

· 实验研究 ·

小青龙汤通过激活自噬与抑制 IL-33/ST2 通路治疗变应性鼻炎的作用及机制研究

李云松¹, 杨荣刚^{1*}, 梁友情²

1. 贵州中医药大学, 贵州 贵阳 550025; 2. 贵州中医药大学第二附属医院, 贵州 贵阳 550001

摘要 目的:探讨小青龙汤通过自噬与 IL-33/ST2 通路治疗变应性鼻炎的可能作用机制。方法:采用卵清蛋白(OVA)致敏建立变应性鼻炎小鼠模型。24 只小鼠随机分为对照组、模型组、地塞米松组及小青龙汤组。除对照组外,其余各组第 1、7、14 天腹腔注射含 50 μg OVA 与 2 mg 氢氧化铝的 PBS 溶液致敏;第 21~27 天每 24 h 鼻腔滴注 400 μg OVA 激发(共 4 次)。小青龙汤组给予小青龙汤(10.14 g/kg),地塞米松组给予地塞米松磷酸二钠(1 mg/kg),模型组和对对照组给予对应量 PBS,采用灌胃给药 1 次/d,共 7 d。末次激发 24 h 后,通过双盲法评估鼻部症状(喷嚏、鼻痒、鼻涕)。采集血清应用 ELISA 法检测 OVA-sIgE 及 Th1/Th2 细胞因子(IL-2、IL-12、IL-5、IL-13),取鼻黏膜组织行 HE 染色及 IL-2、IL-12、IL-5、IL-13、IL-33、ST2、Beclin1、P62 免疫组化分析。结果:与对照组比较,模型组小鼠症状评分显著升高($P < 0.01$),鼻黏膜呈现上皮剥脱、血管扩张和腺体增生并伴有大量炎症浸润,血清 OVA-sIgE、IL-5、IL-13 水平显著升高($P < 0.01$),IL-2、IL-12 水平降低($P < 0.01$),鼻黏膜组织 IL-5、IL-13、IL-33、ST2、P62 蛋白表达升高($P < 0.01$),IL-2、IL-12、Beclin1 表达降低($P < 0.01$)。与模型组比较,小青龙汤组及地塞米松组小鼠症状评分显著降低($P < 0.01$),鼻黏膜病理改善,血清 OVA-sIgE、IL-5、IL-13 降低($P < 0.01$)而 IL-2、IL-12 升高($P < 0.01$),鼻黏膜组织 IL-2、IL-12、Beclin1 蛋白表达均升高($P < 0.01$),而 IL-5、IL-13、IL-33、ST2、P62 蛋白表达均降低($P < 0.01$)。与地塞米松组比较,小青龙汤组小鼠症状评分,血清 IL-2、IL-12、IL-5、OVA-sIgE 含量,鼻黏膜组织 IL-2、IL-12、IL-5、IL-13、Beclin1 和 P62 蛋白表达差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论:小青龙汤可以通过激活细胞自噬与抑制 IL-33/ST2 通路协同调节 Th1/Th2 免疫平衡显著缓解变应性鼻炎小鼠鼻部症状及鼻黏膜病理损伤。

关键词 小青龙汤;变应性鼻炎;自噬;IL-33/ST2 通路;Th1/Th2 平衡

中图分类号:R285.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1002-2392(2026)08-0006-08

DOI:10.19664/j.cnki.1002-2392.260154

变应性鼻炎(Allergic rhinitis, AR)是一种由 IgE 介导的鼻黏膜慢性炎症性疾病,全球发病率高达 10%~30%,其发病机制主要为 Th1/Th2 免疫失衡、嗜酸性粒细胞浸润及 IL-33/ST2 通路异常激活^[1-2]。近年来研究表明,自噬(autophagy)通过调控鼻黏膜上

皮细胞炎症反应及 Th 细胞分化参与 AR 发病,其中 Beclin1 介导的自噬起始与 P62 选择性降解被证实是调控炎症稳态的关键环节^[3]。然而,自噬与 IL-33/ST2 通路的协同作用在 AR 中的作用机制尚未明确。

AR 的典型症状包括鼻痒、喷嚏、清水样涕及鼻塞等^[4],该病在中医学中归属“鼻鼽”范畴^[5]。中医在诊治该病方面积累了丰富的经验,拥有独特优势。小青龙汤作为《伤寒论》经典方剂,原本用于外寒里饮的喘咳之症,而在现代的应用中常用于治疗肺气虚寒型 AR^[6-7],其抑制炎症反应而改善症状的疗效目前已得到验证^[1,8]。现有研究^[6]提示小青龙汤可能通过多靶点调控发挥治疗作用,小青龙汤可能通过调节 IL-

收稿日期:2025-07-03 修回日期:2026-03-12

基金项目:国家自然科学基金项目(82260955);贵州省中医药管理局科研项目(QZYY-2020-003)

作者简介:李云松(1990-),男,硕士,主治医师,主要从事中西医结合治疗耳鼻喉疾病的研究。

*通信作者:杨荣刚(1977-),男,博士,副教授,副主任医师,主要从事中医药对耳鼻喉疾病的研究。

33/ST2 通路及 Th2 炎症因子减轻免疫反应并缓解鼻黏膜损伤,其成分芍药苷、甘草酸等被证实可调节 Th1/Th2 平衡^[9-10],网络药理学分析显示小青龙汤可能干预自噬相关通路如 AMPK/mTOR^[2,9]。然而,尽管现有研究已分别探讨了小青龙汤对自噬功能的影响及其对 IL-33/ST2 信号通路的调控作用,但小青龙汤是否通过调控自噬与 IL-33/ST2 通路之间的协同作用来治疗 AR,其具体机制尚不明确,目前也缺乏直接的实验证据。

