

本文引用: 宾 骥, 朱镇华, 杨伟丽. 玉屏风散对肺气虚型变应性鼻炎豚鼠模型 IL-4、IL-12、TNF- $\gamma$  表达水平及鼻腔黏病理变化的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(4): 545-550.

## 玉屏风散对肺气虚型变应性鼻炎豚鼠模型 IL-4、IL-12、TNF- $\gamma$ 表达水平及鼻腔黏病理变化的影响

宾 骥, 朱镇华\*, 杨伟丽\*

湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007

**[摘要]** **目的** 探讨玉屏风散对肺气虚型变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)豚鼠的作用机制。**方法** 将40只健康杂色英国种豚鼠,随机分为空白组、模型组、玉屏风组、氯雷他定组。除空白组外,其余各组均以鸡卵清蛋白(ovalbumin, OVA)与烟熏法建立肺气虚型AR模型。造模成功后,玉屏风组、氯雷他定组分别予玉屏风散[4.52 g/(kg·d)]、氯雷他定片(0.903 mg/kg)灌胃,空白组及模型组予等体积生理盐水灌胃,处理15 d后,取各组豚鼠血清及鼻腔黏膜。经HE染色法观察鼻腔黏膜细胞形态,ELISA与免疫组化法检测豚鼠血清中白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、白细胞介素-12(interleukin-12, IL-12)、 $\gamma$ 干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )等细胞因子表达水平。**结果** HE染色发现,模型组细胞形态结构明显紊乱,玉屏风组、氯雷他定组细胞形态结构异常状态相对减轻。ELISA结果显示,与空白组比较,模型组、玉屏风组、氯雷他定组豚鼠血清中IL-4、IL-12表达水平升高( $P<0.05$ ),IFN- $\gamma$ 表达水平降低( $P<0.05$ );与模型组比较,玉屏风组、氯雷他定组豚鼠血清IL-4与IL-12含量降低( $P<0.05$ ),氯雷他定组IFN- $\gamma$ 表达水平升高( $P<0.05$ )。免疫组化染色显示,与空白组比较,模型组豚鼠鼻腔黏膜IL-4、IL-12表达明显降低( $P<0.05$ ),IFN- $\gamma$ 表达明显升高( $P<0.01$ );与模型组比较,玉屏风组与氯雷他定组IL-4表达明显降低( $P<0.05$ ),氯雷他定组IL-12表达明显降低( $P<0.05$ )。**结论** 玉屏风散可能通过影响IL-4、IL-12、IFN- $\gamma$ 水平,改变鼻腔黏膜细胞形态治疗肺气虚型AR。

**[关键词]** 玉屏风散;变应性鼻炎;肺气虚型;鼻腔黏膜细胞形态;白细胞介素

**[中图分类号]**R285.5

**[文献标志码]**A

**[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2024.04.003

## Effects of Yupingfeng Powder on expression levels of IL-4, IL-12, and TNF- $\gamma$ as well as nasal mucosa pathological changes in guinea pig model of allergic rhinitis with lung qi deficiency pattern

BIN Ji, ZHU Zhenhua\*, YANG Weili\*

The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China

**[Abstract]** **Objective** To explore the action of mechanism of Yupingfeng Powder (YPPF) on allergic rhinitis (AR) with lung qi deficiency pattern in guinea pigs. **Methods** Forty healthy variegated British guinea pigs were randomized into blank group, model group, YPPF group, and loratadine group. Except for the blank group, the AR models with lung qi deficiency pattern were established in the other groups using ovalbumin (OVA) and smoke exposure. After successful modeling, the YPPF group and the loratadine group were treated with YPPF [4.52 g/(kg·d)] and loratadine tablets (0.903 mg/kg) by gavage, respectively, while the blank group and model group were given an equal volume of normal saline by gavage. After 15 days of treatment, the serum and nasal

