

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2026.09.012

小青龙汤对变应性鼻炎模型大鼠 Th2 型免疫应答及鼻黏膜 TSLP/OX40L 通路的影响

陈逸梦¹, 陈昱烨¹, 余光椿², 陈蓓¹, 张建伟¹, 丁珊珊¹,
杨小婷¹, 俞白帆¹, 蔡雅婷^{3,4}, 林雪娟¹, 张梦婷¹✉

1. 福建中医药大学中医学院, 福建省福州市闽侯县上街镇邱阳路 1 号, 350122; 2. 福建省级机关医院; 3. 中国菲律宾中医药中心; 4. 福建中医药大学菲律宾岐黄中医学院

[摘要] **目的** 探讨小青龙汤治疗变应性鼻炎的可能作用机制。**方法** 45 只大鼠随机分为对照组, 模型组, 氯雷他定组, 小青龙汤低、中、高剂量组, 麻黄汤合苍耳子散低、中、高剂量组。除对照组外, 其余各组大鼠均用卵白蛋白联合氢氧化铝腹腔注射 14 天建立变应性鼻炎大鼠模型。第 14 天注射完成后继续用 10% 卵白蛋白溶液 20 μ l 进行鼻部激发以维持模型效果, 同时对照组和模型组大鼠给予 10 ml $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹ 生理盐水灌胃, 氯雷他定组大鼠给予氯雷他定片 0.9 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹ 灌胃, 小青龙汤低、中、高剂量组分别给予小青龙汤 2.7、5.4、10.8 g $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹ 灌胃, 麻黄汤合苍耳子散低、中、高剂量组给予麻黄汤合苍耳子散 2.43、4.86、9.72 g $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹ 灌胃, 每日 1 次, 连续 7 天。末次灌胃 1 h 后对各组大鼠进行鼻部症状评分, 次日检测大鼠血清免疫球蛋白 (IgE)、白细胞介素-4 (IL-4) 和白细胞介素-13 (IL-13) 水平; HE 染色观察大鼠鼻黏膜组织病理形态; RT-qPCR 法和 Western Blot 法分别检测鼻黏膜胸腺基质淋巴细胞生成素 (TSLP)、OX40 配体 (OX40L) 蛋白水平及 mRNA 表达。**结果** 与对照组比较, 模型组大鼠鼻部症状评分总分升高 ($P<0.01$); HE 染色示鼻黏膜纤毛紊乱粘连、基底膜增厚、炎症细胞大量聚集; 血清总 IgE、IL-4、IL-13 水平及鼻黏膜 TSLP、OX40L mRNA 表达及其蛋白水平均升高 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与模型组比较, 各药物干预组大鼠鼻部症状评分总分均降低; 氯雷他定组, 小青龙汤低、中剂量组, 麻黄汤合苍耳子散低、高剂量组大鼠血清总 IgE 水平均降低, 小青龙汤高剂量组和麻黄汤合苍耳子散高剂量组大鼠血清 IL-4 和 IL-13 水平降低 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 鼻黏膜病理结构改善; 除麻黄汤合苍耳子散低剂量组外, 其余各药物干预组鼻黏膜 TSLP、OX40L mRNA 表达均降低 ($P<0.01$), 小青龙汤各剂量组及麻黄汤合苍耳子散中、高剂量组 TSLP、OX40L 蛋白水平降低 ($P<0.05$)。小青龙汤中剂量组对鼻部症状评分的改善及对 TSLP、OX40L mRNA 和 TSLP 蛋白表达的抑制作用优于氯雷他定组 ($P<0.05$)。**结论** 小青龙汤可能通过抑制大鼠鼻黏膜 TSLP/OX40L 通路, 减轻 2 型辅助性 T 细胞 (Th2) 免疫应答, 从而保护大鼠鼻黏膜, 发挥治疗变应性鼻炎的作用。

[关键词] 变应性鼻炎; 小青龙汤; 2 型辅助性 T 型免疫应答; 胸腺基质淋巴细胞生成素; OX40 配体

变应性鼻炎又称过敏性鼻炎, 是特应性个体接触过敏原后, 由过敏原特异性免疫球蛋白 E (IgE) 介导的鼻黏膜慢性非感染性疾病, 主要表现为鼻塞、鼻痒、打喷嚏、流清涕。随着生态环境的变化以及变应原种类的增多, 变应性鼻炎的发病率呈逐年上升趋势^[1]。目前主要采用第二代抗组胺药、抗

白三烯药、鼻用糖皮质激素等药物配合日常生活中回避过敏原进行治疗, 虽能缓解部分症状, 但停药后因过敏原不可控等因素, 症状易反复出现。此外, 针对明确单一过敏原的患者, 可采用脱敏治疗, 但存在疗程长、疗效受个体差异及过敏原暴露强度影响而波动的问题^[2]。

变应性鼻炎属中医学“鼻鼽”的范畴, 与肺、脾、肾虚损, 感受外邪的病机有关^[3]。机体正气不

基金项目: 福建省中青年教师教育科研项目 (JAT220146)

✉ 通讯作者: 2022030@fjtcn.edu.cn

足或风寒湿等外邪侵入人体,引起肺通调水道功能失调,脾运化水湿功能失职,肾蒸腾气化水液失司,同时患者胸中素有伏饮^[4],外邪引动伏饮,致鼻涕大量产生。小青龙汤是应用温化痰饮法治疗的代表方之一,具有温阳化饮、祛风散寒之功。临床研究^[5-6]表明,运用小青龙汤加减治疗变应性鼻炎可以有效减轻变应性鼻炎的症状。变应性鼻炎的发病与2型辅助性T细胞(Th2)型免疫应答密切相关,该应答的核心为Th2细胞活化及其释放的白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-13(IL-13)等细胞因子的异常表达^[7]。胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)/OX40配体(OX40L)是启动和维持变应性鼻炎中Th2型免疫应答的重要信号通路^[8-9]。其中TSLP为通路上游启动因子,OX40L为其下游关键效应分子,TSLP可通过调控OX40L表达诱导Th2型免疫应答活化,进而介导变应性鼻炎的发病^[10]。基于此,本研究从TSLP/OX40L通路介导Th2型免疫应答的角度探讨小青龙汤加减治疗变应性鼻炎潜在作用机制。

