

· 药理 ·

## 应用 UPLC-MS/MS 探讨芫花酯甲对巨噬细胞 分泌花生四烯酸类水平的影响

闫文丽<sup>1</sup>, 马宏跃<sup>1,2\*</sup>, 吴德康<sup>1\*</sup>, 龚艳<sup>1</sup>, 王子月<sup>1</sup>, 陈艳琰<sup>1</sup>, 段金康<sup>1,2</sup>,  
周婧<sup>2</sup>, 王洪兰<sup>1</sup>, 张军峰<sup>1</sup>, 佟书娟<sup>1</sup>  
(1. 南京中医药大学药学院, 南京 210023;  
2. 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心, 南京 210023)

**[摘要]** 目的:研究细胞上清中6种炎症介质花生四烯酸(AA),白三烯B<sub>4</sub>(LTB<sub>4</sub>),前列腺素G<sub>2</sub>(PGG<sub>2</sub>),前列腺素F<sub>2α</sub>(PGF<sub>2α</sub>),15-脱氧-δ-12,14-PGJ<sub>2</sub>(15d-PGJ<sub>2</sub>),5,15-过氧化氢二十碳四烯酸(5,15-DiHETE)的变化,探讨芫花酯甲干预花生四烯酸代谢产生的致炎、诱导平滑肌收缩的作用机制。方法:选取RAW264.7作为体外实验模型,采用三重四级杆质谱,分析空白组及低、高质量浓度组芫花酯甲(0,1.62,6.48 mg·L<sup>-1</sup>)作用于RAW264.7细胞(5×10<sup>4</sup>个/mL)48 h后细胞上清中6种炎症相关介质的相对含量变化,以探讨芫花酯甲的致炎机制。结果:与空白组相比,AA,PGF<sub>2α</sub>,PGG<sub>2</sub>,5,15-DiHETE的相对含量显著升高(P<0.05);与空白组相比较,LTB<sub>4</sub>在高浓度芫花酯甲刺激时相对含量显著升高,但对于15d-PGJ<sub>2</sub>,高浓度的芫花酯甲刺激时相对含量呈现下降的趋势(P<0.01)。结论:芫花酯甲增加了巨噬细胞上清液中炎症相关介质AA,5,15-DiHETE及促炎介质LTB<sub>4</sub>,PGG<sub>2</sub>,PGF<sub>2α</sub>水平,减低了抗炎介质15d-PGJ<sub>2</sub>的水平,提示芫花酯甲通过影响促炎介质和抗炎介质的双重途径,发挥致炎和诱导平滑肌收缩作用。

**[关键词]** 芫花酯甲; RAW264.7; 炎症介质; 抗炎介质; 炎症机制

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)10-0094-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015100094

**Inflammation Effect of Yuanhuacine Induced on Macrophage by UPLC-MS/MS** YAN Wen-li<sup>1</sup>, MA Hong-yue<sup>1,2\*</sup>, WU De-kang<sup>1\*</sup>, GONG Yan<sup>1</sup>, WANG Zi-yue<sup>1</sup>, CHEN Yan-yan<sup>1</sup>, DUAN Jin-ao<sup>1,2</sup>, ZHOU Jing<sup>2</sup>, WANG Hong-lan<sup>1</sup>, ZHANG Jun-feng<sup>1</sup>, TONG Shu-juan<sup>1</sup> (1. Department of Pharmacy in Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 2. Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicine Resources Industrialization, Nanjing 210023, China)

**[Abstract]** **Objective:** Effects of yuanhuacine on inflammatory related factors has been studied in cell supernatants. **Method:** Yuanhuacine (0, 1.62, 6.48 mg·L<sup>-1</sup>) was acted on RAW264.7 cells for 48h, the levels of inflammation-related mediators like arachidonic acid (AA) prostaglandin G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>), prostaglandin F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>), leukotriene B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>), 15-deoxy-δ-12, 14-prostaglandin J<sub>2</sub> (15d-PGJ<sub>2</sub>), 5, 15-dihydroxyicosatetraenoic acid (5, 15-DiHETE) were determined by UPLC-MS/MS. **Result:** Compared with the control group, the relative contents of AA, PGF<sub>2α</sub>, PGG<sub>2</sub> and 5, 15 DiHETE were markedly increased, and the relative content of LTB<sub>4</sub> was also increased at the high dose of Yuanhuacine while the relative content of 15d-PGJ<sub>2</sub> was decreased. **Conclusion:** Yuanhuacine can play a role in regulating both the proinflammatory and anti-inflammatory pathways.

