

医药杂志, 2016, 31(1): 296-299.

[26] 张 蕾, 谢席胜, 李飞燕, 等. 红景天甙对低氧诱导肾小管上皮细胞转分化的作用研究[J]. 四川大学学报: 医学版, 2010, 41(1): 43-48.

[27] Yang Y C, Zhang N, Van Crombruggen K, *et al.* Transforming growth factor-beta in inflammatory airway disease: a key for understanding inflammation and remodeling[J]. *Allergy*, 2012, 67(10): 1193-1202.

[28] Gras D, Bourdin A, Chanez P, *et al.* Airway remodeling in asthma: clinical and functional correlates[J]. *Med Sci*, 2011, 27(11): 959-965.

[29] Shukla D, Saxena S, Purushothaman J, *et al.* Hypoxic preconditioning with cobalt ameliorates hypobaric hypoxia induced pulmonary edema in rat[J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 656(1): 101-109.

[30] Beall C M, Cavalleri G L, Deng L, *et al.* Natural selection on EPAS1 (HIF-alpha) associated with low hemoglobin concentration in Tibetan highlanders[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(25): 11459-11464.

[31] Shi H L, Chang Y Z. Regulations and posttranslational modifications of hypoxia inducible factor-1[J]. *Acta Biophysica Sinica*, 2012, 28(5): 373-382.

[32] Xia Y, Choi H K, Lee K. Recent advances in hypoxia-inducible factor (HIF) -1 inhibitors[J]. *Eur J Med Chem*, 2012, 49(3): 24-40.

[33] Hong S S, Lee H, Kim K W. HIF-1alpha: a valid therapeutic target for tumor therapy[J]. *Cancer Res Treat*, 2004, 36(6): 343-353.

[34] Lee H, O'Connor B D, Merriman B, *et al.* Improving the efficiency of genomic loci capture using oligonucleotide arrays for high throughput resequencing[J]. *BMC Genomics*, 2009, 31(12): 646.

[35] Abreu-Rodríguez I, Sánchez Silva R, Martins A P, *et al.* Functional and transcriptional induction of aquaporin-1 gene by hypoxia; analysis of promoter and role of Hif-1α[J]. *PLoS One*, 2011, 6(12): e28385.

鼻渊舒口服液抑制鼻窦黏膜炎症持续状态

付译节¹, 李 辉^{1*}, 朱天民²
(1. 成都大学医学院, 四川 成都 610106; 2. 成都中医药大学养生康复学院, 四川 成都 610075)

摘要: **目的** 从环氧合酶 2 (COX-2)、受激活调节正常 T 细胞表达和分泌因子 (RANTES) 及其上游调控因子核因子-κB (NF-κB) 的角度探索鼻渊舒口服液 (辛夷、苍耳子、薄荷, 等) 改善鼻窦黏膜炎症持续状态的可能机制。**方法** 140 只雄性 C57 小鼠均分为正常组、模型组、假手术组、克拉霉素组及鼻渊舒低、中、高剂量组。除正常组及假手术组外, 各治疗组小鼠由肺炎链球菌诱导造成慢性鼻-鼻窦炎模型, 每日分别给予克拉霉素 103 mg/kg, 鼻渊舒口服液 3.1、6.2、12.4 mL/kg。灌胃 2 周后, 取鼻窦黏膜, HE 染色观察黏膜病理状况, 实时定量 PCR 观察 COX2、RANTES 基因表达, Western blot 法检测 NF-κBp50 表达。**结果** 模型组鼻窦黏膜慢性炎细胞浸润明显, 上皮大片脱落, 鼻窦黏膜组织病理指数, COX2、RANTES mRNA 及 NF-κBp50 表达较正常及假手术组显著增高。鼻渊舒中、高剂量组黏膜慢性炎细胞浸润较模型组明显减轻, 上皮形态完整, 鼻窦黏膜组织病理指数显著低于模型组; 鼻渊舒中剂量组 COX2、RANTES mRNA 表达及中、高剂量组 NF-κBp50 蛋白表达较模型组显著降低。**结论** 鼻渊舒口服液具有抑制慢性鼻-鼻窦炎 (CRS) 时鼻窦黏膜持续炎症状态的作用, 其机制与抑制 NF-κB 通路、减少 COX2、RANTES 靶基因表达有关。

