

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research基于代谢组学探究健脾益肾通窍颗粒干预
脾肾阳虚型过敏性鼻炎大鼠的作用机制Based on metabolomics to explore the mechanism of Jianpi Yishentongqiao granule
in the intervention of spleen – kidney Yang deficiency type allergic rhinitis rats赵思超¹, 吴桐¹, 闫文瑞¹,
段永强¹, 张常喜²(1. 宁夏医科大学 中医学学院, 宁夏回族自治区
银川 750001; 2. 宁夏回族自治区中医医院暨中
医研究院 肺病科, 宁夏回族自治区 银川
750011)ZHAO Si – chao¹, WU Tong¹,
YAN Wen – rui¹,
DUAN Yong – qiang¹,
ZHANG Chang – xi²(1. College of Traditional Chinese
Medicine, Ningxia Medical University,
Yinchuan 750001, Ningxia Hui
Autonomous Region, China; 2. Department
of Pulmonary Diseases, Hospital of
Traditional Chinese Medicine and
Research Institute of Traditional Chinese
Medicine, Ningxia Hui Autonomous
Region, Yinchuan 750011, Ningxia Hui
Autonomous Region, China)基金 项目: 宁夏自然科学基金资助项目
(2022AAC03404)作者简介: 赵思超(1987 –)男, 主治医师, 硕士
研究生, 主要研究中医药防治呼吸系
统疾病的相关研究

通信作者: 张常喜, 主任医师, 硕士生导师

Tel: (0951) 5600657

E – mail: zhangchangxizcx@163.com

摘要:目的 基于代谢组学探讨健脾益肾通窍颗粒(JPYSTQG)干预脾肾阳虚型过敏性鼻炎(AR)大鼠的机制。方法 用腹腔注射卵蛋白致敏+氢化可的松+灌胃大黄水煎液溶液联合造模法构建脾肾阳虚型AR大鼠模型,并随机分为模型组和实验组,每组10只;另取10只正常大鼠作为空白组。实验组给予472.5 mg·mL⁻¹JPYSTQG溶液,空白组和模型组均给予等容量0.9%NaCl。3组大鼠每天灌胃给药3次,连续给药14 d。用酶联免疫吸附试验法检测血清中白细胞介素-4(IL-4)、免疫球蛋白E(IgE)和干扰素-γ(IFN-γ)水平,用代谢组学进行差异代谢物筛选,用京都基因和基因组百科全书对差异代谢物进行富集分析。结果 实验组、模型组和空白组血清中IgE水平分别为(21.23±0.40)、(23.80±0.67)和(20.03±1.42)ng·mL⁻¹,IL-4水平分别为(111.00±5.86)、(119.79±7.07)和(99.24±1.03)pg·mL⁻¹,IFN-γ水平分别为(1 980.63±15.63)、(1 602.50±50.00)和(2 136.88±315.63)mg·mL⁻¹。实验组和空白组的上述指标与模型组比较,在统计学上差异均有统计学意义(均P<0.01)。筛选出37种JPYSTQG干预脾肾阳虚大鼠的潜在生物标志物,主要通过精氨酸生物合成、肿瘤相关通路等途径发挥作用。结论 JPYSTQG可以通过精氨酸代谢通路调控胞嘧啶等物质表达,降低IL-4、IgE等炎症因子表达水平,从而对脾肾阳虚型AR大鼠产生治疗作用。

关键词:健脾益肾通窍颗粒;过敏性鼻炎;代谢组学;精氨酸生物合成;炎症;脾肾阳虚

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.07.009

中图分类号:R28 文献标志码:A

文章编号:1001-6821(2025)07-0943-06

Abstract: Objective To investigate the mechanism of Jianpi Yishentongqiao granule (JPYSTQG) in the intervention of spleen – kidney Yang deficiency type allergic rhinitis (AR) rats based on metabolomics. **Methods** The AR rat model of spleen – kidney – yang deficiency type was constructed by ovalbumin intraperitoneal injection sensitization + hydrocortisone intraperitoneal injection + rhubarb irrigation combined with modeling, and was randomly divided into model group and experimental group, with 10 rats in each group. Another 10 normal rats were selected as blank group. The experimental group was given 472.5 mg·mL⁻¹JPYSTQG solution, the blank group and model group were given equal volume 0.9% NaCl. The rats in the three groups were administrated by gavage three times a day for 14 days. Serum levels of interleukin – 4 (IL – 4), immunoglobulin E (IgE) and interferon – γ

