

本文引用:姜哲轶,吴婷月,沈传斌,等. 5-羟甲基糠醛的药理作用研究进展[J]. 新乡医学院学报,2022,39(1): 92-95. DOI:10. 7683/xyxyxb. 2022. 01. 020.

【综述】

5-羟甲基糠醛的药理作用研究进展

姜哲轶¹, 吴婷月², 沈传斌¹, 林笑含¹, 张 航³, 康艳华³

(1. 杭州师范大学临床医学院, 浙江 杭州 311121; 2. 杭州师范大学药学院, 浙江 杭州 311121; 3. 杭州师范大学基础医学院炎症与免疫调节重点实验室, 浙江 杭州 311121)

摘要: 5-羟甲基糠醛(5-HMF)是一种低分子量的呋喃衍生物,广泛存在于含糖量高的植物、热加工食品、中草药及中药制剂中。5-HMF有多种药理活性,包括抗炎、抗氧化应激、抗缺氧、免疫调节等作用,有助于治疗和改善慢性炎症性疾病、心血管疾病、急性肝损伤、镰状细胞病、阿尔茨海默症等疾病。本文对近年来5-HMF的药理作用及机制相关研究作一综述,以期临床用药提供参考及对相关科研工作的开展提供理论基础。

关键词: 5-羟甲基糠醛;药理作用;综述

中图分类号: R965 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2022)01-0092-04

Research progress on pharmacological effects of 5-hydroxymethylfurfural

JIANG Zheyi¹, WU Tingyue², SHEN Chuanbin¹, LIN Xiaohan¹, ZHANG Hang³, KANG Yanhua³

(1. Clinical College of Hangzhou Normal University, Hangzhou 311121, Zhejiang Province, China; 2. College of Pharmacy, Hangzhou Normal University, Hangzhou 311121, Zhejiang Province, China; 3. Key Laboratory of Inflammation and Immunoregulation, School of Basic Medicine, Hangzhou Normal University, Hangzhou 311121, Zhejiang Province, China)

Abstract: 5-hydroxymethylfurfural (5-HMF) is a low-molecular-weight furan derivative, which is widely found in plants with high sugar content, hot processed foods, Chinese herbs and Chinese medicine preparations. 5-HMF has a variety of pharmacological activities, including anti-inflammatory, anti-oxidative stress, anti-hypoxia, immune regulation and other effects, which are helpful for the treatment and improvement of chronic inflammatory diseases, cardiovascular diseases, acute liver injury, and sickle cell disease, Alzheimer's disease and other diseases. In this paper, the pharmacological effects of 5-HMF were reviewed in recent years, so as to provide reference for clinical medication and theoretical basis for relevant scientific research.

Key words: 5-hydroxymethylfurfural; pharmacological effects; review

5-羟甲基糠醛(5-hydroxymethylfurfural, 5-HMF)是一种五碳环芳香醛,其分子结构由1个呋喃环,1个醛基和1个羟甲基组成,是许多热加工食品和饮料中大量存在的碳水化合物最终代谢产物^[1]。5-HMF也是地黄^[2]、山茱萸^[3]、五味子^[4]等中药的主要活性成分。近年来,5-HMF的生物活性逐渐被发掘,主要包括抗炎、抗菌、抗氧化应激、抗缺氧、免疫调节等作用,有望作为防治慢性炎症性疾病、心血管疾病、急性肝损伤、阿尔茨海默症等疾病的候选药物。本文对近年来关于5-HMF的药理作用及作用机制相关研究进行综述,以期今后更深入地研究5-HMF的药理作用及临床应用提供思路与方向。

1 5-HMF 的药理作用

1.1 抗炎作用 5-HMF具有较强的抗炎活性,可通过影响多条关键的信号转导通路诱导炎症因子及某些炎症介质下调。KONG等^[5]研究发现,5-HMF预处理可以下调脂多糖诱导的RAW 264.7细胞中一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)mRNA的表达,抑制一氧化氮、前列腺素E₂和促炎细胞因子的产生,且具有剂量依赖性;进一步研究发现,5-HMF是通过抑制巨噬细胞丝裂原活化蛋白激酶信号通路(尤其是Jun激酶和细胞外信号调节激酶1/2)的磷酸化、核因子-κB核转位及丝氨酸-苏氨酸激酶/哺乳动物雷帕霉素复合物1靶点信号通路发挥的抗炎作用。GE等^[6]通过质谱和网络药理学分析发现,龙葵中的主要活性成分5-HMF可通过作用于糖原合成酶激酶、丝裂原活化蛋白激酶及肿瘤坏死因子来影响胰岛素抵抗信号通路,在治疗慢性炎症性疾病方面有潜在的作用。