基于上述背景,本研究提出“小青龙汤可能通过激活自噬与抑制 IL-33/ST2 通路协同治疗 AR”的科学假说。采用 OVA 致敏建立 AR 小鼠模型,结合分子生物学与免疫学方法,系统评估小青龙汤对鼻部症状、Th1/Th2 平衡、IL-33/ST2 通路及自噬标志物 (Bec-lin1/P62) 的影响,旨在揭示小青龙汤的多靶点作用机制,特别是自噬与 IL-33/ST2 通路潜在的协同效应,为 AR 的中医药治疗提供新的理论依据。

1 材料

1.1 动物

SPF 级 BALB/c 小鼠,体质量 18 ~ 22 g,购自武汉舒莱宝生物科技有限公司,合格证号 SCXK(鄂)2021-00125。所有动物饲养于贵州中医药大学标准实验动物房,环境温度控制在 $(24 \pm 1)^\circ\text{C}$,采用 12 h 光照/12 h 黑暗循环。在整个研究期间,实验动物均自由摄取标准啮齿类动物饲料和饮水。动物在实验室内适应 1 周后,开始正式实验。本研究方案经由贵州中医药大学实验动物伦理委员会审查并批准(批准号:20250414010)。所有动物操作均在戊巴比妥钠麻醉状态下进行,以尽可能减少其痛苦。

1.2 药物

小青龙汤采用配方颗粒(组成:麻黄、白芍、细辛、干姜、炙甘草、桂枝各 9 g,五味子、法半夏各 12 g),购自国药集团同济堂(贵州)制药有限公司,所有药材均经贵州中医药大学第二附属医院高级药师鉴定符合《中华人民共和国药典》(2020 版)标准,可用于动物实验。地塞米松磷酸二钠(MedChemExpress,上海,货号 HY-B1829A)。

1.3 试剂

卵清蛋白(OVA, Sigma, 美国圣路易斯)及佐剂氢氧化铝 $[\text{Al}(\text{OH})_3]$ 粉末(麦克林,上海)均按说明书要求配制使用;所用小鼠 IL-2 (MU30009)、IL-12 (MU30186)、IL-5 (MU30011)、IL-13 (MU30012)及 OVA-sIgE (MU30065) 酶联免疫吸附剂测定法(ELISA)检测试剂盒均购自武汉博沃酶联生物技术有

限公司;兔抗 IL-2、IL-12、IL-5、IL-13、IL-33、ST2、Beclin1、P62 抗体免疫组化检测(货号分别为:CSB-PA011629LA01HU, CSB-PA16819A0Rb, CSB-PA003033, CSB-PA011590LA01HU, CSB-PA011656LA01HU, CSB-PA617917LA01HU, CSB-PA617917LA01HU, CSB-PA255769)试剂盒均购自武汉华美生物工程有限公司。

1.4 主要仪器

Eclipse E100 正置光学显微镜(日本 Nikon 公司);Pannoramic MIDI 数字病理切片扫描系统(匈牙利 3DHISTECH 公司);CS-15R 型冷冻离心机(美国 Beckman Coulter 公司);1510 型全波长多功能酶标仪(美国 Thermo Fisher Scientific 公司);OSE-Y50 第三代变速组织研磨器[中国天根生化科技(北京)有限公司]。

2 方法

2.1 分组及造模、给药

24 只 6 周龄雌性 BALB/c 小鼠随机分为对照组、模型组、地塞米松组及小青龙汤组,每组 6 只。本研究采用卵清蛋白(Ovalbumin, OVA)诱导的变应性鼻炎小鼠模型。模型组、小青龙汤组及地塞米松组于第 1、7、14 天腹腔注射含 50 μg OVA 与 2 mg 氢氧化铝的 PBS 溶液(200 μL /只)致敏;第 21 ~ 27 天期间,上述 3 组每间隔 24 h 接受含 400 μg OVA 的 PBS 溶液(20 μL /只)鼻腔滴鼻激发(共 4 次),造成 AR 小鼠模型(图 1)。

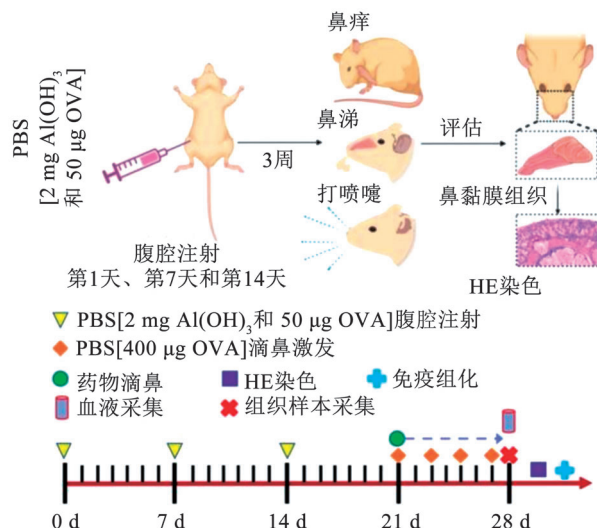


图 1 实验设计示意图

根据体表面积法换算,小鼠的等效剂量比值为 9.1,正常成人体质量按 60 kg 计,则小鼠每日的用药量为 10.01 g/kg^[6],此为小青龙汤组浓度,在每日滴鼻激发 30 min 前,小青龙汤按上述剂量给与中药浓煎液灌胃,对照组和模型组小鼠按 20 mL/kg 给予 PBS 灌

胃;地塞米松组按 1 mg/kg 给予地塞米松磷酸二钠水溶液灌胃;灌胃每日 1 次,共 7 d。动物饲养期间自由饮食及饮水。末次激发后 24 h(第 27 天)记录 10 min 内打喷嚏、挠鼻频率及流鼻涕情况,次日(第 28 天)麻醉处死动物,采集血清及鼻黏膜组织。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 变应性鼻炎症状评估

