

基于代谢组学探讨白鲜碱致免疫系统损伤

盖晓臻¹, 阮佳鑫^{1,2}, 刘苏杰¹, 王晨¹, 王晓凡¹, 闫嘉鹤¹, 王宇³, 卢芳^{3*}, 刘树民^{3*}

(1. 黑龙江中医药大学 研究生院, 哈尔滨 150040; 2. 哈尔滨医科大学 附属第四医院, 哈尔滨 150001;
3. 黑龙江中医药大学 中医药研究院, 哈尔滨 150040)

[摘要] 目的: 该研究以白鲜碱(DIC)为研究对象, 运用超高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱技术(UPLC-Q-TOF-MS)技术探究DIC致大鼠免疫炎症机制及停药后恢复作用, 为阐明DIC的损伤机制提供理论依据。方法: 将SD大鼠随机分为空白组(生理盐水)、DIC给药组(10 mg·kg⁻¹)、DIC停药组(恢复期), 每组8只, 连续给药7 d, 每天1次, 记录体质量及脏器质量。采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测血清中白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α), 以及脾脏组织中免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白G(IgG)和免疫球蛋白M(IgM)的水平; 苏木素-伊红(HE)染色观察脾脏的病理学变化。基于UPLC-Q-TOF-MS技术筛选DIC造成免疫炎症的潜在生物标志物并进行通路富集分析和相关性分析。实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)检测大鼠血清中IL-1β、TNF-α、溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶2(LPCAT2)和法尼酯X受体(FXR) mRNA表达。结果: 与空白组比较, DIC给药组大鼠血清中IL-1、IL-6、TNF-α水平均显著升高(P<0.01), 停药组大鼠血清中IL-1、IL-6、TNF-α有所回调(P<0.01)。DIC给药组大鼠脾脏中IgA、IgG、IgM水平均显著降低(P<0.01), 停药组大鼠脾脏中IgA、IgG、IgM有所回调(P<0.05, P<0.01)。血清和脾脏非靶向代谢组学筛选出14个共有差异代谢物, 14个共有代谢通路。经过差异代谢物与炎症因子Spearman相关性分析, 最终得到PC(32:0)、LysoPC(20:4/0:0)、LysoPC(P-18:0/0:0)、牛磺鹅去氧胆酸、牛磺胆酸、LysoPC[20:5(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)/0:0]、鹅去氧胆酸、花生四烯酸、LysoPC(18:0/0:0)、LysoPC(15:0/0:0)、LysoPC(16:0/0:0)和LysoPC(17:0/0:0)作为DIC诱导SD大鼠免疫损伤的生物标志物, 在DIC造成免疫系统损伤过程中多富集于甘油磷酸酯代谢、初级胆汁酸代谢和花生四烯酸代谢等脂质代谢紊乱现象, 其与DIC致免疫的炎症因子和脾脏的病理特征具有一致性。与正常组比较, DIC给药组IL-1β、TNF-α、LPCAT2和FXR水平显著上升(P<0.01), 停药组有所回调(P<0.01)。结论: DIC可导致免疫炎症紊乱, 停药后可回调血清和脾脏代谢物相关的生物标志物表达, 调控炎症代谢通路, 降低炎症水平, 缓解机体代谢紊乱, 改善DIC诱导潜在损伤的作用。

[关键词] 白鲜碱; 免疫; 炎症; 脾脏; 非靶向代谢组学

[中图分类号] R285; R256; R282 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2025)20-0057-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20251609

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20250820.1433.002>

[网络出版日期] 2025-08-20 16:03:01 **[增强出版附件]** 内容详见<http://www.syfjxzz.com>或<http://cnki.net>



Metabolomics Reveals Immune System Damage of Dictamnine

GAI Xiaocan¹, RUAN Jiaxin^{1,2}, LIU Sujie¹, WANG Chen¹, WANG Xiaofan¹,
YAN Jiahe¹, WANG Yu³, LU Fang^{3*}, LIU Shumin^{3*}

(1. Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China;

2. The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China;

3. Institute of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the mechanism of the immunotoxicity induced by dictamnine (DIC) in rats and the recovery effect after drug withdrawal by ultra-performance liquid chromatography-quadrupole-time-of-flight mass spectrometry,

[收稿日期] 2025-05-11

[基金项目] 国家重点研发计划“中医药现代化”重点专项(2022YFC3502100)

[第一作者] 盖晓臻, 在读硕士, 从事中药药性理论及药物功效研究, E-mail: ruanruanjx@163.com

[通信作者] * 刘树民, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中药药性理论及药物功效研究, E-mail: keji-liu@163.com;

* 卢芳, 博士, 研究员, 博士生导师, 从事中药药性理论及药效物质基础研究, E-mail: lufang_1004@163.com

thereby providing a theoretical basis for elucidating the toxic mechanism of DIC. **Methods:** SD rats were randomized into blank (normal saline), DIC ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), and DIC withdrawal (recovery period) groups ($n=8$). The rats were continuously treated for 7 days, once a day, and the body weight and organ weight were recorded. The levels of interleukin-1 (IL-1), IL-6, and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the serum and immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin G (IgG), and immunoglobulin M (IgM) in the spleen were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Hematoxylin-eosin staining was used to observe the pathological changes in the spleen. ultra performance liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry (UPLC-Q-TOF-MS) was employed to screen the potential biomarkers of immune inflammation caused by DIC, and pathway enrichment analysis and correlation analysis were performed. The mRNA levels of IL-1 β , TNF- α , lysophosphatidylcholine acyltransferase 2 (LPCAT2), and farnesoid X receptor (FXR) in the serum were determined by Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (Real-time PCR). **Results:** Compared with the blank group, the DIC group showed elevated levels of IL-1 β , IL-6, and TNF- α in the serum ($P<0.01$), and the DIC withdrawal group showcased lowered levels of IL-1 β , IL-6, and TNF- α in the serum ($P<0.01$). The levels of IgA, IgG, and IgM in the spleen of rats in the DIC group were decreased ($P<0.01$), while those in the DIC withdrawal group were recovered ($P<0.05$, $P<0.01$). Untargeted metabolomics of the serum and spleen screened out 14 common differential metabolites and 14 common metabolic pathways. The Spearman correlation analysis between differential metabolites and inflammatory factors identified PC (32:0), LysoPC (20:4/0:0), LysoPC (P-18:0/0:0), taurochenodeoxycholic acid, taurocholic acid, LysoPC [20:5(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)/0:0], chenodeoxycholic acid, arachidonic acid, LysoPC (18:0/0:0), LysoPC (15:0/0:0), LysoPC (16:0/0:0), and LysoPC (17:0/0:0) as the biomarkers of immunotoxicity induced by DIC in SD rats. In the process of immunotoxicity caused by DIC, lipid metabolism disorders such as glycerophospholipid metabolism, primary bile acid metabolism, and arachidonic acid metabolism were enriched, which was consistent with the DIC-induced inflammatory factors and pathological characteristics of the spleen. Compared with the blank group, the DIC group exhibited up-regulated mRNA levels of IL-1 β , TNF- α , LPCAT2, and FXR ($P<0.01$), and the up-regulation was decreased in the withdrawal group ($P<0.01$). **Conclusion:** DIC can lead to immune and inflammatory disorders. DIC withdrawal can regulate the expression of biomarkers related to serum and spleen metabolites, regulate the inflammatory metabolic pathway, reduce the inflammation level, and alleviate the metabolic disorders, thus attenuating the potential toxicity induced by DIC.

