

[J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(20): 7198-7209.

[10] Chen W, Chen X, Wang Y, *et al.* Mechanism of emulsified isoflurane postconditioning-induced activation of the Nrf2-antioxidant response element signaling pathway during myocardial ischemia-reperfusion[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019, 73(5): 265-271.

[11] Benjamin E J, Muntner P, Alonso A, *et al.* Heart disease and stroke statistics—2019 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2019, 139(10): e56-e66.

[12] Shahzad S, Hasan A, Faizy A F, *et al.* Elevated DNA damage, oxidative stress, and impaired response defense system inflicted in patients with myocardial infarction[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24(5): 780-789.

[13] Hausenloy D J, Yellon D M. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(1): 92-100.

[14] Wang H, Zhang X, Yu P, *et al.* Traditional Chinese Medication Qiliqiangxin Protects against cardiac remodeling and dysfunction in spontaneously hypertensive rats[J]. *Int J Med Sci*, 2017, 14(5): 506-514.

[15] 王 宁, 马慧萍, 漆欣筑, 等. Nrf2-ARE 信号通路在机体氧化应激损伤防护中的研究进展 [J]. 解放军医药杂志, 2015, 27(12): 21-27.

[16] Li S, Wang W, Niu T, *et al.* Nrf2 deficiency exaggerates doxorubicin-induced cardiotoxicity and cardiac dysfunction[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 748524.

[17] Wang W, Li S, Wang H, *et al.* Nrf2 enhances myocardial clearance of toxic ubiquitinated proteins [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 72(14): 305-315.

[18] Cullinan S B, Diehl J A. PERK-dependent activation of Nrf2 contributes to redox homeostasis and cell survival following endoplasmic reticulum stress [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(19): 20108-20117.

[19] Sun M H, Chen X C, Han M, *et al.* Cardioprotective effects of constitutively active MEK1 against H₂O₂-induced apoptosis and autophagy in cardiomyocytes via the ERK1/2 signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 512(1): 125-130.

玉屏风颗粒对变应性鼻炎大鼠 Th17/Treg 平衡及相关细胞因子的影响

许江涛¹, 劳梓钊¹, 张丽娟², 廖小红³, 阎 雪³, 吴依娜¹, 李得堂^{3*}
(1. 广州中医药大学, 广东 广州 510405; 2. 广州中医药大学附属中山医院, 广东 中山 528400; 3. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405)

摘要: **目的** 研究玉屏风颗粒对变应性大鼠 Th17/Treg 免疫平衡的影响。**方法** 采用 OVA 制备 AR 大鼠模型, 大鼠随机分为正常组、模型组、氯雷他定组、玉屏风颗粒组 (12、6 g/kg)。各组干预后评估大鼠 AR 行为学总分, HE 和 AB-PAS 染色观察鼻黏膜组织病变情况, ELISA 检测 AR 大鼠血清中的 IL-17、TGF-β1 水平, RT-PCR 检测鼻黏膜组织中 *RORγt* mRNA、*Foxp3* mRNA 的表达, Western blot 检测鼻黏膜组织中 RORγt、Foxp3 蛋白表达。**结果** 与模型组比较, 玉屏风颗粒组 (12、6 g/kg) 大鼠挠鼻次数、打喷嚏次数等行为学总分降低 ($P<0.05$); 上皮细胞结构完整、少量炎症细胞浸润、杯状细胞化生明显减少; 血清中的 IL-17 水平降低、TGF-β1 水平升高 ($P<0.05$); 鼻黏膜 *RORγt* mRNA 表达降低、*Foxp3* mRNA 表达升高 ($P<0.05$); 鼻黏膜组织 RORγt/Foxp3 蛋白表达比例升高 ($P<0.05$)。**结论** 玉屏风颗粒能明显改善变应性大鼠鼻黏膜炎症症状, 其作用机制可能与调节 Th17/Treg 平衡及相关细胞因子有关。

关键词: 玉屏风颗粒; 变应性鼻炎; 叉头状转录因子 p3; 维甲酸相关孤儿受体 γt

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2020)09-2311-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2020.09.012

