

## 中药调控变应性鼻炎相关信号通路的研究进展

张丹丹<sup>1</sup>, 宁云红<sup>2</sup>, 孙靖超<sup>1</sup>, 谭智敏<sup>1\*</sup>

(1. 山东中医药大学, 济南 250000; 2. 山东省中医院, 济南 250000)

**[摘要]** 变应性鼻炎(AR)是耳鼻喉科的一种常见疾病,其发作迁延、难以根治、给患者的日常生活带来极大影响。西医采用药物、免疫、外科等多种治疗措施,在起效的同时也存在着副作用强、远期疗效差等弊端。现代研究表明,中药具有安全性高、疗效稳定、多靶向、整体调节的特点,在防治AR方面具有独特优势。随着中药在AR治疗中的临床实践日益广泛,学者们基于分子-细胞-生物学角度开展了大量中药单体及复方调控AR信号通路的基础研究,为更深入地阐释其信号通路传导机制,该文分别对中药单体及复方两个层面开展的诸多研究进行了系统梳理,以期对中药干预相关信号通路的深入研究提供参考和思路。涉及的主要信号通路包括核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路、Toll样受体(TLR)信号通路、白细胞介素-33/生长刺激表达因子2(IL-33/ST2)信号通路、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路。研究发现中药治疗AR过程中涉及各信号通路之间相互作用、基因之间互有关联,并非独立发挥作用,如TLR作为上游信号可影响PI3K/Akt、MAPK信号通路、NF- $\kappa$ B为PI3K/Akt、TLR、IL-33/ST2及MAPK信号通路的下游底物,并且发现IL-33/ST2作为新型信号通路与AR患者疾病的严重程度和预后具有相关性。

**[关键词]** 变应性鼻炎; 中药; 信号通路; 研究进展

**[中图分类号]** R2-0;R22;R285.5;R289;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)13-0260-09

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20220701

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20220124.1125.006.html>

**[网络出版日期]** 2022-01-26 14:57

### Chinese Medicine in Regulating Signaling Pathways Related to Allergic Rhinitis: A Review

ZHANG Dandan<sup>1</sup>, NING Yunhong<sup>2</sup>, SUN Jingchao<sup>1</sup>, TAN Zhimin<sup>1\*</sup>

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Jinan 250000, China;

2. Shandong TCM Hospital, Jinan 250000, China)

**[Abstract]** Allergic rhinitis (AR), a common disease in otolaryngology, is intractable with prolonged attack and greatly affects the daily life of patients. Western medicine adopts many therapeutic protocols, such as medication, immunotherapy, and surgery, and also shows disadvantages, including severe side effects and poor long-term curative effect. As reported by modern research, Chinese medicine has the characteristics of good safety, stable curative effect, multi-target and overall regulation, and has unique advantages in the prevention and treatment of AR. With the increasing clinical practice of Chinese medicine in the treatment of AR, scholars have carried out substantial basic research on the regulation of AR signaling pathways by monomers and Chinese medicinal compounds from molecule-cell-biology. To further explain the transduction mechanism of AR signaling pathways, this paper systematically summarized the research progress based on the studies of monomers and Chinese medicinal compounds to provide references for the in-depth research on the intervention of related signaling pathways by Chinese medicine. The conclusions were drawn as follows. The main signaling pathways involved included nuclear factor-kappa B (NF- $\kappa$ B) signaling pathway, TLR signaling pathway,

**[收稿日期]** 2021-10-23

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(82104942);齐鲁医派中医学术流派传承项目(鲁卫函[2021]20号)

**[第一作者]** 张丹丹,在读硕士,从事中医治疗耳鼻喉疾病分子学研究,E-mail:z2316876591@163.com

**[通信作者]** \*谭智敏,博士,教授,硕士生导师,从事耳鼻喉科学中医临床研究、耳鼻咽喉病的组学研究,E-mail:tanzhimin71@163.com

interleukin (IL)-33/growth stimulation expressed gene 2 (ST2) signaling pathway, phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt) pathway, and mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway. As revealed, the signaling pathways involved in the treatment of AR by Chinese medicine interacted with each other and genes were not independent in exerting the effects. For example, TLR, as the upstream signal, affected the PI3K/Akt and MAPK signaling pathways, and NF- $\kappa$ B was the downstream substrate of PI3K/Akt, TLR, IL-33/ST2, and MAPK signaling pathways. It was found that IL-33/ST2, as a new signaling pathway, was correlated with the severity and prognosis of AR.

[Keywords] allergic rhinitis; Chinese medicine; signaling pathway; research progress

变应性鼻炎(AR)是由免疫球蛋白(Ig)E介导发生于鼻黏膜的特应性疾病、已成为世界卫生组织(WHO)公布的全球第六大慢性疾病。流行病学调查显示、AR的患病率在较发达国家逐渐增加、已影响10%~40%的成年人和2%~25%的儿童<sup>[1]</sup>。AR虽不构成生命威胁、但容易并发多种症状、如哮喘、分泌性中耳炎、上气道咳嗽综合征等。一项关于中/重度AR的前瞻性队列研究显示、AR对患者工作、社交、睡眠和身体状态的影响分别高达84.9%、81%、86.9%和90.1%<sup>[2]</sup>、可见AR所带来的影响深远。目前、西医根据AR病情严重程度及并发症予变应原回避、药物治疗、免疫疗法和外科治疗、其中药物治疗最常见、包括糖皮质激素、抗组胺药、抗白三烯药等、以上既可单独使用也可联合用药<sup>[3]</sup>、在起效的同时也存在着耐药性、远期疗效差、不良反应强等弊端、因而寻找安全性高、疗效稳定的药物已成为AR研究中的热点与难点。

AR根据其症状特点归属于中医学“鼻鼽”范畴、属本虚标实并存之病、治疗以扶正为主、兼祛外邪。中药历史悠久、其多成分、多靶点、多途径等特点和AR多因素夹杂致病机制较为切合、在防治AR方面具有独特优势、与之有关的中药单体及复方的药效作用在医药界也倍受关注。近年来、学者们对中药干预AR信号通路的机制研究日趋增多、诸多研究表明中药能够通过降低组胺含量、减少炎症代谢产物的产生、降低血管通透性等方面抑制AR发生和发展。但目前有关中药调控AR信号通路的系统总结鲜有报道、笔者通过检索2014年—2021年中国知网、万方、PubMed及Google Scholar数据库、发现多个报道探究了中药与AR的作用机制可能相关的多条信号通路、主要包括核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)、Toll样受体(TLR)、白细胞介素-33/生长刺激表达因子2(IL-33/ST2)、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等。本文通过对中药调控AR信号通路的作用机制进行综

