doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.18.012

平喘颗粒的药效学研究 *

李 星[1,3] 李竹英[2,3△] 王雪慧[2] 蒋鹏娜[1] 隋博文[2△]

(1 黑龙江中医药大学 黑龙江 哈尔滨 150040;2 黑龙江中医药大学附属第一医院 黑龙江 哈尔滨 150040;
3 黑龙江中医药大学北药基础与应用研究省部共建教育部重点实验室 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要 目的:研究平喘颗粒的药效学作用。**方法:**小鼠随机分为空白组(或 / 和)模型组,喘嗽宁组(0.7 g/kg)、平喘颗粒组(31.2 g/kg)、平喘颗粒组(15.6 g/kg)、平喘颗粒组(7.8 g/kg)。采用酚红外排,氨水引咳,二甲苯致小鼠耳廓肿胀,琼脂导致小鼠肉芽肿炎症,小鼠负重游泳,小鼠耐常压缺氧,小鼠巨噬细胞吞噬实验观察平喘颗粒的祛痰,镇咳,抗炎,抗疲劳,抗乏氧和提高免疫力作用。大鼠随机分为空白组、模型组、喘嗽宁组(0.486 g/kg)、平喘颗粒组(21.6 g/kg)、平喘颗粒组(10.8 g/kg)、平喘颗粒组(5.4 g/kg),给予卵蛋白激发哮喘,观察平喘颗粒的平喘作用;豚鼠随机分为模型组、喘嗽宁组(0.419 g/kg)、平喘颗粒组(18.6 g/kg)、平喘颗粒组(9.3 g/kg)、平喘颗粒组(4.65 g/kg),喷入磷酸组胺和氯化乙酰胆碱,观察平喘颗粒的平喘作用。**结果:**平喘颗粒(31.2 g/kg、15.6 g/kg、7.8 g/kg)可显著提高小鼠酚红的排出量(P<0.05),延长氨水致小鼠咳嗽的潜伏期(P<0.05),减少氨水所致小鼠咳嗽次数(P<0.05),减少二甲苯致小鼠耳廓肿胀程度(P<0.05),减少琼脂导致小鼠肉芽肿重量(P<0.01),提高小鼠负重游泳时间(P<0.05),提高小鼠耐常压缺氧时间(P<0.05),可显著提高小鼠巨噬细胞吞噬能力(P<0.05)。平喘颗粒(21.6 g/kg、10.8 g/kg、5.4 g/kg)延长卵蛋白致大鼠哮喘发作的潜伏期(P<0.05);平喘颗粒(18.6 g/kg、9.3 g/kg、4.65 g/kg)延长磷酸组胺和氯化乙酰胆碱致豚鼠哮喘发作的潜伏期(P<0.05)。**结论:**平喘颗粒具有较好的镇咳,祛痰,抗急、慢性炎症,抗疲劳,抗乏氧,提高免疫力,平喘的作用。

关键词:平喘颗粒;祛痰;镇咳;平喘;抗炎;提高免疫力

中图分类号:R285.5; R-33; R974 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)18-3456-06

Experimental Study on Pharmacodynamics of Pingchuan Granule*

LI Xing[1,3], LI Zhu-ying[2,3△], WANG Xue-hui[2], JIANG Peng-na[1], SUI Bo-wen[2△]

(1 Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang, 150040, China; 2 First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang, 150040, China; 3 Key Laboratory of Chinese Materia Medica (Heilongjiang University of Chinese Medicine), Ministry of Education, Harbin, Heilongjiang, 150040, China)

ABSTRACT Objective: To study the pharmacodynamics of Pingchuan granule. **Methods:** Mice were randomly divided into control group(or/ and model group), Chuansuning group(0.7 g/kg) and three dosage groups of Pingchuan granule(31.2 g/kg, 15.6 g/kg, 7.8 g/kg). To observe the activities of Pingchuan granule on antitussive, anti-inflammatory, anti-fatigue, improving immunity, the following experiments were carried out: removing phlegm with phenol red, cough induced by ammonia, Xylene-induced mouse ear edema, chronic granuloma induced by agar, weight loading swimming test, bearing hypoxia at normal pressure test, peritoneal macrophage experiment. Rats were randomly divided into six groups: control group model group)), Chuansuning group (0.486 g/kg) and three dosage groups of Pingchuan granule (21.6 g/kg, 10.8 g/kg, 5.4 g/kg). To study the antiasthma effect of Pingchuan granule, the asthma latent period, which induced by OVA in rats, were observed. Guinea pigs were also randomly divided into five groups: model group, Chuansuning group (0.419 g/kg) and three dosage groups of Pingchuan granule (18.6 g/kg, 9.3 g/kg, 4.65 g/kg). To study the antiasthma effect of Pingchuan granule, the asthma latent period, which induced by acetylcholine and histamine in guinea pigs, were observed. **Results:** Pingchuan granule (31.2 g/kg, 15.6 g/kg, 7.8 g/kg) could increase the phenol red excretion of respiratory tract in mice(P<0.05), reduce the frequency of cough induced by ammonia and prolong the latent period of cough (P<0.05), inhibit the mice auricle swelling by xylene(P<0.05)and chronic granuloma by agar(P<0.01), prolong the duration of weight loading swimming test and hypoxia at normal pressure test improved the phagocytic index of macrophage. Pingchuan granule (21.6 g/kg, 10.8 g/kg, 5.4 g/kg) could prolong the asthma latent period induced by OVA in rats ; Pingchuan granule (21.6 g/kg, 10.8 g/kg, 5.4 g/kg) could prolong the asthma latent period induced by acetylcholine and histamine in guinea pigs. **Conclusions:** Pingchuan granule has activities of antitussive, anti-inflammatory, anti-fatigue, improving

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(8140323);黑龙江省自然科学基金项目(H201481);
黑龙江中医药大学"优秀创新人才支持计划"项目(051268);黑龙江中医药大学新药研究基金项目(2014xy04)

作者简介:李星(1983-),博士研究生,主治医师,主要研究方向:中西医结合防治气道高反应性疾病,
电话:13796673683,E-mail: hsk.starl@yahoo.com

△ 通讯作者:李竹英,博士生导师,教授,E-mail:lizhuying68008@126.com;
隋博文,硕士生导师,副主任医师,E-mail: suibowen79@126.com

(收稿日期:2017-03-01 接受日期:2017-03-31)

immunity and antiasthmatic.

