

• 综述 •

中药治疗鼻炎作用机制研究进展

方琦¹, 吴威^{2*}, 戴思思², 李红艳¹, 陈智慧¹, 杨关林¹, 张会永^{3*}

1. 辽宁中医药大学 中医藏象理论及应用国家教育部重点实验室, 辽宁 沈阳 110847

2. 珠海科技学院, 广东 珠海 519041

3. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032

摘要: 鼻炎是一种临床常见的鼻黏膜炎性疾病, 其迁延难愈、反复发作, 严重影响人们的生活质量。目前鼻炎治疗主要以化学药为主, 具有治标不治本、不良反应多的局限性, 因此寻找安全有效的治疗方法迫在眉睫。中医临床治疗鼻炎疗效显著, 具有多靶点、多通路、可逆转的优势。目前相关实验研究多在啮齿类动物模型中开展, 因此, 在对常见鼻炎动物模型的造模方法进行深入研究和总结基础上, 对中药复方、中药单味药及中药活性成分治疗鼻炎的研究情况进行梳理和分析, 为中医药治疗鼻炎的临床及科研工作提供理论参考。

关键词: 鼻炎; 动物模型; 核因子- κ B 通路; 丝裂原活化蛋白激酶通路; Janus 激酶/信号转导与转录激活因子通路; 胸腺基质淋巴细胞生成素/OX40 配体通路

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)10-3506-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.10.028

Research progress on acting mechanism of traditional Chinese medicine in treatment of allergic rhinitis

FANG Qi¹, WU Wei², DAI Sisi², LI Hongyan¹, CHEN Zhihui¹, YANG Guanlin¹, ZHANG Huiyong³

1. Key Laboratory of Ministry of Education for TCM Viscera-State Theory and Applications, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China

2. Zhuhai College of Science and Technology, Zhuhai 519041, China

3. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China

Abstract: Allergic rhinitis, a common inflammatory disease of the nasal mucosa in clinic, is difficult to be cured and recurrent repeatedly, severely affecting people's quality of life. At present, allergic rhinitis is mainly treated with western medicine, which treats symptoms rather than root causes and has many adverse reactions. Therefore, it is urgent to find a safe and effective treatment method. The clinical treatment of allergic rhinitis in traditional Chinese medicine (TCM) has remarkable efficacy, with the advantages of multi-target, multi-pathway and reversibility. Currently, most of the relevant experimental studies are carried out in rodent models. Based on the in-depth study and summary of the modeling methods of common allergic rhinitis animal models, this paper sorts and analyzes on the treatment of allergic rhinitis with herbal compounds, single herbs and active ingredients of herbs in recent years, which can provided theoretical references to clinical and scientific research on the treatment of allergic rhinitis with TCM.

Key words: allergic rhinitis; animal model; nuclear factor- κ B pathway; mitogen-activated protein kinase pathway; Janus kinase/signal transducer and activator of transcriptions pathway; thymic stromal lymphopoietin/OX40 ligand pathway

收稿日期: 2023-11-06

基金项目: 广东省自然科学基金项目(2021A1515011485); 辽宁省自然科学基金资助项目(2022-NLTS-13-05); 沈阳市中青年科技创新人才培养专项(RC230077); 沈阳市中青年科技创新人才支持计划项目(RC190281)

作者简介: 方琦(1999—), 女, 硕士研究生, 研究方向为经典方剂的临床应用。E-mail: 1324979278@qq.com

*通信作者: 吴威(1983—), 女, 教授, 从事基于中医理论的传统中药和方剂的药理学研究; 中药及天然药物的活性化学成分研究。

E-mail: weiwu@zchst.edu.cn

张会永, 男, 主任中医师, 教授, 从事中医古典方剂的文献整理研究与经典方剂的临床应用与实验研究。E-mail: aaa925@163.com

鼻炎又称变应性鼻炎，是一种鼻腔黏膜和黏膜下组织发生充血或水肿的炎性病变，属中医“鼻鼽”“鼽水”等范畴，主要表现为鼻塞、流清涕、鼻痒等症状。流行病学调查表明，近6年，我国鼻炎患病人数增加了近1亿，目前患者总数约达3亿，且半数以上为中重度持续性鼻炎，严重降低患者生活质量^[1-3]。目前针对鼻炎以西医治疗为主，如抗组胺药、抗白三烯药和皮质类固醇等^[4]，化学药虽能有效缓解鼻炎典型症状，却无法根治，远期疗效不理想^[5]。网络药理学研究揭示，中医临床治疗鼻炎具有多靶点、多通路、可逆转的优势^[6-7]。应用中医理论中的整体观念和辨证论治的核心思想治疗鼻炎^[8]，不仅能抑制局部变态反应、控制鼻炎各个时期症状，还能有效恢复机体免疫平衡、预防复发，治疗变应性鼻炎临床疗效显著。基于动物模型展开实验探究是医学领域最常见的研究方法之一，鼻炎动物模型造模手段多样，模型动物均表现出良好的鼻炎症状，研究表明，中药治疗鼻炎主要通过核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路、Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) /信号转导与转录激活因子 (signal transducer and activator of transcriptions, STAT) 通路、胸腺基质淋巴细胞生成素 (thymic stromal lymphopoietin, TSLP) /OX40 配体 (OX40 ligand, OX40L) 通路等。本文从动物模型出发，探讨中药复方、单味药及其活性成分治疗鼻炎的药效学机制，为中医药治疗鼻炎更广泛的临床应用和深入的机制研究提供参考。

1 鼻炎动物模型的制备方法

1.1 生物致敏模型

1.1.1 卵白蛋白 (ovalbumin, OVA) 致敏模型 OVA 是蛋清中的主要蛋白质，占总蛋白质的 60%~65%，是目前最常用的鼻炎造模试剂，具有建模周期短、模型稳定、成本低廉、可操作性强、临床还原度高的特点，优于其他致敏原^[9]。OVA 诱导的小鼠，具有鼻黏膜纤毛明显脱落，黏膜下小血管扩张，组织水肿，炎细胞浸润和免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 水平明显升高的特征，较好地模拟了人变应性鼻炎发生和进展的全过程。不同的给药方式对模型结局存在一定的差异，目前常用的给药方式为 ip 致敏+滴鼻局部激发^[10]。具体操作为先 ip 免疫佐剂的混合溶液 OVA+Al(OH)₃ 进行基础致敏，再于每侧鼻腔滴入 OVA 溶液进行局部激发^[11]。此外，还有

雾化吸入与单滴鼻的给药方式，雾化吸入给药作用直接，生物利用度高，更易致敏，但容易诱发哮喘等呼吸道的病变^[12-13]；单滴鼻给药可避免病灶扩散，符合自然发病进程，虽造模周期延长，但进一步提升了模型的稳定性和可靠性^[14-15]。

