中药组合取物中共检测到 53 315 种分子特征, 其中 1 873 种次级定性化合物被保留下来, 以

作进一步的结构表征。在这些化合物中, 共鉴定出 15 个超类、145 个类和 330 个亚类, 见图 2、表 1。其中, 黄酮类占 2.6%, 甾醇及其衍生物占 1.0%。通过化合物筛查得出, 与前文中所述的中药组合中含大量黄酮类物质与甾醇类物质研究内容相符, 包括木犀草素、柚皮素、紫杉素、川陈皮素等多种黄酮苷、黄酮苷元以及 *O*-甲基黄酮, 植物甾醇成分主要以衍生物的形式存在, 如 β -*D*-葡萄糖基-6'-*O*-硬脂酰基- β -谷甾醇和谷甾醇葡萄糖苷。

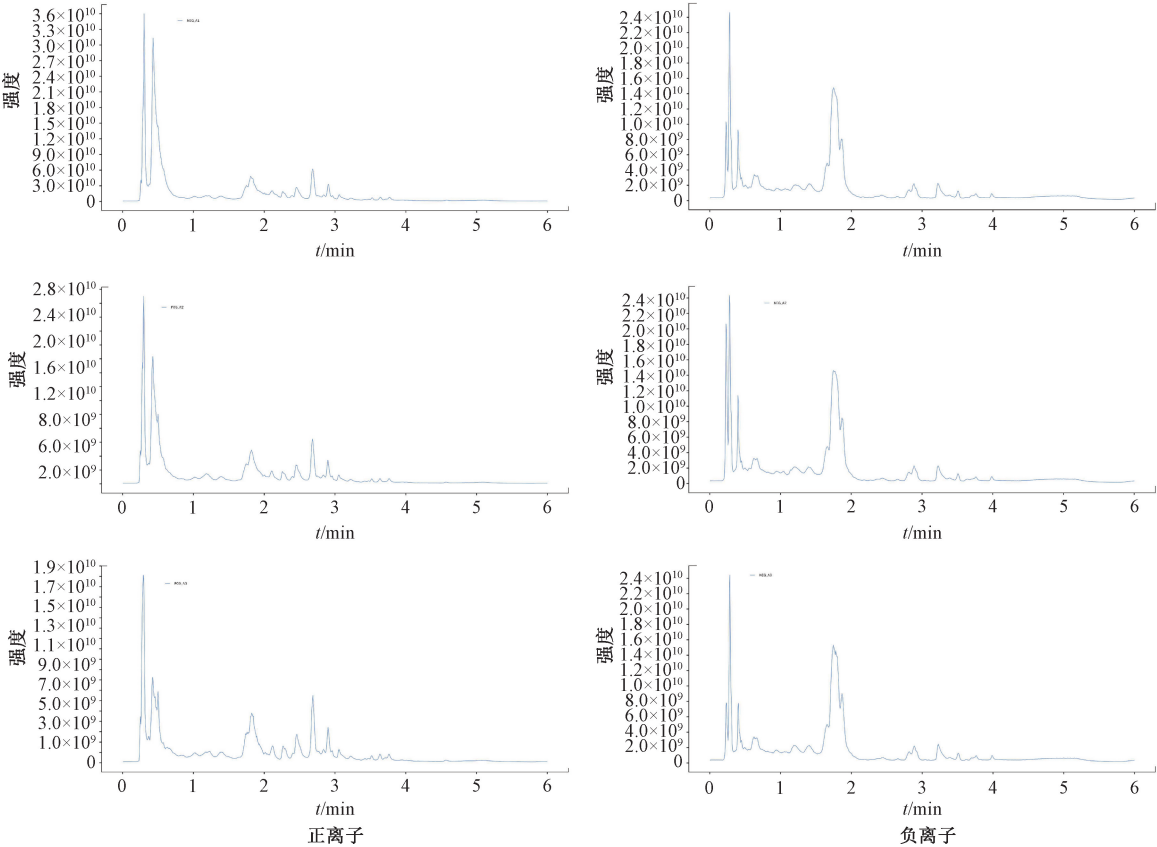


图 1 LC-MS 正、负离子模式下的总离子流图

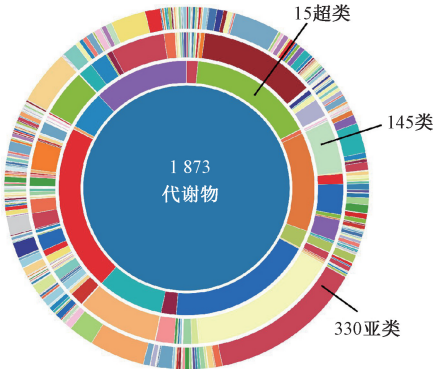
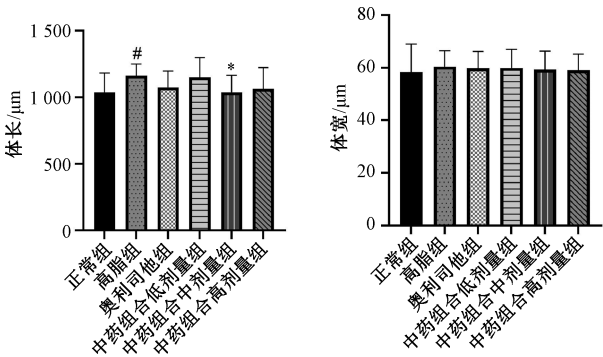


图 2 代谢物聚类分析图

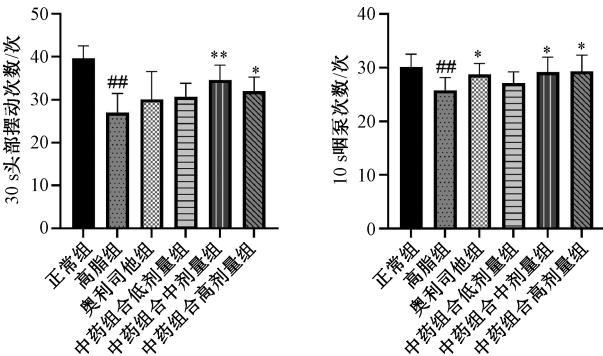
