

基于MAPK/STAT3通路探讨人参皂苷F1对变应性鼻炎的改善作用及机制^Δ

兰家辉*,张 骏,董 伟,刘 畅,胡 安[#](上海中医药大学附属龙华医院耳鼻喉科,上海 200032)

中图分类号 R765.21;R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)14-1845-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.14.08



摘要 **目的** 基于丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)/信号转导及转录活化因子3(STAT3)通路探讨人参皂苷F1(GF1)对变应性鼻炎(AR)大鼠的改善作用及潜在机制。**方法** 将雄性SD大鼠分为对照组(15只)和造模组(55只),其中造模组大鼠采用卵白蛋白基础致敏+局部激发的方式构建AR大鼠模型。将造模成功的大鼠随机分为AR组、低剂量GF1组[2.5 mg/(kg·d)]、高剂量GF1组[5 mg/(kg·d)]、氯雷他定组[阳性对照,1.5 mg/(kg·d)]、高剂量GF1+MAPK激活剂组[5 mg/(kg·d)GF1+0.2 nmol C16-PAF],每组10只;另从对照组中随机选取大鼠10只,作为空白对照组。各组大鼠经鼻腔滴注或(和)灌胃相应药液或生理盐水,每天1次,连续28 d。末次给药后,观察大鼠AR症状并进行鼻炎症状评分,观察其鼻黏膜组织病理改变,检测其鼻腔灌洗液中炎症细胞数量,血清中炎症因子[白细胞介素4(IL-4)、IL-17、 γ 干扰素(IFN- γ)]和免疫球蛋白E(IgE)水平,鼻腔黏膜组织中杯状细胞密度、肥大细胞数量以及MAPK/STAT3通路相关蛋白的表达情况。**结果** 与空白对照组比较,AR组大鼠鼻黏膜组织上皮层病理损伤明显,可见间质水肿、炎症细胞浸润等病理改变;其鼻炎症状评分,巨噬细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、肥大细胞数量和杯状细胞密度,IL-4、IL-17、IgE水平,以及p38 MAPK、STAT3蛋白的磷酸化水平均显著升高或增加,IFN- γ 水平显著降低($P<0.05$)。与AR组比较,各药物组大鼠鼻黏膜组织上皮层病理损伤均有所恢复,各定量指标均显著改善,且高剂量GF1组、氯雷他定组的改善均较较低剂量GF1组显著($P<0.05$);C16-PAF可显著逆转GF1对各定量指标的改善作用($P<0.05$)。**结论** GF1可改善AR大鼠的鼻炎症状,减轻鼻黏膜组织炎症反应;上述作用可能与其抑制MAPK/STAT3通路激活有关。

关键词 人参皂苷F1;变应性鼻炎;炎症反应;MAPK/STAT3通路

Improvement effect and mechanism of ginsenoside F1 on allergic rhinitis rats based on the MAPK/STAT3 pathway

LAN Jiahui, ZHANG Tao, DONG Wei, LIU Chang, HU An (Dept. of Otolaryngology, Longhua Hospital Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To explore the improvement effect and potential mechanism of ginsenoside F1 (GF1) on allergic rhinitis (AR) rats based on the mitogen-activated protein kinase (MAPK)/signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) pathway. **METHODS** Male SD rats were divided into a control group ($n=15$) and a modeling group ($n=55$). The AR rat model was established by basic sensitization with ovalbumin followed by local challenge. The successfully modeled rats were randomly assigned to the AR group, low-dose GF1 group [2.5 mg/(kg·d)], high-dose GF1 group [5 mg/(kg·d)], loratadine group (positive control, 1.5 mg/(kg·d)), and high-dose GF1+MAPK activator group [5 mg/(kg·d) GF1+0.2 nmol C16-PAF], with 10 rats in each group. Another 10 rats from the control group were randomly selected as the blank control group. Rats in each group received corresponding drug solutions or normal saline via intranasal instillation and/or oral gavage once daily for 28 consecutive days. After the final administration, AR symptoms were observed and rhinitis symptom scores were assessed. Histopathological changes of the nasal mucosa were examined. The number of inflammatory cells in nasal lavage fluid, serum levels of inflammatory cytokines [interleukin-4 (IL-4), IL-17, interferon- γ (IFN- γ)] and immunoglobulin E (IgE), as well as the density of goblet cells, the number of mast cells, and the expression of MAPK/STAT3 pathway-related proteins in nasal mucosal tissues were measured. **RESULTS** Compared with the blank control group, the AR group exhibited marked pathological damage to the nasal mucosal epithelium, characterized by interstitial edema and inflammatory cell infiltration. The rhinitis symptom score, the number of macrophages, lymphocytes, eosinophils, neutrophils and mast cells, the density of goblet cells, the levels of IL-4, IL-17 and IgE, as well as the protein phosphorylation levels of p38 MAPK and STAT3 were significantly increased or elevated, while the level of IFN- γ was significantly decreased in the AR group ($P<0.05$). Compared with the AR group, all administration groups showed recovery of nasal mucosal epithelial pathological damage and significant improvements in all quantitative indicators, with the high-dose GF1 group and loratadine group

