

# 二十二碳六烯酸对七氟醚诱导的小胶质细胞 Toll 样受体 4/髓样分化因子 88/核因子- $\kappa$ B 信号通路激活及炎症介质释放的影响

赵敏<sup>1</sup> 赵品<sup>1</sup> 葛娜<sup>1</sup> 张尚民<sup>2</sup> 蒯建科<sup>1</sup>

<sup>1</sup>西安市第三医院麻醉科 710003; <sup>2</sup>西安安琪儿妇产医院麻醉科 710021

通信作者:蒯建科, Email: kjk20060317@126.com

**【摘要】目的** 观察二十二碳六烯酸 (docosahexenoic acid, DHA) 对七氟醚诱导的小胶质细胞 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)/NF- $\kappa$ B 信号通路激活及炎症介质释放的影响。**方法** N9 小鼠小胶质细胞分为对照组 (CON 组)、七氟醚组 (Sevo 组)、七氟醚和 DHA 处理组 (DHA+Sevo 组), 药物处理各组细胞 24 h 后, 采用噻唑蓝 (methylthiazolyldiphenyl-tetrazolium bromide, MTT) 法检测小胶质细胞存活率, 采用 Western blot 法检测小胶质细胞 TLR4、MyD88 和 NF- $\kappa$ B 抑制蛋白- $\alpha$  (inhibitor of NF- $\kappa$ B- $\alpha$ , I $\kappa$ B- $\alpha$ ) 的表达量, 采用 ELISA 法检测各组培养基中炎症介质 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-10 的含量。**结果** 与 CON 组比较, Sevo 组细胞存活率降低, TLR4 和 MyD88 表达水平升高, I $\kappa$ B- $\alpha$  表达水平降低, TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 释放量升高 ( $P < 0.05$ ), DHA+Sevo 组细胞 IL-1 $\beta$ 、IL-10 释放量升高 ( $P < 0.05$ ); 与 Sevo 组比较, DHA+Sevo 组小胶质细胞存活率升高, TLR4 和 MyD88 表达水平明显降低, I $\kappa$ B- $\alpha$  表达水平升高, TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 释放量降低, 而 IL-10 释放量升高 ( $P < 0.05$ )。**结论** DHA 抑制七氟醚所致细胞损伤以及 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号通路激活, 并且减少炎症介质 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 的释放, 增加 IL-10 释放量。

**【关键词】** 二十二碳六烯酸; 七氟醚; 小胶质细胞; Toll 样受体 4/髓样分化因子 88/核因子- $\kappa$ B 信号通路; 炎症介质  
**基金项目:** 国家自然科学基金 (81470414)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.12.010

## Effect of docosahexenoic acid on sevoflurane-induced activation of microglia Toll-like receptor 4/myeloid differentiation factor 88/nuclear factor- $\kappa$ B pathway and the release of inflammatory mediators

Zhao Min<sup>1</sup>, Zhao Pin<sup>1</sup>, Ge Na<sup>1</sup>, Zhang Shangmin<sup>2</sup>, Kuai Jianke<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Anesthesiology, Xi'an No.3 Hospital, Xi'an 710003, China; <sup>2</sup>Department of Anesthesiology, Xi'an Angel Women's Hospital, Xi'an 710021, China

