

益气活血法调控 IL-33/ST2/IL-1RAP 改善鼻黏膜组织重塑干预变应性鼻炎的机制

王欢¹, 罗红平², 王美雅¹, 刘玉崮¹, 王琛琳³, 廖超³, 梁方琪³, 熊培政^{1,3*}, 田理^{3*}

(1. 成都中医药大学临床医学院, 成都 610037; 2. 重庆市奉节县人民医院, 重庆 404600;

3. 成都中医药大学附属医院, 成都 610037)

[摘要] 目的: 基于益气活血法探讨芪丹益肺通窍颗粒(QDYF)通过白细胞介素-33(IL-33)/生长刺激表达基因2蛋白(ST2)/白细胞介素1受体辅助蛋白(IL-1RAP)信号通路改善鼻黏膜组织重塑治疗变应性鼻炎(AR)的机制。方法: 首先, 基于前期网络药理学结果对QDYF治疗AR潜在机制进行预测, 筛选关键通路、成分及靶点, 利用AutoDock、PyMOL 2.5.5软件进行分子对接。随后, 卵清蛋白(OVA)诱导AR大鼠模型进行体内实验验证。将48只大鼠分为6组: 空白组, 模型组, 芪丹益肺通窍颗粒低(QDYF-L, 4.04 g·kg⁻¹)、中(QDYF-M, 8.08 g·kg⁻¹)、高(QDYF-H, 16.16 g·kg⁻¹)剂量组和氯雷他定(0.9 mg·kg⁻¹)组, 连续干预14 d后观察大鼠症状进行行为学评分, 苏木素-伊红(HE)染色观察鼻黏膜形态学变化, 马松(Masson)染色观察鼻黏膜组织胶原纤维沉积并计算胶原容积分数(CVF), 免疫荧光(IF)检测鼻黏膜E-钙黏蛋白(E-cad)表达, 酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测血清辅助性T细胞2(Th2)细胞因子白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-5(IL-5)、白细胞介素-13(IL-13)及辅助性T细胞1(Th1)细胞因子白细胞介素-2(IL-2)、干扰素- γ (INF- γ)水平, 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测鼻黏膜转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、IL-33、ST2、IL-1RAP蛋白表达。结果: 网络预测与分子对接提示, IL-33、ST2、IL-1RAP与QDYF的主要活性成分汉黄芩素、7-甲氧基-2-甲基异黄酮、芒柄花素、柚皮素、豆固醇、 β -谷甾醇具有结合能力(结合能 <-4.25 kcal·mol⁻¹)(1 cal=4.184 J)。体内实验结果表明, 与空白组比较, 模型组大鼠行为学评分明显升高($P<0.05$), 鼻黏膜病理损伤加重, 胶原纤维沉积增多, CVF明显升高($P<0.05$); 血清IL-4、IL-5、IL-13及鼻黏膜TGF- β_1 、IL-33、ST2、IL-1RAP蛋白表达水平明显升高($P<0.05$), 而E-cad表达、血清IL-2、INF- γ 水平及INF- γ /IL-4值明显降低($P<0.05$)。与模型组比较, QDYF各剂量组及氯雷他定组大鼠行为学评分明显降低($P<0.05$), 鼻黏膜病理损伤改善, 胶原纤维沉积减少, CVF明显降低($P<0.05$), 明显上调E-cad表达($P<0.05$); QDYF-H组及氯雷他定组大鼠血清INF- γ 及INF- γ /IL-4明显升高($P<0.05$), 血清IL-4、IL-5、IL-13水平及鼻黏膜TGF- β_1 、IL-33、ST2、IL-1RAP蛋白表达水平明显降低($P<0.05$); QDYF-H组大鼠血清IL-2水平明显升高($P<0.05$); QDYF-M组大鼠鼻黏膜TGF- β_1 、IL-33、IL-1RAP蛋白表达明显降低($P<0.05$); QDYF-L组大鼠鼻黏膜ST2蛋白表达明显降低($P<0.05$)。结论: QDYF可能通过IL-33/ST2/IL-1RAP信号通路, 调节Th1/Th2平衡, 改善鼻黏膜组织重塑, 缓解AR。

[关键词] 益气活血法; 变应性鼻炎; 白细胞介素-33(IL-33)/生长刺激表达基因2蛋白(ST2)/白细胞介素1受体辅助蛋白(IL-1RAP)信号通路; 辅助性T细胞(Th)1/Th2平衡; 鼻黏膜组织重塑

[中图分类号] R277;R285;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)14-0298-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20260735

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20260414.1513.004>

[网络出版日期] 2026-04-15 10:36:26 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



Mechanism of Yiqi Huoxue Therapy Regulating IL-33/ST2/IL-1RAP to Improve Nasal Mucosal Tissue Remodeling and Intervene in Allergic Rhinitis

WANG Huan¹, LUO Hongping², WANG Meiyu¹, LIU Yuyin¹, WANG Chenlin³, LIAO Chao³,
LIANG Fangqi³, XIONG Peizheng^{1,3*}, TIAN Li^{3*}

[收稿日期] 2026-01-06

[基金项目] 国家自然科学基金项目(52102340);川派中医耳鼻喉咽喉源流与发展的系统挖掘与传承推广研究项目(2022CP2479)

[第一作者] 王欢, 在读博士, 从事中医药防治变态反应性疾病的基础研究, E-mail: 932376394@qq.com

[通信作者] * 熊培政, 博士, 副教授, 从事中医药防治耳鼻喉咽喉疾病研究, E-mail: xiongpeizheng@cdutcm.edu.cn;

* 田理, 主任医师, 博士生导师, 从事中医药防治变态反应性疾病研究, E-mail: ctcmdan@stu.cdutcm.edu.cn

(1. *Clinical Medical College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Chengdu 610037, China*; 2. *People's Hospital of Fengjie, Chongqing 404600, China*;
3. *Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610037, China*)

