

## 芥子咳喘贴对支气管炎模型小鼠药效学作用观察

王道涵<sup>1</sup>, 乔艳雪<sup>2</sup>, 袁晓雯<sup>2</sup>, 赵荣华<sup>3</sup>, 王素梅<sup>1</sup>, 马雅鑫<sup>2</sup>(1. 北京中医药大学东方医院儿科, 北京 100078; 2. 中国中医科学院中医基础理论研究所, 北京 100700; 3. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

**摘要:** **目的** 观察芥子咳喘贴对支气管炎模型小鼠的镇咳、祛痰、抗炎的药效学作用。**方法** 将 80 只 C57BL/6 小鼠随机分为空白对照组、平喘止咳贴组、芥子咳喘贴常规剂量组、芥子咳喘贴高剂量组, 每组 20 只。采用氨水引咳法制备小鼠咳嗽模型、呼吸道酚红排泌实验观察排痰情况、脂多糖(LPS)鼻饲诱导法观察小鼠支气管炎性反应。药物干预后, 测定 5 min 内模型小鼠咳嗽次数和潜伏时间、分光光度计检测肺泡灌洗液中酚红浓度、微量样本多指标流式蛋白定量技术(CBA 法)检测小鼠外周血与灌洗液中白细胞介素(IL)-6、IL-10、IL-12、干扰素  $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)水平。**结果** 与空白对照组比较, 芥子咳喘贴常规剂量组、高剂量组及平喘止咳贴组咳嗽次数明显减少, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 与平喘止咳贴组比较, 芥子咳喘贴常规剂量组、高剂量组咳嗽次数明显减少, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 而常规剂量组、高剂量组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。与空白对照组比较, 芥子咳喘贴常规剂量组、高剂量组明显延长咳嗽潜伏时间, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 但二者之间比较无明显差异( $P > 0.05$ )。与空白对照组比较, 芥子咳喘贴常规剂量组、高剂量组肺泡灌洗液酚红浓度明显增加, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 高剂量组肺泡灌洗液酚红浓度明显高于常规剂量组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与空白对照组比较, 常规剂量组血浆炎症因子 MCP-1、IL-6 水平明显下降, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 肺泡灌洗液中炎症因子水平比较, 各组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 芥子咳喘贴具有良好的镇咳、祛痰作用, 可降低外周血炎症因子 MCP-1、IL-6 水平, 芥子咳喘贴常规剂量组、高剂量组药效学作用总体相当。

**关键词:** 芥子咳喘贴; 镇咳; 祛痰; 抗炎; 支气管炎; 小鼠

**中图分类号:** R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2021)07-0920-05

**doi:** 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.07.003

### Observation of Pharmacological Actions of *Jiezi Kechuan* Plaster on Model Mice with Bronchitis

WANG Daohan<sup>1</sup>, QIAO Yanxue<sup>2</sup>, YUAN Xiaowen<sup>2</sup>, ZHAO Ronghua<sup>3</sup>, WANG Sumei<sup>1</sup>, Ma Yaluan<sup>2</sup>(1. Department of Pediatrics, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China; 2. Institute of Basic Theory for Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 3. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

**Abstract:** **Objective** To observe antitussive, expectorant and anti-inflammatory effects of *Jiezi Kechuan* plaster on model mice with bronchitis. **Methods** 80 healthy C57BL/6 mice were randomly divided into four groups: blank control (BC) group, *Pingchuan Zhike* plaster (PZP) group, *Jiezi Kechuan* plaster conventional dose (c-JKP) group and *Jiezi Kechuan* plaster high dose (h-JKP) group ( $n=20$  in each group). Cough model mice induced by ammonia liquor were established, the expectorant model mice induced by phenol red and the inflammatory model mice induced by nasal intake of lipopolysaccharide nasal (LPS) were used. After drug intervention, cough frequency and latency were measured in 5 minutes, the concentration of phenol red in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) was