(IFN- γ) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Differential metabolites were screened by metabolomics and enriched by Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. **Results** The serum IgE levels in experimental, model and blank groups were (21.23 ± 0.40) , (23.80 ± 0.67) and (20.03 ± 1.42) ng $\cdot$ mL $^{-1}$; IL-4 levels were (111.00 ± 5.86) , (119.79 ± 7.07) and (99.24 ± 1.03) pg $\cdot$ mL $^{-1}$; IFN- γ levels were $(1\ 980.63 \pm 15.63)$, $(1\ 602.50 \pm 50.00)$ and $(2\ 136.88 \pm 315.63)$ mg $\cdot$ mL $^{-1}$, respectively. Compared with the model group, the differences of experimental and blank groups were statistically significant (all $P < 0.01$). Thirty-seven potential biomarkers of JPYSTQG intervention in spleen-kidney-yang deficiency rats were screened, mainly through arginine biosynthesis and tumor-related pathways. **Conclusion** JPYSTQG can regulate the expression of cytosine and other substances through arginine metabolism pathway, reduce IL-4, IgE and other inflammatory indicators, and thus have therapeutic effect on the allergic rhinitis rats with spleen-kidney-yang deficiency.

Key words: Jianpi Yishentongqiao granule; allergic rhinitis; metabolomics; arginine biosynthesis; inflammation; spleen-kidney-yang deficiency

过敏性鼻炎(anaphylactic rhinitis, AR)是一种常见的变态反应性疾病,其患病率为10%~30%,且有明显上升趋势^[1]。临床用中医药对AR进行干预,能够在减轻药物不良反应的基础上,提高治疗效果,减少复发概率^[2]。AR患者以脾肾阳虚证型居多。健脾益肾通窍颗粒(Jianpi Yishentongqiao granule, JPYSTQG)为宁夏回族自治区中医研究院颗粒配方,具有健脾益气,补肾助阳,祛风通窍的作用。本课题组前期研究发现,JPYSTQG可以通过降低嗜酸性粒细胞水平来治疗AR^[3]。本研究用JPYSTQG干预脾肾阳虚的AR大鼠模型,对其粪便样本进行代谢组学分析,筛查JPYSTQG对AR大鼠肠道标志物和相关的代谢途径的作用,旨在揭示JPYSTQG治疗脾肾阳虚型AR的作用机制。

材料与方法

1 材料

动物 健康雄性SD大鼠,鼠龄8周,体质量200~220 g,购自宁夏医科大学实验动物中心。动物许可证号:SYXK(宁)2020-0001。本实验经宁夏医科大学实验动物伦理审查委员会批准(伦理批号:IACUC-NYLAC-2021-124)。

药品与试剂 健脾益肾通窍颗粒,规格:每袋10 g,批号:20220825,宁夏回族自治区中医研究院制剂室提供;大黄,批号:2305001,产地:甘肃,购自宁夏达宸生物科技有限公司,经宁夏回族自治区中医医院药剂科田杰主任鉴定为正品;氢化可的松注射液,规格:每支2 mL/10 mg,批号:2309204,批准文号:国药准字H20023069,国药集团容生制药有限公司生产;卵蛋白(ovalbumin, OVA)干粉剂,规格:每瓶100 g,批

号:MB1815,购自大连美仑生物技术有限公司。酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)测定试剂盒、苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色试剂盒,均购自大连美仑生物技术有限公司。

仪器 BX43光学显微镜,日本OLYMPUS公司产品;QExactiveTMHF-X质谱仪、Vanquish UHPLC色谱仪,均为美国Thermo Fisher Scientific公司产品。