[Abstract] Objective: To explore the mechanism by which Qidan Yifei Tongqiao granules (QDYF) alleviate nasal mucosal remodeling in allergic rhinitis (AR) via the interleukin-33 (IL-33)/growth stimulation expressed gene 2 (ST2)/interleukin-1 receptor accessory protein (IL-1RAP) signaling pathway from the perspective of Qi-replenishing and blood-activating therapy. **Methods:** First, according to the previous network pharmacology results, this study predicted the potential mechanisms of QDYF in treating AR by screening key pathways, components, and targets. Molecular docking was performed via AutoDock and PyMOL 2.5.5. Subsequently, a rat model of ovalbumin (OVA)-induced AR was used for validation through *in vivo* experiments. Forty-eight rats were assigned into 6 groups: Control, model, low-dose QDYF (QDYF-L, 4.04 g·kg⁻¹), medium-dose QDYF (QDYF-M, 8.08 g·kg⁻¹), high-dose QDYF (QDYF-H, 16.16 g·kg⁻¹), and loratadine (0.9 mg·kg⁻¹). After 14 days of intervention, behavioral scores of the rats were observed. The morphological changes of nasal mucosa tissue were observed by hematoxylin-eosin (HE) staining. Masson staining was used to observe collagen fiber deposition in the nasal mucosal tissue and to calculate the collagen volume fraction (CVF). The expression of E-cadherin (E-cad) in the nasal mucosa tissue was detected by immunofluorescence. The serum levels of helper T cell 2 (Th2) cytokines interleukin-4 (IL-4), interleukin-5 (IL-5), and interleukin-13 (IL-13) as well as helper T cell 1 (Th1) cytokines interleukin-2 (IL-2) and interferon- γ (INF- γ) were quantified by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The protein levels of transforming growth factor-beta 1 (TGF- β_1), IL-33, ST2, and IL-1RAP in the nasal mucosa tissue were determined by Western blot. **Results:** IL-33, ST2, and IL-1RAP had strong binding ability with the main active ingredients—wogonin, 7-methoxy-2-methylisoflavone, formononetin, naringenin, stigmaterol, and beta-sitosterol of QDYF, with the binding energy < -4.25 kcal·mol⁻¹ (1 cal \approx 4.184 J). The results of *in vivo* experiments showed that compared with the control group, the model group exhibited increased behavioral scores ($P<0.05$), aggravated pathological damage of nasal mucosa, increased collagen fiber deposition and CVF ($P<0.05$), elevated serum levels of IL-4, IL-5, and IL-13, up-regulated protein levels of TGF- β_1 , IL-33, ST2, and IL-1RAP in the nasal mucosa ($P<0.05$), down-regulated expression of E-cad, and declined serum levels of IL-2, INF- γ , and INF- γ /IL-4 ratio ($P<0.05$). Compared with the model group, the QDYF groups and loratadine group showed reduced behavioral scores ($P<0.05$), alleviated pathological damage of nasal mucosa, reduced collagen fiber deposition and CVF ($P<0.05$), and up-regulated E-cad expression ($P<0.05$). Compared with the model group, the QDYF-H group and the loratadine group showed raised levels of INF- γ and INF- γ /IL-4 ratio ($P<0.05$), declined serum levels of IL-4, IL-5, and IL-13, and down-regulated protein levels of TGF- β_1 , IL-33, ST2, and IL-1RAP in the nasal mucosa ($P<0.05$). In addition, the QDYF-H group exhibited an elevated serum IL-2 level ($P<0.05$). The QDYF-M group showed down-regulated protein levels of TGF- β_1 , IL-33 and IL-1RAP in the nasal mucosa ($P<0.05$). The QDYF-L group demonstrated a down-regulated protein level of ST2 in the nasal mucosa ($P<0.05$). **Conclusion:** QDYF may regulate the Th1/Th2 balance through the IL-33/ST2/IL-1RAP signaling pathway, thereby ameliorating nasal mucosal tissue remodeling and alleviating AR.

[Keywords] Qi-replenishing and blood-activating therapy; allergic rhinitis; interleukin-33 (IL-33)/growth stimulation expressed gene 2 (ST2)/interleukin-1 receptor accessory protein (IL-1RAP) signaling pathway; helper T cell (Th)1/Th2 balance; nasal mucosal remodeling

变应性鼻炎(AR)是临床常见的过敏性疾病,以鼻塞、流清涕、鼻痒和喷嚏为典型症状^[1-2],是哮喘、结膜炎等其他过敏性疾病的主要危险因素之一。长期反复发作易出现焦虑、抑郁等负面情绪^[3-4]。近年来,AR的患病率呈上升趋势,全球5%~50%的患者深受其扰^[5]。目前认为,AR的主要发病机制之一是辅助性T细胞(Th)1/Th2免疫失衡,以Th2免疫反应为主^[6-7],其介导的慢性炎症过程可导致鼻黏膜组织重塑^[8]。组织重塑是指局部组织结构发生持续性重建和异常修复,是包括AR在内的多种气道疾病的重要病理基础。研究表明,长期反复变应原刺激会引起鼻黏膜组织重塑^[9],出现鼻黏膜上皮屏障破坏、胶原纤维沉积、炎性细胞聚集等病理改变。因

此,调节Th1/Th2免疫平衡,改善鼻黏膜组织重塑,在AR治疗中具有广泛前景。芪丹益肺通窍颗粒(QDYF)是由经方玉屏风散加减化裁而来,长期用于气虚血瘀型AR患者的治疗,其组成制备方法及应用获得国家发明专利授权(专利号ZL201910087552.3)。前期临床随机对照研究表明,QDYF可改善AR患者鼻痒、喷嚏、鼻塞和流清涕症状,同时缓解焦虑抑郁情绪,提高睡眠质量^[10]。在中重度AR儿童中,QDYF干预2周总有效率达76.66%,在改善鼻塞、流涕方面明显优于盐酸西替利嗪滴剂组^[11]。提示其在AR治疗中具有较好的临床应用前景。此外,既往基础研究亦证实QDYF能明显改善AR鼻部过敏症状,减轻炎症反应^[12-14],改

善鼻黏膜最轻持续性炎症状态^[11]。然而, QDYF 治疗 AR 的进一步机制尚不明晰。课题组前期已通过整合网络药理学对 QDYF 治疗 AR 的潜在机制进行预测^[11], 发现细胞因子-细胞因子受体相互作用通路在 AR 免疫调节中具有重要作用, 其中白细胞介素-33(IL-33)和生长刺激表达基因 2 蛋白(ST2)是该通路中明确的配体-受体对, 白细胞介素 1 受体辅助蛋白(IL-1RAP)是 ST2 的辅助蛋白(增强出版附加材料)。既往研究提示中药可通过 IL-33/ST2 信号通路发挥治疗 AR 的作用^[15-17]。本研究基于 IL-33/ST2/IL-1RAP 信号通路探讨 QDYF 对 AR 大鼠鼻黏膜组织重塑的改善作用, 以期能为 QDYF 治疗 AR 的临床应用提供实验依据和机制支持。

1 材料

1.1 动物 本研究使用 48 只 SPF 级 SD 大鼠, 雌雄各半, 体质量(200±20) g。由四川省中医药科学院提供, 合格证号 SCXK(川)2018-19。大鼠饲养于 12 h/12 h 光照/暗光交替的屏障系统, 温度控制在 20~24 °C, 鼠笼及实验室相对湿度 65%。大鼠自行进食饮水, 实验期间定期更换垫料。

1.2 伦理 实验方案已通过成都中医药大学附属医院实验动物伦理委员会批准(伦理审查批准号 2022-DL010)。

1.3 药物 QDYF 为成都中医药大学附属医院临床制剂(专利号 ZL201910087552.3), 由成都中医药大学附属医院药剂科提供, 质量符合 2020 年版《中华人民共和国药典》标准。包括黄芪(甘肃定西) 30 g、白术(安徽亳州) 15 g、防风(内蒙古赤峰) 10 g、牡丹皮(安徽亳州) 15 g、川芎(四川彭州) 10 g、柴胡(山西运城) 10 g、黄芩(山西运城) 10 g、荆芥(四川自贡) 15 g、白芷(安徽亳州) 10 g、诃子(云南普洱) 10 g、甘草(甘肃定西) 6 g, 煎煮后浓缩烘干制成配方颗粒, 每剂分成 9 袋, 每袋 10 g。加入生理盐水 111 mL 稀释, 含生药 1.27 g·mL⁻¹, 现配现用。氯雷他定片(拜耳医药保健有限公司启东分公司, 规格 10 mg/片, 国药准字 H10970410), 研磨成粉末后溶解于生理盐水中, 得到混悬液。