末次干预日由 3 位盲法评估人员(不知晓分组信息)对小鼠变应性鼻炎症状进行评价。临床症状(鼻痒、喷嚏、鼻涕)参照文献^[11-12]的 4 级评分标准,①鼻痒:0 分(无抓挠)、1 分(≤2 次/min)、2 分(4~6 次/min)、3 分(>6 次/min);②喷嚏:0 分(无)、1 分(1~3 次/10 min)、2 分(4~9 次/10 min)、3 分(≥10 次/10 min);③鼻腔分泌物:0 分(无)、1 分(局限于鼻孔内)、2 分(溢出鼻孔)、3 分(大量分泌物)。模型验证要求总分≥5 分标准,模型组动物均符合此要求。最终症状评分为 3 位独立评估人员所赋均值的平均值。

2.2.2 鼻黏膜形态学检查

取鼻黏膜样本于 4% 多聚甲醛磷酸盐缓冲液(PBS)中 4 ℃ 过夜固定,常规石蜡包埋后,经轮转式切片机制备 4 μm 厚度切片。所有切片均行苏木精-伊红(HE)染色进行组织学观察,染色结果采用尼康 E-clipse E100 光学显微镜采集图像。

2.2.3 血清生物学分析

末次激发后,采用戊巴比妥钠麻醉安乐死小鼠,经眶静脉丛采血,4 ℃ 条件下 3 000 r/min 离心 10 min 分离血清。采用酶联免疫吸附法(ELISA)定量检测血清中卵清蛋白特异性 IgE(OVA-sIgE)及细胞因子(IL-2、IL-12、IL-5、IL-13)浓度。ELISA 操作流程如下:于 96 孔板样品孔加入 25 μL 血清及 50 μL 浓度梯度标准品溶液→加 25 μL 生物素试剂与 50 μL 酶结合物→37 ℃ 避光孵育 1 h→缓冲液洗涤 3 次→每孔依次加入底物 A、B 溶液各 50 μL→室温避光反应 20 min→加 50 μL 终止液→采用 Imark 酶标仪于 450 nm 波长测定光密度值。具体操作按试剂盒说明书进行。

2.2.4 免疫组化检测

石蜡切片经脱蜡及乙醇梯度水化后行抗原修复,3% 牛血清白蛋白(BSA, Thermo Fisher Scientific)封闭 1 h,继以抗 IL-2、IL-12、IL-5、IL-13、IL-33、ST2、Beclin1 及 P62 一抗(武汉优尔生科技,中国)于 4 ℃ 湿盒内孵育过夜。二抗孵育后行二氨基联苯胺(DAB)显色,苏木素复染,磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗 3 次,在光学显微镜下采集图像,应用 Image-Pro Plus 6.0 软

件(Media Cybernetics,美国)定量分析积分光密度(IOD)。

2.3 统计学分析

数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,所有分析通过 SPSS 27.0 完成。组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),事后检验选用 LSD 法与 Dunnett 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 变应性鼻炎症状评估结果

成功建立 OVA 诱发的变应性鼻炎小鼠模型后,给予小青龙汤和地塞米松进行治疗。临床症状评分定量评估显示,与模型组相比,地塞米松组与小青龙汤组的鼻部临床症状均显著降低($P < 0.01$)。值得注意的是,小青龙汤组的治疗效果与地塞米松组相当,且两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 各组小鼠症状行为评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	<i>n</i>	行为学评分
对照组	6	0.84 ± 0.54
模型组	6	6.41 ± 0.86 **
地塞米松组	6	3.05 ± 0.64 * ** #
小青龙汤组	6	2.94 ± 0.76 * ** #

注:与对照组比较, ** $P < 0.01$;与模型组比较, # $P < 0.01$ 。

3.2 各组小鼠鼻黏膜组织形态学结果

鼻黏膜组织病理学分析显示,各实验组小鼠的形态学改变明显不同(图 2)。对照组小鼠鼻黏膜上皮结构完整,纤毛层排列整齐,固有层血管化正常。而模型组小鼠则表现出明显的病理特征,包括上皮剥脱、血管扩张和腺体增生,并伴有大量炎症浸润,以嗜酸性粒细胞和淋巴细胞浸润为特征。病理学评估显示,与模型组相比,小青龙汤组和地塞米松组小鼠的鼻黏膜改变(包括上皮损伤、腺体增生和炎症细胞浸润)均显著减轻。

3.3 各组小鼠血清 IL-2、IL-12、IL-5、IL-13、OVA-sIgE 水平比较

ELISA 结果显示,模型组中 IL-5、IL-13、OVA-sIgE 的含量明显升高($P < 0.01$),IL-2、IL-12 的含量明显降低($P < 0.01$)。经干预后,与模型组相比,小青龙汤组及地塞米松组 IL-5、IL-13、OVA-sIgE 的含量明显降低($P < 0.01$),IL-2、IL-12 的含量明显升高($P < 0.01$)。与地塞米松组比较,小青龙汤组血清 IL-2、IL-12、IL-5、OVA-sIgE 含量比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

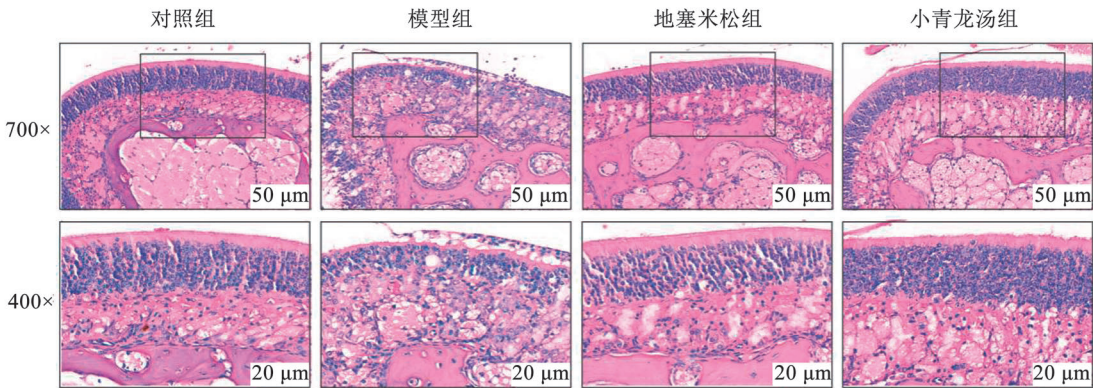


图2 各组小鼠鼻黏膜组织病理形态(HE 染色)