^Δ 基金项目 国家自然科学基金面上项目(No.82574751)
* 第一作者 主治医师,硕士。研究方向:变应性鼻炎及耳鸣的基础与临床。E-mail:jfdbj3@sina.com
[#] 通信作者 主任医师,博士。研究方向:鼻部炎症与免疫机制的基础与临床。E-mail:juanitohuan@163.com

showing more pronounced improvements than the low-dose GF1 group ($P<0.05$). C16-PAF significantly reversed the ameliorative effects of GF1 on all quantitative indicators ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** GF1 can alleviate rhinitis symptoms in AR rats and inhibit inflammatory responses, which may be related to the inhibition of the MAPK/STAT3 pathway activation.

KEYWORDS ginsenoside F1; allergic rhinitis; inflammatory response; MAPK/STAT3 pathway

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR), 又称过敏性鼻炎, 属于呼吸道慢性炎症性疾病, 其发病率受环境与遗传因素的共同影响, 并与哮喘等多种呼吸系统疾病协同进展^[1-2]。该病是一种涉及复杂免疫机制的上呼吸道疾病, 是由特定过敏原刺激引发的鼻黏膜慢性炎症反应, 以阵发性喷嚏、鼻痒、清水样鼻涕和鼻塞等为典型症状^[3]。研究指出, AR的核心病理基础为Th2免疫应答失衡, 最终诱发免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)介导的I型变态反应^[4]。若未规范治疗, AR可进一步导致患者鼻腔黏膜屏障功能进行性损伤, 引发鼻息肉形成、慢性鼻窦炎等继发性改变, 严重者可进展为支气管哮喘^[5]。尽管鼻用糖皮质激素及抗组胺药等常规疗法可暂时减轻症状, 但对部分患者疗效有限, 且上述治疗无法有效阻断疾病进展期的组织重塑^[6]; 同时, 长期使用上述药物可能引发鼻黏膜萎缩等不良反应^[7]。因此, 研发具有显著疗效的治疗新药已成为当前AR领域的关键问题。

人参皂苷F1(ginsenoside F1, GF1)由人参皂苷Re和人参皂苷Rg₁水解而成, 是一种稀有皂苷成分^[8]。研究表明, GF1能增强自然杀伤细胞功能, 减轻慢性鼻窦炎小鼠的嗜酸性粒细胞炎症^[9]。然而, 关于GF1对AR的具体作用及机制尚不明确。丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/信号转导及转录活化因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)通路能通过调控细胞周期相关基因转录来影响靶细胞的增殖与分化, 还能通过磷酸化级联反应来调节免疫细胞的活化过程。在AR病理过程中, 过敏原刺激可诱导鼻黏膜局部MAPK/STAT3通路的异常活化, 进而促进Th2型炎症因子的释放及嗜酸性粒细胞的浸润、聚集, 加速鼻黏膜组织炎症损伤, 提示该通路是AR炎症反应的核心驱动通路之一^[10]。本研究通过构建AR大鼠模型, 基于MAPK/STAT3通路初步探讨GF1对AR的改善作用及潜在机制, 以期对AR相关药物研发及临床治疗提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括MD SpectraMax Plus 384型酶标仪(美国Molecular Devices公司)、BIX-31-02B型显微镜(北京陆希科技有限公司)、BIS910型凝胶成像系统(北京东胜创新生物科技有限公司)、LabCope-96型组织研磨仪(上海臻诺生物科技有限公司)、HistoCore AUTOCUT型石蜡切片机(广州市科之蓝仪器有限公司)等。

1.2 主要药品与试剂

GF1(原料药, 批号A131046, 纯度 $\geq 98\%$)购自上海邦景实业有限公司; 氯雷他定(原料药, 批号VT14288, 纯度 $\geq 98\%$)购自北京沃比森科技有限公司; MAPK激活剂C16-PAF(原料药, 批号HY-108635, 纯度99.15%)购自美国MedChemExpress公司; 卵白蛋白(批号WKQ-0021924)购自四川省维克奇生物科技有限公司; 氢氧化铝佐剂(批号C5085)购自北京博奥森生物技术有限公司; 大鼠白细胞介素4(interleukin-4, IL-4)、IL-17、IgE、 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(批号分别为ZK-R3139、ZK-R3151、ZK-R3092、ZK-R3343)均购自深圳子科生物科技有限公司; 苏木精-伊红(HE)、甲苯胺蓝染色液(批号分别为GFR9754、GHK4398)均购自青岛捷世康生物科技有限公司; 过碘酸希夫(periodic acid-Schiff, PAS)染色试剂盒(批号G1008)购自北京索莱宝科技有限公司; Diff-Quik染色试剂盒(批号hz-44664-1)购自上海沪震实业有限公司; 兔抗磷酸化p38 MAPK(phosphorylated p38 MAPK, p-p38 MAPK)、p38 MAPK、磷酸化STAT3(phosphorylated STAT3, p-STAT3)、STAT3、 β -肌动蛋白(β -actin)抗体及辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔IgG(H+L)二抗(批号分别为S0B0897、S0B0283、S0B1290、S0B0852、S0B2035、S0B4002)均购自杭州斯达特生物科技有限公司。

