

麻荆止咳颗粒对咳嗽变异性哮喘大鼠肺组织病理形态学变化的实验研究

王世聪, 叶燕燕, 黄依晴, 林生明, 卢峰*

福建中医药大学附属第二人民医院呼吸科, 福建 福州

收稿日期: 2024年7月21日; 录用日期: 2024年8月13日; 发布日期: 2024年8月26日

摘要

目的: 观察麻荆止咳颗粒对咳嗽变异性哮喘(CVA)模型大鼠肺组织病理形态学变化及咳嗽次数的影响, 探讨麻荆止咳颗粒改善CVA气道炎症的作用及疗效。方法: 将60只SPF级SD雄性大鼠按照随机数字表法分为空白组、模型组、孟鲁司特钠组和麻荆止咳颗粒低、中、高剂量组各10只。空白组不予造模, 其余各组均采用卵清白蛋白(OVA)和氢氧化铝凝胶致敏并用OVA雾化激发的方法复制CVA模型大鼠。造模成功后, 孟鲁司特钠组给予孟鲁司特钠溶液, 麻荆止咳颗粒低、中、高剂量组分别给予麻荆止咳颗粒溶液对应药物剂量灌胃给药, 空白组、模型组给予等体积蒸馏水, 每天1次, 连续14天。观察6组大鼠HE染色肺组织病理形态学变化及末次给药后3 min内咳嗽次数。结果: 与空白组比较, 模型组可见显著的气道炎症表现, 末次给药后3 min咳嗽次数明显增多($P < 0.05$); 与模型组对比, 孟鲁司特钠组和麻荆止咳颗粒低、中、高剂量组气道炎症浸润情况均有不同程度减轻, 末次给药后3 min咳嗽次数均有不同程度减少($P < 0.05$)。与孟鲁司特钠组比较, 麻荆止咳颗粒中、高剂量组末次给药后3 min咳嗽次数明显减轻($P < 0.05$), 麻荆止咳颗粒低剂量组咳嗽次数减少方面比较无显著性差异($P > 0.05$), 麻荆止咳颗粒低、中、高剂量组气道炎症浸润改善情况无显著性差异($P > 0.05$)。结论: 麻荆止咳颗粒可减轻CVA大鼠肺组织的气道炎症损伤, 减少咳嗽次数, 从而减轻气道炎症, 促进疾病恢复。

关键词

咳嗽变异性哮喘, 麻荆止咳颗粒, 肺组织, 咳嗽次数

Experimental Study on the Effect of Majing Zhike Granules on the Pathological Morphological Changes of Lung Tissue in Rats with Cough Variant Asthma

Shicong Wang, Yanyan Ye, Yiqing Huang, Shengming Lin, Feng Lu*

*通讯作者。

文章引用: 王世聪, 叶燕燕, 黄依晴, 林生明, 卢峰. 麻荆止咳颗粒对咳嗽变异性哮喘大鼠肺组织病理形态学变化的实验研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(8): 1114-1119. DOI: 10.12677/acm.2024.1482328

Department of Respiratory Medicine, The Second Affiliated People's Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou Fujian

Received: Jul. 21st, 2024; accepted: Aug. 13th, 2024; published: Aug. 26th, 2024

Abstract

Objective: To observe the effect of Majing Zhike Granules on the pathological morphological changes of lung tissue and the number of coughs in rats with cough variant asthma (CVA) model, and to explore the effect and efficacy of Majing Zhike Granules in improving CVA airway inflammation. **Methods:** Sixty SPF SD male rats were randomly divided into a blank group, a model group, a montelukast sodium group, and a low-, medium-, and high-dose Majing Zhike Granules group, 10 in each group. The blank group was not modeled, and the remaining groups were sensitized with ovalbumin (OVA) and aluminum hydroxide gel and stimulated with OVA aerosol to replicate the CVA model rats. After successful modeling, the montelukast sodium group was given montelukast sodium solution, and the low-, medium-, and high-dose Majing Zhike Granules groups were given Majing Zhike Granules solution by gavage at the corresponding drug doses. The blank group and model group were given equal volumes of distilled water once a day for 14 consecutive days. The pathological morphological changes of lung tissues stained with HE and the number of coughs within 3 minutes after the last administration of the drug were observed in the six groups of rats. **Results:** Compared with the blank group, the model group showed significant airway inflammation, and the number of coughs increased significantly 3 minutes after the last administration ($P < 0.05$); compared with the model group, the airway inflammation infiltration in the montelukast sodium group and the low-, medium-, and high-dose Majing Zhike Granules groups were alleviated to varying degrees, and the number of coughs decreased to varying degrees 3 minutes after the last administration of the drug ($P < 0.05$). Compared with the montelukast sodium group, the number of coughs in the medium and high dose groups of Majing Zhike Granules was significantly reduced 3 minutes after the last administration ($P < 0.05$), and there was no significant difference in the reduction of coughs in the low dose group of Majing Zhike Granules ($P > 0.05$). There was no significant difference in the improvement of airway inflammatory infiltration in the low, medium and high dose groups of Majing Zhike Granules ($P > 0.05$). **Conclusion:** Majing Zhike Granules can reduce airway inflammatory damage in the lung tissue of CVA rats, reduce the number of coughs, thereby reducing airway inflammation and promoting disease recovery.

