

## 鼻康复调控 IL-35/STAT3 抑制嗜酸性粒细胞活化及免疫功能抗变应性鼻炎作用机制

蔡一宁<sup>1</sup>, 吴紫陆<sup>1</sup>, 王俊杰<sup>2</sup>, 李静波<sup>2</sup>, 蔡纪堂<sup>2\*</sup>

(1. 河南中医药大学第二临床医学院, 郑州 450002;

2. 河南省中医院, 郑州 450002)

**[摘要]** **目的:**探究鼻康复调控白细胞介素-35(IL-35)/信号转导及转录激活因子3(STAT3)、抑制嗜酸性粒细胞活化抗变应性鼻炎作用机制研究。**方法:**100例患者随机分为对照组和观察组,各50例。对照组给予糠酸莫米松鼻喷雾剂,观察组给予鼻康复鼻腔填塞治疗,疗程均为28d。治疗前后分别观察两组临床疗效、鼻部分类及症状视觉模拟量表(VAS)评分变化;采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测两组患者血清及鼻分泌物中炎症因子(IL-4、IL-10、IL-17、IL-35)表达水平及嗜酸性粒细胞趋化因子(Eotaxin)、趋化因子受体3(CCR3)含量;采用实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)检测STAT1、STAT3、STAT4表达水平;分别采用ELISA及流式细胞术检测患者血清中免疫球蛋白G(IgG)含量及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>。结果:治疗后,与本组治疗前比较,两组患者血清及鼻分泌物中IL-4、IL-17水平降低,IL-10、IL-35水平升高( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ );鼻分泌物中STAT1、STAT2、STAT3 mRNA水平均明显降低( $P<0.05$ );IgG、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>均有所降低,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。治疗后,与对照组比较,观察组的血清及鼻分泌物中IL-4、IL-17水平降低,IL-10、IL-35水平升高( $P<0.05$ );治疗后,与对照组比较,观察组显著抑制STAT1、STAT3、STAT4表达( $P<0.05$ );治疗后,与对照组比较,观察组血清CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>及免疫球蛋白G(IgG)水平降低( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。项目执行期间两组患者心、肝、肾功能及血常规未出现异常改变。**结论:**鼻康复对变应性鼻炎具有良好疗效,其作用机制可能与调控IL-35/STAT3通路、抑制嗜酸性粒细胞活化及改善相关免疫功能有关。

**[关键词]** 鼻康复;嗜酸性粒细胞活化;白细胞介素-35(IL-35);免疫功能;作用机制

**[中图分类号]** R242;R285.5;R2-031;R765.21 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)09-0110-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20220993

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20220111.1010.002.html>

**[网络出版日期]** 2022-01-11 17:24

### Anti-Allergic Rhinitis Mechanism of Bikangfu via Regulation of IL-35/STAT3, Inhibition of Eosinophil Activation and Improvement of Immune Function

CAI Yi-ning<sup>1</sup>, WU Zi-lu<sup>1</sup>, WANG Jun-jie<sup>2</sup>, LI Jing-bo<sup>2</sup>, CAI Ji-tang<sup>2\*</sup>

(1. *The Second Clinical Medicinal School, Henan University of Chinese Medicine,*

*Zhengzhou 450002, China;*

2. *Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China*)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the mechanism of interleukin-35 (IL-35)/signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) inhibition of eosinophil activation against allergic rhinitis (AR) by Bikangfu. **Method:** One hundred patients were randomly divided into a control group and a treatment group, 50 cases in each group. The control group was given mometasone furoate nasal spray, and the treatment group was given Bikangfu by nasal packing. The course of treatment was 28 days. The clinical efficacy, nasal classification and