Key words: Pingchuan Granule; Expectorant; Antitussive; Anti-asthmatic; Anti-inflammatory; Improving immunity

Chinese Library Classification(CLC): R285.5; R-33; R974 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2017)18-3457-06

前言

平喘颗粒是根据我科室临床常用处方温阳平喘汤转化而来。温阳平喘汤具有温阳益气,化痰平喘的功效,用于治疗哮喘慢性持续期阳虚痰盛型，亦可用于具有相同症状的其他咳喘病,具有较好的临床疗效。在临床研究中发现温阳平喘汤方在改善哮喘患者临床症状,提高患者 FEV1、PEF 方面具有较好疗效[1,2]。但平喘颗粒是否具有原方相同的药理作用尚未得到验证。本研究观察平喘颗粒在祛痰,镇咳,抗炎,抗乏氧,平喘作用等方面的作用,研究其治疗支气管哮喘的药理作用,为临床应用及药物开发提供参考依据,并完善药理方面实验内容。

1 材料与方法

1.1 试验药物

平喘颗粒由淫羊藿,太子参,黄芪,五味子,炙麻黄等九味中药组成,加水煎煮 2 次,每次 2 小时,滤过,合并滤液,浓缩至相对密度为 1.10～1.15(60℃)的清膏,冷置室温,加乙醇使含醇量达 50%,搅匀,静置 16 小时,取上清液回收乙醇并浓缩至相对密度为 1.20～1.25(60 ℃)稠膏,加入蔗糖、糊精适量,混匀,制成颗粒,干燥即得。由黑龙江中医药大学附属第一医院制备,批号:20150102。成人每次 10-20 g,每日 3 次。喘嗽宁片,每片重 0.6 g。口服。一次 3-4 片,一日 3 次。通化兴华药业有限责任公司,批号 140904。

1.2 实验动物

KM 小鼠,体重 18-20 g;SD 大鼠,体重 180-200 g;豚鼠,体重 350-370 g，以上动物均购自黑龙江中医药大学实验动物中心,动物合格证号:SCXK 黑 2013-004。环境条件:黑龙江中医药大学实验动物中心,温度:20-25 ℃,湿度:40-70 %。饲料,全价颗粒饲料,哈药集团制药总厂,批号 SCXK 黑 2011-005。

1.3 试剂

钠石灰购自洛阳昊华化学试剂有限公司;印度墨汁购自南京奥多福尼生物科技有限公司;注射用环磷酰胺购自上海华联制药有限公司;卵蛋白片购自中国医药(集团)上海化学试剂公司;磷酸组胺购自上海丽珠东风生物技术有限公司。

1.4 仪器

756PC 型紫外光可见分光光度计购自上海光谱仪器有限公司;402 型超声雾化器购自上海合力医疗器材厂；电子分析天平(AL-204)购自梅特勒—托利多(上海)有限公司。

1.5 方法

1.5.1 祛痰实验 将 50 只 KM 小鼠,随机分为 5 组,模型组、喘嗽宁组(0.7 g/kg)、平喘颗粒组(31.2 g/kg)、平喘颗粒组(15.6 g/kg)、平喘颗粒组(7.8 g/kg)。喘嗽宁组、平喘颗粒各剂量组给与相对应药物，模型组给予同体积的蒸馏水。平喘颗粒组(31.2 g/kg)每天给药 2 次,其余各组每天给药 1 次,连续给药 7 天。按照文献方式[3],收集肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF),用分光光度计在波长 546 nm 下测灌洗液 OD 值。

1.5.2 镇咳实验 分组及给药同 1.5.1。按文献进行氨水引咳法试验[3],观察各组氨水引起的咳嗽潜伏期(喷雾结束至开始出现咳嗽的时间,以小鼠腹肌收缩并张口吐舌作为咳嗽指标)和 3 min 内的咳嗽次数。

1.5.3 二甲苯致小鼠耳廓肿胀实验 分组及给药同 1.5.1。采用文献方式进行二甲苯致小鼠耳廓肿胀试验[4],计算小鼠耳廓肿胀度。

肿胀度 = 右耳重－左耳重

1.5.4 琼脂肉芽肿炎症实验 分组及给药同 1.5.1，按文献方式进行琼脂肉芽肿实验[5],测量琼脂所致肉芽肿的重量,结果以肉芽肿质量(mg)/10 g 小鼠体重表示。

1.5.5 抗疲劳实验 分组及给药同 1.5.1。进行小鼠负重游泳试验[6],记录小鼠从开始游泳至体力耗竭的时间,以小鼠头部沉入水中 10 s 不能浮出水面为体力耗竭。

1.5.6 耐常压缺氧实验 分组及给药同 1.5.1。参照文献方法[6],将小鼠放入盛有 5 g 钠石灰的等容积带胶塞的玻璃瓶内,每次每组 1 只,将瓶口密封计时,以停止呼吸为指标观察小鼠存活的时间。

