doi:10.11659/jjssx.08E025016

·基础研究·

木犀草素抑制TLR4/MyD88/NF-κB通路对过敏性鼻炎大鼠鼻黏膜损伤的影响

王 璟,高 原 (南京中医药大学附属苏州市中医医院耳鼻喉科,江苏 苏州 215000)

[摘 要] **目的** 探究木犀草素抑制Toll样受体4(TLR4)/髓样分化因子88(MyD88)/核因子-κB(NF-κB)通路对过敏性鼻炎(AR)大鼠鼻黏膜损伤的影响。**方法** 将大鼠分为对照组、AR组(建模)、L-木犀草素组(建模+50 mg/kg木犀草素)、H-木犀草素组(建模+150 mg/kg木犀草素)、H-木犀草素+脂多糖(LPS)组(建模+150 mg/kg木犀草素+0.05 g/kg LPS)。观察各组大鼠鼻部症状并评分;采用苏木精-伊红(HE)染色评估大鼠鼻黏膜组织损伤;对大鼠鼻腔灌洗液中的嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和淋巴细胞进行细胞计数;ELISA法测定各组大鼠血清中炎症因子和免疫球蛋白E(IgE)、组胺(HIS)水平;Western blot检测大鼠鼻黏膜组织中TLR4/MyD88/NF-κB通路相关蛋白表达。**结果** 与对照组相比,AR组大鼠鼻黏膜上皮出现充血、水肿、坏死和嗜酸性粒细胞浸润,鼻部症状评分、嗜酸性粒细胞数、中性粒细胞数、淋巴细胞数、IgE、HIS、白细胞介素(IL)-4、IL-13及TLR4、MyD88、NF-κB蛋白表达水平显著增加($P<0.05$),IFN-γ水平降低($P<0.05$);L-木犀草素组、H-木犀草素组大鼠鼻黏膜上皮充血、水肿情况有所缓解,鼻部症状评分、炎症细胞数量、IgE、HIS、IL-4、IL-13及TLR4、MyD88、NF-κB蛋白表达水平显著低于AR组($P<0.05$),IFN-γ水平高于AR组($P<0.05$),且H-木犀草素组在各项指标上的改善效果优于L-木犀草素组($P<0.05$);与H-木犀草素组比较,H-木犀草素+LPS组大鼠鼻黏膜上皮充血、水肿、坏死等损伤情况加重,鼻部症状评分、炎症细胞数量、IgE、HIS、IL-4、IL-13及TLR4、MyD88、NF-κB蛋白表达水平显著增加($P<0.05$),IFN-γ水平降低($P<0.05$)。**结论** 木犀草素可通过抑制TLR4/MyD88/NF-κB通路缓解AR大鼠鼻黏膜损伤。

[关键词] 木犀草素;Toll样受体4/髓样分化因子88/核因子-κB;过敏性鼻炎;鼻黏膜损伤
[中图分类号] R285.5 [文献标志码] A [收稿日期] 2025-08-05

Effect of luteolin on nasal mucosal injury in allergic rhinitis rats by inhibiting the TLR4/MyD88/NF-κB pathway

WANG Jing, GAO Yuan (Department of Otorhinolaryngology, Suzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Suzhou Jiangsu 215000, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of luteolin on nasal mucosal injury in allergic rhinitis (AR) rats by inhibiting the Toll-like receptor 4 (TLR4)/myeloid differentiation primary response gene 88 (MyD88)/nuclear factor kappa-B (NF-κB) pathway. **Methods** The rats were divided into the control group, the AR group (modeling), the L-luteolin group (modeling+50 mg/kg luteolin), the H-luteolin group (modeling+150 mg/kg luteolin), and the H-luteolin+lipopolysaccharide (LPS) group (modeling+150 mg/kg luteolin+0.05 g/kg LPS). The nasal symptom of rats in each group was observed and scored; Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to assess the nasal

[基金项目] 苏州市科技发展计划(民生科技-医疗卫生应用基础研究[第五批](SYSD2019246)
[通信作者] 高 原,E-mail:egan50@163.com

