

基于血清非靶代谢组学分析鞣花酸改善过敏性鼻炎的作用机制

张朴康, 翟舒心, 张妮, 滕建文*, 黄丽, 夏宁
(广西大学轻工与食品工程学院, 广西南宁 530004)

摘要: 为了探讨鞣花酸对过敏性鼻炎的改善效果及潜在代谢调控机制, 该研究采用不同剂量 (4、8、16 mg·kg⁻¹) 鞣花酸对卵清蛋白诱导的过敏性鼻炎大鼠进行干预。通过观察鼻粘膜和肺组织病理学变化, 检测血清中 IgE、组胺、IL-4 和 IL-6 水平, 并结合非靶代谢组学分析代谢物的变化及与过敏炎症指标的相关性。结果显示, 鞣花酸干预减少了鼻粘膜和肺组织中的肥大细胞数量, 降低了血清中 IgE、组胺、IL-4 和 IL-6 的水平, 其中高剂量组改善效果最好并分别使上述指标下降了 26.40%、23.79%、21.65% 和 35.00%。非靶代谢组学分析共鉴定出 43 种差异代谢物, 其中 22 种代谢物在干预后显著恢复 ($P<0.05$), 包括 19 种与过敏炎症指标正相关, 3 种负相关。富集分析显示, 回调代谢物显著富集在花生四烯酸代谢、初级胆汁酸生物合成和卟啉代谢三条通路。综上, 鞣花酸可以通过改善组织病理状态、降低过敏炎症指标和调节关键代谢通路, 改善过敏性鼻炎, 为含鞣花酸及相关多酚类物质的抗过敏功能活性食品开发过程中的应用提供了新思路。

关键词: 鞣花酸; 功能活性成分; 过敏性鼻炎; 血清非靶代谢组学; 花生四烯酸代谢
文章编号: 1673-9078(2026)04-11-21 DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2026.4.0065

Mechanisms Underlying Ellagic Acid's Effects on Improving Allergic Rhinitis based on Serum Untargeted Metabolomics Analysis

ZHANG Pukang, ZHAI Shuxin, ZHANG Ni, TENG Jianwen*, HUANG Li, XIA Ning
(College of Light Industry and Food Engineering, Guangxi University, Nanning 530004, China)

Abstract: To investigate the therapeutic effects of ellagic acid (EA) on allergic rhinitis (AR) and its potential mechanisms of metabolic regulation, different doses of EA (4, 8, and 16 mg·kg⁻¹) were administered to ovalbumen-induced AR rats. Pathological changes in nasal mucosa and lung tissue were observed, levels of IgE, histamine, IL-4, and IL-6 in serum were measured, and metabolite changes along with their correlations with allergic inflammation markers were analyzed using untargeted metabolomics. The results showed that EA interventions reduced the number of mast cells in the nasal mucosa and lung tissue and decreased the levels of IgE, histamine, IL-4, and IL-6 in the serum, with the high-dose group showing the most significant improvements (reductions of 26.40%, 23.79%, 21.65%, and 35.00% in the abovementioned indicators, respectively). Untargeted metabolomics identified 43 differential metabolites, among which 22 were significantly restored after intervention ($P<0.05$), including 19 metabolites positively correlated and 3 negatively correlated with allergic inflammation markers. Enrichment analysis revealed that the restored metabolites were significantly enriched in three pathways: arachidonic acid metabolism, primary bile acid biosynthesis, and porphyrin

引文格式:
张朴康, 翟舒心, 张妮, 等. 基于血清非靶代谢组学分析鞣花酸改善过敏性鼻炎的作用机制[J]. 现代食品科技, 2026, 42(4): 11-21.
ZHANG Pukang, ZHAI Shuxin, ZHANG Ni, et al. Mechanisms underlying ellagic acid's effects on improving allergic rhinitis based on serum untargeted metabolomics analysis [J]. Modern Food Science and Technology, 2026, 42(4): 11-21.

收稿日期: 2025-01-14 ; 修回日期: 2025-04-28 ; 接受日期: 2025-05-07
基金项目: 国家自然科学基金项目项目 (32160571)
作者简介: 张朴康 (2000-), 男, 硕士研究生, 食品功能活性成分研究, E-mail : 947706051@qq.com
通讯作者: 滕建文 (1969-), 男, 教授, 农产品加工与综合利用, E-mail : tjw1027@gxu.edu.cn

metabolism. In conclusion, EA alleviates AR by improving pathological tissue conditions, reducing allergic inflammation markers, and regulating key metabolic pathways. These findings provide new insights into the application of EA and related polyphenols in the development of anti-allergic functional foods.

Key words: ellagic acid, bioactive components, allergic rhinitis, serum untargeted metabolomics, arachidonic acid metabolism

过敏性鼻炎 (Allergic Rhinitis, AR) 是一种由吸入过敏原引起的免疫介导的过敏性炎症反应, 主要通过免疫球蛋白 E (IgE) 作用, 其主要表现为打喷嚏、鼻塞、鼻痒和流涕^[1]。AR 在全球范围内影响超过 40% 的人口, 是常见的慢性疾病之一, 并且在过去几十年里, 其患病率显著上升^[2]。根据国际儿童哮喘与过敏研究 (ISAAC) 的数据, AR 在 6 至 7 岁儿童和 13 至 14 岁青少年中的患病率分别为 8.5% 和 14.6%, AR 尤其在高收入国家的年轻人群中较为普遍^[3]。AR 的发病机制较为复杂, 过敏原通过鼻黏膜上皮层刺激 B 细胞产生 IgE, 随后 IgE 使肥大细胞活化, 促使组胺、IL-4、IL-6 等炎症介质的释放, 引发鼻黏膜的血浆渗出以及粘液分泌增加等炎症反应^[4]。目前, 治疗 AR 的主要方法包括鼻用皮质类固醇、白三烯受体拮抗剂以及口服抗组胺药, 尽管这些治疗手段有效, 但常伴随焦虑、嗜睡、鼻出血等副作用^[3,4]。因此, 寻找更安全、经济、有效的食源性成分来改善 AR 症状, 已成为一个重要的研究方向。

植物化学物质 (如多糖、多酚、萜类和生物碱) 广泛存在于植物性食品中, 具有免疫调节和抗过敏作用^[5-7]。其中, 膳食多酚因其抗炎、抗氧化和免疫调节特性, 已成为研究的重点^[8]。作为一种天然多酚化合物, 鞣花酸 (Ellagic Acid, EA, $C_{14}H_6O_8$) 以游离态或糖结合形式广泛分布于富含单宁的水果和植物中, 包括浆果 (如覆盆子、草莓、蓝莓)、坚果 (如核桃、栗子) 以及石榴和葡萄^[9]。鞣花酸已被证实具有抗氧化^[10]、抗炎^[11]、抗癌^[12]和调节血糖代谢^[13]等多种生物活性。近年来的研究还表明, 鞣花酸对过敏性哮喘^[14]和过敏性皮炎^[15]具有明显的改善作用。然而, 目前关于鞣花酸在过敏性鼻炎中的调节效果及其潜在机制尚未明确, 亟需进一步通过体内实验研究鞣花酸改善过敏性炎症的作用及其分子机制。

代谢组学能够系统地检测、鉴定并量化代谢物, 通过分析代谢物的动态变化, 可以反映生物在环境变化中的状态, 识别与疾病密切相关的生物标志物及异常代谢途径, 是研究生物体内内源性代谢物变化的重要技术^[16,17]。这一技术为阐明疾病的发病机制以及功能性成分的调控作用提供了重要工具和理论基础。

本研究通过卵清蛋白 (OVA) 与氢氧化铝佐剂共同诱导大鼠过敏性鼻炎 (AR) 模型, 从系统生物学角度出发, 通过组织病理学观察和血清生化指标检测评估鞣花酸的功能活性, 并利用非靶向代谢组学技术探索其在 AR 大鼠中的代谢调控机制。本研究旨在揭示鞣花酸通过调控代谢通路发挥抗过敏作用的潜在机制, 为抗过敏功能食品的开发提供研究思路。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