[Keywords] dictamnine; immunization; inflammation; spleen; untargeted metabolomics

白鲜皮 *Dictamnus dasycarpus* 作为皮肤科常用药物,临床多用于治疗风湿病、黄疸和多种皮肤疾病。近年来,关于白鲜皮的肝损伤问题频繁被报道,其有效成分白鲜碱(DIC)同时也是白鲜皮引起肝损伤的损伤成分。目前,多个研究团队及本课题组均证实了DIC致肝损伤的客观性^[1-2]。此外,也有报道称DIC致使免疫系统损伤。有研究表明通过分离并培养小鼠原代脾淋巴细胞,发现 $150 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ DIC可以显著抑制细胞活力、增加细胞LDH释放率,低浓度(50 、 $100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)DIC可以显著增加细胞中剪切的胱天蛋白酶-3(cleaved Caspase-3)蛋白的表达;同时还发现,DIC可以引起脾淋巴细胞的凋亡和坏死,而细胞凋亡与坏死均可引起DNA规则和不规则地断裂,导致细胞活力下降,细胞DNA拖尾区域比例显著升高^[3]。然而,目前对DIC致免疫系统损伤研究的潜在机制尚未完全阐明,由于在正常情况下,免疫系统通过识别和清除病原体、损伤细胞及维持组织稳态来保护机体。当免疫反应失控时,免疫细胞及其分泌的炎症介质甚至可能对特定器官造成损害。进而揭示DIC对免疫系统损伤的潜在作用机制,有助于提高对DIC风险防控的把握。因此,探寻作用靶点并研究其机制,为在临床安全使用DIC并预防其产生的潜

在损伤提供一定的实验依据。

脾脏作为人体质量要的免疫和代谢器官,不仅参与血液过滤、免疫调节,还在外源性损伤成分的代谢和解毒过程中发挥重要作用。代谢组学作为毒理学研究的关键技术,不仅可以研究全身代谢网络的变化,还可以聚焦于特定靶器官的代谢变化。因此,本研究通过结合代谢组学分析血清、脾脏中的潜在损伤差异代谢物,并设置停药组对比潜在生物标志物的动态变化,探讨其免疫损伤相关的代谢通路及停药恢复期损伤作用的可逆性机制代谢通路的恢复规律。进一步阐述恢复期残留损伤或者“减毒”的发生,为白鲜皮及其有效成分DIC用药安全及损伤早期预警提供重要参考。

1 材料

1.1 动物 SPF级SD雄性大鼠24只,体质量(200 ± 20)g,辽宁长生生物技术股份有限公司购买,实验动物生产合格证号SCXK(辽)2020-0001。实验前大鼠饲养于黑龙江中医药大学中医药研究院SPF级动物室[温度(22 ± 2) $^{\circ}\text{C}$,湿度(50 ± 10)%,12 h/12 h光/暗周期]中7 d,以适应环境。本实验获得黑龙江中医药大学实验动物伦理委员会批准(伦理审查批准号2023122925)。

1.2 药物及试剂 DIC(纯度HPLC $\geq 99\%$,上海融

禾,批号 TSW035);戊巴比妥钠(天津市大茂化学试剂厂,批号 20190112);苏木素-伊红(HE)试剂(武汉赛维尔生物科技有限公司,批号 G1076);甲醇(北京迪科马科技有限公司,批号 W-50102);白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 G(IgG)、免疫球蛋白 M(IgM)试剂盒(江苏晶美生物科技有限公司,批号分别为 JM-01453R1、JM-01597R1、JM-01587R1、JM-01469R1、JM-01471R1、JM-01472R1);实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)试剂盒(日本 TaKaRa 公司,批号 AL51019A);FastPfu Polymerase(北京全式金生物技术有限公司,批号 AS221-02)。

1.3 仪器 ACQUITY 型超高效液相色谱与四极杆-飞行时间质谱技术(UPLC-Q-TOF-MS)质谱仪(美国 Waters 公司);TGL16E 型高速冷冻离心机(长沙英泰仪器有限公司);KZ-III-FP 型低温研磨仪(武汉赛维尔生物科技有限公司);M200Pro 型酶标仪、907 型低温保存箱(美国赛默飞世尔科技有限公司);Nikon Eclipse E100 型正置光学显微镜(日本尼康公司);T100 Thermal Cycler 型 Real-time PCR 仪(美国 Bio-Rad 公司);Mettler-Toledo AG135 型电子天平(中国天马股份有限有限责任公司)。

2 方法

2.1 动物分组与给药 实验开始前,适应性喂养 7 d,排除外界干扰,将 SD 大鼠按质量随机分成 2 组,空白组 8 只、DIC 给药组 16 只。DIC 给药组将对应药物通过灌胃法给予,根据文献基础^[4],每只大鼠按照 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的剂量,给药体积 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$,每天 1 次,持续 7 d;停药组为 DIC 给药组持续给药 7 d 后余 8 只观察,停药后灌胃等量生理盐水,持续停药 7 d;空白组不做处理,灌胃等量生理盐水。