关键词: 慢性鼻-鼻窦炎; 鼻渊舒口服液; COX-2; RANTES; NF-κB

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2016)12-2535-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2016.12.002

Inhibitory effect of Biyuanshu Oral Liquid on persistent inflammation of rhinosinusitis

收稿日期: 2016-01-18

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81674037, 81102621); 成都市科技惠民项目 (2014-HM01-00097-SF)

作者简介: 付译节 (1983—), 女, 讲师, 硕士, 研究方向为炎症性疾病的基础。Tel: 13880718126, E-mail: f8y3j0127@163.com

* **通信作者:** 李 辉 (1977—), 男, 副教授, 博士, 研究方向为中医药治疗慢性炎症性疾病的机制。Tel: 13980753275, E-mail: tltlihui@163.com

FU Yi-jie¹, LI Hui^{1*}, ZHU Tian-min²
(1. School of Medicine, Chengdu University, Chengdu 610106, China; 2. School of Health and Rehabilitation, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

ABSTRACT: AIM To probe the hidden mechanism of Biyuanshu Oral Liquid (Biyuanshu) (*Magnoliae Flos*, *Xanthii Fructus*, *Methae Herba*, et al.) reducing the persistent inflammation of rhinosinusitis from the point of view of cyclooxygenase-2 (COX-2), regulated on activation, normal T cell expressed and secreted factor (RANTES) and their upstream regulatory nuclear factor-kappa B (NF-κB). **METHODS** One hundred and forty male C57 mice were randomly assigned to normal, model, sham operation, clarithromycin groups, low-, medium-, and high-dosage Biyuanshu groups. Chronic rhinosinusitis (CRS) was then induced by streptococcus pneumoniae in all groups except the normal and sham operation groups. In drug-treatment groups, mice were given clarithromycin 103 mg/kg, Biyuanshu 3.1 mL/kg, 6.2 mL/kg and 12.4 mL/kg for two weeks. Nasal sinuses mucosa tissues were gathered to observe pathological alterations by HE dyeing; tissue samples were also used to detect COX2, RANTES gene expression by real-time PCR and NF-κBp50 protein expression by Western blot. **RESULTS** The model group appeared chronic inflammatory cell infiltration and large falling-off areas, accompanied with higher pathology index scores and increased expressions of COX2, RANTES and NF-κBp50 than in the normal and sham operation groups. Nasal sinuses mucosa in Biyuanshu medium-dosage and high-dosage groups presented less chronic inflammatory cell infiltration and nearly intact epithele. They also showed markedly lower pathology index scores than CRS model group. Compared with the model group, much lower mRNA expressions of COX2, RANTES were detected in Biyuanshu medium-dosage group, and remarkably lower protein expression of NF-κBp50 was observed in Biyuanshu medium-dosage as well as high-dosage groups. **CONCLUSION** Continued inflammation of nasal sinuses mucosa could be related to high expressions of NF-κBp50 and its downstream target genes such as COX2, RANTES. Based on experimental results, we reckon Biyuanshu to alleviate continuous inflammation occurring in nasal sinuses mucosa epithele by inhibiting NF-κB pathway and further down-regulating COX2, RANTES expressions.

KEY WORDS: chronic rhinosinusitis; Biyuanshu Oral Liquid; COX-2; RANTES; NF-κB

慢性鼻-鼻窦炎 (chronic rhinosinusitis, CRS) 是单一或多个鼻窦黏膜的慢性化脓性炎症疾病^[1], 为鼻科的多发病之一, 严重影响着患者的生活质量, 对其机制及治疗的研究一直是鼻科研究的热点。鼻渊舒口服液作为治疗 CRS 的常用中成药, 在临床已应用多年, 但相关治疗机制尚不明。研究发现, CRS 时鼻窦黏膜炎症状态的持续, 与 NF-κB 及其调控的 COX-2、RANTES 等密切相关^[2]。本实验从 COX-2、RANTES 及其上游调控因子 NF-κB 的角度, 探索鼻渊舒口服液改善 CRS 鼻窦黏膜炎症持续状态的可能机制, 报告如下。

1 材料

1.1 动物 6~8 周龄健康 C57 小鼠, 雄性, 体质量约 18~22 g, 140 只, 购于四川大学华西实验动物中心, 许可证 SCXK (川) 2009-09。

