中图分类号：R965；R286　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931（2024）20－0038－08
doi:10.3969 / j.issn.1006－4931.2024.20.009

麻黄汤对模型大鼠鼻黏膜免疫屏障功能的影响*

朱紫陌[1]，崔白梅[1]，杨居崩[2]，赵显芳[1]，李秀芳[1△]

（1. 云南中医药大学中药学院，云南 昆明　650500；2. 云南省红河哈尼族彝族自治州个旧市中西医结合医院，云南 红河　661000）

摘要：目的　探讨麻黄汤对模型大鼠鼻黏膜屏障功能的影响及作用机制。**方法**　以冷－热循环刺激复制鼻黏膜免疫功能低下大鼠模型，并予麻黄汤灌胃，取鼻黏膜进行转录组学测序，并用 qPCR 和 Western blot 法验证结果。**结果**　给予模型大鼠麻黄汤后，可影响 β－干扰素水平及细胞外基质、细胞因子应答等进程，并通过影响肿瘤坏死因子信号通路、JAK－STAT 信号通路等发挥作用。麻黄汤通过激活 IL－22 / STAT3 通路上调 *LCN2*、*S100A8*、*MUC5b*、*MMP13*、*CXCL10*、*CCL20*、*IL17RA* 差异基因的表达及 IL－22、STAT3、p－STAT3、p－STAT1 的蛋白表达，并降低 TRAF6 的 mRNA 表达。**结论**　麻黄汤可通过 IL－22 / STAT3 信号通路提高模型大鼠鼻腔局部免疫屏障功能。

关键词：麻黄汤；大鼠；鼻黏膜；白细胞介素 22；信号转导和转录激活因子 3；免疫屏障；转录组学

Effect of Mahuang Decoction on the Immune Barrier Function of Nasal Mucosa in Model Rats

ZHU Zimo[1], *CUI Baimei*[1], *YANG Jubeng*[2], *ZHAO Xianfang*[1], *LI Xiufang*[1]

(1. School of Traditional Chinese Materia Medica, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming, Yunnan, China　650500; 2. Gejiu Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Honghe, Yunnan, China　661000)

Abstract: Objective　To investigate the effect of Mahuang Decoction on the nasal mucosal barrier function in model rats and relevant mechanism. **Methods**　Rat models of nasal mucosal immune dysfunction were constructed by cold－hot cycle stimulation and were given Mahuang Decoction by gavage. The nasal mucosa was taken for transcriptome sequencing, and the qPCR and Western blot were used for verification test. **Results**　Mahuang Decoction could affect the β－interferon level, extracellular matrix, response to cytokines and other processes in model rats, and it also played a role by affecting the tumor necrosis factor signaling pathway, JAK－STAT signaling pathway, etc. Mahuang Decoction upregulated the expression of differential genes including *LCN2*,

*基金项目：国家自然科学基金[81860724]；云南省科技厅科技计划项目[202001AZ070001－001；202305AC160043]。
第一作者：朱紫陌，女，在读硕士研究生，研究方向为中药药理与应用，（电子信箱）1650989131@qq.com。
△通信作者：李秀芳，女，教授，研究方向为中药药理与应用，（电子信箱）sofinelxf@163.com。

[9] 冷冰晶. 人源乳腺癌小鼠异种移植模型建立的研究[D]. 苏州：苏州大学，2018.
[10] SUN AQ, JU XL. Inhibitory effects of salidroside on MCF－7 breast cancer cells *in vivo*[J]. Int Med Res, 2020, 48(11): 300060520968353.
[11] HANIFEH M, ATAEI F. XIAP as a multifaceted molecule in Cellular Signaling[J]. Apoptosis, 2022, 27(7－8): 441－453.
[12] DANQUAH M. Embelin and Its Derivatives: Design, Synthesis, and Potential Delivery Systems for Cancer Therapys [J]. Pharmaceuticals, 2022, 15(9): 1131.
[13] JAGTAP RR, GARUD A, PURANIK SS, et al. Biofabrication of Silver Nanoparticles (AgNPs) Using Embelin for Effective Therapeutic Management of Lung Cancer [J]. Front Nutr, 2022, 9: 960674.
[14] BASHAN NJ, BASAVARAJAIAH SM, BASKARAN S, et al. A comprehensive insight on the biological potential of embelin and its derivatives[J]. Natural Product Research, 2022, 36(12): 3054－3068.
[15] MAANVIZHI S, RADHAKRISHNAN N, KRISHNAN C, et al. Pharmacological evaluation of embelin－chitosan nanoparticles as an antidiabetic agent[J]. Indian J Pharmacol, 2022, 54(2): 126－130.
[16] KUMARASWAMY HM, KRISHNA V, SHARATH R, et al. Potential role of embelin in the prevention of Freund's adjuvant induced inflammation and ROS[J]. 3 Biotech, 2022, 12(1): 10.
[17] 曾宪彪，莫杰明，韦宝伟，等. 弱碱性蒽贝素氨水溶液小鼠尾静脉注射急性毒性实验研究[J]. 中国药物警戒，2015，12(1)：5－7.
[18] 李宗祥，孙　平. 蒽贝素联合阿霉素对乳腺癌细胞 MCF－7 增殖和荷瘤裸鼠肿瘤生长的影响[J]. 中国生化药物杂志，2014，34(4)：5－7.
[19] SILKE J, VINCE J. IAPs and cell death[J]. Current Topics in Microbiology and Immunology, 2017, 403: 95－117.
[20] LI RY, ZHEN ZY, LI ZM, et al. Cisplatin－induced pyroptosis is mediated via the CAPN1 / CAPN2－BAK / BAX－caspase－9－caspase－3－GSDME axis in esophageal cancer [J]. ChemBiol Interact, 2022, 361: 109967.

（收稿日期：2023－09－21；修回日期：2024－06－19）

S100A8, *MUC5b*, *MMP13*, *CXCL10*, *CCL20*, *IL17RA* and the protein expression of IL - 22, STAT3, p - STAT3 and p - STAT1, and decreased the mRNA expression of TRAF6 by activating the IL - 22 / STAT3 pathway. **Conclusion** Mahuang Decoction can improve the local immune barrier function in the nasal cavity of model rats through the IL - 22 / STAT3 signaling pathway.