1.5.7 巨噬细胞吞噬实验 取 60 只 KM 小鼠,设立模型组,其余分组及给药同 1.5.1。参照文献方式进行动物实验[7,8],取眼球血,于紫外分光光度计 680 nm 下比色,测吸光度(OD)值计算廓清指数 K。

廓清指数 $K=(\log OD_2-\log OD_{12})/T_{12}-T_2$

OD_2、OD_{12} 分别为 2、12 min 时的光密度;T_{12}、T_2 分别为时间 12、2 min。

1.5.8 大鼠平喘实验 SD 大鼠 60 只,体重 180～220 g,雌雄各半。喂养适应环境一周后,随机分为空白组、模型组、喘嗽宁组(0.486 g/kg)、平喘颗粒组(21.6 g/kg)、平喘颗粒组(10.8 g/kg)、平喘颗粒组(5.4 g/kg)。平喘颗粒组(21.6 g/kg)每天给药 2 次,其余各组每天给药 1 次。按照文献方式进行大鼠哮喘诱发实验[9],记录哮喘潜伏期时间。

1.5.9 豚鼠平喘实验 参照豚鼠哮喘模型实验验[10]预先筛选符合条件豚鼠 50，随机分为 5 组，模型组、喘嗽宁组(0.419 g/kg)、平喘颗粒组(18.6 g/kg)、平喘颗粒组(9.3 g/kg)、平喘颗粒组(4.65 g/kg)。除平喘颗粒组(18.6 g/kg)每天给药 2 次,其余各组每天给药 1 次。各组豚鼠分别灌胃 7 天,末次给药 1 h 后分别放于喷雾装置内,按预选时的条件喷入磷酸组织胺和氯化乙酰胆碱,记录引喘潜伏期。

1.5.10 统计学方法 结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 SPSS16. 0 统计软件,进行组间 t 检验。$P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 祛痰作用

小鼠酚红外排实验结果显示，模型组小鼠 BALF OD 值为

0.051± 0.003,平喘颗粒各组小鼠及喘速宁组小鼠 BALF OD 分别为 0.067 ± 0.004、0.090 ± 0.004、0.097 ± 0.008 和 0.091 ± 0.005。与模型组比较,平喘颗粒和喘速宁片均能增加小鼠气道酚红排出量(P<0.05),说明平喘颗粒具有较好的祛痰作用。见表1。

表 1 平喘颗粒对小鼠的祛痰作用(酚红排出量)的影响($\bar{x}\pm s$, n=10)

Table 1 Effect of Pingchuan granule on phenol red in BALF of mice($\bar{x}\pm s$, n=10)

Groups	Dose(g/kg)	OD of BALF
Model group	-	0.051± 0.003
Chuansuning group	0.7	0.091± 0.005*
Pingchuan granule group	7.80	0.067± 0.004*
	15.6	0.090± 0.004*
	31.2	0.097± 0.008*

Note: Compared with model group, *P<0.05.

2.2 镇咳作用

氨水致咳实验结果显示，模型组小鼠咳嗽潜伏期时间为(44.8± 2.2)s,3 min 内咳嗽次数为(37.1± 1.0)次。平喘颗粒各组及喘速宁组小鼠咳嗽止咳潜伏时间分别为,(68.8± 1.1)s、(88.2± 3.0)s、(97.8± 1.0)s 和(92.6± 3.7)s。平喘颗粒各组及喘速宁组小鼠 3 min 内咳嗽次数分别为,(16.1± 0.7) 次、(14.2± 1.1)次、(12.8± 0.6)次和(13.1± 1.0)次。平喘颗粒及喘速宁能延长浓氨水所致小鼠咳嗽的潜伏期(P<0.05),能明显降低浓氨水所致小鼠在 3 min 内咳嗽次数(P<0.05)。说明平喘颗粒具有较好的镇咳作用。见表 2。

表 2 平喘颗粒对小鼠的镇咳作用(浓氨水致咳)的影响($\bar{x}\pm s$, n=10)

Table 2 Effect of Pingchuan granule on cough in mice induced by ammonia($\bar{x}\pm s$, n=10)

Groups	Dose(g/kg)	Cough latent period(s)	Cough times (times/3 min)
Model group	-	44.8± 2.2	37.1± 1.0
Chuansuning group	0.7	92.6± 3.7*	13.1± 1.0*
Pingchuan granule group	7.80	68.8± 1.1*	16.1± 0.7*
	15.6	88.2± 3.0*	14.2± 1.1*
	31.2	97.8± 1.0*	12.8± 0.6*

Note: Compared with model group, *P<0.05.

2.3 对二甲苯致小鼠耳廓肿胀的影响

二甲苯致小鼠耳廓肿胀实验结果显示,模型组小鼠耳廓肿胀度(4.85± 1.49)mg,平喘颗粒各组及喘速宁各组小鼠耳廓肿胀度分别为,(3.14± 0.76) mg、(2.00± 0.61) mg、(1.89± 0.50)mg 和(2.19± 0.62)mg。与模型组比较,平喘颗粒及喘速宁能抑制二甲苯致小鼠耳廓肿胀(P<0.05)。说明平喘颗粒可以抑制二甲苯所致急性炎症。见表 3。

2.4 对琼脂肉芽肿炎症影响

琼脂肉芽肿炎症实验结果显示,模型组小鼠肉芽肿重量为(30.1± 1.6)mg/10 g。平喘颗粒各组及喘速宁组小鼠肉芽肿重量分别为,(23.7± 1.2) mg/10 g、(16.5± 1.4)mg/10 g、(13.4± 0.9) mg/10 g 和(15.8± 0.9)mg/10 g。与模型组比较,平喘颗粒及喘速宁能降低琼脂所致小鼠肉芽肿重量(P<0.01)。说明平喘颗粒可以抑制琼脂所致小鼠慢性炎症。见表 4。

表 3 平喘颗粒对二甲苯致小鼠耳廓肿胀的影响($\bar{x}\pm s$, n=10)

Table 3 Effect of Pingchuan granule on mice ear swelling caused by dimethylbenzen($\bar{x}\pm s$, n=10)

Groups	Dose(g/kg)	Ear edema(mg)
Model group	-	4.85± 1.49
Chuansuning group	0.7	2.19± 0.62*
Pingchuan granule group	7.80	3.14± 0.76*
	15.6	2.00± 0.61*
	31.2	1.89± 0.50*

Note: Compared with model group, *P<0.05.