3.2 桂枝-生姜-枳实组合对高脂秀丽隐杆线虫生长和运动能力的影响 吞咽泵动频率常与每分钟摄入量成正比, 是线虫摄食效率的重要指标^[14]。与正常组比较, 高脂组线虫体长增加 ($P<0.05$), 30 s 头部摆动次数和 10 s 咽泵次数减少 ($P<0.01$); 与高脂组比较, 中药组合中剂量组线虫体长缩短 ($P<0.05$), 30 s 头部摆动次数和 10 s 咽泵次数增加 ($P<0.05$, $P<0.01$), 中药组合高剂量组线虫 30 s 头部摆动次数和 10 s 咽泵次数增加 ($P<0.05$), 见图 3~4。

表 1 中药组合检出化合物超类别

超类别	数量/个	比例/%
有机杂环化合物	409	21.80
有机酸及其衍生物	354	18.80
苯类化合物	308	16.40
脂质及脂质类似物	243	12.90
苯丙素和聚酮类化合物	233	12.40
有机含氧化合物	162	8.60
其他	36	1.90
核苷、核苷酸及其类似物	44	2.30
有机含氮化合物	37	1.90
生物碱及其衍生物	28	1.40
木脂素、新木脂素及相关化合物	10	0.50
有机硫化物	7	0.30
有机 1,3-偶极化合物	3	0.10
烃类衍生物	1	<0.10
有机磷化合物	1	<0.10