收稿日期: 2021-03-02

作者简介: 王道涵, 男, 副主任医师, 博士, 研究方向: 中西医结合临床。Email: siyanxiaohan@163.com。通信作者: 王素梅, 女, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 中西医结合临床。Email: wangsui\_mei@hotmail.com。马雅鑫, 女, 研究员, 研究方向: 中药抗炎与免疫药理。Email: yaluanma@163.com。

基金项目: 北京市科委“十病十药”研发项目(Z141100002214009)。

measured by spectrophotometer. The expressions of IL-6, IL-10, IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  and MCP-1 in peripheral blood and BALF were detected by cytometric bead array (CBA). **Results** Compared with BC group, the frequency of cough decreased significantly in PZP group, c-JKP group and h-JKP group ( $P < 0.05$ ). Compared with PZP group, the frequency of cough decreased significantly in c-JKP group and h-JKP group ( $P < 0.05$ ), whereas it showed no significant difference between JKP groups ( $P > 0.05$ ). Compared with BC group, cough latency was significantly prolonged in c-JKP group and h-JKP group ( $P < 0.05$ ), with no significant difference between them ( $P > 0.05$ ); Compared with BC group, the concentrations of phenol red were significantly increased in c-JKP group and h-JKP group ( $P < 0.05$ ), and the latter concentration was much higher than that of the former ( $P < 0.05$ ). Compared with BC group, the plasma levels of MCP-1, IL-6 in c-JKP group decreased much significantly ( $P < 0.05$ ), but inflammatory factors in BALF showed no significant differences between groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Jiezi Kechuan plaster exerted significant pharmacological effects on antitussive and expectorant actions, decreased the levels of MCP-1, IL-6 in peripheral blood. On the whole, the effects between c-JKP group and h-JKP group are similar.

**Keywords:** Jiezi Kechuan plaster; antitussive action; expectorant action; anti-inflammatory action; bronchitis; mice

小儿支气管炎是一种发生于下呼吸道,以支气管黏膜炎性病变为主的感染性疾病,常继发于上呼吸道感染,由细菌、病毒、支原体等病原体单独或合并感染,临床主要表现为咳嗽、咯痰、气喘等症状,为儿科呼吸系统常见病之一<sup>[1]</sup>。中医儿科学将本病归属“咳嗽”范畴。

中药贴敷技术是在中医理论指导下,将中草药制剂施于皮肤及腧穴局部,通过透皮给药达到治疗目的。芥子咳喘贴,为国家级名老中医王素梅教授多年总结的临床验方经特殊配伍及工艺改进后,创制而成的一种治疗小儿急、慢性咳嗽的有效外用贴剂。为明确其药效学特点,故本实验拟采用氨水引咳法联合脂多糖(LPS)鼻饲诱导法制备支气管炎小鼠模型,旨在揭示芥子咳喘贴对该模型小鼠镇咳、祛痰、抗炎作用,为中药新药开发提供可靠的实验依据。

## 1 材料与方法

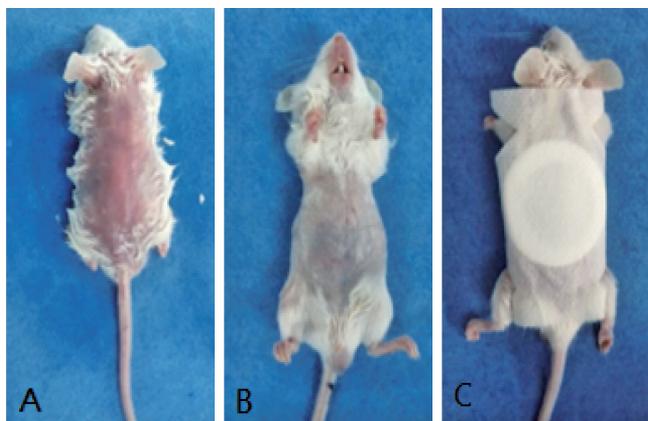
**1.1 动物** SPF级 C57BL/6 小鼠 240 只,雌雄各半,6 周龄,体质量( $15 \pm 1$ )g,北京华阜康生物科技股份有限公司提供,动物许可证号:SCXK(京)2014-0004,动物质量合格证号:0225144。饲养于中国中医科学院中医基础理论研究所实验动物中心,使用许可证号:SCXK(京)2010-0032。

