

引用:苏日古格,乌日柴夫,吉日本巴图,李花,韩额尔德木图,孟永梅.基于代谢组学研究蒙药胡日查-6干预豚鼠过敏性鼻炎的作用机制[J].中医药导报,2025,31(2):7-12.

基于代谢组学研究蒙药胡日查-6干预豚鼠过敏性鼻炎的作用机制^{*}

苏日古格,乌日柴夫,吉日本巴图,李花,韩额尔德木图,孟永梅
(内蒙古医科大学,内蒙古呼和浩特 010110)

[摘要] 目的:通过豚鼠血浆代谢组学研究揭示蒙药胡日查-6干预过敏性鼻炎(AR)的可能作用机制并进行实验验证。方法:将54只SPF级豚鼠随机分为空白对照组($n=12$)、模型组($n=14$)、蒙药组($n=14$)及阳性对照组($n=14$),除空白对照组外,其余各组豚鼠通过卵清蛋白(OVA)诱导AR豚鼠模型,相应药物治疗6周,采用超高效液相色谱联用仪(UHPLC-OE-MS)检测各组豚鼠血浆代谢物,通过多元统计分析、变量投影重要性值(VIP)和P值筛选各组间差异代谢物,并进行代谢通路分析;采用蛋白免疫印迹法(Western blotting)检测豚鼠肺组织肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、酸性鞘磷脂酶(ASM)及核因子 κ B(NF- κ B)p65蛋白表达。结果:与空白对照组比较,模型组鉴定出85个差异代谢物;与模型组比较,蒙药组鉴定出33个差异代谢物,差异代谢物主要富集在癌症中的胆碱代谢、甘油磷脂代谢、鞘脂信号通路等32条代谢通路;阳性对照组鉴定出81个差异代谢物,主要富集在癌症中的胆碱代谢、甘油磷脂代谢、嘧啶代谢等43条通路。综合网络药理学、代谢组学KEGG通路,两者取交集后,共得到9条通路。模型组豚鼠肺组织TNF- α 、ASM及NF- κ B p65蛋白相对表达量高于空白对照组($P<0.01$);蒙药组、阳性对照组豚鼠肺组织TNF- α 、ASM及NF- κ B p65蛋白相对表达量均低于模型组($P<0.05$)。结论:胡日查-6可能通过影响鞘脂信号通路发挥干预AR的作用。

[关键词] 过敏性鼻炎;胡日查-6;蒙药;豚鼠;血浆代谢组学;作用机制

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2025)02-0007-06

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.02.002

Study on the Mechanism of Mongolian Medicine Huricha-6 on Guinea Pigs with Allergic Rhinitis Based on Metabolomics

SU Riguge, WU Richaufu, JI Rimubatu, LI Hua, HAN Eerdemutu, MENG Yongmei

(Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia 010110, China)

[Abstract] Objective: To reveal the possible mechanism of Huricha-6 in the treatment of allergic rhinitis (AR) through the study of plasma metabolomics in guinea pigs and to verify it experimentally. Methods: The 54 SPF grade guinea pigs were randomly divided into blank control group ($n=12$), model group ($n=14$), Mongolian medicine group ($n=14$) and positive control group ($n=14$). Except the blank control group, the AR guinea pig model of the other groups was induced by ovalbumin and treated with corresponding drugs for 6 weeks. The plasma metabolites of the guinea pigs in each group were detected by UHPLC-OE-MS. The differential metabolites were screened by multivariate statistical analysis, projected importance value (VIP) and P-value, and the metabolic pathways were analyzed. Then, the metabolic pathway analysis was carried out. Western blotting was used to detect the expressions of TNF- α , ASM and NF- κ B p65 proteins in lung tissues of guinea pigs in each group. Results: Compared with the blank control group, 85 different metabolites were identified in the model group. Compared with the model group, 33 kinds of differential metabolites were identified in Mongolian medicine group, and the differential metabolites were mainly concentrated in 32 metabolic pathways

*基金项目:国家民委-教育部蒙医药研发工程重点实验室开放基金项目(MDK2020015);内蒙古医科大学校级重点项目(YKD2024ZD008)

通信作者:孟永梅,女,教授,研究方向为蒙医药基础与应用研究

such as choline metabolism, glycerol phospholipid metabolism and sphingolipid signaling pathway. A total of 81 different metabolites were identified in positive control group, mainly concentrated in 43 pathways such as bile metabolism in cancer, glycerol phospholipid metabolism, and pyrimidine metabolism. According to the combination of network pharmacology and metabolomics KEGG pathway, 9 pathways were obtained after the intersection of the two pathways. The model group showed higher expressions of TNF- α , ASM and NF- κ B p65 in lung tissue than blank control group ($P<0.01$). The Mongolian medicine group and positive control group showed lower expressions of TNF- α , ASM and NF- κ B p65 protein than model group ($P<0.05$). Conclusion: Huricha-6 may interfere with AR by affecting sphingolipid signaling pathway.