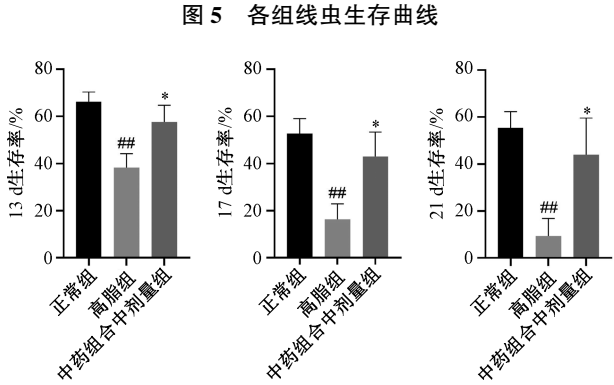
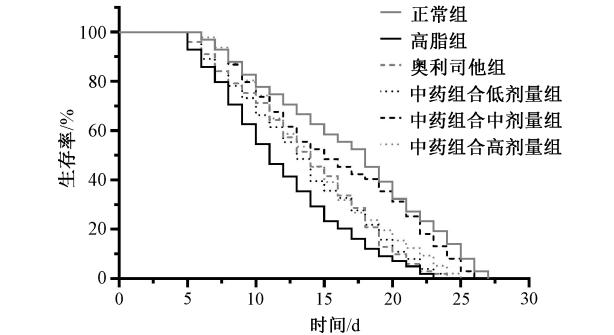
注：与正常组比较，#*P*<0.05；与高脂组比较，**P*<0.05。
图 3 各组线虫体长、体宽比较 ($\bar{x}\pm s$, *n*=20)



注：与正常组比较，##*P*<0.01；与高脂组比较，**P*<0.05，***P*<0.01。
图 4 各组线虫 30 s 头部摆动次数和 10 s 咽泵送次数比较 ($\bar{x}\pm s$, *n*=30)

3.3 桂枝-生姜-枳实组合对高脂秀丽隐杆线虫寿命的影响 线虫的运动能力与衰老相关^[15]。中药组合各剂量组和奥利司他组秀丽隐杆线虫存活曲线均右移，见图 5。与正常组比较，高脂组线虫第 13、17、21 天生存率均降低 (*P*<0.01)；与高脂

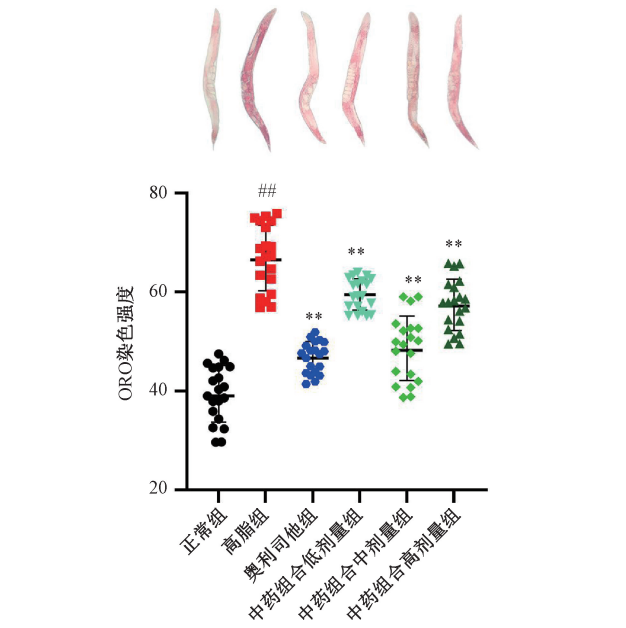
组比较，中药组合中剂量组线虫第 13、17、21 天生存率均升高 (*P*<0.05)，见图 6、表 2。



注：与正常组比较，##*P*<0.01；与高脂组比较，**P*<0.05。
图 6 各组线虫生存率比较 ($\bar{x}\pm s$, *n*=100)

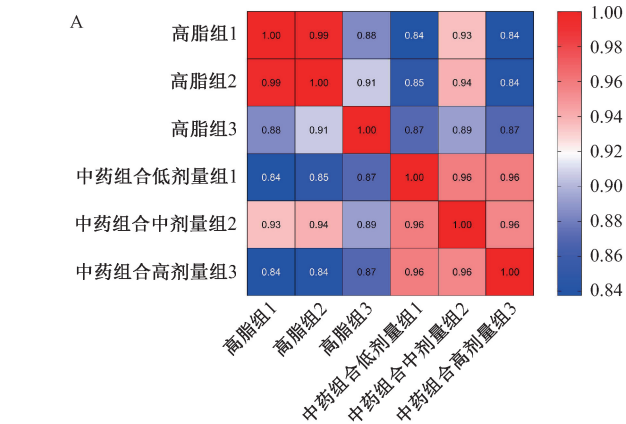
组别	平均寿命/d	最长寿命/d	中位数寿命/d
正常组	16.94±0.67	27	18
高脂组	11.93±1.08	23	11
奥利司他组	13.71±1.16	24	14
中药组合低剂量组	13.54±0.83	24	13
中药组合中剂量组	15.60±0.98	26	16
中药组合高剂量组	14.28±1.32	26	14