收稿日期: 2020-01-13

基金项目: 广东省自然科学基金项目 (2017A030313626); 广东省教育厅特色创新项目 (2018KTSCX036); 中山市科技计划项目 (2015B1052); 南沙区科技计划项目 (2017CX005); 广州中医药大学第一附属医院创新强院工程项目 (2019QN22, 2017ZWB10)

作者简介: 许江涛 (1990—), 男, 硕士生, 研究方向为中西医结合基础。Tel: 18320160280, E-mail: 245906785@qq.com

*** 通信作者:** 李得堂 (1983—), 男, 硕士, 副主任中药师, 研究方向为中药药理及制剂的基础研究。Tel: 15918727697, E-mail: lidetang2002@163.com

Effects of Yupingfeng Formula Granules on Th17/Treg balance and related cytokines of rats with allergic rhinitis

XU Jiang-tao¹, LAO Zi-zhao¹, ZHANG Li-juan², LIAO Xiao-hong³, YAN Xue³, WU Yi-na¹, LI De-tang^{3*}

(1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 2. Zhongshan Hospital Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Zhongshan 528400, China; 3. The First Hospital Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

ABSTRACT: AIM To study the effects of Yupingfeng Formula Granules (YFG) on Th17/Treg immune balance in rats with allergic rhinitis (AR). **METHODS** The AR rat model was established by sensitization and stimulation with ovalbumin. Forty SD rats were randomly divided into normal group, model group, loratadine group, YFG groups (dosed at 12 g/kg or 6 g/kg). The rats were subjected to the assessment of the total score of AR behavior, the observation of the pathological changes of nasal mucosa by HE and AB-PAS staining, the detection of serum level of IL-17, TGF-β1 by ELISA, the detection of the expression of *RORγt* mRNA and *Foxp3* mRNA in nasal mucosa by RT-PCR, the detection of the protein expression of *RORγt* and *Foxp3* by Western blot. **RESULTS** In contrast to the model group, YFG groups shared lower scores in terms of rubbing, sneezing and other behaviors ($P<0.05$); most intact epithelial cells, less amount of infiltrated inflammatory cells, significantly decreased goblet cell metaplasia; decreased IL-17 level and increased TGF-β1 level in serum ($P<0.05$); decreased *RORγt* mRNA expression and increased *Foxp3* mRNA expression in nasal mucosa ($P<0.05$); and increased ratio of *RORγt*/*Foxp3* protein expression ($P<0.05$). **CONCLUSION** YFG can significantly improve the inflammatory symptoms of nasal mucosa in AR rats, and its mechanism may be associated with the regulation of Th17/Treg balance and the relevant cytokines.

KEY WORDS: Yupingfeng Formula Granules (YFG); allergic rhinitis (AR); *Foxp3*; *RORγt*

变应性鼻炎（Allergic Rhinitis, AR）为机体由变应原所引起的由免疫球蛋白 E 介导的过敏性疾病。近十年来，发病率呈明显上升的趋势^[1]，疾病发展到后期，较多患者往往会诱发为过敏性哮喘。目前 AR 的发病机制尚未完全明确，以往研究显示，AR 的发病机制主要是由 Th1/Th2 免疫的失衡所引起^[2]，随着深入研究发现，AR 的发病过程中还涉及到 Th17/Treg 细胞之间的失衡^[3]

AR 属于中医学“鼻鼽”范畴，临床常分为肺气虚型、脾气虚型等，其中肺气虚型较为常见，肺气虚，卫表不固，外邪乘虚而入所致。故临床上常用经方玉屏风散为基础治疗 AR，显示出较好的临床疗效。玉屏风散出自《丹溪心法》，是益气固表的经典名方。为深入探讨玉屏风对 AR 大鼠 Th17/Treg 平衡及相关细胞因子的调控作用，本课题组采用卵清蛋白（OVA）诱导建立 AR 大鼠模型，观察玉屏风对 AR 大鼠 Th17/Treg 平衡及相关细胞因子的影响，进一步研究玉屏风治疗 AR 的作用机制。