Keywords

Cough Variant Asthma, Majing Zhike Granules, Lung Tissue, Number of Coughs

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, CVA)又称为隐匿性哮喘,是指以慢性咳嗽为主要或唯一临床表现的一种特殊类型哮喘,多发于夜间或清晨,常在吸入冷空气、接触粉尘、闻及刺激性气味等情况下诱发及加重,以气道炎症、气道高反应性和气道重塑为主要病理特征[1]。目前针对 CVA 的治疗原则与典型哮喘相同,治疗以减轻气道炎性反应、缓解气道痉挛为主要目标,治疗药物主要包括吸入性

支气管舒张剂、吸入性糖皮质激素(inhaled corticosteroids, ICS)、白三烯受体拮抗剂等, 尽管这些药物在临床上取得了较好的疗效, 见效快, 但由于用药时间相对较长, 多数患者对激素药物存在心理抵抗, 药物耐受性差, 不良反应明显, 且部分患者在停药后复发率较高, 因此临床使用上有一定地受限, 而近年来中医药在治疗 CVA 方面取得了令人满意的疗效, 疾病复发率低且副作用极少[2]。麻荆止咳颗粒是我院省名中医陈志斌教授治疗咳嗽的经验方, 原名咳平汤, 具有祛风宣肺、化痰止咳、养阴润肺的功效, 常用于治疗 CVA、感染后咳嗽、社区获得性肺炎等以咳嗽为主要表现的疾病, 临床疗效显著, 但有关实验动物方面的研究会相对偏少[3] [4] [5]。本研究拟通过观察麻荆止咳颗粒对 CVA 模型大鼠肺组织病理形态学变化及咳嗽次数的影响, 探讨麻荆止咳颗粒改善 CVA 气道炎症的作用及疗效, 为临床应用提供实验依据。

2. 实验材料

2.1. 实验动物

SPF 级 SD 雄性大鼠 60 只, 10~12 周龄, 购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司, 实验动物生产许可证号: SCXK(湘) 2016~0002。大鼠饲养于福建中医药大学动物实验中心 SPF 级动物实验室, 实验动物使用许可证号: SYXK(闽) 2019~0007。本实验已通过福建中医药大学动物实验伦理委员会审批(审批号: FJTCM IACUC 2022116)。

2.2. 实验药物

麻荆止咳颗粒由福建中医药大学附属第二人民医院中药制剂室制备, 为院内中药制剂(批准文号: 闽药制字 Z2012S0003, 规格: 10 袋, 10 g/袋), 组成: 麻黄、荆芥、蝉蜕、徐长卿、旋覆花、瓜蒌、款冬花、北沙参、赤芍、玄参、甘草。麻荆止咳颗粒 1 袋溶解于 80℃ 的蒸馏水 20 ml, 配制成浓度为 0.5 g/mL 的混悬液。孟鲁司特钠片(石药集团欧意药业有限公司, 产品批号: Q23220506, 规格: 30 片, 10 mg/片), 孟鲁司特钠片 1 片研粉后溶于 0.9%氯化钠注射液(NaCl) 100 ml, 配制成浓度为 0.1 mg/ml 的混悬液。

2.3. 实验试剂

试剂卵清白蛋白(货号: N2209190010)购自天津佰玛科技有限公司; 氢氧化铝凝胶(货号: ZCD330)购自广检(广州)检测科技有限公司; 苏木素购自国药集团化学试剂有限公司。

2.4. 实验仪器

超声雾化器(东莞永胜宏基医疗器械有限公司, 型号: VGR-001A); 光学显微镜(奥林巴斯公司, 型号: CX23)。

3. 实验方法

3.1. 动物造模与分组

将 60 只 SPF 级 SD 雄性大鼠按照随机数字表法随机分成空白组、模型组、孟鲁司特钠组和麻荆止咳颗粒低、中、高剂量组各 10 只。除空白组外, 其余 5 组均采用卵清白蛋白(OVA)和氢氧化铝凝胶激发致敏并用 OVA 雾化激发的方法[6]建立 CVA 模型: 在适应性喂养 3 天后的第 1、8 天大鼠腹腔内注射 1 mL 混合液(包括 10% OVA 0.5 mL 和 2%氢氧化铝凝胶 0.5 mL)致敏。从第 15 天起, 将大鼠置于雾化箱内, 用 1% OVA 溶液超声雾化, 1 次/天, 2 min/次, 隔天 1 次, 共 7 次。造模成功判定标准: 当大鼠出现呼吸道痉挛症状, 即腹肌明显收缩、呼吸频率和深度增加, 提示造模成功。

