◆实验研究◆

熊果酸通过MAPK/ERK信号通路对变应性鼻炎小鼠炎症反应的影响

房相娟[1]，关素贞[1]，刘永刚[2]，王慧敏[3]

1. 南阳市中心医院药学部，河南 南阳 473000
2. 南阳市中心医院耳鼻咽喉头颈外科，河南 南阳 473000
3. 新乡医学院第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科，河南 卫辉 453100

［摘要］**目的：**探讨熊果酸对变应性鼻炎小鼠模型炎症状态的影响。**方法：**将40只BALB/c小鼠随机分为模型组、熊果酸组和对照组，熊果酸组小鼠根据熊果酸干预浓度差异（150 mg/mL和300 mg/mL）分成2组亚组（低剂量和高剂量熊果酸组）。模型组小鼠：将100 μg卵清蛋白联合2 mg $Al(OH)_3$溶于0.1 mL浓度为0.9%氯化钠溶液中，第0、2、4、6、8、10、12、14天对小鼠进行腹腔注射，第15天开始将500 μg卵清蛋白溶于10 μL 0.9%氯化钠溶液中并对小鼠进行滴鼻（每个鼻孔10 μL）处理，连续激发11 d，制备变应性鼻炎小鼠模型；熊果酸组：将熊果酸溶于浓度为0.9%氯化钠溶液中配置成150 mg/mL和300 mg/mL浓度，造模的同时额外进行腹腔注射熊果酸溶液每天0.3 mL；对照组：参照模型组，采用0.9%氯化钠溶液进行处理。观察小鼠过敏性症状如喷嚏、流涕、挠鼻等行为并进行评分。检测各组小鼠鼻黏膜组织中磷酸化细胞外信号调节激酶（P-ERK）、磷酸化丝裂原活化蛋白激酶（P-MAPK）、白细胞介素-17（IL-17）和白细胞介素-33（IL-33）的蛋白表达水平及血清炎症因子IL-17、IL-33、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）水平。**结果：**模型组小鼠症状累计得分为（8.26±0.35）分，显著高于150 mg/mL熊果酸组小鼠（6.11±0.44）分和300 mg/mL熊果酸组小鼠（4.25±1.02）分，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；150 mg/mL熊果酸组小鼠症状得分显著高于300 mg/mL熊果酸组小鼠，差异有统计学意义（$P<0.05$）。4组小鼠鼻黏膜组织中P-ERK、P-MAPK、IL-17、IL-33蛋白表达水平存在显著差异（$P<0.05$）。与模型组相比，熊果酸组小鼠P-ERK、P-MAPK、IL-17及IL-33蛋白表达水平均显著降低（$P<0.05$）；对比不同剂量熊果酸组发现，300 mg/mL熊果酸组P-ERK、P-MAPK、IL-17及IL-33蛋白表达水平显著低于150 mg/mL熊果酸组（$P<0.05$）。与模型组比较，150 mg/mL熊果酸组小鼠血清炎症因子IL-17、IL-33及TNF-α水平显著降低；但与300 mg/mL熊果酸组相比，150 mg/mL熊果酸组血清炎症因子IL-17、IL-33及TNF-α水平显著升高，差异均具有统计学意义（$P<0.05$）。**结论：**熊果酸能缓解变应性鼻炎小鼠模型的炎症状态，可能与抑制P-ERK的蛋白表达有关。

［关键词］变应性鼻炎；熊果酸；炎症反应；丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶信号通路；白细胞介素-17；白细胞介素-33；肿瘤坏死因子-α

［中图分类号］R285.5 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）05-0001-06

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.05.001

Ursolic Acid Attenuate Inflammatory Response in Allergic Rhinitis Mice Through MAPK/ERK Signaling Pathway

FANG Xiangjuan, GUAN Suzhen, LIU Yonggang, WANG Huimin

Abstract: Objective: To investigate the effect of ursolic acid on inflammatory status in allergic rhinitis

