

- species ( ROS ) and nitric oxide ( NO ) and the pathophysiological implications[J]. *J Biomed Sci*, 2014, 21(1): 3.
- [24] Xu S S, Han S S, Dai Y L, *et al.* A review of the mechanism of vascular endothelial injury in immunoglobulin A vasculitis[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 833954.
- [25] Mosavi S S, Rabizadeh S, Yadegar A, *et al.* Therapeutic effects of resveratrol and Omega-3 in mice atherosclerosis; focus on histopathological changes[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2023, 23(1): 81.
- [26] Yang Y, Wang G, Wu W J, *et al.* Camalexin induces apoptosis via the ROS-ER stress-mitochondrial apoptosis pathway in AML cells[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 7426950.
- [27] Janaszak-Jasiecka A, Płoska A, Wierońska J M, *et al.* Endothelial dysfunction due to eNOS uncoupling: molecular mechanisms as potential therapeutic targets[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2023, 28(1): 21.
- [28] Kim D, Piao J, Park J S, *et al.* Substance P-mediated vascular protection ameliorates bone loss[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2023, 2023: 9903336.
- [29] Isenberg J S. Inhibition of nitric oxide synthase ( NOS ) conversion of *L*-arginine to nitric oxide ( NO ) decreases low density mononuclear cell ( LD MNC ) *trans*-endothelial migration and cytokine output[J]. *J Surg Res*, 2003, 114(1): 100-106.
- [30] Ha C H, Bennett A M, Jin Z G. A novel role of vascular endothelial cadherin in modulating c-Src activation and downstream signaling of vascular endothelial growth factor[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(11): 7261-7270.

## 芒柄花黄素调控 cGAS/STING 通路介导的自噬对过敏性鼻炎小鼠 Treg/Th17 细胞失衡的缓解作用

胡文杰<sup>1</sup>, 朱珊<sup>2\*</sup>, 田新磊<sup>1</sup>, 程静凯<sup>1</sup>, 史兴婵<sup>1</sup>, 乔淑楠<sup>1</sup>

[1. 河南省中医院 (河南中医药大学第二附属医院), 郑州 河南 450000; 2. 河南中医药大学第二临床医学院, 郑州 河南 450000]

**摘要:** 目的 探讨芒柄花黄素调控环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶 (cGAS) /干扰素基因刺激因子 (STING) 通路介导的自噬对过敏性鼻炎 (AR) 小鼠调节性 T 细胞 (Treg) /辅助性 T 细胞 17 (Th17) 细胞失衡的缓解作用。方法 小鼠随机分为正常组、模型组、芒柄花黄素低、高剂量 (20、40 mg/kg) 组、地塞米松 (1 mg/kg) 组、芒柄花黄素高剂量 (40 mg/kg) +cGAS/STING 通路激活剂 (RocA, 1 mg/kg) 组, 每组 12 只。除正常组外, 其余组小鼠均以卵清蛋白诱导 AR 模型。建模成功 24 h 后给药, 每天 1 次, 持续 14 d。检测小鼠 AR 评分, 血清免疫球蛋白 E (IgE)、白细胞介素 (IL) -10 及 IL-17 水平及外周血 Treg、Th17 细胞比例和 Treg/Th17 比值; HE 染色观察鼻黏膜损伤情况; Western blot 法检测鼻黏膜组织维甲酸相关孤儿受体  $\gamma$ t (ROR $\gamma$ t)、叉头蛋白 3 (Foxp3)、微管相关蛋白轻链 3 (LC3)、p62、cGAS、STING 蛋白表达。结果 与正常组比较, 模型组鼻黏膜组织水肿严重且炎性细胞浸润明显, AR 评分、血清 IgE、IL-17 水平、外周血 Th17 细胞比例及鼻黏膜组织 ROR $\gamma$ t、LC3-II/I、cGAS、STING 蛋白表达升高 ( $P < 0.05$ ), 血清 IL-10 水平、外周血 Treg 细胞比例、Treg/Th17 比值、鼻黏膜组织 Foxp3、p62 蛋白表达降低 ( $P < 0.05$ ); 与模型组比较, 芒柄花黄素各剂量组和地塞米松组鼻黏膜组织水肿减轻, 炎性细胞浸润改善, AR 评分、血清 IgE、IL-17 水平、外周血 Th17 细胞比例、鼻黏膜组织 ROR $\gamma$ t、LC3-II/I、cGAS、STING 蛋白表达降低 ( $P < 0.05$ ), 血清 IL-10 水平、外周血 Treg 细胞比例、Treg/Th17 比值、鼻黏膜组织 Foxp3、p62 蛋白表达升高 ( $P < 0.05$ ); RocA 逆转了高剂量芒柄花黄素对 AR 小鼠自噬及 Treg/Th17 细胞平衡的作用。结论 芒柄花黄素可能通过抑制 cGAS/STING 通路降低 AR 小鼠自噬, 进而促进 Treg/Th17 细胞平衡。