表 4 平喘颗粒对琼脂致小鼠肉芽肿炎症的影响($\bar{x}\pm s$, n=10)

Table 4 Effect of Pingchuan granule on granuloma induced by agar in mice ($\bar{x}\pm s$, n=10)

Groups	Dose(g/kg)	Weight of granuloma (mg/10 g)
Model group	-	30.1± 1.6
Chuansuning group	0.7	15.8± 0.9**
Pingchuan granule group	7.80	23.7± 1.2**
	15.6	16.5± 1.4**
	31.2	13.4± 0.9**

Note: Compared with model group, **P<0.01.

2.5 抗疲劳作用

小鼠负重游泳实验结果显示,模型组小鼠负重游泳时间为(152.2± 2.1)s。平喘颗粒各组及喘速宁组小鼠负重游泳时间分别为,(186.2± 1.4)) s、(191.9± 2.0) s、(221.4± 2.0)s 和 (212.6±

3.9)s。与模型组比较,平喘颗粒及喘速宁能提高小鼠负重游泳时间(P<0.05)。说明平喘颗粒有一定的抗疲劳作用。见表 5。

表 5 平喘颗粒对小鼠负重游泳时间的影响($\bar{x}\pm s$, n=10)

Table 5 Effect of Pingchuan granule on swimming time in mice with weight loading($\bar{x}\pm s$, n=10)

Groups	Dose(g/kg)	Swimming time(s)
Model group	-	152.2± 2.1
Chuansuning group	0.7	212.6± 3.9*
Pingchuan granule group	7.80	186.2± 1.4*
	15.6	191.9± 2.0*
	31.2	221.4± 2.0*

Note: Compared with model group, *P<0.05.

2.6 抗缺氧作用

常压耐缺氧实验结果显示,在常压缺氧情况下模型组小鼠的存活时间是(480.4± 4.2) s。平喘颗粒各组及喘速宁组小鼠的存活时间分别为,(543.7± 2.4) s、(593.8± 1.3) s、(634.7± 2.2) s 和(615.3± 5.9) s。与模型组比较,平喘颗粒及喘速宁能提高小鼠常压缺氧情况下的存活时间(P<0.05)。说明平喘颗粒可以提高小鼠乏氧耐受程度。见表 6。

表 6 平喘颗粒对小鼠常压缺氧的影响($\bar{x}\pm s$, n=10)

Table 6 Effect of Pingchuan granule on survival time in mice with hypoxia at normal pressure($\bar{x}\pm s$, n=10)

Groups	Dose(g/kg)	Survival time(s)
Model group	-	480.4± 4.2
Chuansuning group	0.7	615.3± 5.9*
Pingchuan granule group	7.80	543.7± 2.4*
	15.6	593.8± 1.3*
	31.2	634.7± 2.2*

Note: Compared with model group, *P<0.05.

2.7 对巨噬细胞吞噬功能的影响

碳粒廓清实验结果显示，空白组小鼠碳粒廓清指数为 0.054± 0.014,模型组小鼠的碳粒廓清指为 0.031± 0.004。模型组与空白组比较碳粒廓清能力明显下降(P<0.05)。平喘颗粒各组及喘速宁组小鼠碳粒廓清指数分别为 0.037± 0.007、0.042± 0.008、0.046± 0.006 和 0.044± 0.006。与模型组比较,平喘颗粒及喘速宁片能提高小鼠碳粒廓清能力(P<0.05)。说明平喘颗粒可以提高免疫抑制小鼠巨噬细胞吞噬能力，有提高免疫力作用。见表 7。

表 7 平喘颗粒对小鼠巨噬细胞吞噬功能的影响($\bar{x}\pm s$, n=10)

Table 7 Effect of Pingchuan granule on function of macrophage in mice ($\bar{x}\pm s$, n=10)

Groups	Dose(g/kg)	Phagocytic index (Kvalue)
Control group	-	0.054± 0.014*
Model group	-	0.031± 0.004
Chuansuning group	0.7	0.044± 0.006*
Pingchuan granule group	7.80	0.037± 0.007*
	15.6	0.042± 0.008*
	31.2	0.046± 0.006*

Note: Compared with model group, *P<0.05.

2.8 对卵蛋白致敏大鼠引喘潜伏期的影响

鼠哮喘实验结果显示,空白组大鼠没有 OVA 致敏,所以不能诱发哮喘发作。模型组大鼠两次引喘潜伏时间分别为(62.2± 1.7)s 和(73.0± 1.6)s,与空白组大鼠比较有明显差异(P<0.05)。平喘颗粒各组及喘速组大鼠的第一次引喘潜伏时间分别是((92.0± 1.0)) s、(95.8± 0.8)s、(122.1± 1.7)s 和(106.2± 1.4)s。平喘颗粒各组及喘速宁组小鼠的第二次引喘潜伏时间分别是(103.0± 3.8)s、(116.3± 1.8)s、(135.2± 2.1)s 和(115.8± 0.7)s。与模型组比较,平喘颗粒及喘速宁片均能延长卵蛋白致大鼠哮喘发作的潜伏时间(P<0.05)。说明平喘颗粒可以抑制卵蛋白致大鼠哮喘发作,有平喘作用。见表 8。