［收稿日期］2022-08-01
［修回日期］2022-12-25
［作者简介］房相娟（1991-），女，主管药师，E-mail：z18460100@sina.com。
［通信作者］刘永刚（1978-），男，副主任医师，E-mail：L123yg@sina.com。

mice. **Methods**: A total of 40 BALB/c mice were enrolled and randomly divided into model group, ursolic acid group and control group. The ursolic acid group was further divided into two sub-groups (low-dose and high-dose of ursolic acid groups) according to the different concentration of ursolic acid (150 mg/mL and 300 mg/mL). Model group: the 100 μg ovalbumin combined with 2 mg $Al(OH)_3$ was dissolved in 0.1 mL of 0.9% sodium chloride solution and the mice were injected intraperitoneally on day 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12 and 14. On day 15 to 25, 500 μg ovalbumin was dissolved in 10 μL 0.9% sodium chloride solution and treated with nasal drops (10 μL/nostril) every day. Ursolic acid group: ursolic acid was dissolved in 0.9% sodium chloride solution, and the final concentration of ursolic acid was allocated to 150 mg/mL and 300 mg/mL, respectively. Ursolic acid solution was injected intraperitoneally 0.3 mL based on the model group every day. Control group: all mice were treated with 0.9% sodium chloride solution according to model group. The allergic symptoms of mice such as sneezing, runny nose and scratching were observed and scored. The protein expression levels of phosphorylated extracellular signal-regulate kinase (P-ERK), phosphorylated mitogen activated protein kinase (P-MAPK), interleukin-17 (IL-17), interleukin-33 (IL-33) in nasal mucosa and serum. IL-17, IL-33 and tumor necrosis factor-α (TNF-α) levels in each group of mice were detected. **Results**: The cumulative symptom scores of mice in the model group being (8.26 ± 0.35), which were significantly higher than those being (6.11 ± 0.44) in the 150 mg/mL ursolic acid group and (4.25 ± 1.02) in the 300 mg/mL ursolic acid group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$); the symptom scores of mice in the 150 mg/mL ursolic acid group were significantly higher than those in the 300 mg/mL ursolic acid group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The protein expression levels of P-ERK, P-MAPK, IL-17 and IL-33 in the nasal mucosa of the four groups of mice were significantly different ($P < 0.05$). Compared with the model group, the protein expression levels of P-ERK, P-MAPK, IL-17 and IL-33 were significantly decreased in the ursolic acid group ($P < 0.05$). The protein expression levels of P-ERK, P-MAPK, IL-17 and IL-33 in the 300 mg/mL ursolic acid group were significantly lower than those in the 150 mg/mL ursolic acid group ($P < 0.05$). Compared with the model group, the levels of serum inflammatory factors IL-17, IL-33 and TNF-α were significantly decreased in the 150 mg/mL ursolic acid group; however, compared with the 300 mg/mL ursolic acid group, the levels of serum inflammatory factors IL-17, IL-33 and TNF-α were significantly increased in the 150 mg/mL ursolic acid group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions**: Ursolic acid can attenuate the inflammatory status of allergic rhinitis mice, which maybe related to the decrease of P-ERK protein expression.

Keywords: Allergic rhinitis; Ursolic acid; Inflammatory response; MAPK/ERK signaling pathway; Interleukin-17; Interleukin-33; Tumor necrosis factor-α

变应性鼻炎(AR)发病机制涉及到遗传、环境、免疫等多因素[1]，但具体机制仍尚不明确。目前文献报道认为，炎症介质可能参与了AR的发病机制，如炎性细胞因子白细胞介素-33(IL-33)、白细胞介素-17(IL-17)等在AR患者血清中表达上调，且能作为反映AR病情严重程度的血清学指标[2-3]；另一方面，MAPK/ERK信号通路与促炎机制有关，网络药理学及生物信息学均证实MAPK/ERK信号通路是AR治疗的一个靶点[4-5]。熊果酸能活化丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、核因子-κB(NF-κB)等信号通路而

降低机体炎性细胞因子的表达，故而熊果酸具有显著的抗炎作用[6-7]。尽管熊果酸抗炎作用显著，但在AR中发挥着怎样的作用及其作用机制尚未阐明，本实验通过构建AR小鼠模型并探讨熊果酸对AR小鼠炎症状态的影响及相关机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物 小鼠：SPF级BALB/c健康雄性小鼠共40只，体质量18～25 g，7～8周龄，产自河南新乡华兰生物实验动物中心。饲养条件：室温(23±1)℃，明/暗各循环12 h，自由取食(高压蒸汽灭菌用水及正常饲料喂养)。