1.3 实验动物

SPF级雄性SD大鼠, 体重180~220 g, 购自上海希诺谷生命科技有限公司, 生产许可证号为SCXK(沪)2023-0005。所有动物均饲养于屏障环境(室温21~22℃, 相对湿度55%~60%, 每12 h明暗循环)内, 自由摄食、饮水, 并适应性喂养7 d。所有动物实验操作均遵循《实验动物福利伦理审查指南》, 实验方案经上海中医药大学附属龙华医院实验动物伦理委员会审批(审批号82574751)。

2 方法

2.1 模型制备、分组及给药

采用完全随机分组设计, 将大鼠分为对照组(15只)和造模组(55只)。其中, 造模组大鼠参考相关文献方法^[11]构建AR模型: 首先, 腹腔注射卵白蛋白-氢氧化铝佐剂-生理盐水悬浊液(含0.3 mg卵白蛋白、30 mg氢氧化铝佐剂及1 mL无菌生理盐水), 隔天1次, 共7次, 进行基础致敏; 随后在实验第15天, 于双侧鼻腔滴注卵白蛋白-生理盐水溶液(含5%卵白蛋白), 每侧50 μ L, 每天1

次,持续7 d,进行局部激发。若大鼠于末次激发后出现挠鼻、喷嚏发作次数及鼻腔分泌物增多等行学改变,且鼻炎症状评分 >5 分,则判定为造模成功^[12]。对照组大鼠以相同方式给予等体积生理盐水。

将造模成功的50只大鼠分为AR组、低剂量GF1组(L-GF1组)、高剂量GF1组(H-GF1组)、氯雷他定组(阳性对照,Loratadine组)、高剂量GF1+MAPK激活剂组(H-GF1+C16-PAF组),每组10只。其中,L-GF1、H-GF1组大鼠分别经鼻腔滴注GF1药液(以生理盐水为溶剂)2.5、5 mg/(kg·d)^[9],同时灌胃等体积生理盐水;Loratadine组大鼠灌胃氯雷他定药液(以生理盐水为溶剂)1.5 mg/(kg·d)^[13],同时经鼻腔滴注等体积生理盐水;H-GF1+C16-PAF组大鼠经鼻腔滴注GF1药液5 mg/(kg·d)并灌胃4 μ mol/L的C16-PAF溶液(以生理盐水为溶剂)50 μ L^[14];各药物组每天给药1次,连续28 d。从对照组中随机选取大鼠10只,作为空白对照组(Con组),同法(鼻腔滴注和灌胃双途径)给予等体积生理盐水。

2.2 大鼠AR症状观察并评分

末次给药后,观察各组大鼠的AR症状,从挠鼻、喷嚏、流涕3个方面按如下标准进行鼻炎症状评分(共9分):无挠鼻、喷嚏、流涕行为,各记0分;可见轻挠鼻数次、喷嚏1~3个、流涕到鼻前孔,各记1分;反复抓鼻面部、喷嚏4~10次、流涕超出鼻前孔,各记2分;不断摩擦鼻面部、喷嚏 >10 次、涕流满面,各记3分^[5]。

2.3 大鼠鼻腔灌洗液中炎症细胞数量检测

评分结束后,采用无菌技术将导管经各组大鼠气管缓慢导入(直至鼻咽部),使用37℃生理盐水进行鼻腔冲洗(每次1 mL),重复灌注、回收3次。将收集的灌洗液立即转移至离心管中,于4℃下以6 000 r/min离心5 min后,收集细胞沉淀,以磷酸盐缓冲液(PBS)重悬后,按Diff-Quik染色试剂盒说明书方法进行染色处理,使用细胞计数板在显微镜下记录巨噬细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞的数量。

2.4 大鼠血清中炎症因子和IgE水平检测

收集鼻腔灌洗液后,将各组大鼠麻醉,通过腹主动脉穿刺取血。血样于低温条件下静置30 min,再于4℃下以3 000 r/min离心,分离血清,按ELISA试剂盒说明书方法操作,使用酶标仪检测血清中炎症因子(IL-4、IL-17、IFN- γ)和IgE水平。

2.5 大鼠鼻黏膜组织病理形态观察和杯状细胞密度检测

取血后,随机选取每组5只大鼠进行安乐死,采集其鼻黏膜组织,置于10%中性福尔马林中,于4℃下固定24 h,依次经乙醇梯度脱水、二甲苯透明后进行石蜡常规包埋,并连续切片。取切片适量,经脱蜡、水化后,进行常规HE染色,再经脱水后封片,使用显微镜观察大鼠鼻黏膜组织病理形态变化。另取切片适量,脱蜡至水后,

