

应用共振散射光谱法研究香柠檬烯的潜在毒性

王倩倩, 李军生, 黄国霞, 阎柳娟

(广西科技大学生物与化学工程学院, 广西柳州 545006)

摘要: 本文引用 DNA 嵌入剂理论, 通过共振光散射光谱研究了香柠檬烯这种食品调味料分子在大肠杆菌细胞内和体外与 DNA 分子的相互作用, 推算出香柠檬烯分子与 DNA 分子的结合饱和值, 并与溴化乙锭、阿霉素、米托蒽醌、异补骨脂素的结合饱和值进行比较。结果表明: 香柠檬烯分子可部分进入大肠杆菌细胞内, 其进入细胞和与 DNA 结合能力比溴化乙锭的弱; 在中性环境中, 香柠檬烯与 DNA 的结合饱和值为 0.18, 溴化乙锭、阿霉素、米托蒽醌、异补骨脂素与 DNA 的结合饱和值分别为 14.70、10.58、3.31、0.34, 由此可以推测出: 香柠檬烯的毒性远小于溴化乙锭、阿霉素、米托蒽醌的毒性, 略小于异补骨脂素的毒性。这为人们快速检测香柠檬烯等类似结构的食品调味剂分子的潜在毒性提供了技术支持和参考。

关键词: 香柠檬烯; 共振散射; 大肠杆菌; 与 DNA 结合饱和值; 潜在毒性

文章编号: 1673-9078(2013)10-2782-2787

Application of Resonance Light Scattering Spectrometry in Assessment of the Potential Toxicity of Bergapten

WANG Qian-qian, LI Jun-sheng, HUANG Guo-xia, YAN Liu-juan

(Department of Biological and Chemical Engineering, Guangxi University of Science Technology, Liuzhou 545006, China)

Abstract: DNA intercalation theory was applied in study of the interaction between bergapten which was one kind of flavourings and DNA both in *E. coli* cells and in vitro by resonance light scattering spectroscopy. The DNA saturation binding value with bergapten was calculated and compared with the saturation values of ethidium bromide, adriamycin, mitoxantrone, and isopsoralen. The results showed that bergapten could partly enter *E. coli* cells and its abilities to both enter the cells and combine with DNA were lower than those of ethidium bromide. In a neutral environment, the DNA-binding saturation value of bergapten was 0.18, while the saturation values with ethidium bromide, adriamycin, mitoxantrone and isopsoralen were 14.70, 10.58, 3.31, and 0.34, respectively. As a consequence, it appeared that the potential toxicity of bergapten was much lower than those of ethidium bromide, adriamycin, mitoxantrone and a little lower than that of isopsoralen. This research provided technical assistance and reference for quickly testing the potential toxicity of bergapten and flavourings with the similar structure of bergapten.

Key words: Bergapten; resonance light scattering; *E. coli*; potential toxicity; DNA saturation binding value

香柠檬烯 (Bergapten) 别名: 佛手柑内酯。主要存在于岩前胡、白花前胡中^[1], 也存在于八角茴香^[2]、香椿^[3]等的果实、茎、叶、芽的精油组分中。八角茴香是常用的食品调味料, 香椿被国外称为“绿色保健菜”^[4]。有研究还表明香柠檬烯是天然的有效的抗肿瘤药物^[5]。因此, 香柠檬烯无论是作为食品调味料成分还是天然药物成分都被人们经常食用和使用。香柠檬烯是直线型 (linear) 的呋喃香豆素的一种^[6], 它的毒性早已有报道: 1993 年, 就有人研究了香柠檬烯对甜菜夜蛾的毒性^[7], 它对昆虫及其它生物具有高毒性

收稿日期: 2013-07-16

基金项目: 广西自然科学基金 (2010GXNSFA013134)

