

基于代谢组学的哮喘三大物质代谢研究进展

冉珊^{1,2}, 孙方方^{1,2}, 宋燕^{1,2}, 汪小莉¹, 洪燕², 韩燕全^{1*} (1.安徽中医药大学第一附属医院, 国家中医药管理局中药制剂三级实验室, 合肥 230031; 2.安徽中医药大学, 合肥 230031)

摘要: 哮喘是一种复杂的疾病, 使用代谢组学技术分析哮喘具有独特的优势。为了更好地提高对哮喘病理生理学的理解及临床诊断, 本文查阅近 5 年与哮喘相关的代谢组学文献, 并在此基础上归纳总结出了在哮喘发生发展过程中体内三大物质代谢及代谢产物的变化规律, 以期为哮喘的代谢组学研究及临床诊断、治疗提供一定的参考。

关键词: 哮喘; 代谢组学; 三大物质代谢; 代谢产物

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2019)20-2612-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.20.026

引用本文: 冉珊, 孙方方, 宋燕, 等. 基于代谢组学的哮喘三大物质代谢研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(20): 2612-2617.

Research Progress of Three Major Substances Metabolism of Asthma Based on Metabolomics

RAN Shan^{1,2}, SUN Fangfang^{1,2}, SONG Yan^{1,2}, WANG Xiaoli¹, HONG Yan², HAN Yanquan^{1*} (1. The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Grade 3 Laboratory of TCM Preparation, National Administration of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230031, China; 2. Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China)

ABSTRACT: It has unique advantages to use metabolomics in analyzing asthma, which is a complex disease. In order to improve the understanding of the pathophysiology of asthma and clinical diagnosis, therefore, this paper refer to nearly five years of metabonomics literature associated with asthma. Based on the literatures, this paper summarizes three major substances metabolism and metabolite about asthma, in order to provide a reference for the metabolomics research and clinical diagnosis, therapy of asthma.

KEYWORDS: asthma; metabolomics; three major substances metabolism; metabolic biomarkers

哮喘是一种与环境、遗传相关的复杂的呼吸道炎症性疾病, 主要以气道高反应性, 气流受限为特征, 对人类生命健康及安全造成严重威胁^[1-2]。代谢组学是系统生物学的重要组成部分, 主要研究的是机体在内外因素的作用下代谢物的变化, 在分子水平上为疾病的诊断及分析提供新颖而独特的解释^[3-4]。除此之外, 将代谢物与它们的生物作用联系起来, 可以为哮喘异质性和特异性靶向治疗提供基础。通过查阅近年来有关哮喘代谢组学的文献, 发现采用代谢组学技术对哮喘的研究越来越多, 发现的哮喘代谢标志物也很多, 与机体三大物质代谢有密切关系。如 Ho 等^[5]采用 GC-MS 与 LC-MS 代谢组学方法研究哮喘小鼠肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF), 结果发现与正常组相比, 哮喘小鼠体内半乳糖、甘露糖等糖类物质与脂质代谢物如磷脂酰胆碱

(PCs)、甘油三脂(TGs)、甘油二脂(DGs)等发生显著变化, 并且糖及脂类代谢物与炎性细胞具有明显的相关关系。又如 Li 等^[6]采用 NMR 代谢组学对哮喘大鼠血浆及尿液进行代谢轮廓分析, 结果显示与正常组相比, 模型组大鼠体内氨基酸如苯丙氨酸、组氨酸、精氨酸等水平发生显著变化。为了可视化哮喘相关代谢物之间的关系, 笔者对其进行归纳整理, 以期为哮喘的代谢组学研究及临床诊断、治疗提供一定参考。

1 糖代谢

糖、蛋白质、脂肪是哺乳动物的主要能量来源。糖类物质在无氧条件下通过糖酵解产生乳酸提供能量, 在有氧条件下通过糖的有氧氧化提供能量。研究已证实高浓度葡萄糖可诱导反应性氧产生, 促进炎症小体活化; 甘露糖可对脂多糖诱导的肺损伤发挥抗炎及保护作用, 阿拉伯半乳糖

基金项目: 安徽省自然科学基金项目(1708085MH196)

作者简介: 冉珊, 女, 硕士 Tel: (0551)68129064 E-mail: 1945096574@qq.com
(0551)68129064 E-mail: hyquan2003@163.com

*通信作者: 韩燕全, 男, 博士, 主任中药师 Tel:

是阿拉伯糖与半乳糖的下游产物,对过敏性哮喘有重要的保护作用^[7-8]。

1.1 糖的有氧氧化

糖的有氧氧化是机体获得能量的主要方式,研究发现哮喘患者体内有氧氧化中间产物显著增加。谢颖等^[9]对麻黄-杏仁药对干预哮喘大鼠尿液代谢组学进行研究,结果与正常组相比,模型组大鼠尿液中丙酮酸、苹果酸、 α -酮戊二酸、柠檬酸水平升高。Chang等^[10]采用GC-MS对正常、中度哮喘患者血清代谢物进行比较,结果与正常组相比,哮喘患者血清中琥珀酸盐水平增加,并且琥珀酸盐水平具有很高的AUC值,说明该代谢物对于哮喘的临床诊断具有一定的价值。Peng等^[11]采用核磁共振技术(nuclear magnetic resonance, NMR)对哮喘儿童与健康儿童尿液代谢物进行分析,结果发现,与健康儿童相比,哮喘儿童尿液中琥珀酸水平升高。Jung等^[12]利用NMR对哮喘患者血清与正常血清代谢物进行比较,也证实了在哮喘患者血清中琥珀酸盐水平增加。哮喘患者比健康者需要更多的能量去呼吸,糖有氧氧化代谢中间产物的增强为机体能量供给提供保障。

1.2 糖无氧酵解

哮喘以气道高反应性,气道平滑肌收缩为特点,易导致机体吸入氧气减少,导致机体缺氧,使得糖在体内的无氧酵解增加。多表现为糖及糖的中间代谢产物水平下降,乳酸水平升高。哮喘伴有气道高反应性,使得机体处于低氧状态,故糖的无氧酵解增加,乳酸水平增加。Ho等^[5]研究在卵白蛋白致敏的哮喘小鼠BALF中,与正常组相比,模型组小鼠BALF中甘露糖、半乳糖、阿拉伯糖等水平显著降低;乳酸、苹果酸水平增加。Tao等^[13]采用GC-MS对哮喘儿童与健康儿童尿液代谢物进行分析,结果发现,与健康儿童相比,哮喘儿童尿液中D-呋喃核糖、D-葡萄糖酸、D-纤维二糖、乳糖等含量下降。Jung等^[12]和Saude等^[14]研究亦发现在哮喘患者血清中葡萄糖水平降低,乳酸水平增加,在尿液中有相同的变化。Seo等^[15]在哮喘小鼠血浆中, Li等^[6]在哮喘大鼠尿液中, Gao等^[16]在哮喘大鼠血浆中均发现乳酸水平上升。可能是由于哮喘引起的体内低氧环境需要糖无氧酵解以迅速提供能量,尤其是在机体呼吸及循环系统障碍时糖无氧酵解的作用更加明显。

2 氨基酸代谢

研究表明,哮喘患者体内氨基酸的代谢亦出现异常,如Gao等^[16]利用NMR研究芍药甘草汤干预哮喘大鼠血浆代谢产物,结果与正常组大鼠相比,模型组大鼠血浆缬氨酸、酪氨酸、精氨酸显著降低,组氨酸、苯丙氨酸水平升高,且芍药甘草汤能使模型大鼠血浆中缬氨酸、酪氨酸、精氨酸恢复至正常水平。Li等^[6]采用HPLC-Q-TOF/MS进一步验证了此研究结果:哮喘大鼠尿液中苯丙氨酸水平升高,精氨酸水平显著下降。Nobakht等^[17]研究慢性阻塞性肺部疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)血清代谢物变化,结果表明COPD患者血清中精氨酸含量较健康者低;谢颖等^[9]在哮喘大鼠尿液中, Chang等^[10]在哮喘患者血清中也同样发现苯丙氨酸水平升高。Seo等^[15]采用GC-MS对卵白蛋白诱导的哮喘小鼠与正常组血浆代谢物进行比较分析,结果血浆代谢物氨基酸发生显著变化,组氨酸较对照组显著增加,而焦谷氨酸、谷氨酸、赖氨酸3种氨基酸呈下降趋势。