根据PAS染色试剂盒说明书方法操作,依次经高碘酸氧化、希夫试剂染色、亚硫酸钠分化、流水冲洗、苏木精复染、脱水透明后封片,使用显微镜观察并记录杯状细胞密度(以每个视野内杯状细胞的数量计)。

2.6 大鼠鼻黏膜组织中肥大细胞数量检测

取“2.5”项下各组大鼠鼻黏膜组织切片,经脱蜡、乙醇梯度脱水后,以PBS冲洗3次,再用甲苯胺蓝染色液染色,使用显微镜观察并记录肥大细胞数量。

2.7 大鼠鼻黏膜组织中MAPK/STAT3通路相关蛋白表达检测

取各组剩余5大鼠进行安乐死,采集其鼻黏膜组织,剪碎,加入裂解液并静置30 min后匀浆,再于4℃下以12 000 r/min离心15 min;收集上层清液,经浓度测定后进行变性处理。取变性蛋白适量,进行凝胶电泳分离并转膜,以封闭液于室温下封闭30 min;洗膜后,加入p-p38 MAPK、p38 MAPK、p-STAT3、STAT3、 β -actin一抗(稀释比例均为1:1 500),孵育过夜;洗膜后,加入相应二抗(稀释比例为1:5 000),于室温下孵育1 h;显色、曝光后,置于凝胶成像系统下成像。使用Image J软件对蛋白条带灰度值进行分析,以p-p38 MAPK与p38 MAPK、p-STAT3与STAT3的灰度值比值表示p38 MAPK、STAT3蛋白的磷酸化水平。

2.8 统计学方法

采用GraphPad Prism 9.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,事后两两比较采用Tukey HSD检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

3 结果

3.1 GF1对大鼠鼻炎症状评分的影响

与Con组(0分)比较,AR组大鼠的鼻炎症状评分 $[(7.60 \pm 0.80)$ 分]显著升高($P<0.05$);与AR组比较,L-GF1组、H-GF1组、Loratadine组大鼠的鼻炎症状评分 $[(5.20 \pm 0.60)$ 、 (1.40 ± 0.40) 、 (1.60 ± 0.50) 分]均显著降低,且H-GF1组、Loratadine组该指标的改善均较L-GF1组显著($P<0.05$);与H-GF1组比较,H-GF1+C16-PAF组大鼠的鼻炎症状评分 $[(4.80 \pm 0.80)$ 分]显著升高($P<0.05$)。

3.2 GF1对大鼠鼻腔灌洗液中炎症细胞数量的影响

与Con组比较,AR组大鼠鼻腔灌洗液中巨噬细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞数量均显著增加($P<0.05$);与AR组比较,L-GF1组、H-GF1组、Loratadine组大鼠鼻腔灌洗液中巨噬细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞数量均显著减少,且H-GF1组、Loratadine组上述指标的改善均较L-GF1组显著($P<0.05$);与H-GF1组比较,H-GF1+C16-PAF组大鼠鼻腔灌洗液中巨噬细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞数量均显著增加($P<0.05$)。结果见表1。

表1 各组大鼠鼻腔灌洗液中炎症细胞数量比较($\bar{x} \pm s$, $n=10$, 个)

组别	巨噬细胞	淋巴细胞	嗜酸性粒细胞	中性粒细胞
Con组	152.36 ± 21.75	134.82 ± 18.69	141.82 ± 16.61	119.26 ± 15.93
AR组	485.29 ± 42.68 ^a	349.25 ± 36.74 ^a	376.38 ± 40.57 ^a	284.72 ± 31.45 ^a
L-GF1组	398.72 ± 45.43 ^b	281.49 ± 31.58 ^b	305.24 ± 33.29 ^b	226.95 ± 28.84 ^b
H-GF1组	184.81 ± 20.86 ^{bc}	162.37 ± 20.63 ^{bc}	156.15 ± 19.93 ^{bc}	137.24 ± 16.76 ^{bc}
Loratadine组	195.64 ± 23.59 ^{bc}	170.58 ± 18.29 ^{bc}	163.72 ± 20.52 ^{bc}	141.61 ± 18.27 ^{bc}
H-GF1+C16-PAF组	376.38 ± 32.28 ^d	275.91 ± 30.86 ^d	294.39 ± 35.76 ^d	218.56 ± 24.59 ^d

a: 与Con组比较, $P < 0.05$; b: 与AR组比较, $P < 0.05$; c: 与L-GF1组比较, $P < 0.05$; d: 与H-GF1组比较, $P < 0.05$ 。

3.3 GF1对大鼠血清中炎症因子和IgE水平的影响

与Con组比较, AR组大鼠血清中IL-4、IL-17、IgE水平均显著升高, IFN- γ 水平显著降低($P < 0.05$); 与AR组比较, L-GF1组、H-GF1组、Loratadine组大鼠血清中IL-4、IL-17、IgE水平均显著降低, IFN- γ 水平均显著升高, 且H-GF1组、Loratadine组上述指标的改善均较L-GF1组显著($P < 0.05$); 与H-GF1组比较, H-GF1+C16-PAF组大鼠血清中IL-4、IL-17、IgE水平均显著升高, IFN- γ 水平显著降低($P < 0.05$)。结果见表2。

