

引用:朱娅娴,王斐,邓魏,杨晓倩,朱镇华.木犀草素通过cGAS/STING/NF- $\kappa$ B p65信号途径对慢性鼻窦炎大鼠炎症反应的影响[J].中医导报,2025,31(11):26-30,37.

# 木犀草素通过cGAS/STING/NF- $\kappa$ B p65信号途径对慢性鼻窦炎大鼠炎症反应的影响\*

朱娅娴<sup>1</sup>,王 斐<sup>1</sup>,邓 魏<sup>1</sup>,杨晓倩<sup>1</sup>,朱镇华<sup>2</sup>

(1.湖南中医药大学,湖南 长沙 410208;

2.湖南中医药大学第一附属医院,湖南 长沙 410007)

[摘要] 目的:探讨木犀草素(Luteolin)调节环鸟苷酸腺苷酸合成酶(cGAS)/干扰素基因刺激因子(STING)/核因子 $\kappa$ B p65(NF- $\kappa$ B p65)信号途径对慢性鼻窦炎(CRS)大鼠炎症反应的影响。方法:将大鼠随机分为Control组、Model组、Luteolin组、CLM组,每组10只。造模后观察大鼠挠鼻、打喷嚏、大鼠鼻窦黏膜形态等情况,随后取材;酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清白介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )水平,HE染色检测各组大鼠鼻窦黏膜组织病理情况,蛋白质印迹法(Western blotting)、免疫荧光染色检测大鼠鼻窦黏膜组织中cGAS、STING、p65蛋白表达情况。结果:行为学及CT结果示,造模后大鼠挠鼻、打喷嚏症状明显( $P<0.01$ ),大鼠上颌窦黏膜增厚,提示CRS大鼠模型构建成功;HE染色结果示,Model组大鼠上颌窦鼻黏膜组织上皮紊乱、细胞脱落、固有层嗜酸性粒细胞浸润、腺体肿胀和黏膜下血管充血,血清炎症因子IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 及IFN- $\gamma$ 水平增加,cGAS、STING、p65蛋白表达增加( $P<0.05$ );与Model组比较,Luteolin组和CLM组大鼠鼻黏膜组织固有层嗜酸性粒细胞浸润减少、上皮排列有序,鼻黏膜细胞剥落减少,IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 和IFN- $\gamma$ 降低,cGAS、STING、p65蛋白表达降低( $P<0.05$ )。结论:木犀草素可能通过调节cGAS/STING/NF- $\kappa$ B p65信号途径对慢性鼻窦炎大鼠炎症反应起到改善作用。

[关键词] 慢性鼻窦炎;木犀草素;环鸟苷酸腺苷酸合成酶;干扰素基因刺激因子;核因子 $\kappa$ B p65蛋白;炎症反应;大鼠

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)11-0026-05

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.11.005

## Effect of Luteolin on Inflammatory Response in Rats with Chronic Rhinosinusitis via the cGAS/STING/NF- $\kappa$ B p65 Signaling Pathway

ZHU Yaxian<sup>1</sup>, WANG Fei<sup>1</sup>, DENG Wei<sup>1</sup>, YANG Xiaoqian<sup>1</sup>, ZHU Zhenhua<sup>2</sup>

(1.Hunan University of Chinese Medicine, Changsha Hunan 410208, China;

2.The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha Hunan 410007, China)

[Abstract] Objective: To investigate the effect of Luteolin on the inflammatory response in rats with chronic rhinosinusitis (CRS) by regulating the cyclic GMP-AMP synthase (cGAS)/stimulator of interferon genes (STING)/nuclear factor kappa B p65 (NF- $\kappa$ B p65) signaling pathway. Methods: Rats were randomly divided into Control group, Model group, Luteolin group, and CLM group, with 10 rats in each group. After modeling, rat behaviors such as nose scratching and sneezing were observed, and the morphology of the sinus mucosa was examined before sample collection. Serum levels of interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), and interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Histopathological changes in the sinus mucosa of rats in each group were assessed by HE staining. Protein expressions of cGAS, STING, and p65 in the sinus mucosa were detected by Western blotting and

\*基金项目:国家中医优势专科建设项目(国中医药医政[2024]190号);湖南中医药大学校级科研项目“揭榜挂帅”专项(Z203JBGS01);2024年湖南中医药大学研究生创新课题(2024CX006)