**关键词:** 芒柄花黄素; 过敏性鼻炎; 调节性 T 细胞; 辅助性 T 细胞 17; 自噬; cGAS/STING 通路

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)03-1009-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.03.043

收稿日期: 2025-06-20

基金项目: 第七批全国老中医药专家学术经验继承工作项目 (国中医药人教函 [2022] 76 号); 河南省自然科学基金面上项目 (232300421188); 河南省第二批中医药青苗人才培养项目 (豫卫中医函 [2021] 16 号)

作者简介: 胡文杰 (1993—), 女, 硕士, 主治医师, 从事中医药防治儿童呼吸系统、肾脏免疫系统疾病的研究。E-mail: hwjworkdr@163.com

\* 通信作者: 朱珊 (1965—), 女, 教授, 主任医师, 从事中医药防治小儿呼吸系统、消化系统疾病的研究。E-mail: zhshteacher@126.com

过敏性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 是一种以鼻痒、喷嚏、流涕和鼻塞为主要表现的慢性气道炎症,严重影响患者生活质量<sup>[1]</sup>。现有一线药物(如抗组胺药、鼻用糖皮质激素等)虽可短期缓解症状,但难以逆转免疫失衡,停药易复发<sup>[2]</sup>。因此,开发能调节免疫稳态的新型治疗策略成为重要研究方向。研究表明,调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)与辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)的比例失衡在AR发病中起关键作用。Treg功能受损与Th17过度活化共同推动炎症进展,恢复二者平衡成为潜在治疗方向<sup>[3]</sup>。

芒柄花黄素作为一种天然异黄酮,具有抗炎、抗过敏特性,可抑制白细胞介素(interleukin, IL)-13诱导的鼻上皮细胞炎症与黏液分泌,提示其对AR具有治疗潜力<sup>[4-5]</sup>。然而,芒柄花黄素是否通过调节Treg/Th17平衡发挥作用尚不明确。近年来研究发现,自噬参与AR进程,抑制自噬可改善Th17/Treg失衡<sup>[6]</sup>。环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)/干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)通路作为自噬的重要调控途径,抑制该通路可增强AR患者机体免疫力<sup>[7-8]</sup>,但芒柄花黄素是否通过该通路影响自噬及Treg/Th17平衡仍不清楚。基于此,本研究拟建立AR小鼠模型,探讨芒柄花黄素是否通过调控cGAS-STING通路及自噬过程,恢复AR小鼠Treg/Th17平衡,以期为芒柄花黄素的临床应用提供实验依据。

## 1 材料

1.1 动物 72只雄性SPF级BALB/c小鼠,8周龄,体质量21~22g,购自江苏艾菱菲生物科技有限公司[实验动物生产许可证号SCXK(苏)2023-0020],饲养于河南省中医院动物房[实验动物使用许可证号SYXK(豫)2021-0018]。本研究经河南省中医院动物伦理委员会批准(批准号PZ-HNSZYY-2023-529)。

1.2 药物与试剂 芒柄花黄素(纯度>98%,成都德思特生物技术有限公司,批号DM0011);地塞米松(国药准字H20113234,广西万德药业股份有限公司)。卵清蛋白、氢氧化铝、cGAS/STING通路激活剂RocA(美国MCE公司,批号HY-W250978、HY-B1521、HY-19356);小鼠免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)、IL-10及IL-17酶联免疫吸附(ELISA)测定试剂盒(上海润裕生物科技有限公司,批号20241101、20240816、20241008);流

式抗体异硫氰酸荧光素(fluorescein Isothiocyanate, FITC)-CD4、藻红蛋白(phycoerythrin, PE)-IL-17、PE-CD25、PE-叉头蛋白3(forkhead box protein 3, Foxp3)(武汉菲恩生物科技有限公司,批号20241001、20241229、20241118);兔源一抗维甲酸相关孤儿受体 $\gamma$ t(retinoic acid-related orphan receptor  $\gamma$ t, ROR $\gamma$ t)(北京百奥莱博科技有限公司,批号K24419);兔源一抗Foxp3、微管相关蛋白轻链3(microtubule-associated protein light chain 3, LC3)、GAPDH、STING及二抗(英国Abcam公司,批号ab72008、ab07352、ab8245、ab181125、ab6721);兔源一抗p62、cGAS(美国Cell Signaling Technology公司,批号23214、15102)。