DOI:10. 7683/xyxyxb. 2022. 01. 020

收稿日期:2021-02-27

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81900011);浙江省自然科学基金资助项目(编号:LQ19C080001)。

作者简介:姜哲轶(1997-),男,浙江衢州人,硕士研究生在读,研究方向:冠状动脉性心脏病的综合防治。

通信作者:康艳华(1985-),女,山东聊城人,硕士,实验师,主要从事感染免疫相关方面的研究;E-mail:20117024@hznu.edu.cn。

1.2 抗菌作用 5-HMF 具有良好的抗生物膜活性。在人类细菌性感染中,约 2/3 是由细菌生物膜引起的。群体感应(quorum sensing, QS)系统介导细菌生物膜的生成^[7]。5-HMF 可通过干扰部分革兰阳性菌及革兰阴性菌的 QS 系统抑制细菌生物膜的形成,降低细菌感染概率。有研究发现,100 mg · L⁻¹ 的 5-HMF 对变形链球菌和表皮链球菌生物膜的形成抑制率达 86% 和 79%,对鲍曼不动杆菌生物膜的形成抑制率为 85%;125 mg · L⁻¹ 的 5-HMF 对化脓性链球菌和金黄色葡萄球菌生物膜的形成抑制率达 83% 和 82%^[7-8]。5-HMF 可抑制铜绿假单胞菌 QS 控制的毒力表型的产生和生物膜的形成,提高感染绿脓杆菌线虫的存活率。RAJKUMARI 等^[9] 研究发现,5-HMF 与 QS 通路的调节蛋白 LasR、RhlR 有较强的亲和力,5-HMF 可显著下调 QS 相关基因的表达。

1.3 抗氧化应激作用 氧化损伤与神经系统性疾病、糖尿病及其并发症、动脉粥样硬化等多种疾病的发生发展有关。5-HMF 具有广泛的抗氧化作用,是一种氧自由基清除剂和 DNA 损伤修复剂,可保护机体免受高糖、酒精、缺血等因素导致的氧化损伤。

核因子红细胞 2 相关因子/抗氧化反应元件(nuclear factor erythroid 2-related factor/antioxidant response element, Nrf2/ARE)信号通路被认为是细胞抵抗氧化应激的主要途径^[10]。在非活化条件下, Nrf2 与 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)相互作用,在细胞质中形成 Keap-1-Nrf2 复合物,限制 Nrf2 介导的基因表达。在活化条件下,Keap-1-Nrf2 复合物解离, Nrf2 进入细胞核与 ARE 结合,激活下游抗氧化防御酶、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸:醌氧化还原酶 1 和谷氨酸-半胱氨酸连接酶基因的转录,进而减轻细胞氧化应激反应^[11-12]。YA 等^[13] 在研究永久性全脑缺血小鼠模型中评估了 5-HMF 的抗氧化应激作用,发现其可降低纹状体中蛋白质的羰基和丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平,起到神经保护作用,其可能是通过激活 Nrf2/ARE 信号通路发挥作用的。有研究发现,不同剂量的 5-HMF(7.5、15.0、30.0 mg · kg⁻¹)均能增强 ICR 小鼠肝脏组织中过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的活性,降低 MDA 的水平及血清中丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、总胆固醇、三酰甘油及低密度脂蛋白的活性^[4,14]。LI 等^[4] 研究提出,5-HMF 对四氯化碳和酒精引起的肝氧化损伤的保护作用可能依赖于其强大的抗氧化特性,其具体机制需进一步研究来探讨。

有研究发现,嘌呤/嘧啶内切酶/氧化还原因子-1(apurinic/aprimidinic endonuclease/redox factor-1, APE/Ref-1)参与了抗氧化应激反应, APE/Ref-1 是一种具有 DNA 氧化损伤修复活性的蛋白,其可修复

DNA 碱基切除修复途径中烷基化或氧化 DNA 损伤产生的去嘌呤或去嘧啶位点,进而抑制氧化应激导致的细胞凋亡^[15-16]。在大脑中动脉栓塞大鼠中,50 mg · kg⁻¹ 的 5-HMF 可以减轻缺血再灌注引起的脑梗死和细胞凋亡,其机制与 APE/Ref-1 调节有关。H₂O₂ 体外诱导 PC12 细胞氧化应激的实验进一步证实,5-HMF 是通过维持 APE/Ref-1 蛋白水平和内切酶活性发挥抗氧化作用的^[17]。