2.9 对豚鼠引喘潜伏期的影响

豚鼠哮喘实验结果显示，模型组豚鼠引喘潜伏时间为(52.7± 1.8)s。平喘颗粒各组及喘速宁组豚鼠的引喘潜伏期时间分别为(63.6± 2.6)s、(84.9± 0.7)s、(88.7± 0.6)s 和(84.2± 0.7)s。与模型组比较,平喘颗粒及喘速宁片能明显延长卵蛋白致豚鼠哮喘发作的潜伏时间(P<0.05)。说明平喘颗粒可以抑制豚鼠哮喘发作,有平喘作用。见表 9。

表 8 平喘颗粒对卵蛋白致敏大鼠引喘潜伏期的影响($\bar{x}\pm s$, n=10)

Table 8 Effect of Pingchuan granule on asthma in rats induced by OVA($\bar{x}\pm s$, n=10)

Groups	Dose(g/kg)	Asthma latent period(s)	
		1st asthma latent period	2nd asthma latent period
Control group	-	-*	-*
Model group	-	62.2± 1.7	73.0± 1.6
Chuansuning group	0.486	106.2± 1.4*	115.8± 0.7*
Pingchuan granule group	5.40	92.0± 1.0*	103.0± 3.8*
	10.8	95.8± 0.8*	116.3± 1.8*
	21.6	122.1± 1.7*	135.2± 2.1*

Note: Compared with model group, *P<0.05.

表 9 平喘颗粒对豚鼠引喘潜伏期的影响($\bar{x}\pm s$, n=10)

Table 9 Effect of Pingchuan granule on asthma in guinea pig induced by acetylcholine and histamine($\bar{x}\pm s$, n=10)

Groups	Dose(g/kg)	Asthma latent period(s)
Model group	-	52.7± 1.8
Chuansuning group	0.419	84.2± 0.7*
Pingchuan granule group	4.65	63.6± 2.6*
	9.3	84.9± 0.7*
	18.6	88.7± 0.6*

Note: Compared with model group, *P<0.05.

3 讨论

哮喘是我国的多发病,常见病。随着工业化的进展,全球哮喘患病率逐年增高。在我国,14 岁以上人群支气管哮喘总体患病率为 1.24 %,患病率呈明显上升趋势[11]。哮喘不仅严重影响了患者生活质量,而且因其所产生的直接和间接成本均造成了巨大的个人和社会经济负担[12]。近年来中医药在哮喘的治疗中逐渐显示出优势, 研究显示中药治疗哮喘在改善哮喘症状积分、改善肺功能方面与西药效果相当[13],且在免疫调节方面具有多种作用[14]。平喘颗粒是我科经验处方,由淫羊藿、太子参、黄芪、五味子、知母、炙麻黄、款冬花、地龙、罂粟壳组成,方中淫羊藿,温补肾阳;炙麻黄,宣肺平喘,故共为君药。太子参,大补元气,治气虚肺燥;黄芪补气固表,二者共用以达益气之效。地龙清肺定喘,主治肺热喘咳,合太子参,黄芪,共为臣药。五味子治肺虚喘咳。罂粟壳敛肺止咳,二者敛久耗之肺气,使参、芪补养之肺气不得耗散,共为佐药;款冬花润肺下气,化痰止嗽,治咳逆喘息;知母滋阴降火,主治肺热咳嗽,二者共用取止咳之效,同时用润肺滋阴之性,亦为佐药。诸药合用使肾阳得补,肺气得健,郁闭之气机得以宣畅,从而达温阳益气,化痰平喘之效。

本研究表明平喘颗粒能促进小鼠气管酚红排泄量,提示其可能通过促进气管腺体分泌, 使痰液稀释而发挥化痰作用,亦有可能过增加呼吸道上皮纤毛运动,增加痰液排出量达到祛痰作用。这可能与款冬花润肺止咳,五味子敛肺滋阴止咳的功效有关。现代药理学研究也证实这一推断,蜜炙款冬花的水提物,有明显的祛痰作用[15];而五味子挥发油、五味子水提液、五味子总酸都有较好的镇咳祛痰作用[16]。

镇咳实验,对大鼠平喘实验,对豚鼠平喘实验显示平喘颗粒可能通过抑制气道对刺激的反应程度,抑制气道平滑肌痉挛起到镇咳平喘作用。由于大鼠可产生典型的速发相及迟发相哮喘反应,产生的气道高敏持续时间长[17]。而豚鼠虽然可以建立人类的哮喘症相仿的“速发型”变态性支气管收缩模型,但是由于其发病由 IgG 介导[18]与人类发病机制不同,且个体间表现差异较大[19],因此诱导哮喘潜伏期试验中同时采用两种动物。结果显示平喘颗粒对两种动物的哮喘模型具有较好的改善作用,说明平喘颗粒有较广泛的平喘机制。炙麻黄、五味子、地龙都是传统的敛肺止咳平喘中药,现代药理学研究也显示三药都具有平喘止咳的作用,但作用靶点确不尽相同,炙麻黄的主要药理机制是麻黄碱激动肾上腺能受体起到松弛气道的作用。五味子则是通过抑制氧化应激反应,减轻气道炎症反应,减低气道高反应性达到治疗作用[20]。地龙的主要功效是搜风通路,现代药理学研究发现其在祛痰止咳抗炎方面都有作用[21]。对其平喘主要部位进行 HPLC 扫描,显示有 3 个主要色谱峰,10 多个次要色谱峰。说明地龙具有较复杂平喘物质基础[22]。淫羊藿具有温补肾阳的功效,虽然不是传统平喘药物,但现代药物学研究淫羊藿能通过有促进内源性皮质激素释放起到控制哮喘作用[23]。这也说明平喘颗粒的确具有广泛的平喘机制。