通信作者:朱镇华,男,主任医师,主要研究方向为中医药防治耳鼻咽喉疾病

immunofluorescence staining. Results: Behavioral and CT results showed that after modeling, rats exhibited significant nose scratching and sneezing ( $P<0.01$ ), and the maxillary sinus mucosa was thickened, indicating successful establishment of the CRS rat model. HE staining results showed that in the Model group, the maxillary sinus mucosa exhibited disordered epithelium, cell exfoliation, eosinophil infiltration in the lamina propria, glandular swelling, and submucosal vascular congestion. Serum levels of inflammatory factors IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , and IFN- $\gamma$  were increased, and protein expressions of cGAS, STING, and p65 were upregulated ( $P<0.05$ ). Compared with the Model group, the Luteolin group and the CLM group showed reduced eosinophil infiltration in the lamina propria of the nasal mucosa, more orderly epithelial arrangement, decreased nasal mucosal cell exfoliation, lower levels of IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , and IFN- $\gamma$ , and decreased protein expressions of cGAS, STING, and p65 ( $P<0.05$ ). Conclusion: Luteolin may ameliorate the inflammatory response in rats with chronic rhinosinusitis by regulating the cGAS/STING/NF- $\kappa$ B p65 signaling pathway.

[Keywords] chronic rhinosinusitis; luteolin; cyclic GMP-AMP synthase (cGAS); stimulator of interferon genes (STING); nuclear factor kappa B p65 protein; inflammatory response; rats

慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)是一种以鼻腔-鼻窦黏膜的慢性炎症为主要特征的疾病,病程超过12周<sup>[1]</sup>。近年来,CRS的发病率较前明显上升,已成为我国公共健康的重大问题。根据流行病学研究,CRS在成人中的患病率为2%~16%<sup>[2]</sup>。CRS的发病与各种因素所致的免疫功能紊乱相关,发病机制尚未完全明了,抑制炎症、减轻症状是治疗CRS的首要目标。目前,药物治疗通常包括鼻用类固醇、抗生素治疗等,旨在减轻炎症和改善症状,但其副作用大,易产生耐药性<sup>[3-4]</sup>。木犀草素(Luteolin)是一种广泛存在于植物中的黄酮类化合物,具有抗炎、抗氧化和增强免疫力等作用<sup>[5-6]</sup>。研究表明,木犀草素可能通过核因子 $\kappa$ B(nuclear factor $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)信号通路改善相关疾病的炎症反应。SHI J L等<sup>[7]</sup>研究发现,木犀草素能够通过调节toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4)/NF- $\kappa$ B信号通路显著改善嗜酸性慢性鼻窦炎的嗅觉功能。李旭等<sup>[8]</sup>研究发现,木犀草素可能通过调控TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路,改善帕金森病模型小鼠的炎症反应,提高其运动能力。解涵涵等<sup>[9]</sup>研究发现,木犀草素可能通过抑制NF- $\kappa$ B介导的M1型巨噬细胞极化来改善大鼠的心肌缺血再灌注损伤。NF- $\kappa$ B信号通路作为介导炎症的经典通路,在CRS的发病和治疗中发挥了重要作用<sup>[7]</sup>。环鸟苷酸-腺苷酸合酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)/干扰素基因的刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)信号通路是细胞对外源性和内源性DNA的感应机制。各种炎症及免疫性疾病释放的介质可引起胞质DNA的累积,导致环状GMP-AMP合成酶cGAS及STING激活<sup>[10]</sup>,引起一系列基因转录,进一步导致NF- $\kappa$ B p65转录因子的上调,加剧相关炎症因子表达<sup>[11-12]</sup>。然而,木犀草素能否通过调控cGAS/STING/NF- $\kappa$ B p65信号途径对CRS大鼠炎症反应起到改善作用并不清楚。本研究通过建立CRS大鼠模型,探讨木犀草素是否调控cGAS/STING/NF- $\kappa$ B p65信号途径改善CRS大鼠炎症反应,以为木犀草素的临床运用提供新的理论基础。

## 1 材料与方法

1.1 实验动物 8~10周龄SPF级SD雄性大鼠40只,体质量(200 $\pm$ 10)g,购自湖南省斯莱克景达实验动物有限公司,动

物生产许可证号:SCXK(湘)2019-0004,质量合格证号:430727231103414415。分笼饲养在湖南中医药大学第一附属医院动物中心实验室内,12 h/12 h光/暗循环,温度24~26℃、湿度50%~70%,自由饮水、进食。本动物实验经湖南中医药大学第一附属医院实验动物伦理委员会审核通过,批号:ZY-FY20230725-07。

1.2 药物与试剂 木犀草素(上海阿拉丁生化科技股份有限公司,批号:D2430095);克拉霉素分散片[金日制药(中国)有限公司,批号:221103-1];白介素-6(interleukin-6, IL-6)酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(批号:202504)、白介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )ELISA试剂盒(批号:202504)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )ELISA试剂盒(批号:202504)、 $\gamma$ 干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )ELISA试剂盒(批号:202504)均购自上海瑞番生物科技有限公司;cGAS抗体(批号:5500044637)、STING/TMEM173抗体(批号:6100005288)、NF- $\kappa$ B p65抗体(批号:3522111404)均购自武汉爱博泰克生物科技有限公司; $\beta$ -actin抗体(武汉三鹰生物技术有限公司,批号:10044161);Goat Anti-Rabbit IgG(H+L)二抗(批号:DM056FXP9110)、Goat Anti-Mouse IgG(H+L)二抗(批号:DM05444F2328)均购自伊莱瑞特生物科技股份有限公司。

