

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2021.06.014

醒鼻凝胶滴鼻剂对变应性鼻炎模型大鼠鼻黏膜 Fyn-STAT5 信号通路的影响

艾斯¹, 郑健^{1,2}✉, 庄翔莉², 吴博², 邱彩霞¹

1. 福建中医药大学附属人民医院, 福建省福州市 817 中路 602 号, 350004; 2. 福建中医药大学

摘要 目的 探讨中药醒鼻凝胶滴鼻剂对变应性鼻炎 (AR) 的影响及可能机制。方法 52 只大鼠随机分为正常组、模型组、醒鼻凝胶滴鼻剂组和布地奈德组各 13 只。除正常组外其余各组大鼠以腹腔注射卵清白蛋白 (OVA) 致敏和鼻腔滴 OVA 溶液激发, 建立 AR 模型。于第 7 次致敏后第 2 天开始, 醒鼻凝胶滴鼻剂组大鼠双侧鼻孔滴醒鼻凝胶滴鼻剂 50 μ l, 布地奈德组滴布地奈德鼻喷雾剂 50 μ l, 正常组和模型组滴等量生理盐水, 每日 2 次, 连续 12 天。实验结束后对各组大鼠进行行为学评分 (喷嚏、鼻痒和流涕), HE 染色观察鼻黏膜病理并进行嗜酸性粒细胞计数, 检测大鼠鼻黏膜 Fyn、信号转导和转录激活因子 5 (STAT5) 蛋白含量和 CD19、CD23 水平, 以及血清转化生长因子 β 1 (TGF- β 1)、白细胞介素 10 (IL-10) 含量。结果与正常组比较, 模型组大鼠行为学评分, 嗜酸性粒细胞计数, 血清 TGF- β 1、IL-10 含量, 鼻黏膜 Fyn 蛋白表达、CD19、CD23 水平均升高, STAT5 蛋白表达降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与模型组比较, 醒鼻凝胶滴鼻剂组和布地奈德组上述各指标均改善 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 且醒鼻凝胶滴鼻剂组和布地奈德组各指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 醒鼻凝胶滴鼻剂可能通过防止 IgE 与靶细胞结合, 减少 Fyn 被磷酸化, 减少炎症介质的释放, 从而改善 AR 的喷嚏、鼻痒和流涕症状。

关键词 变应性鼻炎; 醒鼻凝胶滴鼻剂; Fyn-STAT5 信号通路; 转化生长因子 β 1; 白细胞介素 10

变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 是一种因机体暴露于变应原后由 IgE 介导的鼻黏膜慢性炎症性疾病, 以鼻塞、流涕、打喷嚏和 (或) 鼻痒为特征。AR 是儿童最常见的慢性呼吸道疾病之一, 也是难治性疾病, 其病程长、病情易反复, 发病率在全球变应性疾病中居高不下^[1]。中药醒鼻凝胶滴鼻剂是福建中医药大学附属人民医院院内制剂, 有疏风清热、开窍醒鼻之功效, 临床取得了显著疗效^[2-3]。前期基础研究^[4]亦证实, 醒鼻凝胶滴鼻剂可抑制 IgE 介导的炎症反应。Fyn-STAT5 信号通路被认为是 IgE 介导的肥大细胞活化的变态反应的信号前沿^[5]。本研究从 Fyn-STAT5 信号通路探讨醒鼻凝胶滴鼻剂治疗 AR 的可能作用靶点, 为其临床应用提供进一步依据。

1 材料与方法

1.1 动物

健康清洁级 SD 大鼠 52 只, 2 月龄, 雌雄各

半, 体质量 150 ~ 250 g, 由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供, 实验动物合格证号: SCXK (沪) 2012-0011。饲养于 SPF 级层流实验室, 房间每 12 h 明暗交替, 室温保持 (25 ± 1) $^{\circ}\text{C}$, 相对湿度 40% ~ 60%, 自由进食和饮水。

