

烏司他丁調控mPGES-1基因水準抗急性炎症機制研究*

于臻禕¹、郭婉怡¹、胡少敏²、黃錦霞¹、束永康²、于麗麗^{*1}

(1.*澳門科技大學中醫藥學院；2.廣州中醫藥大學)

摘要：通過使用角又菜膠致足腫脹模型，驗證烏司他丁 (Urinastatin, UTI) 通過抑制膜結合型前列腺素 E2 合酶 1 (Microsomal Prostaglandin E Synthase-1, mPGES-1) 達到抗急性炎症的療效，並發現 UTI 對心血管無不良反應。40 只 SD 大鼠隨機分為對照組 (n=10)、模型組 (n=10)、烏司他丁治療組 (n=10)、塞來昔佈治療組 (n=10)。利用角又菜膠致大鼠足腫脹，造模第 0 小時給藥，其中 UTI 組尾靜脈注射給藥，對照組與模型組皆以同體積的生理鹽水進行尾靜脈注射。對 4 組動物造模後 0h、1h、2h、3h、4h、5h 的足體積，血漿白介素 6 (Interleukin-6, IL-6)、腫瘤壞死因子 α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、單核細胞趨化蛋白-1 (Monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、肌酸激酶同工酶 (Creatine kinase isoenzymes, CK-MB)、B 型鈉尿肽 (Brain natriuretic peptide, BNP) 濃度水準，足部 mPGES-1、環氧化酶-2 (COX-2) 基因表達水準。造模後第 2h 開始模型組、UTI 治療組與塞來昔佈治療組足體積均有增加，而 UTI 及塞來昔佈治療組在造模後第 3h 足體積開始明顯下降。與對照組相比，模型組的足體積均有明顯增大 ($P < 0.05$)，血漿 IL-6、TNF- α 、MCP-1 水平均較對照組明顯升高 ($P < 0.05$)。UTI 治療組與塞來昔佈治療組血漿 IL-6、TNF- α 、MCP-1 水準較模型組有明顯下降 ($P < 0.05$)，UTI 治療組血漿 CK-MB、BNP 水平均與對照組無差異 ($P > 0.05$)，而塞來昔佈治療組 CK-MB 有明顯上升 ($P < 0.05$)。UTI 與塞來昔佈治療組足部 mPGES-1 基因表達水準較模型組明顯下降 ($P < 0.05$)，而 UTI 治療組 COX-2 基因表達水準較模型組無明顯差異 ($P > 0.05$)。烏司他丁很可能通過特异性靶向抑制 mPGES-1 基因表達，達到抗炎作用且減少心血管損害。

關鍵詞：烏司他丁、足腫脹、急性炎症、mPGES-1

* 收稿日期：2023 年 11 月 13 日；通過日期：2024 年 11 月 05 日。

The Study on the Anti-acute Inflammation Mechanism of Ulinastatin Regulating mPGES-1 Gene Level

Yu, Zhenyi¹ ; Guo, Wanyi¹ ; Hu, Shaomin² ; Huang, Jinxia³ ; Shu, Yongkang^{1,2,3,4} ; Yu, Lili^{*1}

¹ State Key Laboratory of Quality Research in Chinese Medicines & Faculty of Chinese Medicine, Macau University of Science and Technology

² Jun'an Hospital Affiliated to Shunde Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine

³ Jinan University Affiliated Stomatological Hospital

⁴ Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine Shunde Hospital

Abstract: To verify that urinastatin (UTI) achieves anti-inflammatory effects by inhibiting membrane-bound prostaglandin E2 synthase-1 (mPGES-1) by using the carrageenan-induced foot swelling model. The efficacy of acute inflammation and found that UTI has no adverse cardiovascular effects. 40 SD rats were randomly divided into control group (n=10), model group (n=10), ulinastatin treatment group (n=10), and celecoxib treatment group (n=10). Carrageenan was used to cause paw swelling in rats, and was administered at the 0th hour of modeling. The UTI group was injected into the tail vein, and the control group and the model group were injected into the tail vein with the same volume of normal saline. The foot volume, plasma interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) of the four groups of animals at 0h, 1h, 2h, 3h, 4h, and 5h after modeling, Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), Creatine kinase isoenzymes (CK-MB), and B-type natriuretic peptide (BNP) concentrations level, mPGES-1 and cyclooxygenase-2 (COX-2) gene expression levels in the foot. The foot volume of the model group, UTI treatment group and celecoxib treatment group increased from the 2nd hour after modeling, while the foot volume of the UTI and celecoxib treatment groups began to decrease significantly from the 3rd hour after modeling. Compared with the control group, the foot volume of the model group increased significantly ($P<0.05$), and the plasma levels of IL-6, TNF- α , and MCP-1 were significantly higher than those of the control group ($P<0.05$). The levels of plasma IL-6, TNF- α , and MCP-1 in the UTI treatment group and celecoxib treatment group were significantly lower than those in the model group ($P<0.05$). The plasma levels of CK-MB and BNP in the UTI treatment group were no different from those in the control group. Difference ($P>0.05$), while CK-MB in the celecoxib treatment group increased

significantly ($P < 0.05$). The mPGES-1 gene expression level in the feet of the UTI and celecoxib treatment groups was significantly lower than that of the model group ($P < 0.05$), while the COX-2 gene expression level of the UTI treatment group was not significantly different from the model group ($P > 0.05$). Ulinastatin is likely to achieve anti-inflammatory effects and reduce cardiovascular damage by specifically targeting the expression of mPGES-1 gene.

Keywords: Ulinastatin; foot swelling; acute inflammation; mPGES-1

一、引言

前列腺素類化合物 (Prostanoid, PGs) 是一類廣泛存在的脂類調節因子，包括了前列腺素和血栓烷 A2 (Thromboxanes, TXA2)，其中前列腺素 E2 (Prostaglandin E2, PGE2) 是最為常見和重要的物質。PGE2 是炎症反應中疼痛和發熱的介質，參與炎症的過程。¹ PGE2 的合成受到各種酶的調控，磷脂在磷脂酶 A2 (Phospholipase A2, PLA2) 的作用下，釋放花生四烯酸 (Arachidonic acid, AA)；而後，花生四烯酸被環氧化酶 (Cyclooxygenase, COX) 催化形成前列腺素 G2 (Prostaglandin G2, PGG2) 和前列腺素 H2 (Prostaglandin H2, PGH2)。COX 主要有兩種：COX-1 和 COX-2，其中 COX-2 為誘導型酶，在炎症反應細胞如成纖維細胞、巨噬細胞和滑膜細胞中大量表達，促進 PGE2 的大量生成而參與炎症反應。² 特異性 COX-2 抑制劑 (如塞來昔布) 在世界範圍內獲得廣泛的應用，但由於 COX-2 在血管內皮細胞中也有表達，故特異性 COX-2 抑制劑有引起增加心血管疾病發病和導致血栓形成的危險。³

UTI 是一種絲氨酸蛋白酶抑制劑，臨床用於治療急性胰腺炎，並且多使用於急性循環衰竭。⁴ 大量研究表明 UTI 具有拮抗 LPS 誘導急性炎症的作用，尤其是治療 LPS 誘導的急性肺損傷。⁵ mPGES-1 是 COX-2 的下游酶，可產生炎症介質。⁶ 靶向

¹ Ivanov AI, Romanovsky AA, "Prostaglandin E2 as a Mediator of Fever: Synthesis and Catabolism," *Front Biosci* 9 (2004.05): 1977-93.

² Thorén S, Jakobsson PJ, "Coordinate Up- and down-regulation of Glutathione-dependent Prostaglandin E Synthase and Cyclooxygenase-2 in A549 Cells, Inhibition by NS-398 and Leukotriene C4," *Eur J Biochem* 267.21 (2000.11): 6428-34.

³ Arroyo M, Lanás A, "NSAIDs-induced Gastrointestinal Damage," *Review, Minerva Gastroenterol Dietol* 52.3 (2006.09): 249-59.