1.4 抗缺氧作用 5-HMF 抗缺氧作用主要体现在增加血红蛋白(hemoglobin, Hb)和氧的亲合力以及调节缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)的稳定性方面。研究表明,5-HMF 具有较高的红细胞膜通透性,与 HbNH₂ 末端的 α 缬氨酸-1 共价结合形成高亲和力的亚胺 Hb 加合物,将 Hb 稳定在 R 态,增加 Hb 与 O₂ 的亲合力,左移 Hb-O₂ 平衡曲线^[18]。严重缺氧的仓鼠给予 5-HMF 干预后可增加 Hb 与 O₂ 的亲合力,维持微血管的氧合(即通过保护小动脉和静脉血管扩张和血流),增加氧气输送,保持心脏的氧合,保护左心室功能,降低心肌缺氧^[19-20];还可显著降低半饱和氧分压(P₅₀),改善血氧饱和度,减轻肺动脉压力的增加,防止右心室持续负荷过大导致的右心功能衰竭^[21]。有研究显示,镰状型细胞贫血病患者给予 5-HMF 干预后血氧亲合力增加,红细胞中镰状血红蛋白的聚合降低,血流量增加,血液流变改变及镰状细胞病相关并发症得以改善^[22]。KOSSLER 等^[23] 对 8 名接受过训练的男性受试者进行了一项运动至疲惫的递增运动测试,结果发现,在常氧状态下,长时间运动后补充 5-HMF 和 α -酮戊二酸可增加血氧饱和度,提示 5-HMF 可以作为膳食补充剂,改善长时间运动导致的缺氧表现。

HIF-1 α 是细胞适应缺氧微环境的重要调节因子。在常氧状态下, HIF-1 α 在脯氨酸羟化酶(prolyl hydroxylase, PHD)的作用下发生氧依赖性的羟基化而被泛素化蛋白酶体降解;缺氧时,由于羟基化作用受到抑制而导致 HIF-1 α 在细胞内聚集并活化,激活其靶基因的转录。HIF-1 α 的靶基因包括血管内皮生长因子、促红细胞生成素、葡萄糖转运体、miRNAs 等。HE 等^[25] 应用氧依赖降解结构域-Luc 转基因小鼠首次证明了 5-HMF 以剂量和时间依赖的方式增加皮质和肾脏中 HIF-1 α 蛋白的稳定性以及转录活性;体外细胞实验进一步证实,100 mg · L⁻¹ 的 5-HMF 可降低大鼠肾上腺髓质嗜铬细胞瘤细胞系 PC12 细胞中维生素 C 的含量,减弱 PHD 的活性,进而抑制 HIF-1 α 蛋白的降解,使其在细胞质内集聚并转入细胞核。缺氧条件下,5-HMF 可延长小鼠的生存时间及存活率,其原因可能是因为增加了 HIF-1 α 的稳定性和转录活性,激活了其下游基因的转录,增强了耐缺氧能力而实现的^[24-25]。由此可见,5-HMF 是一种潜在的预防缺氧疾病的药物。

1.5 免疫调节作用 关于5-HMF在免疫调节方面的功能存在较大的争议。多项研究结果表明,5-HMF可抑制IgE介导的I型超敏反应^[23,26-27]。5-HMF抗过敏作用体现在I型超敏反应发生的不同阶段。在致敏阶段,5-HMF能够抑制白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)诱导的IgE的产生。ALIZADEH等^[26]研究发现,5-HMF可显著抑制卵清蛋白(ovalbumin, OVA)致敏的BALB/c小鼠血清中总IgE和OVA特异性IgE水平的升高;减少OVA致敏引起的脾脏质量的增加;减少脾脏细胞中IL-4和干扰素- γ 的分泌,抑制致敏小鼠Th2型免疫应答。在激发阶段,5-HMF可抑制IgE致敏的肥大细胞和嗜碱性粒细胞的脱颗粒,降低生物活性介质(组胺、己糖胺酶、前列腺素D₂、细胞因子等)的合成和释放。有研究表明,5-HMF可显著抑制特异性抗原刺激IgE致敏或Fc ϵ RI活化的RBL-2H3细胞和BMMC(骨髓来源的肥大细胞)的脱颗粒,其机制可能与5-HMF通过上调磷脂酶C γ 的磷酸化来抑制细胞内Ca²⁺通量有关^[26-27]。但LI等^[28]的研究得出了相反的结论,该研究发现,给予5-HMF干预可显著改变RBL-2H3和P815细胞的形态、促进其脱颗粒,诱导细胞产生过敏反应;进一步的机制研究发现,膜相关蛋白酪氨酸激酶Lyn、脾酪氨酸激酶和MAPK的磷酸化参与了5-HMF诱导的过敏反应;该研究还发现,将5-HMF经尾静脉注射到大鼠体内后,5-HMF能够引发类过敏反应,大鼠血清中组胺、谷胱甘肽过氧化物酶-1水平显著升高^[28]。HE等^[29]研究也发现,5-HMF可增加小鼠局部组织血管的通透性,增加细胞对组胺和 β 氨基己糖苷酶的释放,并上调炎症因子的生成,其可能的机制为5-HMF与H1受体结合,作为H1受体激动剂引起过敏症状。LIN等^[30]研究发现,5-HMF与非致敏剂量的报告抗原TNP-OVA共同皮下注射到小鼠后脚垫7d后,5-HMF增加了淋巴结中产生TNP特异性抗体的细胞中IgG2a和IFN- γ 的分泌,表明其能够提供一个共刺激信号来引发I型免疫应答,具有免疫增敏的潜能。