Key words: Mahuang Decoction; rat; nasal mucosa; interleukin - 22; signal transducer and activator of transcription 3; immune barrier; transcriptomics

上呼吸道感染[1-2]临床症状多为咳嗽、咳痰、发热、流鼻涕、鼻塞等，与中医表证相似。现代中医常用解表方治疗，如麻黄汤，辛温发汗效果较强，主治外感风寒表实证。现代研究表明，麻黄汤具有发汗、解热镇痛、抗炎、扩血管等药理作用。课题组前期研究发现，麻黄汤可改善鼻黏膜免疫屏障功能低下模型大鼠的鼻黏膜免疫屏障功能[3-4]，本研究中拟采用转录组学方法进一步探讨其机制。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

仪器：dyy - 6c 型双稳定时电泳仪（北京君意东方电泳设备有限公司）；ABI7300 型荧光定量 PCR 仪（美国 Applied Biosystems 公司）；MG96 + 型 PCR 仪（杭州朗基科学仪器有限公司）；UVP 凝胶成像分析系统（美国 Spectrum 公司）；TS - 8 型转移脱色摇床（海门市其林贝尔仪器制造有限公司）；InfiniteM200 PRO 型酶标仪（瑞士 Tecan 公司）；cf16RX 型低温高速离心机（日本 Hitachi Koki 公司）。

试药：蛋白酶磷酸酶抑制剂混合物（上海碧云天生物技术股份有限公司，批号为 P1045）；羊 IgA 一抗（美国 Novus Biologicals 公司，货号为 NB7501）；2X Taq Plus Master（南京诺唯赞生物科技有限公司，批号为 P211 - 02）；超敏 ECL 化学发光检测试剂盒（批号为 20030174）；β 肌动蛋白（Beta Actin）鼠单抗（批号为 10021787）、兔抗山羊 2 抗（H + L，批号为 20000332）、山羊抗鼠二抗（H + L，批号为 20000374）、信号转导和转录激活因子 3（STAT3）鼠单抗（批号为 10003218）；非受体型酪氨酸蛋白激酶 1（JAK1）鼠单抗（批号为 10004856）、酪氨酸蛋白激酶 2（TYK2）兔多抗（批号为 00100271）、白细胞介素 22 受体 A1（IL - 22RA1）兔多抗（批号为 13462 - 1 - AP）、信号转导和转录激活因子 3（STAT3）鼠单抗（批号为 10005400），均购自美国 Proteintech 公司；p - STAT3 兔单抗（美国 CST 公司，批号为 D3A7）；白细胞介素 17A（IL - 17A）兔多抗（批号为 338B9A33）、白细胞介素 22（IL - 22）兔多抗（批号为 338B9A21），均购自美国 Invitrogen 公司；白细胞介素 10（IL - 10）兔多抗（英国 Abcam 公司，批号为 GR3414152 - 1）；p - STAT1 兔多抗（批号为 GR305464 - 23）、脂质运载蛋白 2（LCN2）兔单抗（批号为 ab216462）、TNF 受体相关因子 6（TRAF6）兔单抗（批号为 ab33915），均购自英国 Abcam 公司；水为蒸馏水。饮片麻黄（批号为 C190909）、桂枝（批号为 C180701）、杏仁（批号为 C180701）、炙甘草（批号为 C180602），均购自云南慈惠药业有限公司。

动物：SPF 级雄性 SD 大鼠，8 周龄，体质量 180 ~ 200 g，购于成都达硕实验动物有限公司［实验动物生产许可证号为 SCXK（川）2020 - 030］，动物合格证编号 430727210103137841，饲养于云南中医药大学动物实验室［实验动物使用许可证号为 SYXK（滇）K2022 - 0004］。昼夜循环照明，相对湿度 50% ~ 60%，温度 22 ~ 25 ℃，自由饮水，饮食。本研究符合实验动物伦理原则（动物伦理审查编号 R - 062021052）。

1.2 方法

麻黄汤制备[5]：取麻黄 9 g、桂枝 6 g、杏仁 9 g、炙甘草 3 g，加入全方质量 10 倍水浸泡 30 min，先煎麻黄 20 min，再加入其余药材共煎 30 min，滤过后药材水煎液在 55 ℃旋蒸浓缩药液至所需浓度。

建模、分组及给药：将 SD 大鼠随机分为阴性对照组（NC 组，10 只）、模型组（M 组，12 只）和麻黄汤组（MHD 组，12 只），将大鼠置 - 15 ℃环境中 1 h，再转入 25 ℃环境中 30 min，循环 4 次，进行第 1 次冷 - 热循环刺激，建模成功后及时给予水和食物。建模后 6 h，NC 组和 M 组大鼠灌胃蒸馏水，MHD 组大鼠灌胃给予麻黄汤（2.43 g 生药 / kg），每天 1 次，连续 7 d，在首次给药第 9 天时进行第 2 次冷 - 热循环刺激，第 2 次刺激后 6 h、22 h 时各组灌胃相应药物或水[3-4,6]。

转录组学测序：取鼻黏膜组织，适量提取 RNA，检测 RNA 浓度和质量。以高通量 Illumina 测序技术获得差异基因表达谱，筛选条件为 $P < 0.05$ 及 $|\log_2 FC| \geq 1.5$，得差异表达基因。

转录组数据分析：将差异基因进行多基因集的基因本体论（GO）功能富集分析和京都基因与基因组百科全书（KEGG）通路富集分析，以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。展示基因集的交集，将结果按照 P - value 值由小到大排列，GO 富集分析选取排名前 20 的结果，KEGG 富集分析选取排名前 15 的结果。采用 String 网站对差异基因进行蛋白间相互作用（PPI）分析，并在 Cytoscape 3.9.2 软件进行可视化分析，得到 PPI 图。并将各组调控的差异基因取交集得到共同调控的差异基因。筛选

Degree值大于其中位数的差异基因，得到核心差异基因；使用RSEM软件对转录本的表达水平进行定量分析，并绘制核心差异基因表达量图。

通路相关基因表达：对KEGG信号通路和核心差异基因进行联合分析，并绘制相关基因表达量图。

mRNA表达：采用qPCR法。取鼻黏膜组织适量，提取总RNA。以超微量分光光度计检测RNA浓度及纯度，RNA样本逆转录合成cDNA。检测大鼠基因β－actin、*LCN2*、*S100A8*、*MUC5b*、*MMP13*、*CCL20*、*CXCL10*、*TRAF6*和*IL17RA*的mRNA。反应条件95 ℃变性30 s，55 ℃退火30 s，72 ℃延伸1 min，35个循环（TRAF6退火温度为58 ℃）。熔链程序检测qPCR产物特异性。引物序列信息见表1。