1.2 药物

醒鼻凝胶滴鼻剂 (批准文号: 闽药制字 Z20110006), 主要成分为徐长卿、蝉蜕、冰片等, 药物剂量比例为 40 : 9 : 0.03, 由福建中医药大学附属人民医院制剂室提供。布地奈德鼻喷雾剂 (雷诺考特) 由阿斯利康制药有限公司分包装, 批号 J20140048。卵清白蛋白 (OVA, 批号: 5503)、氢氧化铝粉末 (批号: 239186), 均由美国 Sigma 公司原装进口。

1.3 主要试剂及仪器

CD19 多克隆抗体 (批号: orb10306), 英国 Biorbyt 公司; CD23 单克隆抗体 (批号: RMA-0504), 福州迈新生物技术开发有限公司; 转化生长因子 β 1 (TGF- β 1) ELISA 试剂盒 (批号: 14-

基金项目: 国家自然科学基金 (81373820); 福建省卫生计生中青年骨干人才培养项目 (2016-ZQN-71)

✉ 通讯作者: zhengjian7816@126.com, (0591) 86250083

8342), 美国 eBioscience 公司; 白细胞介素 10 (IL-10) ELISA 试剂盒 (批号: GH01130), 美国 TSZ 公司; SABC 免疫组化染色试剂盒 (批号: SA1028)、DAB 显色试剂盒 (批号: AR1022), 中国博士德生物技术有限公司; 波形蛋白抗体 (批号: ab92547), 美国 Abcam 公司; Fyn 抗体 (批号: sc-28791)、信号转导和转录激活因子 5 (STAT5) 抗体 (批号: sc-835), 美国 Santa Cruz 公司; HE 染色液 (批号: WH1144), 上海威奥生物科技有限公司; 4% 多聚甲醛溶液 (批号: 69061800), 中国兰杰柯科技有限公司。

DMIL/DFC295 倒置显微镜, 德国 Leica 公司; infinite M200 PRO 全自动酶标仪, 瑞士 Tecan 公司; ND-2000C 超微量核酸分析仪、PICO17 微量高速离心机, 美国 Thermo 公司; PowerPac Universal 电泳仪、Trans-Blot Turbo 半干转膜仪、ChemiDoc XRS + 化学发光成像分析系统, 美国 Bio-Rad 公司。

1.4 分组及造模方法

52 只大鼠按性别、体质量分层采用随机数字表法分为正常组、模型组、醒鼻凝胶滴鼻剂组和布地奈德组各 13 只。除正常组外其余各组大鼠参照参考文献 [6] 方法建立 AR 模型大鼠: 1) 致敏: 大鼠以 OVA 0.5 mg 作抗原, 氢氧化铝粉末 30 mg 作佐剂, 加生理盐水 1 ml 形成混悬液, 腹腔注射 (无菌操作), 隔日 1 次, 共 7 次, 正常组大鼠以同等量生理盐水腹腔注射。2) 激发: 腹腔注射致敏完成后第 4 天, 大鼠取头低位, 用微量加样器每侧鼻腔滴以 2% OVA 溶液 50 μ l 激发, 隔日 1 次, 共 5 次。激发时间为当日第 1 次滴鼻给药 1h 后, 正常组大鼠以同等量生理盐水鼻腔滴注。

1.5 给药方法

于第 7 次腹腔注射致敏后的第 2 天开始给药, 大鼠取头低位, 用微量加样器分别将药液 50 μ l 滴入大鼠双侧鼻孔, 每日 2 次, 连续 12 日。正常组和模型组滴生理盐水, 醒鼻凝胶滴鼻剂组滴中药醒鼻凝胶滴鼻剂, 布地奈德组滴布地奈德鼻喷雾剂。

1.6 观察指标及方法

1.6.1 行为学评分 参照《变应性鼻炎诊断标准及疗效评定标准 (1997 年修订, 海口)》[7], 每次 OVA 双侧鼻腔滴鼻激发后, 观察记录 30 min 内大鼠喷嚏、搔鼻次数、流涕量, 采用叠加法计算总分, 总分 ≥ 5 分表示造模成功。1) 喷嚏: 一次连续 3~9 个计 1 分, 10~14 个计 2 分, ≥ 15 个计 3 分。2) 鼻痒: 搔鼻 2 或 3 次计 1 分, 4 或 5 次计 2

