

参赛队员姓名：戴名玕

中学：上海交通大学附属中学

省份：上海市

国家/地区：中国

指导教师姓名：邵倩

指导教师单位：上海交通大学附属中学

论文题目：《麻黄附子细辛汤喷剂的制备
及其治疗过敏性鼻炎的机制研究》

论文题目：《麻黄附子细辛汤喷剂的制备及其治疗过敏性鼻炎的机制研究》

作者：戴名炫

论文摘要：过敏性鼻炎是目前国内最常见的鼻炎之一，且发病率呈逐年上升趋势，对人们的健康及日常生活有较大影响。现代治疗方法主要为药物和免疫治疗，但治疗周期较长，副作用较多，易复发。麻黄附子细辛汤对过敏性鼻炎的治疗作用显著，但因其机制尚不明确且煎煮制备不便，难以在临床推广。本研究研制了麻黄附子细辛汤鼻喷剂，并以小鼠过敏性鼻炎模型为标本，通过鼻腔给药，观察喷剂的治疗作用，并通过分子细胞生物学手段揭示其可能的作用机制，我们的结果表明喷剂的疗效与 EGF 通路及 MAPK 通路的下游靶基因 Jun、Vegfa、Egf2 等有关，可能通过降低 IL-6 和 TNF- α 等炎症因子和过敏性 IgE 的表达，治疗机体的过敏反应。本课题的研究成果将为深入了解过敏性鼻炎的治疗机制和临床提高过敏性鼻炎的治疗效果提供有价值的参考。

关键词：过敏性鼻炎 麻黄附子细辛汤喷剂 炎症因子 EGF 通路 MAPK 通路

目录：一、参赛者及参赛论文名称·····	2
二、论文名称、作者、论文摘要、关键词·····	2
三、论文正文	
前言·····	3
实验材料和方法·····	4-7
结果·····	8-13
讨论·····	14
参考文献·····	16
四、致谢·····	17

论文正文:

1. 前言

过敏性鼻炎是目前国内最常见的鼻炎之一^[1]。现代医学认为,过敏性鼻炎是特异性个体接触过敏原后由 IgE 介导的由炎性介质、免疫活性细胞和细胞因子等参与的鼻黏膜慢性炎症反应性疾病,该病以突然和反复发作的鼻痒、喷嚏、流涕为主要特征,国内发病率可达 10 - 25%^[2, 3]。

目前过敏性鼻炎的治疗方式主要分为药物治疗和免疫治疗^[4-6]。药物治疗以抗炎及对症治疗为主,旨在缓解过敏的症状,但并不能影响过敏性鼻炎的发生和发展。目前新发展的免疫治疗逐渐成为过敏性鼻炎的主要治疗方式,但其中皮下注射免疫治疗需要进行多次注射,患者依从性较差,而舌下含服免疫治疗目前尚不稳定,且成本较高^[7-9]。

我国传统医学把鼻炎称为鼻塞和鼻渊,明代《景岳全书》中提到:“凡因风寒而鼻塞,以寒闭腠理则,经络壅塞而多鼽嚏”。明代医学家戴原礼也在《秘传证治要诀》指出:“清涕者,脑冷肺寒所致,宜乌、附、干姜之属”。传统医学认为鼻炎外因为气候突变、外感风寒、异气侵肺等,内因为肺、脾、肾等脏腑功能失调,临床患者多是内外因相合而致病,治疗应内外同治,表里兼顾。麻黄附子细辛汤是《伤寒论》中治疗里虚寒证的重要方剂,该方由麻黄、附子和细辛 3 味中药组成,其中麻黄解表散寒,附子温暖肾阳,细辛辛温走窜,共同发挥补益阳气、温经解表的效果^[10]。北京中医药大学王庆国教授在临床辨治过敏性鼻炎时,提出抓住“阳虚肺寒”这一基本病机,以麻黄附子细辛汤为基础方加减变化,取得了显著的疗效^[7, 9]。此外,有一些研究也探讨了这三种药物联合作用的内在分子细胞机制,并且指出了一些可能的分子细胞作用靶点,认为其作用机制可能与钙信号、MAPK、NOD 样受体、T 细胞受体、TOLL 样受体等信号通路有关^[8, 11],但精确的作用机制和信号通路并不清楚。此外,中药汤剂还存在煎煮携带不便以及病人口感不佳等实际问题,均限制其临床推广。本课题利用现代药理学方法,研制麻黄附子细辛汤鼻喷剂,检测喷剂有效成分,并以过敏性鼻炎小鼠为动物模型,检测喷剂通过鼻腔粘膜给药的治疗效果,并在此基础上通过分子细胞生物学手段探究其作用机制,明确可能的分子

细胞作用靶点。我们的研究结果将为阐明过敏性鼻炎的治疗机制和提高临床过敏性鼻炎的治疗效果提供有价值的参考。

2. 实验材料和方法

2.1 实验材料

实验材料和试剂：见表 1。

表 1 实验材料

材料	来源
麻黄	北京同仁堂
附子	北京同仁堂
细辛	北京同仁堂
麻黄碱	西格玛
附子总碱	西格玛
细辛挥发油	西格玛
壳聚糖	上海生工
卵清蛋白 (OVA)	西格玛
氢氧化铝	阿拉丁
TRIZOL	赛默飞世尔科技
逆转录试剂盒	艾科瑞
实时荧光定量 PCR mix	艾科瑞
ELISA 检测试剂盒	南京建成生物研究所
BABC	上海斯莱克实验动物饲养有限公司
异氟烷	杭州硕业科技发展有限公司