通讯作者: 李军生 (1963-), 男, 博士, 教授, 硕士研究生导师

^[8], 另外香柠檬烯还有很强的光毒性, 其与皮肤接触后被日光照射可刺激皮肤产生黑色素导致皮肤红疹、甚至引起皮肤癌^[9]。但是有关香柠檬烯的毒性机理报道却很少, 它的结构如图 (1) 所示, 是一种具有平面芳香稠环结构的化合物。早在 1961 年 Lerman^[10]就提出了平面芳香稠环结构分子能以嵌插方式与 DNA 相结合表现出细胞毒性, 近年来, 关于具有这种平面芳香稠环结构分子的化合物与 DNA 的相互作用以及这类化合物的潜在毒性的研究越来越多, 如: 芦荟大黄素^[11]、茜素^[12]等也可能是以嵌入方式与 DNA 结合。因此, 具有平面芳香稠环结构的香柠檬烯也可能是以嵌插方式和 DNA 结合的。

研究药物毒性的方法很多, 如急性毒性试验、遗

传毒性试验、亚慢性试验、慢性毒性试验, 这些传统的毒理学评价试验方法检测时间周期长, 操作繁琐, 检测成本较高。本文首次通过共振光散射光谱技术研究食品调味剂分子香柠檬烯与 DNA 的相互作用机理, 并从共振光散射光谱结果中推算出其与 DNA 结合饱和值, 并以典型的 DNA 嵌入剂溴化乙锭、阿霉素、米托蒽醌、异补骨脂素作为参照, 通过其与 DNA 结合饱和值快速、简便地检测和评价和香柠檬烯分子的潜在毒性。

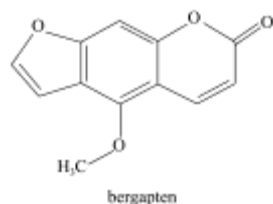


图1 香柠檬烯分子的结构式

Fig.1 The structure of Bergapten molecule

1 试验与方法

1.1 仪器与试剂

F-320 荧光分光光度计(天津港东科技发展股份有限公司); UV-2102 PC 型紫外可见分光光度计(上海仪器有限公司)

DNA 储备溶液: 将 0.02 g 鲑鱼精 DNA(Herring Sperm DNA, 美国 sigma 公司)溶于 50 mL 的三次水中, 保存于 0~4 °C 冰箱中。根据朗伯比尔定律确定 DNA 储备液的浓度。

香柠檬烯(Bergapten, 北京百灵威化学技术有限公司)配成 2.50×10^{-3} mol/L 乙醇溶液, 使用时稀释至所需浓度。

溴化乙锭(ethidium bromide, 北京鼎国生物技术有限责任公司)配成 2.50×10^{-3} mol/L 的水溶液, 使用时稀释至所需浓度。

使用 pH 7.40 的 Britton-Robinson (BR) 缓冲溶液控制反应体系的 pH 值。其他试剂均为分析纯, 所用水均为三次蒸馏水。

1.2 试验方法

1.2.1 香柠檬烯在大肠杆菌 DNA 中残留的共振散射光谱测定

在液体培养基中接种大肠杆菌, 于 37 °C 的摇床培养箱中培养 18 个小时, 然后均匀分装在 3 个编号分别为 1、2、3 的 40 mL 锥形瓶中, 分别在 2 号、3 号的锥形瓶中加入 2.50×10^{-3} mol/L 的溴化乙锭、香柠檬烯, 摇匀, 1 号为对照组。每半小时分别从 3 个锥形

瓶中取等量的大肠杆菌提取大肠杆菌 DNA。8.5 h 后, 把提取出来的大肠杆菌 DNA 分别用 TE 悬浮, 测其在 260 nm 处的吸光值, 根据朗伯比尔定律, $\epsilon_{260} = 6600 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, 确定 DNA 的浓度, 再把所有 DNA 的浓度调成一致。于 F-320 荧光分光光度计上设置 $\lambda_{em} = \lambda_{ex}$, 狭缝 $E_x = E_m = 5 \text{ nm}$, 扫描速度 1200 nm/min, PMT 600 V, 灵敏度 8.0 s, 进行同步扫描, 可获得共振散射光谱。

1.2.2 DNA 结合饱和值的推算及香柠檬烯与 DNA 相互作用的共振散射光谱测定

在 8 个装有 1 mL BR 缓冲溶液, 0.5 mL 香柠檬烯的比色管中分别加入不同浓度的 DNA, 用三次水稀释至刻度 5 mL, 在旋涡混合器上混匀, 然后放入 37 °C 的恒温水浴锅中静置 20 min 消除气泡。设置 $\lambda_{em} = \lambda_{ex}$, 狭缝 $E_x = E_m = 5 \text{ nm}$, 扫描速度 1200 nm/min, PMT 600 V, 灵敏度 8.0 s, 于 F-320 荧光分光光度计上进行同步扫描, 可获得共振散射光谱。