述、以期对中药干预相关信号通路的深入研究提供参考和思路。

## 1 NF- $\kappa$ B信号通路

**1.1 NF- $\kappa$ B信号通路与AR的关系** NF- $\kappa$ B是一种蛋白质复合体、具有介导细胞炎症反应、免疫应答等功能。NF- $\kappa$ B信号通路通过模式识别受体(PRR)或细胞因子受体识别其配体时开始激活、使其受体改变活化I $\kappa$ B激酶 $\alpha$ (IKK $\alpha$ )、IKK $\alpha$ 磷酸化NF- $\kappa$ B抑制蛋白 $\alpha$ (I $\kappa$ B $\alpha$ )、致I $\kappa$ B $\alpha$ 活化解离、自由的NF- $\kappa$ B立即从胞质入核、开启基因转录过程<sup>[4]</sup>。目前国内外已有NF- $\kappa$ B信号通路与AR相关的研究、如WANG等<sup>[5]</sup>通过动物实验表明、芒果苷可以有效阻止信号转导和转录激活因子3(STAT3)和核转录因子- $\kappa$ B p65(NF- $\kappa$ B p65)信号通路激活、促使抗炎细胞因子含量增加、促炎细胞因子、发挥抗炎特性。BUI等<sup>[6]</sup>研究显示、胡椒果提取物(PNE)能够抑制AR小鼠炎症细胞积聚、阻止胞质中STAT3和NF- $\kappa$ B p65信号的激活、抑制辅助性T细胞2(Th2)、辅助性T细胞17(Th17)炎性因子产生、促使辅助性T细胞1(Th1)抗炎因子的合成、起到抗过敏的作用。

**1.2 中药治疗AR与NF- $\kappa$ B信号通路的关系** 丹参酮II<sub>A</sub>是中药丹参中的脂溶性菲醌化合物之一、具有抗炎、改善心肌供血不足等药理学作用<sup>[7]</sup>。研究发现丹参酮II<sub>A</sub>能够下调血清IgE水平、减少组胺释放量、阻抑细胞内Ca<sup>2+</sup>内流、同时降低NF- $\kappa$ B下游炎症因子肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )及IL-4的表达量、表明了丹参酮II<sub>A</sub>能够调控NF- $\kappa$ B通路的活性、改善肥大细胞参与的AR反应<sup>[8]</sup>。

甘草是豆科植物、著有“国老”之称、因其用途广泛、故有“十方九草、无草不成方”之说。三萜类和黄酮类属甘草的主要成分<sup>[9]</sup>、而18 $\beta$ -甘草次酸钠(18 $\beta$ -SGA)属三萜类化合物甘草次酸(GA)的钠盐制剂、具有抗氧化、抗炎、抗过敏等多种药理作用<sup>[10]</sup>。研究表明<sup>[11]</sup>、经18 $\beta$ -SGA干预后的AR大鼠鼻黏膜中核转录因子- $\kappa$ B p50(NF- $\kappa$ B p50)mRNA及

相关蛋白表达较治疗前减少、血清IL-4水平较治疗前降低、以此推测18 $\beta$ -SGA可能通过阻断NF- $\kappa$ B信号通路激活、减少炎症因子表达、改善炎症反应。

儿茶素是提取自茶叶的儿茶类单体、具有抗炎、抗癌和抗氧化等多重生物活性<sup>[12]</sup>。PAN等<sup>[13]</sup>运用儿茶素对卵清蛋白(OVA)致敏小鼠及聚肌胞poly(I:C)干预人鼻上皮细胞(HNEpCs)体外实验进行治疗、结果显示不同剂量的儿茶素均可减轻AR小鼠变应性症状、且能够抗胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)、下调IL-5、IL-13、卵清蛋白特异性IgE(OVA-sIgE)的表达、同时、在探究其分子机制时发现磷酸化NF- $\kappa$ B p65抗体(p-NF- $\kappa$ B p65)和NF- $\kappa$ B p65的水平有所下降、这表明儿茶素可能通过调控NF- $\kappa$ B/TSLP信号通路、减少TSLP的表达、发挥抗炎特性。

醒鼻凝胶剂为黄守林教授的经验方,具有疏风清热通窍之功效。南丽红等<sup>[14]</sup>运用低中高剂量的醒鼻凝胶剂治疗OVA加氢氧化铝腹腔注射致AR豚鼠时发现、不同剂量的醒鼻凝胶剂治疗后AR豚鼠IL-5、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、趋化因子配体-1(CCL-1)含量下降、NF- $\kappa$ B mRNA、NF- $\kappa$ B p65蛋白表达减少、且高剂量组更为显著、提示醒鼻凝胶剂之所以降低炎症因子的表达、可能与遏制NF- $\kappa$ B信号通路活性有关。

## 2 TLR信号通路

**2.1 TLR信号通路与AR的关系** TLR是一种由胞内区、跨膜区及胞外区所构成的I型跨膜蛋白、能够感知病原相关分子模式(PAMP)、在识别多种PAMP后、通过信号传导、使细胞产生炎症因子、化疗因子及干扰素<sup>[15]</sup>。其通路可分为髓样分化因子88(MyD88)依赖性和非依赖性通路两种、所有TLR共同介导(除TLR3)的为MyD88依赖性通路、而MyD88非依赖性通路是Toll样受体3(TLR3)、Toll样受体4(TLR4)特有的。当TLR识别到配体后、迅速与接头蛋白MyD88结合、白细胞介素-1受体相关激酶(IRAK-1)被磷酸化且与泛素连接酶(TRAFF6)形成复合物、激活I $\kappa$ B激酶复合物、使I $\kappa$ B蛋白和MAPK解离、最终激活NF- $\kappa$ B和c-Jun氨基末端激酶(JNK)两种不同的信号通路、促使相关炎症细胞因子合成并释放、导致炎症的发生<sup>[16-17]</sup>。目前、TLR4在TLR中研究最多。有研究者表明<sup>[18]</sup>、在微小RNA146a(miR-146a)的作用下TLR4/TRAFF6/NF- $\kappa$ B信号通路的传导可以被抑制、OVA-sIgE、肥大细胞、嗜碱性细胞相关炎症因子的水平下调、影响Th2