2.2 实验方法

(1) 麻黄附子细辛汤喷剂的制作

- 取麻黄 60 g，双蒸水 (ddH₂O) 2000 ml，煮麻黄至 1600 ml，去上层浮沫；
- 加入附子和细辛，煎剂至 600 ml 汤剂，进行后续实验；
- 取 100 ml 汤剂，用于过敏性鼻炎小鼠的对照灌胃治疗实验；
- 取 100 ml 汤剂，经浓缩、提纯，大孔树脂处理后，冻干制成麻黄附子细辛冻干粉；

e. 取 50 ml ddH₂O，加入 10 g 麻黄附子细辛冻干粉搅拌溶解，再加入 10 g 壳聚糖，使其自然溶胀，以 ddH₂O 定容至 100 ml。取 50 ml 通过质谱方法检测有效成分及其浓度，剩余 50 ml 用于过敏性鼻炎小鼠的滴鼻治疗实验。制备技术路线图如图 1 所示。

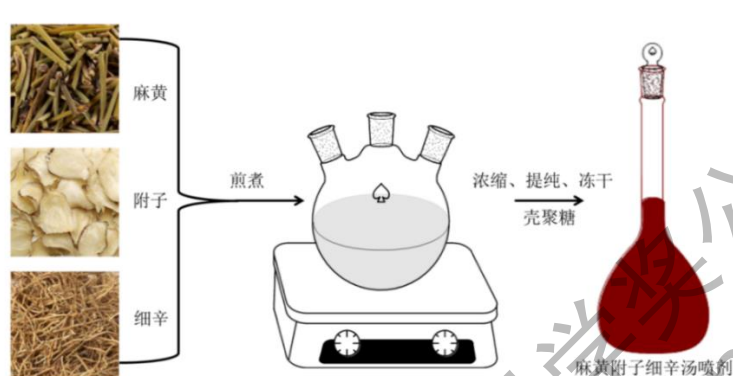


图 1. 麻黄附子细辛汤剂和喷剂的制备技术路线图

(2) 麻黄附子细辛汤喷剂中有效药物浓度的检测

a. 将 (1) 中制备得到的 50 ml 喷剂用 ddH₂O 稀释三倍至 150 ml，以 25 μm 微孔滤膜过滤，制得待检测样本；

b. 将麻黄碱，附子总碱及细辛挥发油的商业化标准品分别与待检测样本共同上样至高效液相色谱串联质谱仪进行成分检测，通过计算获得待检测样本中三种主要药物成分的浓度。

(3) 过敏性鼻炎小鼠模型的制备及给药

a. 小鼠分组：

取 20 只 8 周左右，体重在 20 - 25 g 的 BABC 小鼠，雌雄不拘。将小鼠随机分为 4 组，每组 5 只。第一组动物作为对照组，不进行过敏性鼻炎诱导，其余三组按照下述步骤进行过敏性鼻炎诱导；

b. 过敏性鼻炎诱导：

1) 以 0.3 mg 抗原卵清蛋白 (OVA) 和 30 mg 佐剂 Al(OH)₃ 加生理盐水 1 ml 对小鼠进行腹腔注射，隔天 1 次，共 7 次，对小鼠进行基础致敏；

2) 以 2% OVA 对小鼠进行滴鼻，每侧 50 μl，每日 1 次，共 7 次，对小鼠进行鼻腔激发。

c. 造模效果检验：

造模结束后，观察 30 min，记录诱导造模小鼠打喷嚏数和抓鼻次数，通过与文献报道的过敏性鼻炎症状数据比对，确定过敏性鼻炎小鼠造模的效果，取成功造模的小鼠进行后续实验。

d. 给药方案：

将 c 中成功造模的小鼠分别进行给药处理，方案如下：

- 1) 给药对照组（第二组）动物给予生理盐水处理；
- 2) 第三组给予麻黄附子细辛汤灌胃治疗，200 μ l/只/天，共 7 天；
- 3) 第四组每天给予麻黄附子细辛汤喷剂滴鼻，两侧鼻孔各 50 μ l/天，共滴鼻 7 天。
- 4) 在对第三、第四组灌胃和滴鼻治疗后 12 小时，对第二、三、四组小鼠均利用 OVA 进行的鼻腔激发保持小鼠的过敏性鼻炎。

(4) 动物生化指标检测

a. 小鼠血液炎症相关因子的含量测定

在最后一次给药完成后，使用 3% (v/v) 异氟烷麻醉小鼠，摘眼球取血至无菌的 1.5 ml 离心管，室温静置两个小时后，以 3000 rpm 室温离心 20 min，将上层血清转移至新的离心管中，于 -80℃ 冰箱保存，用于后续的 ELISA 检测。

b. 鼻黏膜病理切片观察

- 1) 将动物处死后，取上颌，固定备用；
- 2) 取半侧鼻黏膜中段制作石蜡切片；
- 3) 对上述切片进行 HE 染色，染色方法参考组织病理学实验技术，其中涉及有机溶剂实验均在通风橱中完成；
- 4) 将切片封片后，置于正置显微镜的明场视野下观察，使用 40 倍物镜观察鼻黏膜形态，拍照保存。

c. 鼻黏膜 RNA 提取，逆转录及实时荧光定量 PCR 检测

- 1) 取一半的鼻黏膜中段至 1.5 ml 离心管中，加入磁珠及 1 ml TRIZOL 试剂，在组织匀浆仪中进行低温（4℃）匀浆（60 Hz，2 min）；
- 2) 匀浆后，以 12000 rpm 4℃离心 15 min。取上清至新的离心管中，加入 200 μ l 三氯甲烷，震荡后，以 12000 rpm 4℃离心 15 min，取上清至新的离心管中；