1 材料

1.1 动物 40 只 SPF 级 SD 大鼠，雌雄各半，体质

量 180~220 g，购自广州中医药大学实验动物中心[许可证号 SXCK（粤）2018-0034]。实验于广州中医药大学的 ABSL-2 实验室饲养[实验室备案书编号为粤广动实备 GZL0 004 号]完成，本实验开展经广州中医药大学实验动物伦理委员会批准。

1.2 药物与试剂 玉屏风颗粒组方药材为炙黄芪、防风、炒白术。取上述 3 味药材，先加 8 倍量水提取 1.5 h，过滤，药渣再加 6 倍量水提取 1 h，过滤，合并 2 次提取液，滤液减压浓缩至相对密度为 1.15~1.20 稠膏，与适量蔗糖粉、糊精混匀，沸腾喷雾制成颗粒，干燥，整粒，分装。每克颗粒相当于 1 g 生药量，由广州中医药大学第一附属医院制剂室提供（批号 20180301）；氯雷他定片（拜耳医药上海有限公司，批号 JS07620）；卵清蛋白（OVA，广州捷倍斯生物科技有限公司，批号 1706GYD005）；*Foxp3*、*RORγt*、β-actin 引物（擎科新业生物技术有限公司）；TGF-β1 试剂盒（美国 Thermo Fisher Scientific 公司，批号 144463021）；β-actin 抗体（美国 Gene Tex 公司，批号 GTX109639）；*Foxp3* 抗体（美国 Thermo Fisher Scientific 公司，批号 14577382）；

ROR γ t 抗体（美国 Santa Cruz 公司，批号 sc-293150）；IL-17 试剂盒（深圳欣博盛生物科技有限公司，批号 R190822-170a）。

1.3 仪器 酶标仪（美国 Bio-Tek 公司）；PCR 仪（美国 Bio-Rad 公司）；蛋白印迹仪（美国 Protein Simple 公司）。

2 方法

2.1 造模 大鼠随机分为正常组、模型组。参考文献方法造模^[4]，共两个阶段，基础致敏 [致敏液为 0.3 mg OVA、30 mg Al(OH)₃，溶于 1 mL 生理盐水]，腹腔注射隔天 1 次，共 7 次，以及局部激发（致敏液为 5% OVA 溶液），连续 14 d 滴鼻（100 μ L）。

2.2 分组及给药 在完成基础致敏阶段后，将模型组大鼠随机分为模型组、氯雷他定组（0.9 mg/kg）^[5]、玉屏风颗粒组（12、6 g/kg）^[6-7]。在第二激发阶段期间，药物组每次局部激发前 30 min 灌胃给药，另外两组以生理盐水灌胃替代。

2.3 AR 行为学评分 造模第 27 天末次鼻腔激发后 30 min 内，观察每组大鼠鼻部过敏症状（鼻痒、喷嚏、流涕等表现）为主的行为学并记录评分，评分标准参考表 1。指标评分后累计总分大于 5 分，即判为造模成功^[8]。

表 1 AR 行为学评分标准

Tab. 1 AR behavioral scoring criteria				
指标	0 分	1 分	2 分	3 分
喷嚏(次)	无	1~3	4~10	>10
挠鼻(次)	无	1~4	5~10	>10
流涕	无	流至前鼻孔	流出前鼻孔	涕流满面

2.4 鼻黏膜组织病理学观察 实验结束当天，每组随机选取 2 只，将大鼠颈椎脱臼处死后，收集鼻黏膜组织用于制片，分别用 HE 和 AB-PAS 染色，显微镜下观察鼻黏膜组织病理学改变。

2.5 大鼠血清中 IL-17、TGF- β 1 水平的检测 实验结束当天，使用水合氯醛麻醉大鼠，首先通过眼底静脉丛取血，离心收集血清，储存于-80 $^{\circ}$ C。参照试剂盒说明书，按步骤检测大鼠血清中 IL-17、TGF- β 1 水平。