[15] Zhang X, Xie L, Long J, et al. Salidroside: a review of its recent advances in synthetic pathways and pharmacological properties[J]. Chem Biol Interact, 2021, 339(1): 109268. doi: 10.1016/j.cbi.2020.109268.
[16] Li L, Yao W. The therapeutic potential of salidroside for Parkinson's disease[J]. Planta Med, 2023, 89(4): 353-363. doi: 10.1055/a-1948-3179.
[17] Zhang N, Nao J, Dong X. Neuroprotective mechanisms of salidroside in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of preclinical studies[J]. J Agric Food Chem, 2023, 71(46): 17597-17614. doi:10.1021/acs.jafc.3c06672.
[18] Jin M, Wang C, Xu Y, et al. Pharmacological effects of salidroside on central nervous system diseases[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 156(1):113746. doi:10.1016/j.biopha.2022.113746.
[19] Mo Y, Chen K. Review: the role of HMGB1 in spinal cord injury[J]. Front Immunol, 2023, 13(1): 1094925. doi: 10.3389/fimmu.2022.1094925.
[20] Dong H, Zhang Y, Huang Y, et al. Pathophysiology of RAGE in inflammatory diseases[J]. Front Immunol, 2022, 13(1): 931473. doi: 10.3389/fimmu.2022.931473.
[21] Fan H, Tang HB, Chen Z, et al. Inhibiting HMGB1-RAGE axis prevents pro-inflammatory macrophages/microglia polarization and affords neuroprotection after spinal cord injury[J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1):295. doi:10.1186/s12974-020-01973-4.
[22] Zhang Z, Jiang J, He Y, et al. Pregabalin mitigates microglial activation and neuronal injury by inhibiting HMGB1 signaling pathway in radiation-induced brain injury[J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1):231. doi:10.1186/s12974-022-02596-7.

(编辑:贺绍梅)

mucosal injury; The eosinophils, neutrophils and lymphocytes in nasal lavage fluid of rats were counted; The serum levels of inflammatory factors and immunoglobulin E (IgE), histamine (HIS) of rats in each group were detected by ELISA; The expressions of TLR4/MyD88/NF-κB pathway-related proteins in nasal mucosa tissue of rats were detected by Western blot. **Results** Compared with the control group, the nasal mucosal epithelium of rats in the AR group showed congestion, edema, necrosis, and eosinophil infiltration, and increases in the nasal symptom score, eosinophil counts, neutrophil counts, lymphocyte counts, the levels of IgE, HIS, interleukin (IL)-4, IL-13 and the expression levels of TLR4, MyD88 and NF-κB protein (P<0.05), while decrease in the IFN-γ level (P<0.05). Compared with the AR group, the nasal mucosal epithelial congestion and edema of rats in the L-luteolin group and the H-luteolin group were alleviated, the nasal symptom score, inflammatory cell numbers, the levels of IgE, HIS, IL-4, IL-13 and the expression levels of TLR4, MyD88, and NF-κB protein significantly decreased (P<0.05), while the IFN-γ level increased (P<0.05). Moreover, the improvement in all detected indicators of rats in the H-luteolin group was better than that in the L-luteolin group (P<0.05). Compared with the H-luteolin group, the rats in the H-luteolin+LPS group showed aggravated damage such as congestion, edema, and necrosis, and increases in the nasal symptom score, inflammatory cell numbers, the levels of IgE, HIS, IL-4, IL-13 and the expression levels of TLR4, MyD88 and NF-κB protein (P<0.05), while decrease in the IFN-γ level (P<0.05). **Conclusion** Luteolin can alleviate nasal mucosal injury in AR rats by inhibiting TLR4/MyD88/NF-κB pathway.

Keywords: luteolin; Toll-like receptor 4/myeloid differentiation primary response gene 88/nuclear factor kappa-B; allergic rhinitis; nasal mucosal injury

过敏性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是一种常见的由免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)介导的吸入过敏原反应引起的鼻黏膜炎症性疾病,典型症状包括鼻塞、流涕、瘙痒和阵发性打喷嚏[1-2]。AR会降低患者生活质量,导致医疗保健支出显著增加,是全球性的健康问题[3]。木犀草素是一种类黄酮多酚化合物,广泛存在于水果、蔬菜、花卉和草药中,在抗肿瘤、抗惊厥、糖尿病控制、抗炎、神经保护、抗氧化、抗心血管等方面发挥作用[4]。Quan等[5]研究发现木犀草素可通过下调β-catenin抑制上皮间质转化,减轻哮喘中的气道重塑。Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)具备精准识别特定病原体相关分子模式的能力,当TLR4识别相应分子后,激活保守的髓样分化因子88(myeloid differentiation primary response gene 88, MyD88)依赖途径,与各种过敏性炎症或特应性疾病的发病机制紧密相关[6]。被炎症刺激激活后,TLR4引发一系列级联反应,其中MyD88触发炎症因子相关蛋白磷酸化或泛素化,从而使核因子-κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)磷酸化,并从细胞质转移到细胞核,其通过调节促炎介质的转录和翻译来增强炎症反应[7-8]。Li等[9]研究发现,抑制TLR4/MyD88/NF-κB通路的活性可逆转脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的鼻黏膜细胞活力降低以及细胞凋亡,进而减轻AR的炎症反应。然而,木犀草素是否可通过该通路改善AR后鼻黏膜损伤仍不清楚。基于此,本实验通过构建AR大鼠模型,探究木犀草素改善AR大鼠鼻黏膜损伤的可能作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