1.2 试剂 熊果酸(货号：2415782-CN，美国Sigma公司，纯度＞95%)，一抗为兔抗鼠IL-17(货号：ab79056)、IL-33(货号：ab187060)、ERK(货号：ab32537)、P-ERK(货号：ab192591)、MAPK(货号：ab207212)、P-MAPK(货号：ab59461)，均购自英国Abcam公司，二抗为辣根过氧化物酶标记羊抗兔IgG单克隆抗体(货号A0208，上海碧云天生物技术有限公司)；鼠IL-17(货号：PM1700，美国R&D公司)、IL-33(货号：3626-ML-010/CF，美国R&D公司)和TNF-α Quantikine酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒(货号：10291-TA-020，美国R&D公司)。

1.3 动物分组及模型制备 将40只BALB/c雄性小鼠随机分为4组(10只/组)，对照组、模型组、熊果酸2组(造模同时采用熊果酸干预)。模型组：模型组小鼠造模方法为将100 μg卵清蛋白联合2 mg $Al(OH)_3$溶于0.1 mL浓度为0.9%氯化钠溶液中，造模的第0、2、4、6、8、10、12、14天对小鼠进行腹腔注射，第15天开始将500 μg卵清蛋白溶于10 μL 0.9%氯化钠溶液中并对小鼠进行滴鼻(每个鼻孔10 μL)处理，连续激发11 d。熊果酸组：将熊果酸溶于0.9%的氯化钠溶液中，熊果酸最终浓度分别配置成150 mg/mL和300 mg/mL，造模的同时每天额外进行腹腔注射熊果酸溶液0.3 mL。对照组：参照模型组，采用0.9%氯化钠溶液进行处理。模型成功评估：参考文献[8]报道，末次激发后0.5 h内观察小鼠有无喷嚏、流涕、挠鼻等行为，采用累计计数法评估，具体如下，喷嚏：1～3个计1分，4～10个计2分，超过11个计3分；流涕：流至前鼻孔计1分，超出前鼻孔计2分，涕流满面计3分；挠鼻：轻搔鼻1～2次计1分，剧烈抓挠鼻面不止计3分，介于二者之间计2分。3项指标累计得分超过5分表示模型制备成功。

1.4 血清IL-17、IL-33及TNF-α水平检测 小鼠眶周取血3 mL于抗凝管中，离心获得血清。血清中炎症因子IL-17、IL-33及TNF-α采用ELISA法检测，实验操作步骤参考试剂盒说明书进行。

1.5 Western blot法检测小鼠鼻黏膜组织中IL-17、IL-33、P-ERK及P-MAPK蛋白的表达 处死小鼠后获得鼻黏膜组织，研磨成粉末后移入1.5 mL的EP管，加入500 mL的RIPA裂解液(含苯甲基磺酰氟和蛋白酶抑制剂)，冰上孵育约30 min，4 ℃离心20 min后获得上层血清并进行分装。取5 mL蛋白样品进行电泳、电转及牛奶封闭，加入一抗IL-17(1∶1 000)抗体、IL-33(1∶1 000)抗体、ERK(1∶2 000)、P-ERK(1∶2 000)、MAPK(1∶1 000)、P-MAPK(1∶1 000)和β-actin(1∶1 000)，4 ℃孵育过夜，洗膜后加入二抗(1∶1 000)孵育1 h。蛋白表达水平为目的蛋白与β-actin灰度值比值。所有实验重复3次。