1.4 试剂 苏木素、伊红 Y 染液(美国 Sigma 公司, 货号分别为 H9627、E4009); 马松(Masson)三色染色试剂盒(上海吉至生化科技有限公司, 货号 AG1340, 批号 A2733AD13); E-钙黏蛋白(E-cad)兔源多克隆抗体、ST2 兔源多克隆抗体、转化生长因子-β₁(TGF-β₁)兔源单克隆抗体(武汉三鹰生物技术有限公司, 货号分别为 20874-1-AP、11920-1-AP、

81746-2-RR); γ 干扰素(IFN-γ)、白细胞介素(IL)-4、IL-13、IL-5、IL-2 检测试剂盒(上海科兴商贸有限公司, 货号分别为 F3074-A、F3067-A、F2961-A、F2970-A、F3068-A); IL-33 兔源多克隆抗体(英国 Abcam 公司, 货号 ab187060); IL-1RAP 兔源多克隆抗体、内参 β-肌动蛋白(β-actin)鼠源多克隆抗体(武汉爱博泰克生物科技有限公司, 货号分别为 A22286、AC026); 聚氰基丙烯酸正丁酯(BCA)蛋白浓度测定试剂盒、免疫沉淀(IP)细胞裂解液(上海碧云天生物技术有限公司, 货号分别为 P0009、P0013); 卵清蛋白(OVA, 大连美仑生物技术有限公司, 货号 MB1815); 氢氧化铝[Al(OH)₃], 天津福晨化学试剂有限公司, 货号 20221009)。

1.5 仪器 RM2235 型石蜡切片机、DM500 型光学显微镜、DM1000 型徕卡显微镜成像系统(德国 Leica 公司); KD-98-II A 型恒温水浴锅(天津市泰斯特仪器有限公司); RT-6100 型酶标仪(深圳雷杜生命科学股份有限公司); TG16W 型微量高速离心机(长沙湘智离心机仪器有限公司); TGL16M 型台式高速冷冻离心机(上海卢湘仪离心机仪器有限公司); JY98-III N 型组织破碎仪(EasyWell 公司); JY-SCZ4+ 型垂直电泳槽(北京君意东方电泳设备有限公司); KZ-III-F 型低温高速组织研磨仪(武汉赛维尔生物科技有限公司); 5200 Multi 型荧光图像分析系统(上海天能科技有限公司)。

2 方法

2.1 网络预测与分子对接 基于前期 QDYF 治疗 AR 的网络药理学结果, 选取 QDYF-活性成分-靶点网络中 Degree 值排名前 10 的活性成分, 使用公共化学数据库(PubChem, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)获取其 3D 结构, 并使用 Open Babel 软件将其转换为 mol2 格式。此外, 通过 Cytoscape 3.7.2 软件中的 cytoHubba 插件筛选出蛋白-蛋白相互作用(PPI)中 Degree 值排名前 5 的靶点, 并加入了 IL-33、ST2 及 IL-1RAP。使用蛋白质数据银行(PDB, <https://www.rcsb.org/>)下载靶点的 3D 结构, 并使用 PyMOL 2.5.5 完成受体预处理(除水及去原配体等)。使用 AutoDock 进行分子对接, 添加极性氢, 计算电荷, 调整网格框大小, 最后计算结合能并以 PDBQT 格式输出。结合能表示配体与受体结合的能力, 结合能值越小, 结合活性越强。结合能 < -4.25 kcal·mol⁻¹ (1 cal≈4.184 J) 表明配体与受体有结合活性; 结合能 < -5.0 kcal·mol⁻¹ 表明配体与受体结合活性较好; 结合能 < -7.0 kcal·mol⁻¹ 表示配体与

受体结合活性强^[18-19]。最后,将结合能最小的10对导入PyMOL 2.5.5进行可视化构图。

2.2 AR动物模型建立、分组及给药 48只SD大鼠适应性饲养1周,随机分为以下6组:空白组,模型组,芪丹益肺通窍颗粒低(QDYF-L)、中(QDYF-M)、高(QDYF-H)剂量组和氯雷他定组,每组8只,雌雄各4只。采用OVA致敏激发法建立AR大鼠模型^[20]。具体如下:①基础致敏,腹腔注射含0.3 mg OVA+30 mg Al(OH)₃的生理盐水1 mL,隔日1次,连续7次;②强化致敏,第15~21天,经鼻滴注2%OVA 50 μL,每日1次,进行鼻腔局部激发。末次滴鼻激发30 min后,观察各组大鼠5 min内流鼻涕、打喷嚏和抓鼻次数,叠加各项行为学评分。见表1,评分>5分即表示造模成功^[21];③维持致敏,第22~35天,继续上述剂量OVA滴鼻,隔日1次,连续7次。

根据人与大鼠体表面积换算:大鼠等效剂量($\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)=成人剂量($\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) $\times 70\text{ kg}\times 0.018/0.2\text{ kg}$,为QDYF-M组剂量,QDYF-H组和QDYF-L组分别为大鼠等效剂量的2倍和0.5倍^[22-23]。按成人体质量70 kg计算,人用临床剂量约为 $1.28\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。QDYF-L、QDYF-M和QDYF-H组分别予以 4.04 、 8.08 、 $16.16\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 灌胃,氯雷他定组予以氯雷他定 $0.9\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 灌胃给药,空白组和模型组分别予以等体积生理盐水灌胃。每日1次,连续14 d。实验结束后观察大鼠鼻部症状并进行行为学评分,具体评分标准见表1^[21]。

表1 AR大鼠模型行为学评分标准

Table 1 Behavioral scoring criteria for AR rat model

评分	喷嚏/次	抓鼻/个	流涕
0	0	0	无
1	1~3	1~2	流涕至前鼻孔
2	4~10	反复抓鼻	流涕超出前鼻孔
3	≥11	剧烈抓鼻不止	流涕满面

2.3 行为学评分 末次给药30 min后,观察大鼠5 min内打喷嚏、抓鼻和流鼻涕程度。根据表1进行叠加进行行为学评分。

2.4 苏木素-伊红(HE)染色 观察鼻黏膜病理改变 取大鼠鼻黏膜组织,置于4%多聚甲醛溶液中固定48 h,经脱水、石蜡包埋,制成石蜡切片。切片经二甲苯脱蜡、梯度乙醇水化后,进行HE染色。经梯度乙醇脱水和二甲苯透明后,中性树胶封片。使用光学显微镜观察各组大鼠鼻黏膜病理组织学变化。

2.5 Masson染色 观察鼻黏膜组织胶原纤维沉积情

况 将上述石蜡切片经二甲苯脱蜡、梯度乙醇水化后,进行Masson三色染色。经梯度乙醇脱水和二甲苯透明后,中性树胶封片。使用光学显微镜观察各组大鼠鼻黏膜组织胶原纤维分布情况,Image J软件计算胶原容积分数(CVF)。

2.6 免疫荧光法检测鼻黏膜组织中E-cad表达 将上述石蜡切片经二甲苯脱蜡、封闭液封闭30 min,加E-cad一抗稀释浓度为1:200,于4℃湿盒内避光孵育过夜,用三羟甲基氨基甲烷缓冲盐洗涤液(TBST)冲洗后加入荧光二抗,避光孵育1 h, TBST洗涤后用DAPI复染细胞核,封片。使用荧光显微镜观察并拍照,Image J软件计算荧光强度。

2.7 酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测血清细胞因子水平 取大鼠腹主动脉血,室温静置30 min, $3\ 500\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10 min(离心半径10 cm,下同),取上清液。根据ELISA试剂盒检测AR大鼠血清中IL-4、IL-5、IL-13、IL-2及IFN- γ 含量。