40只雄性Wistar大鼠,鼠龄8周,均购于维通达(苏州)生物技术有限公司[生产许可证号:SCXK(苏)2024-0010],在(25±1)℃的温度下适应性饲养1周,暗/亮循环12 h。所有大鼠均可自由进食和饮水。动物实验委托维通达(苏州)生物技术有限公司完成,本研究经维通达(苏州)生物技术中心动物伦理委员会审批(批准号:WTD-202404072),所有程序均遵循动物实验责任委员会制定的道德标准。

1.2 主要试剂及仪器

木犀草素(纯度≥98.0%)购自默克化工技术有限公司;卵清蛋白购自MedChemExpress LLC;DMSO(纯度≥99.9%)购自北京索莱宝科技有限公司;LPS购自上海源叶生物科技有限公司;HE染色试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司;Diff-Quick染色试剂盒购自上海钰博生物科技有限公司;IgE、组胺(histamine, HIS)、白细胞介素(interleukin, IL)-4、IL-13、干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ) ELISA试剂盒,兔抗TLR4、MyD88、NF-κB,鼠抗GAPDH抗体及辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)偶联的羊抗兔或小鼠IgG二抗均购自英国Abcam公司;RIPA裂解缓冲液购自赛默飞世尔科技公司。SpectraMax Mini多功能酶标仪购自上海美谷分子仪器;光学显微镜(型号WMS-3580)购自上海豫光仪器有限公司。

1.3 实验分组及构建AR大鼠模型

将40只Wistar大鼠随机分为对照组、AR组、L-木犀草素组(50 mg/kg木犀草素)、H-木犀草素组(150 mg/kg

木犀草素)[10]、H-木犀草素+LPS组(150 mg/kg木犀草素+0.05 g/kg LPS)[11],每组8只。除对照组外,其余各组大鼠经腹膜内注射200 μL混合0.3 mg卵清蛋白和30 mg氢氧化铝的生理盐水溶液,以促进原发性致敏,隔日注射,共7次;第15天起进行免疫加强,双侧鼻腔滴入200 μL 10%卵清蛋白溶液,每日1次,连续7 d,建立AR模型[12]。根据鼻部症状评分评估模型是否成功(≥5分视为成功)。对照组大鼠接受相同量的腹腔注射和鼻内滴入生理盐水。造模成功后,以含1% DMSO的生理盐水作为溶剂,通过充分搅拌、超声等方式使木犀草素均匀分散,并配制成不同浓度的溶液。L-木犀草素组、H-木犀草素组、H-木犀草素+LPS组大鼠每天腹腔注射1次木犀草素,剂量依次为50 mL/kg、150 mg/kg、150 mg/kg,H-木犀草素+LPS组大鼠在注射木犀草素的基础上注射0.05 g/kg的LPS,对照组和AR组大鼠给予等体积含1% DMSO的生理盐水,连续注射4周。

1.4 大鼠鼻部症状评分

末次给药后,记录各组大鼠20 min内流鼻涕程度、打喷嚏和挠鼻行为的情况,由2名盲法观察者计数。根据鼻部症状评分标准对各组大鼠鼻部症状进行评分,见表1。

表1 鼻部症状评分标准

症状评分	挠鼻	打喷嚏(个)	流鼻涕程度
0分	无	0~2	无
1分	轻擦鼻几下	3~5	流至前鼻孔
2分	频繁挠鼻	6~10	超过前鼻孔
3分	一直挠鼻	≥11	流涕满面及挂满须毛

1.5 样本收集

在观察各组大鼠鼻部症状后,于大鼠尾静脉采集血液样本,4 ℃下以3 000 r/min离心15 min,分离血清,保存于-80 ℃。随后通过腹膜内注射1%戊巴比妥钠麻醉大鼠并处死,麻醉剂量为50 mg/kg(根据大鼠体质量精准计算注射体积,确保麻醉效果均匀,避免剂量过高导致大鼠猝死或剂量过低导致麻醉不充分),切开大鼠颈部皮肤,分离气管,将导管插入鼻咽部(插入深度0.8~1.0 cm,避免用力过猛损伤鼻咽黏膜)。将预冷的PBS(1 mL)注入导管中,通过双侧前鼻孔流出,重复3次,收集鼻腔灌洗液。在显微镜下使用小刮刀和微型镊子从一侧头部采集鼻黏膜组织,生理盐水清洗后置于10%中性福尔马林中。