3) 加入 500 μ l 的异丙醇, 使 RNA 析出, 离心弃上清后, 用新鲜配置的冰 70%乙醇漂洗两次, 晾干后加入 30 μ l RNAase-free H₂O 重悬;

4) 用逆转录试剂盒进行逆转录, 获得 cDNA, 并利用实时荧光定量 PCR mix 结合相应基因的引物 (表 2) 进行实时荧光定量 PCR 检测相关基因的表达。

表 2 引物名称及序列

引物名称	序列
m-Vegfa-RT-F	CTGCCGTCCGATTGAGACC
m-Vegfa-RT-R	CCCCTCCTTGTAACCACTGTC
m-DEC1-RT-F	GATCCGGGTCCTCAGAGGTTT
m-DEC1-RT-R	ATCAGGTGGTAGCATAGGCTT
m-MAPK1-RT-F	GCCTTACTCTACTTCTCCCCA
m-MAPK1-RT-R	CTGCCTCTGACTTCTGAATGC
m-PTGS2-RT-F	TTCAACACACTCTATCACTGGC
m-PTGS2-RT-R	AGAAGCGTTTGCGGTACTCAT
m-EGFR-RT-F	CCCATGCGGAACCTACAGGAA
m-EGFR-RT-R	TTGGATCACATTTGGGGCAAC
m-Jun-Rt-F	TTCCTCCAGTCCGAGAGCG
m-Jun-Rt-R	TGAGAAGGTCCGAGTTCTTGG
m-IL-6-Rt-F	CCAAGAGGTGAGTGCTTCCC
m-IL-6-Rt-R	CTGTTGTTTCAGACTCTCTCCCT
m-Tnfa-Rt-F	CCTGTAGCCCACGTCGTAG
m-Tnfa-Rt-R	GGGAGTAGACAAGGTACAACCC
m-MAPK-Rt-F	TGGAGACCGTTTCAGTCCAT
m-MAPK-Rt-R	CCACGGACCAAATATCCACT
m-Egf-Rt-F	AGAGCATCTCTCGGATTGACC
m-Egf-Rt-R	CCCGTTAAGGAAAACCTTAGCA
m-Beta-actin-Rt-F	TTCCTTCTTGGGTATGGAAT
m-Beta-actin-Rt-R	GAGCAATGATCTTGATCTTC

(5) 统计学分析

实验数据和图表采用 Graphpad (v7.4, Dotmatics) 进行统计和作图, 计量资料以均值 $\pm$ 标准差表示, 组间比较用 t-test, *代表 $p < 0.05$, 认为有统计学差异; **代表 $p < 0.01$, ***代表 $p < 0.001$ 。

(6) 伦理声明

本实验中所涉及动物使用均遵循交通大学动物护理与使用委员会指南要求进行; 本实验中所涉及动物使用均遵循交通大学附属中学实验动物相关要求进行。

3. 结果

3.1 麻黄附子细辛汤中有效药物浓度的检测

为明确麻黄附子细辛汤中的主要成分及含量，我们对喷剂重新溶解后的主要药物成分进行了高效液相色谱串联质谱检测（LC-MS）。根据 LC 分离条件与 MS 特征离子峰可知中药麻黄附子细辛汤中主要包含麻黄碱、伪麻黄碱、苯甲酰乌头碱、苯甲酰次乌头碱、苯甲酰新乌头碱以及细辛脂素等（见表 3 和图 2）。其中麻黄碱、伪麻黄碱源自中药麻黄，主要发挥抗炎、镇咳等作用；苯甲酰乌头碱、苯甲酰次乌头碱以及苯甲酰新乌头碱源自中药附子，主要发挥强心、抗炎等作用；细辛脂素源自中药细辛，有抗菌作用^[12-16]。根据 LC-MS 结果，我们确认了鼻喷剂中的主要药物成分。

表 3 麻黄附子细辛汤有效成分特征离子峰^[5]

原料	成分	特征离子峰
麻黄	麻黄碱	$[M + H]^+ 166.122\ 8$
	伪麻黄碱	$[M + H]^+ 183.132\ 8$
附子	苯甲酰次乌头碱	$[M + H]^+ 574.301\ 2$
	苯甲酰乌头碱	$[M + H]^+ 604.311\ 1$
	苯甲酰新乌头碱	$[M + H]^+ 590.295\ 7$
细辛	细辛脂素	$[M + NH_4]^+ 372.143\ 8$