**[收稿日期]**2023-02-19

**[基金项目]**中医药防治眼耳鼻喉疾病湖南省重点实验室开放基金项目(2018YZD09)。

**[通信作者]**\* 杨伟丽,女,主治医师,硕士研究生,E-mail:yangweili1002@163.com;朱镇华,男,硕士,主任医师,二级教授,E-mail:zhenhua787@163.com。

mucosa samples of guinea pigs were collected from each group. The morphology of nasal mucosa cells were observed using HE staining, and the expression levels of cytokines such as interleukin-4 (IL-4), interleukin-12 (IL-12), and interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) in the serum of guinea pigs were measured by ELISA and immunohistochemical staining. **Results** HE staining showed that the model group exhibited significant morphological and structural disorders, while the morphological and structural abnormalities were relatively alleviated in the YFPF group and the loratadine group. ELISA results indicated that compared with the blank group, the expression levels of IL-4 and IL-12 in the serum of guinea pigs in the model group, YFPF group, and loratadine group increased ( $P<0.05$ ), while the expression level of IFN- $\gamma$  decreased ( $P<0.05$ ). Compared with the model group, the serum levels of IL-4 and IL-12 in the YFPF group and loratadine group decreased ( $P<0.05$ ), while the expression level of IFN- $\gamma$  in the loratadine group increased ( $P<0.05$ ). Immunohistochemical staining revealed that compared with the blank group, the expressions of IL-4 and IL-12 in the nasal mucosa of guinea pigs in the model group were significantly lower ( $P<0.05$ ), while the expression of IFN- $\gamma$  was significantly higher ( $P<0.01$ ). Compared with the model group, the IL-4 expression decreased significantly in both the YFPF group and loratadine group ( $P<0.05$ ), and the IL-12 expression in the loratadine group decreased significantly ( $P<0.05$ ). **Conclusion** YFPF may treat allergic rhinitis with lung qi deficiency pattern by influencing the levels of IL-4, IL-12, and IFN- $\gamma$ , and changing the morphology of nasal mucosa cells.

[**Keywords**] Yupingfeng Powder; allergic rhinitis; lung qi deficiency pattern; morphology of nasal mucosa cells; interleukin

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR),也称过敏性鼻炎,是耳鼻咽喉科常见的上呼吸道变应性疾病<sup>[1]</sup>。临床上常表现为阵发性喷嚏、大量鼻涕、鼻塞、鼻痒等症状,具有病程长、迁延不愈、反复发作的特点,严重影响患者健康及生活质量<sup>[2]</sup>。目前,AR 西医治疗有 6 类主要药物,分别是糖皮质激素、H1 受体拮抗剂、抗白三烯药、减充血剂、抗胆碱药、肥大细胞膜稳定剂<sup>[3]</sup>。虽然现有药物品种繁多,但不良反应明显,效果维持时间短,容易产生耐药性。特异性免疫治疗亦称脱敏治疗,对花粉、尘螨诱发的间歇性过敏性鼻炎的疗效比较肯定,但治疗时间长导致依从性较差,治疗费用昂贵,同时有可能引发严重的不良反应。免疫治疗是近年来过敏性疾病的研究热点之一,但学术界对其远期疗效仍有争议<sup>[4]</sup>。手术治疗疗效肯定,但易复发,且部分患者留有咽干、口干等不良反<sup>[5]</sup>。因此,寻找更安全有效的疗法是 AR 治疗中亟待解决的问题。

中医中药在治疗变应性鼻炎中具有独特优势,AR 在中医学中又名“鼻鼈”,中医病机多为脏腑虚损,卫表不固。肺气虚型 AR 以肺气虚损为主要病机,肺主气,生卫气,行气周身,调控凑理,肺气虚则腠理疏松,风寒邪气均易乘虚侵袭而致肺失通条,肺失宣降,水行不畅,津液壅塞鼻窍而发病。临床表现为鼻痒,喷嚏,鼻塞,嗅觉减退,畏风怕冷,自汗,少气懒言,舌淡胖,脉濡弱;查体可见鼻甲苍白水肿。治则益气固表、温肺散寒;方以玉屏风散加减<sup>[6]</sup>。基于此,本研究以 OVA 与烟熏法构建肺气虚型 AR 豚鼠模型,经玉屏风与氯雷他定干预,通过比较豚鼠血清与黏膜中 IL-4、IL-12、IFN- $\gamma$  的表达水平,确定玉屏

风散对肺气虚型 AR 的治疗效果,以期开发更有效的 AR 治疗药物提供新参考。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

英国种杂色豚鼠(雄性)40 只,体质量 250~300 g,由湖南中医药大学动物实验中心提供,许可证书:SCXK(湘)2020-0005,饲养于湖南中医药大学动物中心实验室。饲养在湿度 42%~65%、温度 19~25 ℃的环境下,常规标准饲料喂养,自由饮水,昼夜交替循环照明,适应性喂养 1 周后进行实验。本实验经过湖南中医药大学动物伦理委员会批准(备案编号 LLBH-202007020001),符合实验动物福利伦理原则。

