

去氢骆驼蓬碱体外抗细粒棘球蚴的非靶向代谢组学研究

Non-targeted metabolomics research of harmine anti-*Echinococcus granulosus* in vitro

临床与基础
桥接研究

Clinical and Basic
Bridging Research

徐勤伟¹, 高惠静^{2,3},
卡地尔亚·库尔班¹,
马芹⁴, 滕亮^{2,3}

(1. 新疆医科大学 药学院, 新疆维吾尔自治区
乌鲁木齐市 830011; 2. 省部共建中亚高发
病因与防治国家重点实验室, 新疆维吾尔
自治区 乌鲁木齐市 830054; 3. 新疆医科
大学 第一附属医院 药学院, 新疆维吾尔
自治区 乌鲁木齐市 830054; 4. 新疆华
世丹药业股份有限公司, 新疆维吾尔
自治区 乌鲁木齐市 830011)

XU Qin-wei¹, GAO Hui-jing^{2,3},
KADIERYA Ku-er-ban¹,
MA Qin⁴, TENG Liang^{2,3}

(1. College of Pharmacy, Xinjiang Medical
University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur
Autonomous Region, China; 2. State Key
Laboratory of Pathogenesis, Prevention and
Treatment of High Incidence Diseases in Central
Asia, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur
Autonomous Region, China; 3. Department of
Pharmacy, The First Affiliated Hospital of
Xinjiang Medical University, Urumqi 830054,
Xinjiang Uygur Autonomous Region, China;
4. Xinjiang Huashidan Pharmaceutical
Co., Ltd., Urumqi 830011, Xinjiang Uygur
Autonomous Region, China)

基金项目:省部共建中亚高发病因与防治国家
重点实验室开放课题基金资助项目 (SKL-HIDCA-2022-BC3,
SKL-HIDCA-2023-YX1); 新疆维吾尔
自治区重点研发基金资助项目
(2022B03013-4); 新疆维吾尔自治区
自然科学基金资助项目
(2023D01D16, 2023D01A120); 中华
国际医学交流基金会-中华医学
会临床药学会临床药学科科研基金
资助项目 (Z-2021-46-2101-
2023); 兵团科技攻关计划基金资助
项目 (2023AB009-04)

作者简介:徐勤伟(1999-), 男, 硕士研究生, 主
要从事新药研发相关的研究

通信作者:滕亮, 主任药师
MP: 15899225212

E-mail: tl750212@126.com

摘要:目的 基于非靶向代谢组学研究去氢骆驼蓬碱(HM)抑制细粒棘球蚴的作用机制。方法 将无菌培养的细粒棘球蚴分为空白组(KB组, 常规培养)、溶剂组(DMSO组, DMSO 2 μ L)及给药组(HM组, 20 mmol $\cdot$ L⁻¹ HM溶液 2 μ L), 干预48 h后伊红染色观察其存活率, 扫描电镜观察其超微结构变化。同时, 基于超高效液相色谱-质谱联用(UPLC-MS/MS)技术对各组细粒棘球蚴进行非靶向代谢组学分析, 筛选差异代谢物, 探究HM对细粒棘球蚴代谢谱的影响。结果 伊红染色及扫描电镜结果显示, HM在体外对细粒棘球蚴具有明显的抑制作用。代谢组学结果显示, HM组与KB组共有15种具有显著差异的代谢物(均 $P < 0.05$)。将差异代谢物经京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集后, 结果显示HM主要影响细粒棘球蚴的氨基酸代谢、脂肪酸代谢及核苷酸代谢等代谢通路。结论 HM对细粒棘球蚴具有显著的抑制作用, 其机制可能与调节氨基酸代谢、脂肪酸代谢和核苷酸代谢等途径相关, 可以为后续抗囊型包虫病药物靶点的开发提供新思路。