平喘颗粒可显著抑制二甲苯致小鼠耳廓肿胀和琼脂导致的肉芽组织增生,提示该药物对急性炎症及以肉芽组织增生为主的慢性增殖性炎症都有较强的抑制作用。哮喘慢性持续期没有明显的急性炎症,因此针对此时的病症特点,在处方上就针对性的没有太多抗炎药物,仅以款冬花[15]、知母[24]、地龙[21]、五味子[20]等有抗炎作用的药物兼顾。

慢性哮喘持续期中存在长期喘息导致的呼吸肌疲劳和由于气道痉挛导致的组织乏氧。小鼠游泳实验和常压缺氧实验表明平喘颗粒可以减轻小鼠疲劳程度,提高耐乏氧水平,提示该药可能改善哮喘慢性持续期体质状态达到改善哮喘症状的作用。免疫功能试验表明,平喘颗粒可能通过增强巨噬细胞活性来增强其吞噬能力,进而提高动物机体的免疫能力。太子参、黄芪、淫羊藿都是传统的补益类中药,分别具有补气、助阳等功效,实验研究也证实三药都有提高免疫力的作用[25-27],黄芪[28,29]、太子参[30]抗疲劳方面更具有良好药理作用。

中药复方的研究基于现代药理学对有效物质的探索,但并不是单味药物功效的组合,更不是药物有效物质的叠加。中药复方是一个有机的整体,通过恰当的配伍组合,从实现单味药物所不能起到的药理作用。综上所述,平喘颗粒具有较好的镇咳,祛痰,抗急慢性炎症,抗疲劳,抗乏氧,提高免疫力,平喘的作用。

参 考 文 献(References)

[1] 王雪慧, 刘建秋, 隋博文, 等. 温阳益气化痰平喘方治疗支气管哮喘慢性持续期 45 例临床观察[J]. 中医药学报, 2013, 41(1): 102-103
Wang Xue-hui, Liu Jian-qiu, Sui Bo-wen, et al. Clinical Observation on 45 Cases of Wenyangyiqihuatanpingchuan Decotion for Treatment of Bronchial Asthma in Chronic Duration Stage [J]. Acta Chinese Medicine and Pharmacology, 2013, 41(1): 102-103

[2] 刘建秋, 高风丽, 李竹英. 温阳益气化痰平喘方治疗支气管哮喘慢性持续期临床研究[J]. 中国中医急症, 2014, 23(12): 2172-2173
Liu Jian-qiu, Gao Feng-li, Li Zhu-ying. Clinical Observation of Wenyangyiqihuatanpingchuan Decotion for Treatment of Bronchial Asthma in Chronic Duration Stage [J]. Journal of Emergency in Traditional Chinese Medicine, 2014, 23(12): 2172-2173

[3] 叶广亿, 李书渊, 陈艳芬, 等. 枇杷叶不同提取物的止咳化痰平喘作用比较研究[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(2): 100-102
Ye Guang-yi, Li Shu-yuan, Chen Yan-fen, et al. Comparative Study of Different Extracts of Loquat Leaf in Antitussive and Expectorant and Antiasthmatic Effects [J]. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica, 2013, 29(2): 100-102

[4] 赵杰, 黄总军, 杨金玉, 等. 鸡骨香醇提物的抗炎作用 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(2): 57-59
Zhao Jie, Huang Zhong-jun, Yang Jin-yu, et al. Anti-inflammatory Effects and Possible Mechanism of Action of Croton Crassifolius

Ethanol Extract [J]. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica, 2015, 31(2): 57-59

[5] 陈美华, 王瑾, 黄国钧. 痹痛宁片抗炎镇痛作用的实验研究[J]. 中药与临床, 2011, 02(2): 45-46+55
Chen Mei-hua, Wang Jin, Huang Guo-jun. Experimental Studies on Anti-inflammatory and Analgesic Effects of Bitongning Table [J]. Pharmacy and Clinics of Chinese Materia Medic, 2011, 02 (2): 45-46+55

[6] 董微, 臧埔, 郜玉钢, 等. 麦味参对小鼠耐缺氧及抗疲劳作用的实验研究[J]. 上海中医药杂志, 2015, 49(2): 82-85
Dong Wei, Zang Pu, Gao Yu-gang, et al. Experimental research on hypoxia tolerance and anti-fatigue effect of "Mai Wei Shen" in mice [J]. SH. J. TCM, 2015, 49(2): 82-85

[7] 李仪奎. 中药药理实验方法学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1991: 157
Li Yi-kui. Experimental Methodology of TCM Pharmacology [M]. Shanghai: Shanghai Scientific & Technical Publishers, 1991: 157

[8] 谷仿丽, 黄仁术, 刘玉曼. 金荞麦多糖对环磷酰胺致免疫低下小鼠免疫功能的影响[J]. 中药材, 2015, 38(2): 370-372
Gu Fang-li, Huang Ren-shu, Liu Yu-man. Effects of polysaccharose from the fagopyrum dibotrys on immunofunction of cyclophosphamide-immunodepressed mice [J]. Journal of Chinese Medicinal Material, 2015, 38(2): 370-372

[9] 李永华, 韩涛, 吴国泰, 等. 芩仙胶囊治疗支气管哮喘的主要药效学研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(4): 209-212
Li Yong-hua, Han Tao, Wu Guo-tai, et al. Main Pharmacodynamics Research of Qingxian Capsules in the Treatment of Bronchial asthma [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formula, 2013, 19(4): 209-212

[10] 纪博硕, 尤艳芳, 凌爽, 等. 麻姜宣肺胶囊药效学研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(14): 164-167
Ji Bo-shuo, You Yan-fang, Ling Shuang, et al. Pharmacodynamics Research of Majiang Xuanfei Capsule [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formula, 2014, 20(14): 164-167