分, >5 次计 3 分。3) 流涕: 流至鼻孔计 1 分, 超过前鼻孔计 2 分, 流涕满面计 3 分。

1.6.2 HE 染色 将分离出来的大鼠鼻黏膜置于 4% 多聚甲醛溶液中固定 48 h, 脱水、透明、浸蜡, 包埋, 切片, 再进行 HE 染色, 光镜下观察其嗜酸性粒细胞计数。

1.6.3 免疫组化检测大鼠鼻黏膜 CD19、CD23 含量 将大鼠鼻黏膜标本固定、脱水、透明、浸蜡、包埋及切片, 脱蜡至水, 抗原修复, PBS 冲洗, 加第一抗体, PBS 冲洗, 加 SABC 免疫组化检测试剂, 室温下孵育 15 min, PBS 冲洗, 加 DAB 显色液, 自来水冲洗, 苏木素复染, PBS 冲洗返蓝, 梯度酒精脱水及二甲苯透明后再中性树胶封片。每张切片随机选取 5 个高倍视野, 阳性反应物质呈棕黄色, 阴性对照不着色。采用 Image-proplus 6.0 图像分析软件测定平均光密度 (OD 值)。

1.6.4 ELISA 法检测大鼠血清 TGF- β 1、IL-10 含量 按照 ELISA 试剂盒说明书步骤进行, 用酶标仪在 450 nm 处测吸光值。

1.6.5 Western blot 法检测大鼠鼻黏膜 Fyn、STAT5 蛋白含量 提取大鼠鼻黏膜总蛋白; SDS-PAGE 电泳; 转膜; 封闭; 加入一抗、二抗; 化学发光, 显影, 定影, 曝光后的胶片冲洗出。将胶片进行扫描, 储存各目的条带显影图像, 用 Image Lab 4.0 软件读取各条带灰度值, 并以 β -actin 作为内参, 对比分析各标本蛋白表达水平。

1.7 统计学方法

采用 GraphPad Prism 6.01 统计软件包分析, 计量资料用均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠行为学评分比较

表 1 示, 模型组大鼠行为学评分明显高于正常组 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 醒鼻凝胶滴鼻剂组和布地奈德组大鼠行为学评分明显降低 ($P < 0.01$)。而醒鼻凝胶滴鼻剂组和布地奈德组大鼠行为学评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 各组大鼠行为学评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	行为学评分
正常组	13	0
模型组	13	4.93 $\pm$ 1.85 ^{a)}
醒鼻凝胶滴鼻剂组	13	2.14 $\pm$ 1.02 ^{b)}
布地奈德组	13	2.06 $\pm$ 1.17 ^{b)}

注: a) 与正常组比较, $P < 0.01$; b) 与模型组比较, $P < 0.01$ 。

2.2 各组大鼠鼻黏膜病理形态学及嗜酸性粒细胞计数比较

HE 染色结果显示, 正常组大鼠鼻黏膜未见异常表现; 模型组大鼠鼻黏膜组织水肿, 部分黏膜上皮细胞脱落, 杯状细胞增生, 血管扩张, 伴有大量的嗜酸性粒细胞浸润; 醒鼻凝胶滴鼻剂组和布地奈德组大鼠鼻黏膜组织水肿明显减轻, 黏膜上皮细胞少许脱落, 未见明显血管扩张, 嗜酸性粒细胞明显减少。表 2 示, 模型组嗜酸性粒细胞计数较正常组明显增多 ($P < 0.01$), 醒鼻凝胶滴鼻剂组和布地奈德组大鼠嗜酸性粒细胞计数均较模型组降低 ($P < 0.01$), 醒鼻凝胶滴鼻剂组和布地奈德组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 各组大鼠鼻黏膜嗜酸性粒细胞计数 (个, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	嗜酸性粒细胞计数
正常组	13	1.15 ± 0.56
模型组	13	6.43 ± 2.05 ^{a)}
醒鼻凝胶滴鼻剂组	13	1.94 ± 0.32 ^{b)}
布地奈德组	13	1.87 ± 0.64 ^{b)}

