· 药效与毒理学研究 ·

馥感啉口服液对卵清蛋白诱发幼龄豚鼠过敏性哮喘的治疗作用

郭健敏[1]，李小英[1,2]，马莉[3]，张文强[1]，陈文培[1]，戴锦龙[1]，江涛[2]，杨威[1]（1. 广东莱恩医药研究院有限公司，广东省药物非临床评价研究企业重点实验室，国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心，广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心，广东 广州 5109901；2. 广东药科大学中药学院，广东 广州 510006；3. 广州一品红制药有限公司，广东 广州 510760）

摘要：目的 研究馥感啉口服液对卵清蛋白（OVA）诱发幼龄豚鼠过敏性哮喘的治疗作用。**方法** 建立OVA诱导的豚鼠哮喘模型，灌胃给予馥感啉口服液1.79、3.58、7.16、14.31、28.62 g·kg^{-1}（生药量），对照组及模型组给予等量的氯化钠溶液，各阳性对照组分别给予小儿定喘口服液（2.68、5.37、10.74 mL·kg^{-1}）和硫酸特布他林（0.28 mg·kg^{-1}）。末次激发后采用肺功能震荡仪检测呼吸系统阻力（Respiratory resistance system，Rrs）、呼吸系统弹性（Respiratory system elasticity，Ers）、组织弹性；测定肺泡灌洗液（bronchoalveolar lavage fluid，BALF）中白细胞数、嗜酸性粒细胞数及其比率；ELISA法检测血清中免疫球蛋白（IgE）水平；肺组织HE染色观察其病理改变。**结果** 馥感啉口服液能降低豚鼠Rrs、Ers和组织弹性，调节呼吸功能；抑制BALF中嗜酸性粒细胞增加；降低血清中IgE含量；组织病理学显示馥感啉能减轻豚鼠模型肺组织的嗜酸性粒细胞浸润，抑制上皮细胞损伤及脱落，抑制支气管基底膜增生。**结论** 馥感啉口服液可能通过改善呼吸功能、降低气道高反应性、控制气道炎症而发挥抗哮喘作用。

关键词：馥感啉口服液；过敏性哮喘；呼吸系统阻力；气道高反应性；豚鼠

中图分类号：R285.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1003-9783（2022）01-0001-06

doi：10.19378/j.issn.1003-9783.2022.01.001

Therapeutic Effect of *Fuganlin* Oral Liquid on OVA-induced Allergic Asthma in Juvenile Guinea Pigs

GUO Jianmin[1]，LI Xiaoying[1,2]，MA Li[3]，ZHANG Wenqiang[1]，CHEN Wenpei[1]，DAI Jinlong[1]，JIANG Tao[2]，YANG Wei[1]（1. Guangdong Lewwin Pharmaceutical Research Institute Co.，Ltd.，Guangdong Provincial Key Laboratory of Drug Non-Clinical Evaluation and Research，Non-clinical Evaluation Sub-center for Traditional Chinese Medicine of National Engineering Research Center for Modernization of Traditional Chinese Medicine，Guangdong Engineering Research Center for Innovative Drug Evaluation and Research，Guangzhou 510990 Guangdong，China；2. School of Traditional Chinese Medicine，Guangdong Pharmaceutical University，Guangzhou 510006 Guangdong，China；3. Guangzhou Yipinhong Pharmaceutical Co.，Ltd，Guangzhou 510760，Guangdong，China）

Abstract：Objective To explore the therapeutic effect of *Fuganlin* oral liquid on ovalbumin（OVA）induced allergic asthma in young guinea pigs. **Methods** A guinea pig asthma model induced by OVA was established. Five dosages of 1.79，3.58，7.16，14.3 and 28.62 g·kg^{-1} crude drug of *Fuganlin* oral liquid were administered by intragastric administration. Normal saline was administrated in the control group and model group. Commercially available similar drugs were used，three doses of 2.68，5.37 and 10.74 mL·kg^{-1} of pediatric asthma relieving oral solution，and

收稿日期：2021-06-30

作者简介：郭健敏，女，博士，高级工程师，研究方向：中药药理毒理研究。Email：guojianmin@lewwin.com.cn。共同第一作者：李小英，女，硕士研究生，研究方向：中药药效与安全性评价，Email：1421762063@qq.com。通信作者：杨威，男，教授级高级工程师，研究方向：药理毒理学。Email：yangwei0719@163.com。