释放的细胞因子、起到抗炎作用。WU等<sup>[19]</sup>通过动物实验发现微小RNA-224-5p(miR-224-5p)过度表达显著抑制了核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)炎酶体及TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B信号通路激活、上调血清和鼻黏膜中的抗炎因子水平、有效地缓解AR症状。

**2.2 中药治疗AR与TLR信号通路的关系** 黄芪甲苷为羊毛酯醇形的四环三萜皂苷,是中药黄芪的主要活性成分之一、现代药理已证实其具有抗炎、免疫调节、抗氧化、抗细胞凋亡、调节代谢等多种生物活性<sup>[20]</sup>。田滢等<sup>[21]</sup>通过黄芪甲苷对OVA致C57BL/6小鼠AR的作用及机制研究实验中发现、与模型组比较、不同剂量的黄芪甲苷调控后均能够减少鼻腔内炎症细胞的浸润、下调血清中IL-1 $\beta$ 、IL-4、IL-6、IgE、TNF- $\alpha$ 、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和血管细胞黏附因子-1(VCAM-1)细胞因子浓度、并使IL-10浓度上调、同时发现小鼠鼻黏膜中高迁移率族蛋白B1(HMGB1)、TLR4、p-NF- $\kappa$ B蛋白表达水平下降、因此推断黄芪甲苷可能对HMGB1/TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路有一定的抑制作用、通过对其活性的阻止发挥抗炎疗效。

雷公藤多苷是由中药雷公藤中提取的主要活性成分、具有较强的抗炎、免疫调节作用<sup>[22]</sup>。张敏等<sup>[23]</sup>在探究雷公藤多苷干预OVA致AR大鼠的TLR-NF- $\kappa$ B通路机制时发现、雷公藤多苷组AR大鼠IL-5、IgE、TLR4及NF- $\kappa$ B p50的表达水平较模型组明显下降、且鼻黏膜中嗜酸性粒细胞的生成减少、提示雷公藤多苷存在着对TLR/NF- $\kappa$ B信号通路的抑制作用、从而减少TLR4及NF- $\kappa$ B的表达、改善过敏反应。

木犀草素是一种黄酮类化合物、最早由木犀草科植物木犀草中所提取、现代研究表明其广泛存在于多种植物中、具有抗炎、抗氧化、减少炎症因子和保护神经系统等多种药理作用<sup>[24]</sup>。DONG等<sup>[25]</sup>通过实验发现木犀草素能够调节OVE-sIgE、TLR4、NF- $\kappa$ B p65表达、且下调干扰素(IFN-c)、IL-2含量、上调IL-4、IL-5、IL-13水平、纠正Th1/Th2比例失衡、这表明木犀草素可能是通过抑制TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路的活性、从而缓解致敏大鼠鼻部炎症及Th1/Th2失衡。

玉屏风散是临床常用方、由黄芪、白术、防风组成、具有益气固表止汗之功效。黄芪在临床应用颇多、上文中已述。白术内酯I、白术内酯III是白术主要活性成分、具有抗炎、抗癌作用<sup>[26]</sup>。防风有效

成分为升麻素苷、具有抗炎、抗菌作用<sup>[27]</sup>。林甦等<sup>[28]</sup>通过低中高剂量的玉屏风散治疗AR大鼠结果显示不同剂量的玉屏风散干扰后均能够使大鼠血清中异常的炎症因子水平改善、且中、高剂量组更为显著、同时、检测发现大鼠鼻黏膜中TLR4、NF- $\kappa$ B p65蛋白和基因表达量明显下降、由此推测TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路的活性可以被玉屏风散所影响、进而对炎症因子水平进行调节、减轻鼻部症状。

小青龙汤源于《伤寒论》、具有解表散寒、温肺化饮之功效。郑永艳<sup>[29]</sup>运用小青龙汤对OVA致敏小鼠治疗后发现小青龙汤能够抑制一氧化氮(NO)、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-10等炎症因子释放,降低细胞表面分子B淋巴细胞激活抗原B7-2(CD86)、主要组织相容性复合体(MHC II)的表达,减弱吞噬功能、同时下调小鼠细胞胞浆诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达,影响细胞膜上TLR4表达,并减少胞核中NF- $\kappa$ B p65的表达、提示小青龙汤可能通过TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路抑制炎症。

和中止鼾颗粒是西南医科大学附属中医院的院内制剂、临床上常用于治疗AR的经验复方、取效显著。孙永东等<sup>[30]</sup>通过该方对AR患者进行治疗、结果显示治疗后的AR患者血清中可溶性二聚体细胞因子(IFN- $\gamma$ )、IL-4含量较治疗前明显回调、且TLR4和NF- $\kappa$ B蛋白及基因表达量显著减少、得出该方可能通过阻止TLR/NF- $\kappa$ B信号通路激活从而发挥疗效。

### 3 IL-33/ST2信号通路

**3.1 IL-33/ST2信号通路与AR的关系** IL-33/ST2信号通路与变态反应性疾病、自身免疫疾病及心血管疾病等密切相关<sup>[31]</sup>。IL-33属于IL-1家族的成员之一、是上皮细胞和人体组织、器官损伤后释放的警报蛋白<sup>[32]</sup>、在体内的主要靶点是触发第2组先天淋巴细胞(ILC2s)、肥大细胞和调节性T细胞等炎症相关细胞、目前正以免疫调节剂的形式出现、在过敏、感染及慢性炎症疾病中发挥着多种作用<sup>[33]</sup>。ST2是IL-1超家族的成员、具有可溶性(sST2)和跨膜(ST2L)两种主要亚型<sup>[34]</sup>、唯一已知的配体是IL-33、其可在肥大细胞、中性粒细胞、调节性T细胞亚群、2型辅助T细胞、自然杀伤细胞(NK)和恒定自然杀伤T(iNKT)细胞等多种免疫细胞中表达<sup>[35]</sup>。IL-33/ST2信号通路的激活主要由上游释放的IL-33激活ST2并与之结合、诱导接头分子MyD88的同源蛋白-蛋白发生相互作用、进一步募集IRAKs、TRAF6、激活下游NF- $\kappa$ B及MAPK、从而促使多种