鞣花酸 (纯度 95.0%, m/m), 上海麦克林生化科技有限公司; 卵清蛋白 (纯度 60.0%, m/m), 北京索莱宝科技有限公司; 氢氧化铝干粉, 大茂试剂厂; 泼尼松龙, 上海阿拉丁生化科技股份有限公司; 甲醇, 美国赛默飞世尔科技公司; 2-氯-L-苯丙氨酸, 上海阿拉丁生化科技股份有限公司; 0.22 μm PTFE 滤膜, 天津津腾试验设备有限公司; 乙腈, 美国赛默飞世尔科技公司; 甲酸, 东京化成工业公司; 甲酸铵, 上海希格玛高技术有限公司。白细胞介素-4 (IL-4)、白细胞介素-6 (IL-6)、组胺、免疫球蛋白 E (IgE) 酶联免疫试剂盒, 江苏晶美生物科技有限公司。

Orbitrap Exploris 120 质谱仪, 美国赛默飞世尔科技有限公司; Vanquish 液相色谱仪, 美国赛默飞世尔科技有限公司; BE-2600 混匀仪, 其林贝尔; 5305 真空浓缩仪, 德国 Eppendorf 公司; H1850-R 冷冻离心机, 湖南湘仪实验室仪器开发有限公司; AE224 电子天平, 上海舜宇恒平科学仪器有限公司; JB-P5 包埋机, 武汉俊杰电子有限公司; JB-L5 冻台, 武汉俊杰电子有限公司; RM2016 病理切片机, 上海徕卡仪器有限公司。

1.2 实验动物

雄性 SPF 级 Wistar 大鼠购自斯贝福 (北京) 生物科技有限公司 [许可证号: SCXK (京) 2019-0010], 大鼠体质量为 (200 ± 10) g, 6 周龄, 共 48 只, 饲养于广西中医药大学海洋药物研究院 SPF 级动物房内。广西大学动物实验伦理许可证编号: GXU-2024-007。动物房饲养温度保持 (25 ± 3) $^{\circ}C$, 环境相对湿度保持在 $55\% \pm 10\%$, 明/暗循环 12 h 的条件下自由进食饮水。

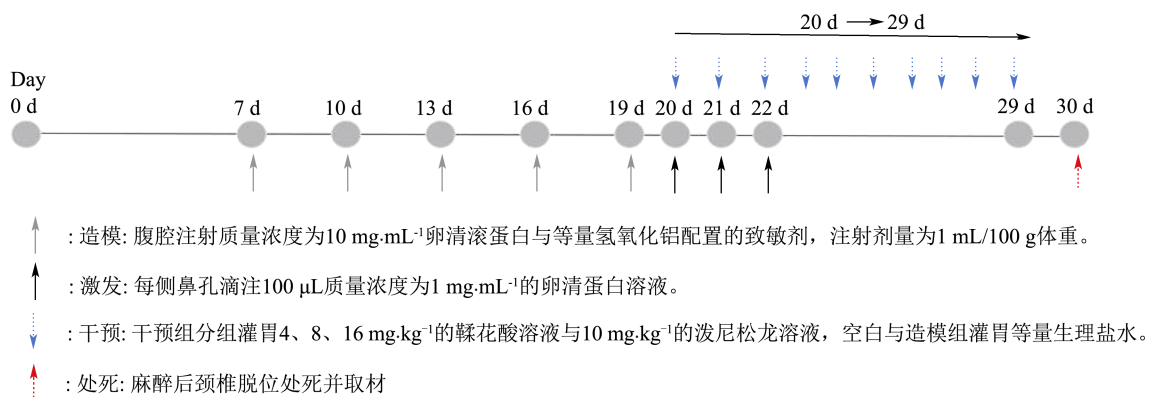


图1 过敏性鼻炎大鼠模型构建及干预过程时间轴

Fig.1 Timeline of AR rat model establishment and intervention process

1.3 实验方法

1.3.1 动物分组造模以及干预

在一周的适应性喂养后, 8只大鼠被随机挑选出来作为空白组(CG), 其余40只大鼠用于造模。造模过程中, 每3d通过腹腔注射由卵清蛋白与等量氢氧化铝配置的致敏剂, 质量浓度为 $10 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, 注射剂量为 $1 \text{ mL}/100 \text{ g}$ 体质量, 共五次。在最后一次造模结束后, 开始每日向每侧鼻孔滴注 $100 \mu\text{L}$ 质量浓度为 $1 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的卵清蛋白溶液作为激发剂, 连续3d。对照组则使用等量生理盐水处理。所有大鼠成功造模后, 根据随机分配原则, 将其分为模型组(MG)、低剂量鞣花酸组(EAL)、中剂量鞣花酸组(EAM)、高剂量鞣花酸组(EAH)和阳性对照组(PC), 每组8只。低、中、高剂量鞣花酸组分别灌胃 4 、 8 、 $16 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的鞣花酸, 剂量依据《保健食品功能检验与评价技术指导原则(2023年版)》中的人类推荐摄入量与小鼠等效剂量折算确定。阳性对照组使用 $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的泼尼松龙进行灌胃, 而模型组和对照组则给予等体积的生理盐水, 干预持续10d。干预期间, 造模组和干预组每3d仍使用 $100 \mu\text{L}$ 质量浓度为 $1 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的卵清蛋白溶液滴鼻维持致敏状态, 而对照组则采用相同体积的生理盐水进行处理。在干预结束后, 大鼠禁食1d, 经麻醉后通过颈椎脱位处死并进行取材。过敏性鼻炎大鼠模型构建及干预相关时间轴如图1所示。

1.3.2 病理组织甲苯胺蓝染色

迅速取出大鼠鼻粘膜和肺组织, 立即放入4% (m/m) 的多聚甲醛固定液中, 固定至少24h。经过乙醇脱水处理后, 将组织进行石蜡包埋并切片。使用甲苯胺蓝染色, 并通过光学显微镜观察组织变化。

1.3.3 药效学研究

最后一次干预后1.5h, 通过眼眶采血, 静置于 4°C

环境下20min, 随后在 4°C 的环境下使用 $3000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 的速度进行离心10min, 取上清液在 4°C 的环境下使用 $12000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 的速度进行离心10min, 随后取上层清液, 每移取 $200 \mu\text{L}$ 进行分装, 并置于 -80°C 保存。 -80°C 保存的血清样本在 4°C 条件下复溶, 各组别研究样本数 $n \geq 6$, 按照试剂盒说明检测大鼠血清中组胺、IgE、IL-4、IL-6水平。

1.3.4 血清代谢组学分析

1.3.4.1 血清样本的制备

末次干预1.5h后, 经眼眶采集每组6只大鼠血液2mL于离心管中, 静置2h, 随后在 4°C 的环境下 $4000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 的速度进行10min离心, 之后取 $50 \mu\text{L}$ 上层清液于离心管中, 加入 $400 \mu\text{L}$ 的甲醇溶液并且涡旋1min。然后以 $12000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 的速度, 在 4°C 的环境下离心10min, 收集所有上层清液并转移至2mL新的离心管中进行浓缩干燥。之后加入 $150 \mu\text{L}$ 80% (V/V) 甲醇水溶液进行复溶。过滤后的上层清液通过 $0.22 \mu\text{m}$ 的膜过滤后, 将过滤液转移至检测瓶中进行后续的分析。

1.3.4.2 色谱条件

ACQUITY UPLC HSS T3 ($2.1 \times 100 \text{ mm}$, $1.8 \mu\text{m}$) 色谱柱, 流量 $0.3 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 40°C 的柱温, 进样量 $2 \mu\text{L}$ 。正离子模式, 流动相为0.1% (V/V) 甲酸乙腈(B1)和0.1% (V/V) 甲酸水(A1), 梯度洗脱程序为: 0~1min, 8% (V/V) B1; 1~8min, 8%~98% (V/V) B1; 8~10min, 98% (V/V) B1; 10~10.1min, 98%~8% (V/V) B1; 10.1~12min, 8% (V/V) B1。负离子模式, 流动相为乙腈(B2)和 $5 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 甲酸铵水(A2), 梯度洗脱程序为: 0~1min, 8% (V/V) B2; 1~8min, 8%~98% (V/V) B2; 8~10min, 98% (V/V) B2; 10~10.1min, 98%~8% (V/V) B2; 10.1~12min, 8% (V/V) B2。