基金项目：国家重大新药创制项目（2019ZX09201005-002-006）；广东省药物非临床评价研究企业重点实验室项目（2018B030323024）；广东省重点领域研发计划“新药创制”重点专项（2019B020202001）。

0.28 mg·kg^{-1} of terbutaline sulfate (as positive western medicine). After the final stimulation, a lung function oscillator was used to detect respiratory resistance system, respiratory system elasticity and tissue elastance. Determination of total leukocyte count, eosinophil count and ratio in bronchoalveolar lavage fluid was carried out. IgE levels in serum were detected with ELISA method. Lung tissues were stained using HE to observed pathological changes. **Results** *Fuganlin* oral solution could inhibit guinea pig respiratory resistance system, respiratory system elasticity and tissue elastance, and regulate respiratory function. *Fuganlin* oral solution could inhibit the increase of eosinophils in BALF, reduce IgE contents in serum. Histopathological results showed that *Fuganlin* could alleviate eosinophils infiltration, inhibit the injury and exfoliation of epithelial cells and inhibit the proliferation of bronchial basement membrane in guinea pigs with chronic airway inflammation. **Conclusion** *Fuganlin* oral liquid may exert an anti-asthmatic effect by improving respiratory function, reducing airway hyperresponsiveness, and controlling airway inflammation.

Keywords: *Fuganlin* oral liquid; allergic asthma; respiratory system resistance; airway hyperresponsiveness; guinea pigs

支气管哮喘是由多种细胞(如嗜酸性粒细胞、肥大细胞、T淋巴细胞、中性粒细胞、气道上皮细胞等)和细胞组分共同参与的气道慢性炎症性疾病，同时与气道上皮损伤和脱落，气道壁增厚及黏膜水肿引起气道高反应性(Airway hyperresponsiveness，AHR)有关[1]。早期儿童感染病毒及常年吸入变应原为哮喘进展的重要危险因子。接触刺激因素可导致气道发生阻塞和气流受限，出现反复发作的喘息、气促、胸闷、咳嗽等症状。目前，治疗哮喘的主要药物有糖皮质激素、抗生素、支气管扩张剂等，用于控制哮喘症状，但仍有部分患者控制效果不佳，且长期服用激素类药物对儿童身体产生一定的不良反应[2]。馥感啉口服液是广州一品红制药有限公司生产的中成药，主要由黄芪、浙贝母、麻黄、甘草组成，具有清热解毒、止咳平喘、益气疏表的功效。临床研究[3-4]表明，在常规治疗的基础上采用馥感啉口服液对儿童反复呼吸道感染和急性支气管炎治疗效果显著，可改善患儿的临床症状，缩短患儿的治疗时间。前期研究[5]显示，馥感啉能有效改善屋尘螨诱发的幼龄大鼠哮喘模型和肥胖哮喘模型的呼吸系统功能，减轻气道炎症及肺水肿。因此，本研究采用对过敏原急性反应更敏感的幼龄豚鼠建立卵清蛋白(Ovalbumin，OVA)诱发过敏性哮喘模型，并与市售同类药物小儿定喘口服液进行对比，观察馥感啉口服液对豚鼠过敏性哮喘的治疗效果。

1 材料

1.1 药物及试剂 馥感啉口服液(广州一品红制药有限公司，批号：19120501)；小儿定喘口服液[荣昌制药(淄博)有限公司，批号：190409]；卵清蛋白(OVA，美国Sigma公司，批号：SLBK6455V)；硫酸特布他林片(英国AstraZeneca制药公司，批号：1709089)；免疫球蛋白E(IgE)、ELISA试剂盒(广州开晨生物科技有限公司；批号：E20200701A)；戊巴比妥钠(荷兰Alfasan Intenational B.V公司，批号：1709296-02)。

1.2 仪器 超声雾化器(欧姆龙健康医疗有限公司)；低速冷冻离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司)。Synergy LX酶标分析仪(美国BioTek公司)；Flexivent肺功能检测系统(法国SCIREQ公司)；XN-10009全自动血液体液分析仪(日本Sysmex公司)。