炎症介质释放、参与AR的发生<sup>[36]</sup>。黄若飞<sup>[37]</sup>通过动物实验表明AR大鼠血清及鼻黏膜上皮组织中Th2型细胞因子大量表达,IL-33、ST2和TSLP参与了AR的发病机制、且抑制IL-33能够下调ST2、TSLP的表达、进一步阐明IL-33/ST2通路和TSLP可能存在正协同效应。有研究发现上调微小RNA-487b(miR-487b)可以抑制IL-33和ST2的表达、使IgE及相关促炎细胞因子减少、减缓AR反应<sup>[38]</sup>。

### 3.2 中药治疗AR与IL-33/ST2信号通路的关系

复方辛夷滴鼻液是安徽中医药大学第一附属医院耳鼻喉科的中药制剂、主要由辛夷、鹅不食草等组成、具有扶正散邪、祛风清热之功效。宋任洁<sup>[39]</sup>以复方辛夷滴鼻液、布地奈德对AR患者分别进行治疗、经测定发现复方辛夷滴鼻液组IL-33的表达量同布地奈德有着显著下降、说明IL-33参与了AR的发病过程、且能够控制变态反应、起到良好的治疗作用。

### 4 PI3K/Akt信号通路

**4.1 PI3K/Akt信号通路与AR的关系** PI3K是胞内磷脂酰肌醇3-激酶、由调节亚基和催化亚基构成的一种异二聚体蛋白、Akt称为蛋白激酶B或PKB、是一种丝氨酸/苏氨酸激酶、在葡萄糖代谢、调节细胞增殖、分化及凋亡过程中起着关键作用<sup>[40]</sup>。PI3K/Akt信号通路的激活主要是PI3K活化后产生三磷酸磷脂酰肌醇(PIP3)、激活下游物Akt、使之磷酸化、PIP3与Akt的PH区特异性结合后发生移位、Akt随即从胞质进入到胞膜中、进而磷酸化糖原合成酶激酶 $\beta$ (GSK3 $\beta$ )、NF- $\kappa$ B等多种下游蛋白、启动基因转录、导致细胞代谢、增殖与凋亡以及炎症反应<sup>[41]</sup>。ZENG等<sup>[42]</sup>为探究2型天然淋巴细胞和II型细胞因子的相关性、经过一系列动物实验发现上调瘦素能够促进AR小鼠的ILC2反应、使炎症症状加重、其主要是通过PI3K/Akt通路实现的。CHEN等<sup>[43]</sup>通过实验证实了缺氧诱导因子- $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )能够调节屋尘螨(HDM)提取物异常激活的PI3K/Akt/HIF-1 $\alpha$ 信号通路、降低血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )及成纤维细胞生长因子(FGF-2)的水平、减轻鼻腔气道炎症和重塑。

### 4.2 中药治疗AR与PI3K/Akt信号通路的关系

黄连碱是从中药黄连中提取的重要成分、具有抗炎、降糖、抗肿瘤、保护心脑血管等作用<sup>[44]</sup>。FU等<sup>[45]</sup>通过研究黄连碱对人血清白蛋白(DNP-IgE/HSA)致敏的大鼠嗜碱性白血病细胞(RBL-2H3)和OVA诱导AR小鼠的抗过敏作用实验中发现、黄连

碱能够减少AR小鼠揉鼻次数、显著下调OVA-sIgE、小鼠 $\beta$ -氨基己糖苷酶( $\beta$ -Hex)、IL-4和TNF- $\alpha$ 水平。在探究其作用机制时、分别检测了PI3K、磷酸化PI3K(p-PI3K)、Akt、磷酸化Akt(p-Akt),结果显示IgE诱导的PI3K和Akt磷酸化被黄连碱抑制、说明黄连碱可以通过阻断PI3K/Akt信号通路从而抑制肥大细胞激活、发挥抗过敏作用。

鹿鹅鼻炎方是张纾难教授的经验方、具有温阳散寒、祛风通窍之功效。熊铁敏<sup>[46]</sup>通过研究鹿鹅鼻炎方对OVA腹腔注射联合滴鼻致敏大鼠的作用机制时发现、鹿鹅鼻炎方能够减轻AR大鼠流涕、抓鼻、喷嚏等鼻部症状,显著降低OVA致敏大鼠血清中OVA-sIgE含量、抑制PI3K、Akt、HIF-1 $\alpha$ 、VEGF mRNA表达、减轻全身变态反应性炎症、提示鹿鹅鼻炎方可能通过干预PI3K/Akt/HIF-1 $\alpha$ 信号通路、降低血管通透性、减少炎症介质的渗出。

## 5 MAPK信号通路

**5.1 MAPK信号通路与AR的关系** 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)是一组进化保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶、调控着细胞的增殖、分化等多种细胞生物学过程、与感染、炎症性疾病密切相关<sup>[47]</sup>。MAPK通路主要以三级激酶模式将信号从胞外传导至胞内后通过以下四条通路进行下游因子的激活。MAPK信号通路分为MAPK经典通路、c-Jun氨基末端激酶(JNK)通路、p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)通路以及细胞外调节激酶5(ERK5)通路。而p38 MAPK通路已被证实与气道炎症发病机制关系密切<sup>[48]</sup>。GAO等<sup>[49]</sup>发现p38 MAPK抑制剂SB203580不仅减轻AR症状、还能够改善AR小鼠的嗅觉、上调嗅觉标记蛋白(OMP)水平、减少嗅觉神经元(OSN)凋亡、同时下调磷酸化p38丝裂原活化蛋白激酶(p-p38 MAPK)和p38 MAPK的表达、表明SB203580可能通过减弱p38 MAPK信号通路从而保护嗅觉、抗OSN凋亡。