苍耳子散是辛温通窍的代表方之一,麻黄汤具有解表散寒的作用,麻黄汤合苍耳子散治疗过敏性鼻炎有较好疗效,能明显消除或改善患者的症状^[11-12],该合方具有祛风散寒功效,但不具备温阳化饮的功效。因此,本研究以麻黄汤合苍耳子散作为中药对照药物,同时以氯雷他定片为西药阳性对照,以更好地探讨温化痰饮法治疗变应性鼻炎的优势,为其临床应用提供实验依据。本实验经福建中医药大学实验动物伦理委员会批准(批准号:3W2024009)。

1 材料与方法

1.1 动物

清洁级雌性SD大鼠45只,体质量200~250 g,6~8周龄,购自上海斯莱克实验动物有限公司,实验动物生产许可证号:SCXK(沪)2017-0005。饲养环境:温度(24±1)℃,相对湿度40%~70%,12 h光暗循环环境中,自由获得食物和水。

1.2 药物

小青龙汤组成:麻黄9 g,白芍9 g,细辛6 g,干姜6 g,炙甘草6 g,桂枝9 g,五味子6 g,姜半夏9 g。麻黄汤合苍耳子散组成:麻黄9 g,桂枝6 g,苦杏仁6 g,炙甘草3 g,苍耳子6 g,辛夷9 g,白芷9 g,薄荷6 g。颗粒剂均由江阴天江药业有限公司生产。分别将两组中药颗粒剂均匀溶于蒸馏水中

制备溶液,其中小青龙汤低、中、高剂量组药物浓度分别为0.3 g·ml⁻¹、0.6 g·ml⁻¹、1.2 g·ml⁻¹;麻黄汤合苍耳子散低、中、高剂量组药物浓度为0.27 g·ml⁻¹、0.54 g·ml⁻¹、1.08 g·ml⁻¹。氯雷他定片(拜耳医药上海有限公司,批号:JS21128),碾成粉末,溶于蒸馏水中,制备成浓度为0.1 g·ml⁻¹的溶液。

1.3 主要试剂及仪器

卵白蛋白(OVA,批号:HY-P3715),MedChem-Express公司;氢氧化铝(批号:A137846),上海阿拉丁生化科技股份有限公司;IgE ELISA试剂盒(批号:JL10590)、IL-4 ELISA试剂盒(批号:JL20894)、IL-13 ELISA试剂盒(批号:JL20877),上海江莱生物科技有限公司;苏木素(批号:G1140)、伊红(批号:G1100),Solarbio公司;OX40L抗体(批号:YT5620),Immunoway公司;TSLP抗体(批号:CQA6306),Cohesion公司;β-肌动蛋白抗体(β-actin,批号:66009-1-Ig)、鼠二抗(批号:SA00001-1)、兔二抗(批号:SA00001-2),武汉三鹰生物技术有限公司;ECL化学发光试剂(批号:36208ES60),翌圣生物科技(上海)股份有限公司;BCA蛋白浓度测定试剂盒(批号:P0012),上海碧云天生物技术有限公司;TRIzol试剂(批号:AC0101-A)、Prime Script RT试剂盒(批号:AG0305)、SYBR Prime Script RT-PCR试剂(批号:AH0101),山东思科捷生物技术有限公司。

化学发光成像仪(型号:SCG-W2000)、垂直板电泳转移装置(型号:SPW-6S)、电泳仪(型号:SPW-6S),武汉赛维尔生物科技有限公司;离心机(型号:JIDI-5B),广州吉迪仪器有限公司;酶标仪(型号:CMax Plus),美谷分子仪器(上海)有限公司;包埋机(型号:KH-BL),湖北孝感阔海医疗科技有限公司;切片机(型号:HM 325),Epredia公司;正置光学显微镜(型号:BX41),OLYMPUS公司;成像系统(型号:E31S PM),杭州图谱光电科技有限公司;电子天平(型号:FA1204),UCHEN公司。

1.4 分组及造模方法

大鼠适应性饲养1周后,采用随机数字表法分为对照组,模型组,氯雷他定组,小青龙汤低、中、高剂量组,麻黄汤合苍耳子散低、中、高剂量组,每组5只。除对照组外,其余大鼠均采用OVA诱导建立变应性鼻炎模型^[13]。将0.3 mg OVA和30 mg 氢氧化铝溶解于1 ml生理盐水中,每隔1天腹腔注射1次,每次1 ml,连续14天。末次注射完成1 h后

进行鼻部症状评分^[14]，以总分>5分为造模成功。实验过程中，小青龙汤中剂量组大鼠死亡1只，予以剔除，最终该组纳入有效样本4只，其余大鼠均造模成功。

1.5 给药方法

造模成功次日开始进行每日1次鼻腔激发以维持模型，同时进行药物干预。鼻腔激发时每鼻孔滴注10% OVA溶液20 μl（100 mg溶于1 ml生理盐水中）^[13]。临床等效剂量按照大鼠的给药量（mg）=人的服药量（mg/kg）×6.3×大鼠的体重（kg）公式^[15]计算每日大鼠灌胃的药量，中剂量作为临床等效剂量，低剂量是中剂量的0.5倍，高剂量是中剂量的2倍。小青龙汤低、中、高剂量组分别给予小青龙汤2.7、5.4、10.8 g·kg⁻¹·d⁻¹灌胃；麻黄汤合苍耳子散低、中、高剂量组分别给予麻黄汤合苍耳子散2.43、4.86、9.72 g·kg⁻¹·d⁻¹灌胃；氯雷他定组大鼠给予氯雷他定片0.9 mg·kg⁻¹·d⁻¹灌胃；对照组和模型组大鼠给予生理盐水10 ml·kg⁻¹·d⁻¹灌胃。各组均连续灌胃7天。

1.6 观察指标及方法

1.6.1 大鼠鼻部症状评分 末次灌胃1 h后对各组大鼠进行鼻部症状评分^[14]。将大鼠单独放于笼中，适应10 min后，观察并记录10 min内大鼠打喷嚏、挠鼻次数和流鼻涕情况。10 min内打喷嚏次数：无计0分，1或2次计1分，3~5次计2分，≥6次计3分；10 min内挠鼻次数：无计0分，1或2次计1分，3~5次计2分，≥6次计3分；10 min内流鼻涕情况：无计0分，单鼻孔计1分，双鼻孔计2分，涕流满面计3分。

1.6.2 ELISA法检测大鼠血清总IgE、IL-4和IL-13水平 造模成功次日，各组大鼠采用腹主动脉放血法处死，并收集腹主动脉血5 ml，经4℃、3000 r/min、离心半径8.5 cm条件下离心10 min分离获取血清。严格按照说明书，使用ELISA试剂盒检测血清总IgE、IL-4和IL-13水平。