1.2 药品与试剂 鼻渊舒口服液 (成都华神制药, 批号 121010); 克拉霉素 (重庆科瑞制药, 批号 562002); 肺炎链球菌 (上海川翔生物科技);

TRIzol 试剂 (美国 Invitrogen 公司); 逆转录试剂盒 (立陶宛 Fermentas 公司); Taq DNA PCR 试剂盒 (大连 TAKARA 公司); DNA Marker (北京康为世纪公司)。COX2 引物, 正向为 5'-TGAC-CCCCAAGGCTCAAAT-3', 反向为 5'-TGTGATT-AAGTCCACTCCAT-3', 扩增长度 131 bp。RANTES 引物, 正向为 5'-CCCTGCTGCTTTGCCTAC-3', 反向为 5'-CTTGAACCCACTTCTTCTCT-3'; 扩增长度 154 bp。β-actin 引物, 正向为 5'-GAAGATCAAGATCATTGCTCCT-3', 反向为 5'-TACTCCTGCTTGCTGATCCACA-3', 扩增长度 111 bp。以上引物均由上海生工公司合成。蛋白抽提及浓度测定试剂盒 (上海碧云天公司); 兔抗小鼠 NF-κBp50 抗体 (英国 Abcam 公司); HRP 标记山羊抗兔二抗 (北京中杉金桥) 等。

2 方法

2.1 分组方法 小鼠适应性喂养 1 周后, 随机分为正常组、模型组、假手术组、克拉霉素组及鼻渊

舒低、中、高剂量组，每组 20 只。

2.2 CRS 模型的建立

2.2.1 菌液的制备 将肺炎链球菌菌株冻干粉解冻后，在血琼脂糖培养皿中培养，取菌落，配制成菌液。

2.2.2 造模方法 除正常及假手术组外，其余各组参考王恒^[3]等报道的方法并改进，建立慢性鼻-鼻窦炎模型。小鼠腹腔注射 10% 水合氯醛麻醉后，常规消毒，在鼻背正中作一约 3 mm 横行切口，手术钳钝性分离皮下组织，暴露鼻背上颌窦腔骨质，用打磨机在左右各打磨约 1 mm 直径小孔，将含有肺炎链球菌菌液（ 6×10^8 CFU/mL）的医用膨胀海绵塞入窦腔后，常规缝合。手术结束后饲养 8 周，建立 CRS 模型。假手术组步骤同上，但窦口内不填塞带菌海绵；正常组不造模。

表 1 鼻窦黏膜组织病理评分标准

Tab. 1 Pathology scoring standard of nasal sinuses mucosa

分值/分	黏膜上病变(A)	杯状细胞增生(B)	腺体增生(C)	炎性浸润(D)	变性坏死(E)	淋巴样组织增生(F)
0	排列整齐	未见	未见	未见	未见	少见
1	排列稍紊乱	偶见	偶见	少量	未见	多见
2	紊乱、中断	多见	多见	多见	浅染变性灶	
3	大片坏死脱落	普遍	多见且有分泌物	严重	坏死脱落灶	

2.5 鼻窦黏膜上皮 COX2、RANTES 基因表达检测

取鼻窦黏膜组织，利用 TRIzol 试剂提取总 RNA，鉴定其完整性及测定浓度后，取 2 μg RNA 为模板逆转录为 cDNA；以 10 × buffer、MgCl₂ (25 mmol/L) 各 3 μL，dNTP (25 mmol/L) 0.36 μL，Taq 酶 (5 U/μL) 0.3 μL，引物及其探针 (10 μmol/L) 各 1 μL，cDNA 模板 5 μL，ddH₂O 15.34 μL 组成反应体系，94 ℃ 预变性 2 min，94 ℃ 20 s，52 ℃ 20 s，60 ℃ 30 s，共 45 个循环。采用 ΔΔCt 法分析，以 2^{-ΔΔCt} 表示 mRNA 相对含量，Ct 为每个 PCR 反应管内荧光信号达到设定阈值时的循环数。