1.1.2 虾原肌球蛋白 (shrimp tropomyosin, ST) 致敏模型 ST 是一种提取于甲壳类动物虾体内的动物蛋白致敏原。陈燕等^[16]于第 0、7、14 天以 ST+Al(OH)₃ 的混合液 ip 基础致敏，第 15~21 天以 ST 溶液每日滴鼻激发，导致小鼠鼻黏膜水肿，可见大量炎性细胞浸润，鼻腔黏液增多，血浆 IgE 水平升高，鼻炎体征明显，小鼠 ST 致敏模型建立成功。ST 是一种致敏性更强的大分子抗原，克服了 OVA 在啮齿类动物体内的免疫耐受问题，诱导小鼠产生辅助性 T 细胞 2 (T helper cell 2, Th2) 高效应。ST 造模效果理想，可能作为常见致敏原 OVA 的替代品。

1.2 化学致敏模型

甲苯-2,4-二异氰酸酯 (toluene-2,4-diisocyanate, TDI) 是一种可对呼吸道产生刺激的半抗原物质，是国内外公认的鼻炎造模试剂之一^[17]。TDI 致敏模型是使用 TDI 溶于醋酸乙酯或橄榄油中的混合溶液^[18-19]，以涂鼻或雾化吸入的方式刺激动物鼻腔制备的鼻炎模型^[18,20]。目前普遍认可的 TDI 动物模型有常年性变应性鼻炎 Wistar 大鼠模型和长期慢性起病鼻炎豚鼠模型^[21-22]，均是通过给予 TDI 醋酸乙酯溶液以涂鼻的方式进行致敏，间隔 2~3 周后，再以相同操作进行激发。此外，模型动物的选择对造模结果有一定影响，目前最常以豚鼠造模^[18]，其变态反应敏感性高，鼻超敏反应与组织病理学改变更典型。也有研究者使用新西兰兔和江南黄羊进行造模，模型动物药物耐受性好、死亡率低、取材方便，克服了小型动物的局限性，观察效果更佳^[23-24]。TDI 致敏法具有见效迅速、操作方便、试剂便宜等优点，但因其临床吻合度低，本身具有一定毒性，应用受限，故近年来使用较少。

1.3 中医病证结合模型

辨证论治是中医的特色，由于中医之“证”与西医之“病”存在差异，因此，建立优质的中医病证结合模型有利于发挥中医诊疗的优势^[25]。中医病证结合模型是在 OVA 诱导鼻炎的基础上，增加中医干预因素，为多因素结合模型。常见的模型包括肾虚型、肺气虚型、脾气虚型、肺脾气虚型和脾

胃湿热型，以肾阳虚型和肺气虚型最多。肾阳虚型模型主要以 im 或 ig 给药的方式，给予醋酸强的松龙、羟基豚或腺嘌呤刺激豚鼠产生精神萎靡、小便量多、毛发易脱、蜷缩懒动、四肢无力等肾阳虚表现^[26]；肺气虚型模型则是通过 30 min/次，3 次/d 的艾条或香烟烟熏，诱导 SD 大鼠出现精神萎靡、进食减少、活动量少、毛发枯黄、呼吸音粗、大便偏稀等明显肺气虚症状^[27-28]。此外，脾气虚型、肺脾气虚型和脾胃湿热型病证结合模型分别采用泻下+力竭+饥饿法^[29]、烟熏+泻下法^[30]、内因湿热（高脂高糖+白酒）法^[31]进行制备。目前，关于鼻炎的中医病证结合模型研究相对较少^[32]，不同研究者建

立的造模方法不同，尚无统一的标准对病证结合模型进行评价，后续有必要建立中医病证结合模型的证候评价体系，从而筛选出最优的造模方法以提高模型的客观性和可重复性。常见鼻炎动物模型的具体构建方法总结见表 1。

2 中药治疗鼻炎的作用机制

近年来，中药治疗鼻炎的药效学研究多使用动物模型，或动物模型联合细胞模型使用。研究表明，中药复方、中药单味药、中药活性成分主要通过调控 NF-κB 信号通路、MAPK 通路、JAK/STAT 信号通路、TSLP/OX40L 等信号通路，发挥抑制超敏反应、缓解鼻部症状等生物学效应。

表 1 常见变应性鼻炎动物模型的造模方法及评价

Table 1 Modeling methods and evaluations of animal models of common allergic rhinitis

模型分类	模型动物	造模方法	模型评价	文献	
生物致敏 OVA 模型	SD 大鼠	ip OVA+Al(OH) ₃ 的混合液致敏，滴鼻 OVA 溶液激发	建模周期短、模型稳定、成本低廉、临床还原度高、经济可靠、易于复制，但雾化吸入容易诱发呼吸道的	11	
	SD 大鼠	ip OVA+Al(OH) ₃ 的混合液致敏，滴鼻同时雾化吸入 OVA 溶液激发	病变	12	
	Balb/c 小鼠	ip OVA+Al(OH) ₃ 的混合液致敏，雾化吸入 OVA 溶液激发		13	
	Balb/c 小鼠	滴鼻 OVA 溶液致敏与激发		14	
	Hartley 豚鼠	滴鼻 OVA+Al(OH) ₃ 的混合液致敏；滴鼻 OVA 溶液激发		15	
ST	C57BL/6 小鼠	ip ST+Al(OH) ₃ 的混合液致敏，滴鼻 ST 溶液激发	致敏性高、造模效果理想，但技术不成熟、致敏原的提取相对繁琐	16	
化学致敏 TDI 模型	豚鼠	滴鼻 TDI 醋酸乙酯溶液致敏与激发	见效迅速、操作简单、成本低廉、成功率高、橄榄油作为溶媒可消除醋酸乙酯的假阳性反应、复制性强，但	18	
	豚鼠	滴鼻 TDI 橄榄油溶液致敏与激发	TDI 毒性高、刺激性强	19	
	C57BL/6 小鼠	雾化吸入 TDI 蒸汽致敏与激发		20	
	Wistar 大鼠、豚鼠	滴鼻 TDI 醋酸乙酯溶液致敏与激发，延长造模周期		21-22	
	新西兰兔、江南黄羊	滴鼻 TDI 橄榄油溶液致敏与激发，增加药物剂量		23-24	
中医病证结合模型	豚鼠	OVA 致敏+im 醋酸泼尼松龙/ig 羟基豚/ig 腺嘌呤模拟肾虚表现	症状典型，成模时间短，操作简便，但糖皮质激素对鼻炎有治疗作用，模型不具有客观性，羟基豚和腺嘌呤客观性强，临床还原度高，但易导致动物死亡率增高	26	
	肺气虚型	SD 大鼠	OVA 致敏+艾条（7g 硫磺粉、30g 艾绒）烟熏模拟肺气虚表现	临床还原度高，操作简便，重复性好，但缺乏证候评价体系，标准化程度低	27
			OVA 致敏+椰树牌香烟烟熏模拟肺气虚表现		28
	脾气虚型	SD 大鼠	OVA 致敏+ig 大黄冷浸液+游泳力竭+饥饿模拟脾气虚表现		29
	肺脾气虚型	SD 大鼠	OVA 致敏+香烟烟熏+ig 番泻叶药液模拟肺脾气虚表现		30
	脾胃湿热型	Balb/c 小鼠	OVA 致敏+ig 猪脂与白酒+自由饮蜂蜜水+饥饿模拟脾胃湿热表现		31