**[Key words]** yuanhuacine; RAW264.7; inflammatory mediators; anti-inflammatory mediators; inflammatory mechanisms

**[收稿日期]** 20141024(018)

**[基金项目]** 国家自然科学基金青年基金项目(81102762, 30901894, 81274199); 国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(2011CB505303); 国家科技支撑计划项目(20093237120013); 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心基金项目(ZDXM-1-14); 江苏省六大人才高峰C类项目(YY-015); 江苏高校优势学科建设工程项目(PAPD)

**[第一作者]** 闫文丽, 硕士生, 从事生药学研究, E-mail: yanwenli023@126.com

**[通讯作者]** \* 马宏跃, 副教授, 从事临床药理学研究, E-mail: hongyuema@126.com;

\* 吴德康, Tel: 025-85811511, E-mail: wudekang2008@126.com

芫花为中国特有的瑞香科植物,味苦、辛,性温,归属峻下逐水药,使“水肿”从二便排除。药理学研究证明其具有促炎,诱导子宫、肠道平滑肌收缩<sup>[1]</sup>,抗肿瘤<sup>[2-4]</sup>等的的作用。特别是促炎与诱导平滑肌收缩的药理作用与峻下逐水功效具有相关性。芫花酯甲是芫花中瑞香烷型二萜原酸酯类主要活性成分,笔者前期研究发现其对人肝细胞 L02 有细胞毒性作用,经细胞代谢组学<sup>[5-7]</sup>研究,发现芫花酯甲诱导肝损伤的分子机制与细胞内小分子内源性代谢物的变化有关,代谢物包括磷脂类和脂肪酸类等,主要涉及花生四烯酸类等相关通路<sup>[8]</sup>。花生四烯酸(AA)是一种重要的人体必须脂肪酸,是人体前列腺素合成的重要前体物质,花生四烯酸代谢通路参与急、慢性炎症、平滑肌收缩和肿瘤等许多生理、病理过程<sup>[9-12]</sup>。花生四烯酸代谢产生的 PG 类具有促炎、抗炎活性,不同类型的前列腺素具有不同的功能。综合文献资料可知,前列腺素 F2 $\alpha$ (PGF2 $\alpha$ )有强烈致炎作用,能促使子宫平滑肌收缩,子宫血流量减少,肌肉缺血,并可引起痛经。前列腺素 G<sub>2</sub>(PGG<sub>2</sub>)也同样具有显著的诱发炎症作用<sup>[13]</sup>。15-脱氧- $\delta$ -12,14-PGJ<sub>2</sub>(15d-PGJ<sub>2</sub>)具有抗炎作用,最近的研究表明,15d-PGJ<sub>2</sub>具有显著抑制前炎性细胞因子和趋化因子的作用,在急性痛、炎症性疼痛和神经病理性疼痛模型中具有显著的抗炎、镇痛作用<sup>[14]</sup>。白三烯 B<sub>4</sub>(LTB<sub>4</sub>)和 5,15-diHETE 是花生四烯酸经 5-LOX 途径生成的一类脂类介质,广泛参与生物体的病理生理过程,如炎症、哮喘等。本文采用三重四级杆串联质谱,通过单反应监测(MRM),体外检测芫花酯甲对巨噬细胞分泌花生四烯酸类炎症介质的影响,以期揭示芫花酯甲促炎、诱导平滑肌收缩的活性机制提供一定的实验依据。