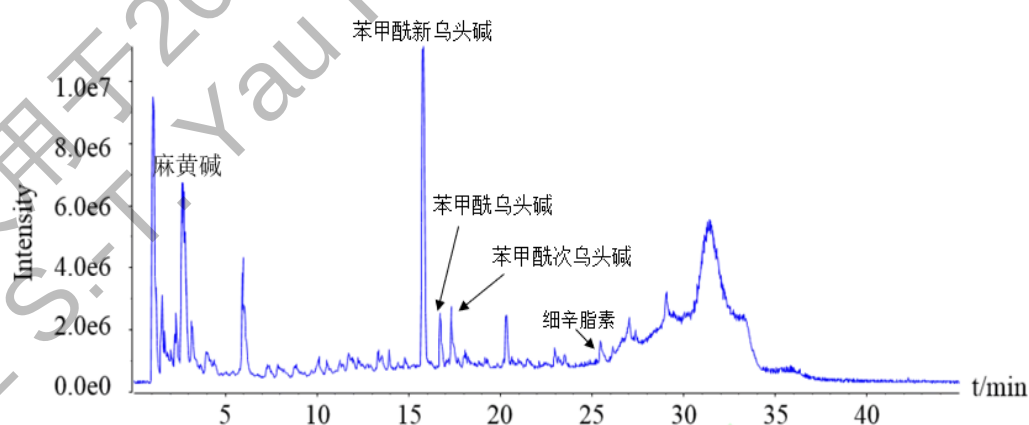


图 2. 麻黄附子细辛汤高效液相-四级杆-飞行时间质谱图

3.2 麻黄附子细辛汤喷剂减轻小鼠模型的过敏性鼻炎症状

在对造模小鼠进行卵清蛋白腹腔注射 7 次后，将包括正常对照组在内各组小鼠分别置于单独鼠笼中进行观察，统计小鼠挠鼻和打喷嚏次数，以此评价小鼠过敏性鼻炎的造模成功与否。我们观察到在治疗前，对照组小鼠 30 min 内打喷嚏次数为 2.6 ± 0.5 次 ($n = 5$)，卵清蛋白造模的鼻炎模型组中小鼠打喷嚏次数上升至 24.4 ± 2.7 次 ($n = 5$; $p < 0.001$)。对照组小鼠 30 min 内挠鼻次数为 1.6 ± 0.5 次 ($n = 5$)，卵清蛋白诱导鼻炎模型中小鼠挠鼻次数上升至 55.0 ± 1.6 次 ($n = 5$, $p < 0.001$, 图 3A, B)。经过灌胃和滴鼻治疗后，正常对照组小鼠 30 min 内的挠鼻和喷嚏次数分别为 2.2 ± 0.4 次和 2.4 ± 0.5 次 ($n = 5$)，鼻炎模型组为 55.2 ± 1.5 次和 24.2 ± 2.4 次 ($n = 5$)，而灌胃治疗组挠鼻和打喷嚏次数为 14.6 ± 1.1 次和 4.6 ± 1.1 次 ($n = 5$)，滴鼻治疗组为 16.8 ± 0.8 次和 7.5 ± 1.0 次 ($n = 6$) (图 3C, D)。

上述结果表明，给予喷剂治疗后，过敏性鼻炎小鼠的症状表现有明显好转，挠鼻喷嚏症状大为改善，效果与灌胃治疗组接近，接近正常动物组（第一组）的水平。

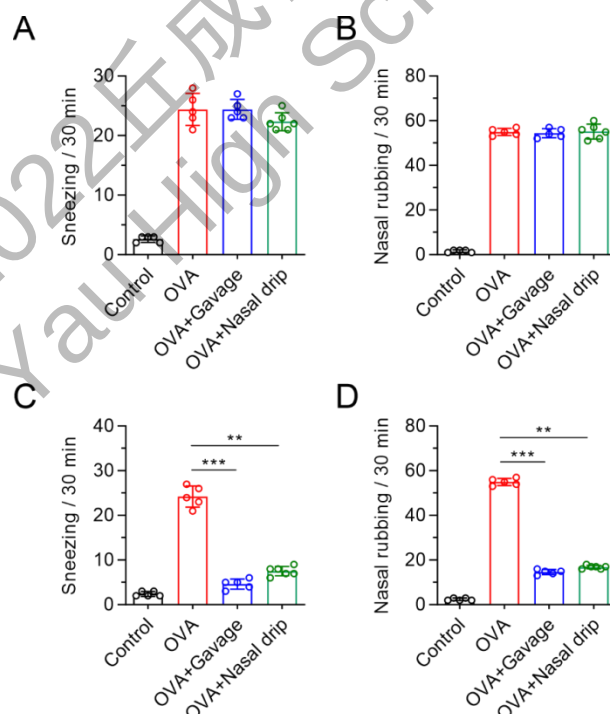


图 3. 麻黄附子细辛汤对小鼠喷嚏和挠鼻的影响

(A, B) 治疗前小鼠喷嚏和挠鼻次数

(C, D) 麻黄附子细辛汤最后一次治疗后小鼠喷嚏和挠鼻次数。

3.3 麻黄附子细辛汤喷剂降低过敏性鼻炎小鼠血清炎症相关因子水平分子细胞机制研究

以 I 性变态反应为主演病理，当鼻黏膜接触抗原，免疫细胞会转变为产生抗体的浆细胞，产生大量的特异性免疫球蛋白，如 OVA 特异性 IgE^[17-19]。因此我们利用 ELISA 试剂盒检测各组小鼠血清 OVA 特异性 IgE 水平。与对照组小鼠相比 (322.0 ± 17.5 , $n = 5$)，模型组小鼠血清 OVA 特异性 IgE 的水平增加 (1136.0 ± 160.3 , $n = 5$, $p < 0.001$)。与模型组相比，麻黄附子细辛汤灌胃组和滴鼻组的水平有明显下降 (灌胃组: 550.0 ± 10.0 , $n = 5$, $p < 0.001$; 滴鼻组: 649.2 ± 28.9 , $n = 5$, $p < 0.001$)，滴鼻组 IgE 水平与灌胃组接近，无显著性差异 ($n = 5$, $p = 0.2625$) (图 4)。