⁴ Zhang P, Lv H, Qi X, Xiao W, Xue Q, Zhang L, Li L, Shi J, "Effect of Ulinastatin on Post-operative Blood Loss and Allogeneic Transfusion in Patients Receiving Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass: A Prospective Randomized Controlled Study with 10-year follow-up," *J Cardiothorac Surg* 15.1 (2020.05): 98; 于勝, 〈烏司他丁聯合甘草酸二銨治療急性胰腺炎的效果及對肝功能的影響〉,《中國醫學創新》,第 20 卷第 25 期 (北京: 2023.10), 90-94。

⁵ 胡方超、柴家科、曲毅睿等, 〈烏司他丁對原發性衝擊傷小鼠早期肺損傷治療作用的研究〉,《解放軍醫學院學報》,第 44 卷第 9 期 (北京: 2023.10), 1-8; Cao C, Yin C, Shou S, Wang J, Yu L, Li X, Chai Y, "Ulinastatin Protects Against LPS-induced Acute Lung Injury By Attenuating TLR4/NF-κB Pathway Activation and Reducing Inflammatory Mediators," *Shock* 50.5 (2018.09): 595-605.

⁶ Yang G, Chen L, "An Update of Microsomal Prostaglandin E Synthase-1 and PGE2 Receptors in Cardiovascular Health and Diseases." *Oxid Med Cell Longev*, 2016: 5249086.

抑 mPGES-1 是較於抑制 COX-2 的更優抗炎方法，特異性抑制 mPGES-1 可明顯減少心血管不良反應。⁷ 部分研究也發現了 UTI 可以減輕心臟損傷，這可能暗示 UTI 也可保護心臟的功能。⁸ 尋求靶向抑制 mPGES-1 不但可以達到抗急性炎症的效果同時也可以減少不良反應，使患者的治療收益最大化。而 UTI 作為抗急性炎症的臨床用藥，並且通過其心臟保護的功能看，UTI 可能通過特異性抑制 mPGES-1 基因表達達到抗急性炎症的效果。這對於靶向 mPGES-1 藥物的開發具有重要意義。

二、實驗物件、材料與方法

（一）、動物及分組

四十隻 SD 雄性大鼠購自濟南朋悅實驗動物繁育有限公司〔許可證號：SCXK（魯）20230003〕，以十隻為一組飼養，可以隨意獲取食物和水，並保持 12：12 小時亮/暗循環。適應性餵養一周後進行給藥實驗。本研究經中國中醫藥實驗動物倫理委員會批准動物分為四組，分別為對照組、模型組、烏司他丁治療組與塞來昔佈治療組。UTI 組於造模第 0 小時尾靜脈注射（0.1ml/只）給藥，塞來昔佈治療組則以 30mg/kg 的濃度進行灌胃給藥。對照組與模型組則以等體積生理鹽水行尾靜脈注射。

（二）、角叉菜膠致足腫脹

將大鼠皮下注射 1%角叉菜膠（0.1ml）到左後足的足底側。後足在外踝水準上用標識筆標記。在注射角叉菜膠後 0、1、2、3、4 和 5 小時，使用數位體積描記儀（LE 6，Panlab，哈佛儀器）測量後足體積至標記處。通過在 0、1、2、3、4 和 5 小時從各自的足體積中減去第零小時足體積來計算足腫脹體積，同時使用遊標卡尺測量大鼠足趾厚度。

⁷ 陳姣，《護心康對 ApoE^{-/-}小鼠動脈粥樣硬化模型 cox-2，mPGES-1 的影響》，（長沙：湖南中醫藥大學碩士學位論文，2019）。

⁸ Zhu JG, Jin K, Ren Y, “Ulinastatin Reduces Myocardial Injury Induced by Doxorubicin in SD Rats,” *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 24.20 (2020.08): 10769-10778; 任夢媛、翟留群、李靜等，〈烏司他丁聯合泮托拉唑在風濕性心臟病患者心臟瓣膜置換術中的應用效果〉，《河南醫學研究》，第 32 卷第 17 期（鄭州：2023.09），3209-3213。

(三)、藥物、試劑與儀器

烏司他丁(廣東天普生化醫藥股份有限公司,批准文號:國藥准字 H19990134,規格:10 萬 IU/瓶);西樂葆(塞來昔佈膠囊)(輝瑞製藥有限公司,批准文號:國藥准字 J20140072,規格:200mg*6 粒);Trizol 試劑(購自 Invitrogen 公司);ReverTra Ace qPCR RT 試劑盒(購自日本大阪 TOYOBO 公司);SYBR 綠色即時螢光定量 PCR 預混液(購自北京全式金公司);大鼠 IL-6、TNF- α ELISA 試劑盒(購自上海中喬新舟生物公司);大鼠 MCP-1 ELISA 試劑盒(購自上海複申生物科技有限公司);大鼠 CK-MB 試劑盒(購自中生北控公司);大鼠 BNP ELISA 試劑盒(購自 ELK Biotechnology 公司);顯微分光亮度計(NanoDrop One,賽默飛世爾科技);LightCycler 480 儀器(瑞士巴塞爾羅氏);酶標儀(Thermo, multiSKANMK3)。