2.1 Toll受体家族(Toll-like receptors, TLRs)/NF- κ B信号通路

TLRs是NF- κ B的上游调控因子^[33],通过特异性结合刺激因子,向胞内传递活化信号,进而与NF- κ B发生级联反应^[34-35]。研究表明,TLR4与NF- κ B在鼻炎模型动物鼻黏膜中高表达,升高嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(eosinophil cationic protein, ECP)、白三烯C4等炎症指标的水平,促进炎症因子生成。TLR4短发夹RNA及NF- κ B抑制剂可逆转上述改变,改善模型动物鼻部症状,表明TLRs/NF- κ B信号通路与鼻炎的发生及鼻黏膜组织重塑密切相关^[36-37]。中药复方或单味药中的活性成分通过抑制该通路的活化,延缓鼻炎进展。

2.1.1 中药通过TLRs/NF- κ B信号通路抑制炎症指标的升高 南丽红等^[38]发现醒鼻温敏凝胶剂6.88、13.76、27.52 mg/kg通过抑制NF- κ B的活化及核易位,减弱粒巨核细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)及CC趋化因子配体-1(CC chemokine ligand-1, CCL-1)对炎性细胞的趋化作用,减轻炎症损伤。田滢等^[39]发现黄芪甲苷12.5、25.0、50.0 mg/kg可靶向调控高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein box1, HMGB1),抑制HMGB1/TLR4/NF- κ B信号通路,从而减少细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)和血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)的表达,改善炎症浸润。Moon等^[40]发现 β -桉叶醇0.2、2.0、20.0 μ mol/L可抑制半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1(cystein-aspartate protease-1, Caspase-1),阻止鼻炎小鼠Caspase-1/NF- κ B的激活,进而抑制TSLP表达,减轻气道炎症反应。雷公藤内酯醇30 mg/kg^[41]和芹菜素50、100、200 mg/kg^[42]分别作用于TLR2和TLR4,阻断髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)依赖性信号通路,阻止NF- κ B抑制蛋白(inhibitor of NF- κ B, I κ B)释放NF- κ B二聚体,干扰NF- κ B的核易位。利用细胞实验进一步验证,TLR4过表达载体(pcDNA-TLR4)转染的人肥大HMC-1细胞可逆转芹菜素^[42]对鼻炎的治疗作用。此外,玉屏风散6~24 g/kg^[43]、雷公藤甲素100 μ g/kg^[44]、雷公藤多苷30 mg/kg^[45]、柚皮素100~200 mg/kg^[46]均可降低鼻炎模型动物鼻黏膜组织中TLR4和NF- κ B的表达,拮抗病理损伤,但尚未对该通路中的其他靶点展开研究。

通常认为,鼻炎的发病与Th1/Th2免疫失衡密切相关,豆蔻95%醇提物200 mg/kg^[47]、丹参酮2~50 mg/kg^[48]、儿茶素75~300 mg/kg^[49]、18 β -甘草次酸钠20~40 mg/kg^[50]、迷迭香酸20 mg/kg^[51]通过降低动物或细胞NF- κ B基因的转录与表达,减少白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、IL-5、IL-13等Th2相关细胞因子的释放,发挥抗炎作用。此外,新近研究证明,Th17/调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)失衡对鼻炎的发生同样发挥重要作用^[52-53]。IL-6和STAT3的缺失影响维甲酸相关核孤儿受体- γ t(retinoid-related orphan receptor- γ t, ROR- γ t)对Th17细胞分化的驱动作用,抑制Th17反应^[54-55]。黑胡椒70%醇提物50、100、200 mg/kg^[56]和儿茶素50、100、200 mg/kg^[57]可抑制NF- κ B核易位,减少IL-6生成,进而降低STAT3及ROR- γ t的活化水平,影响IL-17、IL-22等Th17相关细胞因子的表达。综上,中药可对抗TLRs/NF- κ B信号通路关键蛋白的表达,抑制炎症因子及生化指标的升高,提示抑制TLRs/NF- κ B信号激活是治疗鼻炎的思路。

2.1.2 中药通过TLRs/NF- κ B信号通路抑制鼻分泌物的生成 鼻分泌物增多是鼻炎患者的重要体征之一,刘成等^[58]发现抑制黏蛋白(mucoprotein, MUC)和水通道蛋白(aquaporins, AQP)的高表达可减少腺体分泌。杯状细胞分泌的MUC为气道黏液的组成成分,以MUC5AC和MUC5B为主^[59]。黄连解毒汤5、10、20 g/kg^[12]通过TLR4/NF- κ B信号通路,抑制钙激活氯通道3(mouse calcium-activated chloride channel 3, mCLCA3)和MUC5AC的表达;麻黄细辛附子汤2.1 mL/kg^[60]通过调节NF- κ B和蛋白激酶A通路间的竞争,调控MUC5AC、MUC5B,降低分泌物的黏稠度。AQPs是一组介导水跨膜转运的膜蛋白,广泛分布于鼻黏膜上皮细胞^[61]。补气通窍方57.55 g/kg^[62]、鼻敏方11.3~22.6 g/kg^[63]、18 β -甘草次酸钠20~40 mg/kg^[64]均可通过调控NF- κ B信号通路,调节AQP5的平衡,减少鼻分泌物生成。由此可见,通过NF- κ B信号通路抑制鼻炎腺体高分泌状态,调节水液平衡,是一个新的治疗途径。

2.2 MAPK通路

MAPK信号通路通过细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)及p38 MAPK等3个亚型发挥动态调控特点^[65]。张雅琪等^[66]发现MAPK与NF- κ B、磷脂酰肌醇3-激酶

(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路存在协同效应; Lei 等^[67]发现鼻炎的慢性炎症反应与 MAPK 信号通路存在显著富集关系, 证明 MAPK 信号通路与鼻炎的发病密切相关。环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 及 DNA 甲基转移酶 (DNA methyltransferases, DNMTs) 均为炎症反应关键酶。桔梗元参汤 3、6、9 g/kg^[68]可调节 p38 MAPK 信号通路, 抑制 COX-2, 减少 MUC 的分泌。醒鼻凝胶 100 μ L/只^[69]可调节 ERK 信号通路, 抑制 DNMTs, 逆转 γ 干扰素高甲基化状态。此外, 中药可干扰 MAPK 信号通路中相关亚型关键蛋白的磷酸化, 影响免疫进程。苍耳子散合过敏煎 0.81 g/kg^[70]可抑制抑制 SD 大鼠体内 JNK 磷酸化, 降低 c-Jun 转录活性; 凉血止嚏汤 13.28 g/kg^[71]抑制 SD 大鼠体内 ERK 和 p38 的磷酸化; 青蒿素 1、10、100 mg/kg^[72]抑制 Balb/c 小鼠体内 ERK 的磷酸化, 诱导 Treg 细胞生成; 熊果酸 45、90 mg/只^[73]能够抑制 Balb/c 小鼠体内 ERK 和 MAPK 的磷酸化; 香叶醇 40、80、160 μ mol/L^[74]可抑制 HMC-1 细胞中 p38 的磷酸化, 阻止肥大细胞脱颗粒; 姜黄素 0.3~10.0 μ mol/L^[75]抑制 HMC-1 细胞中 ERK、JNK 和 p38 的磷酸化, 抑制 I κ B 蛋白的降解与 NF- κ B 的核易位; 款冬酮 1~500 μ mol/L^[76]抑制大鼠嗜碱性细胞白血病 RBL-2H3 细胞中 NF- κ B p65、ERK1/2、p38 和 Akt 的磷酸化。以上中药发挥抗炎活性均通过阻止 MAPK 信号通路相关亚型关键蛋白的磷酸化实现。综上, 调节 MAPK 信号通路对中药干预治疗鼻炎具有重要意义。