表2 各组小鼠血清 IL-2、IL-12、sIgE、IL-5、IL-13 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	n	IL-2	IL-12	OVA-sIgE	IL-5	IL-13
对照组	6	1 455.85 ± 43.94	808.47 ± 23.07	10.56 ± 0.63	738.59 ± 56.21	243.71 ± 18.23
模型组	6	604.55 ± 77.14 **	265.80 ± 19.37 **	24.81 ± 2.04 **	1 862.50 ± 50.40 **	625.52 ± 55.31 **
地塞米松组	6	1 215.19 ± 52.29 * * * #	457.81 ± 10.52 * * * #	14.59 ± 1.23 * * * #	1 208.51 ± 91.31 * * * #	315.31 ± 13.31 * * * #
小青龙汤组	6	1 074.16 ± 112.5 * * * #	472.63 ± 22.47 * * * #	14.84 ± 2.18 * * * #	1 152.60 ± 91.89 * * * #	407.12 ± 56.48 * * * # ◆◆

注:与对照组比较, ** $P < 0.01$;与模型组比较, # $P < 0.01$;与地塞米松组比较, ◆◆ $P < 0.01$ 。

3.4 各组小鼠鼻黏膜组织 IL-2、IL-12、IL-5、IL-13 蛋白表达水平比较

免疫组化结果分析显示,与对照组比较,模型组小鼠鼻黏膜组织 IL-2、IL-12 蛋白表达均降低 ($P < 0.01$), IL-5、IL-13 蛋白表达均升高 ($P < 0.01$);与模型组比较,小青龙汤组及地塞米松组小鼠鼻黏膜组

织 IL-2、IL-12 蛋白表达均升高 ($P < 0.01$), IL-5、IL-13 蛋白表达均降低 ($P < 0.01$);与地塞米松组比较,小青龙汤组小鼠鼻黏膜组织 IL-2、IL-12、IL-5、IL-13 蛋白表达比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表3。

表3 各组小鼠鼻黏膜组织 IL-2、IL-12、IL-5、IL-13 蛋白表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-2	IL-12	IL-5	IL-13
对照组	3	10.17 ± 0.61	8.75 ± 0.22	3.22 ± 0.16	6.27 ± 0.78
模型组	3	5.02 ± 0.87 **	5.64 ± 1.02 **	11.05 ± 1.46 **	9.69 ± 0.51 **
地塞米松组	3	9.93 ± 0.53 #	8.52 ± 0.58 #	4.93 ± 0.32 * #	7.39 ± 0.20 * #
小青龙汤组	3	9.10 ± 0.59 #	7.80 ± 0.71 #	4.78 ± 0.15 * #	6.46 ± 0.53 #

注:与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与模型组比较, # $P < 0.01$ 。

模型组中鼻黏膜组织免疫染色见 IL-2、IL-12 低表达, IL-5、IL-13 高表达, 高表达的表现黏膜层、黏膜下层内出现棕色颗粒或棕色染色;对照组、小青龙汤组和地塞米松组中 IL-2、IL-12 表达均高于模型组, IL-5、IL-13 的表达均低于模型组。见图3、图4。

3.5 各组小鼠鼻黏膜组织 IL-33、ST2、Beclin1、P62 蛋白表达比较

免疫组化结果分析显示,相较于对照组,模型组小

鼠鼻黏膜组织中 IL-33、ST2 和 P62 蛋白水平显著增高 ($P < 0.01$), 而 Beclin1 表达则明显下降 ($P < 0.01$)。给予小青龙汤或地塞米松治疗后, 两组小鼠鼻黏膜组织的 IL-33、ST2 及 P62 蛋白表达量较模型组均显著降低 ($P < 0.01$), 同时 Beclin1 表达水平升高 ($P < 0.01$)。进一步比较两治疗组间差异, 结果显示小青龙汤组与地塞米松组在鼻黏膜组织 Beclin1 和 P62 蛋白表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表4。