表1 引物序列信息

Tab. 1 Information of primer sequences

基因名称	引物名称	引物序列(5′→3′)	长度(bp)
β－actin	β－actin－F	GCTGTGCTATGTTGCCCTAGAC	118
	β－actin－R	CCGCTCATTGCCGATAGTGATG	
LCN2	LCN2－F	GGCAGGTGGTTCGTTGTC	235
	LCN2－R	CGTAGCTCTGTATCTGAGGGTA	
S100A8	S100A8－F	GAGTGCCCTCAGTTTGTG	145
	S100A8－R	CCTTGTGGCTGTCTTTAT	
MUC5b,*MG1*	MG1－F	CTCCCACTACCTGACATTCG	290
	MG1－R	CGGTCACGCCATTCTTAC	
MMP13	MMP13－F	CCCCTTCCCTATGGTGAT	173
	MMP13－R	AAGCCAAAGAAAGACTGC	
CCL20	CCL20－F	CGTGTATCATCATGCGAGAA	162
	CCL20－R	CTTAGGCTGAGGAGGTGC	
CXCL10,*IP10*	IP10－F	ATCATTCCTGCAAGTCTATCC	134
	IP10－R	GACCTTCTTTGGCTCACC	
TRAF6	TRAF6－F	CAGGGATATGATGTGGAGT	237
	TRAF6－R	TACCGTCAGGGAAAGAAT	
IL17RA,*CD217*	CD217－F	CAGCCATGAACATGATTCTAC	277
	CD217－R	CTAACCACAGCCTCCTTGA	

蛋白表达：称取鼻黏膜组织适量，裂解，以BCA法测定蛋白含量。经聚丙烯酰胺凝胶电泳，采用半干转膜法转膜，用脱脂牛奶封闭2 h。加入IL－22、IL－17A、IL－22RA1、TYK2、JAK1、STAT1、p－STAT1、STAT3、p－STAT3、LCN2、TRAF6、IL－10和β－actin一抗孵育过夜。加入相应的稀释后二抗，化学发光法显色。使用Image J软件进行图像分析。

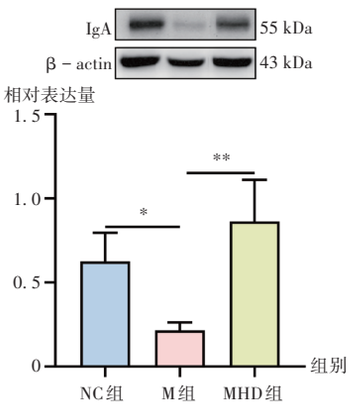
1.3 统计学处理

数据采用SPSS 26.0统计学软件分析。组间数据比较采用单因素方差分析法（ANOVA），方差齐时以LSD法检验，方差不齐时以Tamhane′s法检验。$P < 0.05$为差异有统计学意义。以GraphPad Prism 9软件作图。

2 结果

2.1 模型大鼠鼻黏膜组织IgA蛋白表达

与NC组比较，M组大鼠鼻黏膜组织中IgA蛋白表达显著降低；与M组比较，MHD组大鼠鼻黏膜IgA蛋白表达显著升高。详见图1。



注：$^{*}P < 0.05$，$^{**}P < 0.01$。图4至图7同。

图1 鼻黏膜IgA蛋白表达水平

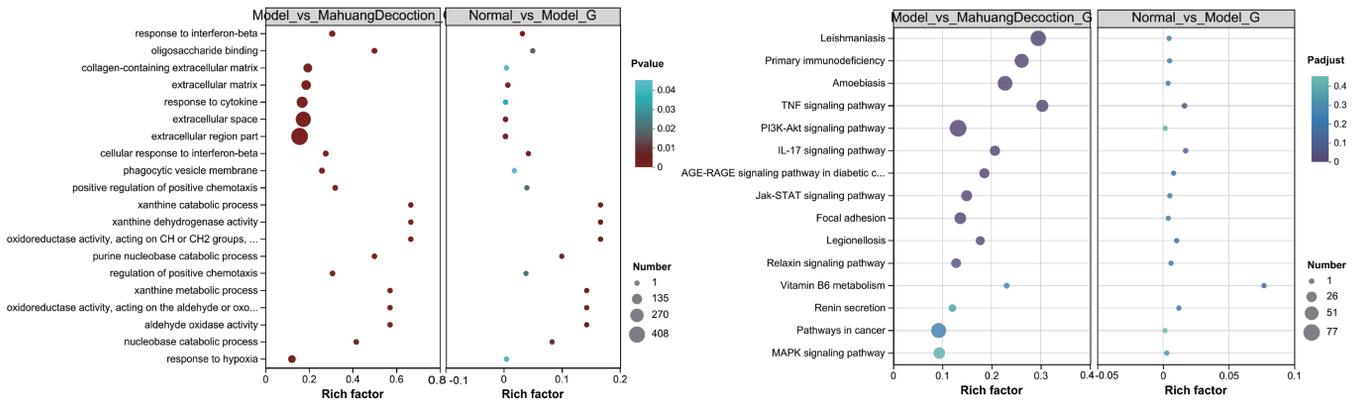
Note: $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$ (for Fig. 1 and Fig. 4 – 7).