关键词:去氢骆驼蓬碱; 非靶向代谢组学; 细粒棘球蚴; 氨基酸代谢; 脂肪酸代谢

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.03.013

中图分类号:R978.6 **文献标志码:**A

文章编号:1001-6821(2025)03-0361-05

Abstract: Objective To investigate the mechanism of action of harmine (HM) in anti-*Echinococcus granulosus* (E. g) based on non-targeted metabolomics. **Methods** The aseptically cultured fine-grained E. g was divided into blank group (KB group, conventional culture), solvent group (DMSO group, DMSO 2 μ L) and administration group (HM group, 20 mmol $\cdot$ L⁻¹ HM solution 2 μ L). Survival rate was observed by eosin staining after 48 h of intervention and the ultrastructural changes were observed by scanning electron microscopy, respectively. Meanwhile, non-targeted metabolomics analysis was performed based on ultra performance liquid chromatography-mass spectrometry (UPLC-MS/MS) technology on each group of E. g to screen the differential metabolites and explore the effect of harmine on the metabolic profile of E. g. **Results** Eosin staining and scanning electron microscopy results showed that harmine had a significant inhibitory effect on E. g in vitro. Metabolomics results showed that there were a total of 15 metabolites with significant differences between the harmine and blank groups (all $P < 0.05$). Enrichment of the differential metabolites by Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) showed that harmine mainly affected the metabolic pathways of amino acid

metabolism, fatty acid metabolism and nucleotide metabolism in *E. g.* **Conclusion** Harmine had a significant inhibitory effect on *E. g.*, the mechanism of which may be related to the regulation of amino acid metabolism, fatty acid metabolism and nucleotide metabolism pathways, which can provide a new way of thinking for the development of the subsequent anti-cystic echinococcosis drug targets.

Key words: harmine; non-targeted metabolomics; *Echinococcus granulosus*; amino acid metabolism; fatty acid metabolism

细粒棘球蚴(*Echinococcus granulosus*, *E. g.*)属于带科、棘球属,是引起细粒棘球蚴病的主要病原体^[1]。细粒棘球蚴病也称囊型包虫病(cystic echinococcosis, CE),该病呈世界性广泛分布^[2],在我国主要流行于畜牧业发达的地区,严重危害当地畜牧产业及人体健康。去氢骆驼蓬碱(harmine, HM)是一种 β -咔啉类生物碱,广泛存在于骆驼蓬属(*Peganum*)类植物中^[3],具有广谱的生物活性^[4-5]。课题组前期对HM进行了体内外抗CE药效学研究,证实了其具有良好的抗包虫病效果^[6-7],在包虫病的治疗中具有较大的潜力,但其具体的作用机制及效果尚待深入研究。本研究通过代谢组学的方法深入了解HM对*E. g.*的代谢影响,探讨其作用机制,为后续抗CE药物靶点的开发提供新思路。

材料与方法

1 材料

药品与试剂 HM,规格:每瓶500 mg,纯度: $\geq 98\%$,批号:200928,由新疆华世丹药物研究所提供。胎牛血清,购自兰州民海生物工程有限公司;青链霉素、RPMI 1640培养基,均购自上海达特希尔生物科技有限公司。

仪器 TI-DH倒置显微镜,日本Nikon公司产品;JSM-6390LV扫描电镜仪,日本电子株式会社产品;Vanquish液相色谱仪、Orbitrap Exploris 120质谱仪,均为美国Thermo公司产品。

2 实验方法

2.1 *E. g.* 的收集^[8]

选取自然感染*E. g.*的绵羊肝,用75%乙醇清洁肝表面后在无菌条件下收集原头蚴并培养。

2.2 溶液配制

称定HM 8.48 mg,加入二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)溶解并定容至2.00 mL,配制成浓度为20 mmol $\cdot$ L⁻¹的HM药液。

2.3 HM体外抗包虫活性评价

将培养的*E. g.*用完全培养基稀释成浓度约为每

毫升1 000头的混悬液,按每孔约200头加入96孔板中,将孔随机分为空白组(KB组)、溶剂组(DMSO组)和药物组(HM组),每组16孔。KB组正常培养,DMSO组和HM组每孔分别加入DMSO和20 mmol $\cdot$ L⁻¹ HM溶液2 μ L,置于恒温培养箱中连续培养5 d,每日用伊红拒染法观察*E. g.*的存活情况。第5天扫描电镜观察各组超微结构变化。