1.3 数据分析

采用紫外可见分光光度计测得实验所需 DNA 浓度, 采用荧光分光光度计对不同药品与 DNA 相互作用的共振散射信号强度进行测定, 采用 Origin (8.0) 对不同作用时间提取大肠杆菌 DNA 的共振散射信号进行作图分析。

2 结果与讨论

2.1 香柠檬烯进入大肠杆菌细胞及其与 DNA

结合能力的探讨

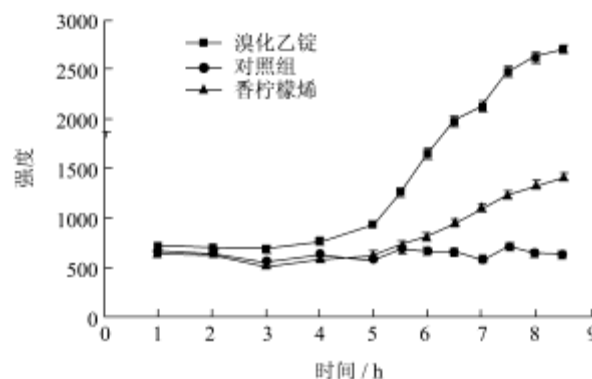


图2 溴化乙锭、香柠檬烯与大肠杆菌作用不同时间提取大肠杆菌 DNA 的共振散射信号

Fig.2 The resonance light scattering signal of extracted *E. coli* DNA at different reaction times for ethidium bromide and bergapten interactions with *E. coli*

由图2可以看出, 溴化乙锭与大肠杆菌作用后的前

4 h提取大肠杆菌DNA, 其共振散射信号无明显变化。4 h后随时间的增加, 其共振散射信号开始逐步增强; 香柠檬烯与大肠杆菌作用的共振散射光谱信号在5 h后开始逐步增强, 但其增强的幅度远小于溴化乙锭与大肠杆菌作用增强的幅度; 而同步的对照组的共振散射信号无明显变化。选择药物与大肠杆菌作用初期(1 h)、信号开始明显增强时(5.5 h)和作用8.5 h时, 其共振散射光谱图如下(图3、4、5)。

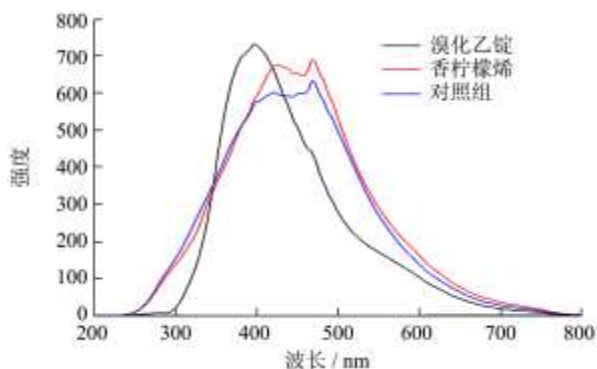


图3 溴化乙锭、香柠檬烯与大肠杆菌作用1小时提取大肠杆菌DNA的共振散射信号

Fig.3 Resonance light scattering signals of extracted *E. coli* DNA at 1 hour for ethidium bromide and bergapten interactions with *E. coli*

由图3可知, 溴化乙锭、香柠檬烯分别与大肠杆菌作用1 h时提取的大肠杆菌DNA的共振散射信号与空白相比差别不大, 在溴化乙锭、香柠檬烯分别与大肠杆菌作用初期, 大肠杆菌细胞膜的完整性均较好, 使得药物较难进入大肠杆菌细胞内与DNA作用, 或进入细胞内的药物的量很少, 因此, 药物作用初期的信号与空白组差别不大。