Corresponding author: Kuai Jianke, Email: kjk20060317@126.com

**【Abstract】Objective** To observe the effects of docosahexenoic acid (DHA) on sevoflurane-induced Toll-like receptor 4 (TLR4)/myeloid differentiation factor 88 (MyD88)/nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) pathway activation and the release of inflammatory mediators. **Methods** N9 cells were assigned to a CON group, a Sevo group and a DHA+Sevo group. After 24 h treatment, cell survival was assessed by methylthiazolyldiphenyl-tetrazolium bromide (MTT) assay. Western blot was used to detect the levels of microglial TLR4, MyD88 and inhibitor of NF- $\kappa$ B- $\alpha$  (I $\kappa$ B- $\alpha$ ), while the contents of inflammatory mediator tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6 and IL-10 in each group were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** Compared with the CON group, the survival rate of N9 cells in the Sevo group decreased significantly, while the level of TLR4 and MyD88 protein was increased significantly, the level of I $\kappa$ B- $\alpha$  was significantly decreased, the release of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  and IL-6 was increased significantly ( $P < 0.05$ ). The amounts of IL-1 $\beta$  and IL-10 were increased significantly in the DHA+Sevo group ( $P < 0.05$ ). Compared with the Sevo group, the survival rate in the DHA+Sevo group increased significantly, the level of TLR4 and MyD88 protein decreased significantly, the level of I $\kappa$ B- $\alpha$  was increased significantly, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6 release was increased significantly, while IL-10 release was increased significantly ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** DHA inhibits sevoflurane-induced cell damage and activation of TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signaling pathway, and reduces the release of pro-inflammatory mediators TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6, and increases anti-inflammatory mediator IL-10 release.

**【Key words】** Docosahexenoic acid; Sevoflurane; Microglia; Toll-like receptor 4/myeloid differentiation factor 88/nuclear factor- $\kappa$ B pathway; Inflammatory mediator

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81470414)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.12.010

七氟醚在临床麻醉中应用广泛,因其诱导和苏醒均较快,气味较芳香,对呼吸道无刺激性,且很少导致喉痉挛,被认为是一种理想的小儿麻醉药物。但有研究表明,七氟醚与术后认知功能障碍发生有关<sup>[1]</sup>。七氟醚可诱导幼年大鼠海马神经元凋亡和脑内炎症介质表达增加<sup>[2]</sup>,也有学者认为七氟醚诱导的青年大鼠脑损伤与自噬增多有关<sup>[3]</sup>。七氟醚还可诱导老年患者的认知和记忆功能损害,甚至可能会增加患者罹患阿尔茨海默病的风险<sup>[4]</sup>。寻找一种预防或减轻七氟醚潜在神经毒性的药物对于七氟醚在临床麻醉中的安全应用有重要意义。小胶质细胞是脑内的固有免疫细胞,在静息状态下发挥免疫监视作用,当机体受到损伤或有病原体侵入时,小胶质细胞可迅速活化,介导中枢神经系统炎症反应<sup>[5]</sup>。Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)/NF- $\kappa$ B 信号通路是与炎症反应相关的一条经典通路,可将炎症信号转导入核,启动炎症介质的转录和翻译<sup>[6]</sup>。二十二碳六烯酸 (docosahexenoic acid, DHA)是大脑发育过程中必不可少的一类不饱和脂肪酸,既往研究表明 DHA 可减轻脑缺血/再灌注的氧化应激损伤,抑制小胶质细胞的过度活化和炎症因子的大量释放<sup>[7]</sup>。但 DHA 是否能抑制七氟醚导致的 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号通路激活,抑制炎症信号的转导尚不得而知,因此我们设计体外实验观察 DHA 对七氟醚诱导的小胶质细胞 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号通路激活和炎症因子释放的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

N9 小胶质细胞系由空军军医大学口腔医院麻醉科惠赠。七氟醚(生产批号:H20070172,上海恒瑞医药有限公司),伊瑟柯夫改良培养液(Iscove's Modified Dulbecco's Media, IMDM)(生产批号:IR2018010500, Hyclone 公司, 美国),0.25%胰蛋白酶和青链霉素混合溶液(生产批号:EP2018021101, Hyclone 公司, 美国),DHA(生产批号:20170506, 绿叶生物试剂公司),兔抗小鼠 TLR4、MyD88 和核因子- $\kappa$ B 抑制蛋白- $\alpha$  (inhibitor of NF- $\kappa$ B- $\alpha$ , I $\kappa$ B- $\alpha$ ) 多克隆抗体(生产批

号:ab241659、ab45921、ab336542, Abcam 公司, 英国),兔抗  $\beta$ -actin 多克隆抗体(生产批号:1009283765S1, 武汉博士德试剂公司),TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-10 ELISA 试剂盒(生产批号:EBO2017085617-1、EBO2017082382-1、EBO2017085622-1、EBO20170858102, 武汉伊莱瑞特生物科技有限公司)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 细胞培养与分组