1.3 动物 健康Hartley豚鼠66只，SPF级，1～2周龄，体质量105～172 g，购于北京维通利华实验动物技术有限公司，实验动物生产许可证号：SCXK(京)2016-0011。动物饲养于广东莱恩医药研究院SPF级动物房，严格按照国际实验动物饲养评估认证协会(AAALAC)和《广东省实验动物管理条例》要求进行研究，研究过程符合动物伦理和福利要求。

2 方法

2.1 分组及剂量设计 66只Hartley豚鼠适应性观察1周后，随机分为11组，分别为对照组、模型组、特布他林组、小儿定喘口服液组(简称定喘组，共3个剂量组)、馥感啉口服液组(简称馥感啉组，共5个剂量)。剂量设计依据周宗灿等[6]主编的《毒理学教程》，按体表面积等效剂量法进行折算，定喘液剂

量分别为 2.68、5.37、10.74 mL·kg^{-1}，分别相当于 4 岁儿童临床剂量的 1、2、4 倍，馥感啉剂量分别为 1.79、3.58、7.16、14.31、28.62 g·kg^{-1}，分别相当于 4 岁儿童临床剂量的 0.5、1、2、4、8 倍。特布他林组剂量为 0.28 mg·kg^{-1}，相当于临床 4 岁儿童的日用量。

2.2 豚鼠过敏性哮喘模型制备及给药[7] 除对照组外，其他组动物均于第 1、3、5 天分别腹腔注射 OVA 溶液（10 mg·mL^{-1}，每只 0.5 mL）致敏，从第 20 天起进行 OVA 雾化激发，每次激发 2 min，连续 6 d。第 26 天应用振荡式肺功能检测系统，在豚鼠正常呼吸期间，通过叠加振荡压力或流动波测量呼吸系统阻抗。采用不同浓度 OVA 溶液（0、0.165、0.312 5、0.625 mg·mL^{-1}）由低到高进行激发。馥感啉组、定喘组和特布他林组从激发前 10 d 开始灌胃给药，连续 16 d，每天 1 次，给药体积 10 mL·kg^{-1}，直至激发结束。对照组及模型组用 0.9%氯化钠溶液代替。

2.3 肺功能测定 先用 2%戊巴比妥钠溶液（2.0 ~ 2.5 mL·kg^{-1}）足趾静脉注射麻醉，采用振荡式肺功能检测系统进行末次激发，测定肺功能指标，包括呼吸系统阻力（Respiratory resistance system，Rrs）、呼吸系统弹性（Respiratory system elasticity，Ers）和组织弹性，然后腹主动脉采血并处死。

2.4 标本采集及肺泡灌洗液白细胞数测定 在动物安乐死后未打开胸腔前先结扎气管，然后将全肺取出，结扎左侧肺部，用 10%福尔马林溶液固定，用于组织病理学检查；右侧肺注入 0.9%氯化钠溶液 2 mL，吸出，反复 3 次，收集肺泡灌洗液（Bronchoalveolar lavage fluid，BALF），用于白细胞数（White blood cell，WBC）和嗜酸性粒细胞数（Eosinophils，EO）测定，并计算嗜酸性粒细胞比率（EO%）=EO/WBC×100%。

2.5 免疫球蛋白（IgE）含量的测定 肺功能测定结束后用腹主动脉采血方法对豚鼠进行安乐死，采集血液并分离血浆后，−20 ℃保存。采用 ELISA 法检测血清中 IgE 的含量，按试剂盒说明书操作。