1.6.3 HE染色观察鼻黏膜组织病理形态 大鼠处死后立即切下两侧鼻黏膜组织，其中左侧鼻黏膜组织置于-80℃冰箱冻存，右侧鼻黏膜组织用4%多聚甲醛固定48 h后进行常规石蜡包埋，制备4 μm切片。经脱蜡、HE染色、封片后，显微镜下观察鼻腔组织病理形态。

1.6.4 RT-qPCR法检测鼻黏膜TSLP、OX40L mRNA表达 采用随机数字表法选取每组各3只大鼠的鼻

黏膜组织，用于RT-qPCR和Western Blot检测。用TRIzol试剂从大鼠鼻黏膜组织30 mg中提取总mRNA，Prime Script RT试剂盒逆转录合成cDNA。使用SYBR Prime Script RT-PCR试剂进行实时定量PCR反应，反应条件为：95℃ 3 min→95℃ 10 s、60℃ 30 s、72℃ 40 s，40个循环→72℃ 10 min。以β-actin为内参，引物序列见表1。采用2^{-ΔΔCt}法计算鼻黏膜组织中TSLP、OX40L mRNA相对表达量。

表1 大鼠鼻黏膜组织中TSLP、OX40L、β-actin mRNA引物序列
Table 1 Primer sequences of TSLP, OX40L and β-actin mRNA in nasal mucosa tissues

基因	引物序列	产物长度/bp
TSLP	上游：AACTACTGCCCAGGCTACTC	121
	下游：GAATGCAGGAAAGCCACAATCC	
OX40L	上游：GCACCACTTACCGGATGTGA	197
	下游：GGCACAAAGATTGGACTGCC	
β-actin	上游：CGCGAGTACAACCTTCTTGC	211
	下游：CCTTCTGACCCATACCCACC	

注：TSLP，胸腺基质淋巴细胞生成素；OX40L，OX40配体；β-actin，β-肌动蛋白。

1.6.5 Western Blot法检测鼻黏膜TSLP、OX40L蛋白水平 将大鼠鼻黏膜组织30 mg剪碎、研磨，使用含有蛋白酶抑制剂的裂解缓冲液裂解组织。BCA试剂盒测定蛋白浓度，10% SDS-PAGE电泳分离蛋白，并转移到聚偏氟乙烯膜上。使用含5%脱脂乳的TBST封闭膜2 h，将膜与TSLP（1：1000稀释）、OX40L（1：1000稀释）和β-actin（1：2000稀释）一抗4℃孵育过夜，随后与辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔IgG二抗（1：1000稀释）、抗鼠IgG二抗（1：20 000稀释）室温孵育1 h。使用ECL化学发光试剂盒进行显影。在化学发光成像仪器上进行图像采集并扫描分析条带，以目的蛋白灰度与内参蛋白β-actin灰度的比值代表蛋白相对表达量。

1.7 统计学方法

使用SPSS 25.0软件进行统计分析，计量资料均符合正态分布以均值±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，治疗前后比较采用配对样本t检验；组间比较，方差齐时采用单因素方差分析，两两比较采用LSD法；方差不齐时选择Kruskal Wallis检验，两两比较采用Games-Howell法。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠鼻部症状评分比较

表 2 示, 与对照组比较, 模型组大鼠鼻部症状评分总分均升高 ($P<0.01$)。与模型组比较, 各药物干预组大鼠鼻部症状评分总分均降低 ($P<0.01$)。与氯雷他定组比较, 麻黄汤合苍耳子散低、中剂量组大鼠鼻部症状评分总分升高 ($P<0.05$), 其余各药物干预组差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与小青龙汤低剂量组比较, 麻黄汤合苍耳子散低剂量组大鼠鼻部症状评分总分升高 ($P<0.05$)。分别与小青龙汤中、高剂量组比较, 麻黄汤合苍耳子散低、中、高剂量组大鼠鼻部症状评分总分均升高 ($P<0.05$)。

表 2 各组大鼠鼻部症状评分比较 Table 2 Comparison of nasal symptom scores in different rats groups (分, $\bar{x}\pm s$)		
组别	鼠数	鼻部症状评分总分
对照组	5	0.2 $\pm$ 0.4
模型组	5	7.4 $\pm$ 0.5 ^{a)}
氯雷他定组	5	3.2 $\pm$ 0.8 ^{b)}
小青龙汤低剂量组	5	3.4 $\pm$ 0.5 ^{b)}
小青龙汤中剂量组	4	2.8 $\pm$ 1.0 ^{b)}
小青龙汤高剂量组	5	2.8 $\pm$ 0.4 ^{b)}
麻黄汤合苍耳子散低剂量组	5	4.6 $\pm$ 1.1 ^{b) c) d) e)}
麻黄汤合苍耳子散中剂量组	5	4.4 $\pm$ 1.1 ^{b) c) e)}
麻黄汤合苍耳子散高剂量组	5	4.0 $\pm$ 1.4 ^{b) e)}

注: a) 与对照组比较, $P<0.01$; b) 与模型组比较, $P<0.01$; c) 与氯雷他定组比较, $P<0.05$; d) 与小青龙汤低剂量组比较, $P<0.05$; e) 与小青龙汤中、高剂量组比较, $P<0.05$ 。