使用含 5%胎牛血清的 IMDM 培养基培养 N9 小胶质细胞系,每 2 d 更换 1 次培养基。细胞分为 3 组:对照组(CON 组),正常培养 24 h;七氟醚组(Sevo 组),将加入正常 IMDM 培养基中的细胞放置于 2%七氟醚的处理装置中处理 24 h(细胞培养板底部有持续流动的热热水浴保证细胞处于 37  $^{\circ}$ C);七氟醚和 DHA 处理组(DHA+Sevo 组),加入含 DHA 25  $\mu$ mol/L 的 IMDM 培养基后,将细胞培养板置于 2%七氟醚的处理装置中处理 24 h。

#### 1.2.2 噻唑蓝 (methylthiazolyldiphenyl-tetrazolium bromide, MTT)法检测细胞活力

将细胞接种于 96 孔细胞培养板中,待细胞生长至覆盖 60%培养孔后按试验计划进行处理,检测时每孔加入 MTT 溶液 (5 g/L)20  $\mu$ l,37  $^{\circ}$ C 继续孵育 24 h,用二甲基亚砷溶解紫色结晶物,采用 490 nm 波长,在酶联免疫检测仪(型号:DG-5031,上海珂准仪器设备有限公司)上测定各孔光密度值进行统计学分析。

#### 1.2.3 Western blot 检测

将小胶质细胞接种于培养皿中,待细胞完全贴壁后按实验计划进行药物处理,处理完成后提取总蛋白,并采用 BCA 法测定蛋白含量。采用凝胶电泳法分离不同分子大小的蛋白,通过电场作用将蛋白质转到 PVDF 膜上,封闭后分别加入兔抗小鼠 TLR4、MyD88 和 I $\kappa$ B- $\alpha$  多克隆抗体 (1 : 1 000)、兔抗  $\beta$ -actin 多克隆抗体 (1 : 1 000),4  $^{\circ}$ C 孵育过夜。再分别加入羊抗兔二抗,37  $^{\circ}$ C 孵育 1 h,漂洗后进行化学发光并采集图像,分析条带信息,记录灰度值,计算目的基因与内参的比值进行统计学分析。

#### 1.2.4 ELISA 法检测 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-10 浓度

将细胞接种于 24 孔细胞培养板中,待细胞生长至覆盖 60%培养孔后按实验计划进行处理,取培

培养基上清离心后,ELISA 法检测培养基中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-10 的浓度。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 15.0 统计学软件进行数据分析。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),两两比较采用 Turkey HSD 法。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

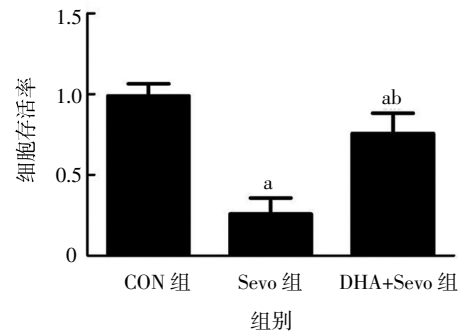
## 2 结果

### 2.1 DHA 及七氟醚对小胶质细胞生存率的影响

与 CON 组比较,Sevo 组和 DHA+Sevo 组细胞存活率降低( $P<0.05$ );与 Sevo 组比较,DHA+Sevo 组细胞存活率升高( $P<0.05$ ,图 1)。

### 2.2 DHA 及七氟醚对小胶质细胞 TLR4、MyD88 和 I $\kappa$ B- $\alpha$ 蛋白表达的影响

与 CON 组比较,Sevo 组和 DHA+Sevo 组细胞 TLR4 和 MyD88 表达水平升高 ( $P<0.05$ ), 而 I $\kappa$ B- $\alpha$  表达水平降低( $P<0.05$ );与 Sevo 组比较,DHA+Sevo 组细胞 TLR4 和 MyD88 表达水平降低,而 I $\kappa$ B- $\alpha$  表达水平升高( $P<0.05$ ,图 2)。