## 2 方法

2.1 动物分组、造模与给药 小鼠随机分为正常组、模型组、芒柄花黄素低、高剂量组、地塞米松组和芒柄花黄素高剂量+cGAS/STING通路激活剂(RocA)组,每组12只。除正常组外,其余大鼠于第1、3、5、7、9、11、13天,腹腔注射150 $\mu$ g卵清蛋白(加氢氧化铝、磷酸盐缓冲液各50 $\mu$ L)初次致敏;第15~21天,连续7d向鼻腔(单侧鼻腔10 $\mu$ L)滴加500 $\mu$ g卵清蛋白(加磷酸盐缓冲液20 $\mu$ L)进行激发<sup>[9]</sup>。造模成功的标准为AR评分>5分。正常组以生理盐水代替卵清蛋白,其他操作同造模过程。

造模成功24h后,芒柄花黄素低、高剂量组小鼠分别灌胃20、40mg/kg芒柄花黄素,且腹腔注射生理盐水<sup>[10]</sup>;地塞米松组小鼠灌胃1mg/kg地塞米松,且腹腔注射生理盐水<sup>[11]</sup>;芒柄花黄素高剂量+RocA组小鼠灌胃40mg/kg芒柄花黄素,且腹腔注射1mg/kgRocA<sup>[12]</sup>;正常组和模型组小鼠灌胃且腹腔注射生理盐水。每天给药1次,持续14d。

2.2 AR评分 末次给药24h后,根据鼻痒、喷嚏、流涕三项指征对小鼠进行AR评分<sup>[13]</sup>,评分标准见表1。

表1 AR评分标准

评分	症状		
	鼻痒	打喷嚏	流涕
1分(轻度)	偶尔	1~5次/d	偶尔擤鼻
2分(中度)	频繁但不持续	6~10次/d	频繁擤鼻
3分(重度)	持续,影响生活	>10次/d	持续擤鼻,影响生活

2.3 血清IgE、IL-10、IL-17水平检测 小鼠麻醉后从眼眶静脉丛采集血液,4 $^{\circ}$ C、10000r/min离

心 10 min, 收集血清, 使用相应 ELISA 试剂盒检测 IgE、IL-10、IL-17 水平。

2.4 外周血 Treg、Th17 细胞比例检测 小鼠麻醉后收集外周血, 分离外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC), 以 RPMI1640 培养基调节 PBMC 密度为  $1 \times 10^7$  个/mL, 取 100  $\mu$ L PBMC 悬液, 每管加 20  $\mu$ L FITC-CD4 抗体, 室温避光孵育 20 min。洗涤后, 细胞用固定液处理, 渗透, 离心, 再加 10  $\mu$ L PE-IL-17 抗体, 避光孵育 15 min 后, 采用流式细胞术分析 CD4<sup>+</sup>T 细胞中 Th17 细胞的比例。另取 100  $\mu$ L PBMC 悬液, 用 5  $\mu$ L PE-CD25 单克隆抗体染色, 室温避光孵育 20 min。细胞经洗涤、固定、渗透、离心后, 加入 10  $\mu$ L PE-Foxp3 抗体, 避光孵育 15 min, 采用流式细胞术检测 CD4<sup>+</sup>T 细胞中 Treg 细胞的比例, 计算 Treg/Th17 比值。

2.5 苏木精-伊红 (HE) 染色观察小鼠鼻黏膜组织形态学变化 各组随机取 6 只小鼠, 处死后收集鼻黏膜组织, 于 4% 多聚甲醛中固定。将固定组织进行乙醇脱水和石蜡包埋, 制成 5  $\mu$ m 切片, 经二甲苯脱蜡, 乙醇再水合, 行常规 HE 染色, 于显微镜下观察鼻黏膜病理改变并拍照。

2.6 Western blot 法检测鼻黏膜组织相关蛋白表达 取各组剩余的 6 只小鼠, 处死后收集鼻黏膜组织, 使用裂解缓冲液提取总蛋白, 取 40  $\mu$ g 蛋白进行 10% SDS-PAGE 凝胶电泳, 将分离的蛋白转移至 PVDF 膜上, 置于 5% 脱脂牛奶室温封闭, 加一抗 Foxp3 (1 : 3 000)、ROR $\gamma$ t (1 : 2 000)、LC3 (1 : 6 000)、p62 (1 : 3 000)、cGAS (1 : 5 000)、GAPDH (1 : 4 000)、STING (1 : 3 000) 4  $^{\circ}$ C 孵育过夜, 次日加二抗 (1 : 3 000) 室温孵育 2 h, 使用增强化学发光试剂显影, 采用 Image J 软件进行定量分析。

表 3 各组小鼠血清 IgE、IL-10、IL-17 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 12$ )