2.8 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测鼻黏膜TGF- β_1 及IL-33/ST2/IL-1RAP信号通路蛋白表达 取大鼠鼻黏膜组织,裂解, $4\text{ }^\circ\text{C}$ 、 $12\ 000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心15 min,收集上清液并使用BCA试剂盒测定总蛋白浓度。蛋白变性后,进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离并转移至PVDF膜上。用5%脱脂奶粉封闭1 h;加入TGF- β_1 (1:2 000)、ST2(1:1 000)、IL-33(1:1 000)、IL-1RAP(1:2 000)一抗,于4℃下孵育过夜, TBST洗膜3次,每次5 min;加入相应二抗(1:5 000),避光孵育2 h, TBST洗膜3次,每次10 min。用ECL发光液显色,孵育2 min,拍照。Image J软件分析各条带灰度值,以 β -actin为内参(1:50 000),计算各目标蛋白灰度值表达水平。

2.9 统计学分析 采用SPSS 26.0及Graphpad 9软件进行统计学分析。数据符合正态分布,结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示。两组间比较采用t检验,多组间比较采用单因素方差分析。不符合正态分布采用非参数Kruskal-Wallis H检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 网络预测与分子对接结果 基于前期QDYF治疗AR的网络药理学结果,选取QDYF-活性成分-靶点网络中Degree值排名前10的活性成分,分别是槲皮素(Quercetin)、山柰酚(Kaempferol)、木犀草素(Luteolin)、汉黄芩素(Wogonin)、7-O-甲基异木果醇(7-O-methylisomucronulatol)、 β -谷甾醇(Beta-

sitosterol)、7-甲氧基-2-甲基异黄酮(7-methoxy-2-methyl isoflavone)、柚皮素(Naringenin)、豆固醇(Stigmasterol)、芒柄花素(Formononetin);通过Cytoscape 3.7.2软件中的cytoHubba插件筛选出核心靶点TNF、IL-6、IL-1 β 、蛋白激酶B1(Akt1)、前列腺素内过氧化物合酶2(PTGS2),并加入IL-33、ST2及IL-1RAP。将活性成分与核心靶点进行分子对接,结果显示结合能 $<-4.25\text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 的有41组,结合能 $<-5.0\text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 的有25组,结合能 $<-7.0\text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 的有3组。IL-33与豆固醇有结合活性;ST2与 β -谷甾醇、豆固醇、7-甲氧基-2-甲基异黄酮、芒柄花素结合活性较好,与柚皮素、汉黄芩素有结合活性;IL-1RAP与 β -谷甾醇、7-甲氧基-2-甲基异黄酮、豆固醇结合活性较好,与柚皮素、芒柄花素有结合活性。具体结果见增强出版附加材料。使用PyMOL 2.5.5对最低结合能排名前10组进行可视化分析。见增强出版附加材料。

3.2 QDYF对AR大鼠行为学评分的影响 与空白组比较,模型组大鼠行为学评分均明显升高($P<0.05$);与模型组比较,QDYF各剂量组及氯雷他

定组大鼠行为学评分明显降低($P<0.05$),见表2。

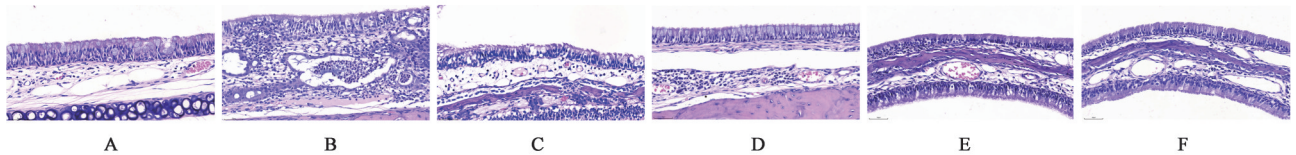
表2 QDYF对AR大鼠行为学评分的影响($\bar{x}\pm s, n=8$)

Table 2 Effect of QDYF on behavioral scores of AR rats ($\bar{x}\pm s, n=8$) 分

组别	剂量/ $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	造模前	造模后	干预后
空白组		1.88 \pm 0.64	1.63 \pm 0.52	1.13 \pm 0.83
模型组		1.63 \pm 0.52	7.13 \pm 0.83 ¹⁾	6.88 \pm 0.83 ¹⁾
QDYF-L组	4.04	1.75 \pm 0.71	7.13 \pm 1.13 ¹⁾	3.75 \pm 0.71 ²⁾
QDYF-M组	8.08	2.13 \pm 0.64	6.88 \pm 1.13 ¹⁾	3.63 \pm 0.74 ²⁾
QDYF-H组	16.16	1.88 \pm 0.83	6.88 \pm 0.83 ¹⁾	2.63 \pm 0.52 ²⁾
氯雷他定组	0.000 9	2.25 \pm 0.46	7.38 \pm 0.92 ¹⁾	2.25 \pm 0.46 ²⁾

注:与空白组比较¹⁾ $P<0.05$;与模型组干预后比较²⁾ $P<0.05$ (表3-表7同)

3.3 QDYF对AR大鼠鼻黏膜组织病理损伤的影响 HE染色结果显示,空白组大鼠鼻黏膜上皮细胞及纤毛排列整齐,组织形态正常;模型组大鼠鼻黏膜组织结构紊乱,纤毛脱落排列紊乱,炎症细胞浸润增多,固有层水肿,基底膜明显增厚;QDYF各剂量组及氯雷他定组上皮细胞及纤毛排列整齐,炎症细胞浸润减少,见图1。



注:A.空白组;B.模型组;C.氯雷他定组;D.QDYF-L组;E.QDYF-M组;F.QDYF-H组(图2-图5同)

图1 QDYF对AR大鼠鼻黏膜组织病理学变化的影响(HE, $\times 400$)

Fig. 1 Effect of QDYF on pathological changes of nasal mucosa in AR rats (HE, $\times 400$)

3.4 QDYF对AR大鼠鼻黏膜组织纤维化的影响 Masson染色结果显示,空白组大鼠鼻黏膜组织中含有少量胶原纤维沉积,模型组大鼠鼻黏膜组织中胶原纤维广泛沉积;与模型组比较,QDYF各剂量组及

氯雷他定组胶原纤维沉积均减少。见图2。与空白组比较,模型组CVF明显升高($P<0.05$);与模型组比较,QDYF各剂量组及氯雷他定组CVF明显降低($P<0.05$)。见表3。

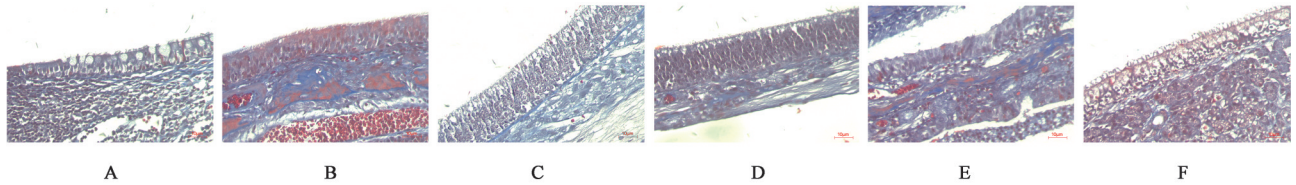


图2 QDYF对AR大鼠鼻黏膜组织纤维化的影响(Masson, $\times 400$)