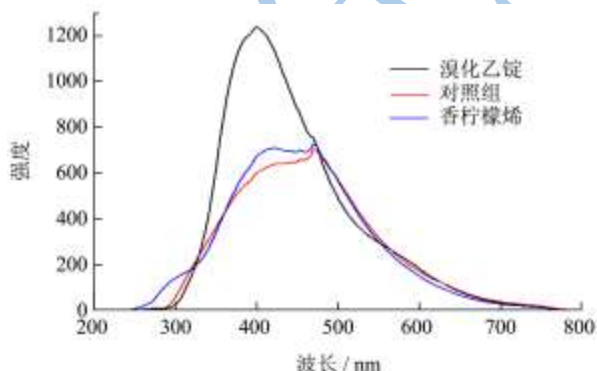


图4 溴化乙锭、香柠檬烯与大肠杆菌作用5.5小时提取大肠杆菌DNA的共振散射信号

Fig.4 The resonance light scattering signal of extracted *E. coli* DNA at 5.5 hours of ethidium bromide and bergapten interaction within *E. coli*

由图4可知, 当药物分子与大肠杆菌作用时间达到5.5 h后, 溴化乙锭作用的大肠杆菌DNA信号明显高于

香柠檬烯和对照组的, 香柠檬烯作用的大肠杆菌DNA信号也开始增强。随着作用时间的增加, 药物分子不断与大肠杆菌细胞发生相互碰撞, 使得部分大肠杆菌细胞膜的完整性遭到破坏, 药物分子开始逐步进入到大肠杆菌细胞内与大肠杆菌DNA发生作用。

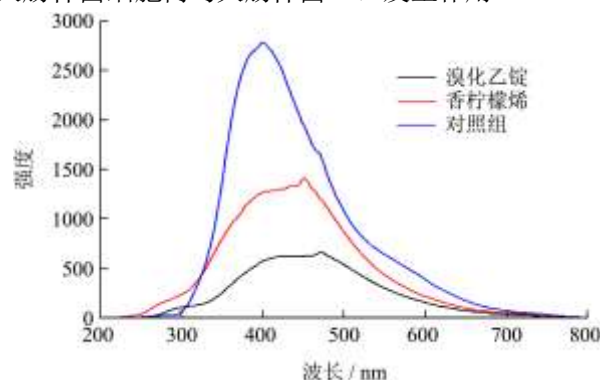


图5 溴化乙锭、香柠檬烯与大肠杆菌作用8.5小时提取大肠杆菌DNA的共振散射信号

Fig.5 The resonance light scattering signal of extracted *E. coli* DNA at 8.5 hours for ethidium bromide and bergapten interactions with *E. coli*

由图5可知, 当药物分子与大肠杆菌作用时间达到8.5 h后, 溴化乙锭、香柠檬烯作用的大肠杆菌DNA信号均明显高于对照组的, 且溴化乙锭的显著高于香柠檬烯的。此时, 细胞膜的完整性遭到破坏的大肠杆菌越来越多, 进入大肠杆菌细胞内的药物分子也越来越多, 与大肠杆菌DNA结合的药物分子也就越来越多, 且溴化乙锭作用的DNA共振散射最强。

溴化乙锭是DNA嵌入剂, 属于平面芳香稠环刚性结构分子的化合物, 其所含的菲啶环可插入到DNA分子的碱基对之间, 与DNA形成稳定的复合物^[13], 并影响DNA的复制^[14]。DNA嵌入剂跟DNA的结合, 使DNA其自身双螺旋结构发生解旋或拉长, 这样的结构改变可能会导致DNA的转录和复制受到阻碍或抑制, 可能会具有毒性和导致突变^[15]。从图(2~5)可看出, 香柠檬烯与溴化乙锭有类似的共振散射信号, 只是信号的强弱有差别, 由此可以得出, 香柠檬烯和溴化乙锭有着类似的与大肠杆菌DNA作用的方式, 且共振散射信号越强的说明其毒性越大, 即香柠檬烯也可能是以嵌入方式与DNA结合, 其毒性比溴化乙锭的小得多。