3.4 桂枝-生姜-枳实组合对高脂秀丽隐杆线虫脂肪积累的影响 如图 7~8 所示，与正常组比较，高脂组线虫油红 O 染色强度和 TG 水平均升高 (*P*<0.01)；与高脂组比较，中药组合中、高剂量组和奥利司他组线虫油红 O 染色强度和 TG 水平均降低 (*P*<0.05, *P*<0.01)，中药组合低剂量组油红 O 染色强度降低 (*P*<0.01)。
3.5 桂枝-生姜-枳实组合对秀丽隐杆线虫转录组学的影响 如图 9A 所示，不同生物重复之间的 Pearson 相关系数超过 84%，表明样本间具有强相关性。差异表达分析 (图 9B) 显示，与高脂组比较，中药组合中剂量组上调差异基因 1 179 个，下调差异基因 1 294 个。
GO 富集分析 (图 9C) 表明，差异基因在细



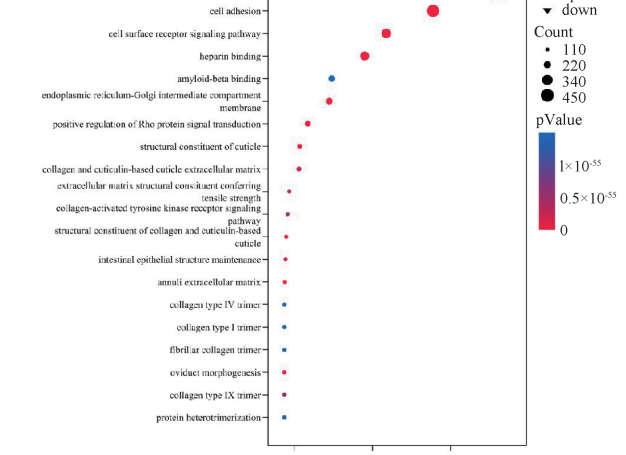
注：与正常组比较，##*P*<0.01；与高脂组比较，***P*<0.01。

图 7 各组线虫油红 O 染色比较 ($\bar{x}\pm s$, *n*=20)



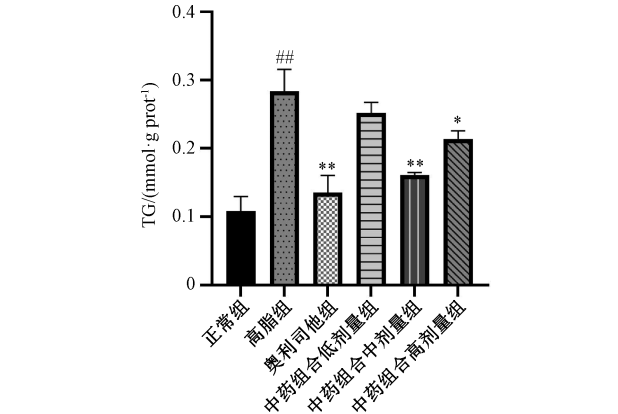
注：与正常组比较，##*P*<0.01；与高脂组比较，***P*<0.01。

图 8 各组线虫 TG 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, *n*=20)