Fig. 2 Effect of QDYF on nasal mucosal fibrosis in AR rats (Masson, $\times 400$)

3.5 QDYF对AR大鼠鼻黏膜组织E-cad表达的影响 IF结果表明,与空白组比较,模型组大鼠鼻黏膜组织中E-cad表达明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);与模型组比较,QDYF各剂量组及氯雷他定组E-cad表达明显增加,差异有统计学意义($P<$

0.05),见表4及图3。

3.6 QDYF对AR大鼠鼻黏膜组织TGF- β_1 蛋白表达的影响 Western blot结果显示,与空白组比较,模型组大鼠鼻黏膜组织中TGF- β_1 蛋白表达水平明显升高($P<0.05$);与模型组比较,QDYF-M组、QDYF-H组

表 3 QDYF 对 AR 大鼠鼻黏膜组织 CVF 的影响 ($\bar{x}\pm s, n=5$)

Table 3 Effect of QDYF on CVF of nasal mucosal tissue in AR rats ($\bar{x}\pm s, n=5$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	CVF/%
空白组		24.70±4.58
模型组		78.24±5.51 ¹⁾
QDYF-L 组	4.04	47.45±8.06 ²⁾
QDYF-M 组	8.08	53.77±9.91 ²⁾
QDYF-H 组	16.16	25.56±3.77 ²⁾
氯雷他定组	0.000 9	22.07±0.43 ²⁾

表 4 QDYF 对 AR 大鼠鼻黏膜组织 E-cad 表达的影响 ($\bar{x}\pm s, n=5$)

Table 4 Effect of QDYF on E-cad expression in nasal mucosa of AR rats ($\bar{x}\pm s, n=5$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	E-cad/平均荧光强度
空白组		1.43±0.13
模型组		0.58±0.10 ¹⁾
QDYF-L 组	4.04	0.87±0.12 ²⁾
QDYF-M 组	8.08	1.03±0.11 ²⁾
QDYF-H 组	16.16	1.16±0.07 ²⁾
氯雷他定组	0.000 9	1.20±0.08 ²⁾

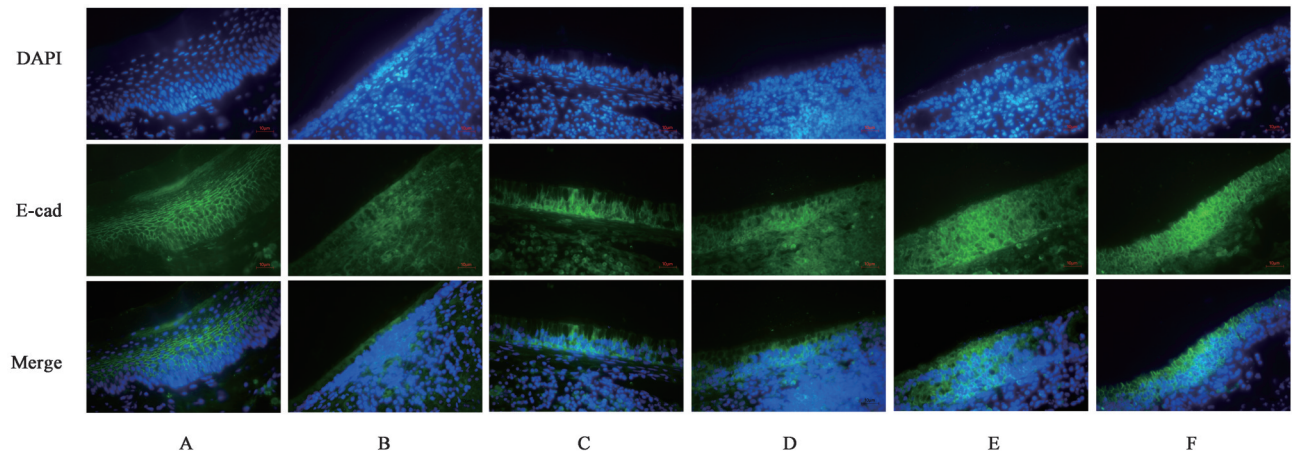


图 3 QDYF 对 AR 大鼠鼻黏膜组织 E-cad 表达的影响 (免疫荧光, ×400)

Fig. 3 Effect of QDYF on E-cad expression in nasal mucosal tissue of AR rats (IF, ×400)

及氯雷他定组大鼠 TGF-β₁ 蛋白表达明显降低 ($P < 0.05$), 见表 5、图 4。

表 5 QDYF 对 AR 大鼠鼻黏膜组织 TGF-β₁ 蛋白表达的影响 ($\bar{x}\pm s, n=4$)

Table 5 Effect of QDYF on expression of TGF-β₁ proteins in nasal mucosa of AR rats ($\bar{x}\pm s, n=4$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	TGF-β ₁ /β-actin
空白组		1.14±0.04
模型组		1.60±0.06 ¹⁾
QDYF-L 组	4.04	1.50±0.02
QDYF-M 组	8.08	1.41±0.02 ²⁾
QDYF-H 组	16.16	1.39±0.09 ²⁾
氯雷他定组	0.000 9	1.24±0.04 ²⁾

3.7 QDYF 对 AR 大鼠血清中 Th1、Th2 细胞因子水平的影响 ELISA 结果显示, 与空白组比较, 模型组大鼠血清中 Th2 细胞因子 (IL-4、IL-5、IL-13) 水平明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), Th1 细胞因子 (IL-2、IFN-γ) 及 IFN-γ/IL-4 明显降低 ($P < 0.05$); 与模型组比较, QDYF-H 组及氯雷他定组 IL-4、IL-5 及 IL-13 水平明显降低, 差异有统计学意义 ($P <$

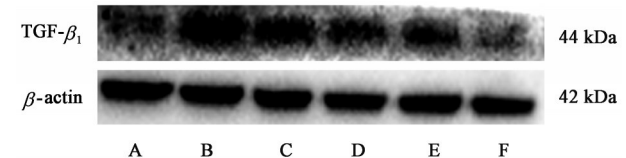


图 4 AR 大鼠鼻黏膜组织 TGF-β₁ 蛋白表达电泳

Fig. 4 Electrophoresis of TGF-β₁ protein expression in nasal mucosa of AR rats

0.05), IFN-γ 及 IFN-γ/IL-4 明显升高 ($P < 0.05$); QDYF-H 组 IL-2 水平明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 6。

3.8 QDYF 对 AR 大鼠鼻黏膜 IL-33/ST2/IL-1RAP 信号通路蛋白表达的影响 Western blot 结果显示, 与空白组比较, 模型组大鼠鼻黏膜中 IL-33、ST2 及 IL-1RAP 蛋白表达均明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与模型组比较, QDYF-H 组及氯雷他定组大鼠 IL-33、ST2 及 IL-1RAP 蛋白表达明显降低 ($P < 0.05$), QDYF-M 组大鼠 IL-33 及 IL-1RAP 蛋白表达明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), QDYF-L 组大鼠 ST2 蛋白表达明显降低 ($P < 0.05$)。见图 5、表 7。

表6 QDYF对AR大鼠血清Th1、Th2细胞因子水平的影响 ($\bar{x}\pm s, n=5$)