2.6 RT-PCR 法测定大鼠鼻黏膜组织中 *Foxp3*、*ROR γ t* mRNA 表达 实验结束当天，将每组剩余大鼠处死取新鲜鼻黏膜组织 10 mg，加入 TRIzol 裂解液充分研磨，提取总 RNA 以及逆转录合成 cDNA，以 cDNA 为模板进行实时荧光 PCR 检测 *Foxp3*、*ROR γ t* mRNA 表达。反应条件，95 $^{\circ}$ C、3 min；95 $^{\circ}$ C、10 s，60 $^{\circ}$ C、30 s，共 40 个循环。以 β -actin 为内参，采用 2^{- $\Delta\Delta$ C_t}法计算相关基因 mRNA 的相对表达量。引物序

列见表 2。

表 2 引物序列

Tab. 2 Primer sequences	
基因名称	引物序列
<i>β-actin</i>	正向 5'-CCCATCTATGAGGGTTACGC-3'
	反向 5'-TTTAATGTCACGCACGATTTC-3'
<i>Foxp3</i>	正向 5'-CCCAGGAAAGACAGCAACC-3'
	反向 5'-TTCTCACAACCAGGCCACTTG-3'
<i>RORγt</i>	正向 5'-TCTGGAAGCTGTGGGATAGA-3'
	反向 5'-GAGGAGCCTGTGGAGAAATAC-3'

2.7 大鼠鼻黏膜组织中 *Foxp3*、*ROR γ t* 蛋白表达 实验结束当天，每组随机选取 2 只，将大鼠颈椎脱臼处死后，收集鼻黏膜组织，加入 RIPA 裂解液及 PMSF，充分裂解提取总蛋白，BCA 法测定蛋白量，进行 SDS-PAGE 电泳，转膜后封闭 1 h，加入一抗 *Foxp3*（1：1 000）、*ROR γ t*（1：1 000）、 β -actin（1：5 000）孵育过夜，二抗室温孵育 1 h，加 ECL 化学发光剂于蛋白印迹仪成像，用 Image J 图像分析软件对图像进行分析，计算 *ROR γ t*/*Foxp3* 蛋白比值。

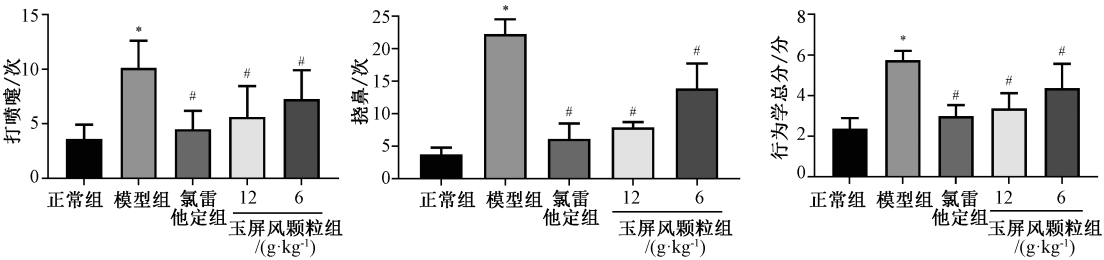
2.8 统计学分析 采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析；计量资料以（ $\bar{x}\pm s$ ）表示；多组间比较采用方差分析，组间两两比较采用 LSD 检验；以 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 AR 行为学总分、打喷嚏次数、挠鼻次数的比较 如图 1 显示，与正常组比较，模型组大鼠挠鼻次数、打喷嚏次数和 AR 行为学总分升高（ $P<0.05$ ），而且模型组行为学总分大于 5 分，表明此次 AR 大鼠模型造模成功。与模型组比较，玉屏风颗粒组（12、6 g/kg）大鼠挠鼻次数、打喷嚏次数和行为学总分均降低（ $P<0.05$ ）。

3.2 玉屏风颗粒对 AR 大鼠鼻黏膜组织的影响 如图 2~3 显示，正常组上皮细胞排列整齐、少量炎症细胞浸润、上皮层内无明显杯状细胞化生。模型组黏膜结构不完整、部分纤毛上皮、基底膜脱落、大量炎症细胞浸润、上皮层内大量杯状细胞化生，杯状细胞体积增大且分泌旺盛。玉屏风颗粒组（12 g/kg）上皮细胞结构完整、少量炎症细胞浸润、杯状细胞数量明显下降。而玉屏风颗粒组（6 g/kg）上皮细胞较为完整、炎症细胞浸润和杯状细胞增生情况有轻微改善。