**[收稿日期]** 2021-08-08

**[基金项目]** 2020年“中医药古籍文献和特色技术传承专项”(GZY-KJS-2020-085);河南省中医药科学研究专项(20-21ZY1004, 2018ZY1010)

**[第一作者]** 蔡一宁, 硕士, 从事中医药治疗耳鼻喉咽喉疾病研究, E-mail: caiiyn@163.com

**[通信作者]** \* 蔡纪堂, 主任医师, 从事中医药治疗耳鼻喉咽喉疾病研究, E-mail: caijitang@163.com

visual analogue scale (VAS) score of the two groups were observed before and after treatment. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the expression levels of inflammatory factors [interleukin (IL)-4, IL-10, IL-17, IL-35] and Eotaxin and CC chemokine receptor-3 (CCR3) in serum and nasal secretion of the two groups. The expression levels of STAT1, STAT3 and STAT4 were detected by real-time polymerase chain reaction (Real-time PCR). The content of immunoglobulin G (IgG) and the ratio of CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> were detected by ELISA and flow cytometry. **Result:** After treatment, compared with before treatment, the levels of IL-4 and IL-17 in serum and nasal secretion in 2 groups were decreased, while the levels of IL-10 and IL-35 were increased ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ). The expression of STAT1, STAT2 and STAT3 in nasal secretions were significantly decreased ( $P<0.05$ ). IgG and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> were decreased, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ). After treatment, compared with the control group, the levels of IL-4 and IL-17 in serum and nasal secretions of the treatment group were decreased, while the levels of IL-10 and IL-35 were increased ( $P<0.05$ ). The expression of STAT1, STAT3 and STAT4 in the treatment group was significantly inhibited compared with the control group after treatment ( $P<0.05$ ). In addition, the post-treatment serum CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> and immunoglobulin G (IgG) levels were reduced in the treatment group compared with those of the control group ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ). During the treatment, there were no abnormal changes in heart, liver, kidney function and routine blood and urine tests in the two groups. **Conclusion:** Bifukang has a good effect on allergic rhinitis, and its mechanism may be related to the regulation of IL-35/STAT3 pathway, the inhibition of eosinophil activation and the improvement of related immune function.

**[Keywords]** Bifukang; eosinophil activation; interleukin-35 (IL-35); immune function; mechanism of action

变应性鼻炎(AR)即过敏性鼻炎,指个体接触致敏原后由免疫球蛋白E(IgE)介导的鼻黏膜非感染性炎症性疾病<sup>[1-3]</sup>。主要以鼻塞、鼻痒、喷嚏、鼻分泌亢进、鼻黏膜肿胀为临床表现,与支气管哮喘、鼻窦炎、鼻息肉病和结膜炎等疾病的发生密切相关,常反复发作且病程缠绵,极大地影响了患者日常生活及工作学习效率<sup>[4-5]</sup>。除了不断增长的机械、运输和汽车工业所排出大量的工业废气导致的严重空气污染以外,接触某些工业原料、居室装修和摄入蛋白质的增加都可能影响人类的免疫功能,从而使变应性疾病的流行率增加。目前AR的临床治疗药物主要以糖皮质激素、抗组胺药、抗白三烯药等为主,易产生嗜睡、激素抵抗等不良反应。鼻康复作为外用经验药,通过作用于鼻黏膜发挥局部及全身作用,具有高效性、安全性、便捷性。前期研究表明鼻康复抗AR疗效显著但其作用机制尚不明确,亟待现代科学方法研究。白细胞介素-35(IL-35)作为IL-12家族新成员,是由调节性T细胞产生的一种可抑制炎症的细胞因子,同时,IL-35可诱导信号转导及转录激活因子3(STAT3)磷酸化,发挥其最大免疫抑制作用<sup>[6-8]</sup>;嗜酸性粒细胞(EOS)作为免疫调节和效应细胞,在AR的发病机制中扮演重要角色<sup>[9-10]</sup>。基于此,本研究拟从IL-35/STAT3通路及EOS活化角度出发,初步探讨鼻康复鼻腔填塞治疗AR的

可能机制,为AR临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取河南省中医院2021年4月至2021年6月间收治的100例患者随机分为对照组和观察组,各50例。其中观察组男性20例,女性30例,年龄18~49岁,平均(35.6±20.1)岁。对照组男性19例,女性31例,年龄18~47岁,平均(34.4±18.2)岁。研究期间观察组脱落3例(2例失访,1例依从性差),对照组脱落5例(2例失访,3例自行退出)。观察组与对照组性别、年龄比较,差异无统计学意义,资料具有可比性。本研究经河南省中医院伦理委员会审核通过(批准号1205-01)。

**1.2 诊断标准** 西医诊断标准,参照《变应性鼻炎诊断和治疗指南》(2015年,天津)<sup>[11]</sup>。①症状为鼻塞、鼻痒、喷嚏、清水样涕等≥2个,症状持续或累计≥1 h·d<sup>-1</sup>,症状发作≥4 d/周,且持续4周以上,可伴眼痒、结膜充血、流泪等;②体征为鼻黏膜呈苍白、水肿、鼻腔可见水样分泌物;③辅助检查为血清特异性免疫球蛋白(Ig)E检测或皮肤点刺试验至少1项为阳性。