2.3 JAK/STAT 信号通路

JAK/STAT 信号通路由 JAK、酪氨酸激酶相关受体及 STATs 3 部分构成。JAK 家族包括 JAK1~3 和 TYK2; STATs 家族包括 STAT1~4、STAT5a/5b 和 STAT6^[77]。JAK 刺激活化并募集 STAT, 形成具有活性的二聚体, 移至细胞核, 广泛参与炎症反应^[77]。彭炜等^[78]发现, 鼻炎发生后, JAK/STAT 信号通路被激活, 表明 JAK/STAT 信号通路与鼻炎的发病存在关联。中药对 JAK/STAT 信号通路的调控作用集中于纠正 Th1/Th2 细胞失衡及缓解炎症损伤。任孟月等^[79]发现川芎茶调散 2.5、5.0、10.0 mg/kg 通过上调 STAT1, 抑制 STAT6, 实现调节 T 盒家族转录因子表达蛋白 (T-box family transcription factor expression protein, T-bet) 与 GATA 结合蛋白-3 (GATA-binding protein-3, GATA-3) 的转录, 进而平衡

Th1/Th2 细胞免疫应答的治疗作用。HMC-1 细胞是一种常见的致敏细胞模型, 可在一定程度上模拟人肥大细胞的多项生物功能, 被广泛用于抗过敏实验中。辛芩颗粒 0.25、0.50、1.00 μ mol/L^[80]可上调 HMC-1 细胞中 JAK/STAT/细胞因子信号抑制物 (suppressor of cytokine signaling, SOCS) 途径的负反馈调控因子 SOCS 蛋白, 增强该通路的负反馈调节, 抑制肥大细胞超敏反应。醒鼻温敏凝胶剂 12.5、25.0、50.0 μ g/mL^[81]和黄芩苷 50、200 mg/kg^[82]通过抑制 JAK2 的激活及 STAT5 的磷酸化, 减少炎症因子生成。黄芪甲苷 40 mg/kg^[83]可选择性降低内源性活性氧的表达, 抑制 JAK2、STAT6 信号分子活化, 缓解氧化应激损伤。综上, JAK/STAT 信号通路是中药干预治疗鼻炎的一个重要途径, 但目前相关报道鲜少, 可能是未来相关研究的重要切入点。

2.4 TSLP/OX40L 信号通路

OX40L 可刺激 OX40, 激活 T 细胞, 启动胞内多种活化信号, 促进滤泡辅助性 T 细胞的分化成熟^[84]。研究表明, TSLP 作为炎症反应启动因子, 通过激活树突状细胞成熟分化, 经由 TSLP/OX40 途径, 触发和维持 Th2 型细胞炎症反应^[85]。IL-9 是 Th2 细胞因子之一, Zhao 等^[86]证实 IL-9 中和抗体对鼻炎小鼠模型的治疗效果与 TSLP/OX40/OX40L 通路有关, 表明 TSLP/OX40L 信号通路、Th2 型炎症反应与鼻炎之间存在一定的关联。中药复方辛夷滴鼻液 0.04 g 生药/鼻孔^[87]、玉屏风散 4.52 g/kg^[88]、黄芪多糖 400 mg/kg^[28]、麻黄碱 10 mg/kg^[89]和橙皮苷 100 mg/kg^[90]均可降低 TSLP 或 OX40L 水平, 抑制 Th2 细胞反应, 缓解鼻炎炎性反应。其中, 复方辛夷滴鼻液^[87]和橙皮苷^[90]可纠正转录因子 T-bet 及 GATA-3 的失衡, 恢复 Th1/Th2 平衡。麻黄碱^[89]降低鼻黏膜组织 COX-2 的表达, 减轻炎症损伤。因此, 抑制 TSLP/OX40L 信号通路对中药干预治疗鼻炎具有重要作用。

2.5 其他信号通路

除上述通路外, IL-33/生长刺激表达基因 2 蛋白 (growth stimulating expression gene 2, ST2) 信号通路、PI3K/Akt 信号通路、磷酸腺苷活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated kinase, AMPK) 通路、Notch 信号通路也与鼻炎的发生发展相关。IL-33 及其特异性受体 ST2 与 II 型变态反应性疾病关系密切^[91]。小青龙汤 5、10、20 g/kg^[92]和黄芪苷 50、100 mg/kg^[93]均可下调 IL-33、ST2 的表达, 抑

制该通路。其中,小青龙汤^[92]通过减少 IL-1 受体辅助蛋白(IL-1R-associated protein, IL-1RAP)的募集,阻断 IL-1RAP 与 ST2L 的结合,抑制胞内级联信号反应,减少炎症细胞的激活。PI3K/Akt 信号通路是参与炎症反应的关键通路。石斛水提物 20、40、80 mg/kg^[94]提高叉头蛋白 O1 (forkhead box protein O1, FoxO1)、FoxP3 的表达,降低缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)的激活,促进 Treg 细胞的分化,抑制炎症反应,其疗效机制与抑制该通路的激活相关。RBL-2H3 细胞是一种表面具有高亲和力的 IgE 受体的 Wistar 大鼠肥大细胞,常被用来模拟人体肥大细胞的脱颗粒反应^[95]。黄连碱 10、20、30 $\mu\text{mol/L}$ ^[96]通过抑制 PI3K/Akt 通路,阻止 DNP-IgE/HSA 诱导的 RBL-2H3 细胞脱颗粒,降低炎症介质水平。AMPK 通路是调节细胞能量代谢的重要通路之一,调控细胞自噬与细胞凋亡。疏风解毒胶囊 0.045、0.180 g/kg^[97]降低小鼠嗅上皮组织中 p-AMPK 水平,增加 p-mTOR 水平,恢复自噬通