注：A 为 Pearson 相关系数分析，B 为差异表达分析，C 为 GO 富集分析，D 为 KEGG 富集分析。

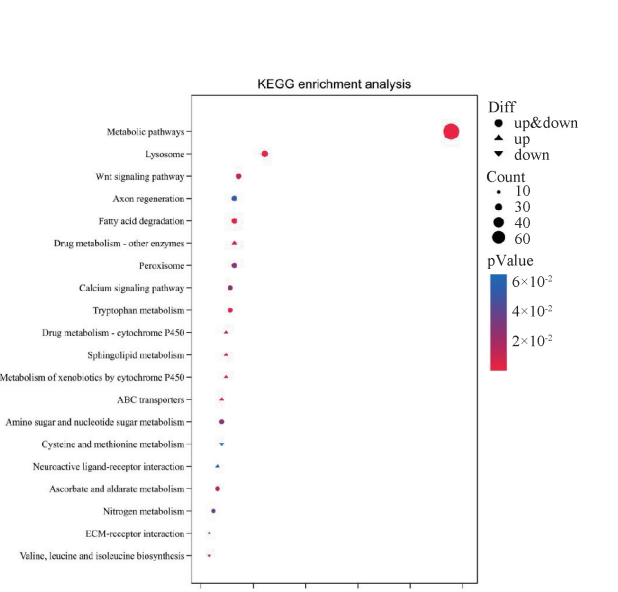
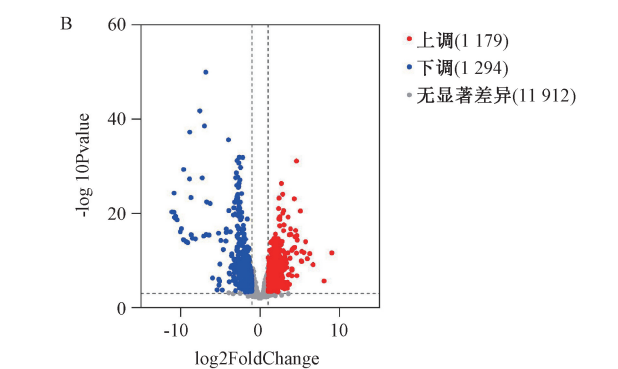
图 9 转录组学分析结果



注：与正常组比较，##*P*<0.01；与高脂组比较，**P*<0.05，***P*<0.01。

图 8 各组线虫 TG 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, *n*=20)

胞外空间、细胞粘附、细胞表面受体信号传导通路、肝素结合等。KEGG 通路富集分析 (图 9D) 表明，差异基因富集在代谢途径、溶酶体、脂肪酸降解等通路。



注：A 为 Pearson 相关系数分析，B 为差异表达分析，C 为 GO 富集分析，D 为 KEGG 富集分析。

图 9 转录组学分析结果

3.6 桂枝-生姜-枳实组合对高脂线虫脂质代谢调控基因的影响 对 6 个关键差异基因进行 qPCR 检验分析,以验证 RNA-seq 数据准确性。如图 10 所示,qPCR 结果与 RNA-seq 结果基因差异表达趋势相同,证实了 RNA-seq 结果的准确性。

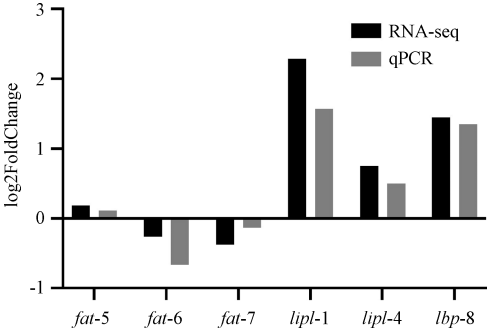


图 10 基于 RNA-seq 和 qPCR 的 *fat-5*、*fat-6*、*fat-7*、*lipl-1*、*lipl-4*、*lbp-8* 差异表达比较

4 讨论

LC-MS 检测明确了中药组合的复杂成分,预测了其针对给高脂血症的潜在治疗作用,并通过油红 O 染色与 TG 水平测定证明了中药组合的降脂作用,确定了最佳剂量为 1 mg/mL。