(四)、qPCR檢測

使用 TRizol 試劑從足部提取總 RNA,接著使用 cDNA Synthesis SuperMix 進行逆轉錄。按照方案,使用 10 μ g 的總 RNA 作為範本。然後使用 SYBR 綠色即時螢光定量 PCR 預混液進行 qPCR。

(五)、統計學方法

採用 SPSS 21.0 統計軟體分析資料。符合正態分佈的計量資料以均數 $\pm$ 標準差(Mean $\pm$ SD)表示,組間比較採用獨立樣本 t 檢驗,行 ANOVA 方差分析,組間多時點的檢驗採用重複測量方差分析;計數資料以頻數(n)和百分比(%)表示,採用 χ^2 檢驗比較。 $P < 0.05$ 示差異有統計學意義。

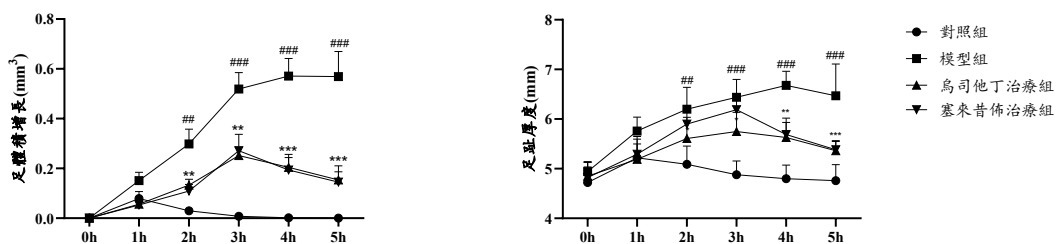
三、結果

(一)、UTI可顯著緩解角叉菜膠致大鼠足腫脹

圖 1 示注射角叉菜膠後,模型組、烏司他丁治療組與塞來昔佈治療組足體積有明顯增長趨勢。模型組足體積增長趨勢明顯較對照組升高($P < 0.05$)。其中烏司他

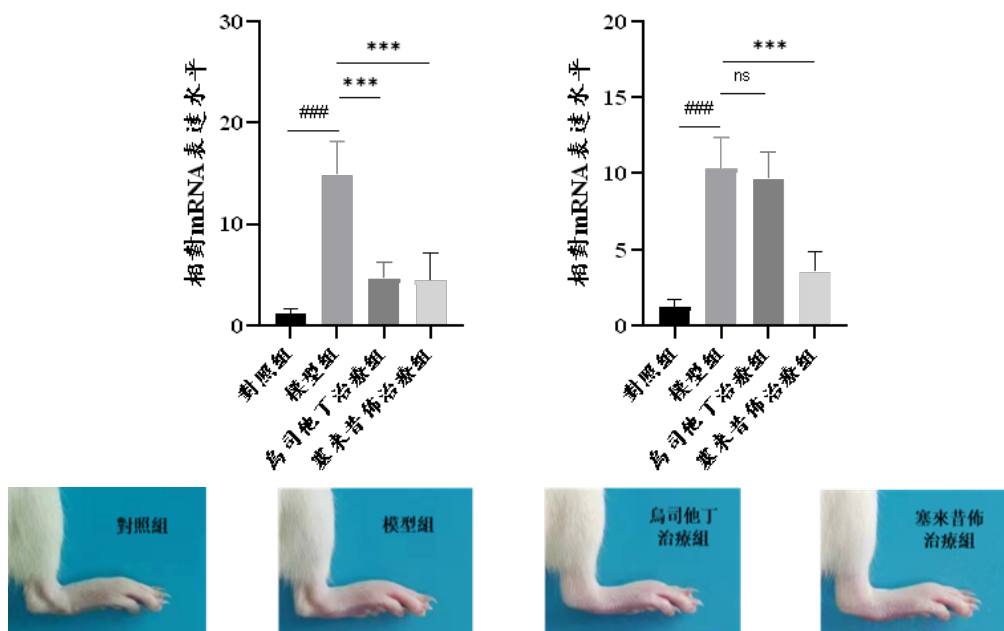
丁治療組與塞來昔佈治療組在造模後 3h 後足體積開始逐漸降低，且 UTI 可以使造模後 1h 與 2h 足體積增長趨勢均低於模型組足體積增長 ($P < 0.05$)。各組大鼠的足趾厚度趨勢也與足體積增長趨勢一致。