2.2 生物样本采集及预处理 给药第 7 天,空白组、DIC 给药组大鼠禁食不禁水,停药组停药 7 d 后禁食不禁水,采用 3% 戊巴比妥钠($40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)腹腔注射麻醉大鼠,经腹主动脉采集血液,于 $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 、 $3\ 500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min(离心半径 10 cm,下同),取上清。分别取大鼠的脾脏与胸腺组织,用生理盐水清洗、称质量,一部分用 4% 多聚甲醛固定,其余部分液氮迅速冻结再保存于 $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 。所有样品分析前均置于 $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 环境中保存以备后续使用。

2.3 脏器系数测定 吸干胸腺、脾脏组织表面血液,称其质量并计算出各组大鼠胸腺、脾脏脏器系数:脏器系数=脏器质量/体质量 $\times 100\%$ 。

2.4 HE 染色法观察大鼠脾脏组织 取备用用于固定在 4% 多聚甲醛溶液的脾脏组织,依次经过修剪、脱水处理和石蜡包埋。随后将包埋好的组织切成厚度为 $5 \text{ }\mu\text{m}$ 的切片,并进行 HE 染色,借助光学显微镜对各组大鼠脾脏组织的形态学特征进行详细观察。

2.5 酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测 IL-1、IL-6、TNF- α 、IgA、IgG、IgM 水平 取备用血清,采用 ELISA 按试剂盒说明书检测 IL-1、IL-6、TNF- α 水平。在室温下解冻并切取大鼠脾脏组织 200 mg,按 1:9 的比例加入预冷生理盐水,在冷冻研磨机研磨,于 $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 、 $3\ 500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min,取上清备用,根据试剂盒的说明书检测脾脏组织匀浆上清液中 IgA、IgG、IgM 水平。

2.6 代谢组学检测及分析

2.6.1 生物样品的制备 取大鼠血清 $100 \text{ }\mu\text{L}$,加入 3 倍量甲醇-乙腈溶液(2:1),涡旋混合后冰水中超声处理 10 min,放入 $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱中 30 min 后取出室温解冻,经 $13\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 、 $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 离心 10 min,取上清液,过滤 $0.22 \text{ }\mu\text{m}$ 滤膜后进行代谢组学分析。精密称取大鼠各组脾脏组织 100 mg,并加入生理盐水 $900 \text{ }\mu\text{L}$,研磨制成匀浆液, $13\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 、 $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 离心 10 min,取上层液,取上清液 $100 \text{ }\mu\text{L}$,加入 3 倍量甲醇-乙腈溶液(2:1),涡旋混合后冰水中超声处理 10 min,放入 $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱中 30 min 后取出室温解冻,经 $13\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 、 $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 离心 10 min,取上清液, $0.22 \text{ }\mu\text{m}$ 滤膜过滤后进行代谢组学分析。

2.6.2 色谱条件 ACQUITY UPLC BEH C_{18} 色谱柱($2.1 \text{ mm} \times 100 \text{ mm}$, $1.7 \text{ }\mu\text{m}$),流动相为含 0.05% 甲酸的乙腈溶液(A)和含 0.05% 甲酸的水溶液(B),梯度洗脱(0~8 min, 98%~60%B; 8~10 min, 60%~2%B; 10~13 min, 2%~0%B; 13~14 min, 0%~98%B; 14~17 min, 98%B),流速 $0.40 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,进样量 $2 \text{ }\mu\text{L}$,柱温 $40 \text{ }^\circ\text{C}$,样品仓温度 $5 \text{ }^\circ\text{C}$ 。

2.6.3 质谱条件 采用电喷雾离子源(ESI),分别在正、负离子模式下检测,脱溶剂气温度 $500 \text{ }^\circ\text{C}$,脱溶剂气流速 $1\ 000 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$,锥孔反吹气流量 $50 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$,离子源温度 $120 \text{ }^\circ\text{C}$,正离子毛细管喷雾电压 2 kV ,样品锥孔电压 60 V ,负离子毛细管喷雾电压 1.5 kV ,样品锥孔电压 70 V ,碰撞能 $15 \sim 145 \text{ V}$,质量扫描范围 $m/z\ 100 \sim 1\ 500$ 。

2.6.4 数据分析 利用 UPLC-Q-TOF-MS 处理得到的原始数据经过对齐后,依次开展基线过滤与校准、峰提取与校准、峰匹配、降噪及数据归一化等一

系列预处理操作。结合 Progenesis QI3.0 软件和 EZInfo 2.0 软件 (MarkerLynx 1.4 工作站软件) 进行代谢数据分析。采用无监督主成分分析 (PCA), 以及偏最小二乘法-判别分析 (PLS-DA), 以变量重要性投影 (VIP) 值 >1 且 $P < 0.05$ 作为筛选标准, 寻找潜在的生物标志物, 结合人类代谢数据库 (HMDB, <https://hmdb.ca/>)、京都基因与基因组百科全书 (KEGG, <https://www.kegg.jp/>)、和 Metabo Analyst 6.0 (<http://www.MetaboAnalyst.ca/>) 等数据库对代谢通路进行富集分析, 并利用微生信 (<https://www.bioinformatics.com.cn/>) 对结果进行可视化分析。根据这些关键代谢通路中所涉及的差异代谢物, 筛选出给药后影响的大鼠血清、脾脏组织样本中的关键生物标志物, 并对其质谱峰面积 (相对含量) 进行统计分析及潜在差异代谢物的相关性分析。