组别	IgE/( $\mu$ g $\cdot$ mL <sup>-1</sup> )	IL-10/(pg $\cdot$ mL <sup>-1</sup> )	IL-17/(pg $\cdot$ mL <sup>-1</sup> )
正常组	0.36 $\pm$ 0.04	105.59 $\pm$ 6.78	51.18 $\pm$ 2.73
模型组	1.57 $\pm$ 0.18*	41.69 $\pm$ 2.34*	138.83 $\pm$ 7.43*
芒柄花黄素低剂量组	1.21 $\pm$ 0.17 <sup>#</sup>	57.28 $\pm$ 3.14 <sup>#</sup>	112.26 $\pm$ 7.01 <sup>#</sup>
芒柄花黄素高剂量组	0.55 $\pm$ 0.06 <sup>#</sup>	93.44 $\pm$ 5.12 <sup>#</sup>	68.82 $\pm$ 4.01 <sup>#</sup>
地塞米松组	0.58 $\pm$ 0.06 <sup>#</sup>	94.12 $\pm$ 5.16 <sup>#</sup>	69.11 $\pm$ 4.12 <sup>#</sup>
芒柄花黄素高剂量+RocA 组	0.89 $\pm$ 0.10 $\Delta$	72.26 $\pm$ 4.11 $\Delta$	83.84 $\pm$ 5.15 $\Delta$

注: 与正常组比较, \*  $P < 0.05$ ; 与模型组比较, <sup>#</sup>  $P < 0.05$ ; 与芒柄花黄素高剂量组比较,  $\Delta$   $P < 0.05$ 。

3.3 芒柄花黄素对 AR 小鼠外周血 Treg、Th17 细胞比例的影响 与正常组比较, 模型组小鼠外周血 Treg 细胞比例及 Treg/Th17 比值降低 ( $P < 0.05$ ),

2.7 统计学分析 通过 GraphPad Prism version 8.0.2 软件进行处理, 符合正态分布的数据以平均数 $\pm$ 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 若数据符合方差齐性, 两组间比较采用  $t$  检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 事后多重比较采用 SNK- $q$  检验; 若方差不齐, 组间比较采用非参数检验。 $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

### 3 结果

3.1 芒柄花黄素对 AR 小鼠 AR 评分的影响 与正常组比较, 模型组小鼠 AR 评分升高 ( $P < 0.05$ ); 与模型组比较, 芒柄花黄素各剂量组和地塞米松组小鼠 AR 评分降低 ( $P < 0.05$ ); 与芒柄花黄素高剂量组比较, 芒柄花黄素高剂量+RocA 组小鼠 AR 评分升高 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 各组小鼠 AR 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 12$ )

组别	AR 评分/分
正常组	1.34 $\pm$ 0.17
模型组	6.89 $\pm$ 0.38*
芒柄花黄素低剂量组	6.03 $\pm$ 0.34 <sup>#</sup>
芒柄花黄素高剂量组	3.29 $\pm$ 0.17 <sup>#</sup>
地塞米松组	3.26 $\pm$ 0.18 <sup>#</sup>
芒柄花黄素高剂量+RocA 组	5.03 $\pm$ 0.27 $\Delta$

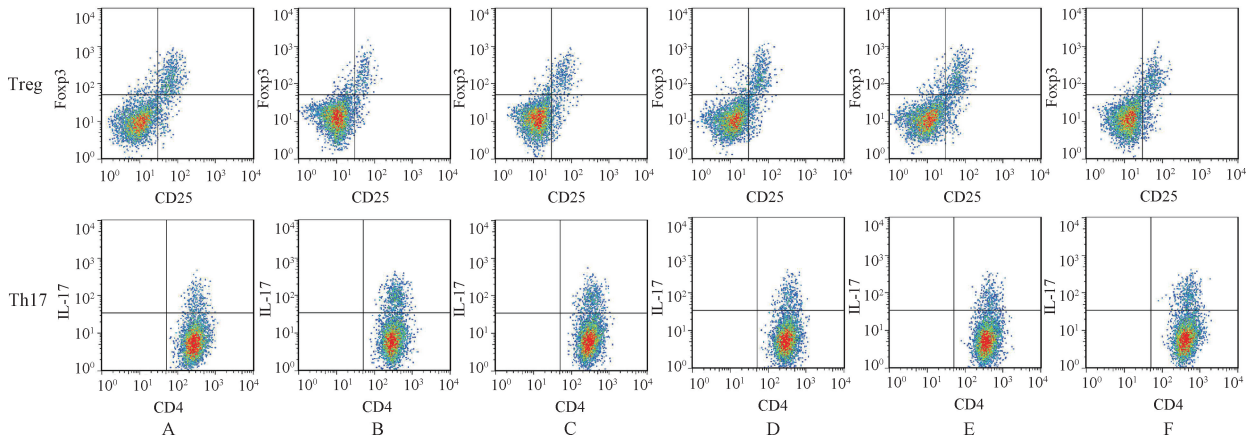
注: 与正常组比较, \*  $P < 0.05$ ; 与模型组比较, <sup>#</sup>  $P < 0.05$ ; 与芒柄花黄素高剂量组比较,  $\Delta$   $P < 0.05$ 。