圖 1 各組大鼠足體積增長趨勢與足趾厚度



在第 5h 取材，取血漿檢測結果如圖 2。模型組 IL-6、TNF- α 、MCP-1 均較對照組明顯升高 ($P < 0.05$)，而 UTI 與塞來昔佈治療 5h 後可明顯降低三者的水準 ($P < 0.05$)。

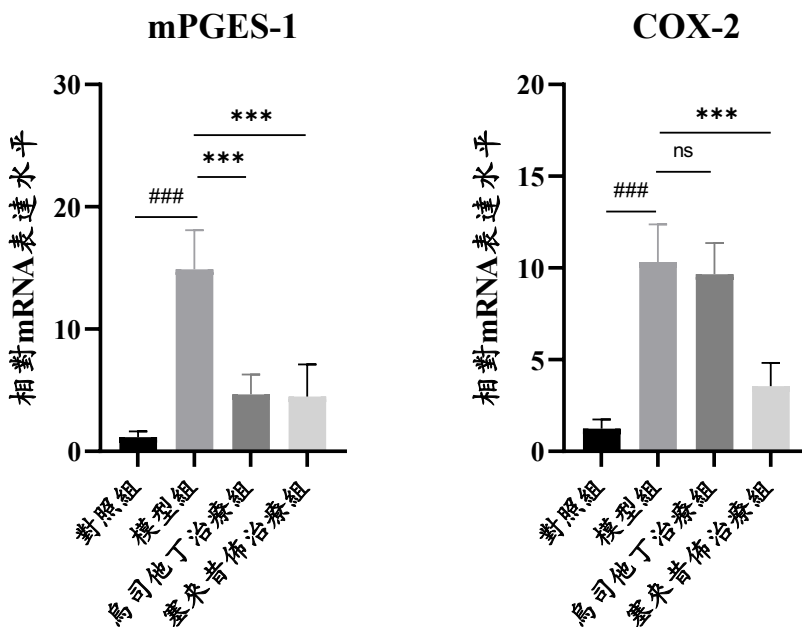
圖 2 各組大鼠血漿 IL-6、TNF- α 、MCP-1 水準



(二)、UTI可降低mPGES-1基因表達，而未降低COX-2基因表達水準

圖3示大鼠足部 mPGES-1 在模型組中顯著升高 ($P < 0.05$)，且在 UTI 與塞來昔佈治療後明顯下降 ($P < 0.05$)；而模型組 COX-2 也較正常組明顯升高 ($P < 0.05$)，塞來昔佈治療後 COX-2 明顯下降 ($P < 0.05$)，但 UTI 對 COX-2 無明顯抑製作用 ($P > 0.05$)。