2 实验方法

2.1 溶液配制

健脾益肾通窍颗粒溶液配制 健脾益肾通窍颗粒组成成分为附子15 g、茺蔚子15 g、黄芪30 g、炒白术20 g、淫羊藿10 g、巴戟天10 g、防风10 g、辛夷10 g、蝉蜕6 g、紫苏叶10 g、甘草6 g。取健脾益肾通窍颗粒47.25 g溶于0.9% NaCl 100 mL,配制成质量浓度为472.5 mg $\cdot$ mL $^{-1}$ 溶液。

大黄水煎液溶液配制 取大黄500 g,用10倍水浸泡2 h,煮沸10 min,倒出药液;再加6倍水,煎煮10 min,合并药液,过滤,低温浓缩至质量浓度为0.2 g $\cdot$ L $^{-1}$,备用^[4]。

致敏液溶液配制 取OVA 3 mg与氢氧化铝300 mg溶于0.9% NaCl 10 mL中,混悬而得,备用^[5]。

2.2 模型构建^[6-7]

模型组给予13.5 g $\cdot$ kg $^{-1}$ 大黄水煎液灌胃,持续21 d;同时从第1天起每隔1天给予造模组大鼠腹腔注射0.5 mg $\cdot$ mL $^{-1}$ 氢化可的松注射液5 mL $\cdot$ kg $^{-1}$,共注射7次,建立初步的全身致敏;自第15天起,每日向大鼠鼻孔滴入5% OVA 50 μ L,用以鼻部强化致敏,连续10 d。空白组给予等量0.9% NaCl灌胃、腹腔注射、鼻滴。在最后一次鼻滴后10 min,观测大鼠抓鼻、喷嚏和流鼻涕的频次,持续观察30 min并记录

评分,达到5分或以上,并且伴有精神萎靡、消瘦、弓背蜷缩、毛色枯槁、肢尾冷、大便稀溏等脾阳虚症状2项以上表明大鼠阳虚AR模型成功。

2.3 动物分组与给药方法

将造模成功大鼠随机分为模型组和实验组,每组10只;另取10只正常大鼠作为空白组。JPYSTQG成人用量为 $45\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$ (体质量按60 kg计算),换算成动物剂量给药为 $4.725\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,是成人用量6.3倍。实验组按 $10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的剂量灌胃给予 $472.5\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ JPYSTQG溶液;空白组和模型组均灌胃给予等体积0.9% NaCl。3组大鼠每天给药3次,连续14 d。在灌胃期间,模型组和实验组大鼠每周给予每侧鼻孔各滴入5% OVA $50\text{ }\mu\text{L}$,2次,以维持鼻内激发状态。

2.4 样本采集

各组大鼠均于末次激发后24 h,麻醉后腹主动脉取血,分离血清,用于ELISA。断头处死后,用手术剪分离上鼻甲及鼻部上颌骨,充分暴露双侧鼻腔,取一侧鼻中隔软骨组织及黏膜,置于4%多聚甲醛中固定,石蜡包埋,用于HE染色检查;取另一侧鼻黏膜、结肠内粪便液氮速冻,置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存,用于ELISA、代谢组学检测等。

2.5 测定条件

本研究方法学建立和生物样本检测由宁夏医科大学中医学院完成。

色谱条件^[8] 色谱柱:ACQUITY UPLC™ HSS T3 ($2.1\text{ mm}\times 100.0\text{ mm}, 1.8\text{ }\mu\text{m}$);流动相:0.1%甲酸水(A)-乙腈和0.1%甲酸(B);柱温: $40\text{ }^{\circ}\text{C}$;流速: $0.3\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$;进样量 $10\text{ }\mu\text{L}$ 。梯度洗脱程序:0~2 min,95% A;2~12 min,95%~5% A;12~15 min,5% A;15~17 min,5%~95% A。

质谱条件^[9] 用电喷雾电离(electrospray ionization, ESI)源,正负离子模式:正极电喷雾电压: 3.0 kV ,负极电喷雾电压: 3.2 kV ,毛细管温度: $350\text{ }^{\circ}\text{C}$,加热器温度: $300\text{ }^{\circ}\text{C}$,鞘气体积流量: $4\text{ }500\text{ kPa}$,辅助气体积流量: $1\text{ }500\text{ kPa}$,尾气流速: 100 kPa ;碰撞能量: $10/30/60\text{ eV}$ 。