1.6 鼻黏膜组织损伤评估

将固定24 h后的鼻黏膜组织依次放入不同浓度的乙醇溶液中进行脱水,然后放入二甲苯中透明,再进行石蜡包埋,凝固后切片(5 μm)。苏木精-伊红(hematoxylin-eosin,HE)染色,观察鼻黏膜的形态。

1.7 炎症细胞计数

将收集的鼻腔灌洗液以3 000 r/min离心15 min,收集细胞沉淀,采用Diff-Quick染色试剂盒对沉淀中嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和淋巴细胞进行染色。光学显微镜下观察并计数,嗜酸颗粒染成橘红色,中性粒细胞的细胞质在染色后呈现淡粉色或淡紫红色,淋巴细胞呈淡蓝色或浅蓝色。

1.8 ELISA法测定炎症因子和IgE、HIS水平

将1.5中收集的各组大鼠血清标准品和待测样本分别加入到ELISA板的相应孔中,每孔加入100 μL。经过孵育、洗涤、加检测抗体、加酶标二抗、显色和比色等步骤,根据标准曲线计算血清IgE、HIS、IL-4、IL-13和IFN-γ浓度。

1.9 Western blot检测TLR4/MyD88/NF-κB通路相关蛋白表达

使用RIPA裂解缓冲液和丝氨酸蛋白酶抑制剂从各组大鼠鼻黏膜组织中提取总蛋白。使用BCA蛋白质测定试剂盒测定蛋白质浓度。使用SDS-PAGE(8%、12%和15%凝胶)从每个样品中分离等量的蛋白质(10~20 μg),并将其转移到PVDF膜上。在室温下用5%脱脂牛奶封闭1 h后,将膜与一抗在4 ℃下孵育过夜,然后将HRP偶联的二抗(1∶3 000)在37 ℃下孵育1 h。随后,用电化学发光法观察膜蛋白条带。GAPDH作为标准化的内部对照。

1.10 统计学分析

使用SPSS 19.0软件进行统计分析,数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)描述。使用单因素方差分析进行多组间比较,并进行事后*Tukey*检验以确定显著性。$P<0.05$为差异具有统计学意义。

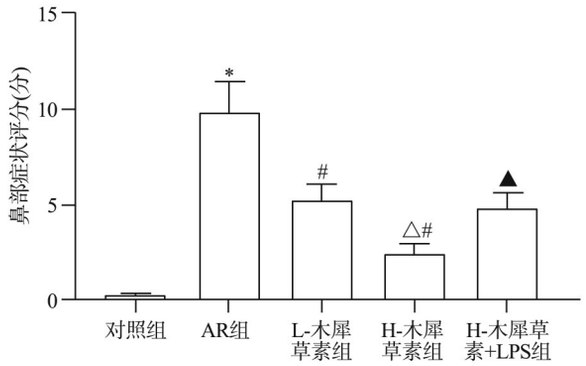
2 结果

2.1 木犀草素对AR大鼠鼻部症状评分的影响

与对照组相比,AR组大鼠鼻部症状评分显著增加($P<0.05$);L-木犀草素组、H-木犀草素组大鼠鼻部症状评分均显著低于AR组($P<0.05$);H-木犀草素组大鼠鼻部症状评分显著低于L-木犀草素组($P<0.05$);H-木犀草素+LPS组大鼠鼻部症状评分显著高于H-木犀草素组($P<0.05$),见图1。

2.2 木犀草素对AR大鼠鼻黏膜组织损伤的影响

与对照组相比,AR组大鼠鼻黏膜上皮出现充血、



*:与对照组比较,P<0.05;#:与AR组比较,P<0.05;△:与L-木犀草素组比较,P<0.05;▲:与H-木犀草素组比较,P<0.05

图1 各组大鼠鼻部症状评分

水肿、坏死和嗜酸性粒细胞浸润;与AR组比较,L-木犀草素组、H-木犀草素组大鼠鼻黏膜上皮充血、水肿等情况有所缓解,且H-木犀草素组缓解效果较L-木犀草素组更好;与H-木犀草素组比较,H-木犀草素+LPS组大鼠鼻黏膜上皮充血、水肿、坏死等损伤情况加重,见图2。

2.3 木犀草素对AR大鼠炎症细胞数量的影响

与对照组相比,AR组大鼠嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、淋巴细胞数量均显著增加(P<0.05);L-木犀草素组、H-木犀草素组大鼠炎症细胞数量均显著少于AR组(P<0.05),且H-木犀草素组少于L-木犀草素组(P<0.05);H-木犀草素+LPS组大鼠炎症细胞数量显著多于H-木犀草素组(P<0.05),见表2。