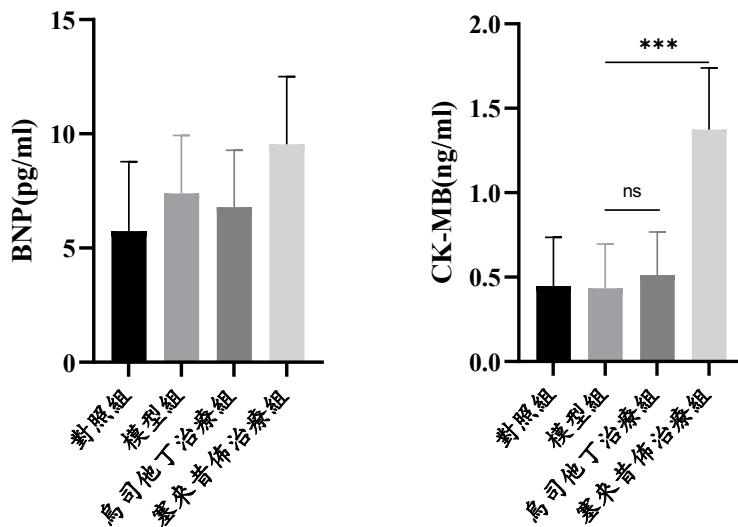
圖3 各組大鼠足部 mPGES-1 與 COX-2 基因表達情況



(三)、UTI對血漿BNP、CK-MB均無升高趨勢

角叉菜膠致足腫脹模型並未導致血漿 BNP 與 CK-MB 升高，給藥 UTI 後也並未導致 BNP 與 CK-MB 升高。烏司他丁治療組與對照組及模型組血漿 BNP 與 CK-MB 均無明顯差異 ($P > 0.05$)。然而，塞來昔佈治療組血漿 CK-MB 顯著升高 ($P < 0.05$)。

圖 4 各組動物血漿 BNP 與 CK-MB 水準



四、討論

有研究表明，在角叉菜膠誘導的足爪急性關節炎模型大鼠體內，mPGES-1 mRNA 和蛋白水平均明顯增加，PGE2 水準也相應地顯著提高，用佐劑製備慢性關節炎大鼠模型時，在被注射佐劑的大鼠足爪中，mPGES-1 被強烈誘導產生；而在未注射佐劑的足爪中則檢測不到 mPGES-1。⁹ 有研究發現，在類風濕性關節炎患者的滑膜組織的巨噬細胞和成纖維細胞中，mPGES-1 高表達。¹⁰ 這些研究結果均表明，mPGES-1 參予了急、慢性炎症的病理生理過程。同時，也有研究發現，在 COX-2 被特異性抑制、或有關基因缺失或突變時，均能造成小鼠體內血栓形成和血壓升高，而 mPGES-1 誘導產生的 PGE2 促進了動脈粥樣硬化，mPGES-1 敲除則延緩了動脈粥樣硬化的進展，動脈硬化的 mPGES-1^{-/-} 小鼠血管平滑肌細胞表達 PGE2 降低和前

⁹ Mancini JA, Blood K, Guay J, Gordon R, Claveau D, Chan CC, Riendeau D, "Cloning, Expression, and Up-regulation of Inducible Rat Prostaglandin E Synthase During Lipopolysaccharide-induced Pyresis and Adjuvant-Induced Arthritis," *J Biol Chem* 276.6 (2001.02): 4469-75.

¹⁰ Westman M, Korotkova M, af Klint E, Stark A, Audoly LP, Klareskog L, Ulfgren AK, Jakobsson PJ, "Expression of Microsomal Prostaglandin E Synthase 1 in Rheumatoid Arthritis Synovium," *Arthritis Rheum* 50.6 (2004.06): 1774-80.

列腺素 I2 (Prostaglandin I2, PGI2) 升高，由此所致的良性心血管效應大於 TXA2 增加造成的惡性效應，而最終體現出積極的心血管保護效應。¹¹

UTI 作為臨床治療急性炎症的蛋白酶抑制劑，具有良好的抗炎、抗應激效果。部分研究發現 UTI 能使溶酶體膜保持穩定，抑制溶酶體酶的釋放，清除氧自由基，顯著降低炎性因子水準。¹² 本研究發現，UTI 對角叉菜膠致足腫脹具有緩解作用，並且我們通過對照 COX-2 抑制劑塞來昔佈發現 UTI 除了具有良好的抑制 IL-6、TNF- α 、MCP-1 作用，還未對血漿 BNP 與 CK-MB 引起升高作用。可見，UTI 具有非常好的抗急性炎症作用，且其可能對心血管不良反應較低。更重要的是，我們發現了 UTI 是通過影響 mPGES-1 基因表達水準來達到抗炎效果，而並非通過 COX-2 通路完成抗炎的。眾所周知，COX-2 特異性抑制劑多存在心血管血栓不良事件，為了權衡療效與不良反應，UTI 作為較為安全的抗急性炎症藥物具有一定前景。¹³

¹¹ Wang M, Zukas AM, Hui Y, Ricciotti E, Puré E, FitzGerald GA, "Deletion of Microsomal Prostaglandin E Synthase-1 Augments Prostacyclin and Retards Atherogenesis," *Proc Natl Acad Sci USA* 103.39 (2004.07): 14507-12.