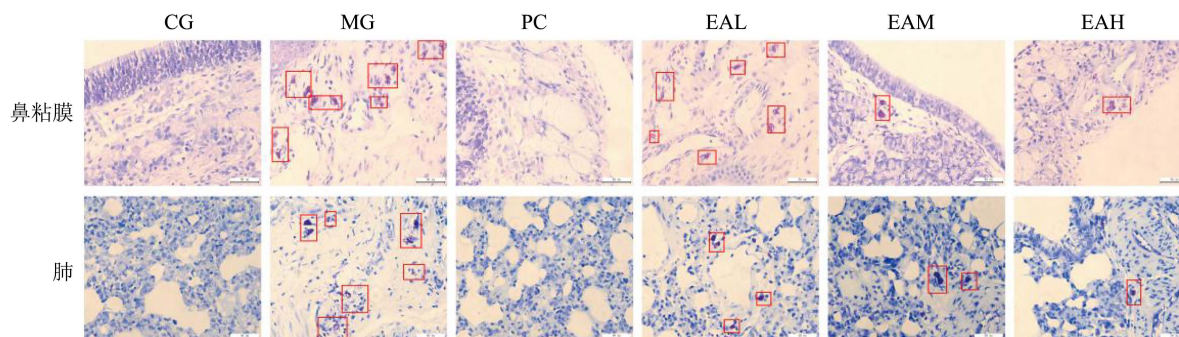


图2 大鼠鼻粘膜、肺病理组织甲苯胺蓝染色图

Fig.2 Toluidine blue staining of nasal mucosa and lung pathological tissues in rats

1.3.4.3 质谱条件

使用电喷雾离子源 (ESI) 在正负离子模式下进行数据采集。设定正离子模式的喷雾电压为 3.50 kV, 负离子模式的喷雾电压为 -2.50 kV, 鞘气流量设置为 40 arb, 辅助气流量为 10 arb。毛细管温度保持在 325 °C, 一级全扫描分辨率设为 60 000 m/z , 扫描范围为 m/z 100 至 1 000。二级裂解通过 HCD 实现, 碰撞能量设定为 30%, 二级质谱分辨率为 15 000。在数据采集过程中, 对信号强度最高的四个离子进行碎裂, 并应用动态排除法去除无关的 MS/MS 信息。

1.4 数据处理与多元统计分析

对于非靶代谢组学数据的预处理, 使用 R 中的 XCMS 软件包进行峰检测、筛选和对齐, 参数设置包括: Bw=2, ppm=15, Peakwidth=c (5, 30), Mzwid=0.015, Mzdiff=0.01, Method="centWave"。经过数据校正后, 使用总峰面积归一化法消除系统误差。通过 HMDB、MassBank、LipidMaps、mzCloud、KEGG 等谱图数据库结合二级谱图碎片离子信息进行物质的比对与鉴定。代谢物信息通过 SIMCA 14.1 软件进行正交偏最小二乘法 - 判别分析 (OPLS-DA)。筛选差异代谢物的条件为: 变量投影重要性值 (VIP)>1, 组间变化倍数 (FC) ≥ 2 或 ≤ 0.5 , 且 P 值 < 0.05 。最后, 将筛选到的内源性差异回调物质的 KEGG 号导入 MetaboAnalyst 5.0 在线平台, 使用代谢途径分析功能, 通过超几何检验进行 KEGG 富集分析, 获取有关鞣花酸对过敏性鼻炎改善的富集代谢通路, 以 P 值 < 0.05 筛选鞣花酸改善过敏性鼻炎关键的代谢通路。采用 Origin Pro 2024 软件中 Correlation Plot 进行回调代谢物与过敏炎症指标的相关性分析, 使用斯皮尔曼相关性分析方法, 相关性矩阵以热图形式展示, 颜色深浅表示相关性强弱, 相关系数范围设置为 -1 至 1, P 值用于评估相关性的显著性。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 26 软件进行数据分析, 多组间比较采用单因素方差分析 (One-way ANOVA), 在进行方差

齐性检验后使用 Dunnett 进行事后检验, 计量数据以均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 呈现, P 值 < 0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果与讨论

2.1 鞣花酸对AR大鼠组织病理学形态影响

肥大细胞作为过敏性炎症的效应细胞, 其活化可导致组胺等过敏炎症介质释放, 从而导致平滑肌收缩、血管通透性和粘液分泌增加^[4]。而甲苯胺蓝 (TB) 染色法是观察肥大细胞形态学最常用的方法之一^[18]。通过对各组大鼠的鼻粘膜以及肺组织进行 TB 染色, 结果显示 (图 2), CG 组大鼠鼻粘膜与肺组织形态完整, 无明显结构变化情况。赵嘉庆等^[19]在过敏性鼻炎小鼠鼻粘膜组织的 TB 染色中发现的肥大细胞增多。而本研究也发现与 CG 组相比, MG 组大鼠鼻黏膜与肺组织结构发生破坏、且肥大细胞数量明显增多、分布密集, 且部分细胞呈脱颗粒状态 (图中深紫色颗粒散落)。PC 干预后大鼠鼻粘膜与肺组织肥大细胞数量明显减少, 与 CG 组相近, 组织形态正常。EA 干预后, 各剂量组与 MG 组相比, 可见肥大细胞数量减少, 其中高剂量 EA 干预后改善效果比低、中剂量更好。Bui 等^[20]的研究也证实 EA 作为有效成分可以减轻卵清蛋白诱导的过敏大鼠鼻黏膜肥大细胞数量, 且在设定的剂量范围内高剂量组具有更好的调节作用。

2.2 鞣花酸对AR大鼠血清生化指标的调节作用

1 型辅助性 T 细胞 (Th1) 和 2 型辅助性 T 细胞 (Th2) 的失衡被认为是 AR 的关键诱因, 身体暴露于特定过敏原时, Th2 细胞的活化和增殖导致 Th1/Th2 平衡失调, Th2 细胞数量显著增多, 炎症因子如 IL-4 和 IL-6 等的水平上升, 同时促进 B 细胞增殖并诱导 IgE 的产生, 最终激活肥大细胞并释放组胺等炎症介质^[3,21]。如图 3 所示, 与 CG 组相比, MG 组大鼠的血清 IgE、组胺、IL-4 和 IL-6 水平显著升高 ($P < 0.001$), 分别为 $4.47 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $34.51 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $122.39 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和

114.07 pg·mL⁻¹。PC 组干预后与 MG 组相比各指标显著降低 ($P<0.001$)，IgE、组胺、IL-4 和 IL-6 水平分别降低了 31.54%、27.50%、41.74%、43.55%。EA 干预后，各指标均呈剂量依赖性下降趋势，特别是在高剂量组，与 MG 组相比各指标显著降低 ($P<0.001$)，IgE、组胺、IL-4 和 IL-6 水平分别降低了 26.40%、23.79%、21.65%、35.00%。结果表明，EA 干预后可以有效降低 AR 大鼠的过敏与炎症指标水平，且这种降低效果随着干预剂量的增加而进一步增强。Mine 等^[22]的研究显示，与模型组相比，以 EA 为活性物质含质量浓度为 1% 甜茶的水提物干预 9 周显著降低了卵清蛋白致敏的小鼠血清中 IgE ($P<0.01$) 水平，并且也降低了组胺 ($P<0.001$) 水平，且其效果比含质量浓度为 0.1% 与 0.5% 甜茶的水提物干预效果更好。而 Gil 等^[15]的研究也证实了口服 40 mg·kg⁻¹ 的鞣花酸 3 周可显著降低粉尘螨提取物 (DFE) 诱导的过敏性鼻炎小鼠的血清 IgE ($P<0.001$) 和 IL-6 ($P<0.001$) 水平。因此，EA 是能改善过敏性炎症的有效物质。