氨基酸在体内发挥重要作用,研究表明某些氨基酸与炎症有密切关系^[18-20]。Quinn^[21]等采用非靶标与靶标代谢组学方法对正常小鼠与哮喘小鼠BALF进行分析,结果均显示哮喘小鼠体内与精氨酸及脯氨酸代谢通路相关的代谢物出现异常。苯丙氨酸,是人体必需氨基酸,通过苯丙氨酸羟化酶生成酪氨酸,进一步转化成多巴胺、去甲肾上腺素、肾上腺素,在哮喘体内苯丙氨酸水平增加。组氨酸是组胺的前体,是一个重要的炎性物质,在哮喘体内显著增加,并且能够进一步加重支气管平滑肌收缩;组氨酸也是调节血管通透性和血管平滑肌重塑的重要介质。另研究表明组氨酸的下游产物——甲氧烟酰胺,对哮喘具有保护作用。组氨酸分解代谢的中间产物——尿刊酸,在日光照射下转化成左旋尿刊酸,具有抗炎作用,故日光照射对哮喘具有一定的作用。

2.1 氨基酸甲基化

精氨酸,人体非必需氨基酸,研究发现^[22]精氨酸在哮喘疾病进展中易甲基化,调节哮喘和过敏性疾病中细胞因子的过表达。研究表明,哮喘与L-精氨酸的减少、不对称二甲基精氨酸的升高有关,这种不平衡导致一氧化氮合酶(NOS)解耦联,使气道NO(一种血管舒张因子)减少^[14,23]。

Winnica 等^[24]研究表明, *L*-瓜氨酸的增补可阻止二甲基精氨酸的减少, 恢复气道 NO 水平, 阻止 NOS 解耦联作用产生的下游反应。Jung 等^[12]采用 NMR 技术对哮喘患者血清代谢物与健康成人血清代谢物进行比较分析, 结果与正常组相比, 精氨酸水平降低, 并发现精氨酸水平与第一秒用力呼吸量具有显著相关性, 故认为哮喘的发生发展可能与系统性高甲基化表观遗传学机制有关。

2.2 尿素循环

Chang 等^[10]利用 GC-MS 对哮喘患者血清代谢物进行研究, 结果与正常组相比, 尿素循环中间产物鸟氨酸、瓜氨酸水平显著下降。Seo^[15]在哮喘小鼠血浆中发现尿素循环中间产物丙氨酸、鸟氨酸水平上升, 谷氨酰胺水平下降; Gao^[6]在哮喘大鼠血浆中发现丙氨酸水平上升, Saude 等^[14]也在哮喘患者血清中发现丙氨酸水平升高, 但 Kuang 等^[25]在哮喘大鼠血浆中却发现丙氨酸水平降低。丙氨酸和谷氨酰胺等代谢物在维持机体正常免疫功能方面具有很重要的作用, 也有重要的抗氧化、抗损伤等作用^[26]。

3 脂质代谢

脂质代谢是哮喘炎症的关键驱动因素, 在 T 细胞募集及能量代谢中起到很好作用, 因此在哮喘中研究与脂质代谢相关的分子具有重要生物学意义。

Ho 等^[5]研究发现哮喘小鼠 BALF 中脂质代谢产物 PCs、TGs、DGs、硬脂酸水平降低, 且与总细胞计数、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞百分比呈负相关; 陈馨馨等^[27]在哮喘家兔尿液中亦发现硬脂酸水平降低。Todd 等^[28]采用质谱法分析肺损伤患儿与健康儿童 BALF 及血浆代谢轮廓差异, 结果显示, BALF 中的 PC(16:0/16:0)和 PC(16:0/14:0)在急性肺损伤时显著降低; 相反, 血浆中的 PC(18:1/18:2), PC(16:0/18:2), PC(18:0/18:2)显著升高。Pang 等^[29]研究表明, 在健康对照组与 2 种不同表型的哮喘组中 PC 的 2 种同源物有显著差异。Yoder^[30]以鞘脂类、脂肪酸、花生酸、亚麻酸为靶标代谢物, 采用 LC-MS 与 GC-MS 结合技术研究哮喘患者与健康者及哮喘不同程度患者血清代谢差异, 结果显示哮喘患者脂肪酸水平增加, 且与哮喘的严重程度呈正比; 但是对于类花生酸类物质, 只有白三烯水平在严重哮喘患者中增加。Seo 等^[15]研究发现在哮喘小鼠血浆中脂肪酸类物质亚油酸水平下降, 棕榈酸、花生四烯酸