2.6 肺部组织病理学检查 取豚鼠完整肺组织，4%多聚甲醛固定 24 h，常规脱水，石蜡包埋，制备成厚度为 3 ~ 5 μm 的切片，HE 染色，显微镜下观察。

2.7 统计学处理方法 采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析，计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，多组间均数比较采用单因素方差分析，两组间比较采用 LSD 检验，以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 馥感啉口服液对豚鼠呼吸功能指标的影响 结果见表 1 ~ 表 3。在 0.165 mg·mL^{-1} OVA 激发时，与对照组比较，模型组豚鼠 Rrs、Ers 和组织弹性显著升高（$P < 0.05$ 或 $P < 0.01$）；与模型组比较，馥感啉各组豚鼠 Rrs、Ers 和组织弹性水平显著降低（$P < 0.05$ 或 $P < 0.01$），降低程度与等倍量定喘液组相当（$P > 0.05$）。在 0.313 mg·mL^{-1} OVA 激发时，与对照组比较，模型组豚鼠 Rrs、Ers 和组织弹性水平显著升高（$P < 0.05$ 或 $P < 0.01$）；与模型组比较，馥感啉各组豚鼠 Rrs、组织弹性和馥感啉 14.31 g·kg^{-1} 组 Ers 水平显著降低（$P < 0.05$ 或 $P < 0.01$），降低程度与等倍量定喘液组相当（$P > 0.05$）。在 0.625 mg·mL^{-1} OVA 激发时，与对照组比较，模型组豚鼠 Rrs、Ers 和组织

表 1 馥感啉口服液对不同浓度 OVA 激发后豚鼠 Rrs 的影响（$\bar{x} \pm s$，cmH$_2$O·s·mL^{-1}；n=6）

Table 1 Effect of *Fuganlin* oral liquid on guinea pig Rrs stimulated by different concentrations of OVA（$\bar{x} \pm s$，cmH$_2$O·s·mL^{-1}；n=6）

组别	剂量/（g·kg^{-1}）	临床剂量倍数/倍	OVA/（mg·mL^{-1}）			
			0	0.165	0.313	0.625
对照组	−	−	0.226 1 ± 0.108 4	−	−	−
模型组	−	−	0.198 8 ± 0.046 6	0.389 0 ± 0.407 2$^{\#}$	0.479 3 ± 0.310 3$^{\#\#}$	0.786 6 ± 0.342 9$^{\#}$
特布他林组	0.28 mg·kg^{-1}	1	0.170 8 ± 0.034 4	0.194 9 ± 0.035 5*	0.280 0 ± 0.120 3*	0.414 0 ± 0.197 4*
定喘液组	2.68 mL·kg^{-1}	1	0.189 5 ± 0.034 0	0.173 9 ± 0.017 4**	0.269 1 ± 0.140 5*	0.649 4 ± 0.094 5
	5.37 mL·kg^{-1}	2	0.176 0 ± 0.019 6	0.182 2 ± 0.030 4*	0.249 7 ± 0.079 1*	0.470 4 ± 0.415 2
	10.74 mL·kg^{-1}	4	0.176 7 ± 0.016 2	0.187 0 ± 0.026 6*	0.282 7 ± 0.159 3*	0.549 7 ± 0.327 6
馥感啉组	1.79	0.5	0.188 0 ± 0.052 8	0.164 2 ± 0.026 5**	0.222 9 ± 0.069 9**	0.313 5 ± 0.103 3**
	3.58	1	0.162 6 ± 0.018 5	0.178 5 ± 0.058 4**	0.260 5 ± 0.212 0*	0.391 3 ± 0.202 7*
	7.16	2	0.187 6 ± 0.054 1	0.183 7 ± 0.051 2**	0.233 1 ± 0.068 3**	0.401 3 ± 0.162 7*
	14.31	4	0.200 6 ± 0.063 9	0.193 7 ± 0.036 3*	0.236 4 ± 0.055 8**	0.402 3 ± 0.171 6*
	28.62	8	0.203 2 ± 0.030 3	0.204 0 ± 0.056 0*	0.256 0 ± 0.115 9*	0.557 3 ± 0.578 2

注：与对照组比较，$^{\#}P < 0.05$，$^{\#\#}P < 0.01$，与模型组比较，$^{*}P < 0.05$，$^{**}P < 0.01$

表 2 馥感啉口服液对不同浓度 OVA 激发后对豚鼠 Ers 的影响（$\bar{x} \pm s$，$cmH_2O \cdot mL^{-1}$；n=6）

Table 2 Effect of *Fuganlin* oral liquid on guinea pig Ers stimulated by different concentrations of OVA（$\bar{x} \pm s$，$cmH_2O \cdot mL^{-1}$；n=6）