2.6 鼻窦黏膜上皮 NF-κBp50 表达检测 胞浆蛋白抽提试剂盒提取鼻窦黏膜组织蛋白，BAC 法测定蛋白浓度。每样本取 50 μg 蛋白，行 SDS-PAGE 凝胶电泳分离，转膜，封闭，4 ℃ 过夜。洗膜，加入 1：200 稀释的兔抗小鼠 NF-κBp50 一抗，37 ℃ 孵育 2 h，洗膜，加入 1：2 000 山羊抗兔二抗，孵育 1 h，化学发光法显色。以 β-Actin 为内参，蛋白表达以指标条带相对于内参蛋白条带灰度值的比值表示。

2.7 统计方法 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，SPSS 17.0 软件进行统计，采用单因素方差分析法进行组间比

2.3 治疗方法 手术造模后第 9 周开始，克拉霉素组每天给予克拉霉素 103 mg/kg 灌胃；鼻渊舒低、中、高剂量组，每天按 3.1、6.2、12.4 mL/kg，分别给予鼻渊舒口服液灌胃，共 14 d；其余各组每只小鼠每天给予 0.2 mL 生理盐水灌胃，共 14 d。

2.4 鼻窦黏膜组织 HE 染色检测 治疗结束后，将小鼠处死，取鼻窦黏膜，4% 中性甲醛固定，HE 染色，显微镜低倍视野下观察鼻窦黏膜上皮形态改变、杯状细胞增生、腺体增生、炎细胞浸润等情况。实验采取双盲原则，并由专业的病理医师根据鼻窦黏膜组织病理评分标准^[4]（见表 1），对鼻窦黏膜病变程度进行病理评分，然后根据公式：病理指数 = 3（A + D）+ B + C + E + F，计算出各组小鼠鼻窦黏膜组织病理指数。

较， $P < 0.05$ 有统计学差异。

3 结果

3.1 一般状况 各组小鼠造模前鼻部未见异常症状；手术造模 56 d 后，模型组、克拉霉素组及鼻渊舒低、中、高剂量组频繁喷嚏、挠鼻，流涕，鼻腔有黄色分泌物。相关治疗 14 d 后，鼻渊舒低、高剂量组偶有喷嚏；鼻渊舒中剂量组、克拉霉素组未见明显喷嚏和流涕，鼻腔未见明显分泌物；模型组仍频繁喷嚏、挠鼻，鼻腔见少许黄色分泌物。实验期间，共 13 只小鼠因肺部感染或手术创伤死亡，其中假手术组 3 只、模型组 2 只、克拉霉素组 3 只、鼻渊舒低剂量组及高剂量组各 2 只、鼻渊舒中剂量组 1 只。

3.2 鼻窦黏膜组织学变化 正常及假手术组鼻窦黏膜结构完整，黏膜下层炎细胞浸润少见，鼻窦黏膜组织病理指数无显著差异（ $P > 0.05$ ）。模型组黏膜上皮大片脱落，纤毛脱失，慢性炎细胞浸润明显；与正常组、假手术组比较，鼻窦黏膜组织病理指数显著增高（ $P < 0.01$ ），提示 CRS 模型建立成功。克拉霉素组黏膜局部脱落，黏膜下有慢性炎细胞浸润，病理指数显著低于模型组（ $P < 0.01$ ）。鼻渊舒低剂量组鼻窦黏膜形态与模型组相似，两组

病理指数评分差异不显著 ($P>0.05$)。鼻渊舒中剂量组黏膜上皮较为完整,纤毛排列较整齐,慢性炎症细胞浸润不明显,其病理指数评分显著低于模型组、克拉霉素组、鼻渊舒低剂量及高剂量组 ($P<0.05$, $P<0.01$),与正常组比较无统计学差异 ($P>0.05$)。鼻渊舒高剂量组黏膜上皮及纤毛部分脱落,病理指数评分显著低于模型组及低剂量组 ($P<0.05$, $P<0.01$),与克拉霉素组差异不显著 ($P>0.05$)。从病理学角度可见,鼻渊舒口服液对纠正 CRS 时黏膜炎症持续状态具有较好的效果,且以中剂量疗效为佳。见表 2 和图 1。

表 2 各组鼻窦黏膜组织病理指数比较 ($\bar{x}\pm s$)
Tab. 2 Pathology index scores of nasal sinuses mucosa ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	病理指数
正常组	20	1.65±2.06
模型组	18	15.94±4.86 ^{▲▲}
假手术组	17	2.24±2.54 ^{**}
克拉霉素组	17	7.94±3.60 ^{▲▲***}
鼻渊舒低剂量	18	14.11±6.58 ^{▲▲***}
鼻渊舒中剂量	19	4.05±2.80 ^{**●●}
鼻渊舒高剂量	18	7.67±3.80 ^{▲▲***●}