秀丽隐杆线虫具有哺乳动物转录因子 EB 直系同源物 HLH-30,其在线虫体内能够正向调控自噬和溶酶体基因的表达^[16],HLH-30 的激活能够促进 *lipl-1* 的表达,RNA-seq 表明中药组合上调了线虫体内 *hlh-30* 和 *lipl-1* 表达。*lipl-4* 的上调很可能与 DAF-16/FOXO1 的调控有关^[17-19]。LIPL-4 可以触发脂质伴侣蛋白 LBP-8^[20],LBP-8 转位至细胞核,诱导编码酰基辅酶 A 脱氢酶的 *acdH-1* 和编码烯酰辅酶 A 水合酶的 *ech-9* 表达,ACDH-1 和 ECH-9 作用在线粒体上,是线粒体 β 氧化过程的关键酶^[21-22]。实验结果表明,桂枝-生姜-枳实组合上调了 *lipl-4*、*lbp-8*、*acdH-1* 和 *ech-9* 表达。由于 *daf-16* 在转录水平没有显著性变化,推测 *daf-16* 可能在翻译水平参与对 *lipl-4* 的激活而不是在转录水平,或者 *lipl-4* 的上调是由更加复杂的机制所调控,而非 *daf-16*。

HLH-30 的激活受到 mTOR 的负调控^[23]。在细胞中 mTOR 的调节具有 Akt 依赖性^[24]。研究表明,线虫体内 Akt-1/2 所在的 PI3P 通路也能够抑制 DAF-16/FOXO1 磷酸化转位到细胞核^[25]。RNA-seq 结果表明,中药组合下调了线虫体内 PI3K 和 Akt 的同源物 *age-1* 和 *akt-1* 表达。

除此之外,溶酶体的脂噬现象还可以通过饮食

限制 (DR) 激活 HLH-30 促进自噬和溶酶体基因的表达^[16],诱导 *lipl-1* 表达^[26]。本实验发现,各组线虫均未进行 DR 诱导,且通过对线虫吞咽泵动频率测定,确定线虫有效进食。同时,有研究表明 DAF-9、DAF-12 核受体轴与 HLH-30 在转录层面或功能层面存在调控关系^[27]。DAF-9 与人类类固醇激素生物合成中涉及的关键羟化酶 CYP17 和 CYP21 类似^[28],参与促进线虫生长和生殖发育的类固醇的合成,并且该功能是胆固醇依赖性的^[29-30]。由此猜测,中药组合成分中富含的植物甾醇可能作为底物反馈调节了 DAF-9 催化类固醇激素合成的过程,抑制了 *daf-9* 表达,进而促进了 *lipl-1* 表达。同时,RNA-seq 结果表明,中药组合下调了 *daf-9* 表达。

综上所述,中药组合可能通过作用于 Akt,上调 *lipl-1*、*lipl-4* 表达,促进线虫脂肪自噬和线粒体 β-氧化过程,减少线虫体内脂肪积累。

参考文献:

[1] Kahn S E, Hull R L, Utzschneider K M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes[J]. *Nature*, 2006, 444(7121): 840-846.

[2] Ma L, Wang J, Ma L, *et al.* The effect of lipid metabolism disorder on patients with hyperuricemia using multi-omics analysis[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 18211.

[3] Van Gaal L F, Mertens I L, De Block C E. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease[J]. *Nature*, 2006, 444(7121): 875-880.

[4] Kulkarni A, Bowers L W. The role of immune dysfunction in obesity-associated cancer risk, progression, and metastasis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(7): 3423-3442.

[5] Ward N C, Watts G F, Eckel R H. Statin toxicity[J]. *Circ Res*, 2019, 124(2): 328-350.

[6] Huang T S, Wu T, Wu Y, *et al.* Long-term statins administration exacerbates diabetic nephropathy via ectopic fat deposition in diabetic mice[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 390.

[7] Panyod S, Wu W K, Peng S Y, *et al.* Ginger essential oil and citral ameliorates atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice by modulating trimethylamine-N-oxide and gut microbiota[J]. *NPJ Sci Food*, 2023, 7(1): 19.

[8] Zhao N, Li J, Li L, *et al.* Molecular network-based analysis of Guizhi-Shaoyao-Zhimu Decoction, a TCM herbal formula, for treatment of diabetic peripheral neuropathy[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(6): 716-723.

[9] Akanfe O R, Komolafe I A, Iyanda A A. The effect of Ginger (*Zingiber officinale*) on diet induced hyperlipidemia and tissue histology in adult female wistar rats: a biochemical and histopathological study[J]. *J Altern Complem Med*, 2019;

8(4) : 1-8.