## 1 材料

**1.1 仪器** SCIEX QTRAP® 5500 型系统 Analyst 工作站软件(美国 AB 公司),Shimadzu LC-20AD XR 型超高效液相色谱仪(日本岛津公司),MR23i 型低温超高速离心机(美国 Thermo 公司),Centri Vap 型离心浓缩仪(Labconco 公司),XW-80A 型漩涡混合仪(海门市其林贝尔仪器制造有限公司),FA 2004N 型分析天平(上海精密科学仪器有限公司),CKX31SF 型倒置显微镜(Olympus 公司),EPED 型超纯水系统(南京易普达易科技发展有限公司),SW-CJ-1F 型单人双面净化工作台(苏州净化有限公司)。

**1.2 试药和试剂** 芫花酯甲(由南京中医药大学

方剂研究重点实验室自制,按 HPLC 归一化法测得对照品纯度均 > 95%),DMEM 培养基(美国 Hyclone 公司,批号 08766),胎牛血清(杭州四季青,批号 111030),甲醇、乙腈、异丙醇(批号 AS1922,AS1122,PS2032;色谱纯,美国 TEDIA 试剂公司),甲酸(色谱纯,Sigma 公司,批号 F0507),正己烷、二甲基亚砜(批号 80068618,T20101119;分析纯,国药集团化学试剂有限公司),乙酸乙酯(批号 10041610435 分析纯,南京化学试剂有限公司),超纯水。

**1.3 细胞株和细胞培养** RAW264.7 细胞株(由南京中医药大学基础医学院提供)。细胞培养用含 10% (体积分数) 灭活标准胎牛血清,100 U·mL<sup>-1</sup> 青霉素,100 mg·L<sup>-1</sup> 链霉素的 DMEM 培养液,于 37 °C 5% CO<sub>2</sub> 饱和湿度的培养箱中培养,每 2~3 d 传代 1 次。实验用对数生长期细胞。

## 2 方法

**2.1 样品制备** RAW264.7 细胞接种于培养皿中,每个皿加入 1 mL 含有 3 × 10<sup>6</sup> 个细胞的培养液,37 °C,5% CO<sub>2</sub> 条件下培养。每组设 3 个复孔,24 h 后吸出培养液,PBS 轻洗 3 遍,每皿加入 1 mL 不同质量浓度的芫花酯甲,质量浓度分别为 0(对照组),1.62, 6.48 mg·L<sup>-1</sup> (n = 3)。孵育 48 h 后收集上清,1 000 r·min<sup>-1</sup>,离心 5 min,取上清,分别加入 10  $\mu$ L 10% BHT,20  $\mu$ L 1 mol·L<sup>-1</sup> 柠檬酸,涡旋 1 min,加入 4 倍量萃取液[己烷-乙酸乙酯(1:1)],涡旋,2 500 r·min<sup>-1</sup>,离心 10 min 离心,收集有机相,重复萃取 1 次,合并有机相。37 °C 离心浓缩后,用 300 mL buffer A[水-乙腈(1:9)]复溶,涡旋,低温高速离心,取上清 97.5  $\mu$ L,加入 2.5  $\mu$ L 2 mg·L<sup>-1</sup> 氯霉素(终质量浓度 50  $\mu$ g·L<sup>-1</sup>)作为内标进样。

**2.2 色谱-质谱条件** 超高效液相色谱柱[Synergi Fusion 反相 C<sub>18</sub> 柱(2.0 mm × 50 mm,2.5  $\mu$ m;美国 Phenomenex)],柱温 50 °C,流速 0.3 mL·min<sup>-1</sup>,进样量 5  $\mu$ L,流动相 A 水-乙腈-甲酸(70:30:0.02),流动相 B 乙腈-异丙醇(50:50),梯度洗脱程序:0~3 min,25% B;3~11 min,45% B;11~13 min,60% B;13~18 min,75% B;18~18.5 min,90% B;20~25 min,0% B;25~30 min,0% B。质谱参数 CUR = 10 psi,GS1 = 30 psi,GS2 = 30 psi,IS = -4 500 V,CAD = HIGH,TEMP = 525 °C,ihe = ON,CXP = -10 V,阴离子模式。质谱条件参数见表 1。