2.4 代谢组学实验分组及给药

分别取*E. g.* 0.2 mL加入6孔板中,然后每孔加入2.5 mL完全培养基。将孔随机分为KB组和HM组,每组平行4份,HM组加入HM药液,使其终浓度为200 μ mol $\cdot$ L⁻¹,KB组给予等体积DMSO,37 $^{\circ}$ C、5% CO₂条件下培养48 h。

2.5 样本收集

给药2 d结束后,收集各孔原头蚴混悬液置于EP管中,以1 500 r $\cdot$ min⁻¹离心10 min,弃上清液,将沉淀虫体转移至冻存管中,-80 $^{\circ}$ C保存待测。

2.6 样本预处理

取虫体0.2 mL置于2 mL离心管中,加入组织提取液(甲醇:氯仿=9:1)-H₂O(75%:25%)1 mL,加入钢珠,放入组织研磨器中,50 Hz研磨60 s,重复上述操作2次;室温超声30 min,冰浴30 min;以1.2 $\times$ 10⁴ r $\cdot$ min⁻¹,在4 $^{\circ}$ C下离心10 min,取全部上清液于离心管中,浓缩干燥;加入用50%乙腈溶液配制的2-氯-L-苯丙氨酸溶液(4 ppm)200 μ L复溶,过滤后检测。

2.7 代谢组学分析条件

色谱条件 ACQUITY UPLC[®] HSS T3(2.1 mm $\times$ 150 mm, 1.8 μ m)色谱柱,流速为0.25 mL $\cdot$ min⁻¹,柱温为40 $^{\circ}$ C,进样为2 μ L。正离子模式下流动相A1为含0.1%甲酸水溶液,流动相B1为含0.1%甲酸乙腈溶液;负离子模式下流动相A2为5 mmol $\cdot$ L⁻¹甲酸铵溶液,B2为乙腈溶液,梯度洗脱。洗脱程序设置:0~1 min,98% A1;1~9 min,98%~50% A1;9~12 min,50%~2% A1;12~13.5 min,2% A1;13.5~14 min,2%~98% A1;14~20 min,98% A1。负离子模式下A2为5 mmol $\cdot$ L⁻¹甲酸铵溶液,B2为乙腈溶

液,梯度洗脱程序设置:0~1 min,98% A₂;1~9 min,98%~50% A₂;9~12 min,50%~2% A₂;12~13.5 min,2% A₂;13.5~14 min,2%~98% A₂;14~17 min,98% A₂。样本队列中插入质量控制(quality control, QC)样品,用于监测和评价系统的稳定性及实验数据的可靠性, QC 样本由各待测样本混合而成。

质谱条件 电喷雾离子源(electrospray ionization source, ESI),分别在正、负离子模式下采集数据。喷雾电压为 3.50 kV (ESI⁺) 和 -2.50 kV (ESI⁻),毛细管温度 325 ℃,一级全扫描分辨率为 6×10^4 ,扫描范围 m/z 100~1 000,二级分辨率为 1.5×10^4 。

3 统计学处理

通过 ProteoWizard 软件包(版本:v3.0.8789)中 MSConvert 工具将原始质谱下机文件转换格式,用 R XCMS 软件包进行峰校准处理,得到代谢物质量表,对物质进行鉴定。用 R Ropls 软件包分别对本数据进行主成分分析(principal component analysis, PCA)及正交偏最小二乘判别分析(orthogonal partial least squares discriminant analysis, OPLS-DA)降维分析,展示各样本之间代谢物组成的差异。 R^2X 、 R^2Y 和 Q^2 用于评估该模型的可行性。根据 t 检验计算 P 值、OPLS-DA 降维方法计算变量投影重要度(Variable importance in projection, VIP)和组间差异倍数(fold change, FC),筛选出主要的差异代谢物。当 $P < 0.05$ 和 VIP 值 > 1 时,认为代谢物分子具有统计学意义。同时用 MetaboAnalyst 软件包对筛选差异代谢分子进行功能通路富集。