1.3 主要仪器 正置光学显微镜(日本尼康公司,型号:Nikon EcliPse E100);摇床(海门市其林贝尔仪器制造有限公司,型号:TS-92);恒温箱(北京六一生物科技有限公司,型号:Nikon EcliPse E100);微波炉(佛山美的公司,型号:MM721AAU-PW);切片刀(德国莱卡公司,型号:M199);切片机(金华市益迪医疗设备有限公司, YD-315);普通冰箱(合肥荣事达电子电器集团有限公司,型号:BCD-245F);精密pH计(上海雷磁公司,型号:E-201-C);显微镜(香港麦克奥迪公司,型号:BA210T);盖玻片(海门市远泰实验器材厂,型号:DY89-1);CO<sub>2</sub>恒温培养箱(日本松下公司,型号:MCO-18AC);纯水仪(青岛富勒姆科技公司,型号:FBZ2001-UP-P);移液枪(德国艾本德公司,型号:3111000858);酶标检测仪(武汉优尔生公

司,型号:SMR60047);全自动化学发光图像分析系统(上海天能生命科学有限公司,型号:5200Multi);电泳仪(美国Bio-rad公司,型号:1645050);电泳槽(美国Bio-rad公司,型号:1658001);台式冷冻离心机(长沙湘锐离心有限公司,型号:TGD-22MC);台式高速离心机(湖南湘仪实验仪器开发有限公司,型号:H1850);小动物麻醉机(长沙迈越生物科技有限公司,型号:M5206);Micro-CT(美国Perkin Elmer公司,型号:Quantum FX)。

1.4 慢性鼻窦炎大鼠模型制备及评价 随机取10只大鼠为空白组(Control组),余下30只为造模组。使用异氟烷气体对30只造模组大鼠进行呼吸麻醉并固定。接着,将尺寸为1 mm×1 mm×20 mm的膨胀海绵放置于大鼠的右侧鼻腔内,随后在膨胀海绵上滴加1 mL浓度为1麦氏的金黄色葡萄球菌。此操作每周进行3次,观察并记录模型组大鼠在12周内的鼻炎炎症状。

对造模后各组大鼠进行行为学观察及micro-CT鼻窦扫描,当大鼠出现频繁挠鼻、打喷嚏等症状,micro-CT提示鼻窦黏膜肿胀、窦内积液潴留,提示模型构建成功<sup>[13-14]</sup>。行为学评分方法:记录大鼠在5 min内打喷嚏和挠鼻的频率,共计3次。

1.5 大鼠分组及药物干预 共30只大鼠造模成功。利用随机数字表法将30只大鼠分为模型组(Model组)、木犀草素组(Luteolin组)、克拉霉素组(CLM组),每组10只。

造模成功后开始干预,根据人与不同种实验动物间用药量换算公式计算大鼠的每日灌胃剂量<sup>[15]</sup>。Luteolin组、CLM组给予临床等效剂量,剂量为45 mg/(kg·d),纯水稀释,灌胃时间为4周。Model组及Control组大鼠以纯水灌胃,10.00 mL/(kg·d),连续4周。

1.6 取材 使用异氟烷气体对大鼠进行持续最低剂量的麻醉,确保大鼠在实验过程中保持固定。随后进行取材,将大鼠放入连接麻醉机的麻醉罐里,调整异氟烷浓度为4%~5%,氧流量为1 L/min,进行全身麻醉,持续时间为4~5 min。在麻醉过程中,应密切观察大鼠心跳,以防止因麻醉过量导致死亡。在麻醉顺利实施后,对大鼠进行固定,并进行血清、鼻腔/鼻窦黏膜、大鼠头骨的采集,用于后续检测。

1.6.1 大鼠血清采集 将各组大鼠使用异氟烷麻醉后,立即使用手术刀沿腹正中线切开腹腔,暴露腹主动脉,固定血管,针尖位置约30°角朝向心端方向刺入,采用真空采血管进行血液采集,采集完成后室温下静置1 h,再在4℃下以3 000 r/min离心15 min(离心半径15 cm),取出上清液,记录相应的大鼠编号,并将样品置于-80℃冰箱中保存备用。

1.6.2 大鼠鼻腔/鼻窦黏膜的采集 大鼠断头后,立即将其置于冰上,随后沿着鼻中隔的方向进行头骨的切割。接着,使用镊子打开上颌窦,利用镊子慢慢剥离组织,提取上颌窦的黏膜,操作过程中尽量保证黏膜的完整性,提取的黏膜置于收集管中,记录大鼠的编号。最后,将样本置于超低温冰箱冷冻保存备用。