中医诊断标准,参照《中医耳鼻喉科学》<sup>[12]</sup>,主证为发作性鼻痒,持续性喷嚏,流清涕、或黏稠涕,鼻塞,鼻黏膜红肿,鼻甲肿大;次证为发热,咽干、口干,咳嗽、咽痒、眼痒等,可伴嗅觉异常,鼻出血,或

有荨麻疹,舌质红、苔薄白或薄黄,脉数;主证必备2项或以上,结合次证2项以上确诊。

**1.3 纳入标准** ①符合以上诊断标准;②年龄18~65岁,性别不限;③治疗前1月未接受免疫及激素治疗;④患者自愿签署知情同意书。

**1.4 排除标准** ①不符合以上中、西医诊断标准;②研究前1个月内接受抗过免疫治疗及激素治疗;③鼻腔结构畸形;④合并有心肝肺肾、血液、精神及其他全身严重疾病;⑤妊娠期、哺乳期妇女;⑥近3个月内参加过其他临床药物试验。

**1.5 脱落及剔除标准** ①依从性差,难以配合者;②因各种因素不愿继续参与试验者;③治疗过程中出现严重不良事件者。

**1.6 治疗方法** 观察组用鼻康复(河南省中医院院内制剂,批号YNJZ2020120904)浸泡过的棉纱条塞鼻(长8 cm,宽1 cm,浸泡30 min),15~20 min/次,1次/d;观察组给予糠酸莫米松鼻喷雾剂(上海先灵葆雅制药有限公司,批号T022021)喷鼻正常治疗,1~2喷/侧,1次/d。两组均14 d天为1个疗程,治疗2个疗程后检测相关指标。

鼻康复组组成及制备:苍耳子(砸裂纹)60 g,辛夷60 g,白芷60 g,川芎20 g,薄荷霜5 g,冰片粉6 g,芝麻油500 mL,液状石蜡1 000 mL。将苍耳子、辛夷、白芷、川芎放入芝麻油内,浸泡24 h后加热。待苍耳子、辛夷、白芷、川芎炸至黑黄色时捞出,再下薄荷霜、冰片粉、液体石蜡,搅匀后冷却过滤。

### 1.7 观察指标

**1.7.1 症状评分** 观察治疗前后患者鼻部单个和(或)总体症状,采用视觉模拟量表(VAS)进行评分,分值0~10分,分值越高症状越严重,0分为无症状,10分为最严重。

**1.7.2 疗效判定** 依照《变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案》<sup>[13]</sup>中所制定疗效标准,于疗前、疗后对患者行临床症状及体征评分,根据症状积分下降指数(SRI)评价。症状积分下降指数=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。显效为SRI≥66%;有效为26%≤SRI≤65%;无效为SRI≤25%。

**1.7.3 观察指标** ①比较两组患者治疗前后IL-4、IL-10、IL-17、IL-35水平改善情况,采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测患者血清、鼻分泌物,试剂盒由武汉博士德生物科技有限公司(IL-4、IL-10、IL-17批号分别为EK0404、EK0416、EK0430)和武汉赛培生物科技有限公司(IL-35批号SP11858)提供;②比

较两组患者治疗前后嗜酸性粒细胞趋化因子(Eotaxin)、趋化因子受体3(CCR3)表达水平改善情况,采用ELISA检测患者血清、鼻分泌物,试剂盒由上海臻科生物科技有限公司提供(Eotaxin、CCR3批号分别为SHZK0918、SHZK0423);③比较两组患者治疗前后STAT1、STAT3、STAT4水平改善情况,提取鼻分泌物核酸,采用实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)检测其mRNA表达水平,相关引物如下表1,反应条件为93 °C预变性2 min,然后按93 °C变性1 min,55 °C退火1 min,72 °C延伸1 min,共做35个循环,最后72 °C7 min延伸,以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)作为内参,结果以 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 表示,引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成,引物序列见表1。④比较两组治疗前后血清中IgG和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>等免疫指标改善情况,CD4<sup>+</sup>细胞采用Cyto FLEXA型流式细胞仪(贝克曼库尔特公司)测定,IgG采用ELISA测定;⑤治疗前后分别检测两组患者的血常规,心、肝、肾功能,观察治疗期间出现的不良反应。