3.2 芒柄花黄素对 AR 小鼠血清 IgE、IL-10、IL-17 水平的影响 与正常组比较, 模型组小鼠血清 IgE、IL-17 水平升高 ( $P < 0.05$ ), IL-10 水平降低 ( $P < 0.05$ ); 与模型组比较, 芒柄花黄素各剂量组和地塞米松组小鼠血清 IgE、IL-17 水平降低 ( $P < 0.05$ ), IL-10 水平升高 ( $P < 0.05$ ); 与芒柄花黄素高剂量组比较, 芒柄花黄素高剂量+RocA 组小鼠血清 IgE、IL-17 水平升高 ( $P < 0.05$ ), IL-10 水平降低 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

Th17 细胞比例升高 ( $P < 0.05$ ); 与模型组比较, 芒柄花黄素各剂量组和地塞米松组小鼠外周血 Treg 细胞比例及 Treg/Th17 比值升高 ( $P < 0.05$ ), Th17

细胞比例降低 ( $P<0.05$ ); 与芒柄花黄素高剂量组比较, 芒柄花黄素高剂量+RocA 组小鼠外周血 Treg

细胞比例及 Treg/Th17 比值降低 ( $P<0.05$ ), Th17 细胞比例升高 ( $P<0.05$ ), 见图 1、表 4。



注: A 为正常组, B 为模型组, C~D 为芒柄花黄素低、高剂量组, E 为地塞米松组, F 为芒柄花黄素高剂量+RocA 组。

图 1 各组小鼠外周血 Treg、Th17 细胞比例流式图

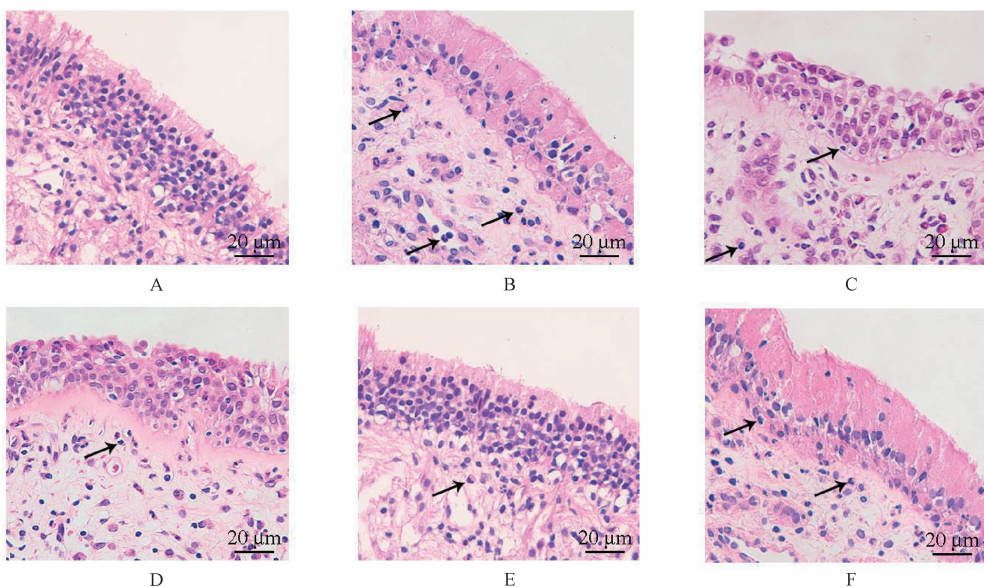
表 4 各组小鼠外周血 Treg、Th17 细胞比例比较 ( $\bar{x}\pm s, n=12$ )

组别	Treg 细胞比例/%	Th17 细胞比例/%	Treg/Th17
正常组	3.37±0.19	1.86±0.14	1.81±0.14
模型组	1.02±0.11 <sup>*</sup>	4.32±0.25 <sup>*</sup>	0.24±0.03 <sup>*</sup>
芒柄花黄素低剂量组	1.63±0.18 <sup>#</sup>	3.71±0.21 <sup>#</sup>	0.44±0.05 <sup>#</sup>
芒柄花黄素高剂量组	2.96±0.17 <sup>#</sup>	2.36±0.13 <sup>#</sup>	1.25±0.13 <sup>#</sup>
地塞米松组	3.02±0.19 <sup>#</sup>	2.41±0.15 <sup>#</sup>	1.25±0.11 <sup>#</sup>
芒柄花黄素高剂量+RocA 组	2.41±0.13 <sup>△</sup>	3.23±0.17 <sup>△</sup>	0.75±0.08 <sup>△</sup>

注: 与正常组比较,  $^*P<0.05$ ; 与模型组比较,  $^{\#}P<0.05$ ; 与芒柄花黄素高剂量组比较,  $^{\Delta}P<0.05$ 。