注: a) 与正常组比较, $P < 0.01$; b) 与模型组比较, $P < 0.01$ 。

2.3 各组大鼠鼻黏膜 Fyn、STAT5 蛋白表达水平比较

表 3 示, 与正常组比较, 模型组大鼠鼻黏膜 Fyn 蛋白表达升高, STAT5 蛋白表达降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 与模型组比较, 醒鼻凝胶滴鼻剂组和布地奈德组大鼠鼻黏膜 Fyn 蛋白表达降低, STAT5 蛋白表达升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 而醒鼻凝胶滴鼻剂组与布地奈德组比较, Fyn 和 STAT5 蛋白表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。各组大鼠鼻黏膜 Fyn、STAT5 蛋白电泳图见图 1。

表 3 各组大鼠鼻黏膜 Fyn、STAT5 蛋白表达水平 (1/β-actin, $\bar{x} \pm s$)

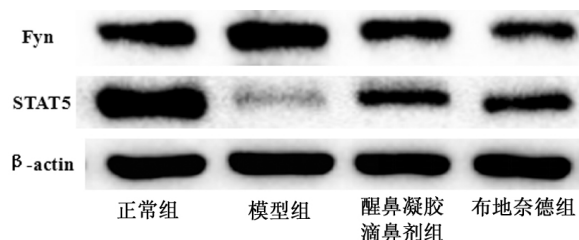
组别	鼠数	Fyn	STAT5
正常组	13	0.90 ± 0.16	1.24 ± 0.09
模型组	13	1.68 ± 0.23 ^{a)}	0.21 ± 0.04 ^{b)}
醒鼻凝胶滴鼻剂组	13	1.00 ± 0.20 ^{c)}	0.61 ± 0.09 ^{d)}
布地奈德组	13	1.13 ± 0.21 ^{c)}	0.67 ± 0.11 ^{d)}

注: STAT5, 信号转导和转录激活因子 5。

a) 与正常组比较, $P < 0.05$; b) 与正常组比较, $P < 0.01$; c) 与模型组比较, $P < 0.05$; d) 与模型组比较, $P < 0.01$ 。

2.4 各组大鼠鼻黏膜 CD19、CD23 表达比较

表 4 示, 与正常组比较, 模型组大鼠鼻黏膜 CD19、CD23 表达显著升高 ($P < 0.01$); 与模型



注: STAT5, 信号转导和转录激活因子 5。

图 1 各组大鼠鼻黏膜 Fyn、STAT5 蛋白电泳图组比较, 醒鼻凝胶滴鼻剂组和布地奈德组大鼠鼻黏膜 CD19、CD23 表达量显著降低 ($P < 0.01$); 而醒鼻凝胶滴鼻剂组和布地奈德组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 4 各组大鼠鼻黏膜 CD19、CD23 表达比较 (OD 值, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	CD19	CD23
正常组	13	14.70 ± 7.91	6.81 ± 0.39
模型组	13	81.54 ± 15.03 ^{a)}	41.12 ± 9.69 ^{a)}
醒鼻凝胶滴鼻剂组	13	16.81 ± 10.01 ^{b)}	5.68 ± 1.88 ^{b)}
布地奈德组	13	15.41 ± 10.78 ^{b)}	4.92 ± 2.07 ^{b)}

注: a) 与正常组比较, $P < 0.01$; b) 与模型组比较, $P < 0.01$ 。

2.5 各组大鼠血清 TGF-β1、IL-10 含量比较

表 5 示, 与正常组比较, 模型组大鼠血清 TGF-β1、IL-10 含量明显升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 醒鼻凝胶滴鼻剂组和布地奈德组的 TGF-β1、IL-10 含量明显降低 ($P < 0.01$), 而醒鼻凝胶滴鼻剂组和布地奈德组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 5 各组大鼠血清 TGF-β1、IL-10 含量比较 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	TGF-β1	IL-10
正常组	13	0.88 ± 0.07	7.43 ± 1.19
模型组	13	1.30 ± 0.13 ^{a)}	22.46 ± 1.85 ^{a)}
醒鼻凝胶滴鼻剂组	13	0.72 ± 0.07 ^{b)}	11.16 ± 0.97 ^{b)}
布地奈德组	13	0.64 ± 0.05 ^{b)}	12.72 ± 1.71 ^{b)}