结 果

1 HM 对 E. g 活性的影响

KB 组正常培养, DMSO 组和 HM 组每孔分别加入 DMSO 和 $20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ HM 溶液 $2 \mu\text{L}$ 体外干预,结果见图 1。由图 1 可看出,当药物干预 2 d, E. g 大部分死亡,存活率约为 30%;当干预 4 d, E. g 全部死亡。结果提示 HM 对 E. g 具有显著的抑制作用。

2 HM 对 E. g 超微结构的影响

扫描电镜的结果显示, KB 组 E. g 形态较饱满,虫体呈现为椭球内陷形,结构完整,微绒毛排列整齐,表面光滑(图 2A); DMSO 组结构与 KB 组相似,无明显损伤变化(图 2B);而 HM 组改变较为显著,虫体表面粗糙且出现明显沟纹与褶皱,微绒毛凌乱且相互粘连,顶突结构变形,吸盘正常形态消失不易识别,虫体

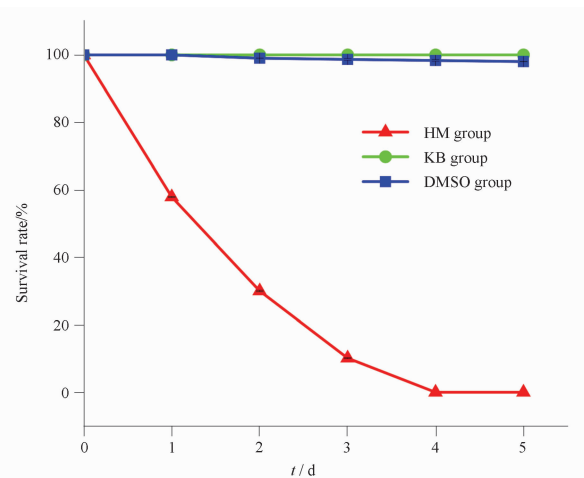


图 1 去氢骆驼蓬碱(HM)体外抗细粒棘球蚴(E. g)活性评价结果

Figure 1 Evaluation of the anti-*Echinococcus granulosus* (E. g) activity of harmine (HM) *in vitro*

KB group: Conventional culture; Dimethyl sulfoxide (DMSO) group: DMSO $2 \mu\text{L}$; HM group: $20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ HM solution $2 \mu\text{L}$.

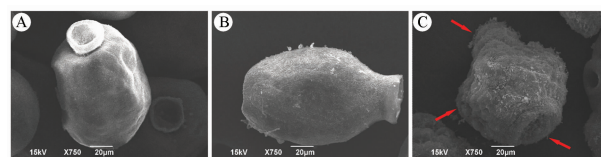


图 2 扫描电镜下各组 E. g 超微结构的变化($\times 750$)

Figure 2 Ultrastructure changes of E. g in various groups ($\times 750$)

A: KB group; B: DMSO group; C: HM group.

整体皱缩,损伤严重(图 2C)。箭头处为损伤严重的结构。

3 代谢组学分析

3.1 多元统计分析

对 2 组样本进行 PCA 分析,结果显示,正、负离子模式下 R^2X 分别为 0.70 和 0.71,表明 HM 组和 KB 组组间存在分离趋势,但不明显。进一步进行 OPLS-DA 分析,结果显示,正、负离子模式下参数分别为 $R^2X = 0.84$ 、 $R^2Y = 1.00$ 、 $Q^2 = 0.87$ 和 $R^2X = 0.81$ 、 $R^2Y = 1.00$ 、 $Q^2 = 0.73$,表明模型稳定可靠,2 组间具有较为明显的差异。

3.2 2 组间差异代谢物分析

2 组间共筛选出 15 种差异代谢物,见表 1。结果显示, HM 干预组的原头蚴中 *D-Octopine*、*L-Aspartyl-4-phosphate*、*Se-Methylselenocysteine* 等 11 种代谢物呈高表达, *Stearic acid*、*Antibiotic G-418*、*Chavicol* 等 4 种代谢物呈低表达,结果提示 HM 对以上的代谢物具有调节作用,可作为后续抗包虫病的潜在生物标志物进一步研究。