3.4 芒柄花黄素对 AR 小鼠鼻黏膜组织损伤的影响 与正常组比较, 模型组小鼠鼻黏膜组织水肿严重, 且炎性细胞浸润明显; 与模型组比较, 芒柄花黄素各剂量组和地塞米松组小鼠鼻黏膜组织水肿减

轻, 炎性细胞浸润改善; 与芒柄花黄素高剂量组比较, 芒柄花黄素高剂量+RocA 组小鼠鼻黏膜组织水肿加剧, 且炎性细胞浸润显著, 见图 2。



注: A 为正常组, B 为模型组, C~D 为芒柄花黄素低、高剂量组, E 为地塞米松组, F 为芒柄花黄素高剂量+RocA 组。黑色箭头指示炎性细胞。比例尺 20 μm。

图 2 各组小鼠鼻黏膜组织 HE 染色 ( $\times 400$ )

3.5 芒柄花黄素对 AR 小鼠鼻黏膜组织 Foxp3、ROR $\gamma$ t、LC3、p62、cGAS、STING 蛋白表达的影响 与正常组比较,模型组小鼠鼻黏膜组织 Foxp3、p62 蛋白表达降低 ( $P < 0.05$ ), ROR $\gamma$ t、LC3-II/I、cGAS、STING 蛋白表达升高 ( $P < 0.05$ );与模型组比较,芒柄花黄素各剂量组和地塞米松组小鼠鼻黏膜组织 Foxp3、p62 蛋白表达升高 ( $P < 0.05$ ), ROR $\gamma$ t、LC3-II/I、cGAS、STING 蛋白表达降低 ( $P < 0.05$ );与芒柄花黄素高剂量组比较,芒柄花黄素高剂量+RocA 组小鼠鼻黏膜组织 Foxp3、p62 蛋白表达降低 ( $P < 0.05$ ), ROR $\gamma$ t、LC3-II/I、cGAS、STING 蛋白表达升高 ( $P < 0.05$ ), 见图 3、表 5。

表 5 各组小鼠鼻黏膜组织 Foxp3、ROR $\gamma$ t、LC3、p62、cGAS、STING 蛋白表达比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

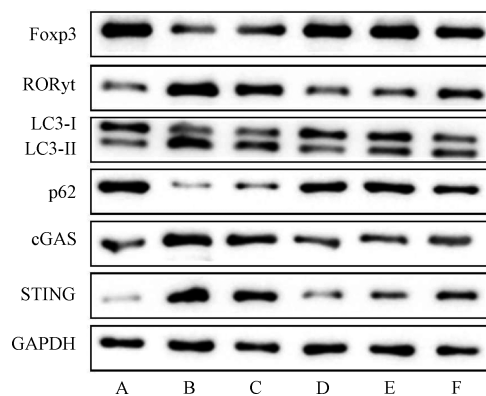
组别	Foxp3/GAPDH	ROR $\gamma$ t/GAPDH	LC3-II/I	p62/GAPDH	cGAS/GAPDH	STING/GAPDH
正常组	1.00±0.10	1.00±0.09	1.00±0.08	1.00±0.10	1.00±0.09	1.00±0.10
模型组	0.21±0.03*	4.23±0.25*	3.96±0.23*	0.29±0.03*	3.66±0.19*	10.18±0.53*
芒柄花黄素低剂量组	0.43±0.05 <sup>#</sup>	3.23±0.17 <sup>#</sup>	2.88±0.16 <sup>#</sup>	0.40±0.05 <sup>#</sup>	3.22±0.18 <sup>#</sup>	8.64±0.46 <sup>#</sup>
芒柄花黄素高剂量组	0.65±0.07 <sup>#</sup>	1.09±0.11 <sup>#</sup>	1.21±0.12 <sup>#</sup>	0.85±0.08 <sup>#</sup>	1.34±0.16 <sup>#</sup>	2.27±0.13 <sup>#</sup>
地塞米松组	0.67±0.07 <sup>#</sup>	1.19±0.12 <sup>#</sup>	1.27±0.13 <sup>#</sup>	0.87±0.08 <sup>#</sup>	1.44±0.15 <sup>#</sup>	2.45±0.14 <sup>#</sup>
芒柄花黄素高剂量+RocA 组	0.51±0.06 $\Delta$	2.70±0.15 $\Delta$	2.21±0.18 $\Delta$	0.53±0.06 $\Delta$	2.25±0.15 $\Delta$	4.27±0.23 $\Delta$

注:与正常组比较,\* $P < 0.05$ ;与模型组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ;与芒柄花黄素高剂量组比较, $\Delta$  $P < 0.05$ 。