2.2 各组大鼠血清总 IgE、IL-4 和 IL-13 水平比较

表 3 示, 与对照组比较, 模型组大鼠血清总

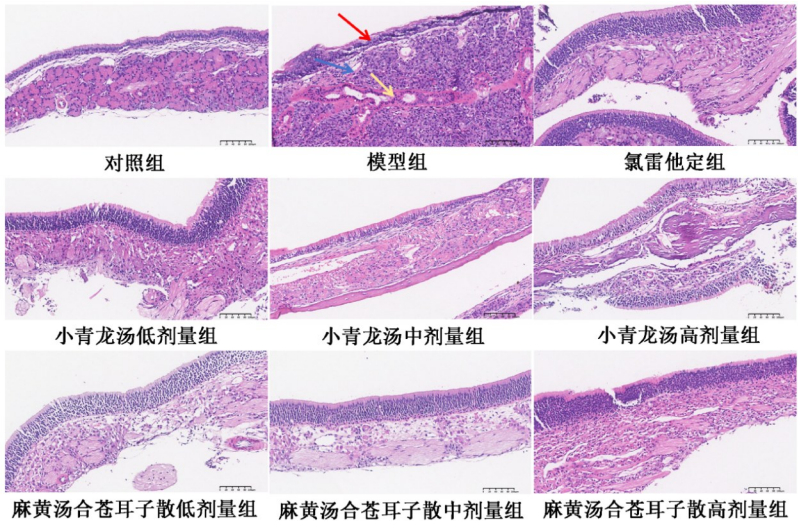
IgE、IL-4 和 IL-13 水平升高 ($P<0.05$)。与模型组比较, 氯雷他定组, 小青龙汤低、中剂量组, 麻黄汤合苍耳子散低、高剂量组大鼠血清总 IgE 水平均降低, 小青龙汤高剂量组和麻黄汤合苍耳子散高剂量组大鼠血清 IL-4 和 IL-13 水平降低, 麻黄汤合苍耳子散中剂量组大鼠血清 IL-4 水平降低 ($P<0.05$)。与氯雷他定组比较, 小青龙汤高剂量组和麻黄汤合苍耳子散中剂量组大鼠血清总 IgE 水平升高 ($P<0.05$)。与小青龙汤低剂量组比较, 小青龙汤高剂量组大鼠血清总 IgE 水平升高 ($P<0.05$)。与小青龙汤中剂量组比较, 小青龙汤高剂量组和麻黄汤合苍耳子散中剂量组大鼠血清总 IgE 水平升高 ($P<0.05$)。与小青龙汤高剂量组比较, 麻黄汤合苍耳子散低剂量组大鼠血清总 IgE 水平降低 ($P<0.01$)。

2.3 各组大鼠鼻黏膜组织病理形态学比较

图 1 示, 对照组大鼠鼻黏膜纤毛上皮连续, 基底膜层正常, 未见有明显的炎症细胞聚集。模型组大鼠鼻黏膜柱状纤毛排列紊乱、粘连, 细胞排列不整齐, 基底膜层增厚, 固有层血管及腺体增生, 大量炎症细胞聚集。与模型组比较, 各药物干预组大鼠鼻黏膜纤毛上皮连续, 基底膜层较模型组减薄, 细胞排列相对整齐, 固有层炎症细胞聚集减少。与氯雷他定组比较, 除小青龙汤高剂量组和麻黄汤合苍耳子散高剂量组外, 其余各中药干预组基底膜层较薄, 固有层血管和腺体分界较为清晰。与小青龙汤中剂量组比较, 小青龙汤低、高剂量组基底膜层较宽, 固有层炎症细胞较多且血管和腺体分界模糊; 麻黄汤合苍耳子散低、中剂量组基底膜层增厚, 固有层分界较为清晰, 但仍有炎症细胞聚集;

表 3 各组大鼠血清总 IgE、IL-4 和 IL-13 水平比较 Table 3 Serum levels of total IgE, IL-4, and IL-13 in different rats groups (ng·ml ⁻¹ , $\bar{x}\pm s$)				
组别	鼠数	IgE	IL-4	IL-13
对照组	5	33.90 $\pm$ 8.56	23.55 $\pm$ 23.28	22.01 $\pm$ 11.76
模型组	5	93.94 $\pm$ 12.18 ^{a)}	79.48 $\pm$ 6.25 ^{a)}	68.01 $\pm$ 38.40 ^{a)}
氯雷他定组	5	63.31 $\pm$ 6.67 ^{b)}	48.10 $\pm$ 48.23	44.72 $\pm$ 28.52
小青龙汤低剂量组	5	68.40 $\pm$ 11.39 ^{b)}	84.89 $\pm$ 69.96	50.72 $\pm$ 25.04
小青龙汤中剂量组	4	62.78 $\pm$ 16.15 ^{b)}	38.44 $\pm$ 23.60	39.41 $\pm$ 13.81
小青龙汤高剂量组	5	88.38 $\pm$ 15.51 ^{c) d) e)}	26.01 $\pm$ 5.79 ^{b)}	32.85 $\pm$ 20.87 ^{b)}
麻黄汤合苍耳子散低剂量组	5	67.70 $\pm$ 7.23 ^{b) f)}	35.57 $\pm$ 6.63	45.66 $\pm$ 13.86
麻黄汤合苍耳子散中剂量组	5	79.55 $\pm$ 13.98 ^{c) e)}	31.19 $\pm$ 11.46 ^{b)}	45.03 $\pm$ 26.52
麻黄汤合苍耳子散高剂量组	5	76.45 $\pm$ 11.02 ^{b)}	24.82 $\pm$ 10.60 ^{b)}	36.20 $\pm$ 14.94 ^{b)}

注: IgE, 血清总免疫球蛋白 E; IL-4, 白细胞介素-4; IL-13, 白细胞介素-13。
a) 与对照组比较, $P<0.05$; b) 与模型组比较, $P<0.05$; c) 与氯雷他定组比较, $P<0.05$; d) 与小青龙汤低剂量组比较, $P<0.05$; e) 与小青龙汤中剂量组比较, $P<0.05$; f) 与小青龙汤高剂量组比较, $P<0.01$ 。



注：红色箭头示鼻黏膜柱状纤毛排列紊乱、粘连；蓝色箭头示细胞排列不整齐，基底膜层增厚；黄色箭头示固有层血管及腺体增生。

图 1 各组大鼠鼻黏膜 HE 染色图 (20×)

Figure 1 HE staining images of nasal mucosa in different groups (20×)

麻黄汤合苍耳子散高剂量组基底膜层和固有层分界较为模糊，细胞排列紊乱。

2.4 各组大鼠鼻黏膜 *TSLP*、*OX40L* mRNA 表达比较

表 4 示，与对照组比较，模型组大鼠鼻黏膜 *TSLP*、*OX40L* mRNA 表达均升高 ($P<0.01$)。与模型组比较，麻黄汤合苍耳子散低剂量组仅 *OX40L* mRNA 表达降低，其余各药物干预组大鼠鼻黏膜 *TSLP*、*OX40L* mRNA 表达均降低 ($P<0.01$)。与氯雷他定组比较，麻黄汤合苍耳子散低剂量组 *TSLP*、*OX40L* mRNA 表达升高，其余各药物干预组大鼠鼻黏膜 *TSLP*、*OX40L* mRNA 表达均降低 ($P<0.05$)。与小青龙汤低剂量组比较，小青龙汤中剂量组和麻黄汤合苍耳子散高剂量组大鼠鼻黏膜 *TSLP* mRNA