**5.2 中药治疗AR与MAPK信号通路的关系** 芍药苷是从中药芍药和牡丹中提取出的水溶性单萜类糖苷、大量研究表明<sup>[50]</sup>、其具有广泛的抗炎和免疫调节作用。WANG等<sup>[51]</sup>在探究芍药苷对AR肥大细胞介导的炎症抑制机制时发现、暴露于限制性内切酶(PMACI)诱导的人肥大细胞(HMC-1)中p-p38 MAPK、磷酸化细胞外信号调节激酶(p-ERK)和p-JNK水平较对照组明显上调、而芍药苷干预组HMC-1细胞中p38 MAPK、ERK和JNK的活化显著减弱、说明芍药苷可以抑制MAPK信号通路的激活

减弱HMC-1介导的炎症反应、发挥抗炎、抗过敏作用。

款冬酮是中药款冬花提取出的一种倍半萜类化合物、具有神经保护、抗过敏、抗炎、抗癌等作用<sup>[52]</sup>。JIN等<sup>[53]</sup>通过动物实验发现款冬酮可以下调OVA致敏豚鼠血清IgE、组胺和IL-6的水平、且能够通过抑制肥大细胞中p38 MAPK、酪氨酸激酶/脾酪氨酸激酶(Lyn/Syk)、NF- $\kappa$ B信号通路激活、从而显著减少ERK、p38 MAPK、Lyn、Syk、Akt、NF- $\kappa$ B p65蛋白表达。这说明款冬酮可以抑制p38 MAPK、Lyn/Syk、NF- $\kappa$ B信号通路达到抗过敏治疗AR的目的。

姜黄素是一种二酮类化合物、由中药姜黄中所提取、具有良好的消炎、抗菌、抗氧化、抗凋亡、抗癌等活性<sup>[54]</sup>。ZHANG等<sup>[55]</sup>通过研究发现在姜黄素的作用下炎症相关因子的生成减少、如TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6和IL-8、同时显著抑制p-ERK、p-p38、磷酸化c-Jun氨基末端激酶(p-JNK)、磷酸化NF- $\kappa$ B抑制蛋白 $\alpha$ (p-I $\kappa$ B $\alpha$ )和NF- $\kappa$ B磷酸化、由此表明姜黄素可能通过抑制MAPK/NF- $\kappa$ B通路激活从而影响炎症介质释放、改善鼻炎症状。

广藿香为唇形科刺蕊草属植物、其中的主要成分广藿香挥发油和水提取物是近些年学者们研究的方向。YOON等<sup>[56]</sup>在探究广藿香水提取物抗炎抗过敏作用及相关机制时发现、广藿香水提取物可以通过调节钙内流减少肥大细胞的组胺释放、抑制p38 MAPK及NF- $\kappa$ B活化、降低促炎因子的表达、从而阻断肥大细胞介导的过敏性炎症、由此推测广藿香水提取物能够抑制p38 MAPK及NF- $\kappa$ B信号通路、从而抑制AR的发生。

厚朴酚是一种酚类化合物、存在于中药厚朴或凹叶厚朴中。研究表明<sup>[57]</sup>、厚朴酚具有免疫抗炎、抗菌、抗哮喘、抗氧化、保护心脑血管等多种药理作用。CHEN等<sup>[58]</sup>研究者通过实验得出厚朴酚可以显著降低NO、IL-1 $\beta$ 及TNF- $\alpha$ 的表达值、同时抑制MAPK和NF- $\kappa$ B信号通路、使p-JNK和p-p38 MAPK下调、阻止p-I $\kappa$ B $\alpha$ 和磷酸化NF- $\kappa$ B p65(p-NF- $\kappa$ B p65)的表达、从而发挥抗炎、吞噬免疫调节作用、可作为治疗AR的抗炎药物。

香叶醇是一种从天竺葵、玫瑰及栀子等多种植物中提取的单萜烯醇类化合物。现代药理表明其具有抗炎、抑制细胞氧化应激及神经保护等作用<sup>[59]</sup>。HUANG等<sup>[60]</sup>通过动物实验发现香叶醇能够降低AR小鼠血清中OVA-sIgE、IL-1 $\beta$ 和组胺等活性

标记物水平、抑制NF- $\kappa$ B p65的表达、且MAPK磷酸化程度与香叶醇剂量的高低成反比、表明香叶醇可能通过干预MAPK/NF- $\kappa$ B信号通路达到AR相关标记物的抗炎效应。

凉血止嚏汤是干祖望教授的经验方、具有凉血疏风、脱敏止嚏之功效。邢鑫鑫等<sup>[61]</sup>通过采用OVA致敏构建的AR模型大鼠进行研究、发现凉血止嚏汤可以缓解AR大鼠鼻黏膜免疫炎症反应、下调血清中IL-4和IL-5水平、上调IL-12、IFN- $\gamma$ 水平、使Th1/Th2趋于平衡、并且减弱ERK和p38 MAPK的磷酸化、由此得出该方可通过抑制MAPK信号通路

激活从而调节免疫功能。

桔梗元参汤出自《四圣心源》卷八、临床常用于治疗AR等多种鼻部疾病。高健美等<sup>[62]</sup>通过研究表明不同剂量的桔梗元参汤作用于OVA致敏BALB/c小鼠较模型组均可显著改善AR小鼠症状、降低IgE含量、下调p38 MAPK及其下游底物环氧化酶-2(COX-2)、粘蛋白5AC(MUC5AC)蛋白表达、说明桔梗元参汤通过阻断p38 MAPK信号通路激活、调节下游因子表达、发挥治疗AR的作用。AR相关信号通路见图1,中药单体对AR信号通路的调控作用总结见表1,中药复方对AR信号通路的调控作用见表2。