#### 4 讨论

AR 是一种影响上呼吸道的常见慢性炎症性疾病,主要由暴露于过敏原时的血清 IgE 驱动,其特征是黏液分泌过多<sup>[14-15]</sup>。本研究成功构建了 AR 小鼠模型,模型组表现为 AR 评分与血清 IgE 水平升高,鼻黏膜组织存在明显水肿和炎性细胞浸润。在此基础上,进一步探讨了免疫失衡在 AR 发病中的作用,结果显示,与正常组比较,模型组小鼠血清 IL-17 水平升高,IL-10 水平降低,外周血中 Th17 细胞比例升高而 Treg 细胞比例下降,Treg/Th17 比值降低,鼻黏膜组织中 ROR $\gamma$ t 蛋白表达升高,Foxp3 蛋白表达降低,提示 AR 中存在 Treg/Th17 免疫失衡。除免疫失衡外,自噬在 AR 进程中也发挥重要作用。本研究显示,模型组鼻黏膜组织中 LC3-II/I 比值升高,p62 蛋白表达降低,表明自噬过程被过度激活。结合已有研究,自噬参与免疫细胞分化与功能的调节,其异常激活后可能与 Treg/Th17 失衡共同参与 AR 病理进程<sup>[16-17]</sup>。以上结果提示,抑制自噬、促进 Treg/Th17 平衡可能成为改善 AR 的有效策略。

芒柄花黄素是一种生物活性异黄酮和典型的植物雌激素,其被证明具有抗炎、抗过敏、免疫调节等作用<sup>[18]</sup>。研究表明,芒柄花黄素可逆转免疫介



注: A 为正常组, B 为模型组, C~D 为芒柄花黄素低、高剂量组, E 为地塞米松组, F 为芒柄花黄素高剂量+RocA 组。

图 3 各组小鼠鼻黏膜组织 Foxp3、ROR $\gamma$ t、LC3、p62、cGAS、STING 蛋白条带图

导的骨髓衰竭小鼠 Treg/Th17 失衡<sup>[19]</sup>;以芒柄花黄素为主要成分的玉屏风散治疗 AR 效果显著<sup>[20]</sup>。本研究结果显示,低、高剂量芒柄花黄素均可抑制 AR 小鼠自噬,促进 Treg/Th17 细胞平衡,且高剂量芒柄花黄素的效果更明显。此外,地塞米松是常用于改善 AR 的药物,本研究将其作为阳性对照药,结果显示,地塞米松与高剂量芒柄花黄素对 AR 小鼠自噬的抑制及 Treg/Th17 细胞平衡的促进作用差异无明显变化,提示芒柄花黄素可能是治疗 AR 的潜在有效药物之一。

cGAS 是一种广泛分布的信号相关模式识别受体,当受到外界刺激时,cGAS 过度激活会导致下游 STING 激活,进而促进细胞代谢、凋亡和自噬,最终促进炎症性疾病的发生和进展<sup>[21]</sup>。据报道,抑制 cGAS/STING 通路可抑制自噬,进而减轻博来霉素诱导小鼠肺损伤<sup>[22]</sup>;cGAS/STING 通路的抑制改善了小鼠 AR 症状<sup>[23]</sup>。本研究结果显示,低、高剂量芒柄花黄素均可抑制 AR 小鼠鼻黏膜组织 cGAS、STING 蛋白表达,且高剂量芒柄花黄素的抑制效果最明显,推测芒柄花黄素可能通过抑制 cGAS/STING 通路来抑制 AR 小鼠自噬,促进 Treg/Th17 细胞平衡。为验证这一推测,本研究使用 cGAS/STING 通路激活剂——RocA 进行干预,结果

RocA 逆转了高剂量芒柄花黄素对 AR 小鼠自噬及 Treg/Th17 细胞平衡的影响,证实了推测的合理性。

综上所述,芒柄花黄素可能通过抑制 cGAS/STING 通路降低 AR 小鼠自噬,进而促进 Treg/Th17 细胞平衡。

**利益冲突声明:** 本研究不存在任何利益冲突。

**参考文献:**

[ 1 ] Hua Y, Tan X, Zhang J, *et al.* Deciphering the pharmacological mechanism of Radix astragali for allergic rhinitis through network pharmacology and experimental validation[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 29873.

[ 2 ] Piao C H, Zou S C, Bui T T, *et al.* Saikosaponin D inhibits nasal inflammation by regulating the transcription factors T-box protein expressed in T cells/GATA-3 and retinoic acid-related orphan nuclear receptor  $\gamma$ t in a murine model of allergic rhinitis[J]. *Heliyon*, 2023, 9(6): e17319.

[ 3 ] Ke X, Chen Z, Wang X, *et al.* Quercetin improves the imbalance of Th1/Th2 cells and Treg/Th17 cells to attenuate allergic rhinitis[J]. *Autoimmunity*, 2023, 56(1): 2189133.