注: TGF-β1, 转化生长因子 β1; IL-10, 白细胞介素 10。

a) 与正常组比较, $P < 0.01$; b) 与模型组比较, $P < 0.01$ 。

3 讨论

随着工业化程度的提高和生态环境的急剧变化, AR 的发病率在全世界范围内呈逐年上升趋势, 在人群中的发病率为 10% ~ 20%^[8]。研究^[9]表明, 鼻炎 (变应性和非变应性) 是哮喘发生的独立危险因素。因此, AR 的防治已成为全球性健康问题, 有效防治 AR 对保障儿童健康成长具有重

要意义。在 AR 的治疗中,通常以糖皮质激素和抗组胺类药物为主,减充血剂、抗胆碱药和肥大细胞膜稳定剂为辅,用于改善鼻炎症状^[1]。目前布地奈德鼻喷雾剂是临床上常用的糖皮质激素鼻喷雾剂^[10],故本研究选择布地奈德鼻喷雾剂作为对照。

中医学认为,鼻病与脏腑功能失调关系密切,尤以肺脏为首,盖肺主宣发肃降,外合皮毛,开窍于鼻。若肺气虚,卫外不固,腠理疏松,风邪乘虚而入,首犯于肺,肺失宣降,则鼻窍不利,失于通达,而致鼻渊。除了肺,本病的病理变化亦与脾肾密切相关^[11-13]。其治疗原则是扶正固本,急则治标,缓则治本。发作期以缓解症状为主,多用祛风通窍之法;缓解期以扶助正气为主,辅以通窍之法。中药醒鼻方是福建中医药大学附属人民医院名老中医黄守林主任根据多年的临床经验拟定的鼻腔局部用药经验方,方中徐长卿性味辛温,功能祛风化湿、止痒止痛,是为君药;蝉蜕性味甘寒,功能疏风清热、利咽,有助徐长卿止痒之功和除其过于辛燥之弊,故为臣药;天然冰片性味辛苦微寒,功能开窍醒神,清热止痛,且能引药上行,故为使药。纵观全方,具有疏风清热、开窍醒鼻之功效。AR 理想的治疗途径是将药物直接用在鼻黏膜上,使药物集中在鼻部而产生最佳疗效。鼻内喷药是临床行之有效的办法,但目前的喷药制剂多以水为溶剂,喷入鼻腔后因重力等因素难以长时间停留在作用部位而降低了临床疗效。因此,我们将醒鼻方改良成凝胶剂型,使药物停留时间更长,吸收更加充分。

AR 的发病机制较为复杂,涉及大量的细胞因子和炎症介质,是多因素、多环节共同作用的结果。在过敏性疾病中,肥大细胞活化的关键性介质是 IgE 和它的高亲和力受体 FcεRI,而 Lyn 和 Fyn 是 FcεRI 受体激活的关键性介质^[14]。近年研究^[15]表明,Fyn-STAT5 信号通路被认为是 IgE 介导的肥大细胞活化的变应反应的信号前沿,肥大细胞通过分泌 TGF-β1 以及激活蛋白酶激活 TGF-β1 介导旁分泌信号。近几年来,IL-4 被认为是炎症治疗的靶标^[16],外源性 IL-4 和 TGF-β1 进入肥大细胞后导致 Fyn 和 STAT5 的蛋白水平逐渐降低^[17]。CD19、CD23 作为膜结合糖蛋白或可溶性蛋白,是 IgE 的低亲和力受体,在 IgE 应答中发挥了重要的调控作用^[18]。CD19 是一种重要的信号传导分子,表达于 B 淋巴细胞及滤泡树突状细胞上,可调节 B 淋巴细胞的生长激活和活化^[19]。CD23 主要在 T 淋