表1 引物序列

Table 1 Primer sequence

指标	序列	长度/bp
GAPDH	上游5'-TGCTCCCTCTCTGGAATG-3'	50
	下游5'-CTCCTTGCTGATGAAGCC-3'	
STAT1	上游5'-TGCTCCCTCTCTGGAATG-3'	186
	下游5'-CTCCTTGCTGATGAAGCC-3'	
STAT3	上游5'-GGACTGAGCATCGAGCA-3'	139
	下游5'-GCCAGACCCAGAAGGAG-3'	
STAT4	上游5'-GAACACTGACGCACAGGA-3'	147
	下游5'-CGCTCTCTCAGCACAGG-3'	

**1.8 统计学处理** 使用SPSS 23.0软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,数据比较采用 $t$ 检验;计数资料采用例(%)表示,数据比较采用 $\chi^2$ 检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者症状VAS评分比较** 治疗前,两组患者各症状VAS评分数据差异无统计学意义。与本组治疗前比较,治疗后两组患者各症状VAS评分均明显降低,差异具有统计学意义( $P<0.01$ );与对照组治疗后比较,观察组各项症状评分降低更明显,组差异具有统计学意义( $P<0.05, P<0.01$ )。见表2。

**2.2 两组患者临床疗效比较** 观察组总有效率为93.62%(44/47),高于对照组的77.78%(35/45),差

表2 两组患者鼻部总体症状VAS评分比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Comparison of visual analogue score between two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

分

组别	例数	时间	VAS评分				
			鼻塞	鼻痒	喷嚏	流涕	鼻部总体症状
对照组	45	治疗前	7.39±2.51	7.25±2.42	7.51±3.01	7.72±2.36	7.68±2.72
		治疗后	3.97±0.34 <sup>2)</sup>	2.69±0.21 <sup>2)</sup>	3.01±0.29 <sup>2)</sup>	2.82±0.26 <sup>2)</sup>	3.75±0.53 <sup>2)</sup>
观察组	47	治疗前	7.23±2.31	7.38±1.55	7.64±2.47	7.88±2.50	7.79±2.26
		治疗后	1.53±0.18 <sup>2,4)</sup>	1.49±0.37 <sup>2,3)</sup>	1.34±0.24 <sup>2,4)</sup>	1.22±0.30 <sup>2,4)</sup>	1.97±0.35 <sup>2,4)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P<0.05$ ,<sup>2)</sup> $P<0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>3)</sup> $P<0.05$ ,<sup>4)</sup> $P<0.01$ (表4-表9同)

异具有统计学意义( $\chi^2=5.95, P<0.05$ )。见表3。

**2.3 两组患者血清中炎症因子表达水平比较** 治疗前,两组患者血清中各项炎症因子水平比较差异无统计学意义。与本组治疗前比较,治疗后两组患者血清中IL-4、IL-17水平降低,IL-10、IL-35水平升高( $P<0.05, P<0.01$ );与对照组治疗后比较,观察组IL-4、IL-17水平明显降低,IL-10、IL-35水平明显

表3 两组患者临床疗效比较

Table 3 Comparison of clinical efficacy between two groups

例(%)

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	23(51.11)	12(26.67)	10(22.22)	35(77.78)
观察组	29(61.70)	15(31.91)	3(6.38)	44(93.62)

升高,组间比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表4。

表4 两组患者血清中炎症因子比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 4 Comparison of inflammatory factors in serum between two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

ng·L<sup>-1</sup>

组别	例数	时间	IL-4	IL-10	IL-17	IL-35
对照组	45	治疗前	72.65±11.98	50.12±8.73	319.53±26.75	132.76±14.61
		治疗后	49.83±6.87 <sup>1)</sup>	71.43±12.49 <sup>1)</sup>	209.78±15.51 <sup>1)</sup>	281.54±19.15 <sup>1)</sup>
治疗组	47	治疗前	73.54±10.48	48.72±2.52	310.34±27.83	135.64±12.21
		治疗后	30.94±7.49 <sup>2,3)</sup>	89.97±9.37 <sup>2,3)</sup>	157.23±12.61 <sup>2,3)</sup>	345.12±20.15 <sup>2,3)</sup>