量。人鼻黏膜上皮 HNEpCs 细胞具有多种细胞的特性,可模拟人鼻上皮黏膜的屏障作用。三七总皂苷 2、4 $\mu\text{mol/L}$ ^[98]作为 AMPK 的激动剂,可抑制 HNEpCs 细胞中活性氧的生成及线粒体动力相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, Drp1) 介导的线粒体裂变和损伤。此外,疏风解毒胶囊^[97]和三七总皂苷^[98]均可通过抑制该通路,抑制 NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 和 NLRP1 等炎性小体的活化,发挥免疫防御作用。Notch 信号通路通过抑制 Treg 细胞分化及 FoxP3 的表达来促进鼻炎发展。橘皮素 50 mg/kg^[99]特异性抑制 Notch1 及其配体齿状蛋白 1 (Jagged1) 的表达,促进 FoxP3/Treg 细胞分化,抑制鼻炎进程。目前对中药调控以上信号通路的研究鲜少,未来可对其深入探讨,为中药治疗鼻炎寻找新的靶点。

中药复方、单味药、活性成分治疗鼻炎的作用机制见图 1。

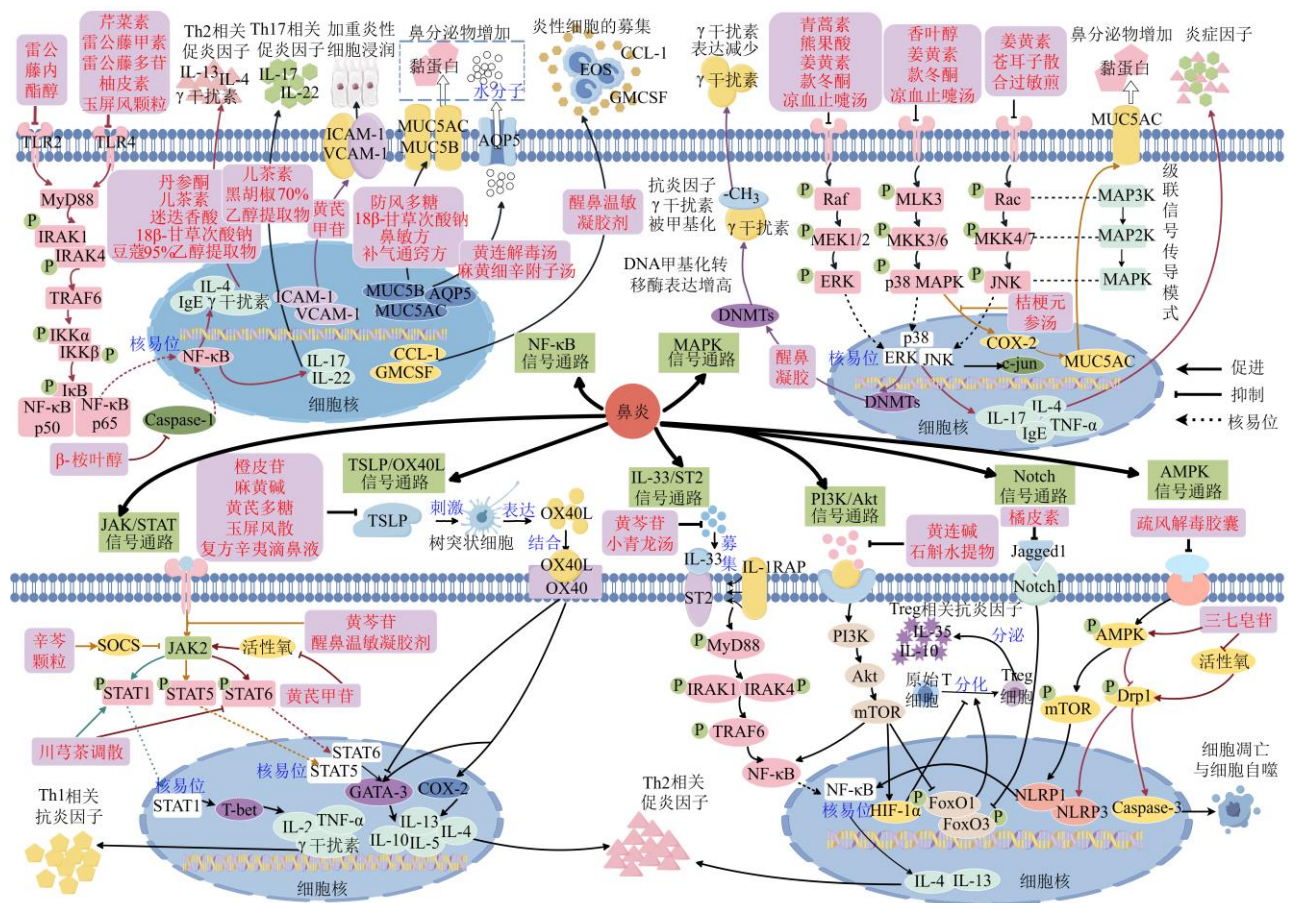


图 1 中药复方、单味药活性成分通过干预信号通路治疗鼻炎的作用机制

Fig. 1 Mechanism of actions of TCM formula, single active ingredients in treatment of allergic rhinitis by interfering with signaling pathways

3 结语与展望

鼻炎作为日常生活中的常见病与高发病,是临床研究的热点之一。现有的化学药治疗手段虽能快速缓解鼻部症状,但具有不良反应多,不可逆转等缺点。因此,寻找一种不良反应小、伤害性低的治疗方法迫在眉睫。中药干预治疗鼻炎历史悠久,疗效显著,具有独特的临床优势。目前,国内外针对鼻炎展开的实验研究以动物模型的建立及治疗机制的探索为主。笔者综述相关报道发现,国内外关于鼻炎动物模型的研究已取得丰硕成果,造模手段丰富多样,模型动物均表现出良好的鼻炎症状。常见的动物模型以OVA、TDI为致敏药剂,因TDI对人体具有毒性,近年来的实验中应用较少^[100]。OVA致敏模型日渐成为主流选择,国内外众多研究者在此模型基础上开展了大量基于分子-信号水平探讨中药治疗鼻炎的实验研究。通过综述近年来相关研究结果可知,鼻炎的发生与多条信号通路相关,以NF- κ B信号通路、MAPK通路、JAK/STAT信号通路、TSLP/OX40L等信号通路为主。中药复方、中药单味药和中药活性成分均通过靶向调控信号通路,调节效应因子的表达进而抑制炎症反应、减少鼻分泌物生成,药效学分子机制明确。

现有的研究已充分展示中药治疗鼻炎的独特潜力,却也存在一些亟待解决的问题:(1)对信号通路的研究不够完整和具体。目前研究大多聚焦对单一特异性靶点或某一信号通路效应的探讨,忽略了中药具有“多靶点、多通路”的优势。未来的研究有必要从交叉信号通路出发,阐明中药对鼻炎复杂信号网络的整体调控机制。(2)目前的研究以中药活性成分为主,中药复方相对不足。中医临床多采用复方而非活性成分,活性成分并不能完全阐释中医药的科学内涵。未来可增加对中药复方的研究,或深入挖掘活性成分,层层递进,阐明中药单味药或复方治疗鼻炎的物质基础。(3)临床研究证据不足。目前的研究尚停留在动物及细胞实验阶段,缺乏临床试验。未来可大规模展开相关临床试验,促进科研成果向临床的转化。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Zhang Y, Zhang L. Increasing prevalence of allergic rhinitis in China [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2019, 11(2): 156-169.
[2] 王学艳, 祁海, 张罗. 从全球变应性鼻炎流行趋势看加

强变应性鼻炎防治的中国行动 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 57(4): 373-378.