Table 6 Effect of QDYF on serum Th1 and Th2 cytokine levels in AR rats ($\bar{x}\pm s, n=5$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	IL-2/ng·L ⁻¹	IFN-γ/ng·L ⁻¹	IL-4/ng·L ⁻¹	IL-5/ng·L ⁻¹	IL-13/ng·L ⁻¹	IFN-γ/IL-4
空白组		1 013.0±136.0	1 501.0±178.8	59.69±11.78	45.71±9.18	13.99±5.43	25.47±2.27
模型组		586.4±159.9 ¹⁾	916.9±266.0 ¹⁾	93.45±7.34 ¹⁾	69.02±7.93 ¹⁾	30.99±4.01 ¹⁾	9.95±3.32 ¹⁾
QDYF-L组	4.04	708.2±172.4	1 155.0±202.8	85.82±7.96	62.81±6.12	23.14±4.33	13.54±2.58
QDYF-M组	8.08	850.3±144.4	1 210.0±188.1	78.66±13.76	55.13±10.10	22.49±6.91	15.83±3.94
QDYF-H组	16.16	901.5±131.7 ²⁾	1 394.0±243.6 ²⁾	60.03±10.10 ²⁾	51.38±10.26 ²⁾	19.48±5.53 ²⁾	23.75±5.90 ²⁾
氯雷他定组	0.000 9	863.0±125.0	1 463.0±316.2 ²⁾	66.11±10.71 ²⁾	47.99±8.60 ²⁾	15.29±5.39 ²⁾	22.43±5.15 ²⁾

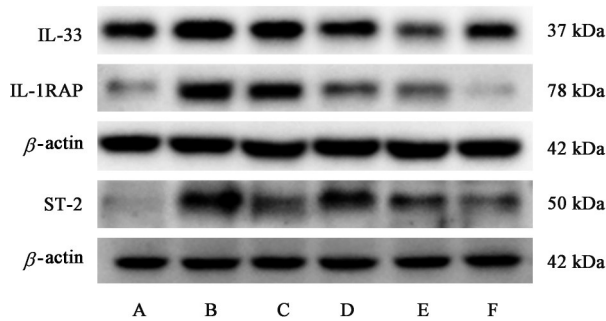


图5 AR大鼠鼻黏膜组织IL-33、ST2和IL-1RAP蛋白表达电泳

Fig. 5 Electrophoresis of IL-33, ST2 and IL-1RAP protein expression in nasal mucosa of AR rats

表7 QDYF对AR大鼠鼻黏膜IL-33/ST2/IL-1RAP信号通路蛋白表达的影响 ($\bar{x}\pm s, n=4$)

Table 7 Effect of QDYF on expression of IL-33/ST2/IL-1RAP signaling pathway proteins in nasal mucosa of AR rats ($\bar{x}\pm s, n=4$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	IL-33/ β-actin	ST2/ β-actin	IL-1RAP/ β-actin
空白组		0.65±0.06	0.62±0.29	0.33±0.03
模型组		1.07±0.11 ¹⁾	2.08±0.23 ¹⁾	0.94±0.04 ¹⁾
QDYF-L组	4.04	0.93±0.05	1.31±0.34 ²⁾	0.87±0.09
QDYF-M组	8.08	0.83±0.06 ²⁾	1.59±0.12	0.52±0.04 ²⁾
QDYF-H组	16.16	0.68±0.11 ²⁾	1.08±0.16 ²⁾	0.46±0.02 ²⁾
氯雷他定组	0.000 9	0.78±0.05 ²⁾	0.93±0.09 ²⁾	0.41±0.05 ²⁾

4 讨论

AR属中医“鼻鼽”范畴,与肺、脾二脏关系密切。中医认为,肺开窍于鼻,外合皮毛,固护卫表以抵御外邪;肺气虚则卫表不固,外邪乘虚而入,上犯鼻窍。脾为后天之本,气血生化之源;脾气虚则气血化生不足,不能濡养于鼻。《素问·玉机真脏论》曰:“脾为孤脏,其不及,则令人九窍不通”,鼻属九窍之一,乃清阳游行交会之所,脾气虚则清阳之气不能上达鼻窍。五行之中,脾为肺之母,脾虚常累及肺脏,导致肺脾两虚。课题组长期临证发现AR患者除肺脾气虚外,常伴有鼻甲肥大、舌下脉络紫粗等血瘀表现。前期研究亦显示AR大鼠血小板活

化因子(PAF)及血浆/全血黏度明显升高^[24-25],提示气虚血瘀可能是AR的重要病机。清代叶天士在《叶氏医案存真》提到:“久发,频发之恙,必伤及络,络乃聚血之所,久病必瘀闭”。“瘀”乃久病进展的产物,故凡病日久反复者,考虑用活血化瘀之法。“久病必瘀”视角下,课题组考虑鼻为多气多血之官,既是肺系之气升降出入之门户,又为营血循行之枢纽。外邪侵袭鼻窍,鼻之气血搏结,壅滞于鼻络,导致窍络瘀阻;且AR反复发作,久病入络,痼病必瘀,窍络阻塞更甚。据此,课题组认为“肺脾气虚,窍络瘀阻(气虚血瘀)”是AR反复发作的核心病机,提出“益肺健脾,活血通窍(益气活血)”法,并研制出QDYF。该方以黄芪、白术为君药,发挥益肺健脾之功效;川芎、牡丹皮为臣药,能够行气活血;佐以荆芥、防风祛风解表、抵御外邪,白芷通鼻窍,柴胡、黄芩清热,诃子敛肺,防宣散过度;炙甘草调和诸药。诸药合用,发挥益肺健脾,活血通窍,祛风清热之功效。针对“气虚血瘀”AR病机,同时解决“痰”“热”等兼杂病理因素。

目前AR公认的发病机制为Th1/Th2免疫失衡。过敏原接触鼻黏膜上皮后,诱导鼻黏膜上皮细胞释放警报素IL-33。IL-33是一种核细胞因子,主要表达于上皮细胞的细胞核内,当细胞受到损伤或刺激时可迅速释放至胞外,作为“警报信号”启动免疫反应^[26-27]。ST2是IL-33的特异性受体,在Th2细胞、2型固有淋巴细胞(ILC2)、肥大细胞等多种免疫细胞中高度表达^[28]。IL-33与ST2结合后进一步募集IL-1RAP形成异二聚体复合物^[29],激活下游炎症信号通路,促进炎性细胞活化及脱颗粒,并诱导Th2型细胞因子释放,从而导致Th1/Th2免疫失衡^[28]。IFN-γ和IL-4分别是Th1和Th2细胞的代表性细胞因子,其比值常被作为评价Th1/Th2免疫平衡的重要指标^[30-31]。已有研究表明,AR患者鼻黏膜中IL-33和ST2表达明显升高^[32],提示IL-33/ST2信号

通路可能是AR的潜在治疗靶点。本研究基于课题组前期网络药理学结果,进一步探讨了IL-33/ST2/IL-1RAP信号通路在QDYF治疗AR的潜在作用机制。研究结果显示,QDYF能够降低IL-33、ST2、IL-1RAP蛋白表达水平,上调Th1细胞因子IL-2、IFN- γ 水平及IFN- γ /IL-4,降低Th2细胞因子IL-4、IL-5、IL-13水平。同时,分子对接结果显示IL-33、ST2、IL-1RAP与QDYF的主要活性成分汉黄芩素、7-甲氧基-2-甲基异黄酮、芒柄花素、柚皮素、豆固醇、 β -谷甾醇具有结合能力。基于上述研究结果,提示QDYF可能通过IL-33/ST2/IL-1RAP信号通路调节Th1/Th2免疫平衡,从而发挥治疗AR的作用。QDYF通过IL-33/ST2/IL-1RAP信号通路改善鼻黏膜组织重塑治疗AR机制图见增强出版附加材料。