**1.2 药物及试剂** 芥子咳喘贴由白芥子、延胡索、细辛、干姜、冰片、紫草、甘草等药物组成,中药饮

片购自北京中医药大学东方医院中药房,经北京中医药大学中药学院谭鹏副教授鉴定为正品。康琦平喘止咳贴,贵州康琦药械有限公司,批号:20110012;氨水,北京化工厂,批号:20141008;碳酸氢钠(批号:20150328)、苯酚红(批号:20150311),国药集团化学试剂有限公司;生理盐水,华润双鹤药业股份有限公司,批号:D201506013;脂多糖,美国 Sigma 公司,货号:L2630-100MG;白细胞介素(IL)-6、IL-10、IL-12、干扰素  $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)检测试剂盒,美国 BD 公司,货号:552364。

**1.3 仪器** LE204E 型电子分析天平,瑞士 METTLER TOLEDO 公司;YXQ-SG46-280 型手提式高压灭菌锅,上海比朗仪器有限公司;680 型酶标仪,美国 Thermos 公司;FACS Callibur 流式细胞仪,美国 BD 公司;BECKMAN CX4 型全自动生化分析仪,美国 Beckman-Coulter 公司。

**1.4 模型分组及给药** 如图 1 所示,给药前 1 d 将全部小鼠腹部和背部剪毛,面积大小为  $2 \text{ cm} \times 6 \text{ cm}$ ,并随机分为空白对照组(每只赋形剂 3 g)、平喘止咳贴组(平喘止咳贴剪成每片  $2 \text{ cm} \times 6 \text{ cm}$ )及芥子咳喘贴常规剂量(每只 3 g)、高剂量组(每只 12 g),每组 60 只。将受试药液均匀涂抹在小鼠背部和腹部去毛处,给药后用工具固定药物。连续给药 3 d,暂停 1 d,再连续给药 3 d,末次给药前禁食不禁水 8~12 h,末次给药 4 h 后,依次进行下述实验处理。



注: A. 小鼠背部脱毛; B. 小鼠腹部脱毛; C. 背部贴敷固定

图1 受试动物局部给药实物图

Figure 1 Images of dermal topical application of plaster on model mice

**1.5 氨水引咳实验<sup>[2]</sup>** 各组取小鼠 20 只, 放入悬挂有 0.5 mL 浓氨水滤纸片的玻璃罩内引咳 30 s, 迅速取出后放入烧杯内。观察小鼠出现腹肌收缩、缩胸、张大嘴(咳声有无均可)的表现作为咳嗽标准, 记录 5min 内小鼠咳嗽次数和咳嗽潜伏时间(s)。

**1.6 酚红排泄实验<sup>[2]</sup>** 各组取小鼠 20 只, 腹腔注射 0.5% 酚红溶液 0.5 mL。0.5 h 后脱颈椎处死小鼠, 背位固定, 分离气管, 于喉头下将一次性使用静脉留置针(22G 型)插入气管内约 0.3 cm, 拔出针头, 用丝线结扎固定留置管, 1 mL 注射器吸取 5% 碳酸氢钠溶液 0.5 mL, 灌洗呼吸道 3 次(每次不作停留)。合并上述灌洗液于离心管中, 以 3 000 r·min 离心 10 min(离心半径 10 cm), 取上清。用分析天平准确称取苯酚红 0.1 g 溶解于 5% 碳酸氢钠溶液中至 100 mL, 依次稀释成每毫升含酚红 10、5、3、1、0.7、0.5、0.3、0.1、0 μg 的溶液。测定波长为 546 nm, 用分光光度计测量 OD 值。以酚红含量为横坐标, OD 值为纵坐标, 得酚红标准曲线和回归方程。将待测各样本 OD 值代入方程, 计算各样本酚红的浓度。