含量增加。

3.1 酮体的生成

当机体摄入的氧气不足时, 脂肪酸不能完全氧化, 可能会出现脂肪酸氧化分解的中间产物, 如丙酮、羟基丁酸、乙酰乙酸(三者统称为酮体)的增加。Song 等^[31]建立大鼠肾气虚哮喘模型, 采用 NMR 技术对其进行血清代谢组学研究, 结果与对照组相比, 哮喘大鼠血清中 3-羟基丁酸水平升高。Fulcher 等^[32]采用 NMR 技术对哮喘家猫及正常家猫中呼出气冷凝液(exhaled breath condensate, EBC)进行比较分析, 结果发现在 74%的哮喘家猫 EBC 中都伴有丙酮水平的升高, 且具有较高的 VIP 值; 且有研究表明在哮喘患者血清中丙酮含量与哮喘的严重程度呈正相关^[33]。Jung 等^[12]采用 NMR 对哮喘患儿与健康儿童的尿液代谢物进行分析, 结果与健康儿童相比, 哮喘患儿尿液 2-羟基丁酸、3-羟基丁酸水平升高; Chang 等^[10]在中度耐受哮喘血浆中亦发现 3,4-羟基丁酸水平升高。

3.2 脂质过氧化终产物增加

研究表明醛类、烷类——脂质过氧化的终产物, 参与和哮喘有关的氧化应激。氧化系统与抗氧化系统之间的不平衡会导致氧化应激的发生, 对机体造成损伤。有研究^[34-35]将 GC-MS 与 NMR 技术相结合, 研究哮喘患者恶化状态与哮喘稳定状态血清、尿液代谢物差异, 结果与哮喘稳定状态相比, 哮喘恶化患者尿液中烷类、醛类水平持续增加, 且与哮喘氧化应激的程度相关。Loureiro 等^[36]首次将哮喘尿液脂质代谢物的增加与临床指标, 如肺功能、嗜酸性粒细胞炎症和哮喘的严重程度相关联, 结果表明脂质代谢物的变化与哮喘临床指标具有一定的相关性。Couto 等^[37]采用 GC-TOF/MS 检测哮喘游泳运动员与健康游泳运动员 EBC 脂质过氧化代谢产物差异, 以 5 个烷烃, 3 个醛类为对象, 结果表明锻炼后健康游泳运动员与哮喘游泳运动员相比 EBC 中脂质代谢物的含量均降低, 且健康游泳运动员脂质代谢物含量下降幅度更大。推测高强度的剧烈运动, 可能由于增加了耗氧量, 导致活性氧的产生; 但是持续的有氧运动, 却减少了活性氧的产生, 增强抗氧化防御系统, 降低氧化应激带来的损伤。

花生四烯酸在哮喘发病机制中的作用也已经得到基本肯定^[38]。白三烯是花生四烯酸在脂氧酶作用下的代谢产物。Seo 等^[15]在哮喘小鼠血浆中,

Zhang 等^[39]在哮喘豚鼠血浆中均发现花生四烯酸、PGE2 水平升高。

磷酸胆碱是内皮细胞屏障和肺表面活性物质的组成成分，哮喘中磷酸胆碱的减少，可能表明对肺泡的保护作用减弱，并通过抑制其他有益的脂质代谢物，抑制哮喘中炎症和氧化应激。Takao 等^[40]研究表明 EPA(Ω-3 脂肪酸之一)通过转化为生物活性物质——12-OH-17、18-EPETE 减轻气道嗜酸性粒细胞炎症。

4 其他

哮喘最显著特点为气道狭窄，氧气吸入不足，长期低氧可引起肾小球系膜细胞增殖，肾动脉收缩，抗利尿激素增多等改变，导致肾脏损伤，肌酐水平增加。肌酐是肌酸的产物，能渗透进细胞，增强细胞内酶的活性，尤其增强乙酰辅酶 A 和丙酮酸羧化酶的活性，从而促进低氧下细胞代谢。Chang 等^[10]利用 GC-MS 研究哮喘中度耐受的患者与健康者血清代谢物差异，结果与正常组相比，哮喘患者肌酐水平增加，且肌酐具有较高的 AUC 值及 VIP 值，推测肌酐的水平可能对哮喘的监测具有重要意义。Ho 等^[5]在哮喘小鼠 BALF 中，Chen 等^[41]在哮喘儿童尿液中分别检测出肌酐水平上升；Gao 等^[16]在哮喘大鼠血浆中，Li 等^[6]在哮喘大鼠尿液中亦发现肌酸水平上升。