[Keywords] allergic rhinitis; Huricha-6; Mongolian medicine; guinea pig; plasma metabolomics; mechanism of action

过敏性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是一种常见的慢性疾病,以阵发性喷嚏、鼻塞、流鼻涕、鼻痒为主要症状。该病具有迁延不愈、反复发作的特点,患病率为10%~40%,且处于逐年上升的趋势^[1-2]。AR已经成为危及人类健康的全球性疾病,严重影响患者生活质量^[3]。目前AR尚无法根治,临幊上常见的治疗药物有抗组胺药物、皮质类激素、生物制剂等,但这些治疗有较高复发率,且副作用大^[4-5]。

AR在蒙医学中属于“亚玛病”范畴,是由于人体三根紊乱伴亚玛黏虫侵入鼻部所致。胡日查-6是蒙医临床常用制剂,具有消“黏”、清“希拉”、止痛功能,用于治疗“希拉”性头痛、目赤红肿、眼翳、“亚玛”引起的偏、正头痛^[6-7]。最新研究表明,胡日查-6还具有抗菌、镇静、镇痛、抗炎及抗氧化等多种药理作用^[8]。胡日查-6可用于治疗AR,且疗效显著^[9-10]。课题组前期网络药理学研究发现,胡日查-6可通过多成分、多靶点、多通路治疗AR^[11],但胡日查-6治疗AR的代谢机制尚不明确。故本研究通过代谢组学进一步分析该药干预AR的作用机制,并进行实验验证,旨在为胡日查-6干预AR提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物 SPF级雄性豚鼠,54只,体质量250~280 g,3周龄,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,动物生产许可证号:SCXK(京)2021-0011。动物质量合格证号:110011220107662365。豚鼠饲养于内蒙古医科大学动物房开放区,饲养环境温度(20 ± 2)℃,湿度(55 ± 10)%,明暗交替各12 h,自由饮食,保持室内安静及环境清洁。本实验经过内蒙古医科大学动物实验伦理委员会批准(YKD202001044)。

1.2 药物与试剂 胡日查-6(内蒙古蒙药股份有限公司,批号:Z15020418);通窍鼻炎片(修正药业集团股份有限公司,批号:Z22021280);氢氧化铝分析纯(成都市科龙化工试剂场,批号:2015072401);氨水(美国Fisher Chemical公司,批号:l1970050);乙酸铵(德国SIGMA-ALDRICH公司,批号:73594-100G-F);酸性鞘磷脂酶(acid sphingomyelinase, ASM)抗体(批号:14609-1-AP)、核因子 κ B(NF- κ B)p65抗体(批号:10745-1-AP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)抗体(批号:60291-1-1g)、羊抗兔-HRP9(批号:SA00001-2)及羊抗鼠-HRP(批号:SA00001-1)均购自武汉三鹰生物技术有限公司;卵清蛋白(批号:A8040)、BCA蛋白测定试剂盒(批号:2312013)、

彩虹180广谱Marker(批号:PR1910)及显色液(批号:PE0010)均购自北京索莱宝科技有限公司。

1.3 主要仪器 超纯水系统(北京博奥恒信生物有限公司,型号:Milli-QDitect);超高效液相色谱仪(美国Fisher Scientific公司,型号:Vanquish Thermo);高分辨质谱仪(美国Fisher Scientific公司,型号:OrbitrapExploris 120 Thermo);液相色谱柱(美国Waters公司,型号:ACQUITY UPLC BEH Amide);匀浆机(美国Bio-Gen生物科技公司,型号:pro200);酶标仪(美国BioTek公司,型号:ELx800);电泳仪(北京六一仪器厂,型号:DYY-6C);制冰机(美国GRANT公司,型号:XB130-FZ);全自动化学发光发光凝胶成像系统(杭州申花科技有限公司,型号:SH-Advance523)。

1.4 造模与给药 将54只豚鼠随机分为空白对照组($n=12$)、模型组($n=14$)、蒙药组($n=14$)、阳性对照组($n=14$)。空白对照组豚鼠予生理盐水腹腔注射,其余各组腹腔注射卵清蛋白(OVA)、氢氧化铝混悬液(0.3 mg OVA、30 mg氢氧化铝加入1 mL生理盐水)进行基础致敏,隔天1次,共7次;第15天起用3%OVA溶液滴鼻,每侧50 μ L,连续12 d,行鼻腔激发,建立AR豚鼠模型。最后一次滴鼻后观察豚鼠30 min内鼻部症状,采用叠加量化计分法进行行为学评分^[12]。(见表1)总分 ≥ 5 分表明造模成功。