1.6.3 大鼠头骨采集 将样本放置于组织5~10倍固定液中常温固定24 h以上,随后将组织修切为3 mm厚度进行脱水,接着用包埋剂至完全淹没骨组织包埋,包埋完成后,将蜡块边缘多余部分修切掉,将包埋好的头骨标本连续切片(20 μm),阴干备用。

1.7 观察指标

1.7.1 HE染色检测大鼠鼻黏膜组织病理变化 将鼻黏膜组

织石蜡切片放在烘箱中烘烤12 h,温度60℃,然后将切片脱蜡至水,组织脱蜡后,进行苏木素染色,紧接着进行伊红染色,最后进行梯度酒精脱水,用中性树胶封片,并进行显微镜观察。

1.7.2 ELISA检测大鼠血清炎症因子 根据ELISA试剂盒说明书测定大鼠血清中IL-6、IL-1β、TNF-α、IFN-γ炎症因子水平。

1.7.3 免疫荧光染色检测大鼠鼻窦黏膜组织cGAS、STING及NF-κB p65 首先,将组织进行脱蜡,再利用抗原修复液进行抗原修复及血清封闭,将一抗稀释于特定的稀释液中,所用的一抗包括cGAS(1:200)、STING(1:200)、NF-κB p65(1:200)孵育过夜;次日,将二抗用PBST按照1:200的比例稀释,在组织切片上滴加DAPI,随后封片并覆盖盖玻片,使用3D HISTECH的Pannoramic MIDI扫描仪进行×10倍图像的采集,并利用Image J分析软件进行后续分析。

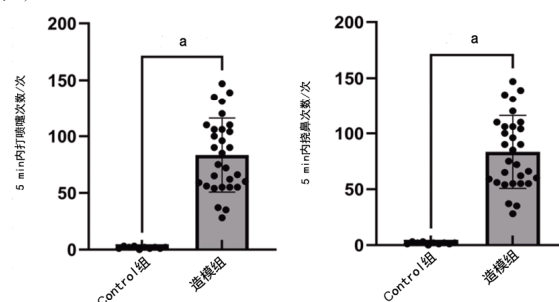
1.7.4 蛋白质印迹法(Western blotting)检测大鼠鼻窦黏膜组织cGAS、STING及NF-κB p65蛋白表达 取大鼠鼻窦黏膜组织,加入RIPA裂解液和蛋白酶抑制剂,研磨组织,加入相应的裂解液,在冰上将样本充分裂解,随后将其放入4℃的离心机中,离心机转速为12 000 r/min,时间约15 min(离心半径5 cm),采集上清液,提取蛋白冷冻保存。按照产品说明书进行蛋白浓度测定;随后进行蛋白变性,记录大鼠鼻窦黏膜编号、组别;将预制胶泳道中加入待测蛋白样品10 μL、marker 3 μL,进行电泳,将各组大鼠鼻黏膜组织蛋白转移到聚偏二氟乙烯(PVDF)膜上;用5%脱脂牛奶进行封闭;将膜与一抗cGAS(1:1 000)、STING(1:2 000)、NF-κB p65(1:5 000)冰箱中孵育过夜;次日加入二抗,加入化学发光显影液(ECL),置于仪器进行显影;最后利用Image J分析目的蛋白灰度值。

1.8 统计学方法 采用SPSS 29.0统计软件进行数据分析,计量资料以“均数±标准差”(x̄±s)表示。若计量资料符合正态分布且方差齐,则使用单因素方差分析(ANOVA),并使用Dunnett-t检验法进行两两比较;若计量资料不符合正态分布,则采用非参数检验,多组比较使用Kruskal-Wallis H检验,P<0.05为差异有统计学意义。使用Slide-Viewer及GraphPad Prism 10.3.0软件绘图。

## 2 结 果

### 2.1 CRS大鼠模型评价

2.1.1 行为学观察结果 与Control组大鼠比较,造模组大鼠打喷嚏、挠鼻症状明显,差异均有统计学意义(P<0.01)。(见图1)



注:与Control组比较,<sup>a</sup>P<0.01。

图1 造模后大鼠喷嚏、挠鼻变化 (x̄±s)

2.1.2 大鼠上颌窦黏膜 经过12周造模后,Control组大鼠上颌窦黏膜未见明显增厚(蓝色箭头),鼻中隔无偏曲,鼻中隔黏膜无明显肿胀,而造模组大鼠上颌窦黏膜增厚(红色箭头),鼻中隔黏膜肿胀明显,和Control组大鼠鼻窦CT比较,鼻窦黏膜明显增厚。(见图2)