注:与正常组比较,▲▲ $P<0.01$;与模型组比较,** $P<0.01$;与假手术组比较,** $P<0.01$;与克拉霉素组比较,* $P<0.05$;与鼻渊舒低剂量组比较,● $P<0.05$,●● $P<0.01$

3.3 鼻窦黏膜上皮 COX2、RANTES mRNA 及 NF-κBp50 蛋白表达情况 模型组 COX2 mRNA 表达较正常及假手术组显著增高 ($P<0.01$);克拉霉素组、鼻渊舒中剂量组 COX2 mRNA 表达较模型组显著降低 ($P<0.01$);鼻渊舒低、高剂量组 COX2 mRNA 表达与模型组比较无统计学差异 ($P>0.05$);假手术组、克拉霉素组、鼻渊舒中剂量组之间 COX2 mRNA 表达比较无显著差异 ($P>0.05$)。

模型组 RANTES mRNA 表达较正常及假手术组显著增高 ($P<0.01$);鼻渊舒低、高剂量组 RANTES mRNA 表达与模型组相比无统计学差异 ($P>0.05$);鼻渊舒中剂量组 RANTES mRNA 表达较模型组显著降低 ($P<0.01$),与正常组比较无显著性差异 ($P>0.05$);克拉霉素组及鼻渊舒中、高剂量组之间 RANTES mRNA 表达比较无显著差异 ($P>0.05$),均显著低于鼻渊舒低剂量组 ($P<0.01$)。

模型组 NF-κBp50 表达显著高于正常组及假手术组 ($P<0.01$);鼻渊舒低、中、高剂量组及克拉霉素组 NF-κBp50 显著低于模型组 ($P<0.01$);

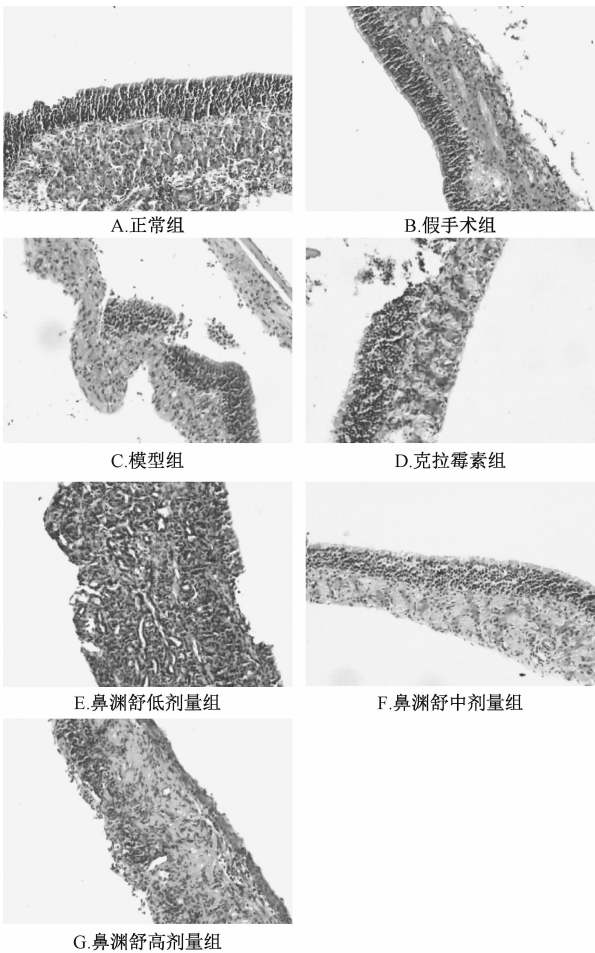


图 1 各组小鼠鼻窦黏膜组织病理学改变 (HE, ×100)
Fig. 1 Pathological alterations of nasal sinuses mucosa tissues in mice (HE, ×100)

鼻渊舒低、中剂量组 NF-κBp50 显著高于克拉霉素组 ($P<0.05$, $P<0.01$),鼻渊舒高剂量较中剂量组 NF-κBp50 显著降低 ($P<0.01$)。见表 3、图 2。

