

## 总状土木香中倍半萜内酯类同分异构体的鉴定与含量测定

霍 炎<sup>1</sup>, 史海明<sup>2</sup>, 李薇薇<sup>2</sup>, 郭 澄<sup>1</sup>, 李晓波<sup>2</sup> (1. 上海交通大学附属第六人民医院药剂科, 上海 200233; 2. 上海交通大学药学院, 上海 200433)

**[摘要]** 目的 建立同时测定总状土木香药材中 3 个倍半萜类同分异构体的高效液相方法。方法 采用 Agilent Zorbax XDB-C<sub>18</sub> 色谱柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 55% 乙腈和 45% 水等度洗脱; 流速 1 ml/min; 检测波长 210 nm。结果 总状土木香药材中 3 个倍半萜类同分异构体 Igalane, 异土木香内酯和土木香内酯分别在 17.40~1740.00, 21.20~2120.00 和 20.40~2040.00 μg/ml 的浓度范围内呈良好的线性关系, 最低检测限分别为 0.087, 0.042 和 0.041 μg/ml。重复性、稳定性的 RSD 均小于 2.85%; 各成分平均回收率均小于 104.43%, RSD < 1.20%。结论 该方法快速简便、准确可靠, 各主要化学成分均能达到基线分离, 适用于总状土木香药材的质量控制。另外, 本实验采用液相半制备得到了两个倍半萜类同分异构体, 并对它们的结构进行了鉴定。

**[关键词]** 总状土木香; 倍半萜内酯; Igalane 异土木香内酯; 土木香内酯; 高效液相法; 同分异构体

**[中图分类号]** R28 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2010)05-0334-05

## Determination and structural elucidation of sesquiterpene lactones from *Inula racemosa*

HUO Yan<sup>1</sup>, SHI Hai ming<sup>2</sup>, LI Weiwei<sup>2</sup>, GUO Cheng<sup>1</sup>, LI Xiaobo<sup>2</sup> (1. Department of pharmacy, the 6<sup>th</sup> Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China; 2. School of pharmacy, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** **Objective** To establish a method of HPLC for the simultaneous quantification of three sesquiterpene lactones in *Inula racemosa*. **Methods** Agilent Zorbax XDB-C<sub>18</sub> column (250 mm × 4.6 mm, 5 μm) was used with a mobile phase consists of 55% acetonitrile and 45% water at a flow rate of 1.0 ml/min, and detection wavelength of 210 nm. **Results** Three sesquiterpene lactones in *Inula racemosa* Hook. f., namely igalane (1), isalantolactone (2) and alantolactone (3) has good linear relation in 17.40~1740.00, 21.20~2120.00, 20.40~2040.00 μg/ml with the lowest detection limit of 0.087, 0.042, 0.041 μg/ml respectively. The RSD of repeatability and stability were all less than 2.85%. The average recovery rate of these constituents were all less than 104.43% with RSD less than < 1.20%. **Conclusion** The method was rapid, accurate, reliable and could be suitable as a quality control method for *I. racemosa*. Two minor isomers from *I. racemosa* were isolated by semi-preparative HPLC which structures were elucidated on the basis of NMR analysis.

**[Key words]** *Inula racemosa*; sesquiterpene lactone; igalane; isalantolactone; alantolactone; HPLC; isomer

菊科旋复花属植物总状土木香 *Inula racemosa* Hook. f. 的根为常用藏药, 又名藏木香, 或玛奴巴扎, 传统藏医理论认为其味甘、苦、辛, 化味甘酸, 可用于治疗血热和痰热等症, 还可用于治疗消化系统以及心血管系统疾病<sup>[1]</sup>。在临床上, 藏木香经常和其它一些药物合用用于治疗消化系统疾病<sup>[2]</sup>。现代研究发现该药材的提取物以及其中的化合物具有心血管、抗糖尿病、抗过敏以及抗真菌等活性<sup>[3]</sup>。而倍半萜内酯类成分是总状土木香中的指标性成分<sup>[4]</sup>, 近年来大量研究结果显示该类成分具有多种