[10] Kaletta T, Hengartner M O. Finding function in novel targets; *C. elegans* as a model organism[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5(5) : 387-398.

[11] Zhang Y, Zou X, Ding Y, *et al.* Comparative genomics and functional study of lipid metabolic genes in *Caenorhabditis elegans*[J]. *BMC Genomics*, 2013, 14: 164.

[12] Watts J L. Fat synthesis and adiposity regulation in *Caenorhabditis elegans*[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2009, 20(2) : 58-65.

[13] Shen P, Yue Y, Park Y. A living model for obesity and aging research; *Caenorhabditis elegans*[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2018, 58(5) : 741-754.

[14] Avery L, You Y J. *C. elegans* feeding[M]. Pasadena (CA) : WormBook, 2018.

[15] Glenn C F, Chow D K, Gami M S, *et al.* Behavioral deficits during early stages of aging in *Caenorhabditis elegans* result from locomotory deficits possibly linked to muscle frailty[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2004, 59(12) : 1251-1260.

[16] Lapierre L R, de Magalhaes Filho C D, McQuary P R, *et al.* The TFEB orthologue HLH-30 regulates autophagy and modulates longevity in *Caenorhabditis elegans*[J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 2267.

[17] Wang M C, O’ Rourke E J, Ruvkun G. Fat metabolism links germline stem cells and longevity in *C. elegans*[J]. *Science*, 2008, 322(5903) : 957-960.

[18] Savini M, Folick A, Lee Y T, *et al.* Lysosome lipid signalling from the periphery to neurons regulates longevity[J]. *Nat Cell Biol*, 2022, 24(6) : 906-916.

[19] Zhang Y P, Zhang W H, Zhang P, *et al.* Intestine-specific removal of DAF-2 nearly doubles lifespan in *Caenorhabditis elegans* with little fitness cost[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1) : 6339.

[20] Folick A, Oakley H D, Yu Y, *et al.* Lysosomal signaling molecules regulate longevity in *Caenorhabditis elegans*[J]. *Science*, 2015, 347(6217) : 83-86.

[21] Ramachandran P V, Savini M, Folick A K, *et al.* Lysosomal signaling promotes longevity by adjusting mitochondrial activity[J]. *Dev Cell*, 2019, 48(5) : 685-696.

[22] Oh M, Yeom J, Schraermeyer U, *et al.* Remofuscin induces xenobiotic detoxification *via* a lysosome-to-nucleus signaling pathway to extend the *Caenorhabditis elegans* lifespan[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1) : 7161.

[23] Kounakis K, Chaniotakis M, Markaki M, *et al.* Emerging roles of lipophagy in health and disease[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7: 185.

[24] Memmott R M, Dennis P A. Akt-dependent and -independent mechanisms of mTOR regulation in cancer[J]. *Cell Signal*, 2009, 21(5) : 656-664.

[25] Sun X, Chen W D, Wang Y D. DAF-16/FOXO transcription factor in aging and longevity[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 548.

[26] O’ Rourke E J, Ruvkun G. MXL-3 and HLH-30 transcriptionally link lipolysis and autophagy to nutrient availability[J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(6) : 668-676.

[27] Chamoli M, Rane A, Foulger A, *et al.* A drug-like molecule engages nuclear hormone receptor DAF-12/FXR to regulate mitophagy and extend lifespan[J]. *Nat Aging*, 2023, 3(12) : 1529-1543.

[28] Scott J G, Wen Z. Cytochromes P450 of insects: the tip of the iceberg[J]. *Pest Manag Sci*, 2001, 57(10) : 958-967.

[29] Gerisch B, Weitzel C, Kober-Eisermann C, *et al.* A hormonal signaling pathway influencing *C. elegans* metabolism, reproductive development, and life span[J]. *Dev Cell*, 2001, 1(6) : 841-851.

[30] Jia K, Albert P S, Riddle D L. DAF-9, a cytochrome P450 regulating *C. elegans* larval development and adult longevity[J]. *Development*, 2002, 129(1) : 221-231.