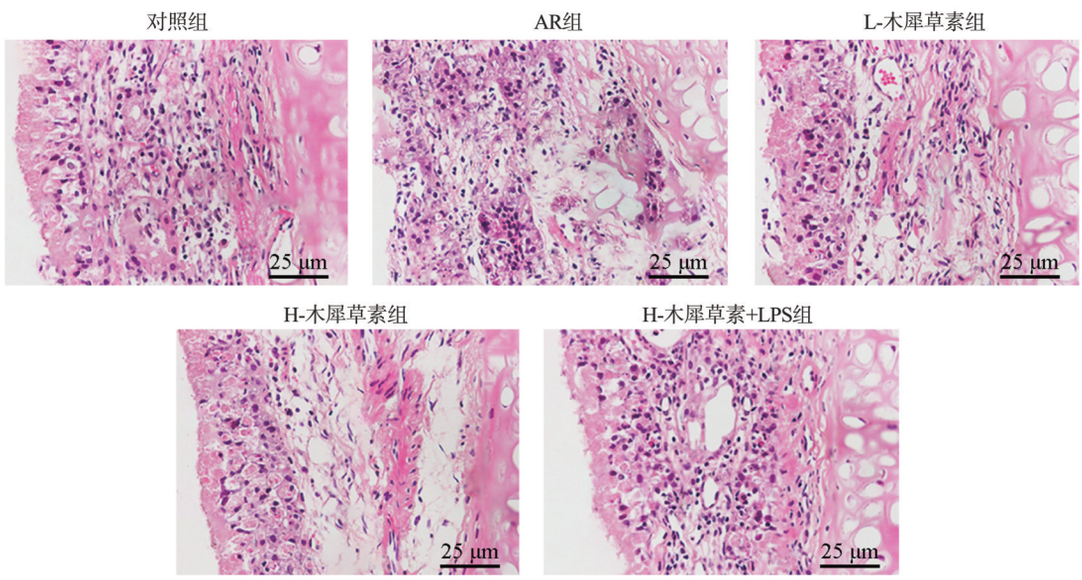


图2 HE染色观察大鼠鼻黏膜组织损伤情况

表2 各组大鼠炎症细胞数量($\bar{x}\pm s$,×10^5/mL)

组别	嗜酸性粒细胞	中性粒细胞	淋巴细胞
对照组	0.09±0.02	0.07±0.01	0.13±0.02
AR组	1.42±0.26*	0.85±0.09*	0.45±0.06*
L-木犀草素组	0.89±0.18#	0.42±0.06#	0.32±0.05#
H-木犀草素组	0.30±0.08△#	0.19±0.05△#	0.17±0.03△#
H-木犀草素+LPS组	0.82±0.12▲	0.37±0.06▲	0.29±0.04▲

*:与对照组比较,P<0.05;#:与AR组比较,P<0.05;△:与L-木犀草素组比较,P<0.05;▲:与H-木犀草素组比较,P<0.05

2.4 木犀草素对AR大鼠血清IgE、HIS及炎症因子水平的影响

与对照组相比,AR组大鼠血清中IgE、HIS、IL-4、IL-13水平均显著增加(P<0.05),IFN-γ水平降低(P<0.05);L-木犀草素组、H-木犀草素组大鼠血清中IgE、HIS、IL-4、IL-13水平均显著低于AR组(P<0.05),IFN-γ水平高于AR组(P<0.05),且H-木犀草素组上述指标变化幅度大于L-木犀草素组(P<0.05);H-木犀草素+LPS组大鼠血清IgE、HIS、IL-4、IL-13水平均显著高于H-木犀草素组(P<0.05),IFN-γ水平低于H-木犀草素组(P<0.05),见表3。