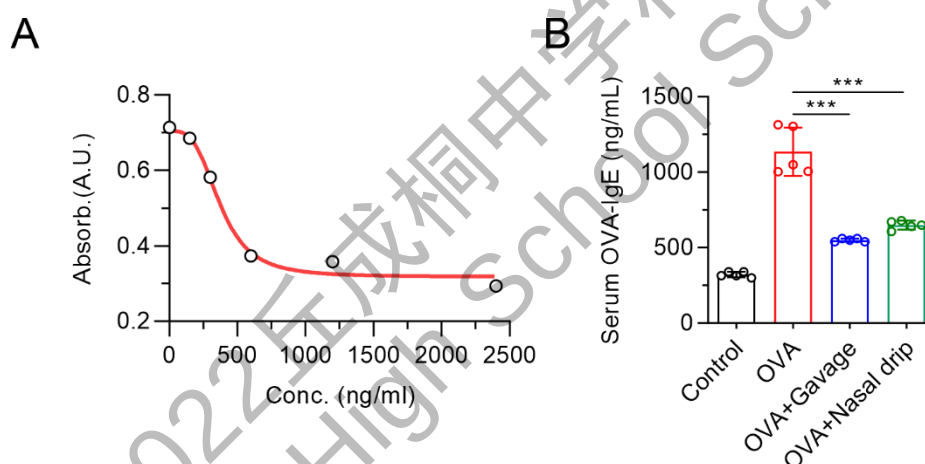


图 4. 各组小鼠血清 OVA 特异性 IgE 水平

除 IgE 外，炎症因子和其他粘附分子在变态反应病理过程中也发挥重要的作用，其中包括白介素 (IL-1、IL-6)、肿瘤坏死因子 (TNF- α)、组胺、 γ 干扰素 (IFN- γ)、细胞粘附分子 1 (ICAM-1)、血管细胞粘附分子 1 (VCAM-1) 等。为进一步探究过敏性鼻炎发病过程中涉及的具体炎症因子及其他相关粘附分子，我们利用 ELISA 试剂盒对各组小鼠血清炎症因子 (图 5 和图 6) 和黏附分子的水平进行了定量检测 (图 7)。结果显示过敏性鼻炎组血清白介素水平明显高于对照组水平 (IL-6: 对照组, 6.6 ± 0.9 , $n = 5$; 过敏性鼻炎组, 57.0 ± 1.6 , $n = 5$; $p < 0.001$; IL-10: 对照组, 493.4 ± 71.3 , $n = 5$; 过敏性鼻炎组, 1743.0 ± 179.6 , $n = 5$; $p < 0.001$; IL-1b: 对照组, 170.6 ± 16.7 , $n = 5$; 过敏性

鼻炎组, 368.8 ± 17.6 , $n = 5$; $p < 0.001$), 而治疗组中, 麻黄附子细辛汤灌胃组小鼠血清白介素水平显著低于过敏性鼻炎组 (IL-6: 11.1 ± 0.7 , $n = 5$; $p < 0.001$; IL-10: 720.0 ± 12.2 , $n = 5$; $p < 0.001$; IL-1b: 203.0 ± 9.6 , $n = 5$; $p < 0.001$), 同时麻黄附子细辛汤喷剂治疗组血清炎症相关因子水平与灌胃组接近, 无显著性差异 (IL-6: 12.3 ± 0.4 , $n = 5$; $p = 0.2727$; IL-10: 385.4 ± 15.2 , $n = 5$; $p = 0.0003$; IL-1b: 236.4 ± 11.7 , $n = 5$; $p = 0.0095$, 图 5)。

类似的, 我们同样检测了血清组胺、肿瘤坏死因子和干扰素的表达水平。结果显示过敏性鼻炎组血清组胺、肿瘤坏死因子和干扰素的水平明显高于对照组水平 (血清组胺: 对照组, 189.8 ± 5.6 , $n = 5$; 过敏性鼻炎组, 407.0 ± 9.7 , $n = 5$; $p < 0.001$; 肿瘤坏死因子: 对照组, 45.6 ± 4.2 , $n = 5$; 过敏性鼻炎组, 264.0 ± 11.9 , $n = 5$; $p < 0.001$; 干扰素: 对照组, 79.4 ± 6.2 , $n = 5$; 过敏性鼻炎组, 292.0 ± 12.4 , $n = 5$; $p < 0.001$; 血清黏附因子 ICAM: 对照组, 26.2 ± 2.8 , $n = 5$; 过敏性鼻炎组, 178.4 ± 17.1 , $n = 5$; $p < 0.001$; 血清黏附因子 VCAM: 对照组, 5.8 ± 1.3 , $n = 5$; 过敏性鼻炎组, 34.2 ± 1.3 , $n = 5$; $p < 0.001$), 而治疗组中, 麻黄附子细辛汤灌胃组小鼠血清组胺、肿瘤坏死因子和干扰素的表达水平显著低于过敏性鼻炎组 (血清组胺: 195.0 ± 11.7 , $n = 5$; $p < 0.001$; 肿瘤坏死因子: 76.2 ± 11.8 , $n = 5$; $p < 0.001$; 干扰素: 120.0 ± 18.4 , $n = 5$; $p < 0.001$; 血清黏附因子 ICAM: 41.6 ± 4.3 , $n = 5$; $p < 0.0001$; 血清黏附因子 VCAM: 18.6 ± 1.5 , $n = 5$; $p < 0.001$) 同时麻黄附子细辛汤喷剂治疗组血清炎症相关因子水平与灌胃组接近, 无显著性差异 (血清组胺: 254.0 ± 10.8 , $n = 5$; $p < 0.001$; 肿瘤坏死因子: 96.6 ± 10.1 , $n = 5$; $p = 0.025$; 干扰素: 173.0 ± 9.7 , $n = 5$; $p < 0.001$; 血清黏附因子 ICAM: 59.6 ± 5.3 , $n = 5$; $p = 0.0585$; 血清黏附因子 VCAM: 25.8 ± 1.5 , $n = 5$; $p < 0.001$; 图 6)。