**1.7 脂多糖致炎实验<sup>[3]</sup>** 各组取小鼠 20 只, 给予脂多糖鼻饲 10 mg·kg<sup>-1</sup> 诱导支气管炎小鼠模型。3 h 后, 摘眼球取血, 肝素抗凝, 以 2 000 r·min 离心 20 min(离心半径 10 cm), 取上清, -80 °C 保存。取血后脱颈椎处死小鼠, 背位固定, 分离气管, 于喉头下将一次性使用静脉留置针(22G 型)插入气管内约 0.3 cm; 拔出针头, 用丝线结扎固定留置管, 以 1 mL 注射器吸取生理盐水 0.5 mL, 灌洗呼吸道 3 次(每次不作停留); 合并灌洗液上述于离心管中, 以 3 000 r·min 离心 10 min(离心半径 10 cm), 取上清, -80 °C 保

存。CBA 法测小鼠外周血及肺泡灌洗液中 IL-6、IL-10、IL-12、IFN-γ、TNF-α、MCP-1 因子水平。

**1.8 统计学处理方法** 采用 SPSS 18.0 统计软件分析数据, 符合正态分布的计量资料采用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。多组间比较采用单因素方差分析, 方差齐, 采用 LSD 检验; 方差不齐, 采用 Games-Howell 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组小鼠咳嗽次数和咳嗽潜伏时间比较** 见表 1。与空白对照组比较, 芥子咳喘贴常规剂量、高剂量组及平喘止咳贴组咳嗽次数均明显减少, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 与平喘止咳贴组比较, 芥子咳喘贴常规剂量、高剂量组咳嗽次数均明显减少, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 而常规剂量组与高剂量组之间的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。与空白对照组比较, 平喘止咳贴组有延长咳嗽潜伏时间的趋势, 但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 芥子咳喘贴常规剂量、高剂量组明显延长咳嗽潜伏时间, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。与平喘止咳贴组比较, 芥子咳喘贴常规剂量、高剂量组均明显延长咳嗽潜伏时间, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 但常规剂量组与高剂量组之间的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 1 各组小鼠咳嗽次数和潜伏时间比较( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=20$ )

Table 1 Comparison of frequency and latent period of cough in mice of all groups( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=20$ )

组别	咳嗽次数/次	潜伏时间/s
空白对照组	9.93 ± 3.45	38.21 ± 23.73
平喘止咳贴组	6.08 ± 2.10*	47.15 ± 24.83
芥子咳喘贴常规剂量组	4.57 ± 1.94* <sup>△</sup>	73.07 ± 34.87* <sup>△</sup>
芥子咳喘贴高剂量组	4.00 ± 1.74* <sup>△</sup>	75.50 ± 22.79* <sup>△</sup>

注: 与空白对照组比较, \* $P < 0.05$ ; 与平喘止咳贴组比较, <sup>△</sup> $P < 0.05$

**2.2 各组小鼠呼吸道酚红排泄情况比较** 如表 2 所示, 与空白对照组比较, 芥子咳喘贴常规剂量及高剂量组肺泡灌洗液酚红浓度均明显增加, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 与常规剂量组比较, 高剂量组肺泡灌洗液酚红浓度明显增加, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.3 各组小鼠血浆及肺泡灌洗液中炎症因子表达水平比较** 如表 3、4 所示, 与空白对照组比较, 芥子咳喘贴常规剂量组血浆炎症因子 MCP-1、IL-6 水平明显下降, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。各组肺泡灌洗液中炎症因子水平比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 2 各组小鼠肺泡灌洗液酚红浓度比较( $\bar{x} \pm s, n=20$ )

Table 2 Comparison of concentration of phenol red in BALF in mice of all groups( $\bar{x} \pm s, n=20$ )

组别	酚红浓度/( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )
空白对照组	0.84 ± 0.42
平喘止咳贴组	0.99 ± 0.27
芥子咳喘贴常规剂量组	1.04 ± 0.41*
芥子咳喘贴高剂量组	1.44 ± 0.88**