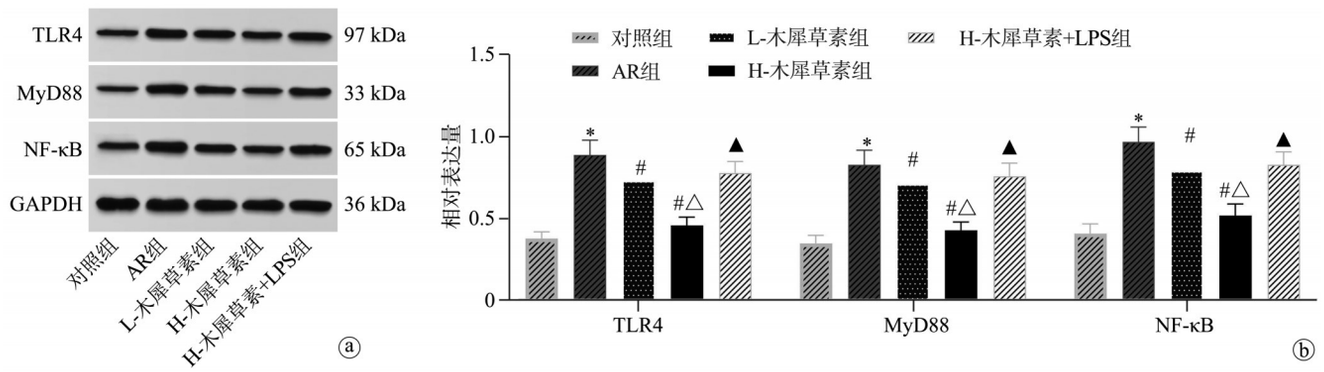
2.5 木犀草素对TLR4/MyD88/NF-κB通路相关蛋白表达的影响

与对照组相比,AR组大鼠鼻黏膜组织中TLR4、MyD88、NF-κB蛋白表达水平显著增加(P<0.05);L-木犀草素组、H-木犀草素组大鼠鼻黏膜组织中TLR4、MyD88、NF-κB蛋白表达水平显著低于AR组(P<0.05),且H-木犀草素组大鼠鼻黏膜组织中TLR4、MyD88、NF-κB蛋白表达水平低于L-木犀草素组(P<0.05);H-木犀草素+LPS组大鼠鼻黏膜组织中TLR4、MyD88、NF-κB蛋白表达水平高于H-木犀草素组(P<0.05),见图3。

表3 各组大鼠血清IgE、HIS及炎症因子水平($\bar{x}\pm s$)

组别	IgE(ng/mL)	HIS(pg/mL)	IL-4(pg/mL)	IL-13(pg/mL)	IFN-γ(ng/mL)
对照组	1.18±0.11	22.13±3.26	34.81±4.25	78.24±8.15	76.98±8.47
AR组	2.26±0.32*	48.52±6.38*	88.42±9.63*	141.23±17.44*	32.41±5.84*
L-木犀草素组	1.75±0.26#	34.33±4.97#	65.31±8.21#	108.72±10.68#	57.88±6.37#
H-木犀草素组	1.32±0.15△#	24.28±3.46△#	39.55±4.38△#	81.37±8.43△#	69.52±7.75△#
H-木犀草素+LPS组	1.67±0.20▲	31.85±4.29▲	58.74±7.18▲	102.36±11.36▲	48.20±5.63▲

*:与对照组比较,$P<0.05$;#:与AR组比较,$P<0.05$;△:与L-木犀草素组比较,$P<0.05$;▲:与H-木犀草素组比较,$P<0.05$



a:蛋白条带;b:蛋白表达的定量统计 *:与对照组比较,$P<0.05$;#:与AR组比较,$P<0.05$;△:与L-木犀草素组比较,$P<0.05$;▲:与H-木犀草素组比较,$P<0.05$

图3 TLR4/MyD88/NF-κB通路相关蛋白表达

3 讨论

AR是世界范围内日益严重的公共卫生、医学和经济问题,其发病率为10%~40%[13]。AR发病的核心诱因是特应性个体接触过敏原后产生异常高敏反应,常见致敏原涵盖尘螨、季节性花粉、霉菌、动物皮毛皮屑以及多种食物源性致敏成分等[14]。AR是一种上呼吸道疾病,主要表现为鼻黏膜黏液分泌过多、鼻黏膜组织水肿,同时伴随大量炎症细胞浸润[15]。据报道,Th1/Th2失衡也被认为在AR的病理生理学中具有关键作用,IL-4和IL-13是典型的Th2型细胞因子,可刺激B细胞的Th2分化和IgE产生,而IFN-γ被认为是呼吸道抗过敏因子和IL-4合成的生物拮抗剂[16]。本研究中,与对照组相比,AR组大鼠的鼻部症状评分更高,其中打喷嚏和挠鼻频率增加,鼻黏膜上皮出现充血、水肿、坏死,嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和淋巴细胞数量显著增加,IgE、HIS、IL-4、IL-13水平升高,IFN-γ水平降低。表明AR大鼠出现严重的炎症反应和鼻黏膜损伤,AR模型建立成功。