组别	剂量/($g \cdot kg^{-1}$)	临床剂量倍数/倍	OVA/($mg \cdot mL^{-1}$)			
			0	0.165	0.313	0.625
对照组	–	–	2.664 0 ± 0.775 6	–	–	–
模型组	–	–	2.705 7 ± 0.521 5	5.257 5 ± 4.584 4$^{\#}$	6.525 5 ± 3.089 1$^{\#}$	12.450 5 ± 2.597 7$^{\#\#}$
特布他林组	0.28 $mg \cdot kg^{-1}$	1	2.722 7 ± 0.595 2	2.959 0 ± 0.784 0*	4.918 3 ± 2.838 7	8.283 0 ± 5.114 4
定喘液组	2.68 $mL \cdot kg^{-1}$	1	2.849 4 ± 0.604 9	2.574 4 ± 0.355 7**	3.820 0 ± 1.465 9	11.685 7 ± 3.714 3
	5.37 $mL \cdot kg^{-1}$	2	2.269 8 ± 0.301 7	2.468 7 ± 0.315 7**	3.243 3 ± 1.148 6*	6.862 4 ± 6.051 1
	10.74 $mL \cdot kg^{-1}$	4	2.697 3 ± 0.370 2	2.928 2 ± 0.589 0*	5.010 1 ± 4.097 6	10.298 5 ± 6.992 1
馥感啉组	1.79	0.5	2.515 0 ± 0.424 7	2.507 7 ± 0.514 0**	3.629 9 ± 2.212 2	6.204 9 ± 4.161 1*
	3.58	1	2.516 8 ± 0.315 7	2.815 7 ± 1.075 4*	4.236 1 ± 3.878 2	7.402 1 ± 4.326 3
	7.16	2	3.391 7 ± 2.328 4	3.245 0 ± 2.237 8*	4.047 0 ± 3.072 2	8.301 3 ± 5.637 9
	14.31	4	2.958 6 ± 0.955 8	2.773 2 ± 0.458 2*	3.438 1 ± 1.335 9*	6.989 7 ± 3.425 6
	28.62	8	2.960 5 ± 0.715 0	3.008 4 ± 0.999 9*	3.654 9 ± 1.809 1	9.001 0 ± 8.925 6

注：与对照组比较，$^{\#}P<0.05$，$^{\#\#}P<0.01$，与模型组比较，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$

表 3 馥感啉口服液对不同浓度 OVA 激发后对豚鼠组织弹性的影响（$\bar{x} \pm s$，$cmH_2O \cdot mL^{-1}$；n=6）

Table 3 Effect of *Fuganlin* oral liquid on guinea pig tissue elastance stimulated by different concentrations of OVA（$\bar{x} \pm s$，$cmH_2O \cdot mL^{-1}$；n=6）

组别	剂量/($g \cdot kg^{-1}$)	临床剂量倍数/倍	OVA/($mg \cdot mL^{-1}$)			
			0	0.165	0.313	0.625
对照组	–		1.909 3 ± 0.400 2	–	–	–
模型组	–		1.947 3 ± 0.475 9	2.380 7 ± 0.858 5$^{\#\#}$	2.413 5 ± 0.784 7$^{\#\#}$	3.952 6 ± 0.879 3$^{\#}$
特布他林组	0.28 $mg \cdot kg^{-1}$	1	1.972 3 ± 0.464 6	2.034 4 ± 0.620 6**	2.504 6 ± 0.820 8	4.690 6 ± 2.898 4
定喘液组	2.68 $mL \cdot kg^{-1}$	1	2.168 5 ± 0.887 5	1.832 0 ± 0.212 5**	2.208 6 ± 0.513 1*	4.802 0 ± 1.648 3
	5.37 $mL \cdot kg^{-1}$	2	1.637 5 ± 0.267 3	1.701 6 ± 0.194 9**	1.946 9 ± 0.451 5*	2.829 7 ± 1.558 1
	10.74 $mL \cdot kg^{-1}$	4	1.847 9 ± 0.191 6	1.931 5 ± 0.262 7**	2.421 9 ± 0.844 3	3.959 1 ± 1.849 2
馥感啉组	1.79	0.5	1.802 4 ± 0.266 1	1.789 5 ± 0.332 0**	2.015 5 ± 0.690 8*	2.881 8 ± 1.134 3
	3.58	1	1.788 3 ± 0.194 3	1.805 3 ± 0.296 1**	2.198 6 ± 0.983 3*	3.238 1 ± 1.539 5
	7.16	2	2.061 4 ± 0.814 7	2.005 5 ± 0.826 9**	2.225 7 ± 1.010 4*	3.478 1 ± 1.677 3
	14.31	4	1.837 0 ± 0.215 4	1.785 6 ± 0.227 6**	2.096 2 ± 0.296 9*	4.260 1 ± 2.454 3
	28.62	8	1.941 8 ± 0.223 9	2.007 0 ± 0.367 0*	2.179 6 ± 0.580 4*	3.004 8 ± 1.260 6