表1 AR 豚鼠模型行为学评分标准

症状	0分	1分	2分	3分
挠鼻	无	1~5次	6~10次	≥ 11 次
喷嚏	无	1~3个	4~10个	≥ 11 个
流涕	无	流至前鼻孔	超出前鼻孔	流涕满面

造模成功后根据人、豚鼠药物剂量换算,豚鼠每天给药剂量为人临床等效剂量,于造模后第2天干预,蒙药组给予胡日查-6(0.47 g/kg)灌胃,阳性对照组给予通窍鼻炎片(0.56 g/kg)灌胃,1次/d,给药6周。空白对照组、模型组给予等体积的生理盐水灌胃,10 mL/kg。给药期间,模型组、蒙药组和阳性对照组豚鼠均隔日以3%OVA溶液滴鼻(50 μ L/侧),以维持模型,空白对照组则以等量生理盐水滴鼻。

1.5 样本采集及处理 末次给药后,用水合氯醛麻醉豚鼠。腹主动脉采血,在室温下静置1 h,4 ℃条件下3 000 r/min(离心半径12.0 cm)离心10 min取上清血浆;打开胸腔分离肺组织,

样本冻存于-80℃冰箱备用。

1.6 血浆样品前处理 每组随机选取6只豚鼠的血浆,移取100 μL样品至EP管中,加入400 μL提取液[V(甲醇):V(乙腈)=1:1],含同位素标记内标混合物),涡旋混匀30 s,超声10 min(冰水浴),-40℃静置1 h。将样品4℃条件下12 000 r/min(离心半径8.6 cm)离心15 min。取上清于进样瓶中上机检测,所有样品另取等量上清混合成QC样品上机检测。

1.7 色谱、质谱条件 通过Waters ACQUITY UPLCBEH Amide (2.1 mm×50.0 mm, 1.7 μm)液相色谱柱对目标化合物进行色谱分离。液相色谱A相为水相,含25 mmol/L乙酸铵和25 mmol/L氨水,B相为乙腈。样品盘温度为4℃,进样体积为2 μL。鞘气流速为50 Arb,辅助气体流速为15 Arb,毛细管温度为320℃,碰撞能量;阶梯式归一化碰撞能20/30/40,喷雾电压分别为3.8 kV(正)或-3.4 kV(负)。

1.8 数据处理与分析 将原始数据经ProteoWizard软件转成mzXML格式后,使用R程序包进行峰识别、峰提取、峰对齐和积分等处理,然后与BiotreeDB(V2.1)自建二级质谱数据库匹配进行物质注释,算法评分的Cutoff值设为0.3。进行多变量统计分析,并以P<0.05,VIP>1为筛选标准,选出显著差异代谢物并绘制火山图。将筛选出的差异代谢物进行京都基因与基因组百科全书(KEGG)代谢通路富集分析并结合前期网络药理学KEGG通路结果取交集,筛选出关键的代谢通路。

1.9 豚鼠肺组织TNF-α、ASM、NF-κB p65蛋白表达 裂解豚鼠肺组织,收集总蛋白,蛋白样品进行SDS-PAGE凝胶电泳后转印至PVDF膜上,封闭2 h,一抗GAPDH(1:10 000)、TNF-α(1:1 000)、ASM(1:500)、NF-κB p65(1:3 000)4℃孵育过夜,TBST洗膜,二抗(1:2 000)室温孵育2 h,滴加显色液,用全自动化学发光凝胶成像系统扫膜。Image J软件分析条带灰度值。

1.10 统计学方法 应用SPSS 26.0软件进行统计分析,计量

资料以“均数±标准差”($\bar{x}\pm s$)表示,计量资料符合正态分布且方差齐,多组间比较采用单因素方差分析方法。P<0.05为差异有统计学意义。应用GraphPadPrism 9.0绘图。

2 结 果

2.1 模型评价结果 给药前,模型组、蒙药组及阳性对照组豚鼠行为学评分均高于空白对照组(P<0.01),表明造模成功。(见表2)

表2 给药前各组豚鼠行为学评分比较 ($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	行为学评分
空白对照组	12	2.75±1.05
模型组	14	5.50±0.85 ^a
蒙药组	14	5.14±0.95 ^a
阳性对照组	14	5.64±1.01 ^a
F		24.573
P		0.000

注:与空白对照组比较,^aP<0.01。

2.2 多元统计分析 PCA得分,4组样本基本处于椭圆形散点图(95%置信区间),QC聚集度良好,说明实验建立的方法重复性和稳定性较好且模型可靠。(见图1)