令人感兴趣的生物活性<sup>[3]</sup>。因此对总状土木香中的倍半萜内酯类成分进行深入的分析研究具有重要意义。

迄今为止虽有学者采用气相色谱 (GC)<sup>[5~7]</sup>、毛细管电泳 (CE)<sup>[8]</sup> 以及 HPLC<sup>[4]</sup> 等方法对总状土木香药材中的倍半萜类成分进行了分析, 但仅是针对药材中一种或者两种成分进行测定, 不能完全反应药材的本质。因此本研究在对总状土木香药材的化学成分进行系统研究的基础上并结合相关文献, 采用高效液相色谱法 (HPLC) 对药材当中所有色谱峰进行分析, 确定了同时测定 3 个主要活性成分土木香内酯 (alantolactone)、异土木香内酯 (isalantolactone) 以及 igalane 含量的方法, 同时对另外两个难以分离的同分异构体 alantolactone 和 dugesia lactone

**[作者简介]** 霍 炎 (1976-), 男, 博士, 主管药师. Tel (021) 64369181-8789 E-mail huoyan@sjtu.edu.cn

**[通讯作者]** 郭 澄. Tel (021) 64369181-8086 E-mail gbo@126.com; 李晓波. Tel (021) 34204806 E-mail xlb@sjtu.edu.cn

进行了指认,该 5 个倍半萜内酯类化合物互为同分异构体。

### 1 仪器与试剂

总状土木香药材: 2007年至 2008年间在河北、安徽、四川、上海、青海和西藏等地多个省、直辖市、自治区收集了 13 份总状土木香药材(表 5),经上海交通大学药学院李晓波教授鉴定为菊科植物总状土木香(*I. racemosa*)的干燥根,凭证标本保存在上海交通大学药学院。

HPLC级乙腈, HPLC级甲醇,均购于上海星可生化有限公司;去离子水经 MilliQ 水纯化系统获得(Millipore MA, USA);其它实验所需化学试剂均为分析纯,购于上海国药集团。

土木香内酯、异土木香内酯以及 igalane 为本实验室从总状土木香(*Inula racemosa* Hook f.)药材中获得。

高效液相设备为安捷伦 1200 高效液相系统(自动进样器),检测器为 DAD 检测器。色谱柱为安捷伦 Eclipse XDB-C<sub>18</sub>液相色谱柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm),预柱为 Alltech Brava C<sub>18</sub>-BDS(12.5 mm × 4.6 mm, 5 μm)。

### 2 方法与结果

**2.1 对照品及标准液制备** 将购于四川省德格县藏医院的干燥土木香药材(5号样品)5 kg 粉碎后用 95% 的热回流提取 3 次,每次 2 h,将提取液滤过后回收至无醇味的流浸膏,将流浸膏用氯仿萃取。收集合并氯仿层得氯仿部位。将氯仿部位(46 g)拌样后过 100~200 目硅胶柱进行分离,洗脱剂为石油醚(60~90 °C)-丙酮(100:1~1:1, v/v)进行梯度洗脱。将石油醚-丙酮 = 100:3 馏分合并后过硝酸银硅胶柱(10% AgNO<sub>3</sub>, 200~300 目),洗脱剂为石油醚-丙酮(100:2~100:20, v/v),得 3 个片段。

片段 1 拌样后经硝酸银硅胶柱层析,石油醚(60~90 °C)-丙酮(100:2, v/v)溶剂系统进行洗脱,得土木香内酯(800 mg)。片段 2 拌样后经硝酸银硅胶柱层析,洗脱剂为石油醚(60~90 °C)-丙酮(100:3, v/v),得异土木香内酯(900 mg)。片段 3 经半制备 HPLC 进行分离,流动相为(CH<sub>3</sub>OH-H<sub>2</sub>O = 40:60(v/v)),得 igalane(100 mg)。