**2.4 两组患者鼻分泌物中炎症因子表达水平比较** 治疗前,两组患者鼻分泌物中各项炎症因子水平比较差异无统计学意义。治疗后,与本组治疗前比较,两组患者血清和鼻分泌物中IL-4、IL-17水平明

显降低,IL-10、IL-35水平明显升高( $P<0.05, P<0.01$ );与对照组治疗后比较,观察组IL-4、IL-17水平明显降低,IL-10、IL-35水平明显升高,差异具有统计学意义( $P<0.05, P<0.01$ )。见表5。

表5 两组患者鼻分泌物中炎症因子比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 5 Comparison of inflammatory factors in Nasal secretions between two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

ng·L<sup>-1</sup>

组别	例数	时间	IL-4	IL-10	IL-17	IL-35
对照组	45	治疗前	8.98±1.61	7.13±2.19	294.13±36.33	128.52±10.95
		治疗后	5.53±1.42 <sup>1)</sup>	18.59±3.69 <sup>2)</sup>	145.83±12.76 <sup>2)</sup>	223.18±31.57 <sup>2)</sup>
观察组	47	治疗前	9.02±1.56	8.24±2.66	283.01±27.94	117.31±14.08
		治疗后	3.12±0.93 <sup>2,3)</sup>	27.12±4.58 <sup>2,4)</sup>	87.29±15.26 <sup>2,4)</sup>	321.95±32.89 <sup>2,4)</sup>

**2.5 两组患者鼻分泌物中STAT mRNA表达水平比较** 研究结果显示治疗前,两组患者鼻分泌物中STAT mRNA水平比较差异无统计学意义。与本组治疗前比较,治疗后两组STAT1、STAT2、STAT3 mRNA水平均明显降低( $P<0.05$ );与对照组治疗后比较,观察组STAT1、STAT2、STAT3 mRNA水平降低更为明显,组间比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表6。

**2.6 两组患者血清中Eotaxin、CCR3含量比较** 研究结果显示,治疗前,两组患者血清中Eotaxin、CCR3含量比较差异无统计学意义。与本组治疗前比较,治疗后两组患者Eotaxin、CCR3水平均明显降低( $P<0.05, P<0.01$ );与对照组治疗后比较,观察组患者血清中Eotaxin、CCR3水平降低更为明显,组间比较差异具有统计学意义( $P<0.05, P<0.01$ )。见表7。

表6 两组患者鼻分泌物中STAT mRNA水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 6 Comparison expression levels of STAT mRNA in Nasal secretions between two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	时间	STAT1	STAT3	STAT4
对照组	45	治疗前	1.78±0.12	1.83±0.15	2.07±0.17
		治疗后	1.46±0.21 <sup>1)</sup>	1.36±0.19 <sup>1)</sup>	1.85±0.19 <sup>1)</sup>
治疗组	47	治疗前	1.83±0.16	1.98±0.10	2.04±0.12
		治疗后	1.29±0.17 <sup>1,3)</sup>	0.94±0.12 <sup>1,3)</sup>	1.31±0.11 <sup>1,3)</sup>

表7 两组患者血清中Eotaxin、CCR3含量比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 7 Comparison of serum Eotaxin and CCR3 levels between two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	时间	Eotaxin	CCR3
对照组	45	治疗前	288.13±22.90	39.56±6.36
		治疗后	198.32±18.74 <sup>2)</sup>	23.49±5.71 <sup>1)</sup>
治疗组	47	治疗前	274.79±24.35	37.17±6.12
		治疗后	126.94±15.23 <sup>2,4)</sup>	16.45±5.03 <sup>2,3)</sup>

2.7 两组患者鼻分泌物中Eotaxin、CCR3含量比较  
治疗前,两组患者鼻分泌物中Eotaxin、CCR3含量比较差异无统计学意义。与本组治疗前比较,治疗后两组患者Eotaxin、CCR3水平均降低( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ );与对照组治疗后比较,观察组Eotaxin、CCR3水平降低更为明显,组间比较差异具有统计学意义( $P<0.01$ )。见表8。