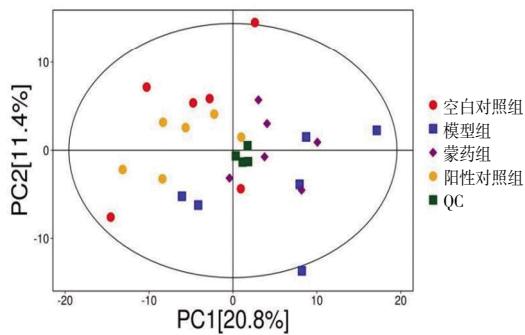
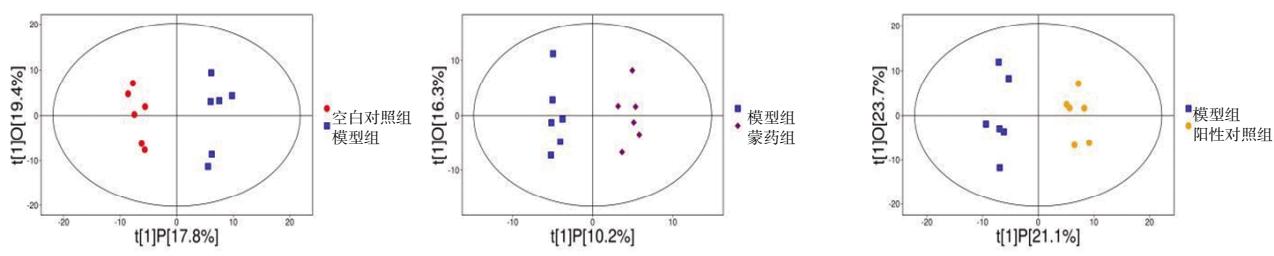


图1 PCA得分图

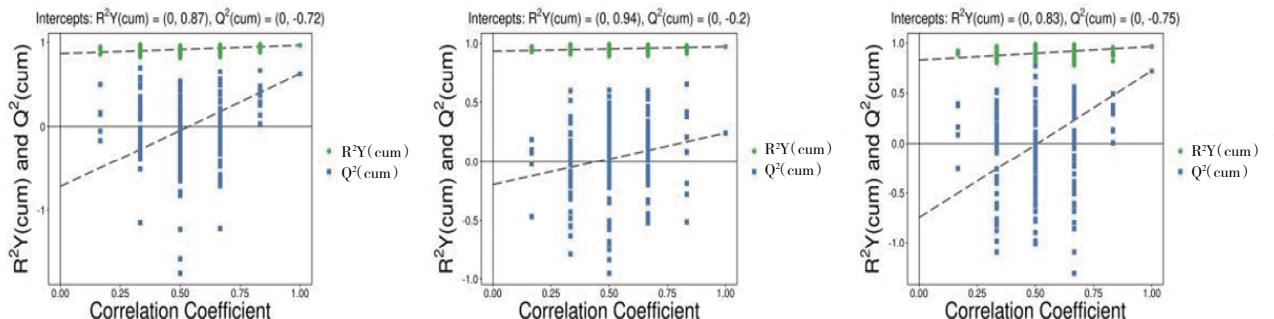
为了鉴定差异代谢物,本研究采用OPLS-DA模型进行组



模型组 OPLS-DA 图(与空白对照组比较)

蒙药组 OPLS-DA 图(与模型组比较)

阳性对照组 OPLS-DA 图(与模型组比较)



模型组置换检验图(与空白对照组比较)

蒙药组置换检验图(与模型组比较)

阳性对照组置换检验图(与模型组比较)

图2 OPLS-DA图及其置换检验图

间比较,再进行置换检验。结果各组之间都发生明显的分离。置换检验结果显示, $R^2Y > Q^2$, Q^2 回归线与Y轴截距为负值,说明模型非过拟合^[13],可用于进一步的差异物质分析。(见图2)

2.3 差异代谢物筛选 根据OPLS-DA结果,选取各组间VIP>1、 $P<0.05$ 的差异代谢物。与空白对照组比较,模型组筛选出85个差异代谢物,上调62个,下调23个;与模型组比较,蒙药组筛选出33个差异代谢物,上调19个,下调14个;与模型组比较,阳性对照组筛选出81个差异代谢物,上调24个,下调57个。(见图3)

2.4 差异代谢物KEGG代谢通路富集分析 KEGG代谢通路富集分析显示,与空白对照组比较,模型组差异代谢物主要富集于癌症中的胆碱代谢(choline metabolism in cancer)、甘油磷脂代谢(glycerophospholipid metabolism)、精氨酸和脯氨酸代谢(arginine and proline metabolism)等56条通路;与模型组比较,蒙药组代谢物主要富集于癌症中的胆碱代谢、甘油磷脂代谢、鞘脂信号通路(sphingolipid signaling pathway)等32条通路;与模型组比较,阳性对照组代谢物主要富集于癌症中的胆碱代谢、甘油磷脂代谢、嘧啶代谢(pyrimidine metabolism)等43条通路。