注：与对照组比较，$^{\#}P<0.05$，$^{\#\#}P<0.01$；与模型组比较，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$

弹性水平显著升高（$P<0.05$ 或 $P<0.01$）；与模型组比较，除 28.62 $g \cdot kg^{-1}$ 组外，馥感啉各剂量组豚鼠 Rrs 水平显著降低（$P<0.05$ 或 $P<0.01$），馥感啉 1.79 $g \cdot kg^{-1}$ 组 Ers 水平显著降低（$P<0.05$）。结果表明，馥感啉各组可以有效降低豚鼠 Rrs、Ers 和组织弹性，从而调节呼吸功能。

3.2 馥感啉口服液对 BALF 中白细胞数和嗜酸性细胞数的影响 结果见表 4。与对照组比较，模型组豚鼠 BALF 中嗜酸性粒细胞数及其比率显著升高（$P<0.05$ 或 $P<0.01$）。与模型组比较，馥感啉组（3.58 $g \cdot kg^{-1}$）和定喘液组（2.68 $mL \cdot kg^{-1}$）显著降低哮喘豚鼠 BALF 中 EO 数及其比率（$P<0.05$ 或 $P<0.01$），馥感啉其余剂量组嗜酸性粒细胞数稍有降低，但差异无统计学意义（$P>0.05$）。

3.3 馥感啉对血清中 IgE 影响 结果见图 1。与对照组比较，模型组豚鼠血清中 IgE 浓度显著升高（$P<0.05$）。与模型组比较，馥感啉 1.79、3.58、7.16、14.3 $g \cdot kg^{-1}$ 剂量组豚鼠血清中 IgE 水平显著降低（$P<0.05$）。与等倍量定喘液组比较，馥感啉 7.16、14.3 $g \cdot kg^{-1}$ 剂量组 IgE 水平降低，差异具有统计学意义（$P<0.05$）。结果表明，馥感啉能够调节豚鼠血清中 IgE 含量，且作用效果优于等倍量的定喘液。

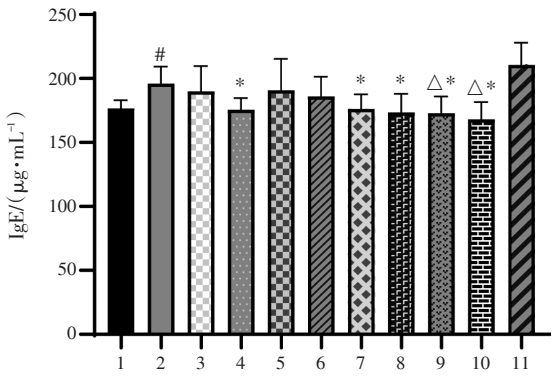
3.4 组织病理学检查结果 结果见图 2。HE 染色结果显示，对照组动物肺内各级支气管结构正常，肺泡腔无扩张或缩小，腔内及周围未见炎细胞浸润。模型组多个支气管周围可见轻度嗜酸性粒细胞浸

表4 馥感啉口服液对过敏性哮喘豚鼠血液中白细胞数和嗜酸性细胞数的影响($\bar{x} \pm s$，n=6)

Table 4 Effect of *Fuganlin* oral liquid on total white blood cells and EO in guinea pig($\bar{x} \pm s$，n=6)