注: 与空白对照组比较, \* $P < 0.05$ ; 与芥子咳喘贴常规剂量组比较, \*\* $P < 0.05$

### 3 讨论

支气管炎是临床上常见的呼吸道感染性疾病之一, 是儿科高门诊量和高抗菌药物使用量的疾病之一<sup>[4]</sup>。本病常继发于上呼吸道感染, 主要累及气管、支气管黏膜及其周围组织, 病毒、细菌、肺炎支原体是主要病原体<sup>[5-6]</sup>。某些病原体致病对婴幼儿健康及预后影响较大, 以呼吸道合胞病毒为例, 其引发的毛细支气管炎日后发展为哮喘的概率可高达 29.1%~40.9%<sup>[7]</sup>。

目前认为<sup>[8]</sup>, 支气管炎的发生是由生物因素、理化因素、气候因素等综合作用而引起的非特异性炎症反应, 其主要病理改变为感染局部黏膜充血水肿, 纤毛上皮细胞损伤, 管壁淋巴细胞和中性粒细胞浸润, 黏液腺体肥大增生, 平滑肌痉挛等。这一过程中可释放大量炎症因子, 其中, IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  是维持机体 Th1/Th2 平衡的主要细胞因子, 于多种免疫细胞中表达, 在呼吸道炎症反应过程中起重要调控作用; IL-6 参与调节体液免疫, 在炎症反应急

性期表达升高; MCP-1 可促进气道单核-巨噬细胞迁移募集, 是气道炎症形成过程中的重要炎症因子; IL-10 可抑制炎症因子合成; IL-12 可诱导 NK 细胞、T 细胞产生 IFN- $\gamma$ , 减轻气道炎症反应<sup>[9-12]</sup>。基于上述病理特点并参考相关文献<sup>[2-3]</sup>, 本研究采用氨水引咳法、酚红排泌法和脂多糖鼻饲诱导法成功制备出符合临床特点的支气管炎小鼠模型。

支气管炎临床上以咳嗽、咯痰、喘息为主要临床表现, 西医多采用抗感染、止咳化痰、雾化解痉的治疗方案, 但临床实践中经常会出现抗生素滥用、不良反应大、易产生耐药性、患儿依从性差等问题。中医在认识和诊治本病上具有独特优势, 依据上述症状将其归属于“咳嗽”病范畴, 并根据发病时间长短, 进一步划分为外感咳嗽和内伤咳嗽两大类。前者多由风寒、风热之邪, 侵犯肺卫, 卫外不固, 内应于肺, 肺气不宣, 失于肃降而咳嗽; 水道通调不利, 水湿停肺, 聚湿而成痰; 痰阻气机, 肺气不利, 肺络壅塞而气喘。后者多由肺脾二脏不足, 饮食不节, 脾虚生痰, 上贮于肺; 或咳嗽日久, 耗伤正气, 气不布津, 痰液内生, 蕴于肺络; 或正虚邪恋, 阴津受损, 虚热内生, 燥热伤肺<sup>[13]</sup>。上述病因病机虽不同, 但均有咳嗽、咯痰、气喘等证候表现。

芥子咳喘贴组方是王素梅教授多年临床实践总结的验方, 前期临床观察<sup>[14-18]</sup>显示, 该方对小儿急慢性支气管炎、咳嗽变异性哮喘、反复呼吸道感染等疾病具有确切疗效。本方出自明末医家张璐所著《张氏医通》中“白芥子散”, 方中白芥子为君药, 辛散

表 3 各组小鼠血浆中炎症因子表达水平比较( $\bar{x} \pm s, n=20$ )

Table 3 Comparison of levels of plasma inflammatory factors in mice of all groups( $\bar{x} \pm s, n=20$ )

组别	IL-6/( $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	IL-10/( $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	IL-12/( $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	IFN- $\gamma$ /( $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	TNF- $\alpha$ /( $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	MCP-1/( $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )
空白对照组	158.92 ± 158.07	7.79 ± 0.51	7.88 ± 0.32	8.45 ± 0.50	12.07 ± 1.88	14.18 ± 7.37
平喘止咳贴组	134.72 ± 162.00	8.05 ± 0.42	7.90 ± 0.47	8.35 ± 0.50	12.11 ± 2.82	13.17 ± 7.28
芥子咳喘贴常规剂量组	67.31 ± 77.69*	8.23 ± 2.57	8.02 ± 0.26	8.68 ± 1.04	11.00 ± 1.47	9.82 ± 3.42*
芥子咳喘贴高剂量组	176.18 ± 215.19	10.94 ± 5.70	9.11 ± 0.31	8.78 ± 0.43	15.34 ± 5.07	13.91 ± 7.01