3.2. 给药方法

造模成功后第2天开始给药,根据“人和动物按体表面积折算的等效剂量比值表”[7]计算人与大鼠等效剂量,麻荆止咳颗粒低、中、高剂量组分别按体质量 2.5 ml/(kg·d)、5 ml/(kg·d)、7.5 ml/(kg·d),孟鲁司特钠组按体质量 10 ml/(kg·d)。空白组、模型组按体质量 10 mL/(kg·d)蒸馏水灌胃给药。灌胃期间大鼠自由进食、饮水。1次/d,连续干预2周。

3.3. 取材

末次灌胃后禁食24小时,予颈部脱臼法处死后,选取近肺门处的左肺上叶组织生理盐水冲洗后,予4%多聚甲醛固定,48 h后待石蜡包埋。

3.4. 检测指标

3.4.1. 大鼠末次给药后3 min内咳嗽次数的测定

末次给药结束后观察每组大鼠3 min内的咳嗽次数并记录。

3.4.2. 大鼠肺组织病理形态学观察

取固定好的左肺组织,常规石蜡包埋切片(厚度4 μm),HE染色,在光学显微镜下观察肺组织病变和炎症细胞浸润情况。

3.5. 统计学方法

采用SPSS 26.0统计软件进行实验数据处理和分析。计量资料属正态分布的以($\bar{x} \pm s$)表示。多组间比较,正态分布采用单因素方差分析,非正态分布采用独立样本秩和检验。 $P < 0.05$ 代表差异具有统计学意义。

4. 结果

4.1. 6组大鼠末次给药后3 min内咳嗽次数比较

6组大鼠末次给药后3 min内咳嗽次数对比情况如见表1。

Table 1. Comparison of cough frequency within 3 minutes after the last administration in 6 groups of rats ($\bar{x} \pm s$)

表 1. 6组大鼠末次给药后3 min内咳嗽次数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	咳嗽次数(次)
空白组	10	1.12 ± 0.96
模型组	10	22.59 ± 3.91 ¹⁾
孟鲁司特钠组	10	12.73 ± 2.82 ²⁾
麻荆止咳颗粒低剂量组	10	13.12 ± 2.94 ²⁾
麻荆止咳颗粒中剂量组	10	5.72 ± 1.56 ²⁾
麻荆止咳颗粒高剂量组	10	4.98 ± 1.41 ²⁾

注:与空白组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较,²⁾ $P < 0.05$

4.2. 6组大鼠肺组织病理学变化比较

HE染色结果显示:空白组大鼠支气管结构完整,各黏膜层结构清晰可见,上皮细胞正常,排列整齐,管腔内未见脱落细胞;模型组大鼠支气管壁增厚,上皮细胞脱落,细胞排列紊乱,伴大量炎症细胞浸润;孟鲁司特钠组大鼠支气管肌壁增厚,内衬支气管粘膜假复层增生,可见少量的炎症细胞浸润;麻荆止咳

颗粒低剂量组大鼠支气管粘膜轻度增生,可见局灶炎症细胞聚集;麻荆止咳颗粒中剂量组大鼠支气管壁下方基底膜轻度增厚,内衬上皮轻度增生,可见散在炎症细胞浸润;麻荆止咳颗粒高剂量组大鼠支气管壁稍增厚,可见极少量的炎症细胞浸润。见图 1。

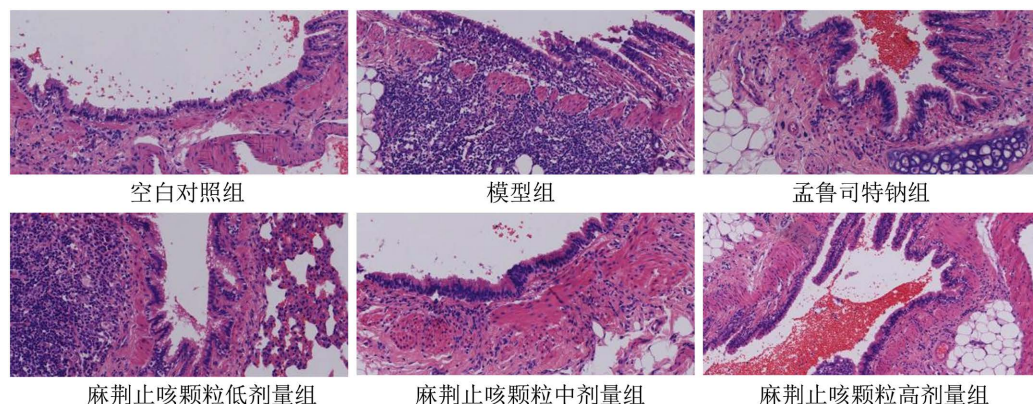


Figure 1. HE staining of lung tissues of 6 groups of rats (HE $\times$ 20)