### 1.2 实验药物

玉屏风散方组成:黄芪、白术各 20 g,防风 10 g。中药饮片由湖南省中医药大学第一附属医院中药房提供。经湖南中医药大学第一附属医院鉴定为正品,煎煮方法为适量清水没过药材 1 cm 浸泡 30 min 后武火将药液煮开,文火保持沸腾 20 min,留取药液。

氯雷他定片(拜耳医药上海有限公司,批号:JS08187,国药准字号:H10970410,规格:10 mg/粒)。

### 1.3 主要试剂

鸡卵清蛋白、曲拉通 X-100(Solarbio 公司,批号:A8041、T8200);氢氧化铝(Thermo Fisher 公司,批号:PF201964);豚鼠 IFN- $\gamma$ 、IL-4、IL-12ELISA 试剂盒(江苏菲亚生物科技有限公司,批号:FY3705-A、FY3692-A、FY3718-A);乌拉坦(Sigma 公司,批号:MF-CD00007966);苏木素-伊红染液、柠檬酸修复液(皮诺飞生物公司,批号:P0064、P0026);INF- $\gamma$

抗体(Servicebio公司,批号:AC221121093);IL-4抗体、IL-12抗体(艾方生物,批号:20220824、20220517),HRP标记山羊抗兔二抗(Abbkine公司,批号:A21020);氨水(国药集团化学试剂有限公司,批号:10002108)。

#### 1.4 主要仪器

Tianshi98型洗板机(北京拓普分析仪器有限公司);Rayto 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);HT-111B型恒温摇床(上海赫田科学仪器有限公司);AE1204型电子分析天平(上海良平仪器仪表有限公司);XB220A型瑞士PRECISA电子分析天平(深圳市朗普电子科技有限公司);81-2型恒温磁力搅拌器(北京世纪科信科学仪器有限公司)。

#### 1.5 动物分组与造模

1.5.1 动物分组 根据随机数字表法将40只豚鼠分为空白组、模型组、玉屏风散组、氯雷他定组,每组10只。经过7d适应性喂养后造模。

1.5.2 AR造模方法 模型组、玉屏风散组、氯雷他定组按卵蛋白致敏法<sup>[7]</sup>制备AR动物模型。具体步骤如下:按每只豚鼠卵蛋白0.3mg、氢氧化铝粉末30mg,加生理盐水至1mL配成混悬液,隔日腹腔注射1次,共注射7次;配制0.25%卵蛋白生理盐水溶液,按每只豚鼠2mL行雾化吸入,每日1次,连续5d;间歇1周后,以1%卵蛋白生理盐水溶液滴鼻(40μL/鼻孔/次)进行鼻腔激发,每日1次,7d后,观察大鼠喷嚏次数、抓鼻次数和流涕情况,判定AR造模是否成功。

1.5.3 肺气虚型造模方法 AR造模成功后,模型组、玉屏风散组、氯雷他定组参照陈小野的烟熏法<sup>[8]</sup>,经改良后建立实验动物肺气虚证模型。具体步骤为:特制玻璃烟熏造模箱(体积60cm×40cm×40cm),特制烟熏艾条长120mm(内含硫磺粉7g、艾绒30g)。将实验豚放入烟熏箱,点燃艾条,烟熏30min,每日2次,连续熏烟15d。根据《实用中医证候动物模型学》中相关内容<sup>[9]</sup>,筛选记录可观察到的6项动物症状表现:(1)咳嗽;(2)气短喘促;(3)痰白清稀(口鼻四周分泌物);(4)恶风畏寒(蜷足局抱团);(5)神疲乏力(反应迟钝,活动减少);(6)毛发枯槁无光泽。采用赵秀杰等的症状评分标准<sup>[9]</sup>,激发后即刻至30min观察动物搔鼻、喷嚏、鼻溢液症状,采用叠加量化记分,行为学总分>5分表示造模成功。

1.5.4 给药方法 给药方法按临床用药,以人体质量60kg为标准,按照体表面积-剂量换算法计算给药剂量灌胃<sup>[10]</sup>。根据豚鼠每日剂量及每千克质量灌胃所能耐受的容量体积配制药物浓度,玉屏风散给药剂量为4.52g/(kg·d),氯雷他定片给药剂量为0.903mg/kg。空白组与模型组给予等量的生理盐水溶液,每日分2次灌胃给药,连续处理15d。