表达降低 ($P<0.01$)，麻黄汤合苍耳子散低剂量组大鼠鼻黏膜 *TSLP*、*OX40L* mRNA 表达均升高 ($P<0.01$)。与小青龙汤中剂量组比较，小青龙汤高剂量组和麻黄汤合苍耳子散低、中剂量组大鼠鼻黏膜 *TSLP* mRNA 表达升高 ($P<0.01$)，麻黄汤合苍耳子散低剂量组大鼠鼻黏膜 *OX40L* mRNA 表达升高 ($P<0.01$)。

2.5 各组大鼠鼻黏膜 *TSLP*、*OX40L* 蛋白水平比较

表 5 示，与对照组比较，模型组大鼠鼻黏膜 *TSLP*、*OX40L* 蛋白水平均升高 ($P<0.05$)。与模型组比较，小青龙汤低、中、高剂量组和麻黄汤合苍耳子散中、高剂量组大鼠 *TSLP*、*OX40L* 蛋白水平均降低 ($P<0.05$)，氯雷他定组大鼠 *OX40L* 蛋

表 4 各组大鼠鼻黏膜 *TSLP*、*OX40L* mRNA 表达比较

Table 4 Comparison of *TSLP* and *OX40L* mRNA expression in nasal mucosa of different rat groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数	<i>TSLP</i> mRNA	<i>OX40L</i> mRNA
对照组	3	0.76±0.05	0.57±0.05
模型组	3	1.30±0.13 ^{a)}	1.48±0.07 ^{a)}
氯雷他定组	3	1.00±0.11 ^{b)}	1.00±0.05 ^{b)}
小青龙汤低剂量组	3	0.83±0.01 ^{b) c)}	0.75±0.11 ^{b) c)}
小青龙汤中剂量组	3	0.52±0.06 ^{b) c) d)}	0.62±0.02 ^{b) c)}
小青龙汤高剂量组	3	0.73±0.05 ^{b) c) e)}	0.67±0.13 ^{b) c)}
麻黄汤合苍耳子散低剂量组	3	1.20±0.13 ^{c) d) e) f)}	1.18±0.15 ^{b) c) d) e) f)}
麻黄汤合苍耳子散中剂量组	3	0.72±0.06 ^{b) c) e)}	0.67±0.03 ^{b) c)}
麻黄汤合苍耳子散高剂量组	3	0.64±0.03 ^{b) c) d)}	0.70±0.04 ^{b) c)}

注：*TSLP*，胸腺基质淋巴细胞生成素；*OX40L*，*OX40* 配体。

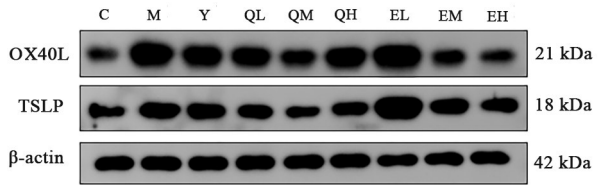
a) 与对照组比较， $P<0.01$ ；b) 与模型组比较， $P<0.01$ ；c) 与氯雷他定组比较， $P<0.05$ ；d) 与小青龙汤低剂量组比较， $P<0.01$ ；e) 与小青龙汤中剂量组比较， $P<0.01$ ；f) 与小青龙汤高剂量组比较， $P<0.01$ 。

白水平降低 ($P<0.05$)。与氯雷他定组比较,小青龙汤中剂量组大鼠 TSLP 蛋白水平降低 ($P<0.05$)。与小青龙汤中剂量组比较,麻黄汤合苍耳子散低剂量组大鼠 TSLP、OX40L 蛋白水平均升高 ($P<0.05$)。各组大鼠鼻黏膜 TSLP、OX40L 蛋白电泳图见图 2。

表 5 各组大鼠鼻黏膜 TSLP、OX40L 蛋白水平比较
Table 5 Comparison of TSLP and OX40L protein levels in nasal mucosa of different rat groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数	TSLP	OX40L
对照组	3	0.79±0.13	0.60±0.32
模型组	3	1.34±0.46 ^{a)}	1.47±0.25 ^{a)}
氯雷他定组	3	1.07±0.28	1.01±0.15 ^{b)}
小青龙汤低剂量组	3	0.86±0.23 ^{b)}	0.80±0.22 ^{b)}
小青龙汤中剂量组	3	0.63±0.16 ^{b)} ^{c)}	0.64±0.24 ^{b)}
小青龙汤高剂量组	3	0.83±0.15 ^{b)}	0.71±0.44 ^{b)}
麻黄汤合苍耳子散低剂量组	3	1.22±0.18 ^{d)}	1.19±0.21 ^{d)}
麻黄汤合苍耳子散中剂量组	3	0.82±0.16 ^{b)}	0.72±0.05 ^{b)}
麻黄汤合苍耳子散高剂量组	3	0.72±0.33 ^{b)}	0.77±0.07 ^{b)}

注: TSLP, 胸腺基质淋巴细胞生成素; OX40L, OX40 配体。
a) 与对照组比较, $P<0.05$; b) 与模型组比较, $P<0.05$;
c) 与氯雷他定组比较, $P<0.05$; d) 与小青龙汤中剂量组比较, $P<0.05$ 。



注: TSLP, 胸腺基质淋巴细胞生成素; OX40L, OX40 配体; β -actin, β -肌动蛋白; C, 对照组; M, 模型组; Y, 氯雷他定组; QL, 小青龙汤低剂量组; QM, 小青龙汤中剂量组; QH, 小青龙汤高剂量组; EL, 麻黄汤合苍耳子散低剂量组; EM, 麻黄汤合苍耳子散中剂量组; EH, 麻黄汤合苍耳子散高剂量组。

图 2 各组大鼠鼻黏膜 TSLP、OX40L 蛋白电泳图
Figure 2 Electrophoresis plots of TSLP and OX40L in nasal mucosa of different rat groups

3 讨论

变应性鼻炎的防治一直是临床问题中的难点。小青龙汤为治疗饮邪犯肺有效方剂之一,有温阳化饮、祛风散寒之功,与变应性鼻炎内有伏饮、易感外邪的中医病机和《金匱要略·痰饮咳嗽病脉证并治》“病痰饮者,当以温药和之”的治疗原则相契合。方中麻黄、桂枝发汗解表;姜半夏、细辛、干姜温肺化饮,燥湿化痰;五味子、白芍调和营卫,敛肺止咳,缓解麻黄、桂枝辛燥之性;炙甘草调和诸药,补中益气。