表2 各组大鼠血清中炎症因子和IgE水平比较($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	IL-4/(pg/mL)	IL-17/(pg/mL)	IgE/(ng/mL)	IFN- γ /(pg/mL)
Con组	16.85 ± 3.62	126.79 ± 15.41	24.59 ± 4.36	237.61 ± 36.95
AR组	52.93 ± 7.49 ^a	249.57 ± 34.25 ^a	79.28 ± 9.84 ^a	126.98 ± 15.61 ^a
L-GF1组	40.27 ± 4.58 ^b	191.62 ± 23.64 ^b	62.76 ± 8.91 ^b	168.29 ± 18.32 ^b
H-GF1组	19.68 ± 3.07 ^{bc}	134.46 ± 13.58 ^{bc}	28.43 ± 4.29 ^{bc}	214.86 ± 27.84 ^{bc}
Loratadine组	18.49 ± 2.35 ^{bc}	132.83 ± 15.79 ^{bc}	29.35 ± 3.62 ^{bc}	208.72 ± 22.56 ^{bc}
H-GF1+C16-PAF组	35.16 ± 4.83 ^d	186.24 ± 21.37 ^d	56.82 ± 7.05 ^d	162.45 ± 19.49 ^d

a: 与Con组比较, $P < 0.05$; b: 与AR组比较, $P < 0.05$; c: 与L-GF1组比较, $P < 0.05$; d: 与H-GF1组比较, $P < 0.05$ 。

3.4 GF1对大鼠鼻黏膜组织病理形态和杯状细胞密度的影响

HE染色结果显示, Con组大鼠鼻黏膜组织上皮层结构完整, 细胞排列紧密有序, 未见病理性增生或炎症细胞浸润。AR组大鼠鼻黏膜组织上皮层结构损伤明显, 细胞间连接结构破坏, 细胞排列紊乱, 间质水肿明显并存在炎症细胞浸润。L-GF1组、H-GF1组、Loratadine组大鼠鼻黏膜组织上皮层结构损伤均有所改善, 可见少量间质水肿和炎症细胞浸润。H-GF1+C16-PAF组大鼠鼻黏膜组织上皮层结构损伤加重, 间质水肿和炎症细胞浸润有所扩大。结果见图1。

PAS染色结果显示, 与Con组[杯状细胞密度为每视野内(85.69 ± 10.34)个]比较, AR组大鼠鼻黏膜组织中杯状细胞密度[每视野内(168.43 ± 19.62)个]显著升高($P < 0.05$); 与AR组比较, L-GF1组、H-GF1组、Loratadine组大鼠鼻黏膜组织中杯状细胞密度[每视野内(127.31 ± 15.93)、(96.86 ± 12.14)、(99.72 ± 10.41)个]均显著降低, 且H-GF1组、Loratadine组该指标的改善均较L-GF1组显著($P < 0.05$)。与H-GF1组比较, H-GF1+C16-PAF组大鼠鼻黏膜组织中杯状细胞密度[每视野内(141.57 ± 16.29)个]显著升高($P < 0.05$)。结果见图2。

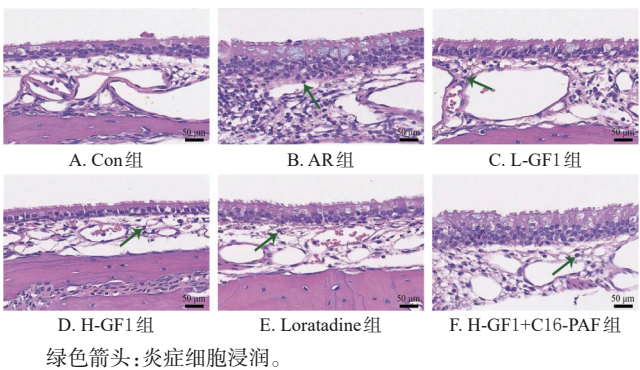


图1 各组大鼠鼻黏膜组织病理形态观察的显微图(HE染色)

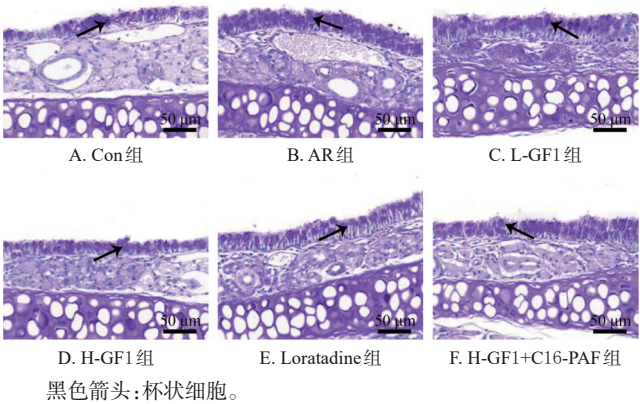


图2 各组大鼠鼻黏膜组织中杯状细胞密度观察的显微图(PAS染色)