## 2.3 方法学考察

**2.3.1 线性关系及定量限考察** 精密吸取一定量的 PGF2 $\alpha$  母液 10 g·L<sup>-1</sup>,用甲醇依次稀释成 1 024,

表 1 质谱条件参数

Table 1 MS/MS parameters for determination of inflammatory mediators

物质名称	母离子 /m/z	子离子 /m/z	去簇电压 /V	碰撞能量 /eV
PGG <sub>2</sub>	367.212 6	113	-60	-30
PGF2 $\alpha$	353.233 3	193	-50	-30
15d-PGJ <sub>2</sub>	315.196 6	271	-50	-15
LTB <sub>4</sub>	335.222 8	151	-70	-22
5,15-DiHETE	335.222 2	255	-50	-30
AA	303.233	59	-60	-30

256,64,16,4,1  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  ( $n=6$ ), 往以上各浓度 PGF2 $\alpha$  中加入一定量的氯霉素, 使氯霉素的终浓度为 50  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ , 涡旋混匀, 13 000  $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ , 离心 10 min, 按 2.2 液质条件供 AB-5500 分析。以 PGF2 $\alpha$  的浓度( $X$ )为横坐标, PGF2 $\alpha$  与氯霉素峰面积之比( $Y$ )为纵坐标, 绘制标准曲线。

得回归方程  $Y=0.0307X+0.1536$ ,  $r=0.9999$ 。结果表明, PGF2 $\alpha$  在 1~1 024  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  线性关系良好, 定量下限(LLOQ)为 1  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

**2.3.2 精密度试验** 取对照品溶液, 按照 2.2 项下色谱质谱条件, 连续进样 6 次。根据 PGF2 $\alpha$  与氯霉素的峰面积比值计算, 结果显示 RSD 2.6%, 表明精密度良好。

**2.3.3 重复性试验** 平行制备 6 份供试样本, 按照 2.2 项下色谱质谱条件进行测定, 根据 PGF2 $\alpha$  与氯

霉素的峰面积比值计算, 结果显示 RSD 2.9%, 说明该方法的重复性符合要求。

**2.3.4 稳定性试验** 取新配置的供试品溶液, 按照 2.2 项下色谱质谱条件, 分别在 0, 2, 4, 8, 12, 24 h 进行测定, 根据 PGF2 $\alpha$  与氯霉素的峰面积比值计算, RSD 3.3%, 说明该溶液的稳定性符合要求。

**2.3.5 回收率** 取空白组细胞上清液, 向其中加入 2,64,1 024  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  的 PGF2 $\alpha$  各 150  $\mu\text{L}$  ( $n=6$ ), 依照 2.1 项进行处理, 样品加样回收率结果见表 2。

表 2 空白组样品加样回收率( $n=6$ )

Table 2 Recovery of control group ( $n=6$ )

加标质量浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	回收率/%	RSD/%
2	97.40	2.7
64	98.70	2.6
1 024	99.30	1.8