表 1 2 组差异代谢物的比较

Table 1 Comparison of differential metabolites between the two groups

Number	Model	Metabolite	Molecular formula	FC value	P value	VIP value	Trend
1	neg	<i>L</i> - Aspartyl - 4 - phosphate	C ₄ H ₈ NO ₇ P	75.490	0.043	1.825	↑
2	pos	4,5 - Dihydroorotic acid	C ₅ H ₆ N ₂ O ₄	6.600	0.033	1.691	↑
3	pos	<i>D</i> - Octopine	C ₉ H ₁₈ N ₄ O ₄	858.880	0.000	2.175	↑
4	pos	gamma - Aminobutyric acid	C ₄ H ₉ NO ₂	1.240	0.034	1.677	↑
5	neg	Deoxyguanosine	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₄	1.800	0.023	1.786	↑
6	neg	Indolelactic acid	C ₁₁ H ₁₁ NO ₃	3.870	0.002	2.079	↑
7	pos	Chavicol	C ₉ H ₁₀ O	0.180	0.026	1.761	↓
8	pos	<i>m</i> - Cresol	C ₇ H ₈ O	0.300	0.047	1.583	↓
9	pos	Se - Methylselenocysteine	C ₄ H ₉ NO ₂ Se	12.440	0.017	1.936	↑
10	pos	Antibiotic G - 418	C ₂₀ H ₄₀ N ₄ O ₁₀	0.170	0.037	1.635	↓
11	neg	9 - OxoODE	C ₁₈ H ₃₀ O ₃	4.660	0.040	1.675	↑
12	neg	Stearic acid	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	0.100	0.047	1.649	↓
13	neg	Gamma - Linolenic acid	C ₁₈ H ₃₀ O ₂	2.470	0.038	1.675	↑
14	pos	3 - Hydroxymethylglutaric acid	C ₆ H ₁₀ O ₅	4.060	0.035	1.682	↑
15	neg	Arachidonic acid	C ₂₀ H ₃₂ O ₂	1.500	0.016	1.845	↑

FC: Fold change; VIP:Variable importance in projection.

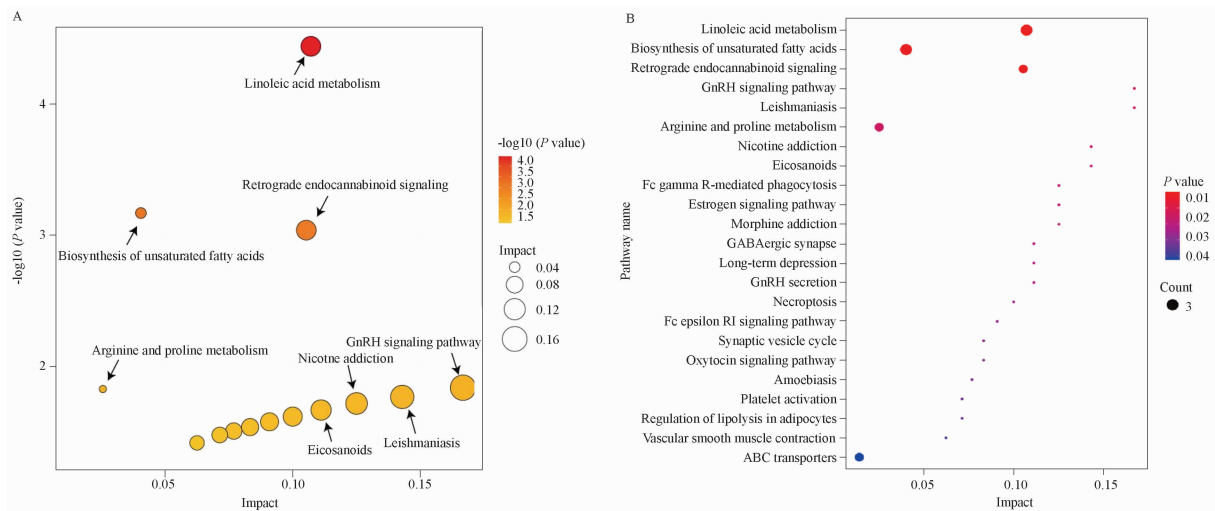


图 3 代谢通路富集分析(A:散点图;B:气泡图)