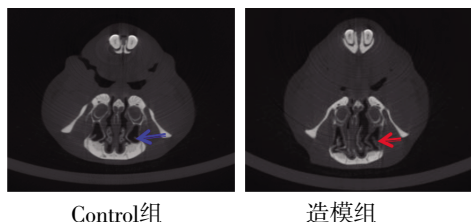


图2 Control组和造模组大鼠鼻窦CT扫描

## 2.2 各组大鼠观察指标比较

2.2.1 各组大鼠HE染色鼻黏膜表达情况 Control组大鼠鼻黏膜上皮结构较为整齐,且仅有少量嗜酸性粒细胞的存在。而在Model组大鼠的鼻黏膜组织中,上皮层明显紊乱,固有层内伴有大量嗜酸性粒细胞浸润,细胞剥落、细胞呈现肿胀现象,黏膜下血管扩张与充血。与Model组比较,Luteolin组和CLM组在病理表达上明显改善,上皮层结构较完整,少量炎症细胞,嗜酸性粒细胞浸润减少,固有层腺体丰富,少量血管扩张与充血。(见图3)

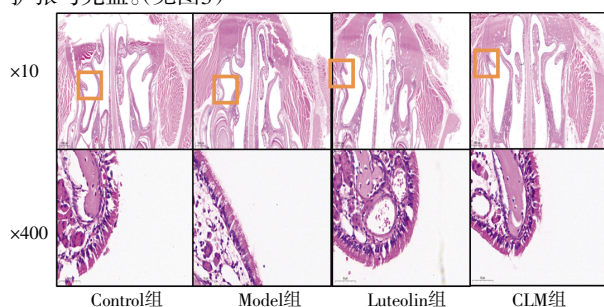
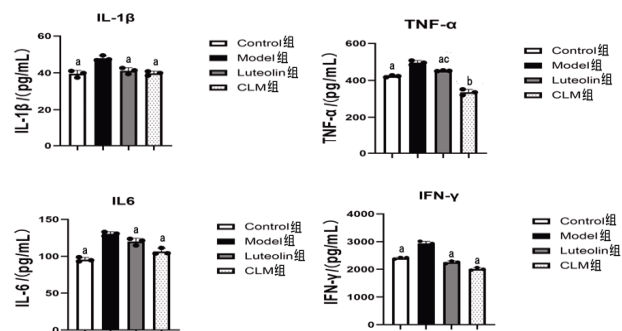


图3 大鼠鼻黏膜HE染色病理切片

2.2.2 各组大鼠血清IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 和IFN- $\gamma$ 水平 与Model组比较,Luteolin组及CLM组大鼠治疗后血清IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 表达降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );与CLM组比较,Luteolin组大鼠血清TNF- $\alpha$ 表达升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。(见图4)



注:与Model组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ,<sup>b</sup> $P<0.01$ ;与CLM组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ 。

图4 各组大鼠血清IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 和IFN- $\gamma$ 的水平比较( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

2.2.3 各组大鼠鼻黏膜组织中cGAS、STING、NF- $\kappa$ B p65表达

2.2.3.1 Western blotting结果 与Model组比较,Luteolin组及

CLM组大鼠鼻黏膜cGAS、STING、NF- $\kappa$ B p65表达下调,差异有统计学意义( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );与CLM组比较,Luteolin组大鼠鼻黏膜STING表达升高,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。(见图5~6)

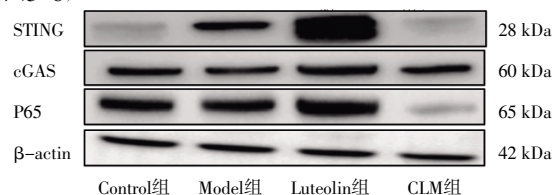
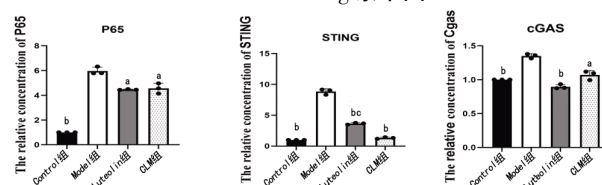


图5 各组大鼠cGAS、STING、NF- $\kappa$ B p65相关蛋白表达

Western blotting 条带图



注:与Model组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ,<sup>b</sup> $P<0.01$ ;与CLM组比较,<sup>c</sup> $P<0.01$ 。

图6 各组大鼠cGAS、STING、NF- $\kappa$ B p65相关蛋白表达量比较( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

2.2.3.2 免疫荧光结果 治疗结束后,与Model组比较,Luteolin组和CLM组大鼠鼻黏膜cGAS、STING、NF- $\kappa$ B p65表达下调,差异有统计学意义( $P<0.001$ );与CLM组比较,Luteolin组大鼠鼻黏膜STING表达降低,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。(见图7~8)