1.6 抗肿瘤活性 5-HMF具有抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力。CHOW等^[31]报道,5-HMF可减缓乳腺癌MDA231细胞和结肠癌HT29细胞的迁移、侵袭能力,但对结肠癌SW480细胞无明显影响;进一步研究发现,5-HMF可直接靶向水通道蛋白-1(aquaporin-1, AQP-1),阻断AQP-1的阳离子电导,进而抑制高表达AQP-1的癌细胞的迁移和侵袭,提示5-HMF可作为AQP-1水通道或离子通道活性的抑制剂。赵玲^[32]研究结果显示,5-HMF对人类常见肿瘤细胞(乳腺癌细胞MCF-7、肺癌细胞A549、肝癌细胞HepG2、结肠癌细胞SW480、皮肤黑色素瘤细胞A375)的增殖具有抑制作用,且具有细胞选择性,

其中对皮肤黑色素瘤细胞A375的抑制活性最大,并呈现一定的剂量依赖性;5-HMF可通过清除细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS),诱导G₀/G₁期细胞阻滞,上调促凋亡因子的表达等促进A375细胞凋亡,抑制其增殖;提示5-HMF具有潜在抗肿瘤活性,是治疗特定癌症潜在的候选药物。

1.7 其他药理作用 LIU等^[33]研究发现,5-HMF能明显改善阿尔茨海默病小鼠的运动能力和学习记忆障碍,显著抑制 β 分泌酶活性,降低A β 1-42和MDA含量,提高SOD和谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化酶活性;此外,其还可以作为N-甲基-D-天冬氨酸受体激动剂,激活Ca²⁺/钙调素依赖蛋白激酶II和细胞外信号调节激酶信号转导通路,增强认知功能,提示5-HMF可能是一种有效治疗认知障碍(如阿尔茨海默病)的候选药物^[34]。另外,5-HMF还具有酶抑制效应,BITO等^[35]研究显示,在B16小鼠黑色素瘤细胞中,170 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的5-HMF可通过抑制 α -促黑色素细胞激素诱导的腺苷酸环化酶活性来降低酪氨酸酶mRNA和蛋白表达水平,进而抑制黑色素的生成,提示5-HMF可作为美容行业的一种护肤剂。

2 思考与展望

总结近年来国内外对5-HMF生物活性研究机制发现,其具有的多种药理活性源于5-HMF的分子结构。5-HMF分子结构中呋喃环具有发挥功能的活性基团,比如醛氧双键和呋喃环中的另一个氧原子,它们能吸引并结合电子,清除氧自由基,发挥抗氧化活性^[3];而5-HMF在肿瘤细胞增殖、炎症反应、氧化损伤、免疫调节方面的功能主要由ROS介导;此外,5-HMF的分子呋喃环上第5位的羟甲基也是其关键的起效基团^[31]。因此,对5-HMF的构效关系需要更深一步的探索。目前,5-HMF对人类健康是否具有潜在危害尚存在较大的争议,主要是因为5-HMF分子较活跃,其本身不存在严重的健康风险,但其代谢产物5-磺甲基糠醛具有较大的生物危害性,这需要进行进一步的研究来验证。

参考文献:

- [1] XU C, PAONE E, RODRIGUEZ-PADRON D, et al. Recent catalytic routes for the preparation and the upgrading of biomass derived furfural and 5-hydroxymethylfurfural [J]. *Chem Soc Rev*, 2020, 49(13): 4273-4306.
- [2] KWON Y, YU S, CHOI G S, et al. Puffing of *Rehmannia glutinosa* enhances anti-oxidant capacity and down-regulates IL-6 production in RAW 264.7 cells [J]. *Food Sci Biotechnol*, 2019, 28(4): 1235-1240.
- [3] CAO G, CAI H, CAI B, et al. Effect of 5-hydroxymethylfurfural derived from processed *Cornus officinalis* on the prevention of high glucose-induced oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells and its mechanism [J]. *Food Chem*, 2013, 140(1/2): 273-279.

[4] LI W,QU X N,HAN Y,*et al.* Ameliorative effects of 5-hydroxymethyl-2-furfural (5-HMF) from *Schisandra chinensis* on alcoholic liver oxidative injury in mice[J]. *Int J Mol Sci*,2015,16(2):2446-2457.

[5] KONG F,LEE B H,WEI K. 5-Hydroxymethylfurfural mitigates lipopolysaccharide-stimulated inflammation via suppression of MAPK,NF- κ B and mTOR activation in RAW 264. 7 cells[J]. *Molecules*,2019,24(2):275.

[6] GE Q,CHEN L,YUAN Y,*et al.* Network pharmacology-based dissection of the anti-diabetic mechanism of lobelia chinensis[J]. *Front Pharmacol*,2020,11:347.

[7] VIJAYAKUMAR K, RAMMANATHAN T. Antiquorum sensing and biofilm potential of 5-Hydroxymethylfurfural against gram positive pathogens[J]. *Microb Pathog*,2018,125:48-50.

[8] VIJAYAKUMAR K, THIRUNANASAMBANDHAM R. 5-hydroxymethylfurfural inhibits *Acinetobacter baumannii* biofilms;an in vitro study[J]. *Arch Microbiol*,2021,203(2):673-682.

[9] RAJKUMARI J,BORKOTOKY S,REDDY D,*et al.* Anti-quorum sensing and anti-biofilm activity of 5-hydroxymethylfurfural against *Pseudomonas aeruginosa* PAO1; insights from *in vitro*,*in vivo* and *in silico* studies[J]. *Microbiol Res*,2019,226:19-26.

[10] THOMPSON J W,NARAYANAN S V,KORONOWSKI K B,*et al.* Signaling pathways leading to ischemic mitochondrial neuroprotection[J]. *J Bioenerg Biomembr*,2015,47(1/2):101-110.

[11] KANNINEN K M,POMESHCHIK Y,LEINONEN H,*et al.* Applications of the Keap1-Nrf2 system for gene and cell therapy[J]. *Free Radic Biol Med*,2015,88(Pt B):350-361.

[12] NAKKA V P,PRAKASH-BABU P,VEMUGANTI R. Crosstalk between endoplasmic reticulum stress,oxidative stress,and autophagy;potential therapeutic targets for acute CNS injuries[J]. *Mol Neurobiol*,2016,53(1):532-544.

[13] YA B L,LI H F,WANG H Y,*et al.* 5-HMF attenuates striatum oxidative damage via Nrf2/ARE signaling pathway following transient global cerebral ischemia[J]. *Cell Stress Chaperones*,2016,22(1):55-65.

[14] HAN X Y,HU J N,WANG Z,*et al.* 5-HMF attenuates liver fibrosis in CCl4-plus-alcohol-induced mice by suppression of oxidative stress[J]. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*,2017,63(1):35-43.

[15] EVANS A R,LIMP-FOSTER M,KELLEY M R. Going APE over ref-1[J]. *Mutat Res*,2000,461(2):83-108.

[16] KIM H W,CHO K J,PARK S C,*et al.* The adenoviral vector-mediated increase in apurinic/apyrimidinic endonuclease inhibits the induction of neuronal cell death after transient ischemic stroke in mice[J]. *Brain Res*,2009,1274:1-10.

[17] ZHANG J H,DI Y,WU L Y,*et al.* 5-HMF prevents against oxidative injury via APE/Ref-1[J]. *Free Radic Res*,2015,49(1):86-94.

[18] ABDULMALIK O,SAFO M K,CHEN Q,*et al.* 5-hydroxymethyl-2-furfural modifies intracellular sickle haemoglobin and inhibits sickling of red blood cells[J]. *Br J Haematol*,2005,128(4):552-561.