3.3 玉屏风颗粒对 AR 大鼠血清中 IL-17、TGF- β 1 水平的影响 如图 4 显示，与正常组比较，模型组大鼠血清中的 IL-17 水平升高，TGF- β 1 水平降低



注：与正常组比较，* $P<0.05$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ 。

图 1 各组大鼠挠鼻、打喷嚏等行为学总分的比较 (n=8)

Fig. 1 Comparison of scores of scratching, sneezing and other behavior in each group (n=8)

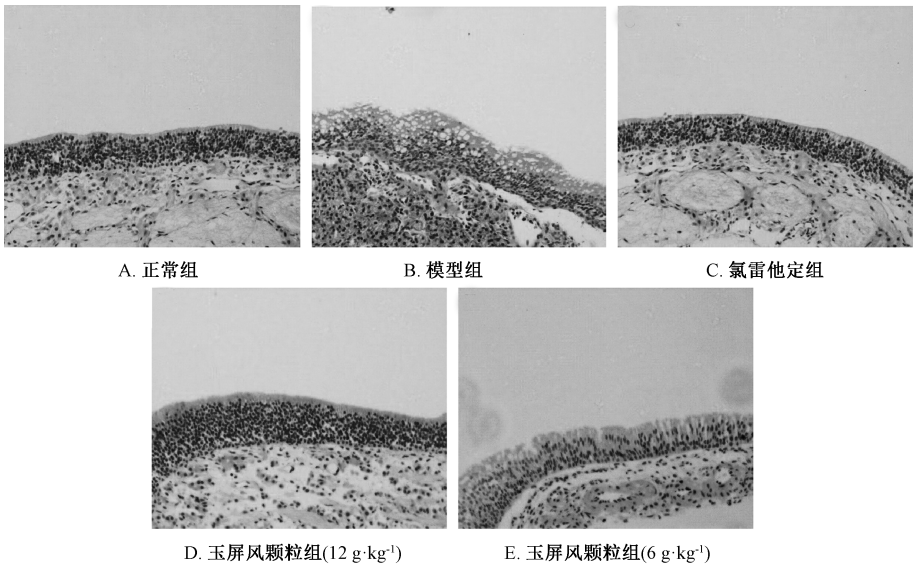
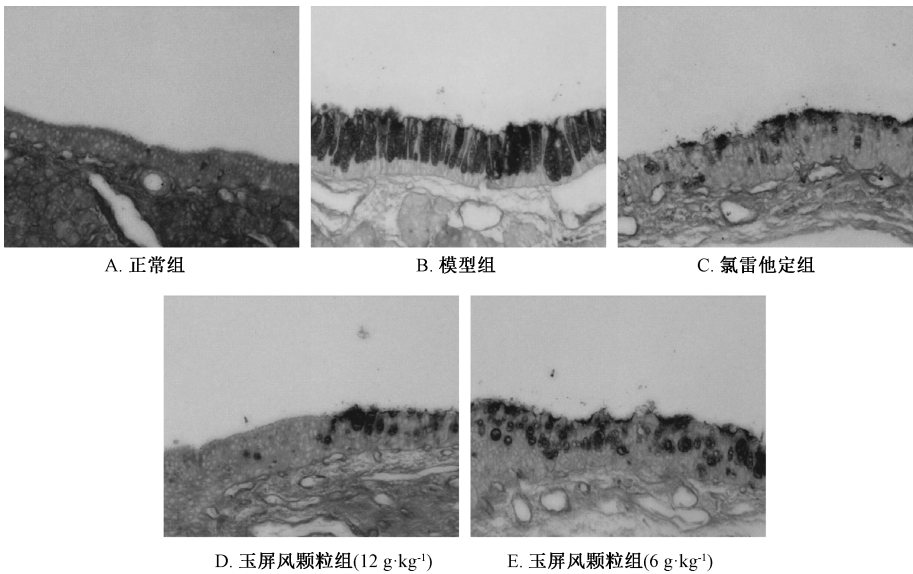