Fig. 1 Expression of IgA protein in nasal mucosa

2.2 转录组结果

GO和KEGG富集分析：差异基因多基因集GO功能富集分析和KEGG通路富集分析结果显示，采用冷－热循环刺激并在此基础上给予麻黄汤后，可作用于对β干扰素的影响、细胞外基质、细胞因子应答、黄嘌呤分解代谢过程等进程（见图2 A），并通过影响肿瘤坏死因子信号通路、PI3K－AKT信号通路、JAK－STAT信号通路、MAPK信号通路等信号通路发挥作用（见图2 B）。

PPI图及核心差异基因的mRNA表达量分析：将转录组结果进行表达量差异统计（见图3 A），发现M组大鼠鼻黏膜组织中723个差异基因的mRNA表达水平发生改变，其中475个表达升高，248个降低；与M组比较，MHD组mRNA表达水平发生变化的差异基因有4 110个，2 076个升高，2 034个降低，MHD差异基因较多，因此选择P值较小的前2 000个进行蛋白间的相互作用分析。结果显示，冷－热循环刺激影响C型蛋白酪氨酸磷酸酶受体（PTPRC）、CD_4^+T淋巴细胞（CD4）、整合素αM（ITGAM）、T细胞表面糖蛋白$CD_{8\alpha}$链（CD8a）、选择素L（SELLs）等基因的表达（见图3 B）。给予麻黄汤后，主要调节CD4、PTPRC、ACTB（β肌动蛋白）、ITGAM、纤连蛋白1（FN1）、白细胞介素1β（IL－1β），见图3 C。冷－热循环刺激及麻黄汤可共同影响493个差异基因，核心差异基因（见图3 D）主要为CD4、PTPRC、ITGAM、整合素亚基β_2（ITGB2）、CD8a、细胞间黏附分子1（ICAM－1）、趋化因子10（CXCL10）、趋化因子配体5（CCL5）、整合素αX（ITGAX）。通过使用RSEM软件对转录本的表达

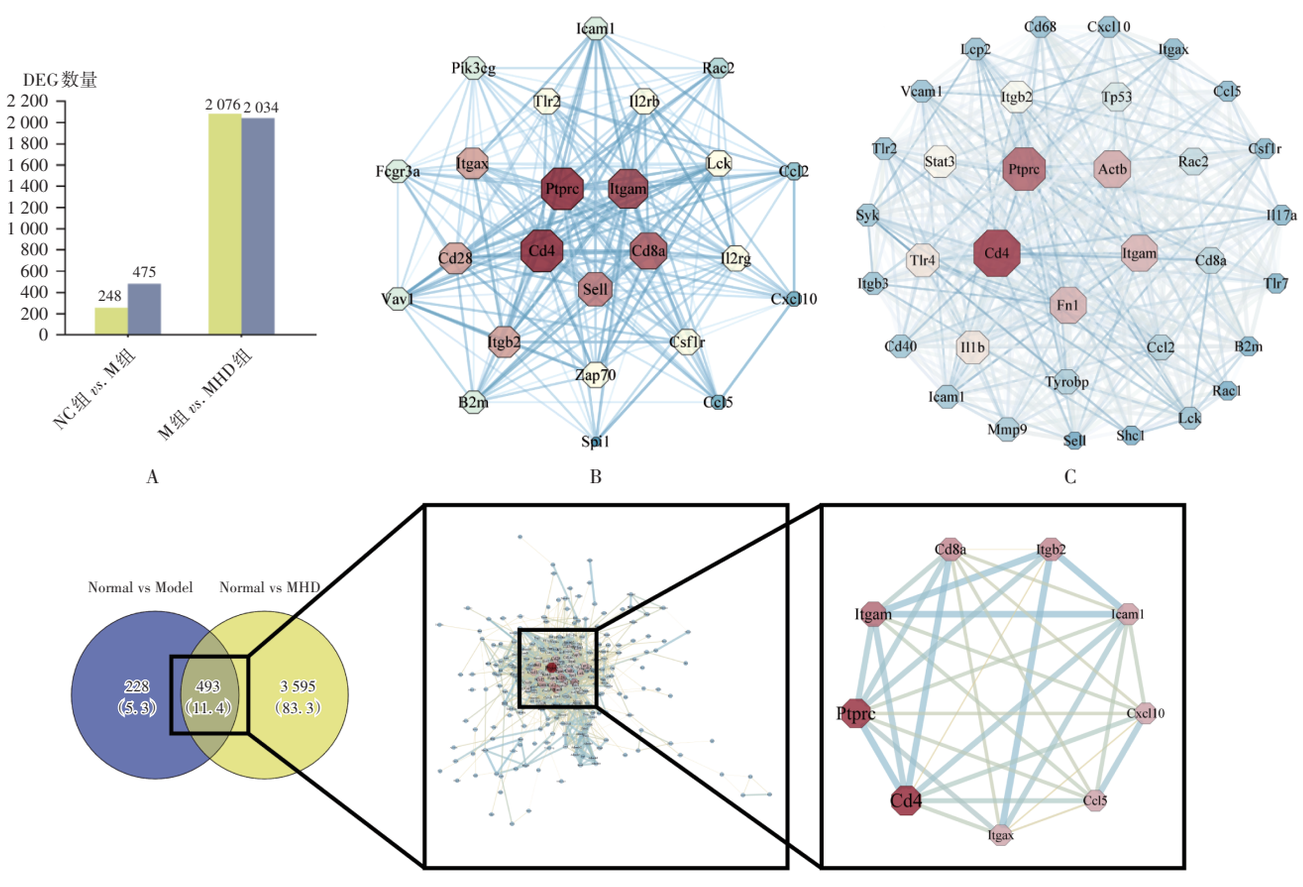


A. GO 富集　B. KEGG 通路富集

图 2　多基因集富集分析

A. GO enrichment analysis　B. KEGG pathway enrichment analysis

Fig. 2　Multi - gene set enrichment analysis



A. 差异基因数量统计　B. M 组与 NC 组组间差异基因　C. MHD 组与 M 组组间差异基因　D. M 组和 MHD 组共同差异基因

图 3　PPI 图

A. Number of differential genes　B. Differential genes between the groups M and NC　C. Differential genes between the groups MHD and M　D. Common differential genes between the groups M and MHD

Fig. 3　PPI diagram

水平进行定量分析发现，冷 - 热循环刺激可降低核心差异基因的 mRNA 表达水平，麻黄汤可明显改善这种情况（见图 4）。

通路相关基因的 mRNA 表达分析：KEGG 通路富集和 PPI 联合分析显示，麻黄汤可通过 JAK - STAT 信号通路发挥作用。进一步发现麻黄汤可促进 IL - 6、IL - 17A、IL - 17F、IL17RA、IL - 10RA、IL - 10RB 等白细胞介素家族成员的 mRNA 表达（见图 5 A）；并促进 CD4、