2.7 Real-time PCR 检测大鼠 IL-1 β 、TNF- α 、溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 2 (LPCAT2)、和法尼酯 X 受体 (FXR) mRNA 表达 取血清样本 4 μ L, 用 PBS 稀释至 20 μ L, 将稀释后的血清样本加热至 95 $^{\circ}$ C, 持续 3 min, 然后迅速在冰上冷却 3~5 min, 血清样本采用 TRIzol 法提取总 RNA, 将总 RNA 反转录为 cDNA, 使用 ROX Reference Dye II 配制 PCR 反应体系并用单色实时 PCR 检测系统进行 PCR 定量实时检测。扩增反应条件: 95 $^{\circ}$ C 预变性 30 s, 95 $^{\circ}$ C 变性 5 s, 60 $^{\circ}$ C 退火 31 s, 重复 40 个循环, 95 $^{\circ}$ C 扩增 15 s。选用甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH) 为内源性对照物, 采用 2^{- $\Delta\Delta$ C_t} 法进行分析, 计算 mRNA 的相对表达量。PCR 引物由宝士德公司设计合成, 引物序列见表 1。

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequences

引物	序列(5'-3')	长度/bp
IL-1 β	上游 CCTATGCTTGGCCCGTGGAG	103
	下游 CACACACTAGCAGGTCGTCA	
TNF- α	上游 CCTATGCTTGGCCCGTGGAG	133
	下游 CACACACTAGCAGGTCGTCA	
LPCAT2	上游 ACAAGTCCCTCTGATTGGCA	136
	下游 TCCTCCTGATGTTGTTTCGCT	
FXR	上游 TCGTTCGGCGGAGATTTTCA	170
	下游 CTGTGAGCAGAGCGTACTCC	
GAPDH	上游 CAACTCCCTCAAGATTGTCAGCAA	142
	下游 GGCATGGACTGTGGTCATGA	

2.8 统计学分析 应用 SPSS 26.0 软件进行统计分析, 实验结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较符合正态分布且方差齐, 使用单因素方差分析 (ANOVA), 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 DIC 对大鼠脏器系数影响 与空白组比较, DIC 给药组大鼠脾脏、胸腺脏器系数明显降低 ($P < 0.05, P < 0.01$); 与空白组比较, 停药组脾脏脏器系数有所回调 ($P < 0.01$)。见表 2。

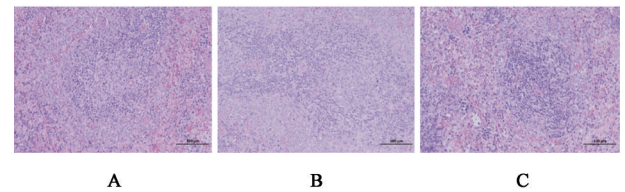
表 2 DIC 对各组大鼠体质量、脏器系数的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 2 Effect of DIC on body weight and organ coefficients in rats ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	体质量/g	脾脏系数/%	胸腺系数/%
空白组		247.50 \pm 10.21	0.19 \pm 0.01	0.12 \pm 0.02
DIC 组	10	238.30 \pm 10.08	0.15 \pm 0.02 ²⁾	0.10 \pm 0.02 ¹⁾
停药组		244.24 \pm 9.93	0.17 \pm 0.01 ²⁾	0.11 \pm 0.02

注: 与空白组比较 ¹⁾ $P < 0.05, ^{2)}$ $P < 0.01$ (表 3 和表 6 同)

3.2 DIC 对大鼠脾脏组织病理形态的影响 各组大鼠脾脏 HE 染色切片显示, 空白组大鼠脾脏组织结构清晰完整, 细胞形态正常, 排列有序; DIC 给药组大鼠脾脏结构紊乱, 白髓结构遭到破坏, 可见少量白髓粘连, 形状不规则, 部分白髓细胞坏死, 白髓淋巴小结与中央动脉周围淋巴鞘内细胞数量明显减少。停药 7 d 干预后, 脾脏组织较 DIC 给药组结构正常, 细胞排列规律, 病变状况减轻, 白髓淋巴小结与中央动脉周围细胞数量轻度减少, 可见停药 7 d 后有效改善 DIC 诱导的脾脏损伤。见图 1。



注: A. 空白组; B. DIC 组; C. 停药组

图 1 DIC 对大鼠脾脏损伤的影响 (HE, $\times 100$)

Fig. 1 Effect of DIC on spleen injury in rats (HE, $\times 100$)

3.3 DIC 对大鼠血清和脾脏组织中炎症因子的影响 与空白组比较, DIC 给药组大鼠血清中的 IL-1、IL-6 和 TNF- α 水平显著上升 ($P < 0.01$)。与 DIC 给药组比较, 停药组大鼠血清中的 IL-1、IL-6 和 TNF- α 水平有所回调 ($P < 0.01$)。与空白组比较, DIC 给药组大鼠脾脏内的 IgA、IgG、IgM 水平均显著降低 ($P < 0.01$); 与空白组比较, 停药组大鼠脾脏中 IgA、IgG、IgM 有所回调 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 3。

表3 DIC对大鼠血清中IL-1、IL-6、TNF- α 、IgA、IgG、IgM指标的影响 ($\bar{x}\pm s, n=8$)

Table 3 Effect of DIC on serum IL-1, IL-6, TNF- α , IgA, IgG and IgM levels in rats ($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	IL-1/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	IL-6/ng·L ⁻¹	TNF- α / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	IgA/mg·L ⁻¹	IgG/mg·L ⁻¹	IgM/mg·L ⁻¹
空白组		12.65±0.18	49.69±5.36	33.67±5.83	6.99±0.51	77.62±8.08	44.68±0.21
DIC组	10	73.76±7.33 ²⁾	153.63±14.37 ²⁾	170.65±16.97 ²⁾	4.27±0.17 ²⁾	29.64±8.40 ³⁾	23.20±0.51 ²⁾
停药组		46.43±2.86 ²⁾	105.16±14.00 ²⁾	106.87±15.10 ²⁾	4.75±0.15 ²⁾	43.37±6.61 ²⁾	32.95±2.00 ¹⁾