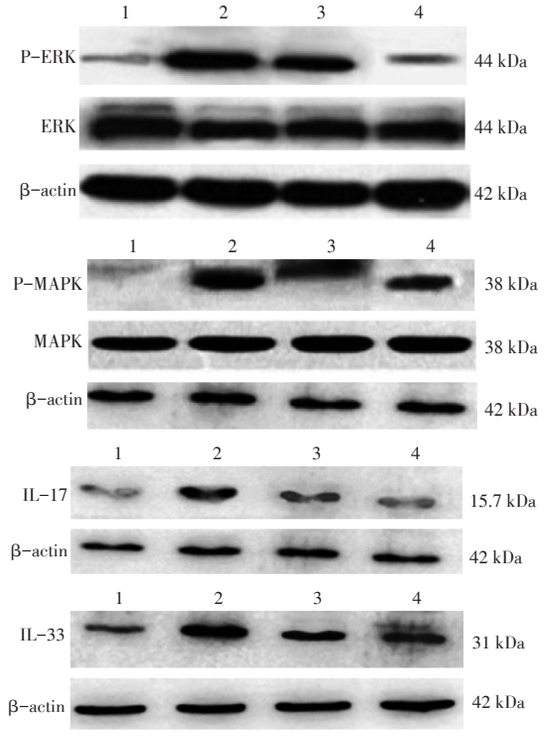
1.6 统计学方法 统计学分析采用SPSS22.0软件进行。数据均以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较采用LSD-t检验，多组间比较采用单因素方差分析，以$P<0.05$为差异有统计学意义。目的蛋白相对灰度值由Image J软件定量测定完成。

2 结果

2.1 模型组、熊果酸组小鼠症状得分比较 模型组小鼠症状累计得分为(8.26±0.35)分，显著高于150mg/mL熊果酸组小鼠(6.11±0.44)分和300 mg/mL熊果酸组小鼠(4.25±1.02)分，差异均具有统计学意义(t=12.093，t=11.759，$P<0.05$)；150 mg/mL熊果酸组小鼠症状得分显著高于300 mg/mL熊果酸组小鼠，差异具有统计学意义(t=5.295，$P<0.05$)。

2.2 4组小鼠鼻黏膜组织中P-ERK、P-MAPK、IL-17及IL-33蛋白表达水平比较 见图1、表1。Western blot结果显示，4组小鼠鼻黏膜组织中P-ERK、P-MAPK、IL-17及IL-33蛋白表达水平比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。模型组P-ERK、P-MAPK、IL-17及IL-33蛋白表达水平同对照组相比显著升高($P<0.05$)，而熊果酸组P-ERK、P-MAPK、IL-17及IL-33蛋白表达水平均显著低于模型组($P<0.05$)，但均高于对照组($P<0.05$)；对比不同剂量熊果酸组发现，300 mg/mL熊果酸组P-ERK、P-MAPK、IL-17

及 IL-33 蛋白表达水平显著低于 150 mg/mL 熊果酸组，差异具有统计学意义（$P<0.05$）。



注：1. 对照组；2. 模型组；3. 150 mg/mL 熊果酸组；4. 300 mg/mL 熊果酸组

图 1　4 组小鼠鼻黏膜组织中 P-ERK、P-MAPK、IL-17、IL-33 蛋白表达

表 1　4 组小鼠鼻黏膜组织中 P-ERK、P-MAPK、IL-17、IL-33 蛋白表达比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	鼠数	P-ERK	P-MAPK	IL-17	IL-33
对照组	10	0.04±0.01	0.10±0.01	0.11±0.02	0.21±0.01
模型组	10	1.14±0.02①	1.02±0.02①	1.23±0.10①	1.46±0.06①
150 mg/mL 熊果酸组	10	0.72±0.04①②	0.73±0.03①②	0.74±0.06①②	0.53±0.04①②
300 mg/mL 熊果酸组	10	0.53±0.03①②③	0.42±0.01①②③	0.25±0.02①②③	0.38±0.01①②③
F 值		15.263	20.472	33.564	29.456
P 值		0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：①与对照组比较，$P<0.05$；②与模型组比较，$P<0.05$；③与 150 mg/mL 熊果酸组比较，$P<0.05$