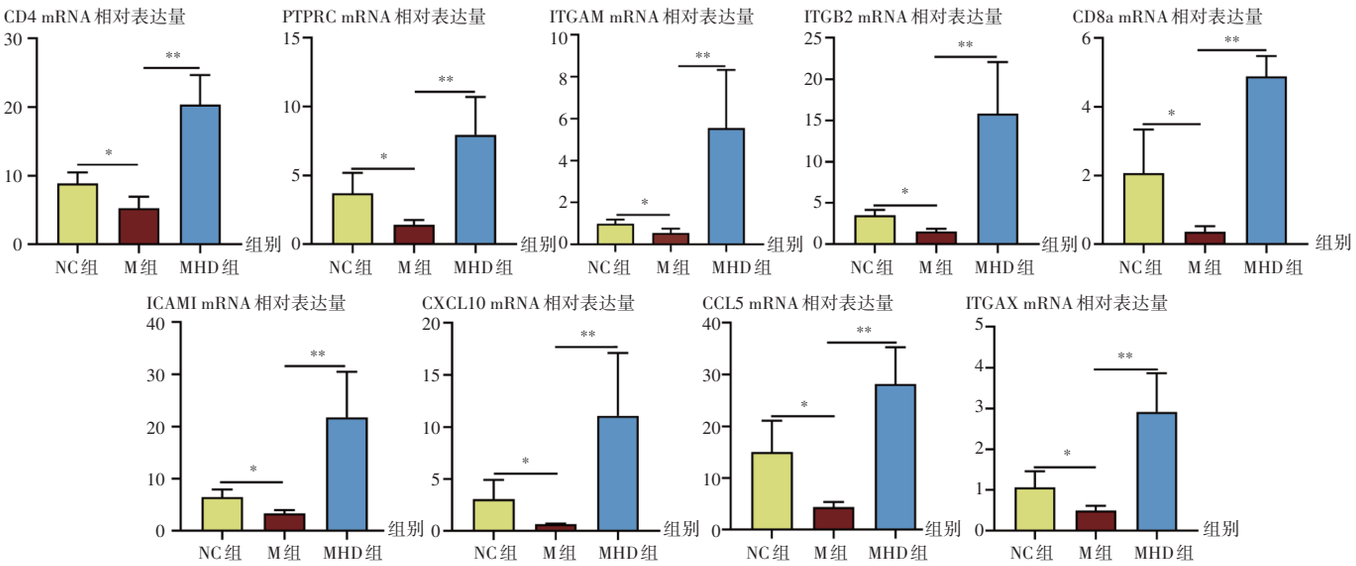


图4　核心差异基因mRNA表达情况

Fig. 4　mRNA expression of core differential genes

TGF－β_1、STAT3的mRNA表达。与M组比较，MHD组IL－22RA1、TRAF6、STAT1、JAK1的mRNA表达水平有升高趋势；TYK2、IL－10的mRNA表达水平变化不显著（见图5 B）；LCN2、S100A8、MUC5b、MMP13、CXCL10、CCL20的mRNA表达水平也显著升高（见图5 C）。

qPCR验证：采用qPCR对相应基因mRNA表达进行验证，结果发现冷－热循环刺激可升高大鼠鼻黏膜组织中MUC5b的mRNA表达，麻黄汤可进一步升高MUC5b的表达量；与NC组比较，M组CCL20、CXCL10、MMP13 mRNA表达水平有降低趋势，而LCN2、S100A8、IL－17RA、TRAF6无明显变化；与M组比较，MHD组CCL20、CXCL10、MMP－13、LCN2、IL－17RA、S100A8的mRNA表达水平升高，TRAF6表达水平降低（见图6）。

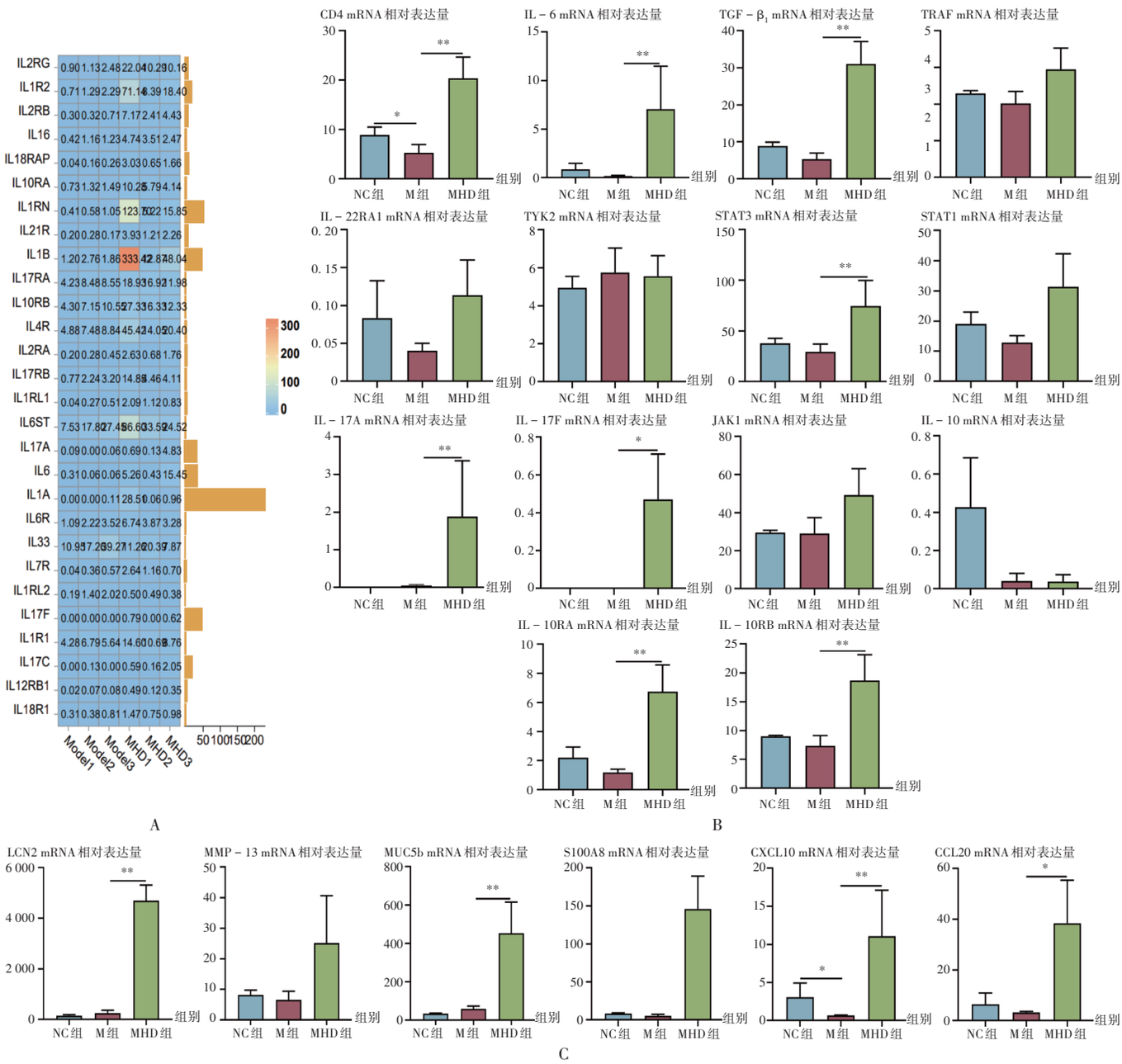
Western blot验证：与NC组比较，M组大鼠鼻黏膜组织中IL－22、STAT3、p－STAT3、p－STAT1的蛋白表达水平显著降低；与M组比较，MHD组上述蛋白表达显著升高，而IL－17A、IL－22RA1、TYK2、JAK1、STAT1、IL－10、LCN2、TRAF6各组间无显著变化（见图7）。