研究^[16-17]表明,在过敏性炎症的分子调控网络中, TSLP 作为关键启动因子,主要由受损上皮细胞分泌并特异性激活髓样树突状细胞,诱导其高表达 OX40 配体 OX40L。OX40L 通过与初始 T 细胞表面 OX40 结合,定向促进其向 Th2 细胞极化,同时抑制 Th1 细胞分化,为 Th2 型免疫应答奠定基础^[8]。而极化后的 Th2 细胞可大量分泌 IL-4 和 IL-13 这两种核心调控因子^[7]。其中, IL-4 与 IL-13 能通过结合 B 细胞表面相应受体,激活细胞内信号通路以诱导 B 细胞发生类别转换重组,促使其分化为专职产生 IgE 的浆细胞,且 IL-4 还可增强 B 细胞抗原呈递功能以放大 Th2 细胞介导的免疫反应^[18],最终浆细胞分泌的特异性 IgE 通过与肥大细胞、嗜碱粒细胞表面高亲和力 IgE 受体结合,使细胞进入致敏状态^[19]。所以,调控 TSLP/OX40L 信号通路改善 Th2 细胞极化,可有效减少 IL-4、IL-13 和 IgE 的分泌,减轻 Th2 型免疫应答。

本研究结果显示, OVA 诱导的变应性鼻炎模型大鼠鼻部症状评分总分均大于 5 分,提示造模成功。各药物干预组干预后大鼠鼻部症状评分均降低,与氯雷他定组比较,小青龙汤低、中、高剂量组与麻黄汤合苍耳子散高剂量组大鼠鼻部症状评分的差异无统计学意义,可见小青龙汤低、中、高剂量及麻黄汤合苍耳子散高剂量在症状改善方面疗效与氯雷他定片相当。药物干预后麻黄汤合苍耳子散低剂量组鼻部症状评分高于小青龙汤低剂量组,麻黄汤合苍耳子散低、中、高剂量组鼻部症状评分高于小青龙汤中、高剂量组,说明小青龙汤各剂量改善鼻部症状效果均优于麻黄汤合苍耳子散。由此可见,温化痰饮法可加强变应性鼻炎的疗效。同时,小青龙汤中、高剂量组的鼻部症状评分较小青龙汤低剂量组呈降低趋势,提示随着剂量增加,小青龙汤对变应性鼻炎大鼠鼻部症状的改善作用可能存在一定增强效应。

大鼠鼻部症状的产生与大鼠鼻黏膜血管扩张和腺体分泌增加有关^[20]。本研究通过 HE 染色观察大鼠鼻黏膜组织病理改变,发现模型组大鼠鼻黏膜柱状纤毛紊乱粘连、细胞排列不齐,基底膜增厚,固有层血管及腺体增生,大量炎症细胞聚集。用药干预后,各用药组的纤毛层的紊乱、基底膜层的增厚和炎症细胞都得到不同程度改善。其中,小青龙汤中剂量组相较于其余各干预组,其对模型组大鼠鼻黏膜病理改善情况较为明显,说明小青龙汤和麻黄

汤合苍耳子散均对大鼠鼻黏膜具有保护作用,且小青龙汤中剂量组效果更优。

炎症介质可刺激鼻黏膜的感觉神经末梢和血管,兴奋副交感神经,进而引起鼻黏膜血管扩张和腺体分泌增加^[21]。IL-4 和 IL-13 等 Th2 型细胞因子通过产生 IgE 诱发过敏性鼻炎^[22]。本研究结果表明,与对照组比较,模型组大鼠血清总 IgE、IL-4 和 IL-13 水平升高;与模型组比较,氯雷他定组和小青龙汤低、中、高剂量组,麻黄汤合苍耳子散低剂量组大鼠血清总 IgE 降低,小青龙汤高剂量组和麻黄汤合苍耳子散中、高剂量组大鼠血清 IL-4 水平降低,小青龙汤高剂量组和麻黄汤合苍耳子散高剂量组大鼠血清 IL-13 水平降低,说明小青龙汤和麻黄汤合苍耳子散都不同程度地减轻了大鼠血清中炎症因子表达,但小青龙汤高剂量组血清 IgE 水平未呈现随剂量升高而进一步降低的趋势。

TSLP/OX40L 是启动和维持变应性鼻炎中 Th2 型免疫应答的重要信号通路^[23]。结果显示,与对照组比较,模型组大鼠鼻黏膜 TSLP、OX40L mRNA 表达及其蛋白水平均升高,说明 TSLP/OX40L 通路被激活。与模型组比较,麻黄汤合苍耳子散低剂量组仅 OX40L mRNA 表达降低,其余各药物干预组 TSLP、OX40L mRNA 表达均降低;氯雷他定组大鼠鼻黏膜 OX40L 蛋白水平降低,小青龙汤低、中、高剂量组和麻黄汤合苍耳子散中、高剂量组大鼠鼻黏膜 TSLP 和 OX40L 蛋白水平均降低。与氯雷他定组比较,除麻黄汤合苍耳子散低剂量组 TSLP、OX40L mRNA 表达升高外,小青龙汤低、中、高剂量组,麻黄汤合苍耳子散中、高剂量组的 TSLP、OX40L mRNA 表达均降低;小青龙汤中剂量组大鼠鼻黏膜 TSLP 蛋白水平降低。由此可知,药物干预各组的蛋白及其 mRNA 表达均有不同程度的降低,且效果优于氯雷他定组。

随后,本研究进一步对两组方剂进行剂量梯度比较时发现,与小青龙汤低剂量组比较,小青龙汤中剂量组和麻黄汤合苍耳子散高剂量组大鼠鼻黏膜 TSLP mRNA 表达降低,麻黄汤合苍耳子散低剂量组大鼠鼻黏膜 TSLP、OX40L mRNA 表达均升高。与小青龙汤中剂量组比较,小青龙汤高剂量组和麻黄汤合苍耳子散中剂量组大鼠鼻黏膜 TSLP mRNA 表达升高,麻黄汤合苍耳子散低剂量组大鼠鼻黏膜 TSLP、OX40L mRNA 表达和蛋白水平均升高。基于上述结果可知,小青龙汤中剂量组对 TSLP、OX40L

mRNA 表达和 TSLP 蛋白水平降低最为显著,并优于麻黄汤合苍耳子散,说明温化痰饮的代表方小青龙汤可以更有效地抑制大鼠鼻黏膜 TSLP/OX40L 通路,从而减轻 Th2 免疫应答,改善变应性鼻炎症状,且以中剂量为最优剂量。