2.3　4 组小鼠血清炎症因子水平比较　见表 2。4 组小鼠血清中炎症因子 IL-17、IL-33 及 TNF-α 水平相比存在显著差异（$P<0.05$）。熊果酸组和模型组小鼠血清炎症因子 IL-17、IL-33 及 TNF-α 水平显著高于对照组小鼠，差异均具有统计学意义（$P<0.05$）；熊果酸组小鼠血清炎症因子 IL-17、IL-33 及 TNF-α 水平显著低于模型组小鼠，且差异均具有统计学意义（$P<0.05$）；对比 300 mg/mL 熊果酸组和 150 mg/mL 熊果酸组发现，300 mg/mL 熊果酸组小鼠血清炎症因子 IL-17、IL-33 及 TNF-α 水平显著降低，差异均具有统计学意义（$P<0.05$）。

表 2　4 组小鼠血清炎症因子水平比较（$\bar{x}\pm s$）　ng/L

组 别	鼠数	IL-17	IL-33	TNF-α
对照组	10	16.882±3.723	106.294±23.195	145.779±33.266
模型组	10	99.567±15.297①	391.014±12.581①	481.117±43.145①
150 mg/mL 熊果酸组	10	44.008±9.722①②	240.926±17.724①②	271.409±23.737①②
300 mg/mL 熊果酸组	10	26.720±5.156①②③	174.997±29.501①②③	233.034±16.861①②③
F 值		15.79	36.45	20.66
P		<0.05	<0.05	<0.05

注：①与对照组比较，$P<0.05$；②与模型组比较，$P<0.05$；③与 150 mg/mL 熊果酸组比较，$P<0.05$

3　讨论

变应原诱发、炎性细胞浸润、免疫球蛋白 E 抗体与肥大细胞的结合、细胞表面黏附分子表达增加等多种因素共同介导了 AR 的发病机制，研究发现气道炎症反应在 AR 的发病机制中至关重要[9]。气道变应性的病理机制与 IL-17、IL-33、TNF-α 等多种炎症因子密切相关，IL-17 属于 Th17 细胞分泌的主要细胞因子，IL-17 是具有强大募集中性粒细胞能力的炎症因子，可促进局部黏膜组织炎症反应的进展[10]；同时可刺激黏膜内皮细胞产生 IL-6、TNF-α 等炎症因子从而参与宿主的炎症反应[11]。大量临床实验证实 IL-17 和 AR 发病机制有关，杨光等[2]证实 AR 患者不仅血清中 IL-17 水平显著升高，且鼻腔分泌物中 IL-17 也显著升高；符涛等[12]也证实 AR 患者 Th17 细胞比例显著升高，且能在一定程度上反映 AR 患者病情的严重程度。TNF-α 作为机体一种常见的炎症因子，多项研究也证实 AR 患者血清中 TNF-α 水平显著升高[13-14]，在治疗后 TNF-α 水平显著下降[14]。本课题组前期动物实验结果也进一步证实，AR 小鼠模型鼻黏膜组织中 IL-17 蛋白表达水平显著升高，血清中 IL-17 和 TNF-α 水平显著升高，与上述结果基本一致[15]。IL-33 作为 IL-1 家族中的一种新型炎症因子，近年来认为 IL-33 在 AR 的发病中作用显著，主要由受损的上皮和黏膜内皮细胞释放，可通过激活 Th2 免疫细胞释放 IL-4 和 IL-5 等炎症因子，最终共同维持局部的炎症状态[16]。国内研究证实 AR 患者血清 IL-33 水平显著升高[3]，且 AR 患者鼻黏膜组织中 IL-33

蛋白水平也显著升高[17]。本次研究在前期研究的基础上，通过构建AR小鼠模型发现，AR组小鼠鼻黏膜组织中IL-17及IL-33蛋白水平及血清中IL-17、IL-33及TNF-α等炎症因子水平均显著高于对照组小鼠，本实验间接证实IL-17、IL-33及TNF-α可能参与了AR的炎性机制。