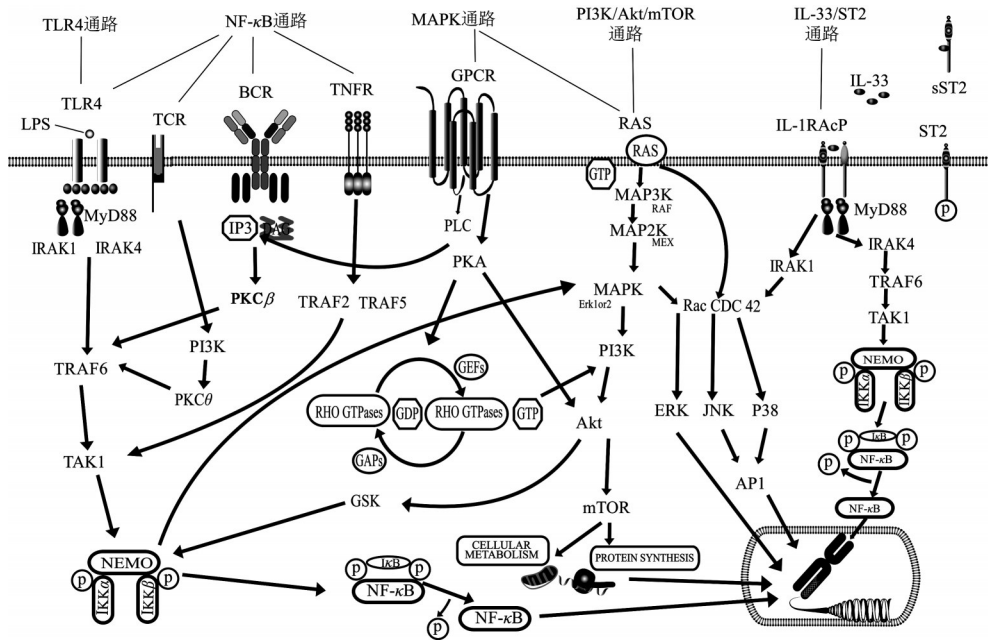


图1 AR相关信号通路

Fig. 1 AR related signal pathway

## 6 小结与展望

综上所述、中药单体及复方调控AR的关键在于抗组胺、减少细胞浸润、降低血管通透性等。所涉及的常用信号通路包括NF- $\kappa$ B信号通路、TLR信号通路、IL-33/ST2信号通路、PI3K/Akt信号通路、MAPK信号通路。其中、NF- $\kappa$ B信号通路与其他信号通路相比、传递过程相对简单、同时、作为介导炎症反应的中枢、在通路中占据核心地位。且各通路之间交叉联系、形成一个错综复杂的网络调控系统。研究发现、IL-33/ST2信号通路与变态反应的严重程度和预后关系密切、但有关机制研究尚未完全阐明、这将会是未来探索的重中之重。

通过对上述文献整理、笔者发现目前国内外关于中药调控AR相关信号通路的研究仍存在部分问题:①基础研究与临床实践之间缺乏一致性。在

AR的基础研究中有关中药单体的研究多于中药复方、而临床实践治疗AR时更多的是以中药复方干预、很少单独应用中药单体、并且临床实践中药效显著的中药复方缺乏基础的成分及机制研究、因此、如何权衡好二者之间的研究是值得斟酌的问题。②基础研究缺乏对中药单体及中药复方药物消除半衰期的药代动力学研究。在诸多AR的基础研究中以药物显效为实验的金标准、未评估药物在体内平均代谢周期的长短、缺乏临床有效性评价。③在进行基础研究时、所提取的中药单体及复方成分大都为粗提取物、没有标准化或化学特征、且活性化学标记大多没有被鉴定出来、益于抗AR作用的生物活性代谢物尚未得到很好的确定。④在构建AR动物模型时、尚未将西医“病”与中医“证”二者紧密结合、目前诸多研究以西医造模方法为主、

表1 中药单体对AR信号通路的调控作用

Table 1 Regulatory effect of traditional Chinese medicine monomers on signal pathway of AR

中药	调控通路	研究靶点
丹参酮Ⅱ <sub>A</sub> <sup>[8]</sup>	抑制NF-κB信号通路	TNF-α、IL-4、NF-κB
18β-甘草次酸钠 <sup>[11]</sup>	抑制NF-κB信号通路	IL-4、NF-κB p50
儿茶素 <sup>[13]</sup>	抑制NF-κB信号通路	TSLP、IL-5、IL-13、OVA-sIgE、NF-κB p65
黄芪甲苷 <sup>[21]</sup>	抑制TLRs信号通路	IL-1β、IL-4、IL-6、IgE、IL-10、TNF-α、ICAM-1、VCAM-1、TLR4、HMGB1、p-NF-κB
雷公藤多苷 <sup>[23]</sup>	抑制TLRs信号通路	IL-5、IgE、TLR4、NF-κB p50
木犀草 <sup>[25]</sup>	抑制TLRs信号通路	IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、IFN-γ、OVA-sIgE、NF-κB p65、TLR4
黄连碱 <sup>[45]</sup>	抑制PI3K/Akt信号通路	IgE、β-Hex、IL-4、PI3K、p-PI3K、TNF-α、Akt、p-Akt
芍药苷 <sup>[51]</sup>	抑制MAPK信号通路	p38 MAPK、ERK、JNK
款冬酮 <sup>[53]</sup>	抑制MAPK信号通路	ERK、p38 MAPK、Lyn、Syk、Akt、NF-κB p65
姜黄素 <sup>[55]</sup>	抑制MAPK信号通路	TNF-α、IL-1β、p-ERK、IL-6、p-p38 MAPK、p-JNK、NF-κB、p-IκBα
广藜香 <sup>[56]</sup>	抑制MAPK信号通路	p38 MAPK、NF-κB
厚朴酚 <sup>[58]</sup>	抑制MAPK信号通路	NO、IL-1β、TNF-α、p-JNK、p-p38 MAPK、p-IκBα、p-p65
香叶醇 <sup>[60]</sup>	抑制MAPK信号通路	OVA-sIgE、IL-1β、NF-κB p65

表2 中药复方对AR信号通路的调控作用

Table 2 Regulatory effect of traditional Chinese medicine on signal pathway of AR