[11] 冯晓凯, 林江涛, 苏楠, 等. 我国 14 岁以上人群支气管哮喘患病危险因素的调查分析[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(16): 1209-1214
Feng Xiao-kai, Lin Jiang-tao, Su Nan, et al. Risk Factors of Bronchi Asthma among People aged over 14 Years in China [J]. Natl Med J China. 2014, 94(16): 1209-1214

[12] Nunes C, Pereira AM, Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact[J]. Asthma Research & Practice, 2017, 3(1): 1

[13] Zhao YH, Liu ZI, Li LH, et al. Systematic review of randomized controlled trials of traditional Chinese medicine treatment of non-acute bronchial asthma complicated by gastroesophageal reflux [J]. Journal of traditional Chinese medicine, 2012, 32(1): 12-8

[14] Li J, Zhang F, Li J. The Immunoregulatory Effects of Traditional Chinese Medicine on Treatment of Asthma or Asthmatic Inflammation [J]. The American journal of Chinese medicine, 2015, 43(6): 1059-1081

[15] 凌珊, 易炳学, 龚千锋, 等. 生品和蜜炙款冬花不同提取物的镇咳祛痰作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(11): 187-190
Ling Shan, Yi Bing-xue, Gong Qian-feng, et al. Antitussive and Expectorant Activity of Different Extracts from the Crude and Honey-stir-baked Tussilago farfara Flower [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formula, 2013, 19(11): 187-190

[16] 吴建兵, 褚襄萍, 张永煜, 等. 五味子 - 细辛药对抗哮喘活性部位筛选[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(1): 121-123
Wu Jian-bing, Chu Xiang-ping, Zhang Yong-yu, et al. Screening of the Anti-Asthma Active Sites for the Drug Partnership Containing Fructus Schisandrae and Asarum [J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2013, 31(1): 121-123

[17] Martin J G, Tamaoka M. Rat models of asthma and chronic obstructive lung disease [J]. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics, 2006, 19(6): 377-385

[18] 张全爱, 刘世琼. 哮喘模型豚鼠变态反应机制的实验研究[J]. 甘肃中医学院学报, 2003, 20(4): 16-17
Zhang Ai-quan, Liu Shi-qiong. Experimental study on the mechanism of allergic reaction in Asthmatic guinea pigs [J]. J. Gansu College of TCM, 2003, 20(4): 16-17

[19] 卫振, 董新成, 沈亮亮, 等. Zmu-1: DHP 和 DHP 两个品系豚鼠组胺激发试验气道反应性的比较[J]. 中国比较医学杂志, 2013, 23(9): 52-56
Wei Zhen, Dong Xin-wei, Shen Liang-liang, et al. Airway Responsiveness of Zmu-1: DHP and DHP Guinea Pigs Following Inhalation Challenge with Histamine [J]. Chinese Journal of Comparative Medicine, 2013, 23(9): 52-56

[20] 陈霞, 冯静. 五味子提取物对哮喘模型大鼠血液抗氧化活性的影响[J]. 中国药业, 2013, 22(23): 25-27
Chen Xia, Feng Jing. Effect of Extract of Schisandra Chinensis on Blood Antioxidant Index of Asthmatic Rat[J]. China Pharmaceuticals, 2013, 22(23): 25-27

[21] 朱智强, 牛勃, 谢秋, 等. 地龙祛痰制剂的止咳祛痰抗炎作用研究[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(10): 2379-2381
Zhu Zhi-qiang, Niu Bo, Xie Qiu, et al. Study of Earthworm Expectorant Agents for Relieving Cough, Reducing Sputum and Suppressing Inflammatory Cytokine Release [J]. Lishizhen Medicine And Materia Research, 2014, 25(10): 2379-2381

[22] 黄荣增, 吴娟, 陶群, 等. 地龙提取物柱层析各部位的平喘活性研究[J]. 中国药师, 2010, 13(11): 1557-1558
Huang Rong-zeng, Wu Juan, Tao Qun, et al. Study on A nit-asthmatic Activity of Fractioni from Column Chromatography of Extract of Earthworm[J]. China Pharmacist, 2010, 13(11): 1557-1558

[23] 杜文静, 董竞成, 蔡萃, 等. 淫羊藿苷对哮喘小鼠肺内嗜酸性粒细胞凋亡和 Bcl-2、Bax 基因蛋白表达的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(09): 1248-1253
Du Wen-jing, Dong Jing-cheng, Cai Cui, et al. Effects of Icariin on Bcl-2 and Bax Protein Expressions and Eosinophils Apoptosis in Bronchial Asthmatic Mice [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional And Western Medicine, 2011, 31(09): 1248-1253

[24] 赵春草, 吴飞, 张继全, 等. 知母的药理作用研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(12): 898-902
Zhao Chun-cao, Wu Fei, Zhang Ji-quan, et al. Progress in research of pharmacological actions of Anemarrhena asphodeloides [J]. Chin J Drugs Clin Rem, 2015, 34(12): 898-902

(下转第 3489 页)

review[J]. Int Angiol, 2010, 29(4): 292-302

[4] Du GC, Zhang MC, Zhao JC. Catheter-directed thrombolysis plus anticoagulation versus anticoagulation alone in the treatment of proximal deep vein thrombosis-a meta-analysis[J]. Vasa, 2015, 44(3): 195-202

[5] Avgerinos ED, El-Shazly O, Jeyabalan G, et al. Impact of inferior vena cava thrombus extension on thrombolysis for acute iliofemoralthrombosis[J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2016, 4(4): 385-391