3.4 大鼠代谢组学分析

3.4.1 代谢轮廓分析 无监督的PCA得分图显示空白组和DIC给药组样本之间明显聚为两类,说明大鼠血清、脾脏组织代谢已发生明显变化,该研究结果与炎症因子指标、病理切片特征呈现相似趋势。从3组PCA和PLS-DA图中可以看出,空白组和DIC给药组大鼠有明显分离,停药组样本点的位置相较于DIC给药组更接近空白组,说明不同组别样本的代谢物组成具有显著差异,停药干预对于由DIC损伤成分所引发的代谢紊乱具有一定程度的修复和调节作用,能够有效地促使代谢状态向正常水平回调。为验证PLS-DA的稳定性和预测能力的可靠性,通过200次置换检验对PLS-DA数据进行评估。 R^2 与 Q^2 从左到右低于最右原值, Q^2 与Y轴在负半轴相交,表明无过度拟合现象,具有很好的可预测性和拟合度,能够准确地描述数据。为了进一步筛选各组之间的潜在损伤差异生物标志物,基于PLS-DA模型寻找内源性物质的差异,并绘制了正、负模式下的VIP-Plot图。见增强出版附加材料。

3.4.2 差异代谢物的筛选 在PLS-DA基础上进一步以VIP>1和P<0.05且FC>1.2为条件进行筛选,大鼠血清中筛选出32个内源性差异代谢物,上调的代谢物19个,下调的代谢物13个;大鼠脾脏中筛选出38个内源性差异代谢物,上调的代谢物18个,下调

的代谢物20个;停药后潜在损伤内源性代谢物均表现出了纠正异常表达的趋势,见增强出版附加材料。对差异代谢物进行聚类热图分析,3组组内聚类良好,组间分离明显。

3.4.3 代谢通路分析 将大鼠血清、脾脏中筛选出差异代谢物离子信息导入Metabo Analyst 6.0的Pathway Analysis模块进行拓扑分析,将代谢通路的Impact value阈值设定为0.10,筛选的代谢通路作为关键通路。见增强出版附加材料,血清中潜在生物标志物的相关代谢通路主要涉及甘油磷脂代谢、花生四烯酸代谢、乙醚脂质代谢、糖基磷脂酰肌醇(GPI)锚定生物合成、初级胆汁酸代谢及视黄醇代谢;脾脏中潜在生物标志物的相关代谢通路主要涉及苯丙氨酸代谢、鞘脂代谢、甘油磷脂代谢、烟酰胺和烟酰胺代谢和嘌呤代谢。对上述各组别的差异代谢物和代谢通路进行整理得到代谢差异的韦恩图,见增强出版附加材料。上述代谢通路可能阐述DIC致免疫炎症紊乱及停药恢复后对潜在内源性代谢物纠正异常表达的作用机制提供依据,相关代谢物对大鼠机体的影响,见增强出版附加材料。

3.5 DIC对大鼠mRNA表达水平的影响 与空白组比较,DIC给药组IL-1 β 、TNF- α 、LPCAT2和FXR水平显著上升(P<0.01),停药组有所回调(P<0.01)。见表6。

表6 DIC对大鼠IL-1 β 、TNF- α 、LPCAT2和FXR mRNA表达水平的影响 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 6 Effect of DIC on mRNA expression levels of IL-1 β , TNF- α , LPCAT2 and FXR in rats ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	IL-1 β	TNF- α	LPCAT2	FXR
空白组		1.02±0.12	1.02±0.09	0.99±0.03	1.01±0.05
DIC组	10	4.23±0.36 ²⁾	5.09±0.37 ²⁾	5.89±0.23 ²⁾	6.33±0.28 ²⁾
停药组		2.15±0.18 ²⁾	3.09±0.17 ²⁾	3.08±0.52 ²⁾	2.94±0.11 ²⁾

3.6 相关性分析 将血清、脾脏中获得的关键通路的35个潜在免疫损伤差异代谢物与炎症因子水平进行Spearman's相关性分析,见增强出版附加材料。在血清差异代谢物中,其中PC[15:0/18:2(9Z,12Z)]与LysoPC[24:1(15Z)/0:0]、PC[16:0/20:5(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)]与PC[15:0/18:2(9Z,12Z)]、9,13-顺式-维甲酸与PC[20:4(5Z,8Z,11Z,

14Z)/16:0]、鹅去氧胆酸与LysoPC(20:4/0:0)、牛磺鹅去氧胆酸与LysoPC(20:4/0:0)、牛磺胆酸与鹅去氧胆酸、牛磺鹅去氧胆酸与花生四烯酸(AA)、PC[20:4(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)]与PC[16:0/20:5(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)]、LysoPC(20:4/0:0)与PC(32:0)相关性(r)最强,r>0.9。将血清中22个差异代谢物与血清异常表达的炎症因子指标IL-1、IL-6、

TNF- α 进行曼特检验。PC(32:0)、LysoPC(20:4/0:0)、LysoPC(P-18:0/0:0)、牛磺鹅去氧胆酸、LysoPC[20:5(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)/0:0]、牛磺胆酸、鹅去氧胆酸和花生四烯酸与IL-1、IL-6、TNF- α 强相关($P<0.01$ 且 $r\geq 0.4$),故上述代谢物是影响血清炎症指标异常表达的关键生物标志物。

在脾脏差异代谢物中,其中苯丙酮酸与3-脱氢鞘氨醇、苯乙胺;3-脱氢鞘氨醇与鞘氨醇、苯乙胺、黄嘌呤核苷;苯乙胺与鞘氨醇、黄嘌呤核苷;鞘氨醇与肌酐、黄嘌呤核苷;LysoPC(P-18:0/0:0)与LysoPC(18:0/0:0)、LysoPC(17:0/0:0),相关性最强, $r>0.9$ 。将血清中18个差异代谢物与脾脏异常表达的炎症因子指标IgA、IgG、IgM进行曼特检验, LysoPC(18:0/0:0)、PC(32:0)、LysoPC(15:0/0:0)、LysoPC(16:0/0:0)、LysoPC(20:4/0:0)、LysoPC(P-18:0/0:0)、LysoPC(17:0/0:0)与IgA、IgG、IgM强相关($P<0.01$ 且 $r\geq 0.4$),故上述代谢物是影响脾脏炎症指标异常表达的关键生物标志物。

最终得到PC(32:0)、LysoPC(20:4/0:0)、LysoPC(P-18:0/0:0)、花生四烯酸、LysoPC(18:0/0:0)、LysoPC(15:0/0:0)、LysoPC(16:0/0:0)和LysoPC(17:0/0:0)作牛磺鹅去氧胆酸、牛磺胆酸、LysoPC[20:5(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)/0:0]、鹅去氧胆酸为DIC诱导SD大鼠免疫损伤的生物标志物。