表8 两组患者鼻分泌物中Eotaxin、CCR3含量比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 8 Comparison of Nasal secretions Eotaxin and CCR3 levels between two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	时间	Eotaxin	CCR3
对照组	45	治疗前	312.24±23.07	165.69±11.25
		治疗后	242.09±20.41 <sup>1)</sup>	78.39±9.06 <sup>2)</sup>
治疗组	47	治疗前	324.13±24.67	175.27±10.56
		治疗后	138.17±14.61 <sup>2,4)</sup>	49.12±9.39 <sup>2,4)</sup>

2.8 两组患者免疫功能比较 两组患者治疗前CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、IgG差异无统计学意义。与本组治疗前比较,治疗后两组患者IgG、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>均有所降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ );与对照组治疗后比较,治疗组较CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、IgG明显降低( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。见表9。

2.9 不良反应发生情况 项目执行期间两组患者心、肝、肾功能及血尿常规未出现异常改变。

### 3 讨论

AR在中医属“鼻鼽”范畴,传统医学认为,脏腑虚损乃发病之本,正气不足,卫表不固,无力抵御外邪,风寒湿邪趁机侵袭,即所谓“鼽病之发,内关肺、

表9 两组患者治疗前后免疫功能比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 9 Comparison of immune function between two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	例数	IgG/g·L <sup>-1</sup>	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
对照组	治疗前	45	14.27±2.10	1.86±0.29
	治疗后	45	10.42±1.38 <sup>1)</sup>	1.52±0.26 <sup>2)</sup>
治疗组	治疗前	47	13.34±1.09	1.79±0.28
	治疗后	47	6.07±1.06 <sup>2,4)</sup>	1.32±0.37 <sup>2,3)</sup>

脾、肾,外因风、寒、湿”<sup>[14-18]</sup>。蔡福养教授认为,AR的治疗,急则治标,缓则治本,在发作期要着重祛风散寒,宣通鼻窍<sup>[19-20]</sup>。鼻康复以《济生方》中苍耳子散为基础方加减,由苍耳子、白芷、辛夷、川芎、丹参、薄荷、冰片组成,寓疏风散寒、消肿通窍之意,可作用于鼻腔局部,有效缓解临床症状,方中苍耳子祛风除湿,宣通鼻窍,“独能上达巅顶,疏通脑户之风寒”;白芷祛风散寒,消肿排脓,长于止痛,善医头面之疾;辛夷散风寒,通鼻窍,专于走上,为治鼻塞流涕要药。三药相合,可祛风寒,通鼻窍,宣肺气,故以之为君。川芎行气活血,散瘀通经,以行鼻脉之阻,引邪出鼻,为臣药;薄荷、冰片疏散风热,清利头目,泻火解毒止痛,制辛燥化热之弊,为佐使。诸药相合,寒温适宜,缓和疏达,共奏疏风散寒,消肿通窍之功。鼻用糠酸莫米松作为糖皮质激素,具有较强鼻黏膜局部作用,是治疗AR的一线药物<sup>[21-23]</sup>。本研究结果显示,治疗后鼻康复对AR鼻部症状改善及有效率优于糠酸莫米松,由此可见,鼻康复治疗AR疗效优于糖皮质激素,研究结果与前期一致。现代医学认为AR属I型超敏反应,其发病机制与辅助性T细胞2(Th2)分化加强所引起的Th1、Th2比例失衡及调节性T细胞(Treg)增多、Treg/Th17细胞平衡失调密切相关<sup>[24-26]</sup>。在AR发病机制中,炎症因子发挥着极其重要的作用。IL-4可抑制Th2型细胞及特异性IgE生成,阻止EOS募集、浸润,并促使其凋亡,在多环节对AR发病起到调节作用;IL-10可通过抑制机体抗原提呈、降低T细胞应答等机制抑制机体炎性反应;IL-17参与自身多种免疫性、炎