熊果酸有较为显著的抗炎作用，对多种炎症性疾病治疗疗效显著。张宇琳等[18]发现，熊果酸可通过抑制NF-κB信号通路来减少IL-6及TNF-α等炎症因子的分泌，从而对心脏缺血再灌注损伤起到保护作用；也能通过抑制人角质形成细胞中P-ERK蛋白水平的表达来减少IL-33炎症因子的释放，而IL-33炎症因子已经证实在银屑病皮损中表达显著上调[19]；张新华等[20]也同样发现熊果酸可抑制大鼠肝星状细胞中ERK蛋白表达而缓解细胞的增殖。ERK信号通路属于MAPK家族信号通路中的一员，研究证实ERK信号通路参与了AR的发病机制[4-5]，国内龙锐[21]证实AR小鼠模型鼻黏膜组织中MAPK及ERK磷酸化蛋白表达水平显著升高，同时TNF-α mRNA表达水平也显著升高，而当采用苯环喹溴铵干预后，P-MAPK及P-ERK、TNF-α mRNA表达水平均显著下降。关兵等[7]通过对AR患者鼻黏膜组织进行转录组学分析后发现，MAPK信号通路中主要差异基因集中出现在ERK信号通路中，这与本研究通过AR小鼠模型证实P-MAPK和P-ERK蛋白表达显著升高结果所一致。同时，笔者采用熊果酸对AR小鼠进行干预后发现，随着熊果酸干预浓度的增加，AR小鼠鼻黏膜组织中P-MAPK和P-ERK蛋白表达水平显著下降，且具有浓度依赖性，结果提示熊果酸可抑制MAPK和ERK蛋白的磷酸化水平从而发挥抗炎活性；另一方面，鼻黏膜组织中IL-17及IL-33蛋白水平也呈现下降趋势，血清学结果进一步证实炎症因子IL-17、IL-33及TNF-α水平在AR小鼠中显著上升，且IL-17和IL-33水平可反映其病情严重程度，在采用熊果酸干预后，血清IL-17、IL-33及TNF-α水平显著下降，且呈现浓度依赖性，提示熊果酸能显著抑制AR小鼠的炎症状态。

综上所述，本研究认为炎症因子介导了AR的发病机制，且在一定程度上可反映AR病情的严重程度；同时，熊果酸作为一种常见的中药有效成分，对AR小鼠模型的炎症状态具有显著的缓解作用。首次证实熊果酸对AR小鼠模型炎症状态的影响，并且探讨了其抑制IL-17、IL-33及TNF-α表达潜在机制可能与抑制ERK信号通路的活化有关。在未来，针对熊果酸对AR患者的临床疗效也值得进一步探讨。

[参考文献]

[1] WISE S K，LIN S Y，TOSKALA E，et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology：Allergic Rhinitis[J]. Int Forum Allergy Rhinol，2018，8(2)：85-107.

[2] 杨光，郑国玺，张璐瑶，等. IL-17及IL-23在变应性鼻炎及非变应性鼻炎患者血清及鼻腔分泌物中的相关表达及意义[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志，2015，29(12)：1086-1090.

[3] 车娟，赵洪春，李金玲，等. 变应性鼻炎患者血清IL-33和可溶性ST2检测的临床意义[J]. 现代免疫学，2016，36(1)：42-45.

[4] 徐甜，连雅君，宋丹萍，等. 基于生物分子网络调控研究麻黄附子细辛汤治疗过敏性鼻炎的作用机制[J]. 北京中医药大学学报，2019，42(6)：483-489.

[5] 王海. 基于MAPK信号通路分析中药凉血止嚏汤在过敏性鼻炎大鼠免疫调控中的作用机制[J]. 辽宁中医杂志，2019，46(12)：2647-2651.

[6] 龚祎，伍海建，陈浙一. 熊果酸对糖尿病视网膜病变小鼠视网膜损伤的保护作用[J]. 中国临床药理学杂志，2019，35(12)：1260-1262.

[7] 关兵，叶实明，冀德君，等. MAPK信号通路相关因子在变应性鼻炎患者鼻黏膜中的差异表达[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志，2016，24(6)：401-403.

[8] 赵秀杰，赵德荣. 鼻超敏反应实验模型的建立[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志，1993，28(1)：17-18.

[9] XIA S，ZHU Z，GUAN W J，et al. Correlation between upper and lower airway inflammations in patients with combined allergic rhinitis and asthma syndrome：A comparison of patients initially presenting with allergic rhinitis and those initially presenting with asthma[J]. Exp Ther Med，2018，15(2)：1761-1767.