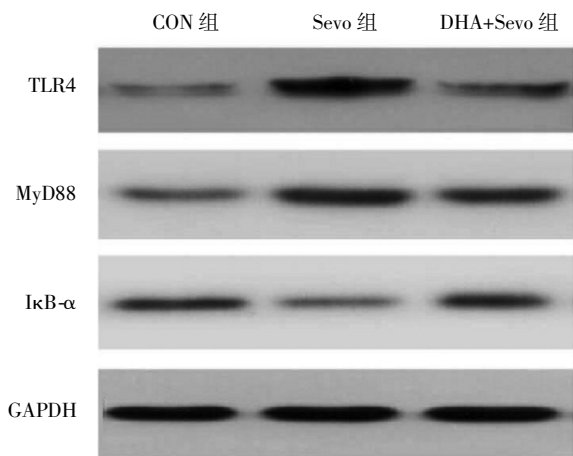


注:与 CON 组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 Sevo 组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;CON 组:对照组;Sevo 组:七氟醚处理组;DHA+Sevo 组:七氟醚和 DHA 处理组;DHA:二十二碳六烯酸

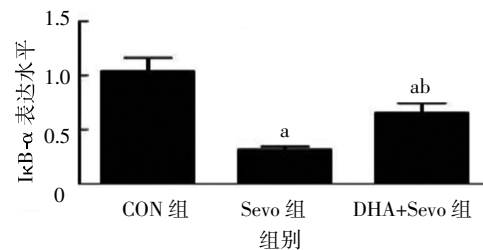
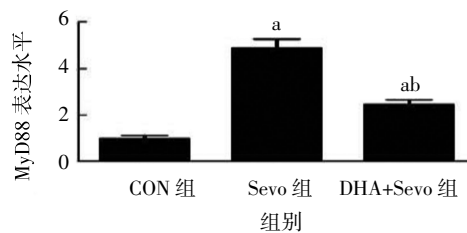
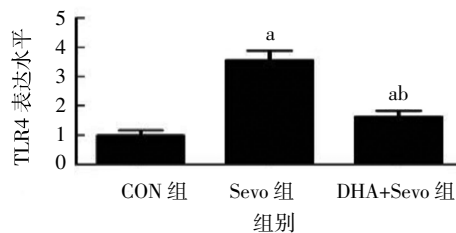
图 1 DHA 及七氟醚对小胶质细胞存活率的影响

### 2.3 DHA 及七氟醚对小胶质细胞 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-10 释放量的影响

与 CON 组比较,Sevo 组细胞 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 及 DHA+Sevo 组细胞 IL-1 $\beta$ 、IL-10 释放量升高 ( $P<0.05$ );与 Sevo 组比较,DHA+Sevo 组细胞 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 释放量降低,IL-10 释放量升高 ( $P<0.05$ ,图 3)。



Ⓐ



Ⓑ

注:与 CON 组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 Sevo 组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;CON 组:对照组;Sevo 组:七氟醚处理组;DHA+Sevo 组:七氟醚和 DHA 处理组;DHA:二十二碳六烯酸;GAPDH:甘油醛-3-磷酸脱氢酶;TLR4:Toll 样受体 4;MyD88:髓样分化因子 88;I $\kappa$ B- $\alpha$ :核因子- $\kappa$ B 抑制蛋白- $\alpha$

图 2 DHA 及七氟醚对小胶质细胞 TLR4、MyD88 和 I $\kappa$ B- $\alpha$  表达的影响 A:Western blot 结果;B:TLR4、MyD88 和 I $\kappa$ B- $\alpha$  蛋白的相对表达量