1.5.5 观察指标及评价标准 最后一次灌胃处理1h后,使用戊巴比妥钠溶液(40mg/kg)腹腔注射麻醉。麻醉成功后,采集实验用标本。

(1)采集血清:麻醉后将豚鼠一侧颈静脉穿刺,普通干管收集豚鼠新鲜血液2mL,室温下静置1h后离心(3500r/min,10min),将所得上清液(血清)转移至Eppendorf管,-20℃保存备用。

(2)鼻黏膜标本的采集:经颈静脉抽血完备后,使用耳科杯状咬钳咬取部分鼻腔黏膜,生理盐水清洗后,平铺于硬纸片上放入10%甲醛中固定,以待后续实验使用。

#### 1.6 指标检测

1.6.1 ELISA检测血清中炎症因子水平 按照IL-4、IL-12、IFN-γ ELISA试剂盒说明书,经加抗原包被4℃过夜后,加入待检血清,37℃孵育2h后清洗,加入酶标抗体,37℃孵育2h后再次清洗,加入底物液37℃孵育30min后,加终止液,于450nm波长测定吸光度值,通过标准曲线计算样品中相关因子含量。

1.6.2 HE染色观察豚鼠鼻黏膜形态 使用10%中性缓冲液福尔马林对鼻黏膜组织进行固定,梯度乙醇脱水、二甲苯透明、浸蜡包埋后切片(厚约3μm),经60℃烤片2h、二甲苯与梯度乙醇脱蜡后,进行HE染色。染色步骤为:苏木精染色2min,冲洗,1%盐酸乙醇分化液10s,冲洗,氨水返蓝2min,梯度乙醇脱水,伊红染色2min,冲洗,无水乙醇脱水,二甲苯透明。经中性树胶封闭后,于镜下观察鼻黏膜组织细胞形态。

1.6.3 免疫组化检测豚鼠鼻黏膜 脱蜡后将玻片置于高压锅中,使用1×柠檬酸(pH6.0)修复液进行抗原修复,经组化笔圈定检测组织范围后,依次使用过氧化物酶阻断剂阻断30min,10%山羊血清封闭30min,孵育相应一抗过夜,孵育二抗30min,DAB显色1min,复染苏木素2min,1%盐酸乙醇分化液10s、氨水返蓝2min,梯度乙醇脱水,二甲苯透明。经中性树胶封闭后,于镜下观察并获取图像。

#### 1.7 统计学方法

计量资料采用“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,多组样本均数满足方

差齐性者用  $F$  检验, 两组之间比较采用  $q$  检验, 否则用秩和检验。应用 SPSS 17.0 统计学软件进行统计分析。以  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 HE 染色观察豚鼠鼻腔黏膜形态差异

空白组黏膜层上皮细胞排列规则紧密, 结构清晰, 黏膜下层细胞结构清晰, 间隔正常; 模型组黏膜层上皮细胞可见部分萎缩, 细胞结构异常, 黏膜下层细胞部分融合, 结构紊乱; 玉屏风散组细胞结构可见恢复, 部分黏膜层上皮细胞排列相对正常, 但较空白组仍有部分紊乱; 氯雷他定组较造模前细胞形态部分恢复, 细胞结构仍较紊乱。详见图 1。

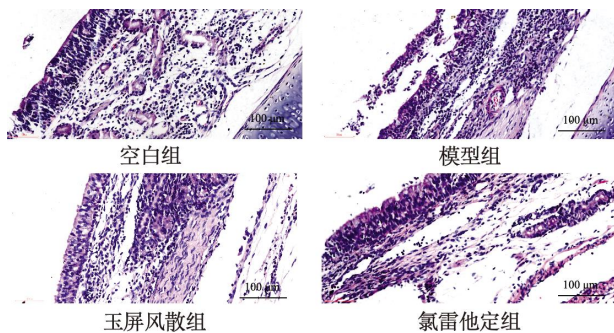


图 1 各组豚鼠鼻腔黏膜 HE 染色情况( $\times 200$ )