模型组中鼻黏膜组织免疫染色见 IL-33、ST2、

P62 高表达,其表现为黏膜层、黏膜下层内出现棕色颗粒或棕色染色,见 Beclin1 低表达;对照组、小青龙汤组

和地塞米松组中 Beclin1 表达均高于模型组,IL - 33、ST2、P62 的表达均低于模型组。见图 5、图 6。

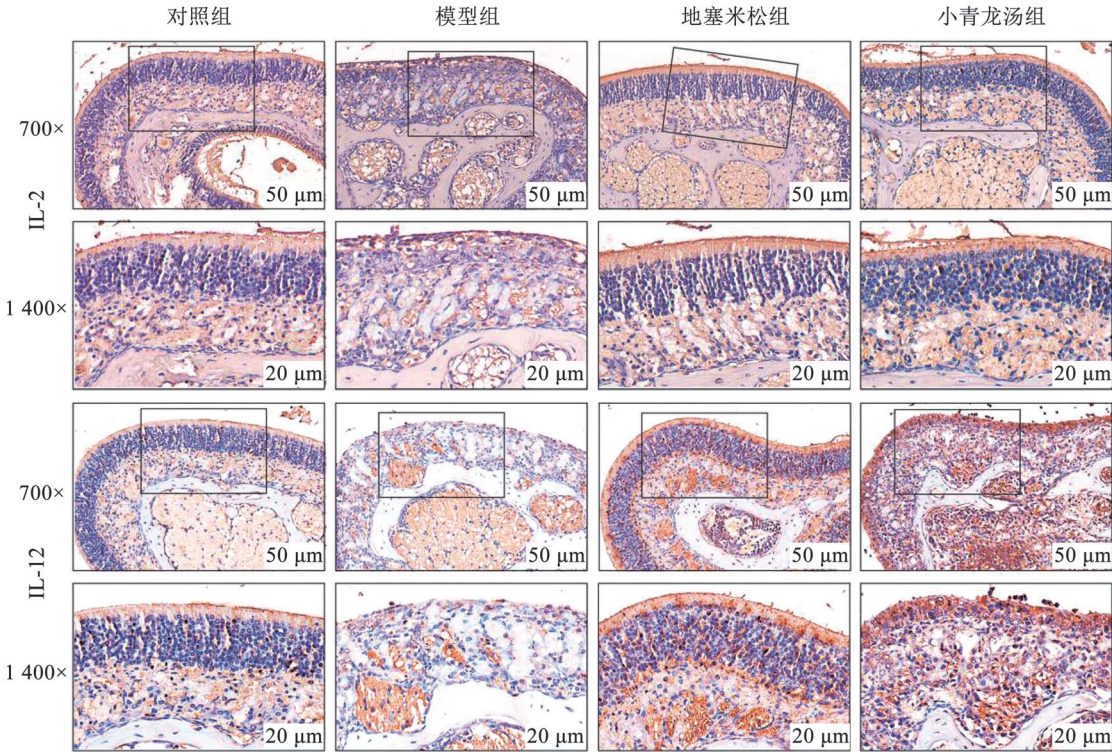


图 3 各组小鼠鼻黏膜组织 IL - 2、IL - 12 蛋白表达(免疫组化)

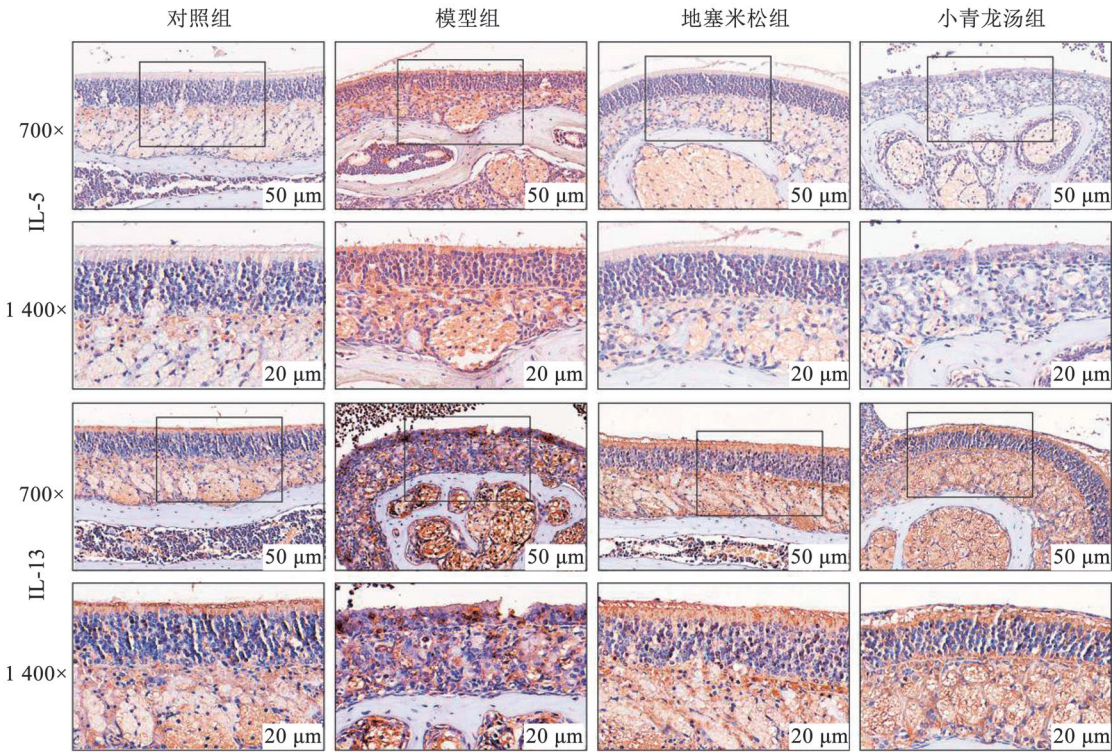


图 4 各组小鼠鼻黏膜组织 IL - 5、IL - 13 蛋白表达(免疫组化)

表 4 各组小鼠鼻黏膜组织 IL-33、ST2、Beclin1、P62 蛋白表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-33	ST2	Beclin1	P62
对照组	3	6.92 ± 0.65	4.22 ± 0.42	10.60 ± 0.82	7.01 ± 0.5
模型组	3	10.63 ± 0.79 **	9.70 ± 0.98 **	7.24 ± 0.13 **	8.62 ± 0.64 **
地塞米松组	3	8.10 ± 0.76 ##	3.95 ± 0.38 ##	11.28 ± 0.70 ##	5.67 ± 0.58 ##
小青龙汤组	3	6.64 ± 0.87 ##◆	5.93 ± 0.55 *##◆◆	10.79 ± 0.47 ##	6.84 ± 1.23 ##

注:与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与模型组比较, ## $P < 0.01$;与地塞米松组比较, ◆ $P < 0.05$, ◆◆ $P < 0.01$ 。