Figure 3 Metabolic pathway enrichment analysis (A: Scatter plot; B: Bubble plot)

3.3 京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes,KEGG) 通路分析

通过 KEGG 数据库对所筛选的差异代谢物进行代谢途径富集分析,对比 KB 组和 HM 组代谢途径,结果见图 3。结果显示,亚油酸代谢 (linoleic acid metabolism)、不饱和脂肪酸的生物合成 (biosynthesis of unsaturated fatty acids) 等 23 条通路发生了显著改变(均 $P < 0.05$),是 HM 抑制 *E. g* 的重要相关代谢途径。

讨 论

本研究探讨了 HM 对 *E. g* 的抑制作用,实验结果

显示, HM 在体外具有显著的抗 *E. g* 作用,同时能够破坏 *E. g* 的结构,这与课题组前期研究结果相一致^[7], HM 作为抗包虫病药物具有一定的潜力。

代谢组学的方法近年来广泛用于分析病原体所引起机体的代谢谱变化,而直接对病原体进行代谢特征分析的研究较少,本研究应用代谢组学的方法对 HM 干预 *E. g* 的代谢变化进行分析,发现并鉴定了 15 个差异代谢物,通过对差异代谢物进行通路富集分析,推测 HM 通过调控亚油酸代谢、不饱和脂肪酸的生物合成等 23 条通路而发挥抗 *E. g* 作用。

本研究结果显示, HM 组和 KB 组间包括 *L* - 天冬氨酸 - 4 - 磷酸 (*L* - aspartyl - 4 - phosphate)、章鱼碱 (*D* - Octopine)、 γ - 氨基丁酸 (gamma - aminobutyric

acid, GABA)等多种差异代谢物具有显著性差异,涉及精氨酸和脯氨酸代谢(arginine and proline metabolism)等代谢通路,均与氨基酸代谢相关,表明 HM 通过影响 E. g 氨基酸代谢而抑制虫体生长发育。*L*-天冬氨酸-4-磷酸是 *L*-天冬氨酸与腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)相互作用而生成的衍生物^[9],给药后在 HM 组中 *L*-天冬氨酸-4-磷酸水平显著提高,可能引起虫体内 ATP 含量异常,从而引起虫体死亡^[10],其机制还有待进一步研究。结果显示, HM 组中硒甲基硒代半胱氨酸(Se-methylselenocysteine, Se-MS)的含量较 KB 组显著升高,提示 HM 抑制 E. g 的过程中,同时发生了氨基酸代谢相关的一系列生化反应导致 Se-MS 水平提高。有研究表明,外源性的 Se-MS 能够缓解炎症,抑制炎症因子的释放,提示 Se-MS 在抑制炎症方面具有重要的作用^[11-12]。课题组前期进行 HM 体内抗包虫药效学实验发现^[6,8,13], HM 给药组与模型组相比,小鼠血液炎症因子水平降低及各组织炎症反应减轻,Se-MS 可能在其中的抗炎过程中发挥一定的作用,其具体机制值得进一步验证。

硬脂酸、 γ -亚麻酸和花生四烯酸等差异代谢物及亚油酸代谢和不饱和脂肪酸的生物合成等代谢通路共同参与 HM 抑制 E. g 虫体内脂肪酸代谢的某些机制。李锦田等^[14]研究显示,用 E. g 经肝门静脉造模后小鼠体内花生四烯酸的含量显著下降,CE 的发病可能与其相关。本研究发现,经 HM 干预后的 E. g 中的花生四烯酸含量呈增多趋势,与该研究结果保持一致,结合 2 项研究,花生四烯酸的含量在 CE 的治疗机制中具有较大的研究潜力。

核苷酸代谢是机体内一系列生化反应,用于合成和分解核苷酸分子,主要包括嘧啶代谢和嘌呤代谢。本研究发现, HM 组虫体中 4,5-二氢乳清酸及脱氧鸟嘌呤核苷含量较 KB 组具有显著差异,其中 4,5-二氢乳清酸参与嘧啶代谢,脱氧鸟嘌呤核苷参与嘌呤代谢,提示 HM 可通过干扰虫体内核苷酸代谢而发挥作用,但其具体过程尚需进一步研究。