3 个对照品的纯度经高效液相检测后纯度均 > 98%,将 3 个对照品的 <sup>1</sup>H NMR 与 <sup>13</sup>C NMR 数据与相关参考文献<sup>[9,10]</sup>对照后确定其结构分别为土木香内酯、异土木香内酯以及 igalane。结构式见图 1。

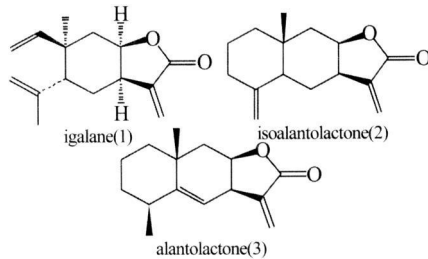


图 1 对照品的结构式

分别精密称取对照品 igalane (1) 17.4 mg 异土木香内酯 (2) 21.2 mg 和土木香内酯 (3) 20.4 mg 均以甲醇溶解并定容于 10 ml 量瓶中,摇匀,将对照品溶液逐级稀释,分别配制成浓度为 17.40~1.740 00, 21.20~2.120 00 和 20.40~2.040 00 μg/ml 的 igalane, 异土木香内酯和土木香内酯标准液。

将上述对照品溶液进样建立标准曲线,每个浓度进样 3 次,进样量为 10 μl 以峰面积为纵坐标,浓度为横坐标,线性回归,建立标准曲线。

**2.2 提取工艺的优化** 依次对提取方式(热回流和超声提取)、溶剂量(25 倍量和 50 倍量)、提取溶剂(100% 甲醇、80% 甲醇、60% 甲醇和 40% 甲醇)以及提取时间(15, 30, 45 和 60 min)进行了考察,结果显示最优提取条件为超声提取,提取溶剂选择 25 倍量 100% 甲醇,提取时间为 45 min。

**2.3 样品液的制备** 取 10 g 土木香药材样品,粉碎后过 20~40 目筛,精密称取药材粉末 1.0 g 置于具塞三角烧瓶中,加入 2.5 ml 甲醇,称定重量后超声提取 45 min,提取完毕提取液冷却 15 min 后称定重量,加入甲醇补足重量,摇匀并静置。抽取上清液经 0.2 μm 滤膜(津腾,中国)滤过后待测。

**2.4 高效液相色谱方法及系统适应性试验** 采用甲醇-水系统、乙腈-水系统以及乙腈-水(含酸)系统做为流动相分别进行考察,结果流动相为乙腈-水系统时则可达到理想的分离效果。实验中还发现流动相的 pH 值对于样品液中 3 个待测成分色谱峰分离度以及峰型没有影响。另外通过 DAD 确定当检测波长为 210 nm 时 3 个待测成分均具有较大吸收,因此确定 HPLC 方法为流动相为 55% 乙腈-45% 水,柱温为 40 °C,流速为 1.0 ml/min 检测波长为 210 nm。

#### 2.5 方法学

**2.5.1 线性、检测限和定量限的确定** 以峰面积为纵坐标,12 个不同的样品浓度为横坐标,进行线性回归确定标准曲线,结果见表 1。所有对照品的线性回归系数均大于 0.999 9 ( $r^2 > 0.999 4$ ),说明标准曲线的线性良好,3 个化合物的最低检测限

(LOD,  $S/N = 3$ )见表 1。3个对照品最低定量限 (LOQ,  $S/N = 10$ )分别为 igalane(1) 0.187  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、异

土木香内酯 (2) 0.336  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和土木香内酯 (3) 0.123  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。标准品混标色谱图见图 2。

表 1 总状土木香中 3个化合物的标准曲线 ( $n = 3$ )

化合物	回归方程	$r^2$	线性范围 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	最低检测限 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
1	$Y = 20.046X + 56.88$	0.9999	17.40 ~ 1740.00	0.087
2	$Y = 21.660X + 238.64$	0.9994	21.20 ~ 2120.00	0.042
3	$Y = 23.579X + 177.59$	0.9998	20.40 ~ 2040.00	0.041

注:  $Y$ 峰面积;  $X$ 化合物浓度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )

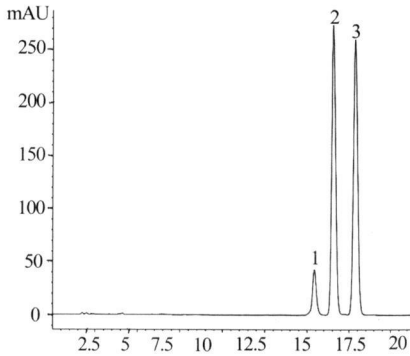


图 2 对照品混标液相色谱图

1-igalane; 2-异土木香内酯; 3-土木香内酯;

**2.5.2 重现性考察** 通过日内重现性以及日间重现性来考察该质量测定方法的重现性。精密称取 5份药材样品,每份 1.0g,采用前述方法进行提取,吸取适量样品提取液并稀释成 3个浓度,分别进行测定。将样品液在一日内连续重复进样 3次,测定峰面积,计算 igalane(1)、异土木香内酯(2)和土木香内酯(3)的日内峰面积  $RSD$  值。再将样品液每日进样一次,连续重复 3d,计算的日间峰面积  $RSD$  值,结果见表 2。结果显示三个对照品的日内和日间峰面积的  $RSD$  值均小于 2.85%,

具有良好的重现性。

表 2 3个对照品日内 ( $n = 3$ )与日间 ( $n = 5$ )重现性结果

化合物	浓度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$RSD$ (%)	
		日间 ( $n = 5$ )	日内 ( $n = 3$ )
igalane	348.00	2.65	1.21
	696.00	0.87	1.55
	1392.00	0.09	1.31
异土木香内酯	424.00	2.85	1.16
	848.00	0.81	1.82
	1696.00	0.12	1.39
土木香内酯	408.00	2.50	0.97
	816.00	0.81	1.33
	1632.00	0.09	1.12

**2.5.3 稳定性考察** 取 igalane(1)、异土木香内酯(2)和土木香内酯(3)对照品混合溶液,于配制后的 0.4、8、12、24、48 h测定,其峰面积积分值的  $RSD$  值均小于 1.29%,表明在 48 h内稳定(表 3)。

**2.5.4 精密度和准确度考察** 取 3个对照品的混标液连续重复进样 6次,测定峰面积,计算峰面积的  $RSD$  值,结果显示土木香内酯、异土木香内酯和 igalane的  $RSD$  值分别为 0.10%、0.11%和 0.11%,表明该方法的精密度良好。

表 3 3个对照品稳定性实验结果 ( $n = 6$ )

	igalane		异土木香内酯		土木香内酯	
	峰面积 (mAU)	$RSD$	峰面积 (mAU)	$RSD$	峰面积 (mAU)	$RSD$
0 h	704.15		4549.78		4623.43	
4 h	701.90		4427.00		4562.88	
8 h	700.20	0.43%	4394.10	1.29%	4532.53	0.76%
12 h	707.26		4433.95		4574.43	
24 h	702.02		4395.08		4526.08	
48 h	707.42		4431.13		4563.87	

采用回收率实验来进一步评估该含量测定方法的准确性,精密称定 3份已知含量的总状土木香药材 1.0 g,定量加入比例为 50%、100%和 200%的 igalane(1)、异土木香内酯(2)和土木香内酯(3)对照品,按前述方法提取并进行高效液相测定,每份样品进样 3次,结果见表 4。3个对照品的平均回收率

为 96.60% ~ 104.43%,  $RSD$  均小于 1.20%,结果表明该方法是准确的。

**2.6 总状土木香药材样品分析** 将所收集到的 13份总状土木香药材样品按前述方法进行了提取和测定,每份样品进样 3次,检测结果见表 5。样品的代表色谱图(3号样品)见图 3。

表 4 加样回收率实验结果 (n = 3)