### 2.2 ELISA 法检测豚鼠血清中 IL-4、IL-12、IFN- $\gamma$ 含量

与空白组比较, 模型组 IL-4、IL-12 表达升高, IFN- $\gamma$  表达降低 ( $P < 0.05$ ); 与模型组比较, 玉屏风散组及氯雷他定组血清 IL-4 与 IL-12 含量降低, 氯雷他定组 IFN- $\gamma$  含量升高 ( $P < 0.05$ ), 玉屏风散组 IFN- $\gamma$  虽有升高但不具有统计学差异 ( $P > 0.05$ ); 与氯雷他定组比较, 玉屏风散组 IL-4、IL-12、IFN- $\gamma$  含量基本相当。详见表 1。

表 1 ELISA 检测血清中炎症因子水平( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)

分组	$n$	IL-4	IL-12	IFN- $\gamma$
空白组	9	33.03 $\pm$ 5.78	4.48 $\pm$ 0.33	46.00 $\pm$ 2.95
模型组	7	45.55 $\pm$ 6.88*	6.85 $\pm$ 1.26*	35.63 $\pm$ 3.49*
玉屏风散组	8	38.96 $\pm$ 3.36 $\blacktriangle$	5.57 $\pm$ 0.83 $\blacktriangle$	54.92 $\pm$ 5.62
氯雷他定组	8	37.00 $\pm$ 6.23 $\blacktriangle$	5.50 $\pm$ 0.68 $\blacktriangle$	54.48 $\pm$ 5.18 $\blacktriangle$

注: 与空白组比较, \* $P < 0.05$ ; 与模型组比较,  $\blacktriangle P < 0.05$ 。

### 2.3 免疫组化法检测豚鼠鼻腔黏膜中 IL-4、IL-12、IFN- $\gamma$ 表达水平

与空白组比较, 模型组黏膜层上皮细胞 IL-4、IL-12 棕染加深, 表达上调, IFN- $\gamma$  棕染减轻, 表达下调 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。与模型组比较, 玉屏风散

组及氯雷他定组 IL-4 棕染减轻, 表达下调 ( $P < 0.05$ ); 氯雷他定组 IL-12 棕染减轻, 表达下调 ( $P < 0.05$ ); 玉屏风散组虽见 IL-12 棕染减轻, 但与模型组比较差异不具有统计学意义 ( $P > 0.05$ )。详见图 2。

## 3 讨论

AR 属于 I 型变态反应, 其病理生理过程分为速发相反应和迟发相反应。在接触变应原后 5~10 min, 肥大细胞释放炎症介质, 导致出现打喷嚏、流鼻涕、鼻塞和鼻痒等速发相典型反应; 在 4~6 h 后可表现为以鼻塞为主的迟发相反应<sup>[11]</sup>。从免疫学角度来看, AR 是体外环境因素作用于机体免疫系统, 导致 Th1/Th2 免疫反应失衡, 以鼻腔黏膜 Th2 细胞免疫反应为主的变应性炎症反应, 其主要的免疫病理学特征是组织中大量表达 Th2 细胞因子的细胞浸润<sup>[12-13]</sup>。当机体受到异常抗原刺激时, Th1/Th2 细胞间的动态平衡被破坏, Th2 类细胞因子会过度表达, Th1 类细胞因子表达减少, 进而细胞免疫反应增强, 从而导致 AR 等过敏性疾病的发生<sup>[14]</sup>。其中, Th2 细胞主要释放 IL-4、IL-12, 二者是 AR 发生过程中最重要的细胞因子, 可通过刺激 B 细胞促进 IgE 的合成, 激活中性粒细胞和巨噬细胞的协调影响 IgE 分泌, 加强 Th2 的促炎症功能, 导致变态反应炎症发生<sup>[15]</sup>。IFN- $\gamma$  为 Th1 细胞的标志性细胞因子, 和 IL-4 一样也是 B 细胞合成 IgE 的调节因子之一, 能抑制 Th2 细胞的活性, 抑制 IL-4 的产生<sup>[16]</sup>。

鼻鼽的发生与肺脾肾三脏关系密切, 自古医家就有虚实两类区分。一类为脾胃实热, 其中以《黄帝内经》《素问玄机原病式·六气为病》《奇效良方》为代表, 其代表理论总结为热犯阳明, 发于鼻而为痒, 主要临床表现以鼻痒、流浊涕并见咳嗽、鼻衄、呕逆等症为主<sup>[17-18]</sup>。另一类则为肺脾气虚, 《诸病源候论》《辨证录》《医法圆通》等著作阐述其肺肾本元虚弱、虚寒内生, 犯于鼻窍而为清涕, 而此类证型不常见其他兼证<sup>[19]</sup>。还有部分认为鼻鼽由素体气虚, 卫表不固, 复感风寒发病, 其虚实证候夹杂, 临床表现相对复杂<sup>[20]</sup>。