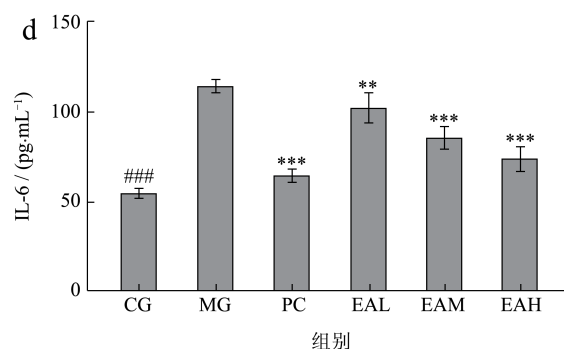
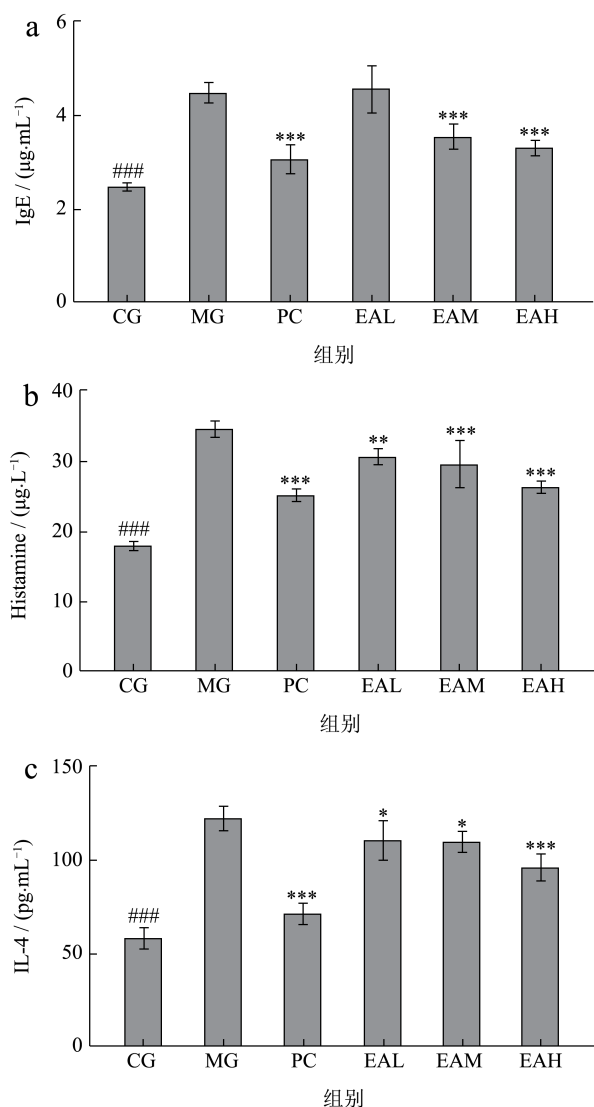


图3 大鼠血清过敏炎症指标图

Fig.3 Serum allergy and inflammation markers in rats

注：与 CG 组相比，### $P<0.001$ ；与 MG 组相比，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ ，*** $P<0.001$ 。

2.3 血清非靶代谢组学研究

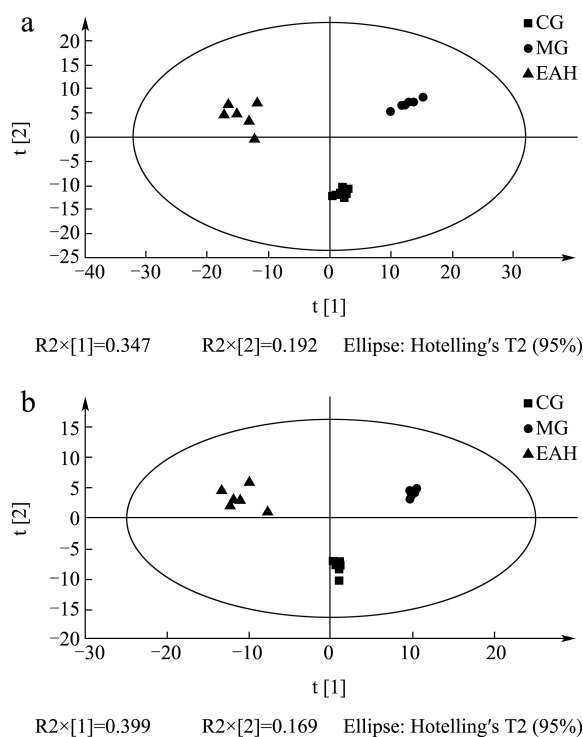


图4 不同模式下大鼠血清样品 PCA 图

Fig.4 PCA plot of rat serum samples in different mode

注：a 为 ESI+ 模式下，b 为 ESI- 模式下。

通过对 CG 组、MG 组以及指标改善效果最显著的 EAH 组的血清进行了非靶向代谢组学研究，以观察 AR 大鼠内源性物质的变化及 EA 干预后的改善效果。首先，使用无监督的 PCA（主成分分析）模型分析减少数据维度并对数据的相似性进行归类，PCA 结果图 4 所示，CG、MG、EAH 组样品在正、负离子模式下组间均发生分离，不同组的样品能够被良好的区分，各组之间存在代谢差异。且各组样品在 95% 的置信区间内可以聚为一类，组内聚集程度良好，未有明显异常点。

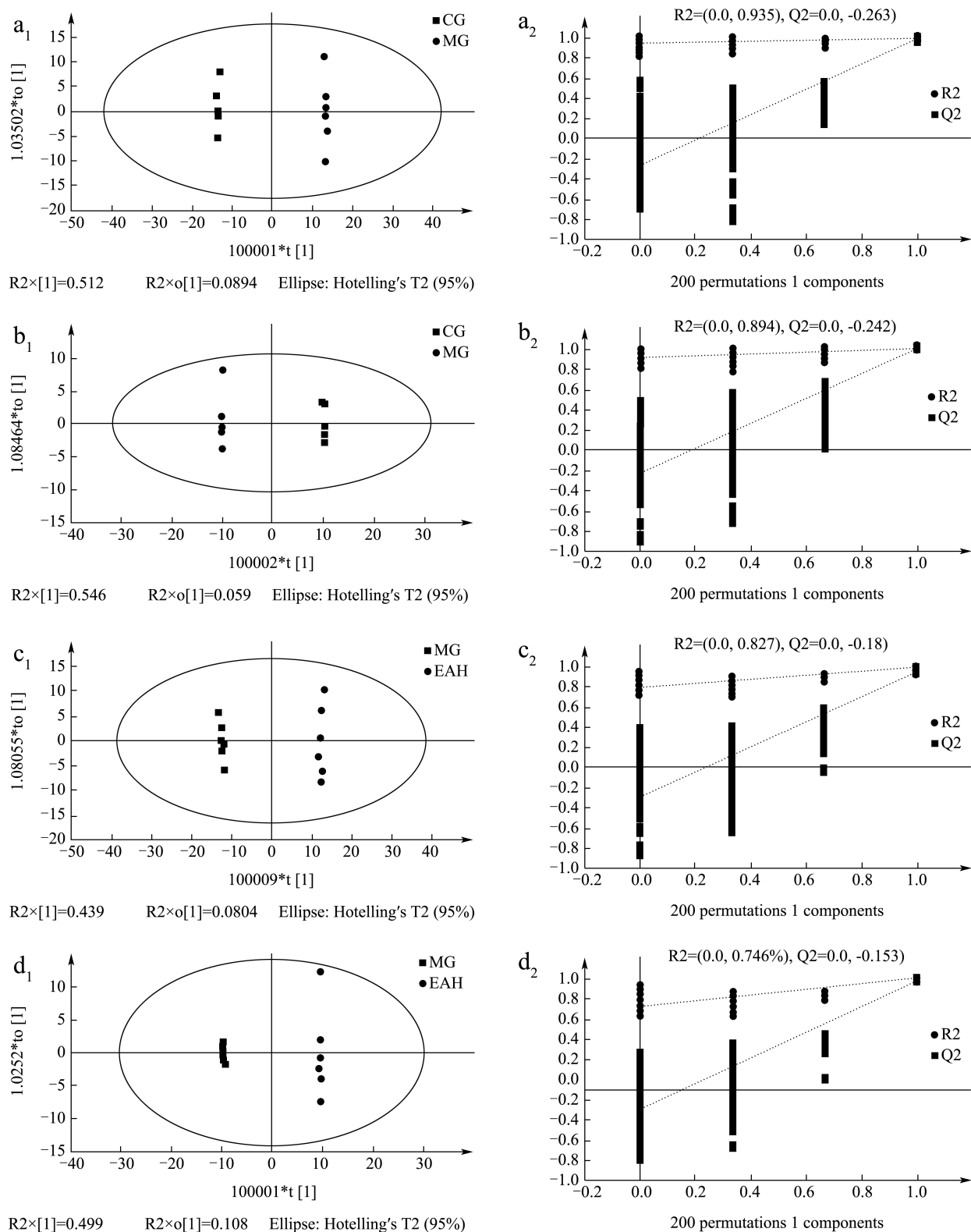


图5 正 (ESI+)、负 (ESI-) 离子模式下鞣花酸给药各实验组的 OPLS-DA 得分图和置换检验图

Fig.5 OPLS-DA score plots and permutation test plots for each experimental group administered with ellagic acid under positive (ESI+) and negative (ESI-) ion modes