化合物	加入量 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	检测量 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	回收率 (%)	RSD %
igalane	45.40	47.28	104.13	0.22
	90.80	94.02	103.55	1.20
	181.60	189.43	104.31	0.16
异土木香内酯	243.50	249.00	102.26	0.21
	487.00	508.57	104.43	0.48
土木香内酯	974.00	994.84	102.14	0.07
	219.00	215.61	98.45	0.21
	438.00	438.48	100.11	0.91
	876.00	846.22	96.60	0.09

表 5 总状土木香药材中 3 种成分含量测定结果 (n = 3 mg/g)

编号	产地	igalane	异土木香内酯	土木香内酯
1	西藏	3.159 ± 0.011	15.428 ± 0.044	16.064 ± 0.028
2	四川	1.532 ± 0.009	11.958 ± 0.048	10.435 ± 0.013
3	四川	3.329 ± 0.013	13.157 ± 0.015	15.715 ± 0.032
4	青海	1.673 ± 0.011	17.463 ± 0.013	14.909 ± 0.026
5	河北	2.244 ± 0.001	13.281 ± 0.006	11.757 ± 0.005
6	河北	5.331 ± 0.007	22.676 ± 0.021	21.407 ± 0.016
7	西藏	5.316 ± 0.051	22.743 ± 0.015	21.850 ± 0.001
8	河南	2.115 ± 0.002	7.110 ± 0.008	8.731 ± 0.032
9	河北	2.847 ± 0.003	13.666 ± 0.013	11.853 ± 0.015
10	河北邯郸	2.508 ± 0.012	12.212 ± 0.065	12.399 ± 0.074
11	河北保定	2.417 ± 0.003	10.075 ± 0.032	12.289 ± 0.010
12	河北安国	2.486 ± 0.019	11.614 ± 0.067	12.011 ± 0.073
13	河北	3.664 ± 0.001	18.242 ± 0.010	16.456 ± 0.017

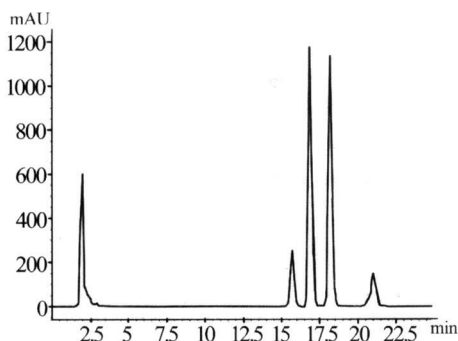


图 3 总状土木香根的 HPLC 图谱

2.7 同分异构体的分离鉴定 由图 3 可以看到在总状土木香药材样品的 HPLC 图谱上约 21 min 处有一组未能完全分离的色谱峰 4 其中包含有两个色谱峰 4-1 和 4-2 (图 4)。经多种尝试 (不同的色谱柱以及不同的色谱条件) 后, 仍无法达到基线分离, 故未对其进行定量。

为明确 Peak4 峰的组成, 对该色谱峰进行了液相制备, 从中分离得到了两个化合物并进行了结构鉴

定, 结合文献<sup>[9-12]</sup>, 化合物 4-1 鉴定为 alloantolactone 化合物 4-2 鉴定为 dugesia lactone 结构式见图 5。

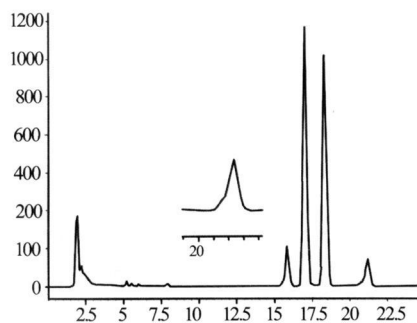


图 4 总状土木香色谱峰 4 的 HPLC 图谱

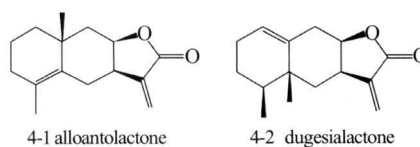


图 5 总状土木香中化合物 4-1 和 4-2 的结构式

### 3 讨论

在方法学研究中, 本课题首先对于药材提取方法进行了研究, 从提取方式、提取溶剂及倍量和提取时间等方面进行考察, 确定了最优的药材提取方法为 25 倍量甲醇超声提取 45 min。对活性成分含量测定的方法进行了方法学考察, 分别对方法的线性范围、最低定量限、最低检测限、精密性、准确性、重现性和稳定性等方面进行了考察, 综合研究的结果发现该方法简单、快速、准确, 适合应用同时测定总状土木香药材中的 3 种活性成分的含量。这是首次对于总状土木香药材中 3 种活性成分同时进行含量测定的研究, 实验结果显示, 该方法可用于总状土木香药材的质量控制。