2.2 溴化乙锭、米托蒽醌、阿霉素、异补骨脂

素分别与 DNA 相互作用的共振散射光谱及 DNA 结合饱和值的推算

共振散射光谱表明, DNA和溴化乙锭的共振散射

信号都很弱, 溴化乙锭与DNA相互作用后在360和580 nm处存在2个强烈的同步散射峰, 且在580 nm波长处的散射峰比较灵敏且稳定。于是本实验室做了如下研究, 测定580 nm处DNA和溴化乙锭相互作用的共振散射信号强度, 固定溴化乙锭的浓度为 2.00×10^{-5} mol/L, 随着DNA浓度的增加, 溴化乙锭与DNA相互作用的共振散射信号逐渐增强, 继续增加DNA的浓度, 我们发现了一个有趣的现象: 当DNA浓度达到 1.361×10^{-6} mol/L时, 其共振散射信号最强, 再增加DNA的浓度, 共振散射信号不再增强(见图6)。选取阿霉素做同样的实验, 结果出现了类似的现象: 固定阿霉素浓度为 4×10^{-5} mol/L, 当DNA的浓度达到 3.78×10^{-7} mol/L, 阿霉素与DNA相互作用体系在292 nm处存的共振散射信号最强, 继续增加DNA浓度, 其信号不再增强(见图7)。再选取米托蒽醌做同样的实验, 类似的现象又发生了: 固定米托蒽醌浓度为 4×10^{-5} mol/L, 当DNA的浓度达到 6.084×10^{-7} mol/L, 米托蒽醌与DNA相互作用体系在294 nm处存的共振散射信号最强, 继续增加DNA浓度, 其信号不再增强(见图8)。溴化乙锭, 阿霉素和米托蒽醌都是平面芳香稠环的化合物, 我们再选平面芳香稠环的异补骨脂素做同样的实验, 也出现了类似的结果: 固定异补骨脂素的浓度为 4.30×10^{-6} mol/L, 当DNA的浓度达到 1.27×10^{-5} mol/L, 异补骨脂素与DNA相互作用体系在421 nm处存的共振散射信号最强, 继续增加DNA浓度, 其信号不再增强(见图9)。溴化乙锭, 阿霉素, 米托蒽醌和异补骨脂素分别与DNA结合形成一种二元复合物, 从而引发共振光散射信号。随着DNA浓度的增加, 其共振光散射信号也逐步增强。对于某种具体药物分子, 其与DNA分子的结合位点的位置以及结合位点的数量相对来说是一定。当药物分子的浓度过量时, 随着DNA浓度的增加, 其共振光散射信号也逐步增强, 但是当DNA达到极限浓度时, 即使增加DNA浓度, 其共振光散射信号也不再增强。我们定义此时的DNA浓度为药物分子与DNA结合的饱和DNA浓度。检测体系中药物分子浓度与饱和DNA浓度的比值就定义为该药物分子与DNA相互作用的结合饱和值, 用下式表示: 结合饱和值=药物分子浓度/饱和DNA浓度。由此我们推算出溴化乙锭、阿霉素、米托蒽醌、异补骨脂素与DNA作用的结合饱和值分别为: 14.70、10.58、3.31、0.34。结合饱和值的大小可以正确地表征具体的药物分子嵌入DNA分子的能力大小, 因此, 可以作为判定药物与DNA作用强弱的一个依据。结合饱和值越大, 药物嵌入DNA的能力和潜在毒性可能越强。

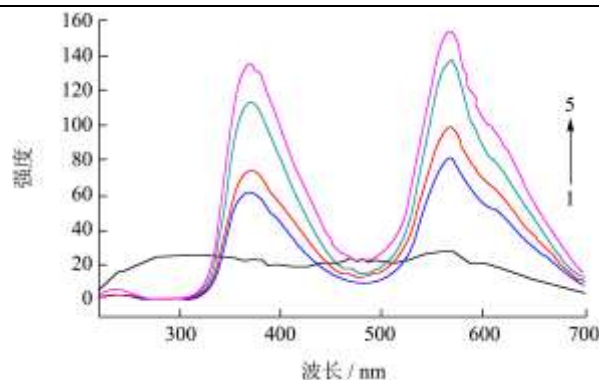


图6 溴化乙锭和 DNA 相互作用的共振散射图

Fig.6 Resonance lightscatting spectra of interaction between DNA and EB

注: $C_{\text{溴化乙锭}} 2\sim 5: 2 \times 10^{-5}$ mol/L; $C_{\text{DNA}} 1\sim 5: 1.134 \times 10^{-7}, 7.56 \times 10^{-7}, 1.058 \times 10^{-6}, 1.361 \times 10^{-6}$ mol/L。