组别	剂量/(g·kg^{-1})	临床剂量倍数/倍	WBC/[(×10^9)·L^{-1}]	EO/[(×10^9)·L^{-1}]	EO比率/%
对照组	–	–	0.77 ± 0.27	0.12 ± 0.05	15.71 ± 5.86
模型组	–	–	0.72 ± 0.17	0.26 ± 0.11$^{\#}$	35.20 ± 8.40$^{\#\#}$
特布他林组	0.28 mg·kg^{-1}	1	0.84 ± 0.41	0.29 ± 0.15	34.76 ± 4.39
定喘液组	2.68 mL·kg^{-1}	1	0.42 ± 0.14	0.08 ± 0.06*	16.95 ± 10.64*
	5.37 mL·kg^{-1}	2	0.58 ± 0.39	0.23 ± 0.27	32.21 ± 19.41
	10.74 mL·kg^{-1}	4	0.79 ± 0.44	0.19 ± 0.12	24.61 ± 13.79
馥感啉组	1.79	0.5	0.72 ± 0.55	0.19 ± 0.15	25.88 ± 6.51
	3.58	1	0.63 ± 0.63	0.14 ± 0.15*	23.02 ± 4.04*
	7.16	2	0.83 ± 0.88	0.20 ± 0.18	28.97 ± 14.33
	14.31	4	0.94 ± 1.04	0.18 ± 0.16	24.61 ± 12.51
	28.62	8	0.82 ± 0.46	0.26 ± 0.12	33.17 ± 6.38

注：与对照组比较，$^{\#}P<0.05$，$^{\#\#}P<0.01$；与模型组比较，$^{*}P<0.05$



注：1. 对照组；2. 模型组；3. 特布他林组；4 ~ 6. 定喘液各剂量组(2.68、5.37、10.74 mL·kg^{-1})；7 ~ 11. 馥感啉各剂量组(1.79、3.58、7.16、14.31、28.62 g·kg^{-1})。与对照组比较，$^{\#}P<0.05$；与模型组比较，$^{*}P<0.05$；与等倍数定喘组比较，$^{\triangle}P<0.05$

图1 馥感啉口服液对过敏性哮喘豚鼠血清中IgE的影响($\bar{x} \pm s$，n=6)

Figure 1 Effect of *Fuganlin* oral liquid on IgE in guinea pig serum ($\bar{x} \pm s$，n=6)

润，支气管黏膜壁增高，杯状细胞增生，个别支气管上皮脱落。硫酸特布他林组细支气管周围可见极轻度炎性细胞浸润。馥感啉口服液治疗后，各组嗜酸性粒细胞浸润缓解，杯状细胞增生减少。与临床等倍量(4倍)的定喘组相比，馥感啉(14.31 g·kg^{-1})组杯状细胞增生减少，黏膜壁增高缓解。

4 讨论

肺功能检查是评价气流受限及其可逆性和变异性的重要方法。近年来，应用脉冲震荡方法测定气道阻力在哮喘诊断中应用较多，发作时可出现各类型气道阻力增高[8]。在本研究中采用强制振荡评估豚鼠的气道生理变化，随着OVA浓度升高，豚鼠呼吸系统阻力、呼吸系统弹性和组织弹性增高，表明模型动物具有明显的呼吸功能障碍。馥感啉口服液能调节豚鼠呼吸功能，具体表现为降低豚鼠呼吸系统阻力、呼吸系统弹性和组织弹性，有效降低气道高反