3.5 GF1对大鼠鼻黏膜组织中肥大细胞数量的影响

与Con组[(2.79 ± 0.56)个]比较, AR组大鼠鼻黏膜组织中肥大细胞数量[(25.83 ± 4.95)个]显著增加($P < 0.05$); 与AR组比较, L-GF1组、H-GF1组、Loratadine组大鼠鼻黏膜组织中肥大细胞数量[(17.65 ± 2.52)、(5.46 ± 0.68)、(6.04 ± 0.84)个]均显著减少, 且H-GF1组、Loratadine组该指标的改善均较L-GF1组显著($P < 0.05$); 与H-GF1组比较, H-GF1+C16-PAF组大鼠鼻黏膜组织中肥大细胞数量[(16.57 ± 1.73)个]显著增加($P < 0.05$)。结果见图3。

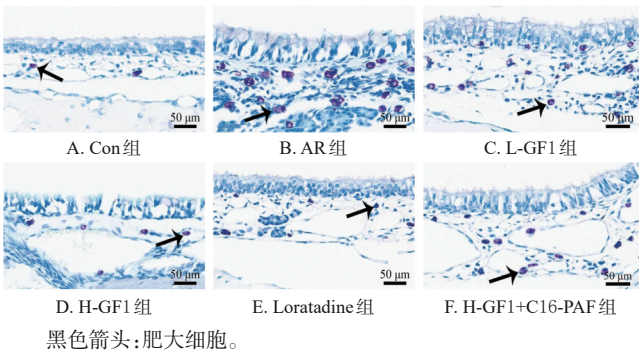


图3 各组大鼠鼻黏膜组织中肥大细胞数量观察的显微图(甲苯胺蓝染色)

3.6 GF1 对大鼠鼻黏膜组织中 MAPK/STAT3 通路相关蛋白表达影响

与 Con 组比较,AR 组大鼠鼻黏膜组织中 p38 MAPK、STAT3 蛋白的磷酸化水平均显著升高($P<0.05$);与 AR 组比较,L-GF1 组、H-GF1 组、Loratadine 组大鼠鼻黏膜组织中 p38 MAPK、STAT3 蛋白的磷酸化水平均显著降低,且 H-GF1 组、Loratadine 组上述指标的改善均较 L-GF1 组显著($P<0.05$);与 H-GF1 组比较,H-GF1+C16-PAF 组大鼠鼻黏膜组织中 p38 MAPK、STAT3 蛋白的磷酸化水平均显著升高($P<0.05$)。结果见图 4、表 3。

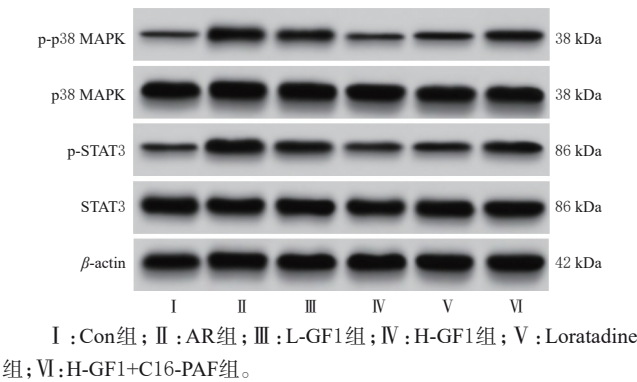


图4 各组大鼠鼻黏膜组织中 MAPK/STAT3 通路相关蛋白表达的电泳图

表3 各组大鼠鼻黏膜组织中 MAPK/STAT3 通路相关蛋白表达情况比较($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	p-p38 MAPK/p38 MAPK	p-STAT3/STAT3
Con组	0.24±0.05	0.31±0.04
AR组	0.86±0.11 ^a	0.91±0.09 ^a
L-GF1组	0.69±0.07 ^b	0.75±0.08 ^b
H-GF1组	0.28±0.06 ^c	0.39±0.05 ^c
Loratadine组	0.31±0.04 ^c	0.38±0.04 ^c
H-GF1+C16-PAF组	0.65±0.08 ^d	0.72±0.09 ^d

a: 与Con组比较, $P<0.05$; b: 与AR组比较, $P<0.05$; c: 与L-GF1组比较, $P<0.05$; d: 与H-GF1组比较, $P<0.05$ 。

4 讨论

作为人参属药物植物中最具价值的次级代谢产物之一,GF1 具有抗炎、调节免疫等多种药理活性,是天然药物研究的热点之一^[9]。刘曦等^[16]研究发现,人参皂苷 Rb₁能够减轻炎症反应,提高免疫功能,显著改善过敏性哮喘大鼠的肺损伤。本研究通过卵白蛋白基础致敏+局部激发的方法构建AR 大鼠模型,结果显示,AR 组大鼠的鼻炎症状评分较Con 组显著升高,且鼻黏膜组织上皮层结构损伤严重、炎症细胞浸润明显;经GF1 干预后,各剂量组大鼠的鼻炎症状评分均较AR 组显著降低,鼻黏膜组织病理损伤亦有所改善,提示GF1 可能具有改善AR 的潜力。