目前,治疗AR的方法主要包括药物疗法配合日常生活中避免接触过敏原,药物治疗包括抗HIS药、肥大细胞膜稳定剂、鼻用/口服糖皮质激素、减充血剂、白三烯受体拮抗剂和抗胆碱能药物[17]。但上述药物对AR的治疗集中在缓解症状方面,且必须定期服药,易引起不良反应。木犀草素属于黄酮类化合物的亚类,是最具生物活性的类黄酮之一,主要存在于金银花、黄芩和蒲公英等药用植物中,以及花生壳和玉米须等作物中,可以影响多种生物学功能,例如抗炎、抗氧化和免疫增强过程[18-19]。研究证实,木犀草素可以通过激活PI3K/AKT/mTOR信号通路显著抑制卵清蛋白诱导的哮喘小鼠的炎症反应和肺组织中的自噬水平[20]。本研究AR大鼠经不同剂量木犀草素干预后,其鼻腔灌洗液中炎症细胞的数量显著减少,炎症因子及IgE、HIS水平均降低,且高剂量木犀草素效果更好,提示木犀草素可以有效缓解大鼠AR症状,减轻鼻黏膜损伤。结合木犀草素的抗炎机制推测,高剂量木犀草素可能通过更强效地调控NF-κB、MAPK等炎症信号通路,抑制Th2细胞的分化与活化,减少IL-4的合成与分泌,因此能更显著地将炎症因子水平回调至接近正常状态。这一结果也与"剂量依赖性"的药效规律相符,即高剂量木犀草素对炎症因子的调控作用更强,能更有效地改善AR大鼠的免疫失衡状态。

TLR4是TLR家族中最早发现的模式识别受体,在免疫系统功能和炎症性疾病中起着重要作用,其是LPS的主要信号受体[21]。MyD88是响应TLR4与LPS相互作用的关键下游信号蛋白,在LPS刺激下,NF-κB被TLR4/MyD88信号通路激活,以刺激各种细胞类型的炎症反应[22]。有报道称,TLR4/MyD88/NF-κB信号通路在卵清蛋白诱导的哮喘大鼠中被激活,阻断该通路

可抑制哮喘小鼠的炎症反应和气道高反应性[23]。本研究发现,AR组大鼠TLR4、MyD88和NF-κB蛋白表达水平均升高,经木犀草素治疗后,TLR4、MyD88和NF-κB蛋白表达均受到抑制,且高剂量木犀草素的抑制效果优于低剂量;然而在木犀草素治疗AR的基础上再次给予LPS刺激发现,木犀草素对AR大鼠炎症反应及鼻黏膜损伤的缓解作用被抑制。提示木犀草素可能通过TLR4/MyD88/NF-κB信号通路阻断下游炎症级联反应的激活,进而缓解AR大鼠鼻黏膜损伤。

综上所述,木犀草素对AR大鼠鼻黏膜损伤有显著缓解作用,其可通过抑制TLR4/MyD88/NF-κB通路减少炎症因子产生及炎症细胞浸润。然而,本研究仍存在一些局限性,如木犀草素在体内的代谢途径和作用靶点尚未完全明确,其长期应用的安全性和有效性还需进一步研究。本研究采用腹腔注射方式实现木犀草素的全身给药,为后续研究提供了基础数据支撑。未来的研究可以进一步探索木犀草素与其他药物联合应用的效果及鼻内给药以提高局部浓度,开发基于木犀草素的新型药物剂型,为AR的临床治疗提供更多的选择和更好的治疗方案。

[参考文献]

[1] Siddiqui ZA, Walker A, Pirwani MM, et al. Allergic rhinitis: diagnosis and management[J]. Br J Hosp Med (Lond), 2022, 83(2): 1-9. doi: 10.12968/hmed.2021.0570.

[2] Bousquet J, Anto JM, Bachert C, et al. Allergic rhinitis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 95. doi: 10.1038/s41572-020-00227-0.

[3] Wise SK, Damask C, Roland LT, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: allergic rhinitis - 2023[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2023, 13(4): 293-859. doi: 10.1002/alr.23090.

[4] Zhu M, Sun Y, Su Y, et al. Luteolin: a promising multifunctional natural flavonoid for human diseases[J]. Phytother Res, 2024, 38(7): 3417-3443. doi: 10.1002/ptr.8217.

[5] Quan J, Xie D, Li Z, et al. Luteolin alleviates airway remodeling in asthma by inhibiting the epithelial-mesenchymal transition via β-catenin regulation[J]. Phytomedicine, 2024, 135: 156090. doi: 10.1016/j.phymed.2024.156090.

[6] Yang J, Zhang M, Luo Y, et al. Protopine ameliorates OVA-induced asthma through modulatingTLR4/MyD88/NF-κB pathway and NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis[J]. Phytomedicine, 2024, 126: 155410. doi: 10.1016/j.phymed.2024.155410.