[10] CHENUET P，FAUCONNIER L，MADOURI F，et al. Neutralization of either IL-17A or IL-17F is sufficient to inhibit house dust mite induced allergic asthma in mice[J]. Clin Sci(Lond)，2017，131(20)：2533-2548.

[11] MCGEACHY M J，BAKJENSEN K S，CHEN Y，et al. TGF-beta and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T(H)-17 cell-mediated pathology[J]. Nat Immunol，2007，8(12)：1390-1397.

[12] 符涛，张先喜. 变应性鼻炎患者Th17/Treg细胞比例与病情严重

程度的相关性分析[J]. 广西医科大学学报，2018，35(3)：369-372.
[13] 余滋中，付艳乔，李国义. 变应性鼻炎患者血清IL-6、IL-17和TNF-α表达水平及意义[J]. 解放军预防医学杂志，2017，35(4)：369-370.
[14] 胡丽敏，闫志毓，郭光良. 孟鲁司特联合丙酸氟替卡松对儿童变应性鼻炎的疗效及血清IgE和炎性因子的影响[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志，2018，135(2)：22-26.
[15] 张国正，连荣，苗文杰，等. 二甲双胍对变应性鼻炎小鼠炎性状态的影响[J]. 新乡医学院学报，2019，36(8)：720-723.
[16] TOKI S，GOLENIEWSKA K，ZHANG J，et al. TSLP and IL-33 reciprocally promote each other's lung protein expression and ILC2 receptor expression to enhance innate type-2 airway inflammation[J]. Allergy，2020，75(7)：1606-1617.
[17] 杜云艳，罗英，杨春平，等. IL-33及其受体ST2与变应性鼻炎发病机制的相关性探讨[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志，2015，29(9)：811-814.
[18] 张宇琳，高淑蓉. 熊果酸通过抑制TLR-4/NF-κB发挥对心脏缺血再灌注损伤保护作用的研究[J]. 中国临床药理学与治疗学，2015，20(11)：1256-1260.
[19] 胡华，宋向凤，孙敏，等. 熊果酸对干扰素γ刺激HaCaT细胞产生白细胞介素33的影响[J]. 中华皮肤科杂志，2016，49(7)：495-500.
[20] 张新华，何文华，朱萱，等. 熊果酸对活化型肝星状细胞NADPH氧化酶亚基p47Phox表达及ERK1/2信号通路活化的影响[J]. 第二军医大学学报，2012，33(6)：590-594.
[21] 龙锐. 苯环喹溴铵对变应性鼻炎黏液高分泌的作用及机制研究[D]. 重庆：重庆医科大学，2015.

（责任编辑：吴凌，李海霞）

《新中医》杂志稿约

《新中医》是由广州中医药大学与中华中医药学会共同主办的中医药学术期刊，1969年创刊。标准刊号：ISSN 0256-7415，CN 44-1231/R，2020年由原月刊改为半月刊，期刊代号，国内：46-38，国外：SM186。根据国家的有关标准和科技期刊的编排规范，对来稿做出如下要求。**一、征稿内容**　实验研究、网络药理学、用药规律、文献综述、经方古方、临床证治、肿瘤研究、针灸推拿、特色疗法、调研报告、思路方法、名医传承、经典古籍、临证医案等。**二、来稿要求**　主题鲜明，论点明确，论据充分，文字精炼，内容真实，资料可靠，数据准确，数据比较应做统计学处理。**三、来稿格式**　参照本刊格式。**四、投稿方式**　在线投稿。投稿时需同时上传单位投稿证明。网址：http：//xzy.ijournal.cn。**五、文责自负**　作者如有侵权行为，本刊不负连带责任。署名人的顺序由作者决定。依照《著作权法》，本刊对文稿有修改权、删节权，修改稿未按时寄回视作自动撤稿。**六、稿件采用**　需与编辑部签订论文著作权转让书，并及时寄回《新中医》编辑部档案室。编辑部地址：广州市番禺区广州大学城外环东路232号广州中医药大学办公楼《新中医》编辑部。邮编：510006。电话：020-39354129。