症性疾病,可诱导EOS浸润,加重AR症状<sup>[27-28]</sup>;IL-35由调节性T细胞分泌,对蛋白具有负向调节作用,参与机体自身炎症、免疫性疾病的发生发展:一方面,IL-35可通过作用于T细胞,调节Th2来抑制其炎症反应及细胞因子表达;另一方面,作为Treg细胞所需的最大活性物质,IL-35可通过影响Treg细胞活性,改变Treg/Th17细胞平衡,减轻或加重机体炎症反应<sup>[29]</sup>。同时,IL-35可诱导STAT1、STAT3、STAT4磷酸化,参与免疫调控功能<sup>[30]</sup>,其中STAT3在介导哮喘变态反应性炎症方面发挥重要作用,可抑制杯状细胞增殖,减少鼻腔黏液分泌从而减缓AR的症状<sup>[31]</sup>。而以EOS浸润为主的鼻黏膜慢性炎症是AR生理病理的中心环节<sup>[32-33]</sup>,AR患者病情进展与EOS升高呈一种正相关反应<sup>[34]</sup>。Eotaxin作为EOS选择性最强的趋化因子,通过与CCR3(其特定受体)结合发挥作用,使EOS在鼻黏膜下募集、浸润<sup>[35]</sup>。此外,CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>细胞分别为辅助性、杀伤性T细胞,分别具有促进、抑制机体免疫的功能,监测CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>值可了解机体免疫功能水平<sup>[36]</sup>。

研究显示,鼻康复可降低促炎因子IL-4及IL-17的表达水平,加强抗炎因子IL-10、IL-35的表达水平,从而抑制炎症反应,发挥抗AR作用,其中对IL-35的调控更为明显;同时,可降低STAT1、STAT3、STAT4表达水平,其中对STAT3调控作用最强;并可抑制Eotaxin及CCR3释放,减轻AR症状。在免疫方面,鼻康复可降低CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>值及IgG表达水平,加强机体免疫功能。

综上所述,鼻康复对AR具有良好疗效,可改善患者临床症状、免疫功能、血清中炎症因子及其相关信号传导通路、EOS的表达,其中对IL-35、STAT3调控更为明显,并可显著抑制EOS趋化因子Eotaxin及其受体CCR3表达,提示其抗AR的作用机制可能与调控IL-35/STAT3通路、抑制EOS活化及改善相关免疫功能有关。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

[1] BRINDISI G, DE VITTORI V, DE NOLA R, et al. The Role of nasal nitric oxide and anterior active rhinomanometry in the diagnosis of allergic rhinitis and asthma: A message for pediatric clinical practice [J]. *J Asthma Allergy*, 2021, 14: 265-274.

[2] GENG B, DILLEY M, ANTERASIAN C. Biologic therapies for allergic rhinitis and nasal polyposis [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2021, 21(6): 36.

[3] GADELHA F, CAVALCANTI R, VIEIRA G C, et al. Immunomodulatory properties of *Musa paradisiaca* L. inflorescence in Combined Allergic Rhinitis and Asthma Syndrome (CARAS) model towards NFκB pathway inhibition [J]. *J Funct Foods*, 2021, 83(6): 104540.

[4] JIANG J, MEHRABI NASAB E, ATHARI S M, et al. Effects of vitamin E and selenium on allergic rhinitis and asthma pathophysiology [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2021, 286: 103614.

[5] 陈璐璐,李静波,王俊杰,等. 加味补肺白石英散联合鼓膜内注射曲安奈德治疗变应性鼻炎合并渗出性中耳炎的临床疗效[J]. *中药药理与临床*, 2021, 37(4): 191-195.

[6] DING L F, CHEN Q, LI L, et al. Effects of sublingual immunotherapy on serum IL-17 and IL-35 levels in children with allergic rhinitis or asthma [J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2014, 16(12): 1206-1210.

[7] SUZUKI M, YOKOTA M, NAKAMURA Y, et al. Intranasal administration of IL-35 inhibits allergic responses and symptoms in mice with allergic rhinitis [J]. *Allergol Int*, 2017, 66(2): 351-356.

[8] YIN X, REN X, LIU C, et al. The regulatory effect of IL-35 on the balance of Treg/Th17 cells in allergic rhinitis patients [J]. *J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2016, 30(3): 213.

[9] KIM K, BAE W, LEE H J, et al. Eosinophil-derived neurotoxin as a biomarker in children with allergic rhinitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(2): AB132.

[10] DU Q, WANG R. Effects of Biminkang mixture on AQP5 level in allergic rhinitis rats [J]. *IOP Conf Ser EES*, 2021, 692(3): 032118.

[11] 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. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015年,天津)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 51(1): 6-24.

[12] 王士贞. 中医耳鼻喉科学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2003: 122-127.

[13] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会,中华医学会耳鼻咽喉科分会. 变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案(2004年,兰州)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2005, 40(3): 166-167.