- [3] Zhang Y, Lan F, Zhang L. Advances and highlights in allergic rhinitis [J]. *Allergy*, 2021, 76(11): 3383-3389.
[4] 田勇泉主审, 孙虹, 张罗主编, 等. 耳鼻咽喉头颈外科学 [M]. 第9版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 206-207.
[5] 中国医师协会儿科医师分会儿童耳鼻咽喉专业委员会. 儿童过敏性鼻炎诊疗: 临床实践指南 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2019, 34(3): 169-175.
[6] 倪钰莹, 范淑月, 高婧, 等. 基于网络药理学和实验验证的麻黄细辛附子汤治疗变应性鼻炎的作用机制探讨 [J]. *药物评价研究*, 2023, 46(3): 510-523.
[7] 董晓宜, 王红丽, 韩涛, 等. 基于网络药理学和分子对接探究苍耳子散治疗过敏性鼻炎的作用机制 [J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(1): 58-64.
[8] 杨懿, 吴威, 李楠, 等. 应用经典名方治疗变应性鼻炎的方药统计及用药规律分析 [J]. *药物评价研究*, 2021, 44(9): 1998-2006.
[9] 吴瑞, 李秀敏, 苗明三. 基于文献挖掘的过敏性鼻炎动物模型特点分析 [J]. *中药药理与临床*, 2020, 36(4): 204-207.
[10] 古丽白热木·玉素因, 唐成方, 穆合塔尔·阿卜杜热合木, 等. 卵白蛋白对变应性鼻炎小鼠模型的影响 [J]. *食品安全质量检测学报*, 2020, 11(12): 3789-3794.
[11] 杜启雪, 王仁忠. 鼻敏康合剂对变应性鼻炎大鼠 IgE、AQP5 表达的影响 [J]. *中成药*, 2023, 45(5): 1658-1661.
[12] 刘书芹, 李桂华, 赵娜, 等. 黄连解毒汤对变应性鼻炎大鼠 TLR4/NF- κ B 信号通路及黏膜杯状细胞的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(1): 140-145.
[13] Ko M T, Huang S C, Kang H Y. Establishment and characterization of an experimental mouse model of allergic rhinitis [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2015, 272(5): 1149-1155.
[14] Wang Y, Zhou Y, Zhu Y, et al. The comparison of intraperitoneal injection and nasal-only delivery allergic rhinitis model challenged with different allergen concentration [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2019, 33(2): 145-152.
[15] 赵宇, C A v H, 吴港生, 等. 卵白蛋白经鼻致敏建立变应性鼻炎动物模型 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2005, 40(3): 18-22.
[16] 陈燕, 姚婕, 何志怡, 等. 虾原肌球蛋白诱导小鼠变应性鼻炎模型的建立 [J]. *扬州大学学报: 农业与生命科学版*, 2019, 40(5): 56-60.
[17] Kitano M, Fukuoka S, Adachi N, et al. Shoseiryuto ameliorated TDI-induced allergic rhinitis by suppressing IL-33 release from nasal epithelial cells [J].

- Pharmaceutics*, 2022, 14(10): 2083.
- [18] Tanaka K, Okamoto Y, Nagaya Y, *et al.* A nasal allergy model developed in the guinea pig by intranasal application of 2,4-toluene diisocyanate [J]. *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 1988, 85(4): 392-397.
- [19] 赵秀杰, 董震, 杨占泉, 等. 鼻超敏反应实验模型的建立 [J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 1993, 28(1): 17-18.
- [20] Johnson V J, Yucesoy B, Reynolds J S, *et al.* Inhalation of toluene diisocyanate vapor induces allergic rhinitis in mice [J]. *J Immunol*, 2007, 179(3): 1864-1871.
- [21] 赵长青, 陶正德, 肖健云, 等. 用二异氰酸甲苯酯滴鼻建立常年性变应性鼻炎模型的光镜及电镜观察 [J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 1997, 3(3): 44-47.
- [22] 张世平, 程靖, 何步东, 等. 慢性变应性鼻炎的新型动物模型研制 [J]. 广东医学, 2002, 23(3): 246-247.
- [23] 徐孝平, 徐剑钦, 陈民利, 等. 兔变应性鼻炎模型的建立及其鼻黏膜组织学观察 [J]. 实验动物与比较医学, 2006, 26(2): 80-82.
- [24] 张丽, 杜经纬, 王丽洪, 等. 甲苯-2,4-二异氰酸酯经鼻致敏建立羊变应性鼻炎模型 [J]. 中国实验动物学报, 2009, 17(2): 111-114.
- [25] 钟森杰, 李静, 李琳, 等. 病证结合动物模型研究思路述评 [J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(8): 141-144.
- [26] 潘利叶, 马重阳, 刘敏, 等. 变应性鼻炎肾阳虚复合豚鼠模型筛选与评价 [J]. 世界中医药, 2016, 11(12): 2741-2746.
- [27] 陈宇, 张国庆, 曾屹生, 等. 玉屏风散对肺气虚型变应性鼻炎转录因子 T-bet/GATA-3 表达的影响 [J]. 福建中医药, 2021, 52(3): 27-29.
- [28] 许江涛, 张丽娟, 霍宇航, 等. 黄芪多糖对肺气虚型变应性鼻炎大鼠 *TSLP*、*OX40L* mRNA 表达的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(9): 1747-1752.
- [29] 吴拥军, 严道南, 王宇, 等. 益气温阳方对脾气虚变应性鼻炎大鼠模型的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2014, 25(11): 2602-2604.
- [30] 黄唯, 冯小聪, 周世卿, 等. 肺脾气虚证变应性鼻炎大鼠模型的建立及评价 [J]. 时珍国医国药, 2020, 31(6): 1502-1505.
- [31] 屈静, 廉海红, 刘畅, 等. 脾胃湿热与变应性鼻炎模型小鼠相关性的初步研究 [J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2017, 25(2): 81-84.
- [32] 刘宝, 黄翔明, 王丹丹, 等. 变应性鼻炎病证结合模型的构建与评价 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(10): 4952-4956.
- [33] Dutta D, Jana M, Majumder M, *et al.* Selective targeting of the TLR2/MyD88/NF- κ B pathway reduces α -synuclein spreading *in vitro* and *in vivo* [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5382.
- [34] Li L, Acioglu C, Heary R F, *et al.* Role of astroglial Toll-like receptors (TLRs) in central nervous system infections, injury and neurodegenerative diseases [J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 91: 740-755.
- [35] Mitchell J P, Carmody R J. NF- κ B and the transcriptional control of inflammation [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2018, 335: 41-84.
- [36] Xu H Y, Shu H R, Zhu J, *et al.* Inhibition of TLR4 inhibits allergic responses in murine allergic rhinitis by regulating the NF- κ B pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(1): 761-768.
- [37] 张敏, 吴聘, 刘黎星, 等. NF- κ B 在变应性鼻炎发病中的调节作用 [J]. 中国临床解剖学杂志, 2019, 37(4): 421-424.
- [38] 南丽红, 向青, 徐伟, 等. 醒鼻凝胶剂对变应性鼻炎豚鼠核转录因子- κ B 信号通路的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(2): 441-444.
- [39] 田滢, 张飞, 段传新. 黄芪甲苷对过敏性鼻炎小鼠 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路的影响 [J]. 现代免疫学, 2021, 41(1): 50-55.
- [40] Moon P D, Han N R, Lee J S, *et al.* β -Eudesmol inhibits thymic stromal lymphopoietin through blockade of Caspase-1/NF- κ B signal cascade in allergic rhinitis murine model [J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 294: 101-106.
- [41] 杨春治. 雷公藤内酯醇对大鼠变应性鼻炎 TLR2-NF- κ B 信号通路的干预作用 [J]. 山西医科大学学报, 2015, 46(7): 636-640.
- [42] Li H J, Zhang H M, Zhao H. Apigenin attenuates inflammatory response in allergic rhinitis mice by inhibiting the TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway [J]. *Environ Toxicol*, 2023, 38(2): 253-265.
- [43] 林甦, 黄敬之. 玉屏风散对变应性鼻炎模型大鼠 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(12): 48-52.
- [44] 桑飞, 王霞, 郭鑫, 等. 雷公藤甲素通过 TLR4/NF- κ B 通路对过敏性鼻炎模型大鼠的治疗作用及机制研究 [J]. 吉林中医药, 2023, 43(2): 199-204.
- [45] 张敏, 王守安, 刘黎星. 雷公藤多苷干预 TLR-NF- κ B 通路发挥免疫抑制作用 [J]. 中草药, 2014, 45(9): 1288-1292.
- [46] 牛金明, 程莉雅, 吴美美. 柚皮素对过敏性鼻炎模型大鼠鼻黏膜组织 TLR4/NF- κ B/TNF- α 信号通路的影响 [J]. 中国实验诊断学, 2023, 27(4): 483-488.
- [47] Fan Y J, Nguyen T V, Piao C H, *et al.* *Fructus Amomi* extract attenuates nasal inflammation by restoring Th1/Th2 balance and down-regulation of NF- κ B phosphorylation in OVA-induced allergic rhinitis [J]. *Biosci Rep*, 2022, 42(3): BSR20212681.