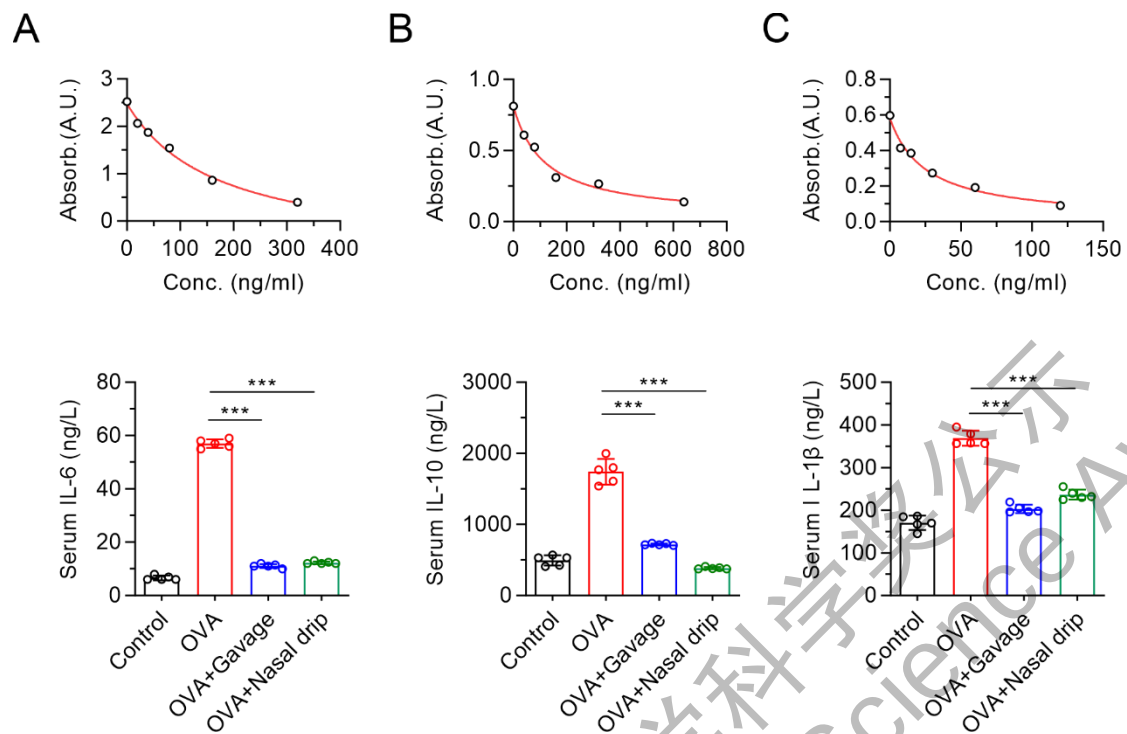


图 5. 各组小鼠血清白介素的水平

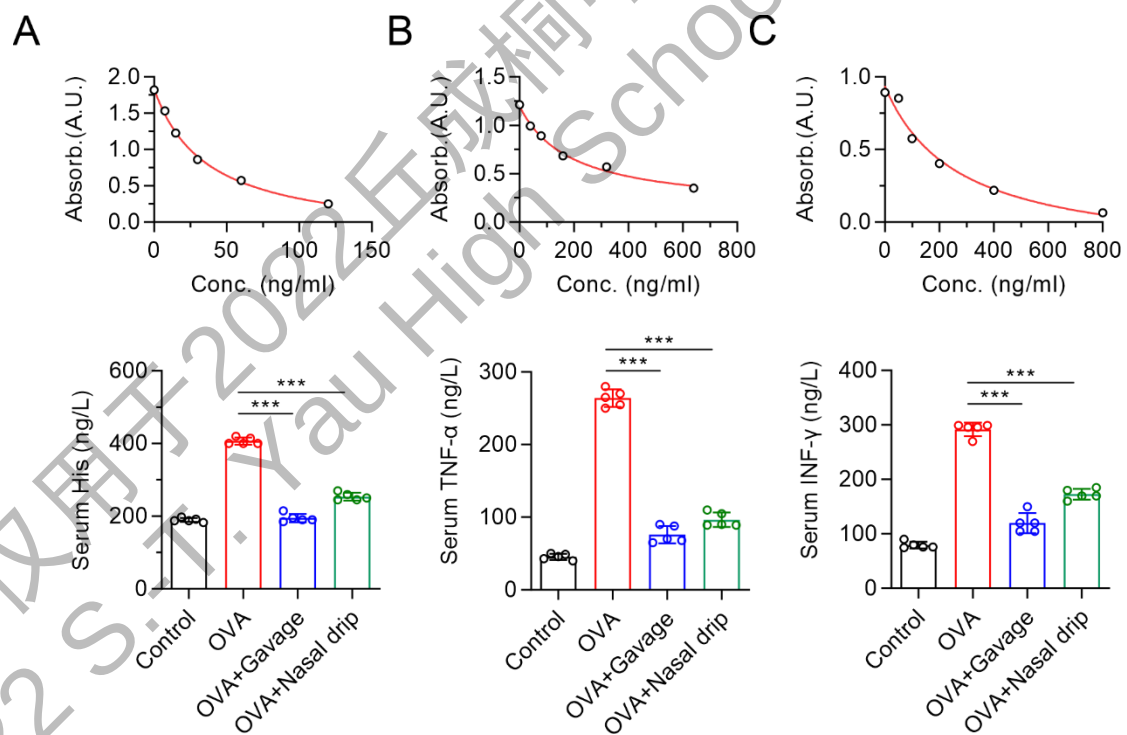


图 6. 各组小鼠血清组胺、肿瘤坏死因子和干扰素的水平

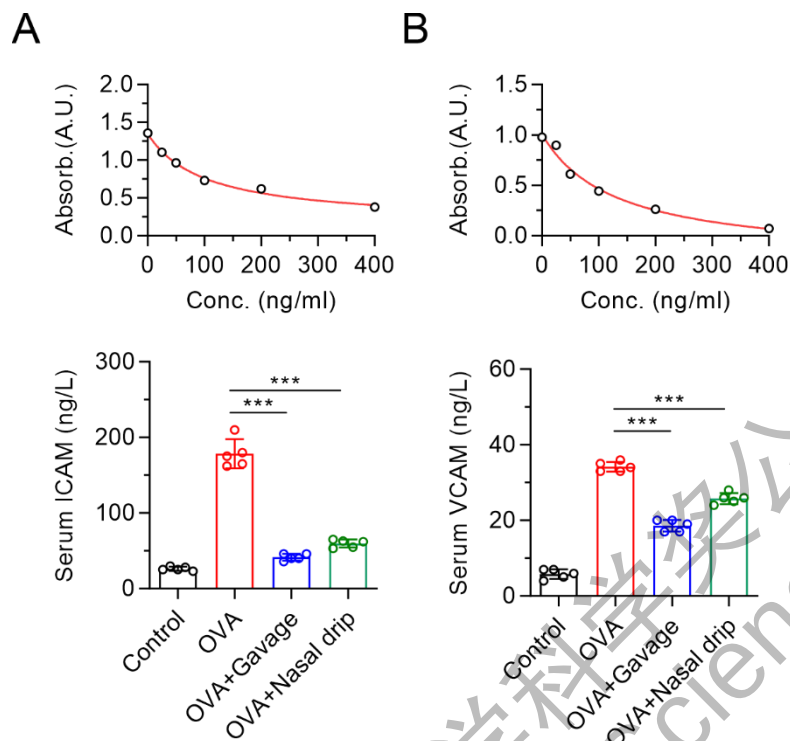


图 7. 各组小鼠血清黏附因子（ICAM 和 VCAM）的水平

3.4 麻黄附子细辛汤喷剂降低过敏性鼻炎小鼠鼻黏膜炎症下游靶基因的表达

根据麻黄附子细辛汤治疗过敏性鼻炎的生物分子网络研究推测，麻黄附子细辛汤内三种药物的有效成分治疗过敏性鼻炎可能的作用通路为 EGF 通路和 MAPK 通路，因此我们利用 Real-time PCR 方法检测各组小鼠鼻黏膜组织中 EGF、MAPK 等通路中的重要基因以及炎症因子 IL-6 和 TNF- α 等的表达水平。结果显示，与对照组相比，下游靶基因在麻黄附子细辛汤灌胃组合滴鼻组中均有较大水平的下降，并且滴鼻组接近灌胃组（图 8）。