巴细胞、B 淋巴细胞上表达,其在白细胞介素 4 (IL-4) 处理的 B 细胞和单核细胞中表达上调^[20]。

本研究结果表明,根据大鼠行为学评分及鼻黏膜病理改变,认为以 OVA 作抗原腹腔注射大鼠的造模方法可成功复制成 AR 模型。在 AR 模型大鼠中,大鼠鼻黏膜 Fyn 蛋白表达显著升高,STAT5 蛋白表达明显降低,CD19 和 CD23 大量表达,AR 大鼠血清中 TGF-β1、IL-4 含量明显升高。而醒鼻凝胶滴鼻剂和布地奈德鼻喷雾剂干预 AR 大鼠后,大鼠鼻黏膜 Fyn 蛋白表达受到抑制,STAT5 蛋白表达增强,CD19 和 CD23 表达量明显下降,大鼠血清 TGF-β1、IL-4 水平明显降低,且两种药物效果相当。因此,我们认为,醒鼻凝胶滴鼻剂可能通过防止 IgE 与靶细胞结合,抑制肥大细胞的活化,减少 Fyn 被磷酸化,减少炎症介质的释放,通过抑制 B 淋巴细胞活化而降低 CD19、CD23 的表达,从而改善 AR 的喷嚏、搔鼻和流涕的症状。醒鼻凝胶滴鼻剂与鼻黏膜紧密黏附,可延长药物作用时间,增加药物的吸收率,为 AR 患者的治疗提供一种新的方法和手段。今后将进一步进行多中心、大样本临床研究,为该药物的临床推广应用提供依据。

参考文献

- [1] 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头颈外科学分会. 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):6-23.
- [2] 郑健,罗海燕,褚克丹,等. 中医外治法治疗小儿变应性鼻炎 30 例 [J]. 世界中医药,2010,5(4):257-258.
- [3] 郑健,罗海燕,艾斯,等. 中药醒鼻凝胶滴剂治疗小儿变应性鼻炎 50 例疗效观察 [J]. 福建中医药,2010,41(1):3-4.
- [4] 郑健,褚克丹,艾斯,等. 中药醒鼻凝胶滴剂治疗变应性鼻炎的药效学研究 [J]. 中华中医药杂志,2009,24(4):460-463.
- [5] PULLEN NA, BARNSTEIN BO, FALANGA YT, et al. Novel mechanism for FcεRI-mediated signal transducer and activator of transcription 5 (STAT5) tyrosine phosphorylation and the selective influence of STAT5B over mast cell cytokine production [J]. Biol Chem,2012,287(3):2045-2054.
- [6] GUIBAS GV, SPANDOU E, MEDITSKOU S, et al. N-acetylcysteine exerts therapeutic action in a rat model of allergic rhinitis [J]. Int Forum Allergy Rhinol,2013,3(7):543-549.
- [7] 中华医学会耳鼻咽喉科学分会,中华耳鼻咽喉科杂志编辑委员会. 变应性鼻炎诊断标准及疗效评定标准 (1997 年修订,海口) [J]. 中华耳鼻咽喉科杂志,1998,33(3):134-135.