4 讨论

CRS 是鼻科常见疾病,占耳鼻喉科就诊患者的 50% 以上^[5]。其发病与多种因素相关,病理生理机制复杂,缠绵难愈,给患者的工作、生活造成严重的危害^[6]。其发生及治疗机制的研究已成为鼻科研究的热点。鼻渊舒口服液由辛夷、苍耳子、薄荷、白芷、黄芪、细辛、栀子、黄芩、柴胡、川木通、桔梗、茯苓、川芎组成,具有清热疏风、益气通窍、祛湿排脓之功,大量临床研究显示其单用或辅助应用治疗 CRS 具有较好疗效^[7-8]。

CRS 的发生发展是多因素相互作用的结果,CRS 时鼻窦黏膜存在持续炎性状态,其炎症反应由嗜酸粒细胞和中性粒细胞等多种炎性细胞介导^[9-10],大量炎细胞的浸润是 CRS 黏膜特征性改

表 3 各组 *COX2*、*RANTES* mRNA 及 NF-κBp50 蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 mRNA expressions of *COX2*, *RANTES* and the protein expressions of NF-κBp50 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	<i>COX2</i> mRNA	<i>RANTES</i> mRNA	NF-κBp50 蛋白表达
正常组	20	1.07 ± 0.41	1.06 ± 0.37	0.89 ± 0.14
模型组	18	9.09 ± 4.17▲▲	3.09 ± 1.64▲▲	1.65 ± 0.23▲▲
假手术	17	1.40 ± 1.14**	1.19 ± 0.64**	1.07 ± 0.17**
克拉霉素组	17	1.25 ± 0.81**	1.58 ± 0.93	0.75 ± 0.12***
鼻渊舒低剂量	18	9.33 ± 6.83▲▲★★※※	4.09 ± 1.32▲▲★★※※	1.06 ± 0.35***
鼻渊舒中剂量	19	1.62 ± 1.06**●●	1.57 ± 0.81**●●	1.13 ± 0.14▲▲***※
鼻渊舒高剂量	18	6.54 ± 3.17▲▲★★※※◆◆	2.33 ± 0.84▲▲★★●●	0.78 ± 0.16***◆◆

注：与正常组比较，▲▲*P* < 0.01；与模型组比较，***P* < 0.01；与假手术组比较，★★*P* < 0.01；与克拉霉素组比较，※*P* < 0.05，****P* < 0.01；与鼻渊舒低剂量组比较，●●*P* < 0.01；与鼻渊舒中剂量组比较，◆◆*P* < 0.01

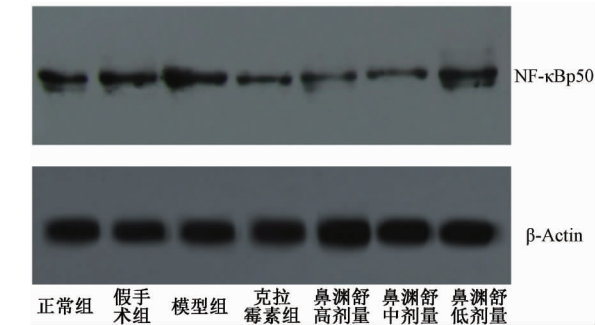


图 2 NF-κBp50 表达电泳图

Fig. 2 Immunoblotting analysis of NF-κBp50

变之一^[11-12]。研究发现，CRS 时鼻窦黏膜持续炎症状态的发生与 *COX-2*、*RANTES* 等密切相关^[2]。

COX-2 是合成前列腺素的关键酶，在生理状态下呈不表达或低表达状态，炎症反应时诱导表达上调，通过催化产物前列腺素、血栓素等炎症介质参与上呼吸道黏膜炎症反应^[13-14]。CRS 病变过程中，存在于鼻窦黏膜上皮的 *COX-2* 表达增高，其通过合成前列腺素等炎症介质维持了鼻窦黏膜的持续炎症状态^[15]。