近年来,组织重塑在过敏性气道疾病中的作用逐渐受到关注。AR和哮喘分别累及上、下气道,属“同一气道,同一疾病”^[33]。下气道重塑是哮喘的明确特征,支气管上皮细胞衍生的警报素IL-33和IL-33/ST2信号通路参与哮喘下气道重塑^[34-35]。然而,AR上气道鼻黏膜是否发生组织重塑,目前尚存在争议。部分临床研究显示,AR患者鼻黏膜胶原沉积增加及纤维化相关蛋白表达升高等组织重塑结构改变^[9,36]。动物实验亦证实,AR模型鼻黏膜可出现上皮下纤维化、黏膜下腺体肥大等上气道重塑病理改变,且发现AR上下气道具有相似的组织学特征^[37-39]。然而,也有学者观点不同,EIFAN等^[40]发现细胞外基质沉积及胶原标志物等重塑指标在AR患者中变化不一致,提示组织重塑并非持续性AR的特征。本研究结果显示,QDYF可明显改善AR大鼠鼻黏膜结构和形态,减轻病理损伤,减少炎症细胞浸润及胶原纤维沉积,上调E-cad蛋白表达,降低TGF- β_1 蛋白表达。这些结果表明AR鼻腔黏膜中存在组织重塑,且QDYF能够改善AR大鼠鼻黏膜组织重塑。本研究结果为“AR鼻黏膜组织重塑”这一结论提供了实验室证据。

然而,本研究存在一定的局限性。首先,本研究虽然通过网络预测及分子对接提示QDYF活性成分可能与IL-33/ST2/IL-1RAP信号通路相关靶点结合,但未进一步通过基因敲除或过表达等功能学实验加以验证,机制阐释仍有待深入。其次,课题组虽结合AR患者临床体征及AR大鼠PAF、血浆/全血粘度提出“肺脾气虚,窍络瘀阻(气虚血瘀)”的AR病机,但本研究尚未通过血液流变学及血管通透性等血瘀相关指标加以验证。此外,本研究样本

量相对有限,且干预后观察周期较短,难以充分反映QDYF对鼻黏膜组织重塑这一慢性过程的长期干预效果。未来研究可适当扩大样本量,延长观察周期,并结合IL-33/ST2/IL-1RAP信号通路敲除动物模型,以更全面地阐明QDYF改善AR鼻黏膜组织重塑的作用机制。

综上所述,基于益气活血法的QDYF能够明显缓解AR大鼠鼻部过敏症状,调节Th1/Th2细胞因子水平,改善鼻黏膜病理及纤维化,促进鼻黏膜E-cad表达。其作用机制可能通过调控IL-33/ST2/IL-1RAP信号通路,调节Th1/Th2平衡,从而改善AR大鼠鼻黏膜组织重塑,达到治疗AR的目的。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] BOUSQUET J, ANTO J M, BACHERT C, et al. Allergic rhinitis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1):95.
- [2] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022年,修订版)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 57(2):106-129.
Department of Rhinology, Editorial Board of the Chinese Journal of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Department of Rhinology, Otolaryngology Head and Neck surgery. Chinese Medical Association Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of allergic rhinitis (2022, revised) [J]. Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2022, 57(2): 106-129.
- [3] RODRIGUES J, PINTO J V, ALEXANDRE P L, et al. Allergic rhinitis seasonality, severity, and disease control influence anxiety and depression[J]. Laryngoscope, 2023, 133(6):1321-1327.
- [4] RODRIGUES J, FRANCO-PEGO F, SOUSA-PINTO B, et al. Anxiety and depression risk in patients with allergic rhinitis: A systematic review and Meta-analysis [J]. Rhinology, 2021, 59(4):360-373.
- [5] WISE S K, DAMASK C, ROLAND L T, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis-2023 [C]. Int Forum Allergy Rh, 2023, 13(4): 293-859.
- [6] SCADDING G K, SCADDING G W. Innate and adaptive immunity: ILC2 and Th2 cells in upper and lower airway allergic diseases[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2021, 9(5):1851-1857.
- [7] LIU G, LIU F. Bach2: A key regulator in Th2-related immune cells and Th2 immune response[J]. J Immunol Res, 2022, 2022(1):2814510.
- [8] OGULUR I, MITAMURA Y, YAZICI D, et al. Type 2 immunity in allergic diseases[J]. Cell Mol Immunol, 2025, 22