本文通过文献整理发现，哮喘体内三大物质

代谢(糖代谢、氨基酸代谢、脂肪酸代谢)均发生显著变化(图 1)；涉及的哮喘代谢标志物(表 1)如糖有氧化产物(苹果酸、柠檬酸、琥珀酸)的增加；糖无氧酵解产物乳酸水平增加，葡萄糖、甘露糖、半乳糖等糖类的降低。部分氨基酸(如缬氨酸、瓜氨酸、精氨酸)呈下降趋势，氨基酸(苯丙氨酸、组氨酸、甲硫氨酸)呈上升趋势，还有一些代谢产物如酪氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、鸟氨酸等虽有变化，但变化趋势不一。脂质代谢产物(硬脂酸、亚油酸、亚麻酸、甘油二酯、甘油三酯)有下降趋势，脂质代谢产物(棕榈酸)有升高趋势；酮体(丙酮、羟基丁酸)、脂质过氧化产物(烷类、醛类)水平增加。

本文旨在对哮喘三大物质代谢及代谢标志物进行整理，以期对哮喘的代谢组学研究及临床治疗提供一定的参考。通过整理发现：哮喘体内三大物质代谢均发生显著变化；在哮喘中有些代谢标志物的变化是有规律可循的。但是哮喘的发生发展过程十分复杂，仅凭代谢组学方法不足以完全阐释其发病机制，后期可将代谢组学与其他组学技术整合，以确定不同层次的相互作用。另外本文也有一些不足之处：梳理的研究多是正常组与哮喘组相比，对于不同症型的哮喘，其代谢标志物是否有规律可循，这是笔者没有关注到的，也是后续可以进行研究的。