2.5 代谢组学和网络药理学综合分析 胡日查-6治疗AR的差异性代谢物KEGG富集分析共包含32条通路,与网络药理学分析得出的153条通路取交集后得到9条通路。(见图4)构建“单药-化合物-靶点-交集信号通路”网络(见图5),按度值(degree)对筛选到的交集通路进行排序(见表3),发现鞘脂信号通路可能是胡日查-6治疗AR的关键通路。因此,筛选该通

路中关键靶点TNF- α 、NF- κ Bp65及关键酶ASM,进一步探讨胡日查-6干预AR豚鼠的作用机制。

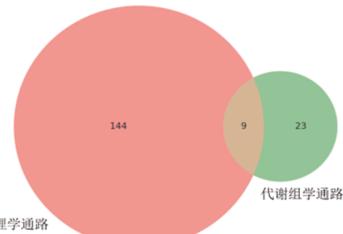


图4 网络药理学与代谢组学交集通路图

表3 KEGG 交集信号通路

通路名称	度值
程序性坏死(necroptosis) ^[14]	18
糖尿病性心肌病(diabetic cardiomyopathy) ^[15]	14
癌症中的中心碳代谢(central carbon metabolism in cancer) ^[16]	12
鞘脂信号通路(sphingolipid signaling pathway) ^[17]	9
血清素能突触(serotonergic synapse) ^[18]	8
非洲锥虫病(african trypanosomiasis) ^[19]	8
癌症中的胆碱代谢(choline metabolism in cancer) ^[20]	6
胆碱能突触(cholinergic synapse) ^[21]	5
花生四烯酸代谢(arachidonic acid metabolism) ^[22]	4

2.6 各组豚鼠肺组织TNF- α 、ASM及NF- κ B p65蛋白相对表达量比较 模型组豚鼠肺组织TNF- α 、ASM及NF- κ B p65蛋白相对表达量高于空白对照组($P<0.01$);蒙药组、阳性对照组豚鼠肺组织TNF- α 、ASM及NF- κ B p65蛋白相对表达量均低

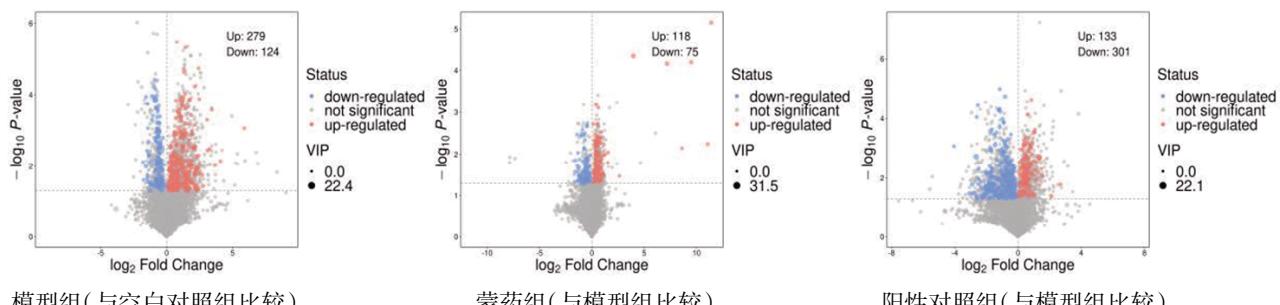


图3 差异代谢物火山图

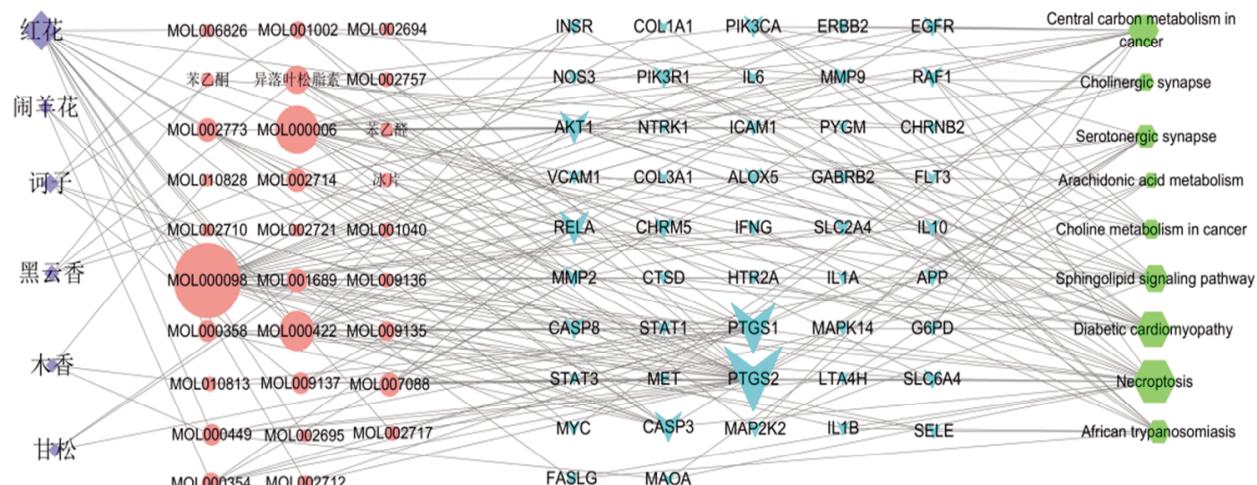


图5 单药-化合物-靶点-交集信号通路图

于模型组($P<0.05$)。(见图6、表4)