综上,小青龙汤可能通过抑制大鼠鼻黏膜 TSLP/OX40L 通路,从而减轻 Th2 免疫应答,达到保护大鼠鼻黏膜的作用。同时,其效果要优于麻黄汤合苍耳子散,这为“温药和之”治疗原则的临床应用提供更多的基础支撑。但本研究仍存在局限性,如干预周期较短,未能更好地观察长期效应,未来可通过延长治疗时间与基因敲除等方式进一步观察远期疗效并阐明关键通路的直接验证。

参考文献

- [1] WANG C S, BAO Y X, CHEN J J, et al. Chinese guideline on allergen immunotherapy for allergic rhinitis: the 2022 update[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2022, 14(6):604-652.
- [2] 中国过敏性鼻炎研究协作组. 过敏性鼻炎皮下免疫治疗专家共识 2015[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2015, 22(8):379-404.
- [3] 刘鑫, 薛明. 中医药治疗变应性鼻炎的研究进展[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2025, 33(3):224-230.
- [4] 郭菊, 贾国兵, 谢慧, 等. 从“肾-肺-卫”论鼻鼈的发生与辨治[J]. 中医杂志, 2022, 63(22):2179-2182.
- [5] 朱正民, 耿以安, 陈虹. 小青龙汤加减治疗过敏性鼻炎[J]. 湖北中医杂志, 2004, 26(5):38-39.
- [6] 潘虹. 小青龙汤治疗变应性鼻炎临床观察[J]. 中医药临床杂志, 2018, 30(7):1326-1328.
- [7] 陈敏云, 王佳蓉, 吴瑞珊. 鼻渊通窍颗粒通过调节 SP-A 水平及 Th1/Th2/Th17 细胞平衡缓解变应性鼻炎的实验研究[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(23):2846-2849, 2854.
- [8] 李昂. OX40/OX40L 在免疫应答中的作用及与疾病关系的研究[J]. 国外医学(免疫学分册), 2004, 27(6):309-312.
- [9] SESHASAYEE D, LEE WP, ZHOU M, et al. In vivo blockade of OX40 ligand inhibits thymic stromal lymphopoietin driven atopic inflammation[J]. J Clin Invest, 2007, 117(12):3868-3878.
- [10] 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.
- [11] 贾浩, 刘宏伟. 麻黄汤合苍耳子散治疗过敏性鼻炎 60 例[J]. 中医药导报, 2013, 19(4):111.

- [12]刘丽军,张保伟. 麻黄汤合苍耳子散加减治疗过敏性鼻炎例临床观察[J]. 国医论坛,2013,28(2):37-38.
- [13]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.
- [14]SENTURK E, YILDIRIM Y S, DOGAN R, et al. Assessment of the effectiveness of cyclosporine nasal spray in an animal model of allergic rhinitis[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2018,275(1):117-124.
- [15]刘玉林,张琰,胡玉珍. 基础医学动物实验技术[M]. 西安:第四军医大学出版社,2008:116.
- [16]LIU Y J, SOUMELIS V, WATANABE N, et al. TSLP: an epithelial cell cytokine that regulates T cell differentiation by conditioning dendritic cell maturation[J]. Annu Rev Immunol,2007,25:193-219. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141718.
- [17]LI D Q, ZHANG L, PFLUGFELDER S C, et al. Short ragweed pollen triggers allergic inflammation through Toll-like receptor 4-dependent thymic stromal lymphopoietin/OX40 ligand/OX40 signaling pathways[J]. J Allergy Clin Immunol,2011,128(6):1318-1325. e2.
- [18]TACHDJIAN R, MATHIAS C, KHATIB SAL, et al. Pathogenicity of a disease-associated human IL-4 receptor allele in experimental asthma[J]. J Exp Med, 2009, 206(10):2191-2204.
- [19]GOULD H J, SUTTON B J, BEAVIL A J, et al. The biology of IgE and the basis of allergic disease[J]. Annu Rev Immunol, 2003, 21: 579-628. doi: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.141103.
- [20]SIDDIQUI Z A, WALKER A, PIRWANI M M, et al. Allergic rhinitis: diagnosis and management[J]. Br J Hosp Med (Lond), 2022,83(2):1-9.
- [21]BERNSTEIN D I, SCHWARTZ G, BERNSTEIN J A. Allergic rhinitis: mechanisms and treatment[J]. Immunol Allergy Clin North Am,2016,36(2):261-278.
- [22]NUR HUSNA S M, MD SHUKRI N, MOHD ASHARI N S, et al. IL-4/IL-13 axis as therapeutic targets in allergic rhinitis and asthma[J]. PeerJ,2022,10:e13444. doi: 10.7717/peerj.13444.
- [23]MENG Q, LIU X, LI P, et al. The influence of house dust mite sublingual immunotherapy on the TSLP-OX40L signaling pathway in patients with allergic rhinitis[J]. Int Forum Allergy Rhinol,2016,6(8):862-870.

Effect of *Xiaoqinglong Decoction* (小青龙汤) on Th2 Immune Responses and Nasal Mucosal TSLP/OX40L Pathway in Allergic Rhinitis Model Rats

CHEN Yimeng¹, CHEN Yuye¹, YU Guangchun², CHEN Bei¹, ZHANG Jianwei¹, DING Shanshan¹, YANG Xiaoting¹, YU Baifan¹, CAI Yating^{3,4}, LIN Xuejuan¹, ZHANG Mengting¹