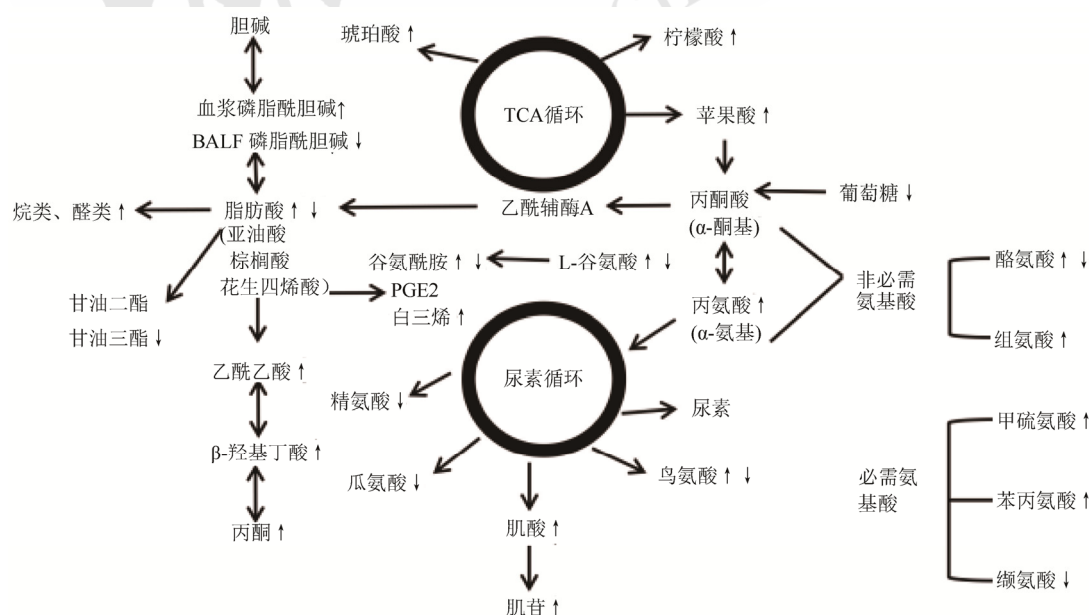


图 1 哮喘三大物质代谢及代谢标志物

Fig. 1 Three substances metabolism and biomarkers in asthma

表1 哮喘代谢标志物趋势变化

Tab. 1 Tendency of biomarkers in asthma

代谢物	趋势	哮喘(模型/患者)	样本	平台	代谢	文献	代谢物	趋势	哮喘(模型/患者)	样本	平台	代谢	文献
D-甘露糖	↓	小鼠	BALF	LC-MS+GC-MS	糖	[5]	甲硫氨酸	↑	小鼠	血浆	GC-MS	氨	[15]
半乳糖					代		谷氨酸	↑	成人	血清	NMR	基	[12]
阿拉伯糖					谢							酸	
葡萄糖	↓	成人	血清	NMR		[12]	瓜氨酸	↓	成人	血清	GC-MS	代	[10]
呋喃核糖、	↓	儿童	尿液	GC-MS		[13]	精氨酸	↓	大鼠	血浆	NMR	谢	[16]
D-纤维二糖、乳糖								↓	大鼠	尿液	LC-Q-TOF-MS		[6]
乳酸	↑	小鼠	BALF	LC-MS+GC-MS		[5]	丙氨酸	↑	成人	血清	GC-MS		[14-15]
	↑		血浆	GC-MS		[15]		↑	大鼠	血浆	NMR		[16]
	↑	大鼠	尿液	LC-Q-TOF-MS		[6]		↓	大鼠	血清	NMR		[25]
	↑		血浆	NMR		[16]							
	↑	成人	血清	NMR		[12]							
	↑		尿液	NMR		[14]							
肌酐	↑	成人	血清	GC-MS		[10]	谷氨酰胺	↑	成人	血清	NMR		[12]
	↑	小鼠	BALF	LC-MS+GC-MS		[5]		↑	大鼠	血清	NMR		[28]
	↑	儿童	尿液	GC-MS		[41]		↓	成人	血清	GC-MS		[10]
	↑	大鼠	血浆/尿液	NMR		[6,16]							
丙酮	↑	家猫	EBC	NMR		[32]	鸟氨酸	↑	小鼠	血浆	GC-MS		[15]
								↓	成人	血清	GC-MS		[10]
2-羟基丁酸	↑	大鼠	血清	NMR		[31]	烷类、	↑	成人	血清/尿液	GC-MS+NMR	脂	[34-35]
3-羟基丁酸	↑	儿童	尿液	NMR		[12]	醛类	↑	成人	EBC	GC-Q-TOF-MS	质	[37]
	↑	成人	血浆	GC-MS		[10]						代	
苹果酸	↑	大鼠	尿液	GC-MS		[9]	花生四	↑	小鼠	血浆	GC-MS	谢	[15]
	↑	小鼠	BALF	LC-MS+GC-MS		[5]	烯酸	↑	豚鼠	血浆	HPLC-MS/MS		[39]
琥珀酸	↑	成人	血清	GC-MS/NMR		[10,12]	前列腺素	↑	豚鼠	血浆	HPLC-MS/MS		[39]
	↑	儿童	尿液	NMR		[11]	E2						
柠檬酸	↑	大鼠	尿液	GC-MS		[9]	棕榈酸	↑	小鼠	血浆	GC-MS		[15]
	↑	大鼠	血浆、尿液	NMR		[16]		↑	成人	血清	LC-MS+GC-MS		[8]
	↑	成人	血浆	GC-MS		[10]							
苯丙氨酸	↑	大鼠	血浆、尿液	NMR	氨	[16-17]	亚油酸	↓	成人	血清	LC-MS+GC-MS		[8]
	↑	大鼠	尿液	GC-MS	基	[9]	亚麻酸	↓	小鼠	血浆	GC-MS		[41]
	↑	成人	血清	GC-MS	酸	[10]							
酪氨酸	↓	大鼠	血浆、尿液	NMR	代	[16]	硬脂酸	↓	家兔	尿液	GC-MS		[27]
	↑	大鼠	血清	NMR	谢	[28]		↓	小鼠	BALF	LC-MS+GC-MS		[6]
组氨酸	↑	大鼠	血浆、尿液	NMR		[16]	磷脂酰胆	↓	小鼠	BALF	LC-MS+GC-MS		[6,37]
	↑	小鼠	血浆	GC-MS		[15]	碱(PCs)	↑	小鼠	血浆	GC-MS		[28]
	↑	成人	血清	NMR		[12]							
缬氨酸	↓	大鼠	血浆、尿液	NMR		[16]	甘油二酯	↓	小鼠	BALF	LC-MS+GC-MS		[5]
							甘油三酯						