图 2 各组鼻黏膜组织的 HE 染色 (×200)

Fig. 2 HE staining of nasal mucosa in each group (×200)



注：AB-PAS 染色阳性细胞呈蓝色

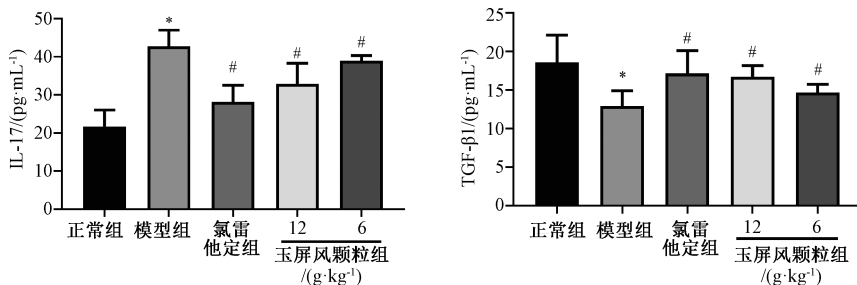
图 3 各组鼻黏膜组织的 AB-PAS 染色 (×200)

Fig. 3 AB-PAS staining of nasal mucosa in each group (×200)

($P<0.05$)。与模型组比较，玉屏风颗粒组 (12、6 g/kg) 大鼠血清中的 IL-17 水平降低，TGF- β 1 水平升高 ($P<0.05$)。

3.4 玉屏风颗粒对 AR 大鼠鼻黏膜组织中 *Foxp3*、

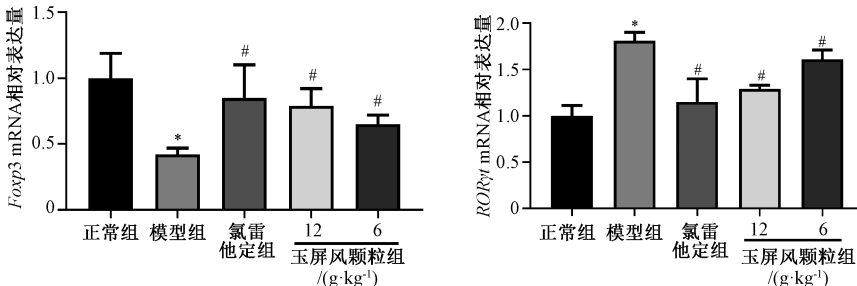
RORγt mRNA 表达的影响 如图 5 显示,与正常组比较,模型组大鼠鼻黏膜组织 *RORγt* mRNA 表达升高, *Foxp3* mRNA 表达降低 ($P<0.05$)。与模型组比较,玉屏风颗粒组 (12、6 g/kg) 大鼠鼻黏膜组织 *Foxp3* mRNA 表达升高, *RORγt* mRNA 表达降低 ($P<0.05$)。



注:与正常组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,# $P<0.05$ 。

图 4 各组大鼠血清中 IL-17、TGF-β1 水平 (n=8)

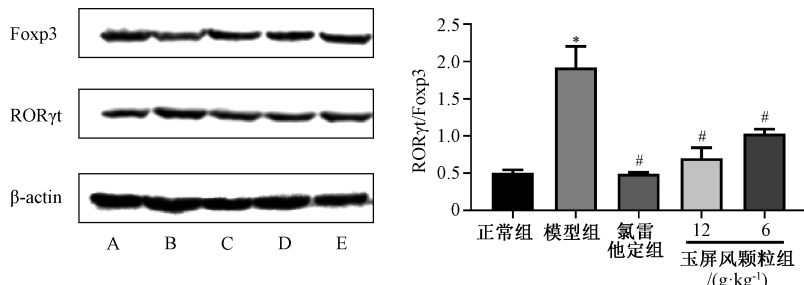
Fig. 4 Serum levels of IL-17, TGF-β1 in rats of each group (n=8)