[7] Yu C, Wang D, Yang Z, et al. Pharmacological effects of polyphenol phytochemicals on the intestinal inflammation via targeting TLR4/NF-κB signaling pathway[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(13): 6939. doi: 10.3390/ijms23136939.

[8] Huang L, Lin T, Shi M, et al. Liraglutide ameliorates inflammation and fibrosis by downregulating the TLR4/MyD88/NF-κB pathway in diabetic kidney disease[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2024, 327(4): R410-R422. doi: 10.1152/ajpregu.00083.2024.

[9] Li H, Zhang H, Zhao H. Apigenin attenuates inflammatory response in allergic rhinitis mice by inhibiting the TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathway[J]. Environ Toxicol, 2023, 38(2): 253-265. doi: 10.1002/tox.23699.

[10] 沈瑞明,马丽辉,郑颜萍. 木犀草素通过TLR/MyD88/NF-κB通路参与急性痛风性关节炎大鼠的抗炎作用[J]. 中南大学学报(医学版), 2020, 45(2): 115-122. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2020.190566.

[11] 邢丹丹,康文越,王志华,等. 右美托咪定通过抑制TLR4/NF-κB信号通路促进佐剂性膝骨关节炎大鼠成纤维细胞样滑膜细胞凋亡[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(8): 1479-1486. doi: 10.3969/j.issn.1000-4718.2021.08.018.

[12] 桑 飞,王 霞,郭 鑫,等. 雷公藤甲素通过TLR4/NF-κB通路对过敏性鼻炎模型大鼠的治疗作用及机制研究[J]. 吉林中医药, 2023, 43(2): 199-204. doi: 10.13463/j.cnki.jlzyy.2023.02.020.

[13] Zhang Y, Lan F, Zhang L. Advances and highlights in allergic rhinitis[J]. Allergy, 2021, 76(11): 3383-3389. doi: 10.1111/all.15044.

[14] 王静怡,金悠悠,金振宇. 桂枝加黄芪汤联合穴位敷贴治疗过敏性鼻炎患儿的疗效及对血清炎症因子、T淋巴细胞亚群水平的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2026, 43(2): 363-369. doi: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2026.02.012.

[15] Dai J, Xia K, Huai D, et al. Identification of diagnostic signature, molecular subtypes, and potential drugs in allergic rhinitis based on an inflammatory response gene set[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1348391. doi: 10.3389/fimmu.2024.1348391.

[16] Zhou L, Huang Y, Han Z, et al. Effects of rosmarinic acid on the inflammatory response in allergic rhinitis rat models after PM2.5 exposure[J]. J Clin Lab Anal, 2022, 36(4): e24316. doi: 10.1002/jcla.24316.

[17] Moradi S, Khazaei H, Tarlan M, et al. Natural products for the treatment of allergic rhinitis: focus on cellular signaling pathways and pharmacological targets[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1447097. doi: 10.3389/fphar.2024.1447097.

[18] Tesio AY, Robledo SN. Analytical determinations of luteolin[J]. Biofactors, 2021, 47(2): 141-164. doi: 10.1002/biof.1720.

[19] Hao X, Zu M, Ning J, et al. Antitumor effect of luteolin proven by patient-derived organoids of gastric cancer[J]. Phytother Res, 2023, 37(11): 5315-5327. doi: 10.1002/ptr.7963.

[20] Qiao XR, Feng T, Zhang D, et al. Luteolin alleviated neutrophilic asthma by inhibiting IL-36γ secretion-mediated MAPK pathways[J]. Pharm Biol, 2023, 61(1): 165-176. doi: 10.1080/13880209.2022.2160770.

[21] Zhang Y, Liang X, Bao X, et al. Toll-like receptor 4 (TLR4) inhibitors: current research and prospective[J]. Eur J Med Chem, 2022, 235: 114291. doi: 10.1016/j.ejmech.2022.114291.

[22] Shi P, Zhu W, Fu J, et al. Avicularin alleviates acute liver failure by regulation of the TLR4/MyD88/NF-κB and Nrf2/HO-1/GPX4 pathways to reduce inflammation and ferroptosis[J]. J Cell Mol Med, 2023, 27(21): 3326-3338. doi: 10.1111/jcmm.17905.

[23] Shang L, Wang L, Shi X, et al. HMGB1 was negatively regulated by HSF1 and mediated the TLR4/MyD88/NF-κB signal pathway in asthma[J]. Life Sci, 2020, 241: 117120. doi: 10.1016/j.lfs.2019.117120.

(编辑:刘 艺)