- (3):211-242.
- [9] LI J, LI Y. Autophagy is involved in allergic rhinitis by inducing airway remodeling[J]. *Int Forum Allergy Rh*, 2019, 9(11):1346-1351.
- [10] 易欣,刘慧霞,田理. 芪丹益肺通窍颗粒治疗气虚血瘀型鼻鼈及其伴随睡眠障碍、焦虑抑郁情绪的临床疗效及机制初探[J]. *成都中医药大学学报*, 2026, 49(2):54-63.
- YI X, LIU H X, TIAN L. A preliminary exploration of clinical efficacy and mechanism of Qidan Yifei Tongqiao granules in the treatment of allergic rhinitis of Qi deficiency and blood stasis type and its accompanying sleep disorders, anxiety and depressive emotions[J]. *J Chengdu Univ Tradit Chin Med*, 2026, 49(2):54-63.
- [11] 刘慧霞. 益肺健脾法治疗儿童变应性鼻炎脾肺气虚证的临床疗效及经NMU-ILC2通路治疗AR小鼠的机制研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2024.
- LIU H X. Clinical efficacy of the method of benefiting the lung and strengthening the spleen in treating lung and spleen qi deficiency in allergic rhinitis in children and the mechanism of treatment of AR mice via the NMU-ILC2 pathway [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2024.
- [12] 袁强华,呼梅,李东棋,等. 基于多指标成分和药效学试验优选芪丹益肺通窍方的提取工艺[J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(4):416-421.
- YUAN Q H, HU M, LI D Q, et al. Optimization of extraction process of Qidan Yifei Tongqiao recipe based on multiindex component and pharmacodynamic testing [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2022, 42(4):416-421.
- [13] 刘慧霞,刘莉,李东棋,等. 芪丹益肺通窍颗粒对变应性鼻炎大鼠血清IL-4、IFN- γ 的影响[J]. *中医眼耳鼻喉杂志*, 2020, 10(4):181-184, 93.
- LIU H X, LIU L, LI D Q, et al. Effect of Qidan Yifei Tongqiao granule on serum IL-4, IFN- γ of allergic rhinitis rats [J]. *J Chin Ophthalmol Otorhinolaryngol*, 2020, 10(4):181-184, 93.
- [14] 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.
- LI D Q, LIU H X, TIAN L. Effect of Qidan Yifei oral liquid on liver and kidney function in allergic rhinitis rats[J]. *Asia-Pacific Tradit Med*, 2021, 17(3):66-68.
- [15] ZHANG J J, HE X C, ZHOU M, et al. Xiao-qing-long-tang ameliorates OVA-induced allergic rhinitis by inhibiting ILC2s through the IL-33/ST2 and JAK/STAT pathways [J]. *Phytomedicine*, 2023, 119:155012.
- [16] 孙蒙,王仁忠,张晓晶,等. 鼻敏康合剂对变应性鼻炎MPI小鼠IL-33/ST2信号通路的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2025, doi:21.1128.r.20250717.1007.024.
- SUN M, WANG R Z, ZHANG X J, et al. Effect of Biminkang mixture on IL-33/ST2 signaling pathway in MPI mice with allergic rhinitis [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2025, doi:21.1128.r.20250717.1007.024.
- [17] 李峰,杨武,金鹏,等. 基于IL-33/ST2通路探讨芍药苷对变应性鼻炎大鼠免疫平衡的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(12):3034-3038.
- LI F, YANG W, JIN P, et al. Effects of paeoniflorin on immune balance in rats with allergic rhinitis based on IL-33/ST2 pathway[J]. *Chin J Gerontol*, 2024, 44(12):3034-3038.
- [18] ZHA X, JI R, LI Y, et al. Network pharmacology, molecular docking, and molecular dynamics simulation analysis reveal the molecular mechanism of halociline against gastric cancer [J]. *Mol Diversity*, 2025, 29(5):4693-4703.
- [19] ZHANG S, YANG Y, ZHANG R, et al. The potential mechanism of *Alpiniae oxyphyllae* fructus against hyperuricemia: An integration of network pharmacology, molecular docking, molecular dynamics simulation, and *in vitro* experiments[J]. *Nutrients*, 2024, 17(1):71.
- [20] 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.
- MIAO M S, XIANG L L, MIAO Y Y. Specification for preparation of allergic rhinitis animal model (draft)[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2018, 49(1):50-57.
- [21] 李佳锋,徐佳俊,高翔,等. 变应性鼻炎大鼠动物模型的建立及评价[J]. *四川解剖学杂志*, 2016, 24(1):4-6, 11.
- LI J F, XU J J, GAO X, et al. The establishment and evaluation of rat model with allergic rhinitis [J]. *Sichuan J Anat*, 2016, 24(1):4-6, 11.
- [22] CHENG L, LIU C, WU Y, et al. Liangying Qingqi decoction prevented radiation induced oropharyngeal mucositis through focal adhesion signalling pathway[J]. *Mate Technol*, 2025, 40(1):2515424.
- [23] 季媛媛,朱红,安静娟,等. 小青龙汤调节SIRT1/SLC7A11信号通路干预变应性鼻炎大鼠铁死亡的机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2026, 32(1):113-119.
- JI Y Y, ZHU H, AN J J, et al. Mechanism of Xiao Qinglongtang regulating SIRT1/SLC7A11 signaling pathway in intervention of iron death in allergic rhinitis rats[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2026, 32(1):113-119.
- [24] 黄翔明. 基于miRNA-21调控基因探讨益气活血外治法改善气虚血瘀证变应性鼻炎模型鼠的作用机制及量效关系[D]. 成都:成都中医药大学, 2019.
- HUANG X M. Study on the mechanism and dose-effect relationship of Yiqi Huoxue external therapy to improve allergic rhinitis model of Qi deficiency and blood stasis syndrome based on miRNA-21 regulatory gene [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2019.
- [25] 慕德宏,刘慧霞,李东棋,等. 克敏芪丹鼻喷剂对气虚血瘀证变应性鼻炎大鼠血清IL-4、PAF的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(24):2981-2985.
- MU D H, LIU H X, LI D Q, et al. Effect of Kemin Qidan nasal spray on serum IL-4 and PAF in rats with Qi deficiency and blood stasis syndrome allergic rhinitis [J]. *Chin J*

- Immunol, 2020, 36(24):2981-2985.
- [26] CAYROL C, GIRARD J P. Interleukin-33 (IL-33): A critical review of its biology and the mechanisms involved in its release as a potent extracellular cytokine[J]. Cytokine, 2022, 156:155891.
- [27] JAMALI M C, MOHAMED A A H, JAMAL A, et al. Biological mechanisms and therapeutic prospects of interleukin-33 in pathogenesis and treatment of allergic disease[J]. J Inflamm, 2025, 22(1):17.
- [28] LI W, LIU M, CHU M. Strategies targeting IL-33/ST2 axis in the treatment of allergic diseases[J]. Biochem Pharmacol, 2023, 218:115911.
- [29] ZHOU Y, XU Z, LIU Z. Role of IL-33-ST2 pathway in regulating inflammation: Current evidence and future perspectives[J]. J Transl Med, 2023, 21(1):902.
- [30] TAKEMORI Y, SASAYAMA D, TOIDA Y, et al. Possible utilization of salivary IFN- γ /IL-4 ratio as a marker of chronic stress in healthy individuals[J]. Neuropsychopharmacol Rep, 2021, 41(1):65-72.
- [31] ZARNESHAN A, GHOLAMNEJAD M. Moderate aerobic exercise enhances the Th1/Th2 ratio in women with asthma[J]. Tanaffos, 2019, 18(3):230.
- [32] ZHENG R, CHEN Y, SHI J, et al. Combinatorial IL-17RB, ST2, and TSLPR signaling in dendritic cells of patients with allergic rhinitis[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8:207.
- [33] 王小明, 张维溪, 李昌崇. 重视上-下气道慢性炎症性疾病的联合管理[J]. 中国实用儿科杂志, 2022, 37(9):656-659.
WANG X M, ZHANG W X, LI C C. Paying attention to the joint management of chronic inflammatory diseases of upper and lower airways[J]. Chin J Pract Pediatr, 2022, 37(9):656-659.
- [34] VARRICCHI G, FERRI S, PEPYS J, et al. Biologics and airway remodeling in severe asthma[J]. Allergy, 2022, 77(12):3538-3552.
- [35] DORSCHIED D, GAUVREAU G M, GEORAS S N, et al. Airway epithelial cells as drivers of severe asthma pathogenesis[J]. Mucosal Immunol, 2025, 18(3):524-536.
- [36] 文思慧. COX-2通过AMPK/mTOR介导自噬参与组织重塑在变应性鼻炎中的作用[D]. 长沙:中南大学, 2023.
WEN S H. COX-2 is involved in tissue remodeling via AMPK/mTOR-mediated autophagy in allergic rhinitis[D]. Changsha: Central South University, 2023.
- [37] LIM Y S, WON T B, SHIM W S, et al. Induction of airway remodeling of nasal mucosa by repetitive allergen challenge in a murine model of allergic rhinitis[J]. Ann Allerg Asthma Im, 2007, 98(1):22-31.
- [38] CHEN Z Y, ZHOU S H, ZHOU Q F, et al. Inflammation and airway remodeling of the lung in guinea pigs with allergic rhinitis[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(4):3485-3490.
- [39] 白雪峰, 吴正祥, 胡正燊. 18 β -甘草次酸对变应性鼻炎大鼠鼻黏膜重塑的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(14):2103-2106.
BAI X F, WU Z X, HU Z Y. Effect of 18 β -glycyrrhetic acid on nasal mucosal remodeling in rats with allergic rhinitis[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2020, 36(14):2103-2106.
- [40] EIFAN A O, ORBAN N T, JACOBSON M R, et al. Severe persistent allergic rhinitis. Inflammation but no histologic features of structural upper airway remodeling[J]. Am J Resp Crit Care, 2015, 192(12):1431-1439.

[责任编辑 孙丛丛]