肺为相傅之官, 主气行水。肺脾相合可生卫气, 行卫气于周身, 调控凑理, 防御外邪; 肺肾相合可通水道, 行水气于三焦, 化生阴精, 滋养周身。若肺气虚损, 卫气难以化生, 则腠理疏松, 津液不得推动, 则水饮停聚。鼻为头面清阳之窍, 凑理为遍布周身之窍, 此两者均为阳气所布之处。《黄帝内经》言: 阳化气, 阴成形。肺为气之主, 肺气一虚, 阳气不达, 则外在阴



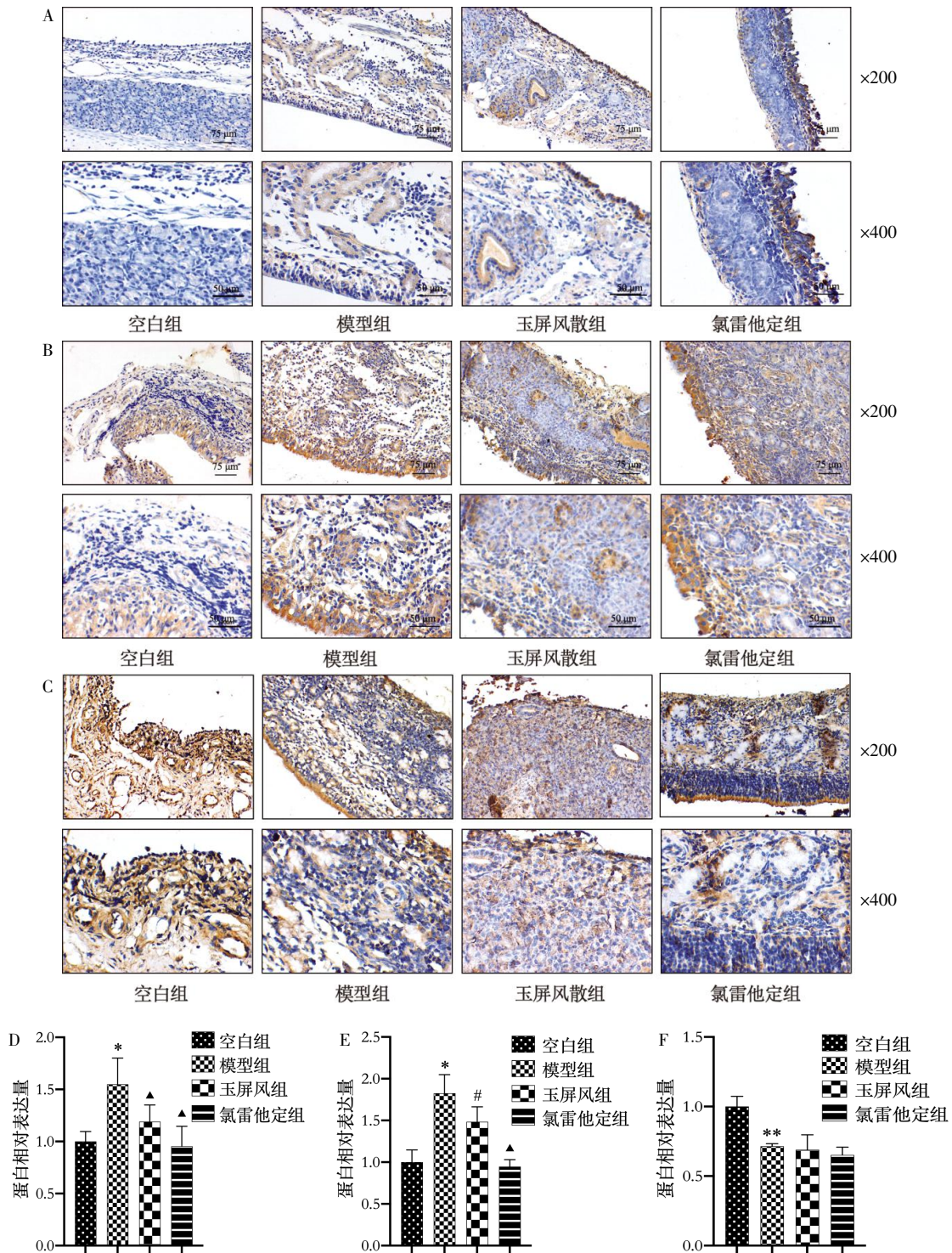


图2 各组豚鼠鼻腔黏膜相关因子免疫组化结果

注: 各组豚鼠鼻腔黏膜IL-4(A、D)、IL-12(B、E)、IFN-γ(C、F)相关因子表达情况, Bar=100 μm。与空白组比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ; 与模型组比较, <sup>▲</sup> $P < 0.05$ ; 与氯雷他定组比较, <sup>#</sup> $P < 0.05$ 。

寒邪气与内生阴邪客于清窍,此均易乘虚侵袭而致肺失通条,一旦肺失宣降,水行不畅,则更加重内在肺气虚损。因而,以肺气虚这一证型切入AR的论治与药物研究是可行之策。现有研究也发现,使用相关药物与疗法针对肺气虚证进行治疗可有效缓解AR症状与相关因子表达<sup>[21-22]</sup>。

玉屏风散出自元代朱丹溪的《丹溪心法》,组方

精炼,特色明确,具有益气固表、扶正祛邪之功效,常用于治疗鼻鼽、咳嗽等疾病的肺气虚证型<sup>[23]</sup>。《本草备要》言:黄芪,补气,固表;白术,健脾燥湿,甘补脾,温和中;防风,宣,发表,胜湿。方中黄芪为君,益气固表,白术为臣,健脾益气,防风佐使,走表散邪,三药合用,补气并益肺,扶正兼祛邪。气虚得芪则健,水停得术则化,气健水化再得防风之助,则宣降复归于