¹² 陳廣生、趙琳、何鳳棣，〈烏司他丁聯合奧曲肽治療急性胰腺炎的臨床療效〉，《中華胰腺病雜誌》，第 6 期（上海：2019），458-459；李俊稷、李曉萍、鄧朝霞、張雷、劉明華，〈醋酸奧曲肽聯合烏司他丁對重症急性胰腺炎患者血清 ET、MCP-1、TNF- α 、IL-6 水準及預後的影響〉，《現代生物醫學進展》，第 19 卷第 15 期（黑龍江：2019），2911-2914；國春紅，〈烏司他丁聯合奧曲肽治療急性胰腺炎的療效觀察及對患者血清 LPS、AMY 和 CRP 水準的影響〉，《標記免疫分析與臨床》，第 26 卷第 3 期（北京：2019），443-446+485。

¹³ Jüni P, Reichenbach S, Egger M, et al, 〈COX-2 抑制劑、傳統非甾體抗炎藥與心臟臨床試驗得到的不良反應資料必須告知用藥決策者〉，《英國醫學雜誌（中文版）》，第 5 期（北京：2005），268-270；遲丹怡，〈環氧化酶（COX-2）抑制劑的不良反應〉，《藥物不良反應雜誌》，第 5 期（北京：2003），352-353。

徵引書目

一、中文書目與期刊

- [1] 于勝,〈烏司他丁聯合甘草酸二銨治療急性胰腺炎的效果及對肝功能的影響〉,《中國醫學創新》,第20卷第25期(北京:2023.10),90-94。
- [2] 胡方超、柴家科、曲毅睿等,〈烏司他丁對原發性衝擊傷小鼠早期肺損傷治療作用的研究〉,《解放軍醫學院學報》,第44卷第9期(北京:2023.10),1-8。
- [3] 陳姣,《護心康對ApoE-/-小鼠動脈粥樣硬化模型cox-2,mPGES-1的影響》,長沙:湖南中醫藥大學碩士學位論文,2019。
- [4] 任夢媛、翟留群、李靜等,〈烏司他丁聯合泮托拉唑在風濕性心臟病患者心臟瓣膜置換術中的應用效果〉,《河南醫學研究》,第32卷第17期(鄭州:2023.09),3209-3213。
- [5] 陳廣生、趙琳、何鳳棣,〈烏司他丁聯合奧曲肽治療急性胰腺炎的臨床療效〉,《中華胰腺病雜誌》,第6期(上海:2019),458-459。
- [6] 李俊稷、李曉萍、鄧朝霞、張雷、劉明華,〈醋酸奧曲肽聯合烏司他丁對重症急性胰腺炎患者血清ET、MCP-1、TNF- α 、IL-6水準及預後的影響〉,《現代生物醫學進展》,第19卷第15期(黑龍江:2019),2911-2914。
- [7] 國春紅,〈烏司他丁聯合奧曲肽治療急性胰腺炎的療效觀察及對患者血清LPS、AMY和CRP水準的影響〉,《標記免疫分析與臨床》,第26卷第3期(北京:2019),443-446+485。
- [8] Jüni P、Reichenbach S、Egger M, et al.,〈COX-2抑制劑、傳統非甾體抗炎藥與心臟臨床試驗得到的不良反應資料必須告知用藥決策者〉,《英國醫學雜誌(中文版)》,第5期(北京:2005),268-270。
- [9] 遲丹怡,〈環氧化酶(COX-2)抑制劑的不良反應〉,《藥物不良反應雜誌》,第5期(北京:2003),352-353。