嗜酸性粒细胞和肥大细胞作为炎症效应细胞,能促进炎症介质合成、释放,与AR 炎症进展密切相关^[17];巨噬细胞经过敏原激活后可释放IL-6、TNF-α 等促炎因

子,加剧Th2 型炎症^[18];淋巴细胞、中性粒细胞通过分泌IL-4、IL-5、IL-13,驱动IgE 生成及嗜酸性粒细胞浸润^[18];杯状细胞过度增生所致黏液高分泌则是AR 鼻塞、流涕的重要病理基础^[19]。上述细胞的数量变化可综合反映AR 鼻黏膜的炎症程度。本研究结果显示,与Con 组比较,AR 组大鼠鼻腔灌洗液中巨噬细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞数量以及鼻黏膜组织中杯状细胞密度、肥大细胞数量均显著增加,与既往研究结果^[20-21]基本一致。经GF1 干预后,各剂量组大鼠鼻腔灌洗液和鼻黏膜组织中上述细胞的数量/密度均较AR 组显著减少,提示GF1 可能通过减少炎症细胞数量,进而抑制炎症反应,缓解AR 病理改变。

研究指出,IgE 水平与AR 的临床表现呈正相关:当IgE 水平升高,鼻炎症状明显加重^[22]。IL-4、IL-17 在AR 发病机制中扮演重要角色,可参与调控IgE 的合成,并促进嗜酸性粒细胞的活化与浸润^[23]。IFN-γ 是一种由Th1 细胞分泌的关键细胞因子,在AR 中可竞争性抑制IL-4 介导的Th2 细胞活化,下调IgE 合成、促进嗜酸性粒细胞凋亡,从而通过纠正Th1/Th2 免疫失衡来抑制鼻黏膜过敏性炎症,在免疫调节中具有重要作用^[24]。本研究结果显示,与Con 组比较,AR 组大鼠血清中IL-4、IL-17、IgE 水平均显著升高,IFN-γ 水平显著降低;经GF1 干预后,各剂量组大鼠血清中IL-4、IL-17、IgE 水平均显著降低,IFN-γ 水平均显著升高,与田波等^[25]的研究结果相似,提示GF1 可能通过抑制Th2 型细胞因子IL-4 的分泌、促进Th1 型细胞因子IFN-γ 的产生,从而纠正Th1/Th2 免疫失衡。这一免疫调节作用有助于减轻鼻黏膜局部炎症反应,进而改善AR 的免疫微环境。

MAPK/STAT3 通路可参与调控过敏性疾病的发生发展过程,其异常活化会导致Th1/Th2 免疫平衡失调。Zhang 等^[10]研究表明,罗伊氏乳杆菌可通过抑制MAPK/STAT3 通路抑制异常的Th2 免疫反应,调节调节性T 细胞/Th17 细胞因子平衡,缓解AR 小鼠鼻部炎症,提示该通路可能是药物改善AR 的重要靶点。本研究结果显示,AR 大鼠鼻黏膜组织中p38 MAPK、STAT3 蛋白的磷酸化水平均较Con 组显著升高;经GF1 干预后,各剂量组大鼠鼻黏膜组织中上述蛋白的磷酸化水平均较AR 组显著降低,结合炎症细胞、炎症因子等指标的检测结果和病理观察结果,本课题组推测GF1 改善AR 的作用可能是通过抑制MAPK/STAT3 通路而实现的。为了验证上述推测,本研究在高剂量GF1 的基础上联用了MAPK 激活剂C16-PAF,结果显示,C16-PAF 可显著逆转GF1 对AR 大鼠鼻黏膜的保护作用,提示GF1 的抗AR 作用很可能依赖于对MAPK/STAT3 通路的抑制。

综上所述,GF1 可改善AR 大鼠的鼻炎症状,减轻鼻黏膜组织炎症反应;上述作用可能与其抑制MAPK/STAT3 通路激活有关。本研究通过鼻腔滴注GF1 模拟

临床局部给药(旨在提高靶组织生物利用度),并以灌胃氯雷他定作为阳性对照,初步验证了GF1在改善AR症状中的有效性。然而,为明确给药途径对疗效的影响,后续实验将增设GF1灌胃组进行横向比较;同时,将进一步检测GF1对胞外信号调节激酶、Jun激酶等MAPK家族成员活性的影响,以期从多靶点角度全面解析其抗炎分子机制。