[ 4 ] Zhou Z W, Zhu X Y, Li S Y, *et al.* Formononetin inhibits mast cell degranulation to ameliorate compound 48/80-induced pseudoallergic reactions[J]. *Molecules*, 2023, 28(13): 5271.

[ 5 ] Huang J, Chen X, Xie A. Formononetin ameliorates IL-13-induced inflammation and mucus formation in human nasal epithelial cells by activating the SIRT1/Nrf2 signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(6): 832.

[ 6 ] 王 丽, 黄永阳, 张 义, 等. 齐墩果酸通过抑制自噬调节变应性鼻炎中的 Treg/Th17 细胞失衡[J]. *中国免疫学杂志*, 2024, 40(7): 1399-1404.

[ 7 ] Su J, Shen S, Hu Y, *et al.* SARS-CoV-2 ORF3a inhibits cGAS-STING-mediated autophagy flux and antiviral function[J]. *J Med Virol*, 2023, 95(1): e28175.

[ 8 ] 郭梦娟, 张志强. 苍耳子散调控 cGAS-STING 信号通路增强机体免疫抗过敏性鼻炎作用研究[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2024, 26(8): 145-149.

[ 9 ] 张 艺, 陶晓华, 刘男男, 等. 麻黄细辛附子汤对过敏性鼻炎小鼠神经通路的影响[J]. *世界中医药*, 2024, 19(7): 975-979.

[ 10 ] 陈 牧, 白巧云, 宋艺兰, 等. 芒柄花黄素通过 DRP1-NLRP3 信号通路缓解过敏性哮喘的作用机制[J]. *中国药理学通报*, 2024, 40(3): 529-536.

[ 11 ] 高 琼, 牛 笛. 虎杖苷对过敏性鼻炎小鼠炎症反应的作用及机制[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(20):

2951-2955.

[ 12 ] 张士伟, 程慎令, 邢启峰. 茯苓酸通过抑制 cGAS-STING 信号通路减轻溃疡性结肠炎大鼠结肠上皮细胞损伤[J]. *免疫学杂志*, 2023, 39(8): 672-680.

[ 13 ] He Y Q, Qiao Y L, Xu S, *et al.* Allergen induces CD11c<sup>+</sup> dendritic cell autophagy to aggravate allergic rhinitis through promoting immune imbalance[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 106: 108611.

[ 14 ] Zhang M, Sun X, Yu X, *et al.* *Limosilactobacillus reuteri* regulates gut microbiota and increases the effective metabolite luteolin to inhibit MAPK/STAT3 signaling pathway to alleviate allergic rhinitis[J]. *Front Microbiol*, 2025, 16: 1522191.

[ 15 ] Deng B, Zhao Y, Liu J. Downregulation of lncRNA CDKN2B-AS1 attenuates inflammatory response in mice with allergic rhinitis by regulating miR-98-5p/SOCS1 axis[J]. *Funct Integr Genomics*, 2024, 24(2): 48-61.

[ 16 ] Zhou T, Cai H, Wu L, *et al.* Bioinformatics analysis and identification of underlying biomarkers potentially linking allergic rhinitis and autophagy[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 27624.

[ 17 ] Li J, Lin X, Liu X, *et al.* Baicalin regulates Treg/Th17 cell imbalance by inhibiting autophagy in allergic rhinitis[J]. *Mol Immunol*, 2020, 125(1): 162-171.

[ 18 ] Zhang L, Wu Q, Huang Y, *et al.* Formononetin ameliorates airway inflammation by suppressing ESR1/NLRP3/Caspase-1 signaling in asthma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 168: 115799.

[ 19 ] Lan H, Qiu W, Wu J, *et al.* Formononetin reverses Treg/Th17 imbalance in immune-mediated bone marrow failure mice by regulating the PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Chin Med*, 2024, 19(1): 55.

[ 20 ] Qu M, Tao W, Ma J. Network pharmacology and molecular docking study of Yupingfeng powder in the treatment of allergic diseases[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 1323744.

[ 21 ] Liu H, Hu Q, Ren K, *et al.* ALDH2 mitigates LPS-induced cardiac dysfunction, inflammation, and apoptosis through the cGAS/STING pathway[J]. *Mol Med*, 2023, 29(1): 171.

[ 22 ] Wu X, Jiang Y, Li R, *et al.* Ficolin B secreted by alveolar macrophage exosomes exacerbates bleomycin-induced lung injury via ferroptosis through the cGAS-STING signaling pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(8): 577.

[ 23 ] Zheng Y, Xie Y, Li J, *et al.* CMPK2 promotes NLRP3 inflammasome activation via mtDNA-STING pathway in house dust mite-induced allergic rhinitis[J]. *Clin Transl Med*, 2025, 15(1): e70180.