注: a、c 分别为 MG 组和 CG 组、EAH 组和 MG 组在正离子模式下 OPLS-DA 得分图和置换检验图, b、d 分别为 MG 组和 CG 组、EAH 组和 MG 组在负离子模式下 OPLS-DA 得分图和置换检验图。

之后采用 OPLS-DA（正交偏最小二乘判别分析）筛选差异变量直观描述各组间的一般代谢变化以进一步区分各组，采用置换检验（ $n=200$ ）对 OPLS-DA 模型进行验证（见图 5）。对模型的分类预测的能力与模型决定系数进行评价，正离子模式下 MG 与 CG 组的 $R^2X=0.601$ ， $R^2Y=1$ ， $Q^2=0.987$ ，置换检验中 Q2 的纵坐标截距 $=-0.263$ ；负离子模式下 $R^2X=0.605$ ， $R^2Y=1$ ， $Q^2=0.991$ ，置换检验中 Q2 的纵坐标截距 $=-0.242$ 。正离子模式下 EAH 与 MG 组的 $R^2X=0.519$ ， $R^2Y=0.999$ ， $Q^2=0.96$ ，置换检验中 Q2 的纵坐标截距 $=-0.18$ ；负离子模式下 EAH 与 MG 组的 $R^2X=0.607$ ， $R^2Y=1$ ， $Q^2=0.98$ ，置换检验中 Q2 的纵坐标截距 $=-0.153$ 。数据表明该模型稳定且预测能力良好，且 Q^2 的回归线在纵坐标上截距均小于 0，表明此模型并未过拟合。

基于 OPLS-DA 模型，根据 $VIP \geq 1$ ， $FC \geq 2$ 或 $FC \leq 0.5$ ，且 $P < 0.05$ 筛选 MG 组与 CG 组中的内源

性差异代谢物。结果共鉴定出有关 AR 相关风险的内源性差异代谢物 43 种（表 1）。其中 32 种物质显著上调，11 种物质显著下调，分类涵盖甾体和胆固醇类、脂类和脂肪酸、氨基酸及其衍生物、前列腺素等。Yuan 等^[23]通过血清代谢组学鉴定了 26 种过敏性鼻炎患者的差异代谢物，与本研究相比，共有 6 种完全相同的变化物质，并有 20-羟基-白三烯 B4 等十余种物质与本研究结果具有相似的结构与代谢路径，这可能与实验方法或条件差异有关，但总体说明了过敏性鼻炎的血清代谢组学特征具有相似性。与 MG 组相比，干预 EA 后，在 AR 相关风险内源性差异代谢物中共有 22 种物质发生显著回调（表 2），回调物质种类集中在氨基酸及其衍生物、脂类及其衍生物、维生素及辅因子、神经递质及其衍生物、有机酸等，结果表明 EA 干预可以调节过敏性鼻炎大鼠的血清内源性物质代谢。

表 1 MG组与CG组内源性差异代谢物表
Table 1 Endogenous differential metabolites between MG group and CG group

离子模式	化合物名称	<i>m/z</i>	RT/s	分子式	VIP 值	<i>P</i> 值	FC 值
正	3β,5β-三醇酮	432.31	385.7	C ₂₇ H ₄₄ O ₄	1.39	2.01e-10	18.95
正	14α-羟基-5β-胆甾-7-烯-3,6-二酮	414.3	385.7	C ₂₇ H ₄₂ O ₃	1.20	3.09e-04	5.54
正	三磷酸腺苷	507.27	578.1	C ₁₀ H ₁₆ N ₅ O ₁₃ P ₃	1.11	2.03e-03	5.36
正	原卟啉 IX	563.27	619.9	C ₃₄ H ₃₄ N ₄ O ₄	1.23	1.66e-04	3.12
正	胆红素	585.28	570.1	C ₃₃ H ₃₆ N ₄ O ₆	1.04	5.76e-03	2.65
正	鸟氨酸	133.1	43.8	C ₅ H ₁₂ N ₂ O ₂	1.39	7.45e-12	2.22
正	牛磺胆酸	516.29	370.8	C ₂₆ H ₄₅ NO ₇ S	1.34	5.82e-07	2.18
正	视黄醛	285.22	532.3	C ₂₀ H ₂₈ O	1.36	6.69e-08	2.20
正	黄嘌呤核苷	285.08	73.8	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₆	1.38	1.98e-09	0.40
正	黄嘌呤	153.04	73.8	C ₅ H ₄ N ₄ O ₂	1.40	9.14e-14	0.39
正	脱氧尿苷	228.19	668.9	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₅	1.20	3.68e-04	0.35
正	京都啡肽	337.17	44.9	C ₁₅ H ₂₃ N ₅ O ₄	1.36	1.42e-07	0.30
正	5(S)-过氧化花生四烯酸	319.23	420.6	C ₂₀ H ₃₂ O ₄	1.37	1.03e-08	2.48
正	前列腺素 D2	335.22	328.9	C ₂₀ H ₃₂ O ₅	1.31	5.64e-06	2.46
正	5α-孕烷-3,20-二酮	317.25	584.8	C ₂₁ H ₃₂ O ₂	1.38	1.85e-09	2.43
正	皮质醇	345.2	382	C ₂₁ H ₃₀ O ₅	1.38	2.38e-09	2.40
正	7-脱氢胆固醇	384.34	685.1	C ₂₇ H ₄₄ O	1.03	6.55e-03	2.35
正	N-乙酰血清素	219.11	246.5	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂	1.39	5.14e-11	2.66
正	8-羟基二十碳四烯酸	303.23	532.3	C ₂₀ H ₃₂ O ₃	1.39	6.66e-12	2.17
正	3-酮-5β-胆烷酸	374.28	425.8	C ₂₄ H ₃₈ O ₃	1.38	3.25e-10	2.16
正	11Z-二十碳烯酸	293.28	684.3	C ₂₀ H ₃₈ O ₂	1.37	1.17e-08	2.02
正	N2-琥珀酰-L-鸟氨酸	232.12	242.4	C ₉ H ₁₆ N ₂ O ₅	1.36	2.13e-07	0.42
正	烟酰胺核苷酸	334.29	396	C ₁₁ H ₁₅ N ₂ O ₈ P	1.25	8.83e-05	2.78
正	熊去氧胆酸	393.21	251.5	C ₂₄ H ₄₀ O ₄	1.23	1.28e-04	3.39
正	γ-氨基-γ-氨基丁酸	129.07	51.2	C ₅ H ₈ N ₂ O ₂	1.40	1.13e-14	3.19