参考文献

- [1] Hao Y, Yang Y J, Zhao H F, et al. Multi-omics in allergic rhinitis: mechanism dissection and precision medicine[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2025, 68(1):19.
- [2] Yuan Y Z, Wang C, Wang G Q, et al. Airway microbiome and serum metabolomics analysis identify differential candidate biomarkers in allergic rhinitis[J]. Front Immunol, 2021, 12:771136.
- [3] Iordache A, Boruga M, Muşat O, et al. Relationship between allergic rhinitis and allergic conjunctivitis (allergic rhinoconjunctivitis): review[J]. Rom J Ophthalmol, 2022, 66(1):8-12.
- [4] Cong J C, Lv H, Xu Y. The role of nociceptive neurons in allergic rhinitis[J]. Front Immunol, 2024, 15:1430760.
- [5] Cohen B. Allergic rhinitis[J]. Pediatr Rev, 2023, 44(10):537-550.
- [6] Wise S K, Damask C, Roland L T, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: allergic rhinitis: 2023[J]. Int Forum Allergy Rhinology, 2023, 13(6):473-767.
- [7] Liu T, Zhang R, Jiang L Y, et al. The potential application and molecular mechanisms of natural products in the treatment of allergic rhinitis: a review[J]. Phytomedicine, 2024, 129:155663.
- [8] Zhang Y, Ma J L, Liu S, et al. Ginsenoside F1 attenuates pirarubicin-induced cardiotoxicity by modulating Nrf2 and AKT/Bcl-2 signaling pathways[J]. J Ginseng Res, 2023, 47(1):106-116.
- [9] Kim S J, Lee J, Choi W S, et al. Ginsenoside F1 attenuates eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis by promoting NK cell function[J]. J Ginseng Res, 2021, 45(6):695-705.
- [10] Zhang M Y, Sun X W, 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.
- [11] 雷西熙, 邓可斌, 姜锐. 槲皮素通过TLR4/IRAK4/NF-κB信号通路对过敏性鼻炎大鼠炎症反应的影响[J]. 中国药房, 2025, 36(7):832-836.
- [12] 刘顺利, 梁萌萌, 刘大英, 等. 玉屏风颗粒通过调控TLR9/AP-1信号通路对过敏性鼻炎大鼠鼻黏膜重塑、白三烯水平及免疫调节的作用[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(5):1188-1192.
- [13] 院金烨, 闫莹, 牟艳芳, 等. 荆防颗粒对寒湿型过敏性鼻炎大鼠的保护作用及其机制探讨[J]. 世界中医药, 2025, 20(9):1513-1519.
- [14] 周丹, 金发光, 潘蕾, 等. 胡黄连苷Ⅱ通过抑制NF-κB/MAPK信号通路减轻过敏性哮喘大鼠炎症反应[J]. 现代生物医学进展, 2024, 24(10):1818-1824, 1868.
- [15] 王金凤, 王枫, 赵桂芝, 等. 小青龙汤对过敏性鼻炎大鼠Th1/Th2细胞因子失衡及SP、Annexin1、VCAM-1表达的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(15):2051-2057.
- [16] 刘曦, 罗晓松, 孙涛. 人参皂苷Rb₁对过敏性哮喘大鼠炎症反应、免疫功能及JAK2/STAT3信号通路的影响[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(2):367-371.
- [17] Zoabi Y, Levi-Schaffer F, Eliashar R. Allergic rhinitis: pathophysiology and treatment focusing on mast cells[J]. Biomedicine, 2022, 10(10):2486.
- [18] Zhang X, Zhang Z Q, Peng Q, et al. The immunogenetic landscape of allergic rhinitis: from cellular effectors to gene regulation and targeted therapies[J]. Int J Biol Sci, 2026, 22(3):1322-1345.
- [19] Zhu X J, Cheng F L, Duan H Y, et al. Novel insights into the study of goblet cell hypersecretion in allergic rhinitis[J]. Front Immunol, 2025, 16:1525928.
- [20] 程杰, 王文广. 川芎嗪调节MCP-1对过敏性鼻炎大鼠的免疫调节作用研究[J]. 医学分子生物学杂志, 2025, 22(3):259-265.
- [21] 陈艳春, 徐世影, 应航宇, 等. 防风水提物对抗生素加重小鼠过敏性鼻炎的改善作用研究[J]. 浙江医学, 2023, 45(5):453-459.
- [22] 李灿灿, 邱建利. 探讨血清总IgE联合中性粒细胞/淋巴细胞比值在过敏性鼻炎诊断中的应用价值[J]. 四川中医, 2025, 43(9):118-123.
- [23] Guo L P, Yan M, Niu R B, et al. Role of Th2, Th17 and Treg cells and relevant cytokines in pathogenesis of allergic rhinitis[J]. Allergy Asthma Clin Immunol, 2024, 20(1):40.
- [24] Yang M L, Sun L W, Zhu D D, et al. Recent advances in understanding the effects of T lymphocytes on mucosal barrier function in allergic rhinitis[J]. Front Immunol, 2023, 14:1224129.
- [25] 田波, 陈颖, 潘红玲, 等. 基于TLR4/NF-κB通路探究百里香酚对过敏性鼻炎模型大鼠鼻黏膜病理学及免疫功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2025, 45(5):1203-1208.

(收稿日期:2026-02-06 修回日期:2026-07-07)

(本文责编:张元媛)