由结果可知不同采集地中总状土木香中 3 个待测成分 igalane (1), 异土木香内酯 (2) 和土木香内酯 (3) 的含量变化较大, 其中 igalane 的含量从 1.532 ~ 5.331 mg/g 异土木香内酯的含量从 7.110 ~ 22.743 mg/g 土木香内酯的含量从 8.731 ~ 21.850 mg/g 之间变化, 说明不同产地总状土木香中 3 个待测成分含量差别非常明显, 若以 3 个待测成分的总含量计算, 最高的为购买于西藏的总状土木香饮片, 达到 49.909 mg/g 并且该种药材粉碎后其中的 3 种有效成分的含量随时间的推移会大幅减少, 因该种药材应尽量以原药材形式保存, 并且应保持较低的温度与湿度。

## 【参考文献】

- [1] 青海省藏医药研究所. 扎塘版四部医典 [M]. 北京: 民族出版社, 2005: 79.
- [2] 中华本草编委会. 中华本草 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999, 17卷, 6913.
- [3] Huo Y, Shi HM, Wang MY, *et al*. Chemical Constituents and Pharmacological Research of *Radix Imulae* [J]. *Pharmazie*, 2008, 63: 699.
- [4] 肖远灿, 胡凤祖. RP-HPLC测定藏木香中土木香内酯和异土木香内酯含量 [J]. *中国药学杂志*, 2007, 42(07): 491.
- [5] 陈晓红. GC法测定不同产地藏木香药材中异土木香内酯含量 [J]. *青海医学院学报*, 2009, 30(01): 51.
- [6] 热增才旦, 王英锋, 郭雪清, 等. 气相色谱法测定藏木香药材中土木香内酯的含量 [J]. *首都师范大学学报 (自然科学版)*, 2008, 29(05): 34.
- [7] 王英锋, 谭湘湘, 郭雪清, 等. 气相色谱法测定藏木香中异土木香内酯的含量 [J]. *首都师范大学学报 (自然科学版)*, 2008, 29(01): 43.
- [8] Wang KT, Liu HT, Zhao YK, *et al*. Separation and determination of alantolactone and isoalantolactone in traditional Chinese herbs by capillary electrophoresis [J]. *Talanta*, 2000, 52 (6): 1001.
- [9] Kolchikov SG, Afanas'eva SV, Pushin AN. Acidic isomerization of alantolactone derivatives [J]. *Chemistry of Natural Compounds*, 2006, 42(4): 400.
- [10] Herz W, Kunthaiel P, Goedken VL. Structures of the ratioidanolides, sesquiterpene lactones with a new carbon skeleton and unusual xanthanolides from *Ratibida columnifera* [J]. *J Org Chem*, 1985, 50: 610.
- [11] Zoretic PA, Fenari JL, Bhakta G, *et al*. Sesquiterpene synthesis: Studies relating to the synthesis of (±)-Dugesialactone [J]. *J Org Chem*, 1982, 47: 1327.
- [12] Tanaka N, Yazawa T, Aoyama K, *et al*. Chemische untersuchungen der inhaltsstoffe von *Xanthium anadense* Mill [J]. *Chem Pharm Bull*, 1976, 24(6): 1419.
- [收稿日期] 2010-03-12  
[修回日期] 2010-04-07
- 
- (上接第 327页)
- [2] Borovkova LV, Ivanova S, Zhang M, *et al*. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin [J]. *Nature*, 2000, 405(6785): 458.
- [3] Huston JM, Ochanim, Rosas-Ballina M, *et al*. Splenectomy ir activates the cholinergic anti-inflammatory pathway during lethal endotoxemia and polymicrobial sepsis [J]. *J Exp Med*, 2006, 203(7): 1623.
- [4] Waldburger JM, Boyle DL, Pavlov VA, *et al*. A cholinergic regulation of synovial cytokine expression by the alpha7 nicotinic receptor [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(11): 3439.
- [5] Wang H, Yu M, Ochanim, *et al*. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation [J]. *Nature*, 2003, 421(6921): 384.
- [6] Orr-Urtreger A, Gödlner EM, Saeki M, *et al*. Mice deficient in the alpha7 neuronal nicotinic acetylcholine receptor lack alpha-bungarotoxin binding sites and hippocampal fast nicotinic currents [J]. *J Neurosci*, 1997, 17(23): 9165.