续表1							
离子模式	化合物名称	<i>m/z</i>	RT/s	分子式	VIP 值	<i>P</i> 值	FC 值
负	色氨酸酰胺	203.11	369.3	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O	1.10	1.67e-03	34.44
负	5-氧代二十碳四烯酸	317.21	521.5	C ₂₀ H ₃₀ O ₃	1.18	3.02e-04	10.10
负	鹅去氧胆酸	391.28	425	C ₂₄ H ₄₀ O ₄	1.13	7.01e-04	6.87
负	12-酮-白三烯 B4	333.21	405.1	C ₂₀ H ₃₀ O ₄	1.25	1.55e-05	4.06
负	白三烯 D4	496.27	331.9	C ₂₅ H ₄₀ N ₂ O ₆ S	1.30	8.87e-07	3.81
负	11,12,15-三羟基二十碳四烯酸	335.22	348.7	C ₂₀ H ₃₄ O ₅	1.21	9.25e-05	2.89
负	苯乙酰甘氨酸	192.07	136.9	C ₁₀ H ₁₁ NO ₃	1.35	4.20e-15	2.86
负	尿皮酸	137.04	73.6	C ₆ H ₆ N ₂ O ₂	1.29	1.76e-06	2.36
负	N-乙酰-L-天冬氨酸	174.04	45.4	C ₆ H ₉ NO ₅	1.35	1.20e-13	2.36
负	19(S)-羟基二十碳四烯酸	301.22	498.9	C ₂₀ H ₃₂ O ₃	1.33	4.10e-08	2.17
负	16(R)-羟基二十碳四烯酸	319.23	498.9	C ₂₀ H ₃₂ O ₃	1.33	1.39e-08	2.15
负	甘胆酸	464.3	328.2	C ₂₆ H ₄₃ NO ₆	1.25	1.67e-05	2.13
负	3-羟甲基戊二酸	161.05	43.7	C ₆ H ₁₀ O ₅	1.02	4.32e-03	0.47
负	甘氨酸亮氨酸	187.11	47.9	C ₈ H ₁₆ N ₂ O ₃	1.31	2.43e-07	0.43
负	9,10-环氧十八碳烯酸	295.23	531.1	C ₁₈ H ₃₂ O ₃	1.21	8.72e-05	0.42
负	氧代己二酸	160.04	176.4	C ₆ H ₈ O ₅	1.25	1.36e-05	0.38
负	D-葡萄糖	161.05	60.6	C ₆ H ₁₂ O ₆	1.24	3.02e-05	0.29
负	氯化乙酰胆碱	181.09	282.2	C ₇ H ₁₆ NO ₂ ·Cl	1.35	2.41e-16	0.11

表 2 EAH与MG组相比回调的内源性代谢物表

Table 2 Endogenous metabolites regulated by EAH compared to the MG group

离子模式	化合物名称	<i>m/z</i>	RT/s	分子式	VIP 值	<i>P</i> 值	FC 值
正	京都啡肽	337.17	44.9	C ₁₅ H ₂₃ N ₅ O ₄	1.44	1.74e-06	7.38
正	胆红素	585.28	570.1	C ₃₃ H ₃₆ N ₄ O ₆	1.04	0.02	0.49
正	牛磺胆酸	516.29	370.8	C ₂₆ H ₄₅ NO ₇ S	1.32	2.07e-04	0.44
正	5(S)-过氧化花生四烯酸	319.23	420.6	C ₂₀ H ₃₂ O ₄	1.37	3.69e-05	0.36
正	视黄醛	285.22	532.3	C ₂₀ H ₂₈ O	1.38	3.14e-05	0.35
正	8-羟基二十碳四烯酸	303.23	532.3	C ₂₀ H ₃₂ O ₃	1.37	3.66e-05	0.35
正	γ-氨基-γ-氰基丁酸	129.07	51.2	C ₅ H ₈ N ₂ O ₂	1.49	1.12e-09	0.34
正	鸟氨酸	133.1	43.8	C ₅ H ₁₂ N ₂ O ₂	1.46	1.20e-07	0.28
正	前列腺素 D2	335.22	328.9	C ₂₀ H ₃₂ O ₅	1.46	4.31e-07	0.19
正	3β,5β-三醇酮	432.31	385.7	C ₂₇ H ₄₄ O ₄	1.37	2.85e-05	0.19
正	N-乙酰血清素	219.11	246.5	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂	1.50	2.91e-10	0.16
正	原卟啉 IX	563.27	619.9	C ₃₄ H ₃₄ N ₄ O ₄	1.42	6.80e-06	0.14
负	11,12,15-三羟基二十碳四烯酸	335.22	348.7	C ₂₀ H ₃₄ O ₅	1.28	5.76e-05	0.37
负	12-酮-白三烯 B4	333.21	405.1	C ₂₀ H ₃₀ O ₄	1.21	4.20e-04	0.46
负	16(R)-羟基二十碳四烯酸	319.23	498.9	C ₂₀ H ₃₂ O ₃	1.34	2.76e-06	0.28
负	19(S)-羟基二十碳四烯酸	301.22	498.9	C ₂₀ H ₃₂ O ₃	1.33	5.10e-06	0.29
负	鹅去氧胆酸	391.28	425	C ₂₄ H ₄₀ O ₄	1.08	4.32e-03	0.27
负	甘胆酸	464.3	328.2	C ₂₆ H ₄₃ NO ₆	1.02	7.63e-03	0.34
负	甘氨酸亮氨酸	187.11	47.9	C ₈ H ₁₆ N ₂ O ₃	1.27	6.26e-05	2.82
负	白三烯 D4	496.27	331.9	C ₂₅ H ₄₀ N ₂ O ₆ S	1.31	2.06e-05	0.28
负	N-乙酰-L-天冬氨酸	174.04	45.4	C ₆ H ₉ NO ₅	1.40	1.28e-09	0.39
负	氧代己二酸	160.04	176.4	C ₆ H ₈ O ₅	1.15	1.23e-03	3.71

2.3.1 EA干预后AR大鼠血清代谢途径分析

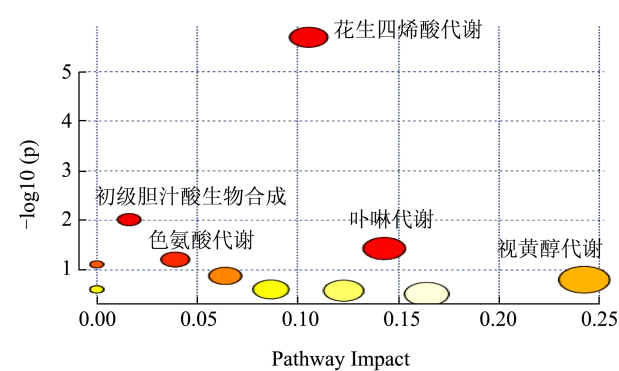


图 6 鞣花酸干预后回调的内源性代谢产物富集分析图
Fig.6 Enrichment analysis plot of recalled endogenous metabolites after ellagic acid intervention

以上筛选出的 22 种内源性差异代谢产物在大鼠体内发生显著变化，表明 AR 大鼠代谢途径受到干预影响，同时相关性分析也提示这些差异代谢物这可能与 EA 对 AR 大鼠的改善作用有关。将以上筛选出的内源性差异代谢物的 KEGG ID 导入 MetaboAnalyst 5.0 构建相关代谢途径并进行富集分析，对这些内源性代谢产物可能存在的作用机制进行探索。如图 6 所示，内源性回调物质共富集在 12 条代谢通路上，以 P 值 <0.05 为筛选条件，得到关键富集的代谢通路是花生四烯酸代谢、初级胆汁酸生物合成、卟啉代谢，表 3 显示了这些代谢通路的富集信息。富集结果提示，这些紊乱后发生变化的代谢通路可能是 EA 调节 AR 大鼠内源性物质以改善 AR 反应进程的关键代谢通路。

表 3 代谢通路物质富集信息表

Table 3 Metabolic pathway enrichment information				
通路名称	通路上的总物质数	富集到的物质数	P 值	影响因子
花生四烯酸代谢	44	6	2.18e-06	0.11
初级胆汁酸生物合成	46	3	0.01	0.02
卟啉代谢	31	2	0.04	0.14
色氨酸代谢	41	2	0.06	0.04
牛磺酸和次牛磺酸代谢	8	1	0.08	0.00
精氨酸生物合成	14	1	0.13	0.06
视黄醇代谢	17	1	0.16	0.24
谷胱甘肽代谢	28	1	0.25	0.00
硫辛酸代谢	28	1	0.25	0.00
丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢	28	1	0.25	0.09
赖氨酸降解	30	1	0.27	0.12
精氨酸和脯氨酸代谢	36	1	0.31	0.16