图 1. 6 组大鼠肺组织 HE 染色图(HE $\times$ 20)

5. 讨论

CVA 是我国慢性咳嗽最常见的病因,在门诊就诊的慢性咳嗽中占 14%~62%,且由于受环境等因素的影响,CVA 发病率呈不断上升趋势[8]。CVA 属中医学“风咳”、“顽咳”、“久咳”等范畴。笔者认为 CVA 以“风咳”居多,其咳嗽具有“骤发骤止”、“刺激性”、“挛急性”的特点,与风邪“善行而数变”、“风性挛急”的致病特征相类似,患者感受外邪(风邪为主)后由于失治、误治,或先天禀赋不足,不能祛邪外出,以致风邪伏肺,阻于肺络,肺失宣降以致咳嗽不止,治疗上以祛风宣肺止咳为主,且咳嗽日久不解,郁而化热,热伤阴津,因此在治疗上还应注意养阴润肺以达到标本兼治的作用,临床上使用麻荆止咳颗粒治疗 CVA 取得了满意的疗效[3]。

本研究结果显示:与空白组比较,模型组末次给药后 3 min 内咳嗽次数明显增多,分别给予孟鲁司特钠片和麻荆止咳颗粒治疗后,孟鲁司特钠组和麻荆止咳颗粒低、中、高剂量组大鼠末次给药后 3 min 内咳嗽次数均有不同程度下降,且麻荆止咳颗粒中、高剂量组在改善咳嗽次数方面优于孟鲁司特钠组,提示芩夏清热祛风颗粒可有效改善 CVA 的咳嗽症状。

本研究结果显示:与空白组比较,模型组大鼠模型组大鼠上皮损伤明显,存在大量炎症细胞浸润,可见显著的气道炎症表现,分别给予孟鲁司特钠片和麻荆止咳颗粒治疗后,上皮损伤及炎症细胞浸润情况均得到有效改善,提示芩夏清热祛风颗粒可减轻 CVA 大鼠肺组织的上皮损伤及炎性浸润情况,从而改善气道炎症。

综上所述,本研究证实了麻荆止咳颗粒可减轻 CVA 的咳嗽症状,减轻大鼠肺组织的上皮损伤及炎性浸润,改善气道炎症,且实验结果提示疗效可能存在一定的量效关系,需扩大样本量进一步明确。

基金项目

福建省自然科学基金项目(2021J01870);福建省卫健委中医药课题项目(2021zyjc12)。

参考文献

- [1] 景伟超,王有鹏,李竹英,等.抗支糖浆对 CVA 模型鼠 TLR4/MyD88 信号通路的影响[J].时珍国医国药,2022,

- 33(8): 1865-1868.
- [2] 袁阳, 袁芳, 郑权, 等. 咳嗽变异性哮喘发病机制及中西药疗效的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(8): 135-140.
 - [3] 王世聪, 叶燕燕, 卢峰. 麻荆止咳颗粒治疗风盛挛急型咳嗽变异性哮喘 30 例[J]. 福建中医药, 2023, 54(2): 63-64, 67.
 - [4] 郑沁鈺, 韦京贝, 张瑜, 等. 麻荆止咳颗粒联合莫西沙星治疗成人非重症社区获得性肺炎的药物经济学评价[J]. 中国现代医生, 2021, 59(34): 109-112, 123.
 - [5] 陈志斌, 黄民华, 连林辉, 等. 咳平汤治疗风邪客肺、肺热伤津型感染后咳嗽临床观察[J]. 福建中医学院学报, 2010, 20(4): 7-9.
 - [6] 陈婷婷, 易桂生. 咳嗽变异性哮喘病理机制及造模方法的研究进展[J]. 实验动物科学, 2021, 38(2): 74-78.
 - [7] 李仪奎. 中药药理实验方法学[M]. 第 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 10.
 - [8] 李雨鹏, 宓丹, 潘冲, 等. 扶正固本汤联合穴位贴敷对咳嗽变异性哮喘大鼠 Th2/Tregs 平衡的调节作用机制研究[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(1): 223-227.