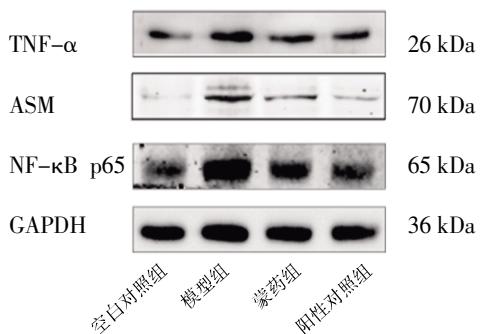


图6 各组豚鼠肺组织TNF- α 、ASM及NF- κ B p65蛋白表达Western blotting图

表4 各组豚鼠肺组织TNF- α 、ASM及NF- κ B p65蛋白

相对表达量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TNF- α /GAPDH	ASM/GAPDH	NF- κ B p65/GAPDH
空白对照组	12	0.56±0.08	0.60±0.12	1.79±0.16
模型组	14	1.21±0.06 ^a	2.23±0.34 ^a	3.07±0.29 ^a
蒙药组	14	0.76±0.20 ^b	1.15±0.19 ^b	2.19±0.19 ^b
阳性对照组	14	0.74±0.15 ^b	0.93±0.66 ^b	2.11±0.39 ^b
F		13.310	9.909	32.910
P		0.002	0.005	0.000

注:与空白对照组比较,^a $P<0.01$;与模型组比较,^b $P<0.05$ 。

3 讨论

AR是一种常见的呼吸道疾病。AR的发病率在全球范围内呈上升趋势,严重影响AR患者生活质量^[23]。因此,寻找有效的治疗药物具有重要意义。蒙医治疗AR以杀亚玛黏虫、清协日、调理体素为原则^[24]。胡日查-6为蒙医五官病方剂,别名满朝格-6、闹楚格-6、六锐丸。该药由红花、诃子、闹羊花、木香、黑云香、甘松组成。方中红花清肝热,诃子调理体素、解毒,闹羊花止痛,木香调节体素、止痛,黑云香调节赫依血紊乱,甘松清热解毒。各药相配有祛热止痛通窍之功效^[10],但目前该药治疗AR的作用机制尚不明确。

代谢组学技术属于系统生物学,能够将人作为一个整体,研究疾病的发生发展和治疗作用的内在机制^[25]。本研究采用血浆代谢组学研究,通过多元统计分析发现,空白对照组、模型组、蒙药组及阳性对照组样本基本处于椭圆形散点图,QC样本聚集性良好,说明实验建立的方法重复性及稳定性较好。且各组间代谢轮廓呈明显的分离趋势,未出现过拟合现象。与空白对照组比较,模型组筛选鉴定出85个差异代谢物;与模型组比较,蒙药组筛选出33个差异代谢物。其中,蒙药组特有的差异代谢物为鞘脂类及吲哚类。差异代谢物KEGG代谢通路富集分析显示,与空白对照组比较,模型组差异代谢物主要富集于癌症中的胆碱代谢、甘油磷脂代谢、精氨酸和脯氨酸代谢等多条通路;与模型组比较,蒙药组、阳性对照组差异代谢物均显著富集于癌症中的胆碱代谢、甘油磷脂代谢,但两者影响的代谢通路有所不同。其中蒙药组差异代谢物在鞘脂信号通路、鞘脂代谢中显著富集;阳性对照组差异代谢物在嘧啶代谢、核苷酸代谢、精氨酸和脯氨酸代谢、缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸的生物合成中显著富集。

本研究将前期网络药理学与代谢组学的KEGG结果进行交集,得到9条交集通路,并针对排名第4的鞘脂信号通路进行了验证。该通路在网络药理学中排名第98,而在代谢组学分析中排名第3。选择第4条通路的原因主要包括3个方面:(1)程序性坏死过程中常伴随着鞘脂代谢的异常变化^[26],而关于糖尿病性心肌病及癌症的中心碳代谢的相关研究目前还相对较少。(2)代谢组学结果显示,鞘脂类代谢物仅在蒙药组中出现,并且在鞘脂信号通路中的富集程度极为显著。临床研究也发现,在AR患者中鞘脂代谢是至关重要的代谢途径之一^[27]。(3)在蒙医学中,脂肪在七素中排名第四,起着承上启下的关键作用。因此脂类代谢的重要性不容忽视。基于以上,本研究推测鞘脂信号通路可能是胡日查-6干预AR的关键作用途径。