**2.4 数据分析与处理** 数据分析采用 Analyst 软件分析处理, 结果用  $\bar{x}\pm s$  表示。组间相关指标采用 Excel 进行  $t$  检验,  $P<0.05$  为有统计学意义。

**2.5 数据处理方法(内标法)** 样品相对含量 = 对照品峰面积  $\times$  对照品质量浓度 / 样品峰面积, 实验数据以  $\bar{x}\pm s$  表示。

### 3 结果

**3.1 6 种物质的提取离子流** AA, 15d-PGJ<sub>2</sub>, PGF2 $\alpha$ , PGG<sub>2</sub>, LTB<sub>4</sub>, 5,15-DiHETE 的离子流图如图 1 所示。

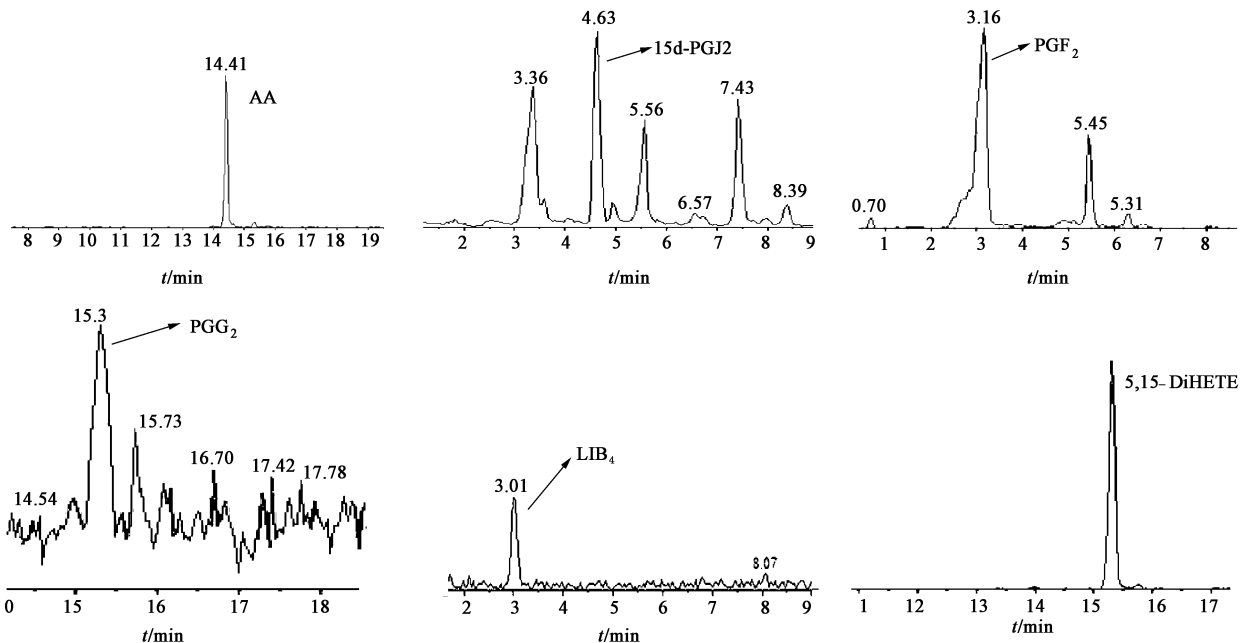


图 1 6 种物质的提取离子流

Fig.1 Extracted ion Chromatogram of six compounds

**3.2 巨噬细胞上清液中各炎症因子的相对含量变化** 与空白组相比较,对于  $\text{PGF2}\alpha$ ,  $\text{PGG}_2$ , 5, 15-DiHETE, 加入芫花酯甲质量浓度为  $1.62, 6.48 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ , 相对含量有明显的上升 ( $P < 0.01$ ); 对于 15d-PGJ2, 高剂量的芫花酯甲呈现了急剧下降的趋势

( $P < 0.01$ ); 对于  $\text{LTB}_4$ , 加入芫花酯甲质量浓度从  $1.62, 6.48 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  时, 相对含量有上升的趋势 ( $P < 0.05$ ); 对于 AA, 与空白组相比, 当加入芫花酯甲后, AA 的相对含量有明显的上升 ( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见表 3。

表 3 芫花酯甲对巨噬细胞上清液中炎症介质相对含量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 3 Relative content levels of inflammation mediators in macrophages supernatants caused by yuanhuaacine ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

组别	质量浓度 / $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	$\text{PGG}_2$ / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	$\text{PGF2}\alpha$ / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	15d-PGJ2 / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	$\text{LTB}_4$ / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	5,15-DiHETE / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	AA / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$
空白	-	$1.69 \pm 0.16$	$98.77 \pm 1.51$	$74.26 \pm 6.17$	$3.31 \pm 0.21$	$43.51 \pm 1.81$	$15.55 \pm 0.05$
芫花酯甲	1.62	$2.1 \pm 0.07^{2)}$	$111.59 \pm 0.93^{2)}$	$75.49 \pm 6.47$	$3.14 \pm 0.12$	$67.40 \pm 1.24^{2)}$	$34.22 \pm 0.64^{2)}$
	6.48	$2.24 \pm 0.42^{2)}$	$120.07 \pm 1.31^{2)}$	$49.03 \pm 5.75^{2)}$	$3.65 \pm 0.05^{1)}$	$82.22 \pm 1.18^{2)}$	$17.19 \pm 0.86^{1)}$