1. School of Traditional Chinese Medicine, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, 350122; 2. Fujian Provincial Governmental Hospital; 3. China-Philippines Traditional Chinese Medicine Center; 4. Philippines Qi Huang TCM Institute, Fujian University of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To explore the potential mechanism of *Xiaoqinglong Decoction* (小青龙汤, XD) in the treatment of allergic rhinitis. **Methods** Forty-five rats were randomly assigned to a control group, a model group, a loratadine group, low-, medium- and high-dose XD groups, and low-, medium- and high-dose *Mahuang Decoction and Cang'erzi Powder* (麻黄汤合苍耳子散, MDCP) groups. Except for the control group, rats were administered with ovalbumin (OVA) and aluminum hydroxide via intraperitoneal injection for 14 days to establish an allergic rhinitis model. After the 14th-day injection, nasal stimulation was continued with 20 μ l of 10% OVA solution to maintain the model. Rats in the control group and the model group received 10 ml/(kg·d) of saline, whereas those in the loratadine group were administered with 0.9 mg/(kg·d) of loratadine. The low-, medium- and high-dose XD groups were administered XD at the dose of 2.7, 5.4, and 10.8 g/(kg·d), respectively. The low-, medium- and high-dose MDCP groups were administered MDCP at the dose of 2.43, 4.86, and 9.72 g/(kg·d), respectively. All treatments were administered by gavage once daily for 7 consecutive days. One hour after the final gavage, nasal symptom scores were recorded for all group of rats. The next day, serum levels of immunoglobulin E (IgE), interleukin-4 (IL-4), and interleukin-13 (IL-13) were measured. HE staining was used to observe the pathological morphology of the nasal mucosal tissue. Quantitative reverse transcription PCR (RT-qPCR) and Western Blot were performed to assess mRNA and protein expression of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) and OX40 ligand (OX40L) in the nasal mucosa. **Results** Compared to the control group, total nasal symptom score in the model group significantly increased ($P <$

0.01). HE staining revealed disrupted and adhered cilia, thickened basement membranes, and extensive inflammatory cell infiltration in the nasal mucosa. Serum levels of total IgE, IL-4, and IL-13, as well as *TSLP* and *OX40L* mRNA and protein expression in the nasal mucosa, were significantly elevated in the model group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared to the model group, the total nasal symptom scores in all drug intervention groups were significantly reduced; the serum total IgE levels in the loratadine group, the low- and medium-dose XD groups, and the low- and high-dose MDCP groups were significantly reduced; and the serum levels of IL-4 and IL-13 in the high-dose XD group and the high-dose MDCP group decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Nasal mucosal structure was improved. Except for the low-dose MDCP group, all other intervention groups showed a significant reduction in *TSLP* and *OX40L* mRNA expression in the nasal mucosa ($P < 0.01$). All doses of XD and the medium- and high-dose MDCP groups significantly decreased the protein levels of *TSLP* and *OX40L* ($P < 0.05$). The medium-dose XD group exhibited more improvement of nasal symptom scores and greater suppression of expression of *TSLP* and *OX40L* mRNA, and *TSLP* protein levels compared to the loratadine group ($P < 0.05$). **Conclusion** XD may protect nasal mucosa of rats and alleviate allergic rhinitis by suppressing the *TSLP*/*OX40L* pathway, thereby attenuating Th2-mediated immune responses.

Keywords allergic rhinitis; *Xiaoqinglong Decoction* (小青龙汤); type 2 helper T-cell immune response; thymic stromal lymphopoietin; *OX40* ligand

(收稿日期: 2025-11-20; 录用日期: 2026-02-27; 修回日期: 2026-03-22)

[编辑: 果 彤, 焦 爽]

珍贵文献 临床科研必备《中医杂志》光盘合订本

广告

《中医杂志》光盘检索系统收录了 1951—2013 年出版发行的《中医杂志》所有期刊(繁体字已转为简体字)。您可借助计算机阅读收录的任意一篇文章,而且可对光盘进行任意词或多组合条件检索,检索结果可以打印或下载保存。您可以在几秒钟内就能检索到某种疾病、某种疗法或某种药的相关文章,本光盘可按自然年、期排序,方便阅读与保存。1951—1986 年光盘还收录了扫描的原文版面图像。

邮购地址: 北京东直门内南小街 16 号中医杂志社, 邮政编码: 100700

电话: (010) 64035632 联系人: 杨秋雷(请在汇款单附言栏写明购买者的电话)

1951—1986 年光盘合订本每套(4 张光盘) 480 元

1987—1994 年光盘合订本每套(1 张光盘) 260 元

1995—2004 年光盘合订本每套(1 张光盘) 280 元

2005—2013 年光盘合订本每套(1 张光盘) 300 元



欢迎关注《中医杂志》公众号

科技精品光盘全文检索管理系统 3.5 - 《中医杂志》(1987-1994)

工系统工具 检索结果 检索设置 桌面设置 帮助

检索 二次检索 全选

期刊目录

- 中医杂志. 1987年06期
- 中医杂志. 1987年09期
- 中医杂志. 1987年10期
- 中医杂志. 1987年11期
- 中医杂志. 1987年12期
- 中医杂志. 1988年01期
- 中医杂志. 1988年02期
- 中医杂志. 1988年03期
- 中医杂志. 1988年04期
- 中医杂志. 1988年05期
- 中医杂志. 1988年06期
- 中医杂志. 1988年07期
- 中医杂志. 1988年08期
- 中医杂志. 1988年09期
- 中医杂志. 1988年10期
- 中医杂志. 1988年11期
- 中医杂志. 1988年12期
- 中医杂志. 1989年01期
- 中医杂志. 1989年02期
- 中医杂志. 1989年03期
- 中医杂志. 1989年04期
- 中医杂志. 1989年05期
- 中医杂志. 1989年06期
- 中医杂志. 1989年07期
- 中医杂志. 1989年08期
- 中医杂志. 1989年09期
- 中医杂志. 1989年10期
- 中医杂志. 1989年11期
- 中医杂志. 1989年12期

题名 检索 作者 中文刊名 年 期

1. 潜阳证治

2. 厥证与中风的联系

3. 脉法三论

4. 针灸保健益寿选粹

5. 清热解毒法治疗气中

6. 余无言医方治法选介

7. 中医治疗高热症21例

8. 丁仲山外科医案三则

9. 闭经溢乳综合征治法

10. 医话二则

11. 甘露消毒丹新用

12. 中药结合治疗皮肤切

13. 失眠从气论治2例

14. 男性不育症从肝肾论治

15. 承袭升阳透火法在针灸

16. 升亢的变通应用法则

17. 萎缩性胃炎436例中医

18. 中药重洗法治清囊炎

19. 三种不同治法治疗急性

20. 桑椹对老年便秘及睡眠

21. 利胆合剂治疗小儿肝炎

22. 中药治疗小儿迁延性血

23. 慢性胃炎辨证论治和血

24. 八种验组中药疗效的对

1951 1952

1953 1954

1955 1956

1957 1958

1959 1960

1961 1962

1963 1964

1965 1966

1967 1968

选择年份

《中医杂志》

中国中医药学会
中国中医研究院
主办

1951-1986 年光盘合订本

1987-1994 年光盘合订本

1995-2004 年光盘合订本

2005-2013 年光盘合订本

中国中医药学会 中国中医研究院 主办