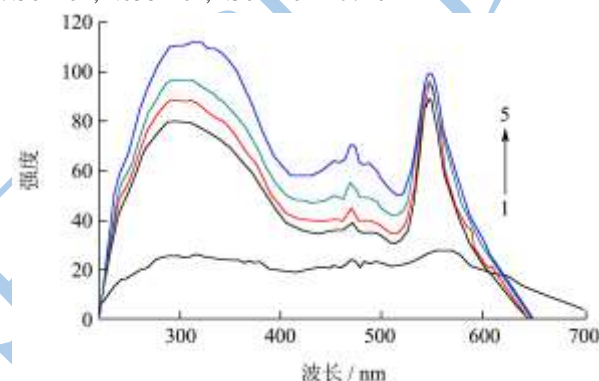


图7 阿霉素和 DNA 相互作用的共振散射图

Fig.7 Resonance lightscatting spectra of interaction between DNA and adriamycin

注: $C_{\text{阿霉素}} 2\sim 5: 4 \times 10^{-5}$ mol/L, $C_{\text{DNA}} 1\sim 5: 3.024 \times 10^{-7}, 0, 2.268 \times 10^{-7}, 3.024 \times 10^{-7}, 3.78 \times 10^{-7}$ mol/L。

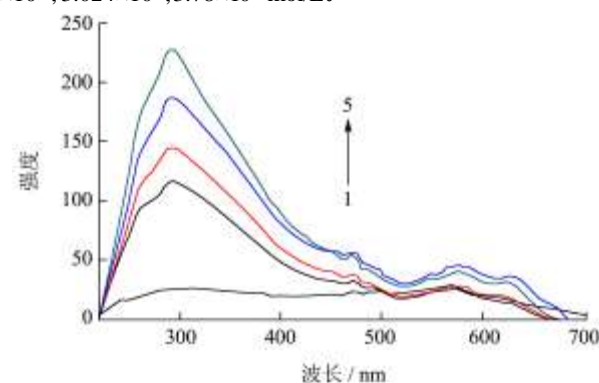


图8 米托蒽醌和 DNA 相互作用的共振散射图

Fig.8 Resonance lightscatting spectra of interaction between DNA and mitoxantrone

注: $C_{\text{米托蒽醌}} 2\sim 5: 2 \times 10^{-5}$ mol/L, $C_{\text{DNA}} 1\sim 5: 3.024 \times 10^{-7}, 1.512 \times 10^{-7}, 3.024 \times 10^{-7}, 6.084 \times 10^{-7}$ mol/L。

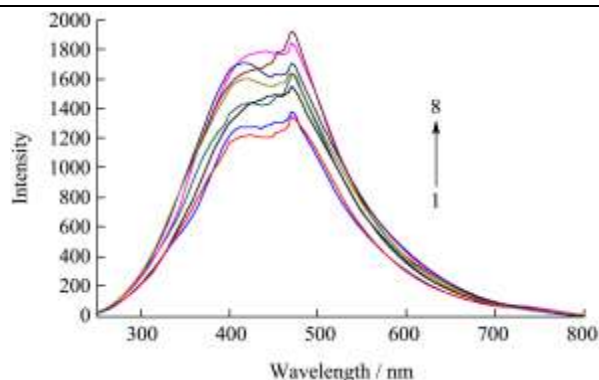


图9 异补骨脂素与 DNA 相互作用的共振散射

Fig.9 Resonance light scattering spectra of interaction between DNA and Isoporsalen

注: $C_{\text{异补骨脂素}}: 2 \sim 8: 4.30 \times 10^{-6} \text{ mol/L}; C_{\text{DNA}}: 1 \sim 8: 9.44 \times 10^{-6}, 0, 2.36 \times 10^{-6}, 4.72 \times 10^{-6}, 7.08 \times 10^{-6}, 9.44 \times 10^{-6}, 1.42 \times 10^{-5}, 1.27 \times 10^{-5} \text{ mol/L}.$