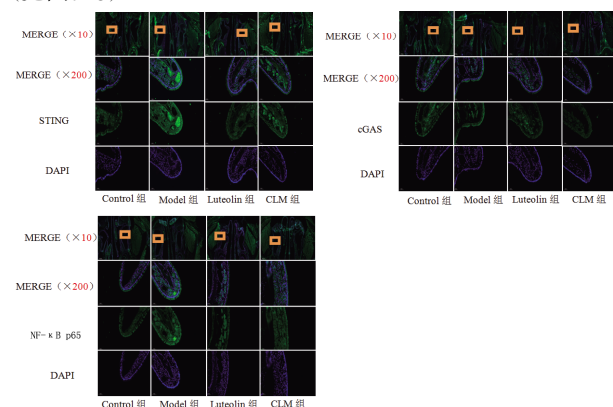
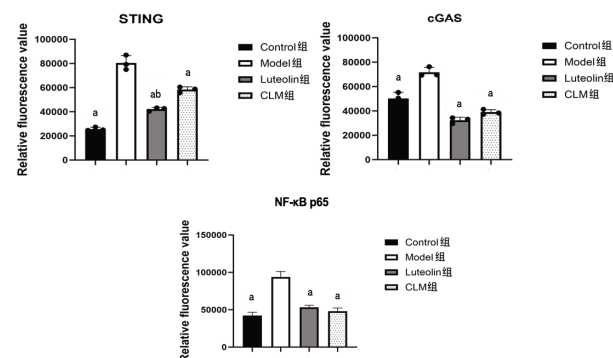


图7 各组大鼠鼻黏膜cGAS、STING、NF- $\kappa$ B p65

免疫荧光染色图



注:与Model组比较,<sup>a</sup> $P<0.01$ ;与CLM组比较,<sup>b</sup> $P<0.01$ 。

图8 各组大鼠鼻黏膜cGAS、STING、NF- $\kappa$ B p65免疫荧光表达量比较( $\bar{x}\pm s, n=10$ )



### 3 讨论

CRS是一种常见的慢性上呼吸道疾病,其病理特征主要表现为鼻窦黏膜的持续性慢性炎症。CRS虽不是致命性疾病,却会严重影响人们的生活质量,其对生活质量的影響与慢性阻塞性肺疾病、哮喘等慢性呼吸道疾病相当<sup>[16]</sup>。CRS发病机制复杂,涉及多种炎症因子和细胞因子的相互作用,如TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IFN- $\gamma$ 等。这些因子通过调节免疫反应、影响黏膜屏障功能和引发组织重塑等途径,促进鼻窦的慢性炎症反应的发生和发展<sup>[17]</sup>。

木犀草素是一种存在于多种植物(如金银花、菊花)中的天然黄酮类化合物。已有研究表明,木犀草素具有抗炎、抑菌、抗肿瘤等多种药理活性。宋雪娇等<sup>[18]</sup>报道木犀草素对于金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、铜绿假单胞菌等均有良好的抗菌效果。且木犀草素还能够通过抑制促炎因子(IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ )等的释放,调节多条信号通路(如NF- $\kappa$ B、MAPK、JAK-STAT),从而有效减轻炎症反应<sup>[19]</sup>。

近年来,cGAS/STING信号通路在多种炎症性疾病中的研究已非常普遍。cGAS和STING是该信号通路的核心组成部分。cGAS是一种位于细胞质中的DNA传感器,具备识别细胞内双链DNA(dsDNA)的能力。它通过催化生成第二信使2'3'-cGAMP,激活STING信号通路<sup>[10]</sup>。激活的STING通过一系列下游信号转导途径,诱导产生IFN,并活化NF- $\kappa$ B信号通路,引发强烈的抗病毒和抗菌免疫反应<sup>[20]</sup>。NF- $\kappa$ B p65作为NF- $\kappa$ B家族中的一个关键转录因子,广泛参与调控免疫与炎症反应。相关研究发现,cGAS/STING/NF- $\kappa$ B p65信号途径的异常激活可能导致持续的炎症反应,释放多种炎症因子,进而促进呼吸系统疾病的进展<sup>[21-22]</sup>。由此可见,cGAS/STING/NF- $\kappa$ B p65信号途径可能是CRS机制研究及药物开发的潜在靶点。

本实验研究了CRS大鼠鼻窦黏膜中是否存在cGAS/STING/NF- $\kappa$ B p65信号途径的激活,以及Luteolin可能通过调节cGAS/STING/NF- $\kappa$ B p65信号途径对CRS模型大鼠的影响。研究结果证实了CRS大鼠鼻窦黏膜中cGAS、STING、NF- $\kappa$ B p65表达上调,Luteolin能够抑制CRS大鼠鼻窦黏膜中cGAS、STING、NF- $\kappa$ B p65蛋白的表达以及下调血清炎症因子IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 的表达。结果证明木犀草素可能通过调节cGAS/STING/NF- $\kappa$ B p65途径对CRS模型大鼠的炎症反应起到改善作用,但仍需进一步实验证实。