- [48] 黄铄, 李双, 陈哲, 等. 丹参酮II_A通过调节NF- κ B通路对肥大细胞介导的过敏性鼻炎的影响 [J]. 武汉大学学报: 医学版, 2018, 39(2): 223-227.
- [49] Pan Z F, Zhou Y, Luo X, *et al.* Against NF- κ B/thymic stromal lymphopoietin signaling pathway, catechin alleviates the inflammation in allergic rhinitis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 61: 241-248.
- [50] 李丽, 王有虎, 侯赟, 等. 18 β -甘草次酸钠对变应性鼻炎大鼠鼻黏膜NF- κ B p50及血清IL-4表达的影响 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2020, 41(1): 58-63.
- [51] Zhou L L, Huang Y, Han Z J, *et al.* Effects of rosmarinic acid on the inflammatory response in allergic rhinitis rat models after PM2.5 exposure [J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(4): e24316.
- [52] Huang X K, Chen Y L, Zhang F C, *et al.* Peripheral Th17/Treg cell-mediated immunity imbalance in allergic rhinitis patients [J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2014, 80(2): 152-155.
- [53] 谭倩, 刘志丹, 李晓燕, 等. Th17/Treg细胞失衡在变应性鼻炎中的作用研究进展 [J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(4): 638-642.
- [54] Hall J A, Pokrovskii M, Kroehling L, *et al.* Transcription factor ROR α enforces stability of the Th17 cell effector program by binding to a Rorc cis-regulatory element [J]. *Immunity*, 2022, 55(11): 2027-2043.
- [55] Poholek C H, Raphael I, Wu D W, *et al.* Noncanonical STAT3 activity sustains pathogenic Th17 proliferation and cytokine response to antigen [J]. *J Exp Med*, 2020, 217(10): e20191761.
- [56] Bui T T, Piao C H, Hyeon E, *et al.* The protective role of *Piper nigrum* fruit extract in an ovalbumin-induced allergic rhinitis by targeting of NF κ B p65 and STAT3 signalings [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 1915-1923.
- [57] 李化静, 郝润梅, 戴皓, 等. 儿茶素抑制卵清蛋白诱导的过敏性鼻炎小鼠模型炎症反应的机制研究 [J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2021, 35(4): 1-7.
- [58] 刘成, 卫平存, 胡金旺, 等. 18 β -甘草次酸对变应性鼻炎大鼠鼻黏膜中水通道蛋白5及黏蛋白5AC的影响 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2020, 27(7): 398-403.
- [59] Okuda K, Chen G, Subramani D B, *et al.* Localization of secretory mucins MUC5AC and MUC5B in normal/healthy human airways [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(6): 715-727.
- [60] 刘书宇, 王树鹏. 基于NF- κ B信号通路探讨麻黄细辛附子汤对变应性鼻炎大鼠MUC5AC和MUC5B表达影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(12): 41-43.
- [61] 欧阳昱晖, 范尔钟, 李颖, 等. 水通道蛋白5在过敏性鼻炎黏膜过度表达及其对腺体分泌的影响 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2018, 25(9): 503-506.
- [62] 彭林峰, 桂雄斌, 王明刚, 等. 补气通窍方改善变应性鼻炎大鼠鼻黏膜水平平衡的实验研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(5): 172-175.
- [63] 冯小聪. 鼻敏方通过NF- κ B信号通路对肺脾气虚变应性鼻炎大鼠鼻黏膜AQP5的影响 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
- [64] 符玉水, 符元证, 杨辉, 等. 18 β -甘草次酸钠改善幼鼠变应性鼻炎和鼻黏膜组织病变及对Th1/Th2的平衡机制 [J]. 西部医学, 2021, 33(11): 1596-1601.
- [65] Kciuk M, Gielecińska A, Budzinska A, *et al.* Metastasis and MAPK pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3847.
- [66] 张雅琪, 刘慧敏, 曹淋曼, 等. MAPK、PI3K-Akt、NF- κ B在小鼠过敏性鼻炎中的表达及意义 [J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2022, 36(3): 254-259.
- [67] Lei Y H, Guo P, An J, *et al.* Identification of pathogenic genes and upstream regulators in allergic rhinitis [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2018, 115: 97-103.
- [68] 高健美, 申茹, 徐英辉. 桔梗元参汤对变应性鼻炎小鼠行为学和p38 MAPK/COX-2信号转导通路的影响 [J]. 中药药理与临床, 2014, 30(1): 11-13.
- [69] Ai S, Lin Y Y, Zheng J, *et al.* Xingbi gel ameliorates allergic rhinitis by regulating *IFN- γ* gene promoter methylation in CD4⁺ T cells via the ERK-DNMT pathway [J]. *Front Surg*, 2021, 7: 619053.
- [70] 刘子毅, 任艳青, 王鑫国, 等. 基于JNK信号通路探讨苍耳子散合过敏煎对大鼠变应性鼻炎的治疗机制 [J]. 中药药理与临床, 2020, 36(3): 198-203.
- [71] 邢鑫鑫, 梁嫒, 王海. 基于MAPK信号通路分析中药凉血止血汤在过敏性鼻炎大鼠免疫调控中的作用机制 [J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(12): 2647-2650.
- [72] Li J, Wang B, Luo Y Y, *et al.* Effect of artemisinin and neurectomy of pterygoid canal in ovalbumin-induced allergic rhinitis mouse model [J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2018, 14: 22.
- [73] 房相娟, 关素贞, 刘永刚, 等. 熊果酸通过MAPK/ERK信号通路对变应性鼻炎小鼠炎症反应的影响 [J]. 新中医, 2023, 55(5): 1-6.
- [74] Huang Y, Yang X L, Ni Y H, *et al.* Geraniol suppresses proinflammatory mediators in phorbol 12-myristate 13-acetate with A23187-induced HMC-1 cells [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 2897-2903.
- [75] Zhang N, Li H, Jia J H, *et al.* Anti-inflammatory effect of curcumin on mast cell-mediated allergic responses in ovalbumin-induced allergic rhinitis mouse [J]. *Cell Immunol*, 2015, 298(1/2): 88-95.