3　讨论

在呼吸道感染的发生发展过程中，作为机体先天免疫防御机制重要组成部分的上呼吸道黏膜发挥着至关重要的屏障作用。上呼吸道黏膜屏障由纤毛和上皮细胞组成，上皮细胞内壁分泌黏液，在病毒感染细胞之前捕获病毒提供第一道屏障，同时分泌IgA，保护底层上皮免受病原体入侵，还可调节驻留在黏膜组织中或被黏膜组织吸引的免疫细胞[7－10]。有研究显示，上呼吸道黏膜免疫屏障易受环境因素的影响，如吸入低温和低湿度的空气可能会促进病毒的复制、黏蛋白含量增加、抑制先天免疫反应，导致宿主气道黏膜表面抗病毒防御屏障受损；干燥的空气会减慢上皮细胞层纤毛中黏液的流动及气道上皮细胞的分离和纤毛的丢失[9,11－12]。冷－热循环刺激可导致鼻黏膜中IgA、BAFF、APRIL、TGF－β_1和pIgR蛋白表达降低、sIgA水平降低，鼻黏膜免疫屏障功能下降[3－4]，进而使上呼吸道感染的易感性提高。

麻黄汤源于《伤寒论》，是中医治疗风寒表证的代表方。本研究中通过转录组学分析发现，IL－22/STAT3是麻黄汤调控显著差异表达基因发挥提高鼻黏膜免疫屏障功能的核心信号通路。IL－6、IL－17A、IL－17F、IL－22RA1、TGF－β、STAT3、JAK1、STAT1是富集于IL－22/STAT3的基因。在响应感染时，细胞活化阶段存在促炎信号，IL－6（或IL－21）与TGF－β会刺激CD_4^+T淋巴细胞分化为Th17细胞，在此过程中IL－6激活下游的STAT3参与Th17细胞的早期分化并维持其通过TCR响应抗原的能力[13]。Th17细胞是自身免疫性疾病的主要参与者[9]，Th17细胞构成活化的CD_4^+T细胞的一个子集，在上皮稳态和宿主防御各种细胞外病原体中执行重要功能，其特征在于产生可调节宿主免疫的细胞因子IL－17A，IL－17F和IL－22[14－15]。麻黄汤可上调IL－6、IL－17A、IL－17F、IL－22RA1、TGF－β、STAT3的mRNA表达。

IL－22是IL－10细胞因子家族的成员，其受体IL－22R由IL－22RA和IL－10RB两条链组成[16]。IL－22可直接促进组织上皮细胞的再生和修复，在屏障表面提供针对病原体的保护性反应[17]。IL－22与IL－22R结合后，主要通过p－STAT3或JAK（主要为JAK1）－



A. 白细胞介素家族显著差异基因水平　B. IL－22－STAT3通路相关基因　C. 鼻黏膜免疫屏障相关因子

图5　IL－22－STAT3通路相关基因的mRNA表达情况

A. Significant differential genes in the interleukin family　B. IL－22－STAT3 pathway－related genes　C. Immune barrier－related factors in nasal mucosa

Fig. 5　mRNA expression of IL－22－STAT3 pathway－related genes

STAT通路进行信号传导，调节许多与组织保护、存活、分化和重塑有关的基因的表达[18]。IL－22下游的信号通路尚未完全阐明，由于STAT3级联反应诱导几种激酶磷酸化，因此在一些研究中被认为是IL－22诱导效应的介质[19]，TRAF6为STAT3的交互器，可与STAT3结合来负调节JAK－STAT信号通路的激活，并呈剂量依赖性方式负调节STAT3活性[20]。IL－22RA1、IL－10RB、IL－10RA、STAT3的mRNA表达及IL－22、STAT3、p－STAT3、p－STAT1的蛋白表达水平在模型对照组下调，提示冷－热循环刺激可抑制IL－22/STAT3信号通路及其下游因子的表达；经麻黄汤干预后IL－22RA1、IL－10RB、IL－10RA、STAT3的mRNA表达上调，TRAF6的mRNA表达下调，IL－22、STAT3、p－STAT3的蛋白表达上调，提示麻黄汤可激活IL－22/STAT3信号通路。

IL－22/STAT3通路已被证明可诱导上皮细胞和潘氏细胞产生和分泌各种抗菌肽，如抗菌肽β－防御素3（BD3）、S100A8、S100A9、LCN2等，这些抗菌肽可靶向