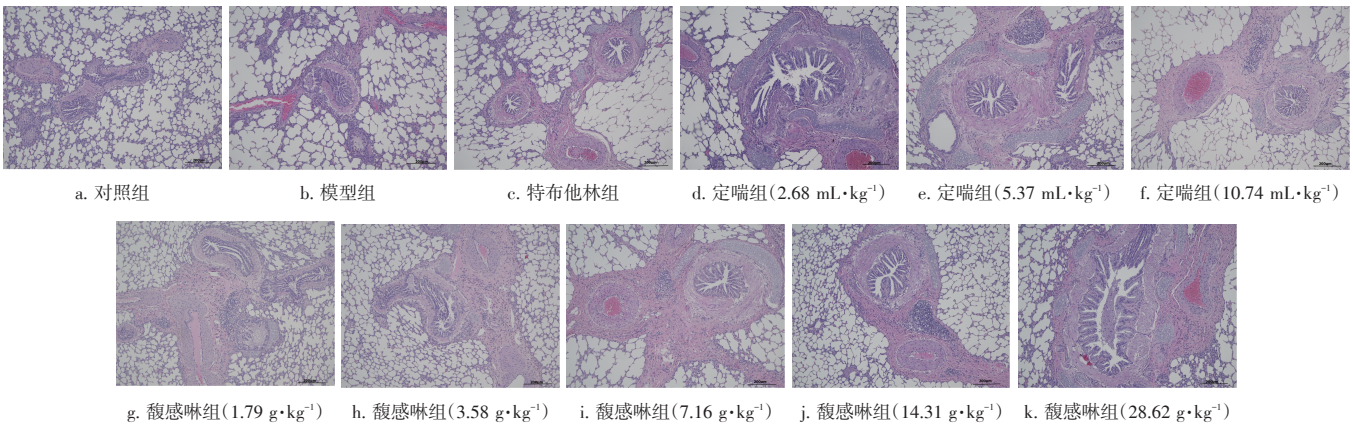


图2 馥感啉口服液对过敏性哮喘豚鼠肺组织病理变化的影响(HE染色，×200)

Figure 2 *Fuganlin* oral liquid affects the pathologic changes of lung tissue in guinea pig(HE staining，×200)

应性。

哮喘的病理基础是慢性气道炎症，暴露过敏原导致豚鼠呼吸道中的细胞，特别是上皮细胞和炎症细胞募集损伤气道组织[9]。在反复损伤和修复过程中，气道平滑肌、上皮、血管和细胞外基质可发生不可逆的改变，从而导致肺功能降低[10]。组织病理学检查发现，模型动物肺部组织出现嗜酸性粒细胞浸润，杯状细胞增生及支气管黏膜壁增高。馥感啉能减轻豚鼠肺组织的嗜酸性粒细胞浸润，抑制上皮细胞损伤及脱落，抑制支气管基底膜增生。IgE 浓度升高和嗜酸性粒细胞增多在过敏性哮喘病理学中起重要作用[11]。当接触变应原时 IgE 交联使嗜酸性粒细胞和肥大细胞脱颗粒，释放多种炎症介质加重哮喘反应。本研究中馥感啉口服液可以有效抑制血清中 IgE 含量升高，降低 BALF 中嗜酸性粒细胞及其比率，表明馥感啉口服液能有效控制豚鼠过敏性气道炎症。综上所述，馥感啉口服液对 OVA 诱导的幼龄豚鼠过敏性哮喘具有良好的治疗效果，主要表现在降低呼吸系统阻力和抑制气道炎症反应。

参考文献：

[1] CARPAIJ O A，BURGRESS J K，KERSTJENS H A M et al. A review on the pathophysiology of asthma remission[J]. Pharmacol Ther，2019，201：8-24.

[2] SZEFLER S J，CHIPPS B，Challenges in the treatment of asthma in children and adolescents[J]. Ann Allergy Asthma Immunol，2018，120：382-388.

[3] 黄荣卫，廖源，杨瑞怡. 馥感啉口服液治疗小儿急性支气管炎伴气虚的疗效观察[J]. 中国处方药，2017，15(10)：106-107.

[4] 周子锋，张润庆. 馥感啉口服液治疗儿童反复呼吸道感染的有效性[J]. 中国社区医师，2020，36(6)：89-90.

[5] 张文强，黄涌澜，杨威，等. 馥感啉口服液对屋尘螨诱发的幼龄大鼠哮喘模型的影响[J]. 中国中医急症，2021，30(7)：1157-1160.

[6] 郭超，童希洋，秦伟伟，等. 苏黄止咳胶囊改善哮喘豚鼠气道重塑的作用及其机制[J]. 中成药，2021，43(4)：893-901.

[7] 周宗灿. 毒理学教程[M]. 北京：北京大学医学出版社，2006：137-150.

[8] COTTEE A M，SECCOMBE L M，THAMRIN C，et al. Bronchodilator response assessed by the forced oscillation technique identifies poor asthma control with greater sensitivity than spirometry[J]. Chest，2020，157：1435-1441.

[9] CHOI S H，SHEEN Y H，KIM M A，et al. Clinical implications of oscillatory lung function during methacholine bronchoprovocation testing of preschool children[J]. Biomed Res Int，2017，2017：e9460190.

[10] JOSIANE S S，GESSICA L A，DANIELA B K，et al. Autophagy induces eosinophil extracellular traps formation and allergic airway inflammation in a murine asthma model[J]. Journal of Cellular Physiology，2020，235(1)：267-280.

[11] BOULET L P. Airway remodeling in asthma：update on mechanisms and therapeutic approaches[J]. Curr Opin Pulm Med，2018，24(1)：56-62.

（编辑：梁进权）