[6] Comerota AJ, Kamath V. Thrombolysis for iliofemoral deep venous thrombosis[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2013, 11(12): 1631-1638

[7] Kwak HS, Han YM, Lee YS, et al. Stents in common iliac vein obstruction with acute ipsilateral deep venous thrombosis:early and late results[J]. J Vasc Interv Radiol, 2005, 16(6): 815-822

[8] Oguzkurt L, Ozkan U, Gulcan O, et al. Endovascular treatment of acute and subacute iliofemoral deep venous thrombosis using manual aspiration thrombectomy: longterm results of 139 patients in a single center[J]. Diagn Interv Radiol, 2012, 18(4): 410-416

[9] Karthikesalingam A, Young EL, Hinchliffe RJ, et al. A systematic review of percutaneous mechanical thrombectomy in the treatment of deep venous thrombosis [J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2011, 41(4): 554-565

[10] Liew A, Douketis J. Catheter-directed thrombolysis for extensive iliofemoral deep vein thrombosis: review of literature and ongoing trials[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2016, 14(2): 189-200

[11] Du XL, Kong LS, Meng QY, et al. Safety and Efficacy of Low Dosage of Urokinase for Catheter-directed Thrombolysis of Deep Venous Thrombosis[J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(13): 1787-1792

[12] Verhaeghe R, Maleux G. Endovascular local thrombolytic therapy of ileofemoral and inferior caval vein thrombosis [J]. Semin Vasc Med, 2001, 1(1): 123-128

[13] Du XL, Kong LS, Meng QY, et al. Safety and efficacy of low dosage of urokinase for catheter-directed thrombolysis of deep venous thrombosis[J]. Chinese medical journal, 2015, 128(13): 1787-1792

[14] Park C, So BJ. Long-Term Results of Catheter-Directed Thrombolysis Combined with Iliac Vein Stenting for Iliofemoral Deep Vein Thrombosis[J]. Vasc Specialist Int, 2015, 31(2): 47-53

[15] Alesh I, Kayali F, Stein PD. Catheter-directed thrombolysis (intrathrombus injection) in treatment of deep venous thrombosis:a systematic review[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2007, 70(1): 143-148

[16] Raffini L, Raybagkar D, Cahill AM, et al. May-Thurner syndrome (iliac vein compression) and thrombosis in adoles-cents [J]. Pediatr Blood Cancer, 2006, 47(6): 834-838

[17] Hartung O, Benmiloud F, Barthelemy P, et al. Late results of surgical venous thrombectomy with iliocaval stenting[J]. Vasc Surg, 2008, 47 (2): 381-387

[18] Xue GH, Huang XZ, Ye M, et al. Catheter-directed thrombolysis and stenting in the treatment of iliac vein compression syndrome withacute iliofemoral deep vein thrombosis: outcome and follow-up [J]. Ann Vasc Surg, 2014, 28(4): 957-963

[19] Cui YF, Fu YF, Liu HT, et al. Combined catheter-directed thrombolysis and iliac vein recanalization for iliac vein compression syndrome with secondary acute deep vein thrombosis: effectiveness and long-term outcome[J]. Int Angiol, 2016, 35(1): 40-46

[20] Duan PF, Ni CF. Randomized study of different approaches for catheter-directed thrombolysis for lower-extremity acute deep venous thrombosis[J]. J Formos Med Assoc, 2016, 115(8): 652-657

（上接第 3461 页）

[25] 赖新强, 黄秀艳, 曾耀英. 脱水淫羊藿素对小鼠巨噬细胞免疫功能的影响[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2012, 28(4): 374-376
Lai Xin-qiang, Huang Xiu-yan, Zeng Yao-ying. Effects of anhydroicaritin on the immunologic function of mouse macrophages [J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2012, 28(4): 374-376

[26] 陈耀金, 陈建洪, 刘伟招, 等. 太子参胶囊增强免疫作用实验研究[J]. 中医药临床杂志, 2015, 27(8): 1172-1174
Chen Yao-jin, Chen Jian-hong, Liu Wei-zhao, et al. Study on Taizishen capsule's functions in enhancing immunity [J]. Clinical Journal of Traditional Chinese Medicines, 2015, 27(8): 1172-1174

[27] 王雪梅, 贾天玉, 管彬, 等. 黄芪多糖对免疫抑制模型小鼠 Treg 细胞及 Th17 细胞亚群的影响[J]. 天然产物研究与开发, 2015, 27(1): 153-157
Wang Xue-mei, Jia Tian-yu, Guan Bin, et al. Effects of Astragalus Polysaccharide on CD4 $^{+}$ CD25^{+}Treg Cells and Th17 Cells in Immunesuppressed Mice[J]. Nat Prod Res Dev, 2015, 27(1): 153-157

[28] 颜婕, 周思敏, 田怀军, 等. 黄芪对缺氧小鼠抗运动疲劳作用的效果研究[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(15): 2809-2812
Yan Jie, Zhou Si-min, Tian Huai-jun, et al. Study of Astragalus on the Anti-fatigue Effect in Hypoxic Mice [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2013, 13(15): 2809-2812

[29] 李珊珊, 袁婧, 吴剑平, 等. 黄芪多糖抗小鼠疲劳的作用机制研究[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(36): 7052-7055
Li Shan-shan, Yuan Jing, Wu Jian-ping, et al. Study on the Mechanism of Antifatigue Effect on Mice of Astragalus Polysaccharides [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2014, 14(36): 7052-7055

[30] 秦汝兰. 太子参多糖的提取及抗疲劳作用的研究 [J]. 人参研究, 2010, 22(3): 18-19
Qin Ru-lan. To Research the Extraction and Anti-Fatigue of Polysaccharides in Radix Pesudostellariae [J]. Ginseng Research, 2010, 22(3): 18-19