本研究从体外层面观察了 HM 对 E. g 的影响,并从代谢组学角度探讨了 HM 影响 E. g 的代谢途径,初步确定了 HM 通过改变 E. g 机体内氨基酸代谢、脂肪酸代谢及核苷酸代谢而发挥抗 E. g 作用,但仍需对可能影响代谢通路的相关靶点进行验证,从而为抗包虫新药研发奠定扎实的基础。

参考文献:

- [1] TAMAROZZI F, HORTON J, MUHTAROV M, et al. A case for adoption of continuous albendazole treatment regimen for human echinococcal infections[J/OL]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2020, 14(9): e8566. 2020-09-17 [2024-04-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32941434/>.
- [2] 苗力元, 田添, 周晓农. 国内外棘球蚴病疾病负担研究进展[J]. *中国血吸虫病防治杂志*, 2023, 35(3): 307-312.
- [3] MANDAL S, MANDAL M D. Human cystic echinococcosis: Epidemiologic, zoonotic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2012, 5(4): 253-260.
- [4] PATEL K, GADEWAR M, TRIPATHI R, et al. A review on medicinal importance, pharmacological activity and bioanalytical aspects of beta-carboline alkaloid "Harmine" [J]. *Asian Pac J Trop Biomed*, 2012, 2(8): 660-664.
- [5] 赵婷, 王长虹, 王峥涛. 骆驼蓬属植物中生物碱类化学成分及其药理活性研究进展[J]. *国际药学研究杂志*, 2010, 37(5): 333-339.
- [6] 李丽华, 赵军, 马运芳, 等. 去氢骆驼蓬碱和阿苯达唑联合治疗小鼠腹腔细粒棘球蚴病的实验研究[J]. *中国病原生物学杂志*, 2016, 11(9): 815-820.
- [7] 李红玲, 赵军, 马运芳, 等. 去氢骆驼蓬碱抗细粒棘球蚴原头节作用研究[J]. *中国病原生物学杂志*, 2014, 9(11): 995-999.
- [8] 吾斯曼江·艾麦提, 巩月红, 马瑞佳, 等. 去氢骆驼蓬碱对细粒棘球蚴感染致小鼠肺纤维化的作用[J]. *中国病原生物学杂志*, 2021, 16(12): 1414-1419.
- [9] WANG X, XIE G, WANG X, et al. Urinary metabolite profiling offers potential for differentiation of liver-kidney yin deficiency and dampness-heat internal smoldering syndromes in posthepatitis B cirrhosis patients[J/OL]. 2015;464969. 2015-01-08 [2024-04-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25667596/>.
- [10] 马瑞佳, 巩月红, 吾斯曼江·艾麦提, 等. 阿苯达唑对细粒棘球蚴线粒体丙酮酸载体表达的影响[J]. *中国病原生物学杂志*, 2021, 16(11): 1254-1258.
- [11] PAN M H, HONG H M, LIN C L, et al. Se-methylselenocysteine inhibits lipopolysaccharide-induced NF- κ B activation and iNOS induction in RAW 264.7 murine macrophages[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2011, 55(5): 723-732.
- [12] WANG G, ZHAN Q, WU H. Suppression of lipopolysaccharide-induced activation of RAW 264.7 macrophages by Se-methylseleno-L-cysteine[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 89(Pt A): 107040.
- [13] 茹则妮萨·阿卜杜拉, 高惠静, 巩月红, 等. 去氢骆驼蓬碱及其衍生物 DH-004 暴露对小鼠神经系统毒性作用研究[J]. *中国新药杂志*, 2021, 30(8): 740-746.
- [14] 李锦田, 罗黎, 林鑫, 等. 细粒棘球蚴感染小鼠血清的代谢组学分析[J]. *中国病原生物学杂志*, 2023, 18(7): 770-776.

(收稿日期 2024-05-30)