综上所述,木犀草素可通过调节cGAS/STING/NF- $\kappa$ B p65途径改善CRS模型大鼠的炎症反应,丰富了木犀草素治疗CRS的现代理论依据,为中西医结合治疗CRS提供了更多的思路。但本研究有一定的局限性,要实现在临床医学中的广泛应用,仍需大量的验证性研究和机制探讨。未来的研究将进一步进行探索和研究,寻找更精细的治疗靶点。

### 参考文献

- [1] NABEEL M, REDDY R, REBALA S. Prevalence of chronic rhino sinusitis in patients with concha bullosa[J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2024, 76(5): 3962-3966.
- [2] ROBIN H, TRUDEAU C, ROBBINS A, et al. A potential

- role for the receptor for advanced glycation end-products (RAGE) in the development of secondhand smoke-induced chronic sinusitis[J]. Curr Issues Mol Biol, 2024, 46(1): 729-740.
- [3] MUKAE H, KANEKO T, OBASE Y, et al. The Japanese respiratory society guidelines for the management of cough and sputum (digest edition)[J]. Respir Investig, 2021, 59(3): 270-290.
- [4] 冯先权,冯国权,李少华.功能性内镜鼻窦手术联合药物综合治疗慢性鼻-鼻窦炎疗效观察[J].海南医学, 2020, 31(8): 986-988.
- [5] KOUJ J, SHIJ Z, HEY Y, et al. Luteolin alleviates cognitive impairment in Alzheimer's disease mouse model via inhibiting endoplasmic reticulum stress-dependent neuroinflammation[J]. Acta Pharmacol Sin, 2022, 43(4): 840-849.
- [6] DONG J H, XU O, WANG J X, et al. Luteolin ameliorates inflammation and Th1/Th2 imbalance via regulating the TLR4/NF- $\kappa$ B pathway in allergic rhinitis rats[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2021, 43(3): 319-327.
- [7] SHI J L, DAI L, GU J, et al. Luteolin alleviates olfactory dysfunction in eosinophilic chronic rhinosinusitis through modulation of the TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2025, 148: 114189.
- [8] 李旭,王玥,刘国力.基于TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B信号通路探讨木犀草素对MPTP诱导的帕金森病模型小鼠的炎症影响[J].沈阳农业大学学报, 2021, 52(2): 218-223.
- [9] 解涵滢,钟心怡,李南,等.木犀草素抑制NF- $\kappa$ B介导的M1型巨噬细胞极化改善大鼠心肌缺血再灌注损伤的药效机制研究[J].生命的化学, 2025, 45(4): 741-748.
- [10] 钱军航,叶亮,谭焰.环化核苷酸合成酶-干扰素刺激因子信号通路在呼吸系统疾病中的研究进展[J].中华结核和呼吸杂志, 2024, 47(3): 252-258.
- [11] CHEN H, WANG Z Z, GAO X Y, et al. ASFV pD345L protein negatively regulates NF- $\kappa$ B signalling by inhibiting IKK kinase activity [J]. Vet Res, 2022, 53(1): 32.
- [12] 陈洪博,李凤,赖文琰,等.cGAS/STING信号通路参与猪圆环病毒2型诱导猪肺泡巨噬细胞产生I型干扰素[J].生物工程学报, 2021, 37(9): 3201-3210.
- [13] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组.慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2024)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2025, 60(3): 221-249.
- [14] FOKKENS J, LUNDV J, HOPKINS C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020[J]. Rhinology, 2020, 58(Suppl S29): 1-464.
- [15] 赵伟,孙国志.不同种实验动物间用药量换算[J].畜牧兽医科技信息, 2010, (5): 52-53.

(下转第37页)