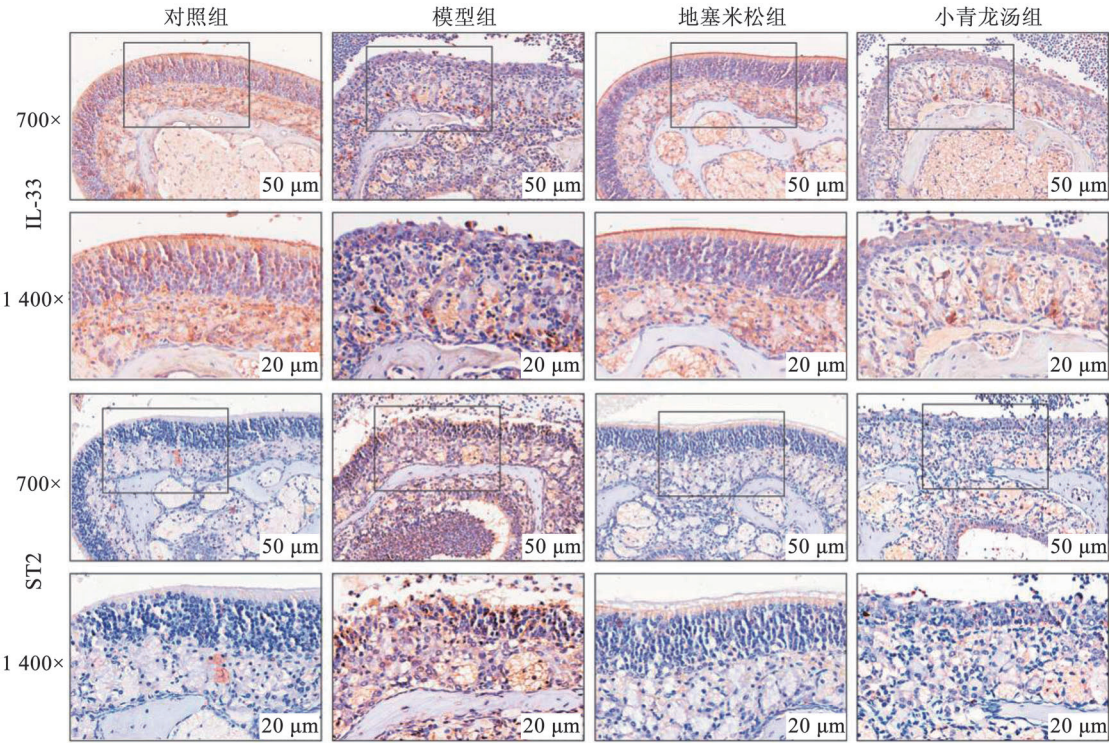


图 5 各组小鼠鼻黏膜组织 IL-33、ST2 蛋白表达 (免疫组化)

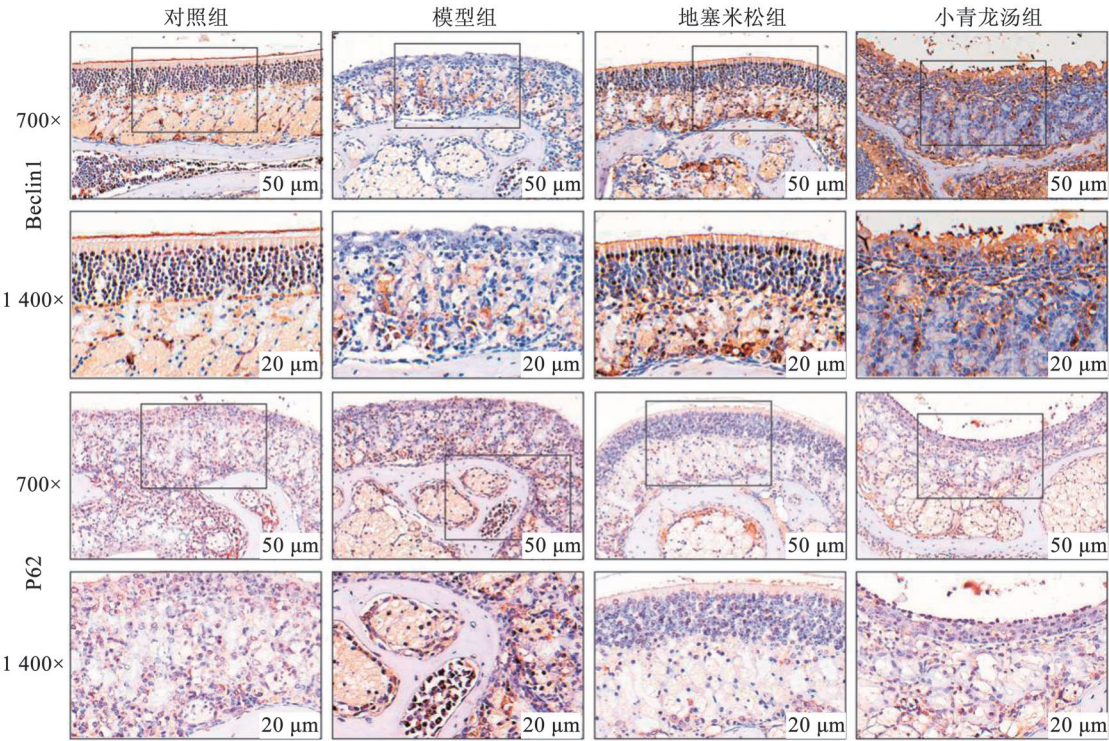


图 6 各组小鼠鼻黏膜组织 Beclin1、P62 蛋白表达 (免疫组化)

3 讨论

本研究首次系统阐明了小青龙汤通过调控自噬与 IL-33/ST2 通路治疗变应性鼻炎 (AR) 的多靶点作用机制。研究结果证实,小青龙汤不仅能显著改善 AR 小鼠的鼻部症状和鼻黏膜病理损伤,其疗效与地塞米松相当 ($P > 0.05$),更重要的是揭示了小青龙汤通过“自噬激活→IL-33/ST2 抑制→Th1/Th2 平衡调节”三重调控网络发挥治疗作用的新机制。