### 3 讨论

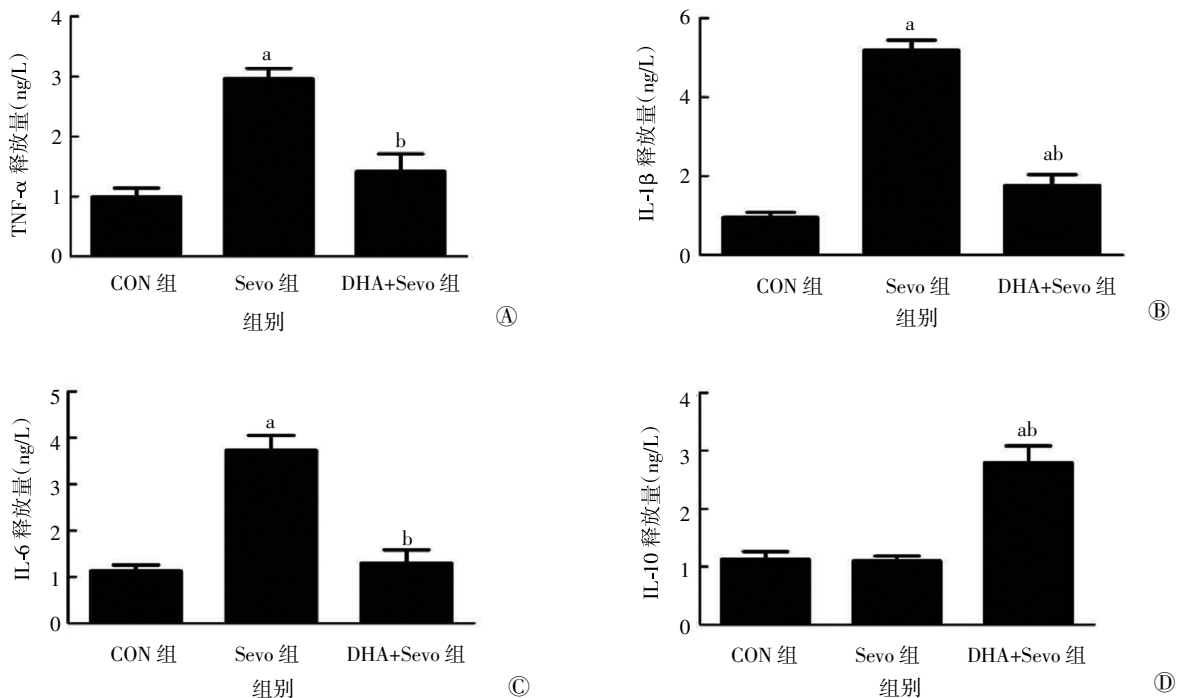
七氟醚血气分配系数为 0.63,麻醉维持浓度为 2%~3%,结合文献[8],本研究采用在含 2%七氟醚的气体环境中培养 N9 小胶质细胞 24 h 建立损伤模型。本研究结果表明,与 CON 组比较,Sevo 组小胶质细胞存活率下降,促炎因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 释放增多,提示七氟醚损伤模型建立成功。参照文献[9]并结合预实验结果,选择 25  $\mu\text{mol/L}$  为 DHA 处理浓度,研究表明,与 Sevo 组比较,DHA+Sevo 组小胶质细胞存活率升高,促炎因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 释放减少,提示 25  $\mu\text{mol/L}$  DHA 可减轻七氟醚对小胶质细胞的损伤和减少促炎因子释放。

小胶质细胞过度活化及大量炎症介质释放是脑缺血/再灌注损伤发生的主要机制之一<sup>[10]</sup>;而持续的中枢炎症反应是造成阿尔茨海默病和帕金森病等神经退行性疾病持续进展以及神经元和突触结构缺损的重要原因<sup>[11]</sup>。吸入七氟醚可介导氧化应激和炎症反应,造成神经元损伤,破坏突触结构,甚至增加认知功能障碍发生的风险<sup>[12]</sup>。本研究以减轻炎症反应为防治七氟醚神经损伤作用的靶点,结果提示,DHA 可通过抑制七氟醚处理导致的小胶质细