注: 与空白对照组比较, \* $P < 0.05$

表 4 各组小鼠肺泡灌洗液中炎症因子表达水平比较( $\bar{x} \pm s, n=20$ )

Table 4 Comparison of levels of inflammatory factors in BALF in mice of all groups( $\bar{x} \pm s, n=20$ )

组别	IL-6/( $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	IL-10/( $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	IL-12/( $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	IFN- $\gamma$ /( $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	TNF- $\alpha$ /( $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	MCP-1/( $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )
空白对照组	4.81 ± 1.70	5.61 ± 0.89	5.69 ± 1.07	5.99 ± 1.23	5.94 ± 1.21	5.49 ± 1.09
平喘止咳贴组	6.02 ± 2.00	5.83 ± 1.35	6.06 ± 1.60	6.28 ± 1.56	6.57 ± 2.12	5.76 ± 1.60
芥子咳喘贴常规剂量组	7.29 ± 4.80	6.09 ± 1.27	6.47 ± 1.50	6.60 ± 1.59	6.88 ± 1.66	5.96 ± 1.52
芥子咳喘贴高剂量组	5.39 ± 1.69	6.48 ± 1.28	6.53 ± 1.53	6.60 ± 1.30	6.86 ± 1.72	6.22 ± 1.39

温通,化痰通络,专攻皮里膜外之痰;臣以延胡索、细辛、干姜辛温香窜,发表散寒,温肺止咳;佐以冰片芳香透达,助诸药透皮吸收,紫草凉血解毒,解芥子温燥毒性;使以甘草止咳祛痰、调和诸药。全方辛温宣透为主,清凉解毒为辅,通过扶助阳气以达祛邪止咳、宣肺化痰之目的。治疗时,以双侧定喘穴、肺俞穴、膏肓穴为贴敷穴位,3个穴位均为背部腧穴。背为阳,是膀胱经和督脉循行之所,为人体阳气通行之处,该处选穴能起到振奋阳气、扶正祛邪的作用。定喘穴为经外奇穴,主司肺气宣肃,为一切肺部疾患之验穴,具有止咳平喘、宣肺理气之功;肺俞穴、膏肓穴归属膀胱经,近肺脏,既能祛邪气止咳化痰,又能养肺气调和气血。有研究表明,刺激上述穴位具有兴奋迷走神经、促进乙酰胆碱释放、抑制巨噬细胞活化,解除支气管平滑肌收缩,抑制炎症反应及调节免疫功能的作用<sup>[19-21]</sup>。

本研究中,芥子咳喘贴常规剂量组和高剂量组均明显减少小鼠咳嗽次数,延长咳嗽潜伏时间,并且明显提高小鼠排痰量。从量效关系上看,常规剂量组和高剂量组二者无明显差别,上述结果证实了芥子咳喘贴止咳、祛痰的药效学作用确切。在抗炎方面,芥子咳喘贴仅表现为常规剂量组对外周血 MCP-1 和 IL-6 表达的抑制,而肺泡灌洗液中炎症因子水平变化不明显,考虑其原因可能与外用药透皮吸收量少,难以通过血液循环在炎症区维持较高血药浓度有关。随着剂量增加,芥子咳喘贴未能出现理想的抑炎作用增强趋势,而是以外周血炎症因子表达增加为结果,说明芥子咳喘贴的抑炎作用不能单纯依靠增加药物剂量来实现,相反,以追求药效而增大给药剂量,容易造成不可预测的副反应。这也可能是部分患儿由于贴剂使用不当(贴敷过久或敏感皮肤等)造成皮肤发泡、皮疹、皮肤色素沉着等不良反应发生的潜在原因。