基于上述研究结果,在DIC造成免疫系统损伤过程中多富集于甘油磷酸酯代谢、初级胆汁酸代谢和花生四烯酸代谢等脂质代谢紊乱现象,其与DIC致免疫的炎症因子和脾脏的病理特征具有一致性,DIC免疫损伤机制与相关炎症脂质介质和脂质代谢异常的相关性值得进一步研究。为此,后续有必要针对免疫系统脂质成分开展靶向性脂质代谢组学研究,进一步明确DIC造成免疫损伤代谢异常变化及其潜在下游机制。

4 讨论

白鲜皮作为临床广泛应用的传统“无毒”中药,用于治疗湿疹、银屑病等慢性皮肤病,疗效显著^[5]。然而,随着对于白鲜皮的临床应用,白鲜皮的损伤作用也不能忽视,近年来白鲜皮及含白鲜皮中成药致药物性损伤的报道越来越多^[6]。白鲜皮中的有效成分既能发挥药理作用,又可导致药物性损伤。DIC是一种从白鲜皮中提取的咪唑啉类生物碱^[7],是白鲜皮的主要活性成分之一,但也因其潜在损伤而受到关注。目前,已有多数研究表明DIC可诱导肝损伤,严重阻碍其临床应用和发展,也有报

道称DIC致使免疫系统损伤,但对于DIC致免疫系统紊乱毒效机制尚未完全阐明,尤其是从作用靶点和内源性代谢物变化方面分析DIC作用的潜在机制。

本研究通过评价大鼠体质量、胸腺和脾脏质量/指数、病理情况及促炎因子,发现给予DIC可诱导SD大鼠免疫紊乱,且停药恢复后可抑制DIC所诱导的炎症因子浸润,激活DIC诱导的免疫球蛋白等细胞减少,说明停药干预具备抗炎效果,能够一定程度的缓解炎症反应,抑制其致炎损伤。血清和脾脏参与免疫调节、血液过滤和细胞代谢等多种生理功能。以非靶向血清、脾脏代谢组学为切入点,系统表征了DIC致血清、脾脏差异的代谢特征,进一步通过多元统计分析筛选并鉴定了潜在的差异代谢物,结合KEGG通路分析鉴定出在DIC导致的免疫系统损伤中使相关代谢通路的紊乱的差异代谢物。最后通过与炎症因子Spearman's相关性分析揭示由12个代谢物组成的DIC致免疫系统损伤的相关标志物。综上,DIC致免疫系统损伤代谢特征主要与甘油磷酸酯代谢、初级胆汁酸代谢和花生四烯酸代谢等脂质代谢通路紊乱有关。

课题组前期网络药理学预测结果^[8],提示白鲜皮可促进TNF- α 、IL-6、IL-1等炎症因子的表达,分子对接显示黄柏酮、DIC、栲酮3个白鲜皮的潜在损伤成分与蛋白激酶B1(Akt1)、IL-6、TNF- α 、肿瘤蛋白P53(TP53)、胱天蛋白酶(Caspase)-3、IL-1 β 靶点结合性、亲和力良好。作为炎症反应的初始触发因子,TNF- α 能够显著上调包括IL-1和IL-6在内的多种促炎介质的表达水平,进而引发机体产生级联性炎症反应。脾脏作为人体最大的外周淋巴组织,在免疫反应过程中发挥着至关重要的功能。在脾脏中可激活B细胞,促使其分化为浆细胞,进而合成和分泌IgA、IgG、IgM等抗体^[9]。正如预期结果,DIC可以升高大鼠血清中的IL-1、IL-6和TNF- α 水平显活性,降低脾脏中IgA、IgG和IgM活性,停药干预之后,TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等促炎细胞因子的分泌水平显著降低,IgA、IgG、IgM等机体自身的免疫球蛋白有所回升,从而改善DIC所诱导的免疫损伤影响。

甘油磷酸酯代谢和初级胆汁酸代谢的影响值较高且对应代谢物与炎症指标呈正相关。甘油磷脂构成生物膜及膜表面活性等物质的合成,主要包括PC、PE及LysoPC等。PE是一种丰富的膜磷脂,是PC的重要前体,PE主要通过CDP-乙醇胺Kennedy途径合成,磷酸胞苷转移酶2(PCYT2)是

PE从头合成的主要调节酶。PE可以通过PEMN-甲基转移酶(PEMT)转化为PC,PE的减少可能会增加促炎基因的表达并增强线粒体功能障碍,从而促进炎症反应和氧化应激^[10-12]。PC被磷脂酶A2(PLA2)转化为LysoPC, LysoPC通过激活离子通道、诱导细胞凋亡和增加氧化应激诱发炎症来发挥其生物学功能,可以激活多种免疫细胞^[13-14]。PC(32:0)是磷脂酰胆碱,实验结果显示,DIC给药组PC水平较空白组下降,推测DIC可能通过促进细胞代谢活动导致膜磷脂消耗增加,其次,DIC可能加速了血液循环对PC的摄取利用。而停药后PC含量出现明显回升,推测PC水平的上调可能通过维持细胞膜稳定性来减轻DIC诱导的细胞损伤,进而发挥细胞保护作用。LysoPC是PC代谢中间产物,在给予DIC损伤成分时,膜磷脂水解破坏, LysoPC降低,ROS生成增加^[15]。因此,PC及其代谢产物LysoPC的代谢紊乱在炎症反应的起始和持续过程中发挥着关键的调控作用。在实验研究前期,甘油磷酸酯代谢在DIC大鼠血清中显著表达,而其代谢产物LysoPC(20:4/0:0)、LysoPC(P-18:0/0:0)、LysoPC[20:5(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)/0:0]、LysoPC(16:0/0:0)、PC(32:0)和LysoPC(17:0/0:0)含量均表现出明显异常,本实验结果发现大鼠脾脏中LysoPC(18:0/0:0)、LysoPC(15:0/0:0)也被检出有异常表达,进一步证实DIC导致PC、LysoPC含量异常表达,进一步引发细胞损伤甚至死亡,激活炎症信号通路,诱导炎症细胞增殖,最终导致脂质代谢紊乱,诱导免疫损伤,甚至造成脾脏组织损伤程度更加严重。