- [7] Villiger Y, Szabo J, Jacobi S, *et al*. Expression of an alpha7 duplicate nicotinic acetylcholine receptor related protein in human leukocytes [J]. *J Neuroimmunol*, 2002, 126(1-2): 86.
- [8] Saeed RW, Vama S, Peng-Nemeroff T, *et al*. Cholinergic stimulation blocks endothelial cell activation and leukocyte recruitment during inflammation [J]. *J Exp Med*, 2005, 201(7): 1113.
- [9] Han Y, Englert JA, Yang R, *et al*. Ethyl pyruvate inhibits nuclear factor kappaB-dependent signaling by directly targeting p65 [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 312(3): 1097.
- [10] de Jonge WJ, van der Zanden EP, The FO, *et al*. Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the Jak2-STAT3 signaling pathway [J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(8): 844.
- [11] Elkouhen R, Hu M, Anderson DJ, *et al*. Pharmacology of alpha7 nicotinic acetylcholine receptor mediated extracellular signal-regulated kinase signalling in PC12 cells [J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 156(4): 638.
- [12] Ulloa L. The vagus nerve and the nicotinic anti-inflammatory pathway [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2005, 4(8): 673.
- [13] Liu C, Shen FM, Le YY, *et al*. Antishock effect of an isodamine involves a novel pathway for activating alpha7 nicotinic acetylcholine receptor [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(2): 634.
- [14] 姜小国, 胡森, 石德光, 等. 卡巴胆碱对肠缺血-再灌注大鼠血浆肿瘤坏死因子- $\alpha$ 和白介素-10含量的影响 [J]. *中国危重病急救医学*, 2003, 15(3): 167.
- [15] Borovkova LV, Ivanova S, Nardi D, *et al*. Role of vagus nerve signaling in CNF1493-mediated suppression of acute inflammation [J]. *Auton Neurosci*, 2000, 85(1-3): 141.
- [16] Nanri M, Kasahara N, Yamamoto J, *et al*. A comparative study on the effects of nicotine and GTS-21, a new nicotinic agonist, on the locomotor activity and brain monoamine levels [J]. *Jpn J Pharmacol*, 1998, 78(3): 385.
- [17] van Westerloo DJ, Giebelen IA, Fibrquin S, *et al*. The vagus nerve and nicotinic receptors modulate experimental pancreatitis severity in mice [J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(6): 1822.
- [18] Giebelen IA, van Westerloo DJ, LaRosa GJ, *et al*. Stimulation of alpha7 cholinergic receptors inhibits lipopolysaccharide-induced neutrophil recruitment by a tumor necrosis factor alpha-independent mechanism [J]. *SHOCK*, 2007, 27(4): 443.
- [19] Bemk TR, Friedman SG, Ochanim, *et al*. Pharmacological stimulation of the cholinergic anti-inflammatory pathway [J]. *J Exp Med*, 2002, 195(6): 781.
- [20] 叶有国, 黄映善. 胆碱能抗炎通路的研究进展 [J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2007, 10(12): 1350.
- [收稿日期] 2010-04-07  
[修回日期] 2010-06-09