胞活化,抑制炎症反应,促进抗炎因子生成。

TLR4 是小胶质细胞表面的一类模式识别受体,在与配体发生结合后,可通过 Mal 募集 MyD88,促使 NF- $\kappa\text{B}$  入核,促进炎症介质的转录和翻译<sup>[13]</sup>。本研究结果表明,DHA 可通过抑制七氟醚诱导的 TLR4/MyD88/NF- $\kappa\text{B}$  信号通路激活,减少促炎介质 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 释放,促进抗炎介质 IL-10 的生成。小胶质细胞 TLR4/MyD88/NF- $\kappa\text{B}$  信号通路被认为是抑制中枢炎症反应的重要靶点之一。有学者报道<sup>[14]</sup>,TLR4 抑制剂可减轻脑缺血/再灌注后小胶质细胞的过度活化和炎症因子的释放。注射用丹酚酸作用于 TLR4 信号通路,抑制活化小胶质细胞中的炎症反应以减轻局灶性脑缺血中的脑损伤<sup>[15]</sup>,而右美托咪定通过抑制 TLR4 信号通路激活和炎症小体形成,限制炎症反应,减轻蛛网膜下腔出血大鼠早期脑损伤<sup>[16]</sup>。

DHA 多来源于深海鱼类,具有抗氧化应激、抗炎反应、促进神经生长和突触形成等多种作用<sup>[17]</sup>。营养剂量的 DHA 可减轻脂多糖诱导的炎症反应<sup>[18]</sup>,氧化应激和炎症的脂质组学生物标志物表达均明显降低<sup>[19]</sup>。DHA 可减轻阿尔茨海默病模型动物脑内



注:与 CON 组比较,\* $P < 0.05$ ;与 Sevo 组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ;CON 组:对照组;Sevo 组:七氟醚处理组;DHA+ Sevo 组:七氟醚和 DHA 处理组;DHA:二十二碳六烯酸

图 3 DHA 及七氟醚对细胞 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-10 释放量的影响 A:各组 TNF- $\alpha$  释放量比较;B:各组 IL-1 $\beta$  释放量比较;C:各组 IL-6 释放量比较;D:各组 IL-10 释放量比较

小胶质细胞活化标志物的表达,减轻神经炎症反应<sup>[20]</sup>。本研究结果表明,25 μmol/L DHA 通过抑制小胶质细胞 TLR4/MyD88/NF-κB 信号通路,减轻七氟醚诱导炎症反应,但是否 DHA 可作为预防或治疗七氟醚潜在神经毒性的药物用于临床尚需更深入的基础及临床研究再行验证。