注:与空白组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ 。

### 4 讨论

芫花为中国特有的瑞香科植物,药理学研究证明其具有促炎,诱导子宫、肠道平滑肌收缩的作用。特别是促炎与诱导平滑肌收缩的药理作用与峻下逐水功效具有相关性。芫花酯甲是芫花中瑞香烷型二萜原酸酯类主要活性成分,经细胞代谢组学研究,发现芫花酯甲作用于肝细胞的分子机制与细胞内小分子内源性代谢物的变化有关,主要涉及花生四烯酸类等通路。

本研究结果显示,①AA 作为炎症因子产生的最主要前体物,其产生量较空白组明显增加,提示芫花酯甲促炎作用与上调 AA 进而发生 AA 的炎症级联代谢有关。② $\text{PGG}_2$  的产生量与芫花酯甲呈明显的量效关系,提示芫花酯甲的促炎作用与上调  $\text{PGG}_2$  有关。 $\text{PGG}_2$  是炎症潜在的必须因子,是负责前列腺素的产生的主要基因,它的增加一定程度上反映了炎症的进行。③ $\text{PGF2}\alpha$  含量随着芫花酯甲浓度的增加也在显著增加,提示芫花酯甲的促炎作用与上调  $\text{PGF2}\alpha$  有关,一方面芫花酯甲可增加细胞内钙离子的水平,钙离子可以通过调节蛋白酶,PKC,磷脂酶以及谷氨酰胺转移酶的活性,当维系某一细胞生存的钙离子浓度失衡时,便可引起细胞的凋亡。张炜<sup>[15]</sup> 等研究证明芫花酯甲瞬时刺激以及长时间作用都可以引起细胞内钙离子浓度升高,虽然升高幅度不是很大,但是仍可能会对细胞内信号传导通路产生影响,改变细胞内某些信号因子的状态,进而促进细胞凋亡。而且芫花酯甲可以激活细胞内 PKC,使得其底物磷酸化水平升高。另一方面则可能与 FP 受体有关,当  $\text{PGF2}\alpha$  与其特异受体 FP 受体结合,激活 PKC, Rho 激酶信号通路,同时还抑制

PI3K 的活性。 $\text{PGF2}\alpha$  与 PI3K 竞争性结合 FP 受体。PI3K 位于细胞内,所以当 PI3K 活性受到抑制时,与其结合的包内 FP 受体量就会减少,使 FP 受体内化 (internalization) 减少,细胞膜表面上的 FP 受体量明显增多,从而可以结合更多的  $\text{PGF2}\alpha$ , 形成正反馈循环,更加地激活 PKC, Rho 激酶信号通路, PKC/Rho 激酶信号通路是人体内普遍存在的一条信号转导通路,它参与调控细胞形态维持、细胞黏附与迁移、细胞增殖与凋亡、基因转录、平滑肌收缩等多种生物学行为。④当芫花酯甲质量浓度从  $1.62 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  升至  $6.48 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  时,PPAR- $\gamma$  配体 15d-PGJ2 能部分拮抗芫花酯甲对巨噬细胞的毒性作用,这与文献报道<sup>[16]</sup> 15d-PGJ2 可作为维持巨噬细胞活性药物,以防止内毒素诱导的免疫损伤相一致。⑤ $\text{LTB}_4$  的含量随着芫花酯甲浓度的升高,有增加的趋势。提示芫花酯甲的促炎作用可能与增加  $\text{LTB}_4$  有关。⑥5, 15-DiHETE 的相对含量与芫花酯甲呈明显的剂量依赖关系,提示芫花酯甲的促炎作用与上调炎症标志物 5,15-DiHETE 有关。