2.6 ELISA法检测大鼠血清中白细胞介素-4(interleukin, IL-4)、免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)和干扰素- γ (interferon γ , IFN- γ)的水平^[10]

取血清,按照ELISA试剂盒说明书的步骤进行操作,检测大鼠血清中IL-4、IgE以及IFN- γ 的水平。

2.7 HE染色法观察鼻黏膜形态^[11]

取鼻中隔黏膜组织,先以4%甲醛多聚物溶液进行固定,持续24 h,随后进行脱水处理,再用石蜡包埋

后制作厚度为 $5\text{ }\mu\text{m}$ 的切片样本,进行HE染色,在显微镜下观察鼻黏膜的病理变化。

2.8 差异性代谢物筛选及代谢通路分析

用代谢组学数据处理软件MetaX对数据进行处理、转换,进行总体样本主成分分析(principal component analysis, PCA),用偏最小二乘判别分析(partial least squares discriminant analysis, PLS-DA)对比不同样本的代谢物变化,用置换检验对PLS-DA模型进行验证,设置检验次数为100次,当Intercept. $Q^2 < 0$ 时说明模型不存在过拟合现象,进而得到每个代谢物的模型的变量投影重要性(variable importance in the projection, VIP)值;单变量分析部分,基于 t 检验计算各代谢物在2组间统计学的差异,并计算代谢物在2组间的差异倍数;用R包ggplot2绘制火山图、Pheatmap绘制聚类热图;用京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)探究代谢物的功能和代谢途径,用微生物在线平台绘制气泡图,当代谢途径 $P < 0.05$ 时,认为该代谢途径显著富集^[12]。

3 统计学处理

用GraphPadPrism 8.0软件进行统计分析。计量数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示,数据符合正态分布时,多组间比较用单因素方差分析,组间两两比较用 t 检验;数据不符合正态分布时用秩和检验。

结 果

1 3组大鼠血清中IL-4、IgE和IFN- γ 水平的比较

实验组给予 $472.5\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ JPYSTQG溶液;空白组和模型组均给予等体积0.9% NaCl。

模型组与空白组比较,血清中IL-4和IgE水平均显著增高,IFN- γ 水平显著降低,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$);实验组与模型组相比,血清中IL-4和IgE水平均显著降低,IFN- γ 水平显著升高,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。结果见表1。

2 3组大鼠鼻黏膜病理改变

HE染色结果显示:空白组大鼠的鼻黏膜结构清晰并保持完整性,未观察到充血情况、细胞增生或显著的炎症细胞侵袭,上皮细胞杯形且排列规则,连续性好;模型组大鼠的鼻黏膜纤毛以及上皮细胞部分发生了脱落和坏死,组织间隙出现水肿,毛细血管充血,伴随着炎症细胞的广泛侵犯,在显微视野下能够观察

表1 3组大鼠血清中白细胞介素-4(IL-4)、免疫球蛋白E(IgE)和干扰素- γ (IFN- γ)水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum levels of interleukin-4 (IL-4), immunoglobulin E(IgE) and interferon- γ (IFN- γ) among 3 groups of rats($\bar{x} \pm s$)

Group	Dose (mL · kg ⁻¹)	n	IL-4 (pg · mL ⁻¹)	IgE (ng · mL ⁻¹)	IFN- γ (mg · mL ⁻¹)
Blank	—	10	99.24 ± 1.03	20.03 ± 1.42	2 136.88 ± 315.63
Model	—	10	119.79 ± 7.07 *	23.80 ± 0.67 *	1 602.50 ± 50.00 *
Experimental	10.00	10	111.00 ± 5.86 *#	21.23 ± 0.40 *#	1 980.63 ± 15.63 *#

Compared with blank group, * $P < 0.01$; Compared with model group, # $P < 0.01$.