该通路关键代谢物二氢鞘氨醇(sphinganine)、鞘磷脂(sphingomyelin,SM)与关键靶点TNF、NF- κ B共同富集到了鞘脂信号通路。因此,本研究筛选了该通路中TNF- α 、ASM及NF- κ B p65进行验证。TNF信号通路在治疗AR中起重要作用。AR患者TNF- α 的水平明显升高,且与病情程度密切相关^[28-29]。TNF- α 的升高可能导致鼻黏膜的慢性炎症,从而加剧症状。因此,降低TNF- α 表达可以有效治疗AR^[30]。ASM是鞘磷脂代谢途径中的一个关键调控酶。在炎症反应中,ASM的活性增强,导致鞘磷脂的水解产物增多。这些产物可以激活炎症信号通路,促进炎症细胞因子的释放,进一步加剧炎症反应,导致免疫细胞的活化和趋化^[31]。使用ASM抑制剂或敲除ASM基因,可以阻断这一下游反应的进行,从而达到减轻炎症反应的效果^[32]。NF- κ B是调控炎症反应的重要调控因子,参与介导多种疾病的炎症反应。NF- κ B在AR患者体内高表达,可加重机体炎症反应^[33]。研究发现ASM可被TNF激活,ASM又能将鞘磷脂分解为神经酰胺和磷酰胆碱^[34-35]。SM作为细胞膜脂蛋白的重要组成部分,对维持细胞稳态起着至关重要的生理作用。SM不仅是炎症反应中的关键分子,还能通过NF- κ B信号转导通路抑制多种炎症因子的表达^[36]。本研究结果表明,胡日查-6能抑制AR豚鼠肺组织TNF- α 、ASM和NF- κ B p65蛋白表达,上调差异代谢物SM。因此,胡日查-6可能通过抑制TNF- α ,减少ASM酶的活性,升高SM的含量,降低NF- κ B p65的表达,从而参与鞘脂信号通路,干预AR。

本研究尚存在不足:(1)代谢组学研究每组仅检测6只豚鼠血浆,样本量偏少;(2)本研究进行了非靶向代谢组学研究,而未进行靶向代谢组学研究;(3)动物实验未验证预测得到的全部通路,仅对关键的鞘脂信号通路3个靶点进行了蛋白定量,而未进行mRNA检测。

参考文献

- [1] 吕嘉韵,吴燕,冯文如.广州市小学生过敏性鼻炎患病率及其影响因素[J].环境与职业医学,2021,38(4):397-401,407.
- [2] 倪仁杰.变应性鼻炎患者伴抑郁、焦虑的影响因素及生活质量研究[D].西安:中国人民解放军空军军医大学,2022.
- [3] 钟常英,李欣宇,徐慧贤.基于网络药理学的小青龙汤治疗变应性鼻炎作用机制探讨[J].世界中医药,2021,16(22):