综上所述,芫花酯甲的介入增加了巨噬细胞上清液中炎症前体物质 AA 的水平,增加了促炎介质  $\text{PGG}_2, \text{PGF2}\alpha, \text{LTB}_4, 5, 15\text{-DiHETE}$  的水平,减低了抗炎介质 15d-PGJ2 的水平,提示芫花酯甲通过影响花生四烯酸类促炎介质和抗炎介质的双重途径,发挥致炎和诱导平滑肌收缩作用。鉴于花生四烯酸代谢产物众多,且各代谢产物的体内活动复杂,关于促炎介质和抗炎介质的相互协调关系,及芫花酯甲炎症作用可能会涉及到的其他炎症介质有待进一步研究。

[参考文献]

- [ 1 ] 黄兰兰, 李饶饶. 不同产地芫花中不同成分含量比较[J]. 中成药, 2008, 30(10): 附 11-附 12.
- [ 2 ] 于超, 郭辉. 中草药提取物体外抑制 HBV 的筛选实验[J]. 中药药理与临床, 2001, 17(1): 23-30.
- [ 3 ] Hong J Y, Nam J W, Seo E K, et al. Daphnenediterpene esters with anti-proliferative activities against human lung cancer cells from *Daphne genkwa* [J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2010, 58(2): 234-241.
- [ 4 ] Park B Y, Min B S, Ahn K S, et al. Daphnenediterpene esters isolated from flower buds of *Daphne genkwa* induce apoptosis in human myelocytic HL-60 cells and suppress tumor growth in Lewis lung carcinoma (LLC)-inoculated mouse model [J]. J Ethnopharmacol, 2007, 111(3): 496-510.
- [ 5 ] Sumner L W, Mendes P, Dixon R A. Plant metabolomics: large-scale phytochemistry in the functional genomics era [J]. Phytochemistry, 2003, 62(6): 817-836.
- [ 6 ] Fiehn O. Metabolomics-the link between genotypes and phenotypes [J]. Plant Mol Biol, 2002, 48(1/2): 155-171.
- [ 7 ] Nicholson J K, Connelly J, Lindon J C. Metabonomics: a platform for studying drug toxicity and gene function [J]. Nat Rev Drug Discov, 2002, 1(2): 153-161.
- [ 8 ] 施洁瑕, 马宏跃. 应用代谢组学探讨芫花酯甲对人肝细胞 L02 的毒性作用 [J]. 中国药理与毒理学杂志, 2013, 27(4): 704-711.
- [ 9 ] 刘莹, 陈政, 尚尔昌. 花生四烯酸代谢网络研究: 从关键酶的单靶标抑制剂到多靶标抑制剂 [J]. 药学学报, 2009, 44(3): 231-241.
- [ 10 ] Serhan C N, Clish C B, Brannon J, et al. Novel function alsets of lipid-derived mediators with anti-inflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-nonsteroidal anti-inflammatory drugs and transcellular processing [J]. J Exp Med, 2000, 192(8): 1197-1204.
- [ 11 ] Serhan C N, Hong S, Gronert K, et al. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammatory signals [J]. Exp Med, 2002, 196(8): 1025-1037.
- [ 12 ] Hong S, Gronert K, Devchand P R, et al. Novel docosa-trienes and 17S-resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood, and glial cells in anti-inflammation [J]. Biol Chem, 2003, 278(17): 14677-14687.
- [ 13 ] Kuehl F A Jr, Humes J L, Egan R W, et al. Role of prostaglandin endoperoxide PGG<sub>2</sub> in inflammatory processes [J]. Nature, 1977, 265(5590): 170-173.
- [ 14 ] 翁莹琪, 郭曲练. 15d-PGJ<sub>2</sub> 对 TRPA1 离子通道的作用以及对 TRPA1 介导的疼痛行为的抑制 [D]. 长沙: 中南大学, 2010.
- [ 15 ] 张炜. 芫花酯甲抗黑色素瘤的作用及其机理的初步研究 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 2007.
- [ 16 ] 马志敏, 董吉祥, 汪寅. 15d-PGJ<sub>2</sub> 抑制 LPS 对巨噬细胞的毒性作用 [J]. 苏州大学学报: 医学版, 2005, 25(3): 373-375.

[责任编辑 聂淑琴]