REFERENCES

- BATEMAN E D, HURD S S, BARNES P J, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary [J]. Eur Respir J, 2008, 31(1): 143-178.
- ZHENG X Y, SONG S D, HONG Y Y, et al. Effect of roflumilast and zileuton on the contraction of airway smooth muscle of asthmatic rat [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2019, 36(3): 13-17.
- BRUNO C, PATIN F, BOCCA C, et al. The combination of four analytical methods to explore skeletal muscle metabolomics: Better coverage of metabolic pathways or a marketing argument? [J]. J Pharm Biomed Anal, 2018(148): 273-279.
- LA-SALA L, MRAKIC-SPOSTA S, MICHELONI S, et al. Glucose-sensing microRNA-21 disrupts ROS homeostasis and impairs antioxidant responses in cellular glucose variability [J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17(1): 105. Doi: 10.1186/s12933-018-0748-2
- HO W E, XU Y J, XU F G, et al. Metabolomics reveals altered metabolic pathways in experimental asthma [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2013, 48(2): 204-211.
- LI Z H, LYU Z, XIAO C N, et al. Study on urine metabolomics of Shaoyao Gancan decoction on allergic asthma model rats [J]. China J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志), 2017, 32(10): 4416-4420.
- ZHOU R B, TARDIVEL A, THORENS B, et al. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation [J]. Nat Immunol, 2010, 11(2): 136-140.
- XU X L, XIE Q M, SHEN Y H, et al. Mannose prevents lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats [J]. Inflamm Res, 2008, 57(3): 104-110.
- 谢颖. 麻黄一杏仁药对配伍的主要化学成分及尿液代谢物的研究[D]. 南京: 南方医科大学, 2013.