- [76] Jin C Y, Ye K, Luan H L, *et al.* Tussilagone inhibits allergic responses in OVA-induced allergic rhinitis guinea pigs and IgE-stimulated RBL-2H3 cells [J]. *Fitoterapia*, 2020, 144: 104496.
- [77] Xin P, Xu X Y, Deng C J, *et al.* The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80: 106210.
- [78] 彭炜, 周明, 赵艾君. JAK/STAT 信号通路在变应性鼻炎大鼠鼻黏膜组织中的表达及意义 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2018, 17(20): 2155-2158.
- [79] 任孟月, 肖颖, 唐铭蔚, 等. 川芎茶调散对变应性鼻炎小鼠的作用及机制研究 [J]. *中成药*, 2022, 44(12): 4014-4018.
- [80] Zhang Q, Xiong Y, Li G B, *et al.* Xinqin exhibits the anti-allergic effect through the JAK2/STAT5 signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 193: 466-473.
- [81] 邱彩霞, 郑健, 艾斯, 等. 基于 JAK-STAT5 信号转导的醒鼻温敏凝胶剂干预变应性鼻炎的机制研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(10): 4672-4676.
- [82] Zhou Y J, Wang H, Sui H H, *et al.* Inhibitory effect of baicalin on allergic response in ovalbumin-induced allergic rhinitis guinea pigs and lipopolysaccharide-stimulated human mast cells [J]. *Inflamm Res*, 2016, 65(8): 603-612.
- [83] 陈旭青, 马华安, 周龙云, 等. 黄芪甲苷对变应性鼻炎模型小鼠改善作用的机制初探 [J]. *中国药房*, 2021, 32(10): 1187-1195.
- [84] Fu Y, Lin Q, Zhang Z R, *et al.* Therapeutic strategies for the costimulatory molecule OX40 in T-cell-mediated immunity [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(3): 414-433.
- [85] Roan F, Obata-Ninomiya K, Ziegler S F. Epithelial cell-derived cytokines: More than just signaling the alarm [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(4): 1441-1451.
- [86] Zhao H, Gu Z W, Wang Y X, *et al.* IL-9 neutralizing antibody suppresses allergic inflammation in ovalbumin-induced allergic rhinitis mouse model [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 935943.
- [87] 吴飞虎, 张方方, 喻琦. 复方辛夷滴鼻液对变应性鼻炎大鼠外周血中 *T-bet* mRNA、*GATA-3* mRNA、*OX40L* mRNA 表达量的影响 [J]. *中医药临床杂志*, 2019, 31(1): 115-119.
- [88] 黄钧伟, 马壮壮, 齐同飞, 等. 玉屏风散对肺气虚型变应性鼻炎豚鼠血清中 TSLP 及相关因子的影响 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2022, 42(6): 906-910.
- [89] 杨玲, 刘杰, 李江平, 等. 麻黄碱介导 TSLP/OX40L 通路调节变应性鼻炎大鼠 Th2 型免疫反应的作用研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(3): 319-323.
- [90] 李伟, 聂琛, 张曙光, 等. 橙皮苷对变应性鼻炎小鼠免疫反应及 TSLP/OX40L/OX40 信号通路的影响 [J]. *免疫学杂志*, 2022, 38(9): 753-760.
- [91] 刘果, 刘锋. IL-33/ST2 信号通路在变应性鼻炎中的研究进展 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020, 34(6): 565-568.
- [92] 张嘉骏, 贺雪成, 刘沁东, 等. 小青龙汤对变应性鼻炎小鼠 IL-33/ST2 信号通路的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(14): 13-19.
- [93] 马志跃, 李彬, 冯勇, 等. 黄芩苷对过敏性鼻炎大鼠免疫因子及 IL-33/ST2 信号通路的影响 [J]. *医学前沿*, 2019, 9(5): 37-39.
- [94] Duan F P, Li Y S, Hu T Y, *et al.* *Dendrobium nobile* protects against ovalbumin-induced allergic rhinitis by regulating intestinal flora and suppressing lung inflammation [J]. *Chin J Nat Med*, 2022, 20(6): 443-457.
- [95] Falcone F H, Wan D, Barwary N, *et al.* RBL cells as models for *in vitro* studies of mast cells and basophils [J]. *Immunol Rev*, 2018, 282(1): 47-57.
- [96] Fu S L, Ni S H, Wang D N, *et al.* Coptisine suppresses mast cell degranulation and ovalbumin-induced allergic rhinitis [J]. *Molecules*, 2018, 23(11): 3039.
- [97] Chen H J, Cheng Y J, Du H M, *et al.* Shufeng Jiedu Capsule ameliorates olfactory dysfunction via the AMPK/mTOR autophagy pathway in a mouse model of allergic rhinitis [J]. *Phytomedicine*, 2022, 107: 154426.
- [98] Zhang Y L, Song Y L, Wang C Y, *et al.* *Panax notoginseng* saponin R₁ attenuates allergic rhinitis through AMPK/Drp1 mediated mitochondrial fission [J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 202: 115106.
- [99] Xu S, Kong Y G, Jiao W E, *et al.* Tangeretin promotes regulatory T cell differentiation by inhibiting Notch1/Jagged1 signaling in allergic rhinitis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 72: 402-412.
- [100] 苗明三, 项丽玲, 苗艳艳. 变应性鼻炎动物模型制备规范 (草案) [J]. *中草药*, 2018, 49(1): 50-57.

[责任编辑 赵慧亮]