3.1 对 Th1/Th2 免疫平衡的调节作用

本研究显示小青龙汤能显著提高 Th1 型细胞因子 IL-2、IL-12 水平,同时降低 Th2 型细胞因子 IL-5、IL-13 及 OVA-sIgE 水平 ($P < 0.01$),这一结果与既往研究中小青龙汤调节免疫平衡的作用相符^[1,8]。值得注意的是,Th1/Th2 失衡被认为是 AR 发病的核心环节^[13],而本研究发现小青龙汤对该失衡的纠正效果与地塞米松差异无统计学意义 ($P > 0.05$),提示小青龙汤在该免疫调节方面可能具有与糖皮质激素相当的潜力。

3.2 对 IL-33/ST2 通路的抑制作用

实验结果显示小青龙汤显著下调鼻黏膜 IL-33 及 ST2 蛋白表达 ($P < 0.01$)。IL-33/ST2 信号通路在 AR 发病中起关键作用,IL-33 可通过激活 ST2 受体促进 Th2 细胞分化和自噬^[2,14]。近期研究表明,IL-33/ST2 轴通过 MyD88/IRAK/TRAF6 模块激活 NF- κ B 和 MAPK 信号通路,进而促进促炎细胞因子的产生^[14]。本研究发现小青龙汤对该通路的抑制作用与地塞米松相当 ($P > 0.05$),为中药干预先天免疫通路提供了直接证据。

3.3 对细胞自噬的激活作用

本研究首次发现小青龙汤能显著提高自噬关键蛋白 Beclin1 表达并加速 P62 降解 ($P < 0.01$)。自噬在 AR 发病中具有双重作用,适度自噬可维持细胞稳态,但过度自噬会促进炎症反应^[2]。近期研究^[2]显示,TTC4 通过抑制 AMPK/mTOR 信号通路介导的自噬可减轻 AR 症状,而本研究发现小青龙汤通过激活自噬发挥治疗作用,提示不同干预靶点可能通过不同自噬调控机制改善 AR。这一发现为中药调节自噬治疗 AR 提供了新视角。

3.4 治疗机制的网络性特征

本研究最重要的发现是揭示了小青龙汤治疗 AR 的多靶点协同作用机制。传统中药复方具有“多成分-多靶点-多通路”的作用特点^[1,15],本研究证实小青龙汤能同时调控自噬、IL-33/ST2 通路和 Th1/Th2 平衡三个关键环节,且各环节间可能存在相互调控关

系。例如,IL-33 既是 Th2 分化的诱导剂,也是自噬的调节因子^[2,16];而自噬又可影响 IL-33 的产生和释放^[16]。这种网络化调控模式可能是中药复方治疗复杂免疫性疾病如 AR 的优势所在。

本研究为小青龙汤治疗 AR 提供了详实的实验依据。作为经典方剂,小青龙汤在临床治疗 AR 已有广泛应用^[1,8],具有远期疗效好、复发率低、不良反应少的优势^[15],但其作用机制长期不明。本研究不仅证实其临床疗效的科学性,还发现其与地塞米松相当的疗效特点 ($P > 0.05$),但避免了激素的副作用风险^[17]。未来研究可进一步探讨:①小青龙汤中具体活性成分对各靶点的作用;②自噬与 IL-33/ST2 通路间的交互作用机制;③该方在儿童 AR 中的应用价值^[18]。

综上所述,本研究系统阐明了小青龙汤通过激活自噬、抑制 IL-33/ST2 通路和调节 Th1/Th2 平衡治疗 AR 的多靶点作用机制,为中药复方治疗 AR 提供了新的理论依据和治疗策略。这一发现不仅丰富了传统中药现代化研究的科学内涵,也将为开发治疗 AR 的新型药物提供重要参考。

参考文献:

- [1] LIU H L, CHEN H F, LIU Q D, et al. HDAC downregulation of xiaoqinglong decoction in the treatment of allergic rhinitis[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2023, 184(4): 376-390.
- [2] LIU Y L, WANG X Y, YANG Y, et al. TTC4 overexpression attenuates allergic rhinitis via inhibiting AMPK-mediated autophagy[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2025, 186(12): 1129-1141.
- [3] ZHOU T, CAI H, WU L S, et al. Bioinformatics analysis and identification of underlying biomarkers potentially linking allergic rhinitis and autophagy[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 27624.
- [4] 王姝玥, 孟瑜, 汪咏春, 等. 小青龙汤配方颗粒剂及汤剂治疗变应性鼻炎小鼠的有效性与安全性比较[J]. *中药新药与临床药理*, 2025, 36(6): 899-906.
- [5] 刘翠芳, 卫东锋, 杨伟, 等. 中医教材在变应性鼻炎中医诊疗指南制定中的证据价值探讨[J]. *中医杂志*, 2024, 65(4): 368-375.
- [6] 张嘉骏, 贺雪成, 刘沁东, 等. 小青龙汤对变应性鼻炎小鼠 IL-33/ST2 信号通路的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(14): 13-19.
- [7] 阮岩, 田理. 中医耳鼻咽喉科学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 119-123.
- [8] YANG Q, SUN Y, AN J J, et al. Xiaoqinglong decoction attenuates inflammatory response and mitochondrial injury by regulating the MyD88/NF- κ B pathway dependent of TLR4 in allergic rhinitis[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2025, 186(10): 927-940.
- [9] WANG B, FAN X X, SUN Q W, et al. Xiaoqinglong decoction enhances autophagy to antagonist airway inflammation induced by cold in asthmatic rats[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 3943343.
- [10] TONG X Y, ZHAO Y L, FU R B, et al. Effects of total alkaloids from *Alstonia scholaris* (L.) R. Br. on ovalbumin-induced asthma mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318(Pt A): 116887.
- [11] SENTURK E, YILDIRIM Y S, DOGAN R, et al. Assessment of the ef-