到众多的中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和少许淋巴细胞;实验组大鼠的鼻黏膜病理情况较模型组有了显著改观,纤毛的排列变得有序,鼻黏膜的构造接近正常状态,充血和水肿现象减轻,并且炎症细胞的入侵情况较模型组有了明显的缓解。结果见图1。

3 结肠内粪便代谢组学研究结果

3.1 对各组代谢物的离子谱进行PCA分析

各组样品在空间分布位置的不同,组内数据相对聚拢,代表了不同组别样本的代谢状况。根据正、负

离子模式下所得潜在代谢物的数据,模型组与空白组的位置分布分离趋势十分明显,说明AR大鼠代谢物产生了较为明显的差异。实验组与模型组分离明显,组间差异较大,说明给药后内源性代谢物发生了明显的改变。质量控制样本分布比较密集,说明本实验方法可靠,仪器稳定,具有很好的可重复性。

3.2 PLS-DA

PLS-DA结果显示:该模型2组粪便样品存在显著性差异、模型预测能力良好,见图2 I;PLS-DA置换检验结果显示:R2和Q2点均低于图上最右侧原始点,表明模型具有良好稳定性,不存在过拟合现象,见图2 II。

3.3 粪便差异代谢物筛选

本实验共筛选出647种代谢物,其中差异代谢物37个。模型组与空白组比较,差异代谢物上调20个、下调33个;实验组与模型组比较,差异代谢物上调29个、下调7个。通过空白组和模型组的代谢产物表达水平进行分层聚焦分析,结果表明,模型组与空白组比较、实验组与模型组比较,实验组样品均明显分

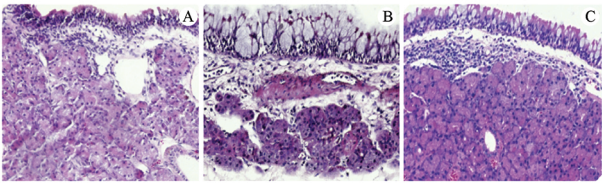


图1 3组大鼠鼻黏膜组织的病理结果(苏木精-伊红染色, ×100)

Figure 1 Pathological results of nasal mucosa of rats among three groups(hematoxylin-eosin staining, ×100)

A:Blank group;B:Model group;C:Experimental group.

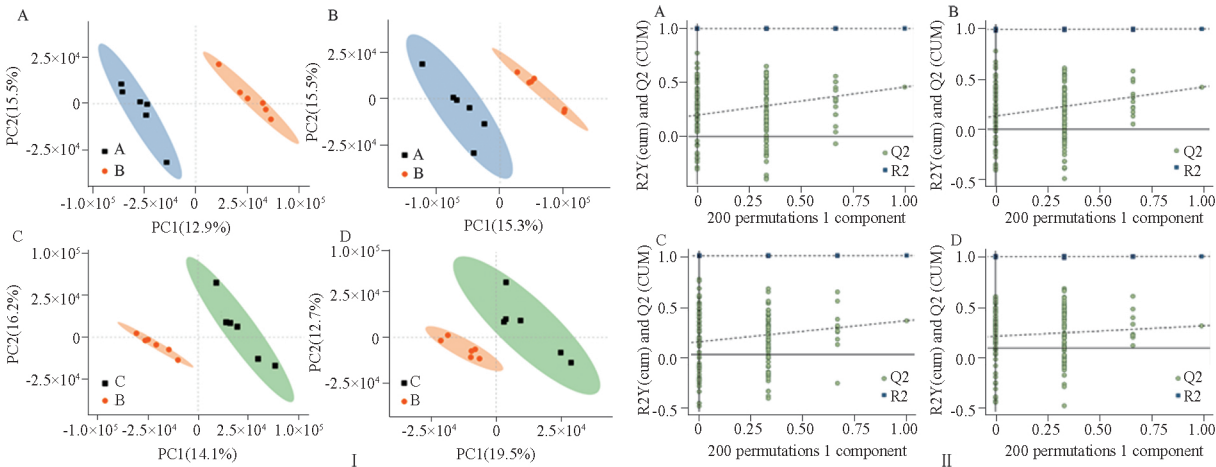


图2 2组粪便样品的偏最小二乘判别分析(PLS-DA)得分图(I)和模型置换检验图(II)

Figure 2 Partial least squares discriminant analysis (PLS-DA) scores (I) and replacement test (II) of fecal samples between two groups

A, C, Pos mode; B, D, Neg mode.