AR 大鼠的初级胆汁酸生物合成代谢通路发生异常。Ellen 等^[24]的研究发现小鼠在 IgE 介导的牛奶蛋白致敏过程中将伴随着胆汁酸代谢的改变。而 Meng 等^[25]的研究表明包括牛磺胆酸在内的胆汁酸代谢物在卵清蛋白致敏的过敏性哮喘小鼠血清中含量升高，是潜在的生物标志物，其水平高低可能影响过敏反应进程。在本研究中，EA 干预后初级胆汁酸生物合成代谢通路中的牛磺胆酸、鹅去氧胆酸、甘胆酸三种物质水平得到有效回调，其 FC 值变化分别为 0.44、0.27、0.34，说明 AR 大鼠紊乱的胆汁酸代谢被 EA 改善，并趋于正常。

在卟啉的代谢通路中，AR 大鼠的原卟啉 IX 与胆红素含量显著上升，EA 干预显著降低了这两种物质的水平，其 FC 值变化分别为 0.14、0.49。其中，原卟啉 IX 是血红素的前体物质，以血红素作为底物的 HO-1（血红素加氧酶-1），其活性表达的增加可催化血红素降解并可能会放大和延长过敏性气道炎症^[26]；而胆红素作为血红素的最终代谢产物，影响着机体的免疫功能，过敏性皮炎中氧化应激引起的胆红素氧化与炎症程度密切相关^[27]。

值得注意的是，在所有代谢通路中，调节最为显著的花生四烯酸代谢网络中产生的炎症介质，如白三烯、前列腺素等，被认为是多种炎症相关疾病的标志，且与过敏性哮喘等疾病密切相关。Yuan 等^[23]通过代谢组学研究发现 AR 患者血清中花生四烯酸代谢相关的代谢物显著改变，提示 AR 的形成与发展可能与花生四烯酸通路代谢异常有关。另一项研究中，Liu 等^[28]发现了卵清蛋白诱导的 AR 大鼠血清花生四烯酸代谢通路的异常变化，并且研究提示这种异常与花生四烯酸代谢相关的 5-LOX（5-脂氧合酶）、COX-2（环氧合酶-2）的酶活性升高相关。在本研究中，AR 造模后大鼠花生四烯酸代谢通路上脂氧合酶途径产生的 5(S)-过氧化花生四烯酸、11,12,15-三羟基二十碳四烯酸、白三烯 D4、12-酮-白三烯 B4、细胞色素 P450 酶途径的 19(S)-羟基二十碳四烯酸和环氧合酶途径的前列腺素 D2 共六种炎症相关物质的相对含量显著升高，而 EA 干预显著回调了这六种物质的含量，其 FC 变化值分别为 0.36、0.19、0.37、0.29、0.28、0.46。这表明 EA 可以通过调节花生四烯酸代谢通路的内源性物质，从而改善 AR 的炎症反应进程。

2.3.2 EA回调差异代谢产物与过敏炎症指标的相关性

为了探究 EA 是否可以通过回调这些特定的血清代谢产物，进而影响炎症相关指标，将不同剂量组回调的血清差异代谢产物含量与大鼠过敏炎症指标进行

相关性分析，并做热图（图 7）。结果显示，在 22 种回调物质中，有 19 种物质与过敏炎症指标呈现正相关关系，其中 14 种物质与 4 种过敏炎症指标均呈显著正相关关系，剩余 5 种物质则至少与一种过敏炎症指标呈显著正相关关系；而京都啡肽、甘氨酸亮氨酸、氧代己二酸与四种炎症过敏指标呈负相关关系，其中甘氨酸亮氨酸与氧代己二酸与四种指标均呈显著负相关关系。京都啡肽是由酪氨酸和精氨酸组成的二肽，其代谢水平的升高可促进内源性阿片肽的释放，从而发挥镇痛和免疫调节作用^[29]，因此其在 EA 干预后的回调升高可能改善炎症指标状况。甘氨酸亮氨酸由甘氨酸和亮氨酸组成，与两者的代谢过程密切相关。研究表明，游离氨基酸可预防乳清致敏后的过敏反应^[30]，因此，甘氨酸亮氨酸水平的升高可能具有保护作用，有助于降低炎症指标。此外，氧代己二酸是赖氨酸代谢的关键中间产物。赖氨酸已被报道具有抗氧化作用，可减少炎症反应^[31]。在本研究中，氧代己二酸含量在 EA 干预后回调上升可能反映了赖氨酸紊乱的代谢发生调节，炎症被进一步调控。涉及花生四烯酸代谢、卟啉代谢、初级胆汁酸生物合成三条关键通路上的物质均与过敏炎症指标呈正相关关系。蔡亚伟等^[32]报道了花生四烯酸代谢途径上的下游代谢产物增加可以刺激 IL-6 等细胞因子产生，从而调控炎症反应进程。在本研究中，花生四烯酸代谢通路上的六种回调物质每种至少与两项过敏炎症指标具有显著正相关关系。Zheng 等^[33]发现 AR 患者血清中包括 5(S)- 羟基花生四烯酸、8(S)- 羟基花生四烯酸等花生四烯酸代谢通路上的下游代谢物与健康人的代谢相比显著上升，而这些代谢组分的治疗回调与鼻炎改善程度具有正相关性。这些结果显示对花生四烯酸通路上的物质调节可以调控过敏炎症指标水平。本研究卟啉代谢中的原卟啉 IX 与胆红素物质回调与过敏炎症指标呈正相关。而 Ma 等^[34]的研究也发现 AR 患者血清中包括胆红素等物质含量上升，AR 的进程与卟啉代谢紊乱相关。在 Chen 等^[35]的研究中，AR 大鼠血清中 IgE、IL-4、IL-5 水平显著升高，包括胆酸、脱氧胆酸、牛磺酸脱氧胆酸等 11 种代谢物含量显著增加。类似的，我们的研究发现，AR 大鼠中初级胆汁酸生物合成代谢通路中的牛磺胆酸、鹅去氧胆酸、甘胆酸含量升高并与过敏炎症指标存在正相关关系。总体上来说，EA 回调物质的相关性分析结果与表 2 中的 FC 值变化具有一致性，说明这些回调的内源性变化物质可能是 EA 改善 AR 的关键物质。

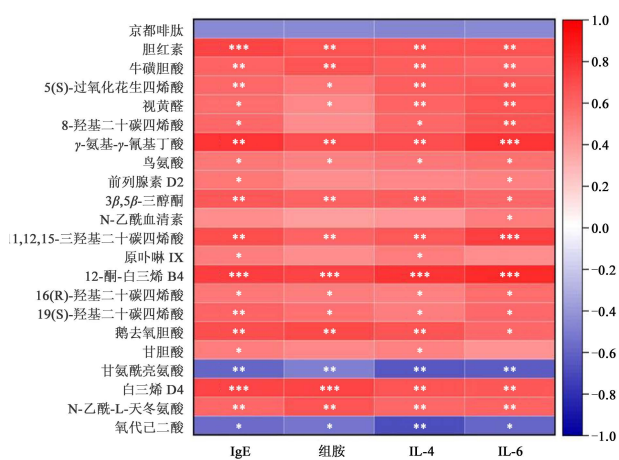


图 7 鞣花酸回调内源性代谢产物与过敏炎症指标相关性热图
Fig.7 Heatmap of the correlation between ellagic acid-regulated endogenous metabolites and allergy inflammation markers

注：* $P \leq 0.05$ ，** $P \leq 0.01$ ，*** $P \leq 0.001$ 。

3 结论

研究通过对病理组织观察、过敏炎症指标测定以及血清非靶代谢组学分析探讨了鞣花酸对过敏性鼻炎的改善作用及潜在机制。研究结果显示，鞣花酸可以减少 AR 大鼠鼻粘膜以及肺病理组织的肥大细胞数量，并且能够显著降低血清中的 IgE、组胺、IL-4 和 IL-6 水平，其中高剂量组对四种指标水平的降低分别为 31.54%、27.5%、41.74%、43.55%。通过血清非靶代谢组学分析，从模型组与空白组中鉴定出 43 种内源性差异代谢产物，鞣花酸干预可以显著回调其中 22 种物质，其中 19 种与过敏炎症指标呈正相关，3 种呈负相关。进一步代谢通路分析显示，22 种回调物质富集于 12 条代谢通路，其中花生四烯酸代谢、初级胆汁酸生物合成、卟啉代谢三条代谢通路的富集最为显著。综上，鞣花酸通过改善病理组织状态、降低过敏炎症指标、调节关键代谢通路特别是花生四烯酸代谢及相关代谢物，改善过敏性鼻炎。

参考文献

[1] MENG Y, WANG C, ZHANG L. Advances and novel developments in allergic rhinitis [J]. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2020, 75(12): 3069-3076.