2.3 香柠檬烯与 DNA 结合的共振散射光谱检测、结合饱和值推算及香柠檬烯分子的潜在毒性评价

性评价

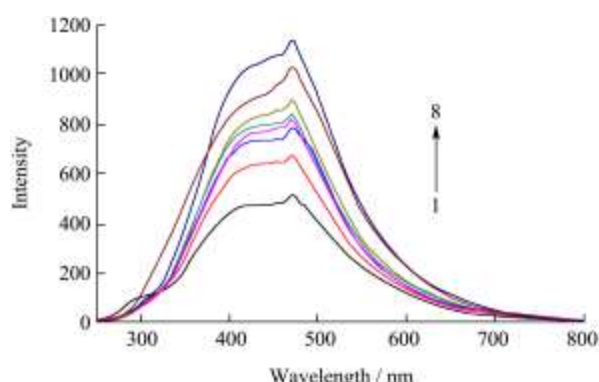


图10 香柠檬烯与 DNA 相互作用的共振散射

Fig.10 Resonance light scattering spectra of interaction between DNA and Bergapten

注: $C_{\text{香柠檬烯}}: 2 \sim 8: 2.5 \times 10^{-5} \text{ mol/L}; C_{\text{DNA}}: 1 \sim 8: 9.16 \times 10^{-5}, 0, 4.58 \times 10^{-5}, 6.87 \times 10^{-5}, 9.16 \times 10^{-5}, 1.15 \times 10^{-4}, 1.60 \times 10^{-4}, 1.37 \times 10^{-4} \text{ mol/L}.$

香柠檬烯与 DNA 单独存在时, 它们的共振散射信号强度均很低, 但二者结合后共振散射信号强度明显增强。固定香柠檬烯的浓度为 $2.5 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$, 随着 DNA 浓度增加, 共振散射强度逐步增强, 但当 DNA 大于 $1.37 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$ 时, 随着 DNA 浓度的增加共振散射信号不再增强, 出现了与 2.2 类似的结果, 推算出香柠檬烯与 DNA 的结合饱和值为 0.18。从 2.2 的结果我们得知溴化乙锭、阿霉素、米托蒽醌、异补骨脂素的结合饱和值分别为: 14.70、10.58、3.31、0.34。可

算出香柠檬烯与 DNA 的结合饱和值相当于溴化乙锭、阿霉素、米托蒽醌、异补骨脂素的百分率分别为: 1.22、1.70、5.44、52.94。由此可知, 香柠檬烯与 DNA 的结合饱和值远小于溴化乙锭、阿霉素、米托蒽醌与 DNA 的结合饱和值, 略小于异补骨脂素与 DNA 的结合饱和值, 说明香柠檬烯的毒性远小于溴化乙锭、阿霉素、米托蒽醌的毒性, 略小于异补骨脂素的毒性。溴化乙锭、阿霉素、米托蒽醌、异补骨脂素都是典型的 DNA 嵌入剂, 都是以嵌入方式与 DNA 结合, 因此, 我们推测具有平面芳香稠环结构的香柠檬烯也可能是以插入方式和 DNA 结合的。

表 1 在 pH=7.40 的体系中药物与 DNA 的结合饱和值的变化率
Table 1 The rate of change for the DNA saturation binding value at pH 7.40

药物	药物的结合饱和值	药物的结合饱和值/溴化乙锭的结合饱和值/%
溴化乙锭	14.70	100.00
阿霉素	10.58	71.97
米托蒽醌	3.31	22.52
异补骨脂素	0.34	2.93
香柠檬烯	0.18	1.22

3 结论

本文应用共振散射光谱法研究了香柠檬烯对大肠杆菌的毒性, 推算出了在体外香柠檬烯与 DNA 的结合饱和值, 通过与 DNA 的结合饱和值来评价香柠檬烯与 DNA 结合能力的大小, 并分析其潜在毒性。得出: 香柠檬烯可部分进入大肠杆菌细胞内, 其进入细胞和与 DNA 结合能力均比较低; 在体外, 香柠檬烯的与 DNA 结合饱和值远小于溴化乙锭、阿霉素、米托蒽醌的结合饱和值, 略小于异补骨脂素的结合饱和值, 说明香柠檬烯的毒性远小于溴化乙锭、阿霉素、米托蒽醌的毒性, 略小异补骨脂素的毒性。这为人们正确的使用和食用含香柠檬烯类的物质提供了技术支持和参考。