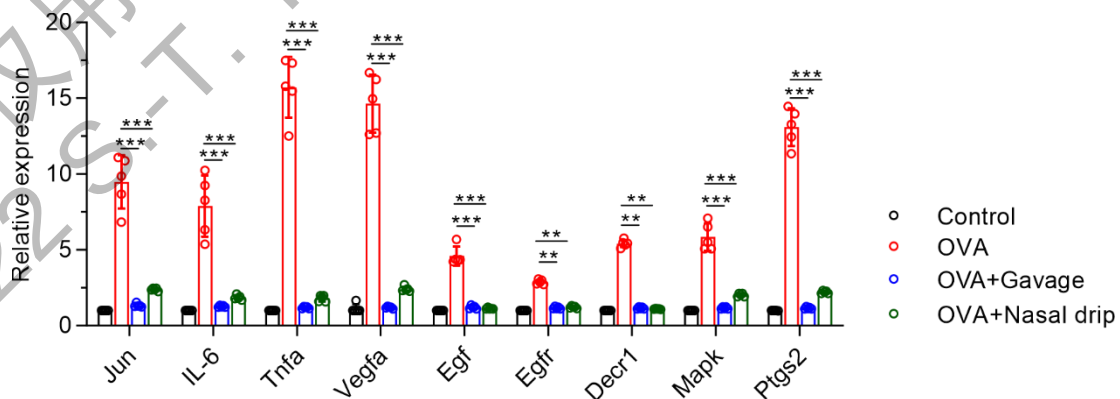


图 8. 各组小鼠鼻黏膜中麻黄附子细辛汤下游靶基因的表达水平

4. 讨论

本课题中，我们制作了麻黄附子细辛汤鼻喷剂，并利用过敏性鼻炎小鼠模型，验证了麻黄附子细辛汤鼻喷剂与麻黄附子细辛汤具有相似的治疗过敏性鼻炎的效果，探究了麻黄附子细辛汤治疗过敏性鼻炎的机制。我们发现，对模型小鼠使用麻黄附子细辛汤鼻喷剂和麻黄附子细辛汤后，小鼠的抓鼻次数和打喷嚏次数均明显减少，且可以减少小鼠鼻粘膜炎症细胞浸润，降低组胺和过敏性 IgE 的水平，减少炎症因子和黏附分子的释放。对模型小鼠使用麻黄附子细辛汤及其喷剂后，EGF 通路和 MAPK 通路的下游靶基因 Jun、Vegfa、Egf、Egfr、Decr1、Mapk、Ptgs2 等表达量显著降低。上述结果表明，麻黄附子细辛汤鼻喷剂具有治疗过敏性鼻炎的效果，且治疗效果与麻黄附子细辛汤相似。麻黄附子细辛汤治疗过敏性鼻炎的机制与 EGF 和 MAPK 通路有关，通过降低 IL-6 和 TNF- α 等炎症因子和过敏性 IgE 的表达，治疗机体的过敏反应。