[14] 石志红,石志福. 中医对过敏性鼻炎病因病机的认识 [J]. *内蒙古医科大学学报*, 2012, 34(S4): 842-846.

[15] 黎玉秀,张立峰,谭智敏. 从六经辨证论治变应性鼻炎的研究进展[J]. *世界中医药*, 2021, 16(11): 1750-1753, 1758.

[16] 郭小燕. 中医药辨治小儿过敏性鼻炎概况[J]. *医学信息*, 2015(27): 392-393.

[17] 段兵权,孙永东. 中医治疗过敏性鼻炎的研究进展

- [J]. 基层医学论坛, 2016, 20(1): 107-108.
- [18] 郭晓庆, 朱任良, 罗秋兰. 283例变应性鼻炎患者中医体质与证型相关性研究[J]. 世界中医药, 2020, 15(15): 2331-2335.
- [19] 和培举, 丁玲, 李莹. 蔡福养教授运用滋阴法治疗耳鼻咽喉疾病经验[J]. 中医研究, 2013, 26(8): 37-39.
- [20] 王永钦. 蔡福养教授治疗慢性鼻炎的经验[J]. 辽宁中医杂志, 1987(7): 2-3.
- [21] 高磊, 蔡纪堂, 王俊杰, 等. 鼻康复鼻腔填塞治疗局部变应性鼻炎的疗效分析[J]. 中医学, 2021, 10(2): 6.
- [22] 蔡纪堂, 王俊杰, 王慧敏. 鼻康复治疗变应性鼻炎临床研究[J]. 中医学报, 2016, 31(8): 1209-1211.
- [23] 柴峰, 王俊杰. 鼻康复鼻腔填塞治疗慢性肥厚性鼻炎[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(5): 941-942.
- [24] 彭林峰, 桂雄斌, 王明刚, 等. Treg/Th17在变应性鼻炎发病机制中作用的研究进展[J]. 广西医学, 2021, 43(7): 868-871.
- [25] LI J, LIN X, LIU X, et al. Baicalin regulates Treg/Th17 cell imbalance by inhibiting autophagy in allergic rhinitis[J]. Mol Immunol, 2020, 125: 162-171.
- [26] WANG J, QIU L, CHEN Y, et al. Sublingual immunotherapy increases Treg/Th17 ratio in allergic rhinitis[J]. Open Med (Wars), 2021, 16(1): 826-832.
- [27] 黄榆岚, 邓志华, 高思敏, 等. 变应性鼻炎患者血清IL-17、IL-25及TNF- $\alpha$ 水平表达及与病情严重程度的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(5): 911-914.
- [28] 刘娜. 类风湿关节炎系统损害及疾病活动与IL-6、IL-17、JAK3、STAT3、MMP-3、MMP-13等相关性临床研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2017.
- [29] 胡玥, 杨和强, 刘文峰, 等. 慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉患者病变组织中IL-2和IL-35表达水平及其与Th1/Th2/Th17细胞因子的关系[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(12): 103-106.
- [30] HE Y, PEI J H, LI X Q, et al. IL-35 promotes EMT through STAT3 activation and induces MET by promoting M2 macrophage polarization in HCC [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 559: 35-41.
- [31] 付维, 蒋卫红. STAT3转录因子和辅助性T17细胞与变应性鼻炎[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2012, 36(3): 146-149.
- [32] 田从哲, 杜锦朵, 肖二彬. 鼻息肉中IgE、GM-CSF与嗜酸性粒细胞浸润的关系及意义[J]. 河北职工医学院学报, 2006, 23(3): 47-47.
- [33] 朱真真, 王威清, 陈玉洁, 等. 慢性鼻窦炎伴鼻息肉复发手术时的组织病理学及外周血特征变化[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 56(3): 249-255.
- [34] 吴思仿, 周丽芹, 吴峰. 支气管哮喘患者ICAM-1、EOS水平与病情严重程度的相关性分析[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(5): 803-806.
- [35] 汪美群. 敲除CCR3基因对变应性鼻炎发病机制影响的实验研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2017.
- [36] 安海转, 贾晓霞, 樊凯, 等. CD8<sup>+</sup>调节性T细胞在疾病中的作用[J]. 中华风湿病学杂志, 2018, 22(3): 214-216.

[责任编辑 王鑫]