中药	调控通路	研究靶点
醒鼻凝胶剂 <sup>[14]</sup>	抑制NF-κB信号通路	IL-5、GM-CSF、CCL-1、NF-κB mRNA、NF-κB p65
玉屏风散 <sup>[28]</sup>	抑制TLRs信号通路	TLR4、NF-κB p65
小青龙汤 <sup>[29]</sup>	抑制TLRs信号通路	NO、IL-6、TNF-α、IL-10、CD86、MHCII、iNOS、TLR4、NF-κB p65
和中止鼾颗粒 <sup>[30]</sup>	抑制TLRs信号通路	IFN-γ、IL-4、TLR4、NF-κB
复方辛夷滴鼻液 <sup>[39]</sup>	抑制IL-33/ST2信号通路	IL-33、ST2
鹿鹅鼻炎方 <sup>[46]</sup>	抑制PI3K/Akt信号通路	OVA-sIgE、PI3K、Akt、HIF-1α、VEGF mRNA
凉血止嚏汤 <sup>[61]</sup>	抑制MAPK信号通路	IL-4、IL-5、IL-12、IFN-γ、ERK、p38 MAPK
桔梗元参汤 <sup>[62]</sup>	抑制MAPK信号通路	p38 MAPK、COX-2、MUC5AC、IgE

注重现代医学的理化检测指标、忽略中医证候特征、使二者之间缺乏内在联系。

因此、笔者提出以下建议:①在中药复方临床实践效果显著、明确复方药效物质成分的基础上开展中药调控AR信号通路的机制研究、根据中药复方-中药单体-有效成分的顺序逐层筛选进行基础研究。②基础研究时可以把药物消除半衰期作为检测指标之一、明确半衰期的长短能够为临床合理用药及方案调整提供主要依据。③未来研究时可在现代科学新技术下实现中药提取物的质量标准化、便于快速有效的寻找中药单体及复方成分中生物活性的靶点、以期为临床疗效的稳定发挥积极作用。④构建AR动物模型时、先建立西医“病”的模型、在此基础上不施加人为干预、观察其变化并检测疾病模型是否具备中医“证”的特征、形成一个整体动态的疾病发生过程、从而建立病证结合的动物模型、促使中医药科学研究更加严谨和可靠。

[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] WANG Y, CHEN H, ZHU R, et al. Allergic rhinitis control test questionnaire-driven stepwise strategy to improve allergic rhinitis control: A prospective study [J]. Allergy, 2016, 71(11): 1612-1619.

[3] RAHIM N A, JANTAN I, SAID M M, et al. Anti-allergic rhinitis effects of medicinal plants and their bioactive metabolites via suppression of the immune system: A mechanistic review [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 660083.

[4] DORRINGTON M G, FRASER I. NF-κB signaling in macrophages: Dynamics, crosstalk, and signal integration[J]. Front Immunol, 2019, 10: 705.

[5] WANG Y, CUI C, SUN H. Anti-inflammatory effect of mangiferin on an experimental model of allergic rhinitis through the inhibition of NF-κB signaling pathways[J]. J Environ Pathol Toxicol Oncol, 2020, 39(4): 357-364.

[6] 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-κB p65 and STAT3 signalings [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109: 1915-1923.

[7] 单晓晓, 洪帮振, 刘洁, 等. 丹参化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(21): 5496-5511.

- [ 8 ] 黄铄,李双,陈哲,等. 丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>通过调节NF- $\kappa$ 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.
- [ 9 ] 邓桃妹,彭灿,彭代银,等. 甘草化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的探讨[J]. 中国中药杂志,2021,46(11):2660-2676.
- [10] FOULADI S, MASJEDI M, GANJALIKHANI HAKEMI M, et al. The review of *in vitro* and *in vivo* studies over the glycyrrhizic acid as natural remedy option for treatment of allergic asthma [J]. Iran J Allergy Asthma Immunol,2019,18(1):1-11.
- [11] 李丽,王有虎,侯赟,等. 18 $\beta$ -甘草次酸钠对变应性鼻炎大鼠鼻黏膜NF- $\kappa$ 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.
- [12] MUSIAL C, KUBAN-JANKOWSKA A, GORSKA-PONIKOWSKA M. Beneficial properties of green tea catechins [J]. Int J Mol Sci, 2020, doi: 10.3390/ijms21051744.
- [13] PAN Z, ZHOU Y, LUO X, et al. Against NF- $\kappa$ B/thymic stromal lymphopoietin signaling pathway, catechin alleviates the inflammation in allergic rhinitis [J]. Int Immunopharmacol,2018,61:241-248.
- [14] 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- $\kappa$ B信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志,2016,31(2):441-444.
- [15] 薛鹏飞,张玲,谭琨,等. Toll样受体信号通路与自然免疫的研究进展[C]//首届男性大健康中西医结合创新论坛暨第三届全国中西医结合男科青年学术论坛论文集.[出版者不详],2019:354-355.
- [16] 杨雅琳,杨贵,邱书奇. Toll样受体与变应性鼻炎的研究进展[J]. 医学综述,2017,23(7):1273-1276,1281.
- [17] 古丽白热木·玉素因,毛艳,刘燕,等. TLRs介导的炎症信号通路与变应性鼻炎发病机制研究进展[J]. 医学综述,2020,26(1):50-53,58.
- [18] WANG J, CUI Z, LIU L, et al. MiR-146a mimic attenuates murine allergic rhinitis by downregulating TLR4/TRAF6/NF- $\kappa$ B pathway [J]. Immunotherapy, 2019,11(13):1095-1105.
- [19] WU J, WU L, ZHANG L, et al. Overexpression of miR-224-5p alleviates allergic rhinitis in mice via the TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B pathway [J]. Exp Anim, 2021, 70(4):440-449.
- [20] 蒋微,蒋式骊,刘平. 黄芪甲苷的药理作用研究进展[J]. 中华中医药学刊,2019,37(9):2121-2124.
- [21] 田滢,张飞,段传新. 黄芪甲苷对过敏性鼻炎小鼠HMGB1/TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路的影响[J]. 现代免疫学,2021,41(1):50-55.
- [22] 姜森,张海波,丁樱. 雷公藤多苷药理作用及临床应用研究进展[J]. 中华中医药学刊,2021,39(3):59-63.
- [23] 张敏,王守安,刘黎星. 雷公藤多苷干预TLR-NF- $\kappa$ B通路发挥免疫抑制作用[J]. 中草药,2014,45(9):1288-1292.
- [24] 黄龙岳,宁洪鑫,姚薛超,等. 木犀草素提取和纯化工艺的研究进展[J]. 中草药,2021,53(4):1185-1192.
- [25] DONG J, XU O, WANG J, et al. Luteolin ameliorates inflammation and Th1/Th2 imbalance via regulating the TLR4/NF- $\kappa$ B pathway in allergic rhinitis rats [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2021, 43 (3) : 319-327.
- [26] 叶晓滨,陈玉梅. 玉屏风散的现代药理研究及临床应用研究进展[J]. 光明中医,2021,36(8):1360-1365.
- [27] 辛国,李鑫,黄晓巍. 防风化学成分及药理作用[J]. 吉林中医药,2018,38(11):1323-1325.
- [28] 林魁,黄敬之. 玉屏风散对变应性鼻炎模型大鼠TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2018,25(12):48-52.
- [29] 郑永艳. 小青龙汤对变应性鼻炎小鼠的治疗作用及其机制研究[D]. 广州:广州中医药大学,2017.
- [30] 孙永东,刘强,向小红,等. 基于TLR-NF- $\kappa$ B通路的和中止鼾颗粒治疗变应性鼻炎机制研究[J]. 现代医药卫生,2020,36(18):2890-2894.
- [31] 刘果. 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.
- [32] DI SALVO E, VENTURA-SPAGNOLO E, CASCIARO M, et al. IL-33/IL-31 axis: A potential inflammatory pathway [J]. Mediators Inflamm, 2018, 2018:3858032.
- [33] CAYROL C, GIRARD J P. Interleukin-33 (IL-33): A nuclear cytokine from the IL-1 family [J]. Immunol Rev,2018,281(1):154-168.
- [34] HOMSAK E, GRUSON D. Soluble ST2: A complex and diverse role in several diseases [J]. Clin Chim Acta,2020,507:75-87.
- [35] GRIESENAUER B, PACZESNY S. The ST2/IL-33 Axis in immune cells during inflammatory diseases [J]. Front Immunol,2017,8:475.
- [36] TAKATORI H, MAKITA S, ITO T, et al. Regulatory mechanisms of IL-33-ST2-mediated allergic inflammation [J]. Front Immunol,2018,9:2004.
- [37] 黄若飞. IL-33、TSLP在变应性鼻炎发病中的作用机制和低氧的影响研究[D]. 南京:南京医科大学,2019.
- [38] LIU H C, LIAO Y, LIU C Q. miR-487b mitigates allergic rhinitis through inhibition of the IL-33/ST2 signaling pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018,22(23):8076-8083.