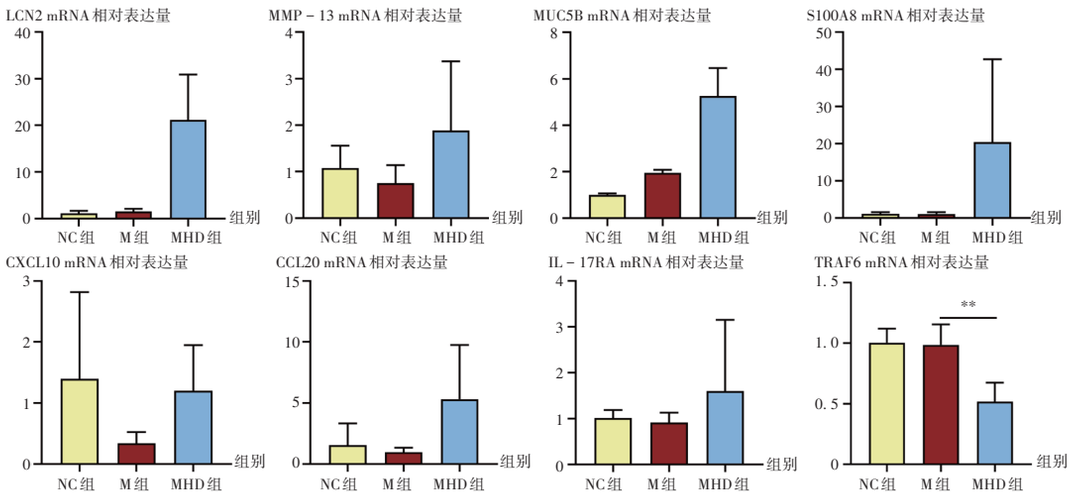


图6 大鼠鼻黏膜组织相关基因表达

Fig. 6 Expression of nasal mucosal tissue－related genes in rats

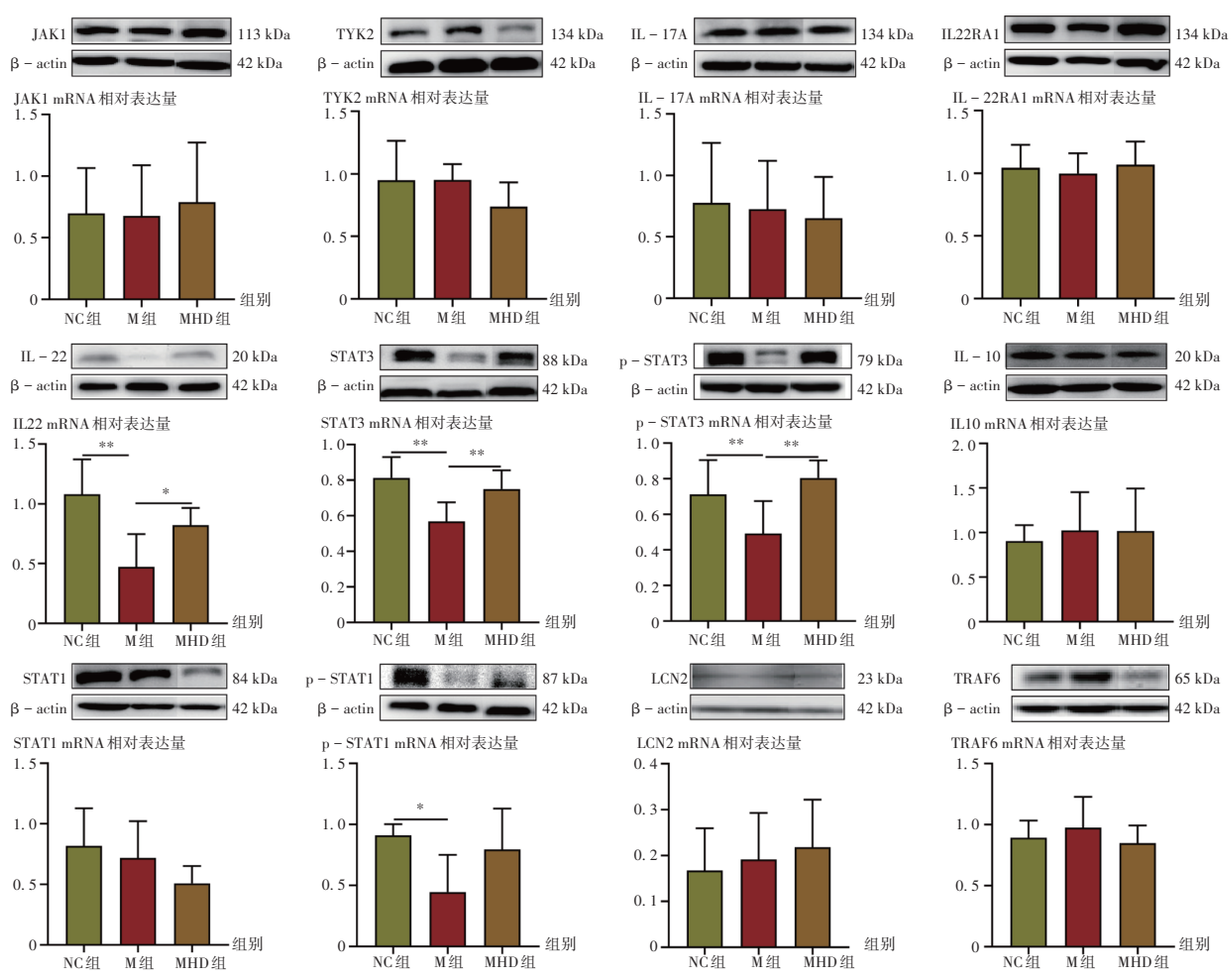


图7 大鼠鼻黏膜组织相关蛋白表达

Fig. 7 Expression of nasal mucosal tissue－related proteins in rats

细菌细胞壁的完整性并杀死或隔离粘蛋白层中的入侵微生物[21－24]，还可促进杯状细胞恢复并促进杯状细胞产生黏液相关蛋白(Muc)，高度糖基化的粘蛋白家族可形成静态的外部屏障，将各种管腔微生物与上皮细胞的直接相互作用隔离，这些因子的分泌对于早期防御有重要意义[25]。另外，该通路通过增加细胞外基质(ECM)降解 MMP－1、MMP－3、MMP－13 等的表达来促进上皮细胞的迁移能力，进一步促进上皮修复[26]。该通路还影响上皮细胞中特定趋化因子的产生，驱使中性粒细胞吸引趋化因子，这些趋化因子有助于募集和