初级胆汁酸生物合成通路,与其主要相关的3个成分为牛磺酸(TCA)、牛磺鹅去氧胆酸(TCDCA)和鹅去氧胆酸(CDCA),TCDCA可通过激活TGR5/糖皮质激素受体(GR)相关通路,降低促炎因子(如IL-6、TNF- α)的表达,同时增加抗炎因子的表达,从而发挥抗炎作用^[16]。有研究报道,TCA能够抑制TNF- α 、IL-1 β 、IL-18等炎症因子表达^[17]。此外,TCA和CDCA的代谢紊乱可能导致其在细胞内积累,进一步诱导ROS的产生,损伤细胞膜和细胞器。结合本实验结果,DIC通过干扰胆汁酸代谢,诱导炎症表达、氧化应激和细胞凋亡,停药后体内血清中三者含量减少,减轻炎症反应。

花生四烯酸(AA)是一种重要的人体必需的脂肪酸,在维持机体内正常细胞结构与功能中具有重要作用,其作为磷脂结合的结构脂类,存在于多种组织器官中,目前关于AA的临床研究主要集中在

生长发育、抗癌及炎症反应等方面^[18]。AA作为炎症介质(类十二烷酸)的重要前体^[19],可以调节炎症和免疫反应^[20-21],与Toll样受体4(TLR4)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等炎症通路相关^[22]。对差异代谢物进行通路分析,发现AA代谢在DIC大鼠血清中异常表达,其代谢产物AA含量明显异常,DIC停药恢复后AA水平得到回调,表明停药缓解DIC致免疫损伤进程的机制可能与调节AA代谢有关,进而抑制炎症。

LPCAT基因家族通过将LysoPC重新酰基化为PC,在调节LysoPC代谢中起关键作用。LPCAT则通过将其重新酰基化为PC来减少LysoPC的积累。这种代谢平衡的破坏可能导致LysoPC在循环中的积累,进而引发免疫损伤^[23]。LPCAT2可能被激活以参与细胞的应激反应或炎症反应,从而导致其表达水平上升^[24]。结合本研究PCR结果显示,DIC给药组IL-1 β 、TNF- α 和LPCAT2水平显著上升。FXR是胆汁酸的主要调节受体,通过负反馈机制调控胆汁酸的合成和代谢。DIC可能导致胆汁酸代谢紊乱,从而激活FXR,FXR被激活后,会通过上调胆汁酸转运蛋白的表达,促进胆汁酸的排出^[25]。而本研究发现,DIC组血清中的牛磺鹅去氧胆酸、牛磺胆酸、和鹅去氧胆酸含量显著增加,这种变化可能通过激活FXR来调节胆汁酸的代谢。

脂质代谢紊乱已被报道为致免疫损伤的潜在生物标志物。如LysoPC类具有免疫调节功能的脂质分子和AA促炎脂质介质的重要前体的大量释放会引发脓毒症过度炎症反应,造成器官功能障碍及死亡^[26]。脂类代谢紊乱也进而造成肾损伤,本课题组前期发现,白鲜皮肾脏代谢组学研究显示脂类代谢紊乱(如AA水平上升)可导致肾脏炎症反应发生^[27]。虽然本研究为阐明DIC致免疫损伤的作用机制提供了新的依据,但实验周期较短可能影响研究结论全面性和准确性的因素,且在毒理学研究中,量-时-毒关系是揭示化合物对生物体损伤特征影响的重要依据。为此,后续可能针对结合量-时动态分析,延长给药时间及停药时间,以便长期损伤检测,结合代谢组学及后期验证进一步揭示损伤作用的累积效应、早期生物标志物及潜在的损伤可逆转机制。此外,进行免疫系统脂质成分开展靶标性脂质代谢组学研究,进一步明确DIC造成免疫损伤代谢异常变化及其潜在下游机制。