[19] YALCIN O,CABRALES P. Increased hemoglobin O₂ affinity protects during acute hypoxia[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*,2012,303(3):H271-H281.

[20] HANSEN S,WOOD D K,HIGGINS J M. 5-(Hydroxymethyl) furfural restores low-oxygen rheology of sickle trait blood *in vitro* [J]. *Br J Haematol*,2020,188(6):985-993.

[21] MAHON R T,CIARLONE G E, RONEY N G,*et al.* Cardiovascular parameters in a swine model of normobaric hypoxia treated with 5-hydroxymethyl-2-furfural (5-HMF) [J]. *Front Physiol*,2019,10:395.

[22] HANNEMANN A,CYTŁAK U M, REES D C,*et al.* Effects of 5-hydroxymethyl-2-furfural on the volume and membrane permeability of red blood cells from patients with sickle cell disease[J]. *J Physiol*,2014,592(18):4039-4049.

[23] KOSSLER F,MAIR L,BURTSCHER M,*et al.* 5-Hydroxymethylfurfural and α -ketoglutaric acid supplementation increases oxygen saturation during prolonged exercise in normobaric hypoxia[J]. *Int J Vitam Nutr Res*,2021,91(1/2):63-68.

[24] LI M M,WU L Y,ZHAO T,*et al.* The protective role of 5-hydroxymethyl-2-furfural (5-HMF) against acute hypobaric hypoxia[J]. *Cell Stress Chaperones*,2011,16(5):529-537.

[25] HE Y L,LI M M,WU L Y,*et al.* Enhanced hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α stability induced by 5-hydroxymethyl-2-furfural (5-HMF) contributes to protection against hypoxia[J]. *Mol Med*,2015,20(1):590-600.

[26] ALIZADEH M,KHODAEI H,MESGARI ABBASI M,*et al.* Assessing the effect of 5-hydroxymethylfurfural on selected components of immune responses in mice immunised with ovalbumin [J]. *J Sci Food Agric*,2017,97(12):3979-3984.

[27] UCHIDA R,KATO M,HATTORI Y,*et al.* Identification of 5-hydroxymethylfurfural (5-HMF) as an active component citrus jabara that suppresses Fc ϵ RI-mediated mast cell activation[J]. *Int J Mol Sci*,2020,21(7):2472.

[28] LI E,LIN N,HAO R,*et al.* 5-HMF induces anaphylactoid reactions *in vivo* and *in vitro*[J]. *Toxicol Rep*,2020,7:1402-1411.

[29] HE H,HOU Y,WEI D,*et al.* HMF causes anaphylactic symptoms by acting as a H1 receptor agonist [J]. *Biochem Pharmacol*,2020,177:114008.

[30] LIN N,LIU T,LIN L,*et al.* Comparison of *in vivo* immunomodulatory effects of 5-hydroxymethylfurfural and 5,5'-oxydimethylenbis (2-furfural)[J]. *Regul Toxicol Pharmacol*,2016,81:500-511.

[31] CHOW P H,KOURGHI M,PEI J V,*et al.* 5-Hydroxymethylfurfural and structurally related compounds block the ion conductance in human aquaporin-1 channels and slow cancer cell migration and invasion[J]. *Mol Pharmacol*,2020,98(1):38-48.

[32] 赵玲.5-羟甲基糠醛抗氧化活性及其抑制肿瘤细胞增殖的作用机制[D]. 广州:华南理工大学,2014.

ZHAO L. Antioxidant activity of 5-hydroxymethylfurfural and its mechanism of inhibiting tumor cell proliferation[D]. Guangzhou: South China University of Technology,2014.

[33] LIU A,ZHAO X,LI H,*et al.* 5-Hydroxymethylfurfural,an antioxidant agent from *alpinia oxyphylla* Miq. improves cognitive impairment in A β 1-42 mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Int Immunopharmacol*,2014,23(2):719-725.

[34] LEE Y,GAO Q,KIM E,*et al.* Pretreatment with 5-hydroxymethyl-2-furaldehyde blocks scopolamine-induced learning deficit in contextual and spatial memory in male mice[J]. *Pharmacol Biochem Behav*,2015,134:57-64.

[35] BITO T,KOSEKI K,ASANO R,*et al.* 5-hydroxymethyl-2-furaldehyde purified from Japanese pear (*Pyrus pyrifolia* Nakai cv. Nijisseiki) juice concentrate inhibits melanogenesis in B16 mouse melanoma cells[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*,2020,84(11):2374-2384.

(本文编辑:孟 月)