二、英文書目與期刊

- [1] Ivanov AI, Romanovsky AA. "Prostaglandin E2 as a Mediator of Fever: Synthesis and Catabolism." *Front Biosci.* 9 (2004.05): 1977-93.
- [2] Thorén S, Jakobsson PJ. "Coordinate up- and down-regulation of Glutathione-dependent Prostaglandin E Synthase and Cyclooxygenase-2 in A549 Cells. Inhibition by NS-398 and Leukotriene C4. " *Eur J Biochem* 267.21 (2000.11): 6428-34.
- [3] Arroyo M, Lanas A. "NSAIDs-induced Gastrointestinal Damage. Review " *Minerva Gastroenterol Dietol* 52.3 (2006.09): 249-59.
- [4] Zhang P, Lv H, Qi X, Xiao W, Xue Q, Zhang L, Li L, Shi J. "Effect of Ulinastatin on Post-operative Blood Loss and Allogeneic Transfusion in Patients Receiving Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass: a Prospective Randomized Controlled Study with 10-year Follow-up. " *J Cardiothorac Surg* 15.1 (2020.05): 98.
- [5] Cao C, Yin C, Shou S, Wang J, Yu L, Li X, Chai Y. "Ulinastatin Protects Against LPS-Induced Acute Lung Injury By Attenuating TLR4/NF- κ B Pathway Activation and Reducing Inflammatory Mediators. " *Shock* 50.5 (2018.09): 595-605.
- [6] Yang G, Chen L. "An Update of Microsomal Prostaglandin E Synthase-1 and PGE2 Receptors in Cardiovascular Health and Diseases." *Oxid Med Cell Longev.* (2016): 5249086.
- [7] Zhu JG, Jin K, Ren Y. "Ulinastatin Reduces Myocardial Injury Induced by Doxorubicin in SD Rats. " *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 24.20 (2020.08): 10769-10778.
- [8] Mancini JA, Blood K, Guay J, Gordon R, Claveau D, Chan CC, Riendeau D. "Cloning, Expression, and Up-regulation of Inducible Rat Prostaglandin E Synthase during Lipopolysaccharide-induced Pyresis and Adjuvant-induced Arthritis. " *J Biol Chem* 276.6 (2001.02): 4469-75.
- [9] Westman M, Korotkova M, af Klint E, Stark A, Audoly LP, Klareskog L, Ulfgren AK, Jakobsson PJ. "Expression of Microsomal Prostaglandin E Synthase 1 in Rheumatoid Arthritis synovium. " *Arthritis Rheum* 50.6 (2004.06): 1774-80.

- [10] Wang M, Zukas AM, Hui Y, Ricciotti E, Puré E, FitzGerald GA. “Deletion of Microsomal Prostaglandin E Synthase-1 Augments Prostacyclin and Retards Atherogenesis.” *Proc Natl Acad Sci U S A* 103.39 (2004.07): 14507-12.

第一作者簡介

于臻禕，澳門科技大學中醫藥學院碩士研究生候選人，研究方向為類風濕關節炎和腸道微生物

通訊地址：澳門氹仔偉龍馬路澳門科技大學中醫藥學院

聯繫電話：(+853) 6570-3509

通訊電郵：569288900@qq.com

參與作者簡介

郭婉怡，澳門科技大學中醫藥學院博士研究生候選人，研究方向為免疫相關疾病病理機制和抗炎中藥藥理研究

通訊地址：澳門氹仔偉龍馬路澳門科技大學中醫藥學院

聯繫電話：19358563425

通訊電郵：15777114502@163.com

胡少敏，廣州中醫藥大學順德醫院附屬均安醫院，中醫內科副主任中醫師，任中西醫結合科副主任、門診部副主任，以及廣東省中西醫結合學會治未病專業委員會第三屆委員、佛山市順德區中醫學會第三屆理事、順德區治未病品質控制中心副主任、江西中醫藥大學客座副教授

通訊電郵：13825536318@163.com

黃錦霞，暨南大學附屬口腔醫院，佛山市優秀中醫臨床人才，任主治中醫師、中醫康復科副主任，以及廣東省中西醫結合學會高血壓專業委員會青年委員、廣東省自然醫學研究會中醫膏方專業委員會委員、廣東省中醫藥學會藥膳食療專業委員會委員、佛山市康復醫學會腦病康復專業委員會常務委員

通訊電郵：584082064@qq.com

通訊作者簡介

于麗麗，澳門科技大學中醫藥學院助理教授，主要研究方向為中醫藥防治慢性病

通訊電郵：llyu@must.edu.mo

束永康，廣州中醫藥大學順德醫院、中國中醫藥研究促進會仲景醫學分會常務理事、世界中醫藥學會聯合會癌症姑息治療分會理事，以及廣州中醫藥大學學生經方班創始人

通訊電郵：1173924828@qq.com