综上所述,DHA 减轻七氟醚所致小胶质细胞损伤,抑制 TLR4/MyD88/NF-κB 信号通路激活和小胶质细胞活化并且减少促炎介质的释放,增加抗炎介质的释放。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Geng YJ, Wu QH, Zhang RQ. Effect of propofol, sevoflurane, and isoflurane on postoperative cognitive dysfunction following laparoscopic cholecystectomy in elderly patients: a randomized controlled trial [J]. *J Clin Anesth*, 2017, 38: 165-171. DOI:10.1016/j.jclinane.2017.02.007.
- [2] Qin JH, Zhang XR, He L, et al. Effect of sevoflurane and halothane anesthesia on cognitive function and immune function in young rats[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2018, 25(1): 47-51. DOI:10.1016/j.sjbs.2016.08.002.
- [3] Xu L, Shen J, Yu L, et al. Autophagy is involved in sevoflurane-induced developmental neurotoxicity in the developing rat brain [J]. *Brain Res Bull*, 2018, 140: 226-232. DOI:10.1016/j.brainresbull.2018.05.014.
- [4] Huang L, Huang K, Ning H. Hispidulin prevents sevoflurane-induced memory dysfunction in aged rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 412-422. DOI:10.1016/j.biopha.2017.10.142.
- [5] Cai Z, Hussain MD, Yan LJ. Microglia, neuroinflammation, and beta-amyloid protein in Alzheimer's disease [J]. *Int J Neurosci*, 2014, 124(5): 307-321. DOI:10.3109/00207454.2013.833510.
- [6] Zhou X, Yuan L, Zhao X, et al. Genistein antagonizes inflammatory damage induced by β-amyloid peptide in microglia through TLR4 and NF-κB[J]. *Nutrition*, 2014, 30(1): 90-95. DOI:10.1016/j.nut.2013.06.006.
- [7] Belkouch M, Hachem M, Elgot A, et al. The pleiotropic effects of omega-3 docosahexaenoic acid on the hallmarks of Alzheimer's disease [J]. *J Nutr Biochem*, 2016, 38: 1-11. DOI:10.1016/j.jnutbio.2016.03.002.
- [8] Xu L, Shen J, Yu L, et al. Role of autophagy in sevoflurane-induced neurotoxicity in neonatal rat hippocampal cells [J]. *Brain Res Bull*, 2018, 140: 291-298. DOI:10.1016/j.brainresbull.2018.05.020.
- [9] Hjorth E, Zhu M, Toro VC, et al. Omega-3 fatty acids enhance phagocytosis of Alzheimer's disease-related amyloid β42 by human microglia and decrease inflammatory markers [J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 35(4): 697-713. DOI:10.3233/JAD-130131.
- [10] Ma Y, Wang J, Wang Y, et al. The biphasic function of microglia in ischemic stroke[J]. *Prog Neurobiol*, 2017, 157: 247-272. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2016.01.005.
- [11] Zhao H, Wang Q, Cheng X, et al. Inhibitive effect of resveratrol on the inflammation in cultured astrocytes and microglia induced by Aβ1-42[J]. *Neuroscience*, 2018, 379: 390-404. DOI:10.1016/j.neuroscience.2018.03.047.
- [12] Yue T, Shanbin G, Ling M, et al. Sevoflurane aggregates cognitive dysfunction and hippocampal oxidative stress induced by β-amyloid in rats[J]. *Life Sci*, 2015, 143: 194-201. DOI:10.1016/j.lfs.2015.11.002.
- [13] Jiang Q, Yi M, Guo Q, et al. Protective effects of polydatin on lipopolysaccharide-induced acute lung injury through TLR4-MyD88-NF-κB pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 29(2): 370-376. DOI:10.1016/j.intimp.2015.10.027.
- [14] Anttila JE, Whitaker KW, Wires ES, et al. Role of microglia in ischemic focal stroke and recovery: focus on Toll-like receptors [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2017, 79(Pt A): 3-14. DOI:10.1016/j.pnpbp.2016.07.003.
- [15] Zhuang P, Wan Y, Geng S, et al. Salvianolic Acids for Injection (SAFI) suppresses inflammatory responses in activated microglia to attenuate brain damage in focal cerebral ischemia [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 198: 194-204. DOI:10.1016/j.jep.2016.11.052.
- [16] Yin D, Zhou S, Xu X, et al. Dexmedetomidine attenuated early brain injury in rats with subarachnoid haemorrhage by suppressing the inflammatory response: the TLR4/NF-κB pathway and the NLRP3 inflammasome may be involved in the mechanism[J]. *Brain Res*, 2018, 1698: 1-10. DOI:10.1016/j.brainres.2018.05.040.
- [17] Rincón-Cervera MA, Valenzuela R, Hernandez-Rodas MC, et al. Supplementation with antioxidant-rich extra virgin olive oil prevents hepatic oxidative stress and reduction of desaturation capacity in mice fed a high-fat diet: effects on fatty acid composition in liver and extrahepatic tissues[J]. *Nutrition*, 2016, 32(11-12): 1254-1267. DOI:10.1016/j.nut.2016.04.006.
- [18] 郭丽娜, 舒化青. 炎症调控介质: 保护素 D1 的研究进展[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2013, 34(4): 375-378. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2013.04.023.
- [19] Dasilva G, Pazos M, García-Egido E, et al. Healthy effect of different proportions of marine ω-3 PUFAs EPA and DHA supplementation in Wistar rats: lipidomic biomarkers of oxidative stress and inflammation [J]. *J Nutr Biochem*, 2015, 26(11): 1385-1392. DOI:10.1016/j.jnutbio.2015.07.007.
- [20] Sun GY, Simonyi A, Fritsche KL, et al. Docosahexaenoic acid (DHA): an essential nutrient and a nutraceutical for brain health and diseases[J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2018, 136: 3-13. DOI:10.1016/j.plefa.2017.03.006.

(本文编辑:张丽)