注:与正常组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,# $P<0.05$ 。

图 5 各组大鼠鼻黏膜组织中 Foxp3、RORγt mRNA 表达 (n=4)

Fig. 5 mRNA expression of Foxp3, RORγt in rats nasal mucosa in each group (n=4)



注:A~E 分别为正常组、模型组、氯雷他定组、玉屏风颗粒组 (12 g/kg)、玉屏风颗粒组 (6 g/kg)。与正常组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,# $P<0.05$ 。

图 6 各组大鼠鼻黏膜组织中 Foxp3、RORγt 的蛋白表达 (n=3)

Fig. 6 The protein expression of Foxp3, RORγt in nasal mucosa of rats in each group (n=3)

4 讨论

变应性鼻炎发生过程中不仅涉及 Th1/Th2 免疫平衡,还包括 Th17/Treg 免疫平衡,随着对变应性鼻炎发病机制的研究不断增多,Th17/Treg 免疫平衡为治疗 AR 的机制研究和临床治疗提供了研究思路。Th17 和 Treg 细胞是效应 T 细胞亚群,分化自 CD4⁺T 细胞。RORγt (Th17 细胞特异性转录因

3.5 玉屏风颗粒对 AR 大鼠鼻黏膜组织中 Foxp3、RORγt 蛋白表达的影响 如图 6 显示,与正常组比较,模型组大鼠鼻黏膜组织 RORγt/Foxp3 蛋白表达比例升高 ($P<0.05$)。与模型组比较,玉屏风颗粒组 (12、6 g/kg) 大鼠鼻黏膜组织 RORγt/Foxp3 蛋白表达比例降低 ($P<0.05$)。

子)是 Th17 细胞分化的前提^[9],IL-17 是 Th17 细胞主要效应细胞因子,亦称为前炎性因子^[10]。Treg 细胞具有免疫抑制功能,在维持免疫耐受中发挥关键作用,Foxp3 (Treg 细胞特异性转录因子)的表达水平影响 Treg 的功能变化^[11-12],TGF-β1 (Treg 细胞主要分泌细胞因子)能促进表达 Foxp3 的 Treg 分化^[13]。Th17 和 Treg 细胞在功能

是相互拮抗的^[14]，两者之间在一定的平衡情况下，才能维持机体免疫状态相对稳定。Foxp3 和 ROR γ t 的平衡被破坏可能会诱导主要由 Th17 细胞参与的致炎的 T 淋巴细胞反应^[15]。揭示 IL-17、TGF- β 1、Foxp3、ROR γ t 与 Th17/Treg 免疫平衡密切相关。

玉屏风散最早出自《医方类聚》，后在《丹溪心法》有详细记载，为中医经典名方，对多种疾病有较好疗效，主要由黄芪、白术、防风三味中药组成，其中黄芪补脾肺之气，白术健脾益气，防风走肌表而散风邪，整体发挥益气固表，扶正祛邪的功效。AR 属于中医“鼻鼽”范畴，该病的病因多数为肺气虚，卫表不固，外邪入侵等所致，该病亦属于过敏性疾病，具有反复发作，不易根治的特点，而玉屏风在临床上用于治疗 AR 患者的效果好，对比西药治疗，具有复发率低^[16]，毒副作用低，长期疗效较为稳定的优势，为临床首选方剂。现代药理研究证明，玉屏风散能明显改善 AR 大鼠炎症性症状，具有抗过敏作用^[17]。目前尚未有关于玉屏风对 AR 大鼠 Th17/Treg 平衡及相关细胞因子影响的研究。