- [39] 宋任洁. IL-33与变应性鼻炎的相关研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2015.
- [40] 庞亚蓉, 席建宏, 王志旺, 等. 磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路参与哮喘气道炎症反应的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(14):1897-1901.
- [41] 钟佳琳, 郑立, 贺花, 等. PI3K/Akt信号通路相关的生物学调控机制研究进展[J]. 基因组学与应用生物学, 2019, 38(1):143-147.
- [42] ZENG Q, LUO X, TANG Y, et al. Leptin regulated ILC2 cell through the PI3K/Akt pathway in allergic rhinitis[J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020:4176082.
- [43] CHEN X, LI Y Y, ZHANG W Q, et al. House dust mite extract induces growth factor expression in nasal mucosa by activating the PI3K/Akt/HIF-1 $\alpha$  pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 469(4): 1055-1061.
- [44] 付琳, 付强, 李冀, 等. 黄连化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2021, 49(2):87-92.
- [45] FU S, NI S, WANG D, et al. Coptisine suppresses mast cell degranulation and ovalbumin-induced allergic rhinitis[J]. *Molecules*, 2018, 23(11):3039.
- [46] 熊轶敏. 网络药理学与动物实验结合探索鹿鹅鼻炎方治疗变应性鼻炎的机制[D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [47] 黄嘉莉, 杨淑荣. 变应性鼻炎中信号传导通路的研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2020, 34(4): 125-129.
- [48] 刘兆芳, 范洪江, 逢明杰. p38 MAPK与变应性鼻炎的研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 29(23):2094-2098.
- [49] GAO X, LI N, ZHANG J. SB203580, a p38MAPK inhibitor, attenuates olfactory dysfunction by inhibiting OSN apoptosis in AR mice (activation and involvement of the p38 mitogen-activated protein kinase in olfactory sensory neuronal apoptosis of OVA-induced allergic rhinitis)[J]. *Brain Behav*, 2019, 9(6): e01295.
- [50] ZHANG L, WEI W. Anti-inflammatory and immunoregulatory effects of paeoniflorin and total glucosides of paeony[J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 207: 107452.
- [51] WANG G, CHENG N. Paeoniflorin inhibits mast cell-mediated allergic inflammation in allergic rhinitis[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(10):8636-8642.
- [52] 侯阿娇, 郭新月, 满文静, 等. 款冬花的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2019, 36(1): 107-112.
- [53] JIN C, YE K, LUAN H, et al. Tussilagone inhibits allergic responses in OVA-induced allergic rhinitis guinea pigs and IgE-stimulated RBL-2H3 cells [J]. *Fitoterapia*, 2020, 144:104496.
- [54] HE Y, YUE Y, ZHENG X, et al. Curcumin, inflammation, and chronic diseases: How are they linked?[J]. *Molecules*, 2015, 20(5):9183-9213.
- [55] ZHANG N, LI H, JIA J, 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.
- [56] YOON S C, JE I G, CUI X, et al. Anti-allergic and anti-inflammatory effects of aqueous extract of *Pogostemon cablin*[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(1):217-224.
- [57] 符吴英. 厚朴酚的免疫抗炎作用及其对相关信号转导通路的调控[D]. 广州: 广东药科大学, 2016.
- [58] CHEN H, FU W, CHEN H, et al. Magnolol attenuates the inflammation and enhances phagocytosis through the activation of MAPK, NF- $\kappa$ B signal pathways *in vitro* and *in vivo*[J]. *Mol Immunol*, 2019, 105:96-106.
- [59] 张松, 孙丽, 李悦. 香叶醇在医学领域的应用研究进展[J]. 西北药学杂志, 2017, 32(1):124-126.
- [60] 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.
- [61] 邢鑫鑫, 梁嫒, 王海. 基于MAPK信号通路分析中药凉血止嚏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, 后插2.
- [62] 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.

[责任编辑 周冰冰]