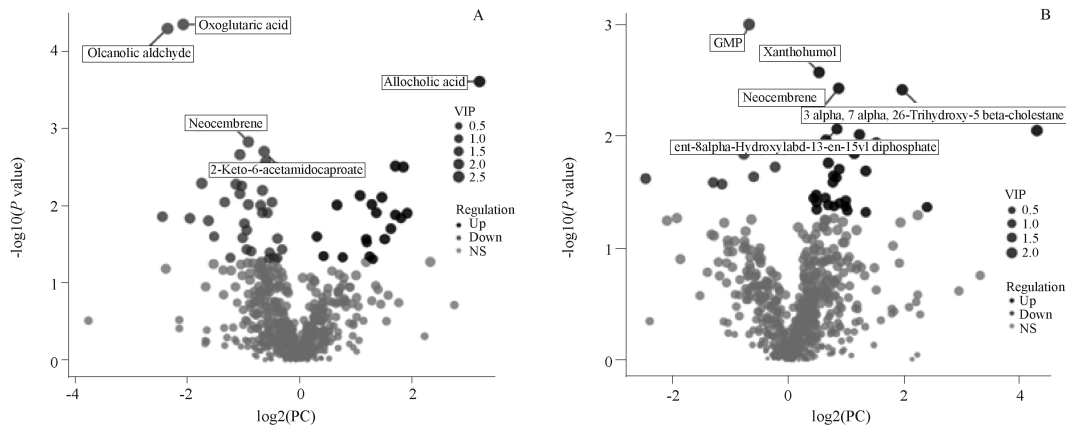


图3 2组代谢物差异表达火山图

Figure 3 Volcanic map of different expression of metabolites between two groups

A: Comparison between blank group and model group; B: Comparison between model group and experimental group.

离,表明所选的差异代谢物具有代表性。其中,胞嘧啶、甲基棕榈酸、左炔诺孕酮、胆固醇4种代谢物在空白组 *vs* 模型组与模型组 *vs* 实验组中均有表达,且表达趋势相反,提示 JPYSTQG 对以上代谢物具有调节作用,可以作为 JPYSTQG 干预 AR 的潜在生物标志物。结果见图3。

3.4 粪便物差异代谢物的 KEGG 通路分析

模型组与空白组相比,代谢途径主要有类固醇生物合成、肿瘤相关通路、精氨酸生物合成、酪氨酸代谢、类固醇激素生物合成、初级胆汁酸生物合成、嘧啶代谢等;实验组与模型组相比,代谢途径主要涉及产生 IgA 的肠道免疫网络、不饱和脂肪的生物合成、初级胆汁酸生物合成、嘧啶代谢、味觉转导等。将实验组 *vs* 模型组富集通路与模型组 *vs* 空白组富集通路进行比对,结果显示,共同富集通路为肿瘤相关通路、精氨酸生物合成、酪氨酸代谢、蛋白质消化吸收、不饱和脂肪的生物合成、类固醇激素生物合成、初级胆汁酸生物合成、嘧啶代谢等。对上调和下调代谢物和通路之间的数据流分析显示,JPYSTQG 可以通过精氨酸生物合成和肿瘤相关代谢通路等干预 AR。

讨论

AR 属于中医学“鼻鼽”范畴,基本病机主要责之肺脾肾三脏功能失调^[13]。本研究结果表明,实验组与模型组比较,发现了37种不同的代谢物,实验组与空白组比较,胞嘧啶是显著表现出调节趋势的关键代谢物。胞嘧啶核苷是一个有效的抗真菌药,也是很多抗病毒和抗肿瘤药物的前体物质^[14]。现代研究发现,胞嘧啶与过敏性气道炎症有着密切关系,可以通