我们研究显示，模型组 *COX2* mRNA 表达较正常组显著增高，提示 *COX-2* 确实参与了 CRS 的发生。经治疗，鼻窦黏膜 HE 染色显示鼻渊舒口服液中剂量组、克拉霉素组炎症状态明显改善，实时定量 PCR 结果显示 *COX2* mRNA 表达较模型组显著降低，提示鼻渊舒口服液改善 CRS 鼻窦黏膜持续炎症状态的作用与降低黏膜 *COX2* 表达有关。

RANTES 是趋化细胞因子 CC 亚族成员 (CCL)，为急慢性炎症的重要介质，其表达水平的升高是炎症反应的特征之一^[16]。*RANTES* 不仅趋化嗜酸性粒细胞向炎症部位游走，而且刺激其活化、脱颗粒和粘附的过程^[17]。CRS 时鼻窦黏膜上皮分泌 *RANTES*，从而导致嗜酸性粒细胞在鼻窦黏膜中聚集^[18]。并且其诱导释放的毒性蛋白及相关

细胞因子、炎症介质等是引起 CRS 发生、发展和迁延的重要原因之一^[19]。

我们研究结果显示，模型组鼻窦黏膜大量慢性炎症细胞浸润，*RANTES* mRNA 表达较正常及假手术组显著增高，鼻渊舒中剂量组慢性炎症细胞浸润程度明显低于模型组，*RANTES* mRNA 表达较模型组显著降低。提示降低鼻窦黏膜 *RANTES* 表达可能是鼻渊舒口服液抑制嗜酸性粒细胞等炎症细胞浸润鼻窦黏膜的机制之一。

NF-κB 为 Rel 蛋白家族成员，具有调控免疫和炎症相关因子表达的作用，在炎症反应中起枢纽作用^[20]。典型的 NF-κB 是 p50 和 p65 的异源二聚体。在生理状态下，NF-κB 与它的抑制因子 IκB 结合在一起，处于非活化状态。当细胞受到细胞因子或其它刺激时，信号便通过细胞表面受体传导到 IκB 激酶 (IκB kinase, IKK) 复合物上，使 IKK 磷酸化而活化，活化的 IKK 使 IκBα 磷酸化，从而使 NF-κB 的 p50、p65 亚单位分别暴露出核定位信号 (NLS) 和 DNA 结合位点，活化的 NF-κB 易位至细胞核内，启动细胞因子等多种基因的转录^[21-22]。研究证实，*COX-2*、*RANTES* 等是 NF-κB 调控的下游基因，NF-κB 通路调控了 *COX-2*、*RANTES* 等与炎症反应相关的基因表达^[23-25]。

本研究结果显示，模型组 NF-κBp50 表达显著高于正常组，提示 CRS 病变过程中 *COX2* 及 *RANTES* mRNA 表达增高与 NF-κB 通路活性升高有关。鼻渊舒口服液中剂量组 NF-κBp50 蛋白及 *COX2*、*RANTES* mRNA 表达显著低于模型组。提示鼻渊舒口服液可能通过抑制 NF-κBp50 表达，进而降低 *COX2*、*RANTES* 基因表达而起治疗作用。

总之，本研究显示鼻渊舒口服液具有抑制 CRS 时鼻窦黏膜持续炎症状态的作用，其机制与抑制 NF-κB 通路，进而减少其调控的下游靶基因 *COX2*、*RANTES* 的表达有关。

参考文献:

- [1] 田金州, 韩明向. 现代中医临床辨病治疗学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 1642-1646.
- [2] 杨继红, 李 源. 核因子- κ B 信号通路及慢性鼻及鼻窦炎[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2010, 34(2): 63-66.
- [3] 王 恒, 刘 争, 陆 翔, 等. Clare 细胞 10-KDa 蛋白在小鼠细菌性慢性鼻-鼻窦炎模型中的表达[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2008, 22(20): 937-940.
- [4] 岳盈盈, 李 鹏, 李志会, 等. 呼吸道合胞病毒感染兔呼吸系统组织病理学的改变和相关指数评分标准的建立[J]. 中国比较医学杂志, 2010, 20(6): 21-25.
- [5] 邵长宝, 罗安平, 王立娟, 等. 中西医结合治疗慢性鼻-鼻窦炎疗效观察[J]. 人民军医, 2012, 55(8): 736-737.
- [6] 马祖国. 鼻内窥镜手术及大环内酯类药物治疗慢性鼻窦炎的临床研究[J]. 中国医药科学, 2012, 2(14): 248-249.
- [7] 刘巨波, 李献华, 张君忠, 等. 长期小剂量鼻渊舒胶囊治疗慢性鼻-鼻窦炎疗效分析[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(4): 822-825.
- [8] 李祥东, 安 立, 何跃平, 等. 鼻渊舒口服液在慢性鼻-鼻窦炎鼻内窥镜手术围手术期的临床疗效与安全性探讨[J]. 现代诊断与治疗, 2014, 25(14): 3137-3138.
- [9] Nonoyama T, Harada T, Shinogi J, *et al.* Immunohistochemical localization of cytokines and cell adhesion molecules in maxillary sinus mucosa in chronic sinusitis[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2000, 27(1): 51-58.
- [10] Ponikau J U, Sherris D A, Kephart G M, *et al.* The role of ubiquitous airborne fungi in chronic rhinosinusitis[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2006, 30(3): 187-194.
- [11] Hamilos D L, Leung D Y, Wood R, *et al.* Chronic hyperplastic sinusitis; association of tissue eosinophilia with mRNA expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-3 [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1993, 92(1): 39-48.
- [12] Varney V A, Jacobson M R, Sudderick R M, *et al.* Immunohistology of the nasal mucosa following allergen-induced rhinitis. Identification of activated T lymphocytes, eosinophils, and neutrophils [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1992, 146(1): 170-176.
- [13] Liu C M, Hong C Y, Shun C T, *et al.* Inducible cyclooxygenase and interleukin 6 gene expressions in nasal polyp fibroblasts; possible implication in the pathogenesis of nasal polypsis[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2002, 128(8): 945-951.
- [14] Redington A E, Meng Q H, Springall D R, *et al.* Increased expression of inducible nitric oxide synthase and cyclo-oxygenase-2 in the airway epithelium of asthmatic subjects and regulation by corticosteroid treatment[J]. *Thorax*, 2001, 56(5): 351-357.
- [15] 王振霖, 李 源, 杨秀海, 等. 慢性鼻-鼻窦炎中鼻甲黏膜环氧合酶 2 与上游丝裂原激活蛋白激酶及核因子 κ B 信号通路相关性探讨[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 42(6): 447-451.
- [16] Gouwy M, Struyf S, Proost P, *et al.* Synergy in cytokine and chemokine networks amplifies the inflammatory response[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2005, 16(6): 561-580.
- [17] 章如新, 刘国钧, 温 武, 等. P 物质在变应性鼻炎中对 RANTES mRNA 表达的影响及其意义[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 2006, 20(2): 73-77.
- [18] Mulhern T D, Lopez A F, D'Andrea R J, *et al.* The solution structure of the cytokine-binding domain of the common beta-chain of the receptors for granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, interleukin-3 and interleukin-5 [J]. *J Mol Biol*, 2000, 297(4): 989-1001.
- [19] Zadeh M H, Bantia V, Anand V K, *et al.* Significance of eosinophilia in chronic rhinosinusitis[J]. *Am J Rhinol*, 2002, 16(6): 313-317.
- [20] Pahl H L. Activators and target genes of Rel/NF- κ B transcription factors[J]. *Oncogene*, 1999, 18(49): 6853-6866.
- [21] Zandi E, Karin M. Bridging the gap: composition, regulation, and physiological function of the I κ B kinase complex[J]. *Mol Cell Biol*, 1999, 19(7): 4547-4551.
- [22] Hayden M S, Ghosh S. Shared principles in NF- κ B signaling[J]. *Cell*, 2008, 132(3): 344-362.
- [23] Kim J, Sanders S P, Siekierski E S, *et al.* Role of NF- κ B in cytokine production induced from human airway epithelial cells by rhinovirus infection[J]. *J Immunol*, 2000, 165(6): 3384-3392.
- [24] Lee J H, Choi Y H, Kang H S, *et al.* An aqueous extract of *Platycodi radix* inhibits LPS-induced NF- κ B nuclear translocation in human cultured airway epithelial cells[J]. *Int J Mol Med*, 2004, 13(6): 843-847.
- [25] Mofuchi H, Moriuchi M, Fauci A S. Nuclear factor- κ B potentially up-regulates the promoter activity of RANTES, a chemokine that blocks HIV infection[J]. *J Immunol*, 1997, 158(7): 3483-3491.