综上所述,本研究首次通过血液、脾脏代谢组学揭示DIC诱导免疫功能紊乱的机体代谢特征,以

及借助停药恢复期缓解炎症水平,为中药中活性成分临床安全使用提供了新切入点,有利于药物早期损伤的连续监测和预警。

[利益冲突] 刘树民为本刊编委,未参与本文的审校环节,本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 涂灿,郭兆娟,蒋冰倩,等. 基于非靶向代谢组学的白鲜碱致肝损伤性别差异研究[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(12): 3317-3326.
TU C, GUO Z J, JIANG B Q, et al. Difference in liver injury induced by dictamnine between males and females: Based on untargeted metabolomics [J]. Chin J Tradit Chin Med, 2023, 48(12):3317-3326.
- [2] 刘苏杰,阮佳鑫,王晨,等. 基于“肠道菌群-胆汁酸”轴探讨白鲜碱介导肝损伤的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20250705.
LIU S J, RUAN J X, WANG C, et al. Exploring mechanism of action of dictamnine mediated liver injury based on "gut microbiota bile acid" axis [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20250705.
- [3] 丛欢,杨莹,包亚男,等. 白鲜碱对小鼠脾淋巴细胞活力的体外抑制作用及机制研究[J]. 中国药房, 2019, 30(21):2963-2967.
CONG H, YANG Y, BAO Y N, et al. Study on the viability inhibitory effects and mechanism of dictamnine on mice spleen lymphocyte *in vitro* [J]. China Pharm, 2019, 30(21): 2963-2967.
- [4] TU C, XU Z, TIAN L, et al. Multi-omics integration to reveal the mechanism of hepatotoxicity induced by dictamnine [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 700120.
- [5] LV M, XU P, TIAN Y, et al. Medicinal uses, phytochemistry and pharmacology of the genus *Dictamnus* (Rutaceae) [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 171: 247-263.
- [6] 贾旭晨,许妍妍,李遇伯. 复方青黛制剂及单味药的毒性研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(24): 8282-8289.
JIA X C, XU Y Y, LI Y B. Research progress on toxicity of compound Qingdai preparation and single drug [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(24): 8282-8289.
- [7] 李艳园,彭如习,陈桦,等. HPLC法测定白鲜皮中白鲜碱的含量[J]. 中药材, 2006, 8: 802-803.
LI Y Y, PENG R X, CHEN H, et al. HPLC quantification of dictamnine in *Dictamnus* Cortex [J]. J Chin Med Mater, 2006, 8: 802-803.
- [8] 胡文凯,徐晓敏,蒋鑫,等. 基于网络药理学和体内实验探究白鲜皮致急性肝损伤的机制[J]. 中国药师, 2024, 27(7): 1089-1098.
HU W K, XU X M, JIANG X, et al. Exploring the mechanism of acute liver injury induced by Cortex *Dictamnus* based on network pharmacology and *in vivo* experiments [J]. China Pharmacist, 2024, 27(7): 1089-1098.
- [9] PASRICHA C, BANSAL N, KAUR R, et al. Immunoglobulins: Mechanistic approaches in moderation of various inflammatory and anti-inflammatory pathways [J]. Curr Pharm Biotechnol, 2024, doi: 10.2174/0113892010310906240725072426.
- [10] CALZADA E, ONGUKA O, CLAYPOOL S M. Phosphatidylethanolamine metabolism in health and disease [J]. Int Rev Cell Mol Biol, 2016, 321: 29-88.
- [11] ECKER J, LIEBISCH G. Application of stable isotopes to investigate the metabolism of fatty acids, glycerophospholipid and sphingolipid species [J]. Prog Lipid Res, 2014, 54: 14-31.
- [12] 迪丽索耶尔·亚勒坤木,付佳琪,于栋华,等. 灵芝多糖对辐射损伤小鼠影响的胸腺代谢组学分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(3): 102-109.
DI LISOYER·Y L K M, FU J Q, YU D H, et al. Thymic metabolomics for effect of ganoderma polysaccharides on radiation-injured mice [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2020, 26(3): 102-109.
- [13] GAUSTER M, RECHBERGER G, SOVIC A, et al. Endothelial lipase releases saturated and unsaturated fatty acids of high density lipoprotein phosphatidylcholine [J]. J Lipid Res, 2005, 46(7): 1517-1525.
- [14] DULLAART R P, GANSEVOORT R T, DIKKESCHEI B D, et al. Role of elevated lecithin: Cholesterol acyltransferase and cholesteryl ester transfer protein activities in abnormal lipoproteins from proteinuric patients [J]. Kidney Int, 1993, 44(1): 91-97.
- [15] CATALA A. Lipid peroxidation of membrane phospholipids generates hydroxy-alkenals and oxidized phospholipids active in physiological and/or pathological conditions [J]. Chem Phys Lipids, 2009, 157(1): 1-11.
- [16] 蒙红,张海波,幸清风,等. 牛磺鹅去氧胆酸对动物免疫的调控作用及其营养调控研究进展[J]. 中国畜牧杂志, 2023, 59(4): 50-56.
MENG H, ZHANG H B, XING Q F, et al. Research progress on the regulation of taurine chenodeoxycholic acid on animal immunity and its nutritional regulation [J]. Chin J Anim Sci, 2023, 59(4): 50-56.
- [17] 赵晓艳,杜彦廷,段佳慧,等. 牛磺酸对高尿酸血症大鼠抗氧化指标和炎症因子的影响[J]. 动物医学进展, 2018, 39(6): 51-54.
ZHAO X Y, DU Y T, DUAN J H, et al. Effects of taurine on anti-oxidative indexes and inflammatory cytokines in hyperuricemic rats [J]. Prog Vet Med, 2018, 39(6): 51-54.
- [18] MARTIN S A, BRASH A R, MURPHY R C. The discovery and early structural studies of arachidonic acid [J]. J Lipid Res, 2016, 57(7): 1126-1132.
- [19] LATTKA E, RZEHAK P, SZABÓ É, et al. Genetic variants in the FADS gene cluster are associated with arachidonic acid concentrations of human breast milk at 1.5 and 6 mo postpartum and influence the course of milk dodecanoic, tetracosenoic, and trans-9-octadecenoic acid concentrations

- over the duration of lactation [J]. *Am J Clin Nutr*, 2011, 93(2):382-391.
- [20] SONNWEBER T, PIZZINI A, NAIRZ M, et al. Arachidonic acid metabolites in cardiovascular and metabolic diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11):3285.
- [21] XU M, WANG X, LI Y, et al. Arachidonic acid metabolism controls macrophage alternative activation through regulating oxidative phosphorylation in PPAR γ dependent manner [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:618501.
- [22] LIU Z, QU M, YANG Q, et al. Lipoxin A4 ameliorates renal ischaemia-reperfusion-induced acute lung injury in rats [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2019, 46(1):65-74.
- [23] LAW S H, CHAN M L, MARATHE G K, et al. An updated review of lysophosphatidylcholine metabolism in human diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5):1149.
- [24] POLOAMINA V I, ALRAMMAH H, ABATE W, et al. Lysophosphatidylcholine acetyltransferase 2 (LPCAT2) influences the gene expression of the lipopolysaccharide receptor complex in infected RAW264.7 macrophages, depending on the *E. coli* lipopolysaccharide serotype [J]. *Biology (Basel)*, 2024, 13(5):314.
- [25] 刘毓,张聪聪,胡永红,等. 栀子苷对大鼠肝损伤及血清、肝脏、粪便中胆汁酸的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(11):63-75.
- LIU Y, ZHANG C C, HU Y H, et al. Effect of geniposide on liver injury and bile acid profile in serum, liver and excrement of rats [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2021, 27(11):63-75.
- [26] BARKER G, LEEUWENBURGH C, BRUSKO T, et al. Lipid and lipoprotein dysregulation in sepsis: Clinical and mechanistic insights into chronic critical illness [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(8):1693.
- [27] 闫嘉鹤,刘苏杰,王晓凡,等. 基于UPLC-Q-TOF-MS探讨白鲜皮药物性肝、肾损伤的机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20250704.
- YAN J H, LIU S J, WANG X, et al. Mechanism of pharmacological hepatic and renal injuries of Cortex Dictamni based on UPLC-Q-TOF-MS revealed [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20250704.

[责任编辑 周冰冰]