常,表不留邪,三药合用补中寓疏、散中寓补<sup>[24]</sup>。现代药理学研究证实,黄芪主要成分为黄芪多糖,其具有抗肿瘤、免疫调节、抗炎、降血糖、调整血压等一系列作用<sup>[25-26]</sup>,而针对鼻鼽其具有抗炎及对机体免疫功能的双向调节作用为其治疗基础<sup>[27]</sup>。白术主要作用成分可提高巨噬细胞的活性,增强机体非特异性免疫功能<sup>[28]</sup>。而防风水煎液有抗 I 型变态反应的作用<sup>[29-30]</sup>。

在本研究中,使用了 OVA 与烟熏法建立肺气虚型 AR 模型,经玉屏风散与氯雷他定处理后取材检测。HE 染色结果显示,玉屏风散能够明显降低肺气虚型 AR 豚鼠鼻黏膜水肿程度,减轻鼻黏膜炎性细胞浸润,且其效果较氯雷他定更为明显。同时 ELISA 结果显示,经玉屏风散与氯雷他定处理后可降低豚鼠 IL-4、IL-12 表达水平,升高 IFN- $\gamma$  表达水平,说明玉屏风散可影响 IL-4、IL-12、IFN- $\gamma$  表达水平,对肺气虚型 AR 产生治疗作用,其对 IL-4 与 IFN- $\gamma$  作用与氯雷他定处理相当,提示玉屏风散在治疗肺气虚型 AR 上的强力作用。另外,本研究经免疫组化法检测到玉屏风散与氯雷他定处理可明显降低 IL-4 表达水平,但玉屏风散对 IL-12 与 IFN- $\gamma$  的影响不够明显,提示玉屏风散对其的作用可能不只是简单的抑制与促进表达作用,可能涉及更复杂的内在机制,这也是日后值得研究的方向。