- [10] CHANG C, GUO Z G, HE B, et al. Metabolic alterations in the sera of Chinese patients with mild persistent asthma: a GC-MS-based metabolomics analysis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(11): 1356-1366.
- [11] PENG J, ST LAURENT C D, BEFUS A D, et al. Metabolomic profiling of bronchoalveolar lavage fluids by isotope labeling liquid chromatography mass spectrometry: a promising approach to studying experimental asthma [J]. *Metabolomics*, 2014, 10(6): 1305-1317.
- [12] JUNG J, KIM S H, LEE H S, et al. Serum metabolomics reveals pathways and biomarkers associated with asthma pathogenesis [J]. *Clin Exp Allergy*, 2013, 43(4): 425-433.
- [13] TAO J L, WANG S C, TIAN M, et al. Metabonomics of syndrome markers in infantile bronchial asthma episode [J]. *Chin J Integr Tradit West Med(中国中西医结合杂志)*, 2017, 37(3): 319-325.
- [14] SAUDE E J, SKAPPAK C D, REGUSH S, et al. Metabolomic profiling of asthma: diagnostic utility of urine nuclear magnetic resonance spectroscopy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(3): 757-764.
- [15] SEO C, HWANG Y H, LEE H S, et al. Metabolomic study for monitoring of biomarkers in mouse plasma with asthma by gas chromatography-mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2017, 1063: 156-162.
- [16] GAO H Y, SUN Z, XIAO C N, et al. The metabonomic study of Shaoyao-gancao decoction in a rat model of acute bronchial asthma by ¹H NMR [J]. *Anal Methods*, 2016, 8(3): 570-581.
- [17] NOBAKHT M GH B F, ALIANNEJAD R, REZAEI-TAVIRANI M, et al. The metabolomics of airway diseases, including COPD, asthma and cystic fibrosis [J]. *Biomarkers*, 2015, 20(1): 5-16.
- [18] KATO H, MIURA K, NAKANO S, et al. Leucine-enriched essential amino acids attenuate inflammation in rat muscle and enhance muscle repair after eccentric contraction [J]. *Amino Acids*, 2016, 48(9): 2145-2155.
- [19] RITTIG N, BACH E, THOMSEN H H, et al. Amino acid supplementation is anabolic during the acute phase of endotoxin-induced inflammation: A human randomized crossover trial [J]. *Clin Nutr*, 2016, 35(2): 322-330.
- [20] TORINSSON NALUAI Å, SAADAT VAFA L, GUDJONSDOTTIR A H, et al. Altered peripheral amino acid profile indicate a systemic impact of active celiac disease and a possible role of amino acids in disease pathogenesis [J]. *PLoS One*, 2018, 13(3): e0193764. Doi:10.1371/journal.pone.0193764.
- [21] QUINN K D, SCHEDEL M, NKRUMAH-ELIE Y, et al. Dysregulation of metabolic pathways in a mouse model of allergic asthma [J]. *Allergy*, 2017, 72(9): 1327-1337.
- [22] ZAKRZEWICZ D, ZAKRZEWICZ A, PREISSNER K T, et al. Protein Arginine Methyltransferases (PRMTs): promising targets for the treatment of pulmonary disorders [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(10): 12383-12400.
- [23] WU W, SAMOSZUK M K, COMHAIR S A, et al. Eosinophils generate brominating oxidants in allergen-induced asthma [J]. *J Clin Invest*, 2000, 105(10): 1455-1463.
- [24] WINNICA D, QUE L G, BAFFI C, et al. L-citrulline prevents asymmetric dimethylarginine-mediated reductions in nitric oxide and nitrosative stress in primary human airway epithelial cells [J]. *Clin Exp Allergy*, 2017, 47(2): 190-199.
- [25] KUANG C Y, SONG H, JIANG C Y. Serumal metabonomic study on the asthma rats with kidney-qi deficiency treated by yishen chuanning decoction[J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med(辽宁中医药大学学报)*, 2017, 19(11): 26-29.
- [26] OMARNIYAZ Z, UPUR H, HIZBULLA M, et al. Effect of abnormal savda munziq on mice serum metabonomic analysis of the portability cervical cancer(U27) tumor model [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2015, 32(8): 905-910.
- [27] 陈馨馨, 李友林. 基于肺脏特性中药干预哮喘缓解期家兔的尿液代谢组学研究[J]. *中国老年保健医学*, 2017, 15(3): 5-7.
- [28] TODD D A, MARSH M J, GEORGE A, et al. Surfactant phospholipids, surfactant proteins, and inflammatory markers during acute lung injury in children [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2010, 11(1): 82-91.
- [29] PANG Z Q, WANG G Q, WANG C Z, et al. Serum metabolomics analysis of asthma in different inflammatory phenotypes: A cross-sectional study in northeast China [J]. *Biomed Res Int*, 2018(2018): 2860521.
- [30] YODER M, ZHUGE, YUAN Y, et al. Bioactive lysophosphatidylcholine 16: 0 and 18: 0 Are elevated in lungs of asthmatic subjects [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2014, 6(1): 61-65.
- [31] SONG H, ZHENG X W, BAO X D, et al. Application of NMR-based pattern recognition in serum metabonomics of rats with kidney-qi deficiency of asthma [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志)*, 2017, 32(1): 259-262.
- [32] FULCHER Y G, FOTSO M, CHANG C H, et al. Noninvasive recognition and biomarkers of early allergic asthma in cats using multivariate statistical analysis of NMR spectra of exhaled breath condensate [J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0164394. Doi:10.1371/journal.pone.0164394.
- [33] KIM M A, SHIN Y S, PHAM L E D, et al. Adult asthma biomarkers [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2014, 14(1): 49-54.
- [34] ZUO L, OTENBAKER N P, ROSE B A, et al. Molecular mechanisms of reactive oxygen species-related pulmonary inflammation and asthma [J]. *Mol Immunol*, 2013, 56(1-2): 57-63.
- [35] LOUREIRO C C, DUARTE I F, GOMES J, et al. Urinary metabolomic changes as a predictive biomarker of asthma exacerbation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(1): 261-263.
- [36] LOUREIRO C C, OLIVEIRA A S, SANTOS M, et al. Urinary metabolomic profiling of asthmatics can be related to clinical characteristics [J]. *Allergy*, 2016, 71(9): 1362-1365.
- [37] COUTO M, BARBOSA C, SILVA D, et al. Oxidative stress in asthmatic and non-asthmatic adolescent swimmers-A breathomics approach [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2017, 28(5): 452-457.
- [38] 卓乐盈, 周美茜, 吴镇杰, 等. 支气管哮喘与花生四烯酸脂氧酶代谢及其调控机制[J]. *温州医科大学学报*, 2017, 47(5): 383-386.
- [39] ZHANG Q Y, LI B, LI W, et al. Metabonomic study of asthma guinea pigs administrated with Maxingshigan decoction [J]. *Pharmacol Clin Tradit Chin Med(中药药理与临床)*, 2013, 29(1): 12-15.
- [40] MOCHIMARU T, FUKUNAGA K, MIYATA J, et al. 12-OH-17, 18-Epoxyeicosatetraenoic acid alleviates eosinophilic airway inflammation in murine lungs [J]. *Allergy*, 2018, 73(2): 369-378.
- [41] CHEN L, WANG S L, KONG L W, et al. Analysis on small molecule metabolites in urine of patients with childhood asthma [J]. *J Med Res(医学研究杂志)*, 2016, 45(9): 67-71.

收稿日期: 2018-11-21

(本文责编: 李艳芳)