- 3310-3315.
- [4] 叶丽园,傅寅,毛晓华.西替利嗪致肝损伤的文献分析[J].中国乡村医药,2023,30(18):47-48.
- [5] 郑冬颖,李静,孟鲁司特钠联合盐酸西替利嗪对过敏性鼻炎患儿血清炎性因子水平的影响[J].现代医学与健康研究电子杂志,2022,6(5):58-60.
- [6] 廖成松,白松林,乌兰其其格,等.蒙药乌日特-3联合西替利嗪治疗过敏性鼻炎急性发作期的疗效分析[J].检验医学与临床,2022,19(3):292-296.
- [7] 中华人民共和国卫生部.中华人民共和国卫生部药品标准:蒙药分册[S].北京:中华人民共和国卫生部,1998:130.
- [8] AO Q E, MANDULA N, QIBURI Q, et al. The bio-active components of the Mongolian medicine Horcha-6 and therapeutic mechanism in the rat migraine model [J]. Tradit Med Res, 2024, 9(2):8.
- [9] 武树青.蒙医药治疗变应性鼻炎临床观察[J].中国民族医药杂志,2017,23(4):12.
- [10] 张燕,姜昊.蒙药胡日查-6治疗过敏性鼻炎38例[J].中国民族医药杂志,2006,12(6):20.
- [11] 苏日古格,李花,乌日柴夫,等.基于网络药理学及动物实验探讨蒙药胡日查-6治疗变应性鼻炎的作用机制研究[J].山东大学耳鼻喉眼学报,2024,38(2):41-51.
- [12] 李东棋,刘慧霞,田理.芪丹益肺口服液对变应性鼻炎大鼠肝肾功能指标的影响研究[J].亚太传统医药,2021,17(3):66-68.
- [13] 刘沁东,周敏,张嘉骏,等.小青龙汤治疗变应性鼻炎患者的鼻腔灌洗液代谢组学研究[J].中国中药杂志,2023,48(22):6164-6172.
- [14] 杨锐,赵翠娟,陈吉.程序性坏死在非酒精性脂肪性肝病发病中的研究进展[J].医学研究杂志,2023,52(10):191-194.
- [15] 罗巧翠,周容,张新霞.益气养阴活血法治疗糖尿病心肌病的研究进展[J].实用中医内科杂志,2024,38(4):68-70.
- [16] 王晓凤,赵敏.基于网络药理学研究黄连治疗百草枯中毒致急性肝损伤的分子机制[J].中国医科大学学报,2023,52(8):724-730.
- [17] 王艳芳,赵继军,王雅菲,等.基于组学技术分析肺炎支原体肺炎患儿血清生物标志物[J].包头医学院学报,2023,39(12):40-44.
- [18] 刘梦文,沈静,陈宣世,等.指纹图谱结合网络药理学预测桑叶潜在功能成分[J/OL].食品工业科技,1-18(2024-04-18).<https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2023120197>.
- [19] 甘绍伯.非洲锥虫病[J].中国热带医学,2009,9(6):983-984.
- [20] 卢闵,王程程,饶佳丽,等.赭石致小鼠多脏器损伤研究[J].中国中药杂志,2024,49(11):3031-3039.
- [21] 张凯波,李桓,王锁刚.基于网络药理学及分子对接技术研究五苓散治疗前列腺增生的作用机制[J].中医学报,2022,37(8):1727-1733.
- [22] 张金花,刘汉湘,刘雨轩,等.基于血浆代谢组学探究三七总皂苷对2型糖尿病小鼠的降糖作用[J].药学学报,2024,59(4):1028-1039.
- [23] 耿佳祎,何亚玲,刘凯威.针对儿童过敏性鼻炎的可穿戴产品设计[J].工业设计,2024(2):24-28.
- [24] 布特格勒图,都格尔.内服蒙药联合针刺疗法治疗过敏性鼻炎62例临床观察[J].中国民族医药杂志,2018,24(2):1-2.
- [25] 陈忆菁,朱慧,刘鑫,等.基于UHPLC-Q-TOF-MS/MS探究山茱萸酒制前后与黄芪相关组分配伍对糖尿病肾病大鼠血浆代谢组学的影响[J].中国中药杂志,2024,49(13):3493-3504.
- [26] BAILEY L J, ALAHARI S, TAGLIAFERRO A, et al. Augmented trophoblast cell death in preeclampsia can proceed via ceramide-mediated necroptosis[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(2):e2590.
- [27] XIE S B, ZHANG H, XIE Z H, et al. Identification of novel biomarkers for evaluating disease severity in house-dust-mite-induced allergic rhinitis by serum metabolomics[J]. Dis Markers, 2021, 2021:5558458.
- [28] 赵瑜,王改利.通窍鼻炎颗粒结合匹多莫德口服溶液治疗小儿过敏性鼻炎的临床效果[J].临床医学研究与实践,2023,8(28):110-113.
- [29] 李增沛,李靖.变应性鼻炎患者TNF- α 、Tim-1及TLR4变化与病情程度的相关性研究[J].中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2023,29(6):50-53.
- [30] 王丽娜,潘利平,李红娟.鼻渊通窍颗粒联合氯雷他定片治疗过敏性鼻炎的效果[J].河南医学研究,2023,32(16):3026-3030.
- [31] 伍莹,王俊楠,洪勇,等.酸性鞘磷脂酶和铁死亡在乳腺癌中的研究进展[J].中国病理生理杂志,2023,39(5):945-950.
- [32] 熊艳,任玉萍,刘小彭,等.酸性鞘磷脂酶对免疫细胞的调节及与疾病的关系[J].细胞与分子免疫学杂志,2016,32(7):1003-1006.
- [33] 胡琛,梁晨阳,周维国.炎症介导TLR4/NF- κ B通路在过敏性鼻炎患者中的表达和作用[J].标记免疫分析与临床,2018,25(6):788-790,838.
- [34] 赵萌萌,田百玲,赵珊,等.ASM在免疫调节及自身免疫性疾病中的研究进展[J].中国免疫学杂志,2022,38(20):2555-2562.
- [35] CHURCH L D, HESSLER G, GOODALL J E, et al. TNFR1-induced sphingomyelinase activation modulates TCR signaling by impairing store-operated Ca^{2+} influx[J]. J Leukoc Biol, 2005, 78(1):266-278.
- [36] 苗旭光,崔松,柳景华,等.磷脂及鞘磷脂在冠状动脉支架内再狭窄中的研究[J].临床心血管病杂志,2023,39(1):29-33.

(收稿日期:2024-05-11 编辑:蒋凯彪)