过影响炎症因子的表达,从而影响过敏性气道炎症的发生发展^[15-16],其中,氟胞嘧啶能够减少血清 IFN- γ 、TNF- α 和 IL-4 的表达量,而 IL-4 可以通过诱导人平滑肌细胞胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 和 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 发生磷酸化,从而促进过敏性哮喘发生、发展,且 IL-4 也是 AR 的重要炎症因子之一^[17-18]。本研究发现,胞嘧啶在模型组中表达水平降低,在实验组中表达水平升高。这说明在 AR 病理中存在胞嘧啶的抑制,且胞嘧啶的抑制可能会导致 IL-4 表达升高,加剧炎症发生。本研究亦发现,经 JPYSTQG 干预后,胞嘧啶水平回升,IL-4 等炎症因子水平降低,这可能是 JPYSTQG 发挥疗效的作用机制之一。

在 JPYSTQG 的代谢途径富集分析中,与 AR 密切相关的路径有2条,分别为精氨酸的生物合成路径和肿瘤相关的代谢路径^[19-20]。这2个途径亦是模型组与空白组比较时差异显著的代谢物富集路径。精氨酸是一类半必需氨基酸,在体内可被一氧化氮合酶转化为一氧化氮和瓜氨酸,对于保持呼吸道的张力和功能至关重要^[21]。精氨酸酶平衡可以影响 Th1/Th2 反应,若体内 Th1 型 T 细胞分泌的 IFN- γ 水平不足,将会造成 Th2 型 T 细胞活性过高,诱发 IL-4 和 IL-5 产生,并降低精氨酸的合成,意味着 Th1/Th2 失衡会对精氨酸水平产生影响^[22-23]。其中,IL-4 能够促进机体产生 IgE,诱发 AR^[24-25]。本研究的 ELISA 结果显示,JPYSTQG 干预 AR 大鼠模型后可以下调 IL-4 和 IgE 水平,升高 IFN- γ 水平;KEGG 结果显示,JPYSTQG 差异代谢物富集于精氨酸生物合成通路,上调精氨酸合成,表明 JPYSTQG 可能通过干预精氨酸

生物合成,从而改善脾肾阳虚型 AR 大鼠的鼻部症状。

本研究提示:JPYSTQG 可能通过精氨酸代谢通路调控胞嘧啶等物质,降低 IL-4、IgE 等炎症指标水平,从而改善脾肾阳虚型 AR 大鼠症状。

参考文献:

- [1] COMPALATI E, BAENA - CAGNANI R, PENAGOS M, *et al.* Systematic review on the efficacy of fexofenadine in seasonal allergic rhinitis: A Meta - analysis of randomized, double - blind, placebo - controlled clinical trials [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2011, 156 (1): 1—15.
- [2] CHUNG J Y, PARK N, KIM M H, *et al.* Abies holophylla leaf essential oil alleviates allergic rhinitis based on network pharmacology [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15 (4): 1195.
- [3] 张雄慧. 健脾益肾通窍方治疗脾肾阳虚型过敏性鼻炎的临床研究[D]. 宁夏 银川: 宁夏医科大学, 2023.
- [4] 李思颖, 房桦峰, 种莹, 等. 基于羊水脂质组学技术探索大黄对孕鼠生殖及胚胎发育影响[J]. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2023, 25 (6): 1949—1960.
- [5] 张勇, 张斌, 吴瑕, 等. 辛芳鼻炎胶囊对大鼠变应性鼻炎的改善作用[J]. 中成药, 2023, 45 (12): 4147—4150.
- [6] 李晓玲, 吴玉泓, 李海龙, 等. 温补脾肾法对脾肾阳虚型 UC 大鼠 JAK2/STAT3 - SOCS6 信号通路相关蛋白及基因表达的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39 (8): 1641—1646.
- [7] 杨君, 李清韵, 王露, 等. *miR* - 18a 通过阻断 TLR4/NF - κ B 通路减轻小鼠过敏性鼻炎的炎症和组织损伤[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2023, 39 (8): 680—685.
- [8] 曹瑞, 牛江涛, 司昕蕾, 等. 基于代谢组学的四逆散干预创伤后应激障碍大鼠模型的作用研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35 (4): 343—346.
- [9] 杨冬梅, 雷磊. 寿胎丸干预复发性流产大鼠模型的尿液代谢组学研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39 (1): 81—85.
- [10] 王峥业, 徐圣麟, 王文文, 等. 山柰酚对慢性阻塞性肺疾病大鼠气道炎症反应的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40 (2): 215—219.
- [11] 张春, 王锦姝, 王寿宇, 等. 大黄素调控 TLR4/NF - κ B 信号通路对大鼠感染性创面愈合的研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40 (40): 1483—1487.
- [12] 国鲁源, 阿不来提·阿合买提, 等. 基于 UHPLC - QE - MS 技术的两色金鸡菊总黄酮干预肺癌移植瘤小鼠瘤组织的代谢组学研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39 (9): 1321—1325.
- [13] 周艺玥, 邓可斌. 基于“气络 - 血络”理论辨析儿童变应性鼻炎证治[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44 (5): 863—867.
- [14] 马聪, 张想军, 叶彤, 等. 基于转录组学分析大肠杆菌中 *purR* 基因缺失对胞苷合成代谢的影响[J]. 中国生物工程杂志, 2023, 43 (8): 52—62.
- [15] MENG C, GU L, LI Y, *et al.* Ten - eleven translocation 2 modulates allergic inflammation by 5 - hydroxymethylcytosine remodeling of immunologic pathways [J]. *Hum Mol Genet*, 2021, 30 (21): 1985—1995.
- [16] ZHAO M, LI Y P, GENG X R, *et al.* Expression level of *miRNA* - 126 in serum exosomes of allergic asthma patients and lung tissues of asthmatic mice [J]. *Curr Drug Metab*, 2019, 20 (10): 799—803.
- [17] 白红丽, 赵梁育, 郑速征, 等. 五味子乙素对过敏性哮喘小鼠 IL-4/IL-13/STAT6 通路及气道杯状细胞凋亡的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38 (11): 1333—1337.
- [18] 罗超, 刘绍波, 任全伟, 等. 2 型固有淋巴细胞 (ILC2) 在过敏性呼吸道疾病中的作用研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2023, 39 (6): 552—557.
- [19] 杨柱林, 田林云, 吴昊, 等. 基于血液代谢组学分析缺血性心脏病患者疾病进程的代谢紊乱特征[J]. 质谱学报, 2024, 45 (2): 256—268.
- [20] SUZUKI T, MORITA M, KOBAYASHI Y, *et al.* Oral L - citrulline supplementation enhances cycling time trial performance in healthy trained men: Double - blind randomized placebo - controlled 2 - way crossover study [J/OL]. *J Int Soc Sports Nutr*, 2016, 13: 6. 2016 - 02 - 19 [2024 - 09 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26900386/>.
- [21] HAMILTON - REEVES J M, STANLEY A, BECHTEL M D, *et al.* Perioperative immunonutrition modulates inflammatory response after radical cystectomy: Results of a pilot randomized controlled clinical trial [J]. *J Urol*, 2018, 200 (2): 292—301.
- [22] GOGOI M, DATEY A, WILSON K T, *et al.* Dual role of arginine metabolism in establishing pathogenesis [J]. *Curr Opin Microbiol*, 2015, 37 (4): 8—43.
- [23] 陈亚宾, 张雪丽, 李宏贵, 等. 嗜酸粒细胞型哮喘患儿外周血单个核细胞肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 8 样分子 2 mRNA 和 M2 巨噬细胞检测及意义[J]. 陕西医学杂志, 2024, 53 (12): 1693—1698.
- [24] 刘顺利, 梁萌萌, 刘大英, 等. 玉屏风颗粒通过调控 TLR9/AP - 1 信号通路对过敏性鼻炎大鼠鼻黏膜重塑、白三烯水平及免疫调节的作用[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44 (5): 1188—1192.
- [25] 白佳利, 李林, 张楠, 等. 辛芩颗粒在过敏性鼻炎患者治疗中的应用及其炎症指标变化的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51 (5): 123—126.

(收稿日期 2024 - 10 - 16)