本实验采用 OVA 诱导建立的 AR 大鼠模型作为药效评价模型，较好模拟 AR 典型临床特征^[18]。本次实验结果显示，OVA 诱导的 AR 大鼠出现明显的鼻黏膜炎性症状，鼻黏膜组织炎性细胞浸润较多，大量杯状细胞化生及分泌亢进，黏液分泌增加，含较高含量的黏蛋白，鼻黏膜组织重塑特征明显；血清中 IL-17 水平明显上升，而 TGF- β 1 水平明显降低；鼻黏膜 Foxp3 表达明显下降，而 ROR γ t 表达明显上升；鼻黏膜 ROR γ t/Foxp3 蛋白表达比例明显升高。提示 IL-17、TGF- β 1、Foxp3、ROR γ t 表达水平在变应性鼻炎的疾病发展过程具有关键作用，在 Th17/Treg 平衡中以 Th17 免疫反应占优势。玉屏风干预后，可有效缓解 AR 大鼠炎症症状和鼻黏膜组织炎症细胞浸润，减少杯状细胞化生和黏液分泌，降低血清的 IL-17 水平和提高 TGF- β 1 水平，同时降低鼻黏膜 ROR γ t mRNA 及蛋白水平表达，升高鼻黏膜 Foxp3 mRNA 及蛋白水平表达，使 Th17/Treg 免疫平衡向 Treg 免疫反应占优趋势转化，从而调节 AR 大鼠 Th17/Treg 免疫失衡。

综上所述，玉屏风对变应性鼻炎大鼠鼻黏膜炎症症状有明显的缓解作用，其作用机制可能与调节 Th17/Treg 平衡及相关细胞因子相关。

参考文献：

[1]

Seidman M D, Gurgel R K, Lin S Y, *et al.* Clinical practice

2316

guideline: allergic rhinitis[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 125(1 Suppl): 1-43.

[2]

Park H, Li Z, Yang X O, *et al.* A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17 [J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(11): 1133-1141.

[3]

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.

[4]

曾 斌, 刘 洋, 李昕蓉, 等. 变应性鼻炎豚鼠动物模型文献研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18(2): 323-327.

[5]

蒲玉铃. 掀针对过敏性鼻炎模型大鼠血清 IgE、IL-4、IL-2 的影响[D]. 成都: 成都中医药大学, 2018.

[6]

王 芳, 胡晓艳. 玉屏风散对变应性鼻炎模型大鼠血清 IgE、IL-4 和 IFN- γ 含量的影响[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2016, 24(2): 81-83.

[7]

石 睿. 玉屏风颗粒对变应性鼻炎模型大鼠外周血及鼻黏膜中 CD19、CD23 表达的实验研究[D]. 太原: 山西中医学院, 2015.

[8]

孔德弟, 王 俊, 向明亮, 等. 利拉鲁肽对变应性鼻炎小鼠模型的治疗作用[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2019, 39(5): 487-493.

[9]

Ivanov I I, Mckenzie B S, Zhou L, *et al.* The orphan nuclear receptor ROR γ t directs the differentiation program of proinflammatory IL-17 + T helper cells [J]. *Cell*, 2006, 126(6): 1121-1133.

[10]

Eastaff-Leung N, Mabarrack N, Barbour A, *et al.* Foxp3 + regulatory T cells, Th17 effector cells, and cytokine environment in inflammatory bowel disease [J]. *J Clin Immunol*, 2010, 30(1): 80-89.

[11]

Fontenot J D, Gavin M A, Rudensky A Y. Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells[J]. *Nat Immunol*, 2003, 4(4): 330-336.

[12]

Zhou X, Bailey-Bucktrout S L, Jeker L T, *et al.* Instability of the transcription factor Foxp3 leads to the generation of pathogenic memory T cells *in vivo* [J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(9): 1000-1007.

[13]

曹雪涛. 免疫学前沿进展[M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 329; 763.

[14]

Annunziato F, Cosmi L, Santarlasci V, *et al.* Phenotypic and functional features of human Th17 cells[J]. *J Ex Med*, 2007, 204(8): 1849-1861.

[15]

Ziegler S F, Buckner J H. FOXP3 and the regulation of Treg/Th17 differentiation[J]. *Microbes Infect*, 2009, 11(5): 594-598.

[16]

汪李琴, 杨 晴, 程 雷. 中药玉屏风颗粒治疗变应性鼻炎的 Meta 分析[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2018, 26(3): 223-230.

[17]

赵斯君, 谢 江, 刘光亮, 等. 玉屏风散对大鼠变应性鼻炎的作用研究[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2017, 23(1): 39-42; 48.

[18]

苗明三. 常用医药研究动物模型[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.