本课题基于已报道的麻黄附子细辛汤对过敏性鼻炎的治疗作用，在汤剂基础上制作鼻喷剂，并证明鼻喷剂鼻腔给药治疗在治疗效果上接近汤剂灌胃治疗，为解决汤剂煎煮复杂、携带不便、不利于保存等缺点提供了可能。本课题研究了麻黄附子细辛汤影响 EGF 和 MAPK 通路下游基因的表达在过敏性鼻炎治疗中的作用，为进一步阐明麻黄附子细辛汤治疗过敏性鼻炎的机制、探究麻黄附子细辛汤中有效成分提供了实验基础，也为改进麻黄附子细辛汤鼻喷剂的成分比例，提升鼻喷剂治疗效果提供了思路，同时也为临床治疗过敏性鼻炎提供了潜在治疗靶点。

参考文献:

- [1]. 孟和宝力高等, 过敏性鼻炎的预防. 中国保健医学杂志, 2010. 12(4): 第254-257页.
- [2]. 徐峻苗等, 体质与过敏性鼻炎. 黑龙江中医药, 2011. 11(3): 第8-9页.
- [3]. Green, R.J., et al., Acute allergic rhinitis. South African Family Practice, 2020. 6190(2078): p. 1-6.
- [4]. 徐文颢, 过敏性鼻炎的治疗进展. 临床医药文献杂志, 2018. 5(13): 第193-194页.
- [5]. 秦乐等, 过敏性鼻炎的治疗进展, 2014. 第 50-55页.
- [6]. 王志勇, 过敏性鼻炎的治疗进展. 内蒙古中医药, 2014. 0979(1006): 第100页.
- [7]. 赵琪等, 浅谈过敏性鼻炎的治疗原则. 中外医疗, 2009. 3(11): 第41-42页.
- [8]. Alexander N Greiner, et al., Allergic rhinitis. Lancet, 2011. 1016(378): p. 2112-2122.
- [9]. 吴婷婷等, 王庆国巧用麻黄附子细辛汤治疗过敏性鼻炎经验. 河南中医, 2016. 36(2): 第200-201页.
- [10]. 周威等, 高效液相色谱指纹图谱结合化学模式识别评价附子汤汤剂与配方颗粒的差异. 中国医院药学杂志, 2021. 41(12): 第1202-1207页.
- [11]. 徐甜等, 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. 北京中医药大学学报, 2019. 42(6): 第483-489页.
- [12]. 黄瑶等, 麻黄附子细辛汤抗过敏性鼻炎有效组分的组方研究. 中国药房, 2017. 28(19): 第2635-2638页.
- [13]. 陈闪闪等, 高效液相—四级杆—飞行时间质谱法定性与定量分析麻黄附子细辛汤成分. 中国医院药学杂志, 2022. 42(6): 第601-606页.
- [14]. 吴昊等, 细辛的化学成分及药理作用研究进展. 中国实验方剂学杂志, 2021. 27(4): 第186-194页.
- [15]. 袁雯, 附子的药理研究_袁雯. 中医临床研究, 2018. 10(4): 第145-147页.
- [16]. 卓小玉等, 麻黄的化学成分与药理作用研究进展. 中医药信息, 2021. 38(2): 第80-83页.
- [17]. Ba, G., et al., Therapeutic effects of SKF-96365 on murine allergic rhinitis induced by OVA. International Journal of Immunopathology and Pharmacology, 2021. 35: p. 205873842110150.
- [18]. 马靖与刘涛, 小鼠SEB / OVA变应性鼻炎模型的实验研究. 医学研究杂志, 2010. 39(3): 第101-104页.
- [19]. Ba G, Tang R, Sun X, Li Z, Lin H, Zhang W. Therapeutic effects of SKF-96365 on murine allergic rhinitis induced by OVA. Int J Immunopathol Pharmacol, 2021, 35:20587384211015054.

致谢：

过敏性鼻炎是目前常见的鼻炎之一，对人们的健康生活产生显著影响。已有文献报道麻黄附子细辛汤治疗过敏性鼻炎的功效进行报道，由于中药煎煮携带的不便，以及中药汤剂口感等导致中药汤剂推广及应用的限制，本课题制作麻黄附子细辛汤喷剂，并对其在过敏性鼻炎中的作用进行探究，期望能找到替代汤剂并便于携带用药的过敏性鼻炎治疗药物。研究结果显示，麻黄附子细辛汤治喷剂能明显减轻喷嚏和鼻痒症状，减轻血清炎症因子的水平，改善鼻粘膜水肿，为过敏性鼻炎提供安全有效的临床制剂。

在本课题研究过程中，戴名珵负责完成了大多数的实验，戴名珵同学所在高中的科创辅导员邵倩老师无偿的和戴名珵一起讨论并设计课题，并且联系上海交通大学相关实验室完成了质谱分析的实验。在戴名珵撰写论文过程中，邵倩老师也提供了许多修改意见，在此一并致谢。