[2] CHENG L, CHEN J, FU Q, et al. Chinese society of allergy guidelines for diagnosis and treatment of allergic rhinitis [J]. Allergy, Asthma & Immunology Research, 2018, 10(4): 300-353.

[3] BOUSQUET J, ANTO J M, BACHERT C, et al. Allergic rhinitis [J]. Nature Reviews Disease Primers, 2020, 6(1): 95.

[4] BERNSTEIN J A, BERNSTEIN J S, MAKOL R, et al. allergic rhinitis: a review [J]. The Journal of the American Medical

- Association, 2024, 331(10): 866-877.
- [5] JASEMI S V, KHAZAEI H, MOROVATI M R, et al. Phytochemicals as treatment for allergic asthma: therapeutic effects and mechanisms of action [J]. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 2024, 122: 155149.
- [6] LOPEZ-ENRIQUEZ S, MUNERA-RODRIGUEZ A M, LEIVA-CASTRO C, et al. Modulation of the immune response to allergies using alternative functional foods [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 25(1): 467.
- [7] YANG T, LI C, XUE W, et al. Natural immunomodulating substances used for alleviating food allergy [J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2023, 63(15): 2407-2425.
- [8] DEBINSKA A, SOZANSKA B. Dietary polyphenols-natural bioactive compounds with potential for preventing and treating some allergic conditions [J]. *Nutrients*, 2023, 15(22): 4823.
- [9] ZHANG M, CUI S, MAO B, et al. Ellagic acid and intestinal microflora metabolite urolithin a: a review on its sources, metabolic distribution, health benefits, and biotransformation [J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2023, 63(24): 6900-6922.
- [10] CHEN F, LU K, BAI N, et al. Oral administration of ellagic acid mitigates perioperative neurocognitive disorders, hippocampal oxidative stress, and neuroinflammation in aged mice by restoring igf-1 signaling [J]. *Scientific Reports*, 2024, 14(1): 2509.
- [11] BARADARAN RAHIMI V, GHADIRI M, RAMEZANI M, et al. Antiinflammatory and anti-cancer activities of pomegranate and its constituent, ellagic acid: evidence from cellular, animal, and clinical studies [J]. *Phytotherapy Research*, 2020, 34(4): 685-720.
- [12] RAHNASTO-RILLA M, JARVENPAA J, HUOVINEN M, et al. Effects of galloflavin and ellagic acid on sirtuin 6 and its anti-tumorigenic activities [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, 131: 110701.
- [13] AMOR A J, GOMEZ-GUERRERO C, ORTEGA E, et al. Ellagic acid as a tool to limit the diabetes burden: updated evidence [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(12): 1226.
- [14] ZHOU E, FU Y, WEI Z, et al. Inhibition of allergic airway inflammation through the blockage of nf-kappa β activation by ellagic acid in an ovalbumin-induced mouse asthma model [J]. *Food & Function*, 2014, 5(9): 2106-2112.
- [15] GIL T Y, HONG C H, AN H J. Anti-inflammatory effects of ellagic acid on keratinocytes via mapk and stat pathways [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(3): 1277.
- [16] PANG H, JIA W, HU Z. Emerging applications of metabolomics in clinical pharmacology [J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2019, 106(3): 544-556.
- [17] RINSCHEN M M, IVANISEVIC J, GIERA M, et al. Identification of bioactive metabolites using activity metabolomics [J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2019, 20(6): 353-367.
- [18] 梁玉婷,彭霞,林堃,等.改良的肥大细胞甲苯胺蓝染色法[J].现代生物医学进展,2017,17(24):4601-4605.
- [19] 赵嘉庆,肖静,史春丽,等.枸杞叶多糖提取工艺优化及其缓解小鼠过敏性鼻炎的研究[J].食品与发酵工业,2020,46(24):90-96.
- [20] BUI T T, KWON D-A, CHOI D W, et al. Rosae multiflorae fructus extract and its four active components alleviate ovalbumin-induced allergic inflammatory responses via regulation of Th1/Th2 imbalance in balb/c rhinitis mice [J]. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 2019, 55: 238-248.
- [21] ZHANG R, ZHANG L, LI P, et al. Epithelial barrier in the nasal mucosa, related risk factors and diseases [J]. *International Archives of Allergy and Immunology*, 2023, 184(5): 481-501.
- [22] MINE Y, MAJUMDER K, JIN Y, et al. Chinese sweet tea (rubus suavissimus) polyphenols attenuate the allergic responses in a balb/c mouse model of egg allergy [J]. *Journal of Functional Foods*, 2020, 67: 103827.
- [23] YUAN Y, WANG C, WANG G, et al. Airway microbiome and serum metabolomics analysis Identify differential candidate biomarkers in allergic rhinitis [J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 771136.
- [24] DE PAEPE E, PLEKHOVA V, VANGEENDERHUYSEN P, et al. Integrated gut metabolome and microbiome fingerprinting reveals that dysbiosis precedes allergic inflammation in IgE-mediated pediatric cow's milk allergy [J]. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2024, 79(4): 949-963.
- [25] YU M, CUI F X, JIA H M, et al. Aberrant purine metabolism in allergic asthma revealed by plasma metabolomics [J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2016, 120: 181-189.
- [26] KURIBAYASHI K, IIDA S, NAKAJIMA Y, et al. Suppression of heme oxygenase-1 activity reduces airway hyperresponsiveness and inflammation in a mouse model of asthma [J]. *Journal of Asthma*, 2015, 52(7): 662-668.
- [27] SHIBAMA S, UGAJIN T, YAMAGUCHI T, et al. Bilirubin oxidation derived from oxidative stress is associated with disease severity of atopic dermatitis in adults [J]. *Clinical and Experimental Dermatology*, 2019, 44(2): 153-160.
- [28] LIU F L, RONG Y, ZHOU H, et al. Cineole inhibits the biosynthesis of leukotrienes and prostaglandins to alleviate allergic rhinitis: Insights from metabolomics [J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2023, 234: 115574.
- [29] ESCH T, KREAM R M, STEFANO G B. Emerging regulatory roles of opioid peptides, endogenous morphine, and opioid receptor subtypes in immunomodulatory processes: metabolic, behavioral, and evolutionary perspectives [J]. *Immunology Letters*, 2020, 227: 28-33.
- [30] VAN SADELHOFF J H J, HOGENKAMP A, WIERTSEMA S P, et al. A free amino acid-based diet partially prevents symptoms of cow's milk allergy in mice after oral sensitization with whey [J]. *Immunity, Inflammation and Disease*, 2020, 8(1): 93-105.
- [31] KHAN M Z, LIU S, MA Y, et al. Overview of the effect of rumen-protected limiting amino acids (methionine and lysine) and choline on the immunity, antioxidative, and inflammatory status of periparturient ruminants [J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 1042895.
- [32] 蔡亚玮,刘建宏,马宁.花生四烯酸靶向代谢组学在炎症中的研究现状[J].中国临床药理学杂志,2021,37(19):2721-2723,2728.
- [33] ZHENG P, YAN G, ZHANG Y, et al. Metabolomics reveals process of allergic rhinitis patients with single- and double-species mite subcutaneous immunotherapy [J]. *Metabolites*, 2021, 11(9): 613.
- [34] MA G C, WANG T S, WANG J, et al. Serum metabolomics study of patients with allergic rhinitis [J]. *Biomedical Chromatography*, 2020, 34(3): e4739.
- [35] CHEN Z, HE S, WEI Y, et al. Fecal and serum metabolomic signatures and gut microbiota characteristics of allergic rhinitis mice model [J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2023, 13: 1150043.