- improving it[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(7): 1616–1631.
- [6] YUAN Y, ZHANG H, XIA E W, et al. BMP2 diminishes angiotensin II-induced atrial fibrillation by inhibiting NLRP3 inflammasome signaling in atrial fibroblasts [J]. *Biomolecules*, 2024, 14(9): 1053.
- [7] 陈春林, 巩甜甜, 汤依群, 等. SD大鼠房颤模型的建立[J]. *实验动物科学*, 2009, 26(3): 1–4.
- [8] 徐叔云. *药理实验方法学*[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
- [9] 梁立男. 桂枝甘草汤联合稳心颗粒对房颤患者心功能及左心房电生理指标的影响[J]. *现代电生理学杂志*, 2023, 30(1): 31–34.
- [10] TAO Q Q, XIAO G X, WANG T Y, et al. Identification of linoleic acid as an antithrombotic component of Wenxin Keli via selective inhibition of p-selectin-mediated platelet activation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153: 113453.
- [11] 孙闪闪, 许建祖. 炙甘草汤对房颤患者左房重构及心功能的影响[J]. *云南中医中药杂志*, 2023, 44(4): 55–59.
- [12] 王曾鹏, 匡志聪. 苓桂术甘汤加味治疗慢性心衰合并房颤60例[J]. *浙江中医杂志*, 2023, 58(7): 508–509.
- [13] 朱怡怡, 王振兴. 中西医治疗心房颤动的研究进展[J]. *基层中医药*, 2024, 3(10): 119–124.
- [14] 李哲山. 炙甘草汤对持续性心房颤动患者中医证候积分与心功能的影响[J]. *现代医学与健康研究电子杂志*, 2023, 7(10): 81–83.
- [15] 郭巧, 孙建国, 黄璐, 等. 关附甲素抗氧化和抗房颤作用[J]. *中国药科大学学报*, 2015, 46(2): 235–241.
- [16] LIANG X, SU W Y, ZHANG W M, et al. An overview of the research progress on *Aconitum carmichaelii* Debx. Active compounds, pharmacology, toxicity, detoxification, and applications[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 337 (Pt2): 118832.
- [17] 卢少平, 杜日映, 郑强荪. 乙酰胆碱对电刺激诱发房颤的影响[J]. *心脏杂志*, 2002, 14(4): 290–291, 295.
- [18] GOETTE A, HONEYCUTT C, LANGBERG J J. Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms[J]. *Circulation*, 1996, 94(11): 2968–2974.
- [19] LI N, BRUNDEL B J J M. Inflammasomes and proteostasis novel molecular mechanisms associated with atrial fibrillation[J]. *Circ Res*, 2020, 127(1): 73–90.
- [20] HU Y F, CHEN Y J, LIN Y J, et al. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(4): 230–243.
- [21] COPPINI R, SANTINI L, PALANDRI C, et al. Pharmacological inhibition of serine proteases to reduce cardiac inflammation and fibrosis in atrial fibrillation[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1420.
- [22] 宋现丽, 韩金国, 张明建. 真武汤联合沙库巴曲缬沙坦治疗心力衰竭的效果观察[J]. *中国医学创新*, 2024, 21(15): 14–18.
- [23] CABARO S, CONTE M, MOSCHETTA D, et al. Epicardial adipose tissue-derived IL-1 $\beta$  triggers postoperative atrial fibrillation[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 893729.
- [24] YAO C X, VELEVA T, SCOTT L Jr, et al. Enhanced cardiomyocyte NLRP3 inflammasome signaling promotes atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2018, 138(20): 2227–2242.
- [25] XING Y X, YAN L M, LI X Y, et al. The relationship between atrial fibrillation and NLRP3 inflammasome: A gut microbiota perspective[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1273524.
- [26] 赵哲, 陈光顺, 白敏, 等. 基于NLRP3/ASC/Caspase-1通路探讨真武汤改善脾肾阳虚型糖尿病肾病炎症损伤的机制[J]. *中国实验动物学报*, 2023, 31(7): 853–863.

(收稿日期: 2025-04-02 编辑: 蒋凯彪)

## (上接第30页)

- [16] SHARMA D, SANDELSKIM M, TING J, et al. Correlations in trends of sinusitis-related online google search queries in the United States[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2020, 34(4): 482–486.
- [17] 张秋莹, 李立明, 王帅星. 全凭静脉麻醉与吸入麻醉在慢性鼻窦炎患者鼻内镜手术中的应用研究[J]. *中国实用医刊*, 2023, 50(21): 43–46.
- [18] 宋雪娇, 刘晓琳, 金安妍, 等. 木犀草素抗菌及消除耐药作用的研究进展[J]. *中国家禽*, 2015, 37(17): 44–46.
- [19] GENDRISCH F, ESSERP R, SCHEMPPE M, et al. Luteolin as a modulator of skin aging and inflammation[J]. *Biofactors*, 2021, 47(2): 170–180.
- [20] LI Q J, WU P, DU Q J, et al. cGAS-STING, an important signaling pathway in diseases and their therapy[J]. *Med Comm*, 2024, 5(4): e511.
- [21] WU Y R, ZHANG M, YUAN C, et al. Progress of cGAS-STING signaling in response to SARS-CoV-2 infection[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1010911.
- [22] ZHOU X M, WANG X H, LU L D, et al. Fibroblast growth factor 21 improves lipopolysaccharide-induced pulmonary microvascular endothelial cell dysfunction and inflammatory response through SIRT1-mediated NF- $\kappa$ B deacetylation[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2022, 100(6): 492–499.

(收稿日期: 2025-07-06 编辑: 罗英姣)