- fectiveness of cyclosporine nasal spray in an animal model of allergic rhinitis[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2018, 275(1): 117–124.
- [12] DONG J H, XU O, WANG J X, et al. Luteolin ameliorates inflammation and Th1/Th2 imbalance via regulating the TLR4/NF- κ B pathway in allergic rhinitis rats[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2021, 43(3): 319–327.
- [13] LEE S H, KIM J H, SEONG Y, et al. Intranasal administration of nucleus – deliverable GATA3 – TMD alleviates the symptoms of allergic asthma[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2023, 640: 32–39.
- [14] LI W R, LIU M Q, CHU M. Strategies targeting IL – 33/ST2 axis in the treatment of allergic diseases[J]. Biochem Pharmacol, 2023, 218: 115911.
- [15] WANG R Z, XIAO Z H, SHI X Q, et al. Xiaoqinglong decoction combined with Yupingfeng powder alleviates combined allergic rhinitis and asthma syndrome by regulating the JAK2 – STAT1 – MHC II signaling pathway to suppress B lymphocyte activation[J]. J Ethnopharmacol, 2025, 348: 119789.
- [16] LIU J, TAO P Z, SU B T, et al. Interleukin – 33 modulates NET formation via an autophagy – dependent manner to promote neutrophilic inflammation in cigarette smoke – exposure asthma[J]. J Hazard Mater, 2025, 487: 137257.
- [17] YUE J, HAO D Q, LIU S Y, et al. Research progress of traditional Chinese medicine in the treatment of allergic rhinitis[J]. Heliyon, 2024, 10(7): e29262.
- [18] LUO C Y, WANG Y H, HE B, et al. Exploring the core prescription and underlying mechanism of traditional Chinese medicine in treating allergic rhinitis in children: a real – world study based on an illustrious senior traditional Chinese medicine practitioner[J]. Comb Chem High Throughput Screen, 2023, 26(1): 207–223.

Therapeutic Effect and Mechanism of Xiaoqinglong Decoction in Treating Allergic Rhinitis via Activating Autophagy and Inhibiting the IL – 33/ST2 Pathway

LI Yunsong¹, YANG Ronggang¹, LIANG Youqing²

1. Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China;

2. The Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550001, China

Abstract Objective: To investigate the potential mechanism of Xiaoqinglong Decoction (XQLD) in treating allergic rhinitis (AR) through autophagy and the IL – 33/ST2 pathway. Methods: An ovalbumin (OVA) – sensitized mouse model of allergic rhinitis was established. Twenty – four mice were randomly assigned to four groups: control group, model group, dexamethasone (Dex) group, and XQLD group. All groups except the control received intraperitoneal injections of PBS containing 50 μ g OVA and 2 mg aluminum hydroxide on days 1, 7, and 14 for sensitization. From days 21 to 27, mice were challenged intranasally with 400 μ g OVA every 24 hours (4 total challenges). Interventions: The XQLD group received XQLD (10.14 g/kg), the dexamethasone group received dexamethasone disodium phosphate (1 mg/kg), while the model and control groups received equivalent volumes of PBS. All treatments were administered once daily via gavage for 7 days. At 24 h after the final challenge, nasal symptoms (sneezing, scratching, rhinorrhea) were evaluated using a double – blind protocol. Serum was collected for the detection of OVA – specific IgE (OVA – sIgE) and Th1/Th2 cytokines (IL – 2, IL – 12, IL – 5, IL – 13) using ELISA. Nasal mucosa tissues underwent Hematoxylin and Eosin (H&E) staining, and immunohistochemical analysis was performed for IL – 2, IL – 12, IL – 5, IL – 13, IL – 33, ST2, Beclin1, and P62. Results: compared to the control group, mice in the model group exhibited significantly elevated symptom scores ($P < 0.01$). The nasal mucosa showed pathological changes including epithelial desquamation, vasodilation, glandular hyperplasia, and extensive inflammatory cell infiltration. Serum OVA – sIgE, IL – 5, and IL – 13 levels were significantly increased ($P < 0.01$), while IL – 2 and IL – 12 levels were decreased ($P < 0.01$). In nasal mucosa tissue, the protein expression of IL – 5, IL – 13, IL – 33, ST2, and P62 was elevated ($P < 0.01$), whereas the expression of IL – 2, IL – 12, and Beclin1 was decreased ($P < 0.01$). Compared to the model group, mice treated with XQLD and Dex groups showed significantly reduced symptom scores ($P < 0.01$) and improved nasal mucosal pathology. Serum OVA – sIgE, IL – 5, and IL – 13 levels decreased ($P < 0.01$), while IL – 2 and IL – 12 levels increased ($P < 0.01$). In nasal mucosa tissue, the protein expression of IL – 2, IL – 12, and Beclin1 increased ($P < 0.01$), while the expression of IL – 5, IL – 13, IL – 33, ST2, and P62 decreased ($P < 0.01$). No statistically significant differences were observed between the XQLD group and the Dex group regarding symptom scores, serum IL – 2, IL – 12, IL – 5, OVA – sIgE levels, and nasal mucosa tissue IL – 2, IL – 12, IL – 5, IL – 13, Beclin1, and P62 protein expression ($P > 0.05$). Conclusion: XQLD alleviates nasal symptoms and pathological damage in AR mice by synergistically regulating Th1/Th2 immune balance through autophagy activation and IL – 33/ST2 pathway inhibition.

Key words Xiaoqinglong Decoction; Allergic rhinitis; Autophagy; IL – 33/ST2 pathway; Th1/Th2 balance