激活各种白细胞来控制入侵的病原体，从而防止上皮的进一步损伤，帮助维持上皮细胞的完整性，IL－17A、TNF－α和IL－1β等炎性因子可以放大这种作用[27]。麻黄汤基于IL－22/STAT3通路调控*LCN2*、*S100A8*、*MUC5b*、*MMP13*、*CXCL10*、*CCL20*和*IL17RA*差异基因，提高了鼻腔局部黏膜免疫屏障功能。提示麻黄汤降低上呼吸道感染易感性的重要临床意义。由于本实验仅对麻黄汤干预后，鼻黏膜免疫屏障功能低下模型大鼠IL－22/STAT3信号通路的差异表达基因进行了筛选，还无法说明麻黄汤如何影响差异基因与信号通路之间的相互作用进而发挥疗效，有待后续研究中证明。

参考文献

[1] WANG Y, ECCLES R, BELL J, et al. Management of acute upper respiratory tract infection: the role of early intervention[J]. Expert Rev Respir Med, 2021, 15(12): 1517－1523.
[2] LACOMA A, MATEO L, BLANCO I, et al. Impact of Host Genetics and Biological Response Modifiers on Respiratory Tract Infections[J]. Front Immunol, 2019, 10: 1013.
[3] 杨居崩，赵显芳，聂发龙，等. 反复冷－热刺激对大鼠鼻黏膜免疫屏障功能的影响及中医解表方的作用研究[J]. 中国实验动物学报，2021，29(6)：715－723.
[4] 李 爽，杨居崩，廖 陈，等. 解表方对寒冷刺激致大鼠鼻黏膜免疫屏障功能低下模型的作用[J]. 中成药，2022，44(1)：227－230.
[5] 李 冀，左铮云. 方剂学[M]. 北京：中国中医药出版社，2021：22.
[6] XIAO MM, PAN CS, LIU YY, et al. Post－treatment with Ma－Huang－Tang ameliorates cold－warm－cycles induced rat lung injury[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 312.
[7] HELLINGS PW, Steelant B. Epithelial barriers in allergy and asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2020, 145(6): 1499－1509.
[8] HAKANSSON AP, ORIHUELA CJ, BOGAERT D. Bacterial－Host Interactions: Physiology and Pathophysiology of Respiratory Infection[J]. Physiol Rev, 2018, 98(2): 781－811.
[9] NEUMANN G, KAWAOKA Y. Seasonality of influenza and other respiratory viruses[J]. EMBO Mol Med, 2022, 14(4): e15352.
[10] CARLIER FM, SIBILLE Y, PILETTE C. The epithelial barrier and immunoglobulin A system in allergy[J]. Clin Exp Allergy, 2016, 46(11): 1372－1388.
[11] ROMERO SK, MAUER R, KARSKENS E, et al. The Effect of Ambient Environmental Conditions on COVID－19 Mortality: A Systematic Review[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(12): 6665.
[12] MORIYAMA M, HUGENTOBLER WJ, IWASAKI A. Seasonality of Respiratory Viral Infections[J]. Annu Rev Virol, 2020, 7(1): 83－101.
[13] POHOLEK CH, RAPHAEL I, WU D, et al. Noncanonical STAT3 activity sustains pathogenic Th17 proliferation and cytokine response to antigen[J]. J Exp Med, 2020, 217(10): e20191761.
[14] SANO T, HUANG W, HALL JA, et al. An IL－23R/IL－22 Circuit Regulates Epithelial Serum Amyloid A to Promote Local Effector Th17 Responses[J]. Cell, 2015, 163(2): 381－393.
[15] SAIJO S, IKEDA S, YAMABE K, et al. Dectin－2 recognition of alpha－mannans and induction of Th17 cell differentiation is essential for host defense against *Candida albicans*[J]. Immunity, 2010, 32(5): 681－691.
[16] SUGAYA M. Treating Psoriasis with a Light Touch[J]. J Invest Dermatol, 2021, 141(11): 2564－2566.
[17] SONNENBERG GF, FOUSER LA, ARTIS D. Border patrol: regulation of immunity, inflammation and tissue homeostasis at barrier surfaces by IL－22[J]. Nat Immunol, 2011, 12(5): 383－390.
[18] DUDAKOV JA, HANASH AM, VAN DEN BRINK MR. Interleukin－22: immunobiology and pathology[J]. Annu Rev Immunol, 2015, 33: 747－785.
[19] LEJEUNE D, DUMOUTIER L, CONSTANTINESCU S, et al. Interleukin－22 (IL－22) activates the JAK/STAT, ERK, JNK, and p38 MAP kinase pathways in a rat hepatoma cell line. Pathways that are shared with and distinct from IL－10[J]. J Biol Chem, 2002, 277(37): 33676－33682.
[20] WEI J, YUAN Y, JIN C, et al. The ubiquitin ligase TRAF6 negatively regulates the JAK－STAT signaling pathway by binding to STAT3 and mediating its ubiquitination[J]. PLoS One, 2012, 7(11): e49567.
[21] WOLK K, KUNZ S, WITTE E, et al. IL－22 increases the innate immunity of tissues[J]. Immunity, 2004, 21(2): 241－254.
[22] LIANG SC, TAN XY, LUXENBERG DP, et al. Interleukin (IL)－22 and IL－17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides[J]. J Exp Med, 2006, 203(10): 2271－2279.
[23] ZHENG Y, VALDEZ PA, DANILENKO DM, et al. Interleukin－22 mediates early host defense against attaching and effacing bacterial pathogens[J]. Nat Med, 2008, 14(3): 282－289.
[24] XIANG X, FENG D, HWANG S, et al. Interleukin－22 ameliorates acute－on－chronic liver failure by reprogramming impaired regeneration pathways in mice[J]. J Hepatol, 2020, 72(4): 736－745.
[25] SUGIMOTO K, OGAWA A, MIZOGUCHI E, et al. IL－22 ameliorates intestinal inflammation in a mouse model of ulcerative colitis[J]. J Clin Invest, 2008, 118(2): 534－544.
[26] WOLK K, WITTE E, WALLACE E, et al. IL－22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis[J]. Eur J Immunol, 2006, 36(5): 1309－1323.
[27] MUNOZ M, EIDENSCHENK C, OTA N, et al. Interleukin－22 induces interleukin－18 expression from epithelial cells during intestinal infection[J]. Immunity, 2015, 42(2): 321－331.

（收稿日期：2023－12－04；修回日期：2024－04－05）