综上所述,本研究证实了芥子咳喘贴具有明显的镇咳、祛痰作用。在抗炎方面,常规剂量组对部分致炎细胞因子具有一定程度抑制作用。上述结果为后续组方优化、节约成本、降低不良反应以及中医外治法在咳嗽病治疗应用上提供了实验参考和科学依据。

## 参考文献:

- [1] 薛辛东. 儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 281.
- [2] 王亚芳, 周宇辉, 张建军. 熊果苷镇咳、祛痰及平喘的药效学研究[J]. 中草药, 2003, 34(8): 739-741.
- [3] 胡陈, 孙剑会, 甘乐彬, 等. 急性肺损伤模型制作及不同时间点伤情变化规律[J]. 创伤外科杂志, 2019, 21(8): 601-605.
- [4] 张冰, 赵灵芝, 李昌崇. 小儿急性下呼吸道感染细菌病原分布及耐药药监测[J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21(5): 539-542.
- [5] 秦迪, 吴俊朋, 刘欢, 等. 北京市西城区急性呼吸道感染病原谱及流行特征分析[J]. 国际病毒学杂志, 2020, 27(2): 153-157.
- [6] 吴泽刚, 黎知青, 顾剑, 等. 武汉地区儿童急性呼吸道感染的常见病原体检[J]. 实用预防医学, 2019, 26(2): 133-137.
- [7] 刘雄诚, 李琴丽. 毛细支气管炎发展为支气管哮喘的相关因素分析[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2016, 12(2): 216-220.
- [8] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 急性气管-支气管炎基层诊疗指南(2018年)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(4): 314-317.
- [9] 刘汉宏. 氧气驱动雾化吸入布地奈德治疗小儿毛细支气管炎的临床疗效及其对肺功能的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23(9): 99-101.
- [10] 赵朋飞, 马明德, 余素芳, 等. 穴位敷贴联合小剂量短疗程甲强龙治疗小儿毛细支气管炎的临床研究及对外周血IL-12、IL-13水平的影响[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(58): 45-51.
- [11] 曾苑, 刘阳, 张映雪. 血清Th1/Th2细胞因子在喘息性支气管炎患儿中的表达及意义[J]. 实验与检验医学, 2020, 38(2): 331-333.
- [12] 李文辉, 贾彬, 刘俊莹. 重组干扰素 $\alpha$ -2b雾化治疗小儿毛细支气管炎的疗效及对免疫功能的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(2): 50-54.
- [13] 汪受传. 中医儿科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2005: 64-65.
- [14] 王素梅, 王道涵, 郝宏文, 等. 芥子咳喘贴治疗小儿急性支气管炎疗效观察[J]. 北京中医药, 2017, 36(2): 113-116.
- [15] 王素梅, 白雪, 卫利, 等. 伏九贴贴敷次数对儿童咳嗽变异性哮喘的影响[J]. 北京中医药, 2015, 34(11): 851-854.
- [16] 张雯, 王素梅, 金洪, 等. 冬病夏治穴位贴敷防治小儿反复呼吸道感染疗效观察[J]. 河北中医, 2013, 35(3): 395-397.
- [17] 李瑛, 王素梅. 芥子咳喘膏穴位贴敷治疗小儿急性支气管炎的疗效[J]. 第四军医大学学报, 2009, 30(2): 169-171.
- [18] 王素梅, 吴力群, 李瑛, 等. 芥子咳喘膏防治小儿慢性支气管炎临床观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2007, 2(1): 35-36.
- [19] 刘小云, 李路, 李庚儒, 等. 电针“肺俞”穴对慢性阻塞性肺疾病大鼠迷走神经放电的影响[J]. 安徽中医药大学学报, 2016, 35(4): 52-55.
- [20] 狄留庆, 许惠琴, 王维, 等. 穴贴定喘膏的平喘作用研究[J]. 南京中医药大学学报(自然科学版), 2002, 18(3): 161-163.
- [21] 钱桂凤, 裴文姬, 曾婧纯, 等. 挑刺膏肓穴对慢性疲劳综合征大鼠血清抗氧化指标和细胞因子的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(5): 1071-1073.

(编辑: 修春)