## 参考文献

- [1] 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[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(1): 6-24.
- [2] 李全生,魏庆宇. 变应性鼻炎临床实践指南: 美国耳鼻咽喉头颈外科学会推荐[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2015, 22(9): 482-486.
- [3] 顾瑜蓉,李华斌. 变应性鼻炎的发病机制与精准治疗[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2019, 25(6): 578-584.
- [4] 黄 贇,刘丽娟,尹燕丹,等. 标准化尘螨特异性皮下免疫治疗尘螨过敏性哮喘伴变应性鼻炎患儿的长期随访研究[J]. 中国循证儿科杂志, 2018, 13(2): 93-96.
- [5] 何光耀,谢 貌,牛志杰,等. 难治性变应性鼻炎手术治疗的进展[J]. 微创医学, 2019, 14(5): 631-634, 662.
- [6] 朱镇华. 中医耳鼻咽喉科学[M]. 北京: 科学出版社, 2023: 98-100.
- [7] 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.
- [8] 陈小野. 实用中医证候动物模型学[M]. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1993: 56-60.
- [9] 赵秀杰,董 震,杨占泉,等. 鼻超敏反应实验模型的建立[J]. 中华耳鼻咽喉杂志, 1993(1): 17-18, 58-59, 63.
- [10] 赵明德. 常用小型实验动物灌胃给药技术方法介绍[J]. 泸州医学院学报, 2004, 27(3): 258-259.
- [11] CHOI J H, SIM J K, OH J Y, et al. An IgE-mediated allergic reaction caused by mulberry fruit[J]. Allergy, Asthma & Immunology Research, 2015, 7(2): 195-198.
- [12] 冯勇军,王明婧,曾春荣,等. 变应性鼻炎患者血清 Th 细胞亚群及相关细胞因子水平变化[J]. 山东医药, 2016, 56(9): 69-70.
- [13] 彭慧慧,冷建杭,沈俊娅,等. Th17/Treg 和 Th1/Th2 细胞失衡对变应性鼻炎发病机制的研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(18): 2234-2237.
- [14] 张仲林,钟 玲,袁明勇,等. Th1/Th2/Th17/Treg 细胞因子在变应性鼻炎发病中的免疫机制研究[J]. 医学综述, 2014, 20(16): 2906-2909.
- [15] 彭 华,陈勇挺,汪 建,等. 白介素 4 与白介素 12 在变应性鼻炎、哮喘和特应性皮炎中的表达及意义[J]. 广东医学, 2010, 31(6): 727-728.
- [16] 马瑞霞,侯 丽,虎峻瑞. 观察防风固本颗粒对变应性鼻炎肺郁脾虚患者外周血单个核细胞培养上清中 IL-4、IL-5、IL-10、IFN- $\gamma$  细胞因子水平的影响[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 31(21): 1662-1665.
- [17] 周小军. 变应性鼻炎(鼻鼽)寒热辨治的历史源流及其临床意义[J]. 中医耳鼻喉科学研究, 2020, 19(1): 22-23.
- [18] 米 扬,徐春英. 浅析鼻鼽中的实证[J]. 江西中医药, 2021, 52(1): 34-35.
- [19] 陈旭青,周龙云,严道南,等. 基于文献论鼻鼽之病机与治则[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(4): 1491-1494.
- [20] 蔡婷婷,马湘婷,戴璐璐,等. 从太阳经论治变应性鼻炎[J]. 环球中医药, 2021, 14(5): 935-938.
- [21] 龚晓君. 玉屏风颗粒联合粉尘螨滴剂舌下脱敏治疗小儿变应性鼻炎肺脾气虚证临床研究[J]. 新中医, 2024, 56(5): 133-137.
- [22] 肖国敏,郭文海,戴 敏,等. 小青龙汤合小柴胡汤治疗肺气虚寒型变应性鼻炎患者疗效与调节 Treg 细胞相关因子的研究[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(17): 2287-2291.
- [23] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 616.
- [24] 秦华伦. 玉屏风散合苍耳子散治疗过敏性鼻炎 60 例临床观察[J]. 中医临床研究, 2015, 7(27): 82-83.
- [25] 颜培宇,于晓红,张德山,等. 黄芪多糖注射液对免疫功能低下小鼠血清 IL-4 和 IFN- $\gamma$  影响的实验研究[J]. 内蒙古中医药, 2007, 26(10): 35-36.
- [26] 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.
- [27] 马艳春,胡建辉,吴文轩,等. 黄芪化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2022, 50(4): 92-95.
- [28] 关晓辉,曲 娟,杨志萍,等. 白术挥发油对小鼠免疫功能的影响[J]. 北华大学学报(自然科学版), 2001, 2(2): 122-124.
- [29] 陈子琪,李庆生,李云森,等. 防风与刺蒺藜的药理实验研究[J]. 中成药, 2003, 25(9): 49-51.
- [30] 陈 宇,唐月英,周美玲,等. 益气固表法治疗肺气虚型变应性鼻炎的研究[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(9): 3337-3340.