- 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.
- HYRKÄS-PALMU H, IKÄHEIMO TM, LAATIKAINEN T, et al. Cold weather increases respiratory symptoms and functional disability especially among patients with asthma and allergic rhinitis [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 10131.
- 申震, 李白芽, 戴浩, 等. 布地奈德对变应性鼻炎患者外周血树突状细胞免疫功能的影响 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 32(18): 1391-1395.
- 闫占峰, 矫璐璐, 巩政, 等. 鼻内针刺联合益气解敏汤治疗中重度变应性鼻炎肺脾气虚型 60 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2018, 59(12): 1035-1038.
- 闫新宇, 王俊阁, 韩金帅, 等. 息敏煎加减治疗肺肾虚寒型变应性鼻炎患者 50 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2019, 60(16): 1384-1388.
- 戴梦琪, 殷洁, 王艺, 等. 吴氏扶阳方治疗阳虚型变应性鼻炎 29 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2019, 60(10): 858-861.
- AMO G, GARCÍA-MENAYA J, CAMPO P, et al. A nonsynonymous FCER1B SNP is associated with risk of developing allergic rhinitis and with IgE levels [J]. Sci Rep, 2016, 6: 19724. doi: 10.1038/srep19724.
- FERNANDO J, FABER TW, PULLEN NA, et al. Genotype-dependent effects of TGF β 1 on mast cell function: targeting the Stat5 pathway [J]. J Immunol, 2013, 191(9): 1-21.
- WANG S, DENG Y, REN J, et al. Exogenous interleukin-40 alleviates allergic inflammation but inhibits local interleukin-40 expression in a mouse allergic rhinitis model [J]. BMC Immunol, 2014, 15: 9. doi: 10.1186/1471-2172-15-9.
- TSE MCL, LIU X, YANG S, et al. Fyn regulates adipogenesis by promoting PIKE-A/STAT5a interaction [J]. Mol Cell Biol, 2013, 33(9): 1797-1808.
- 梁耕田, 孙广滨, 潘兆虎, 等. 变应性鼻炎患者血清 CD23 和 CD19 表达及其与血清总 IgE 的关系 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2009, 3(23): 1063-1068.
- WONG KJ, TIMBRELL V, XI Y, et al. IgE + B cells are scarce, but allergen-specific B cells with a memory phenotype circulate in patients with allergic rhinitis [J]. Allergy, 2015, 70(4): 420-428.
- SUTTON BJ, DAVIES AM. Structure and dynamics of IgE-receptor interactions: Fc ϵ RI and CD23/Fc ϵ RII [J]. Immunol Rev, 2015, 268(1): 222-235.

Effect of *Xingbi Gel Nasal Drops* (醒鼻凝胶滴鼻剂) on Fyn-STAT5 Signaling Pathway in Nasal Mucosa of Allergic Rhinitis Model Rats

AI Si¹, ZHENG Jian^{1,2}, ZHUANG Xiangli², WU Bo², QIU Caixia¹

1. Fujian Provincial People's Hospital, Fuzhou, 350004; 2. Fujian University of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To explore the effect of *Xingbi Gel Nasal Drops* (醒鼻凝胶滴鼻剂) (XGND) on allergic rhinitis (AR) and its possible mechanism. **Methods** Fifty-two rats were randomly divided into normal group, model group, XGND group and budesonide group, with 13 rats in each group. Except for the normal group, rats were sensitized by intraperitoneal injection of ovalbumin (OVA) and stimulated by nasal drops of OVA solution, so as to establish an AR model. Beginning on the second day after the seventh sensitization, rats in XGND group received 50 μ l XGND in both nostrils, while those in budesonide group received 50 μ l budesonide, and the normal group and model group received same amount of normal saline, twice daily, for 12 days. Behavior scores (sneeze, nasal itching and runny nose) were assessed after experiment. HE staining was used to observe the pathology of the nasal mucosa and count the eosinophils, and to detect the rats' nasal mucosa Fyn, signal transducer and activator of transcription 5 (STAT5) protein, CD19, CD23 levels, serum transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), and interleukin 10 (IL-10) content. **Results** Compared to the normal group, the model group had higher behavior scores, eosinophil count, serum TGF- β 1, IL-10 level, nasal mucosal Fyn protein expression, CD19, and CD23 levels, as well as lower STAT5 protein expression ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). All above mentioned indicators in XGND group and budesonide group significantly improved when compared to those in the model group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and there were no statistical differences between XGND group and budesonide group ($P > 0.05$). **Conclusion** XGND may prevent IgE from binding to target cells, reduce Fyn phosphorylation, and reduce the release of inflammatory mediators, thereby improving the clinical symptoms of AR such as sneezing, nasal itching and runny nose.

Keywords allergic rhinitis; *Xingbi Gel Nasal Drops* (醒鼻凝胶滴鼻剂); Fyn-STAT5 signaling pathway; transforming growth factor β 1; interleukin 10

(收稿日期: 2020-05-22; 修回日期: 2020-07-15)

编辑: 邓 媛