参考文献

[1] 张村,肖永庆,谷口雅彦,等.白花前胡化学成分研究 II [J].中国中药杂志,2006,31(16):1333-1335
ZHANG Cun, XIAO Yong-qing, TANIGUCHI Masahiko, et al. Study on chemical constituents from roots of *peucedanum praeruptorum* II [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2006, 31(16): 1333-1335

[2] 李祖光,许丹倩,徐振元.八角茴香挥发性风味成分的研究 [J].中国调味品,2003,10: 13-15

- Li Zu-guang, XU Dan-qian, XU Zhen-yuan. Study on the aroma compounds released from star anise fruits [J]. CHINACONDIMENT, 2003, 10: 13-15
- [3] 陈丛瑾,杨国恩,袁列江,等.HS-SPME/GC-MS 法分析香椿芽、叶的挥发性化学成分[J].精细化工, 2009,26(11): 1080-1084
- CHEN Cong-jin, YANG Guo-en, YUAN Lie-jiang, et al. Analysis of Volatile Components from *Tooa sinensis* (A Juss) Roem Buds and Leaves by Headspace-Solid Phase Micro-extraction Gas Chromatography-Mass Spectrometry [J]. FINECHEMICALS, 2009, 26(11): 1080-1084
- [4] 夏廉法,柴冬梅,陈丛梅,等.植物生长调节剂在香椿日光温室生产中的应用研究[J].河南农业大学学报,2001,35(S1): 33-35
- XIA Lian-fa, CHAI Dong-mei, CHEN Cong-mei, et al. Applied studies on plant growth regulator for toon production in greenhouse [J]. Journal of Henan Agricultural University, 2001, 35(S1): 33-35
- [5] M L Panno, F Giordano, P Rizza, et al. Bergapten induces ER depletion in breast cancer cells through SMAD4-mediated ubiquitination [J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 136(2): 443-455
- [6] 熊友健,杨玉明,姜松,等.呋喃香豆素类成分及其药理作用研究进展[J].中成药,2010,32(10):1764-1770
- XIONG You-jian, YANG Yu-ming, JIANG Song, et al. Research Progress on Composition and Pharmacological Action of Furocoumarin [J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2010, 32(10): 1764-1770
- [7] M M Diawara, J T Trumble, K K White, et al. Martinez. Toxicity of linear furanocoumarins to *Spodoptera exigua*: evidence for antagonistic interactions [J]. Journal of Chemical Ecology, 1993, 19(11): 2473-2484
- [8] 邱星辉,冷欣夫.细胞色素 P450 在植物与昆虫相互关系中的作用[J].昆虫知识,2002, 39(1): 5-8
- Qiu Xing-hui, Leng Xin-fu. The role of cytochrome P450 in plant-insect interactions [J]. ENTOMOLOGICAL KNOWLEDGE, 2002, 39(1): 5-8
- [9] S M Clark, S M Wilkinson. Phototoxic contact dermatitis from 5-methoxypsoralen in aromatherapy oil [J]. Contact Dermatitis, 1988, 38(5): 289-290
- [10] Lerman LS. Structural considerations in the interaction of DNA and acridines [J]. Journal of Molecular Biology, 1961, 3(1): 18-30
- [11] Q Q Li, J S Li, Y Lu, et al. Spectroscopic Studies on the Interaction of Aloe-Emodin and DNA [J]. Asian J.Chem, 2011, 23(3): 1123-1128
- [12] C C Li, J S Li, G X Huang, et al. Study on Assessment of Potential Toxicity of Alizarin Through Resonance Light Scattering [J]. Asian J.Chem, 2013, 25(2): 1015-1020
- [13] Reinhardt CG, Krugh T R. A Comparative Study of Ethidium Bromide Complexes with Dinucleotides and DNA: Direct Evidence for Intercalation and Nucleic Acid Sequence Preferences [J]. Biochemistry. 1978, 17(23): 4845-4854
- [14] McMurray C T, Van Holde K E. Binding of ethidium bromide causes dissociation of the nucleosome core particle [J]. P roc. Natl. Acad. Sci. USA. 1986, 83(22): 8472-8476
- [15] Ferguson LR, Denny WA. Genotoxicity of non-covalent interactions: DNA intercalators [J]. Mutation Research, 2007, 623(1): 14-23