

## • 实验研究 •

## 咳喘顺丸对感染后咳嗽模型大鼠的治疗作用

王小兰<sup>1</sup>, 黄志敏<sup>1</sup>, 林建云<sup>1</sup>, 戴卫平<sup>2</sup>, 林心如<sup>2</sup>, 王 茜<sup>1</sup>, 何风雷<sup>1\*</sup>

1. 广州白云山陈李济药厂有限公司, 广东 广州 510000

2. 广州医药研究总院有限公司, 广东 广州 510000

**摘要:** **目的** 通过观察咳喘顺丸对感染后咳嗽大鼠模型的影响, 为咳喘顺丸的现代药理药效和机制研究提供支撑。方法 将 SD 大鼠分为对照组、模型组、咳喘顺丸 (0.79、1.58、3.16 g/kg) 组、苏黄止咳胶囊组、盐酸二氧丙嗪片组, 运用烟熏联合脂多糖滴鼻及辣椒素雾化的方式建立大鼠感染后咳嗽模型。观察大鼠咳嗽次数、咳嗽潜伏期、脏器指数, 检测肺泡灌洗液细胞因子[白细胞介素 (IL)-4、 $\gamma$  干扰素 (IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、神经肽 P 物质 (SP)、神经激肽 A (NKA) 和降钙素基因相关肽 (CGRP)]水平和细胞学指标[白细胞数 (WBC)、中性粒细胞数 (NEUT)、淋巴细胞数 (LYMPH)], 检查肺脏组织病理学。**结果** 与模型组相比, 咳喘顺丸 (1.58、3.16 g/kg) 组显著降低大鼠咳嗽次数 ( $P < 0.01$ ), 其中咳喘顺丸 3.16 g/kg 组显著推迟首次咳嗽出现的时间 ( $P < 0.05$ ); 咳喘顺丸 (0.79、1.58、3.16 g/kg) 组病理结果显示肺部杯状细胞增生、肺泡壁炎细胞浸润、支气管相关淋巴组织增生等病变程度总体有所降低, 肺脏脏器系数均显著下降 ( $P < 0.01$ ); 咳喘顺丸 (0.79、1.58、3.16 g/kg) 组肺泡灌洗液 WBC 和 LYMPH 显著降低 ( $P < 0.05$ 、0.01), 咳喘顺丸 3.16 g/kg 组 NEUT 显著降低 ( $P < 0.05$ ); 咳喘顺丸 (0.79 g/kg) 组 SP、NKA 水平均显著降低 ( $P < 0.01$ ); 咳喘顺丸 (1.58、3.16 g/kg) 组 SP、NKA、CGRP1 水平显著降低 ( $P < 0.01$ )。**结论** 咳喘顺丸对感染后咳嗽模型大鼠的咳嗽症状、肺部炎症、咳嗽相关生化指标以及肺部炎性细胞浸润性病理变化均有改善作用, 其抑制肺部炎症可能与降低肺部 NKA、SP 和 CGRP1, 改善支气管上皮易激状态相关。

**关键词:** 咳喘顺丸; 感染后咳嗽; 白细胞介素-4;  $\gamma$  干扰素; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 神经肽 P 物质; 神经激肽 A; 降钙素基因相关肽

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2025)07-1601-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.07.001

## Therapeutic effect of Kechuanshun Pills on post-infectious cough model in rats

WANG Xiaolan<sup>1</sup>, HUANG Zhimin<sup>1</sup>, LIN Jianyun<sup>1</sup>, DAI Weiping<sup>2</sup>, LIN Xinru<sup>2</sup>, WANG Qian<sup>1</sup>, HE Fenglei<sup>1</sup>

1. Guangzhou Baiyunshan Chen Liji Pharmaceutical Co., Ltd., Guangzhou 510000, China

2. Guangzhou General Pharmaceutical Research Institute Co., Ltd., Guangzhou 510000, China

**Abstract: Objective** To observe the effect of Kechuanshun Pills on post-infectious cough models, to provide modern pharmacological efficacy and mechanism research support for Kechuan Shun Pills. **Methods** SD Rats were divided into the control group, the model group, the Kechuanshun Pills group (0.79, 1.58, 3.16 g/kg), the Suhuang Zhike Capsules group, and the Dioxpromazine Hydrochloride Tablets group. The post-infection cough model of rats was established by smoking combined with lipopolysaccharide nasal drops and capsaicin nebulization. Frequency and latency of coughing, and lung organ coefficient of rats, the cytokines in alveolar lavage fluid (IL-4, IFN- $\gamma$ ), the levels of TNF- $\alpha$ , SP, NKA, and CGRP were detected. Cytological indicators of alveolar lavage fluid (WBC, NEUT, LYMPH) were examined. The histopathology of lung tissue was also examined. **Results** Compared with the model group, the Kechuanshun Pills (1.58, 3.16 g/kg) groups significantly reduced the number of coughs in rats ( $P < 0.01$ ), among which the Kechuanshun Pill 3.16 g/kg group significantly delayed the onset time of the first cough ( $P < 0.05$ ). The pathological results of the Kechuanshun Pills (0.79, 1.58, 3.16 g/kg) group showed that the degree of lesions such as goblet cell hyperplasia in the lungs, alveolar

收稿日期: 2025-04-24

基金项目: 广东省科技计划项目 (2021B1212050018)

作者简介: 王小兰, 女, 硕士, 研究方向为药物研发。E-mail: 1085060131@qq.com

\*通信作者: 何风雷, 男, 博士, 研究方向为药物研发。E-mail: heflab@163.com

wall inflammation cell infiltration, and broncho-related lymphoid tissue hyperplasia was generally reduced, and the lung organ coefficients were significantly decreased ( $P < 0.01$ ). The WBC and LYMPH in the alveolar lavage fluid of the Kechuanshun Pills group (0.79, 1.58, 3.16 g/kg) were significantly decreased ( $P < 0.05, 0.01$ ), and the NEUT in the Kechuanshun Pills 3.16 g/kg group was significantly decreased ( $P < 0.05$ ). The levels of SP and NKA in the Kechuanshun Pill (0.79 g/kg) group were significantly decreased ( $P < 0.01$ ), the levels of SP, NKA, and CGRP1 in the Kechuanshun Pills group (1.58, 3.16 g/kg) were significantly decreased ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Kechuanshun Pills have improvement effects on cough symptoms, pulmonary inflammation, cough-related biochemical indicators and pathological changes of inflammatory cell infiltration in the lungs of post-infection cough model rats. Its inhibition of pulmonary inflammation may be related to the reduction of pulmonary NKA, SP and CGRP1, and the improvement of the irritable state of bronchial epithelium.

**Key words:** Kechuanshun Pills; post-infectious cough; IL-4; IFN- $\gamma$ ; TNF- $\alpha$ ; SP; NKA; CGRP

感染后咳嗽主要是指因支原体、细菌、病毒等病原体导致的呼吸道感染后继发的咳嗽，控制感染之后咳嗽依然迁延不愈，患者多表现为刺激性干咳或咳少量白色黏液痰，可持续数周或数月，是亚急性咳嗽最为常见的病因，也是引起慢性咳嗽的主要病因之一<sup>[1-3]</sup>。研究表明上呼吸道感染病史的人群中，感染后咳嗽发生的比率为 11%~25%，处于流行时节，其发生比率甚至可高达 25%~50%<sup>[4]</sup>。近年来，新型冠状病毒、流感病毒、肺炎支原体、衣原体等高致病、高传染性病毒在世界范围内的流行传播，感染后咳嗽的发生率也呈现上升趋势。感染后咳嗽影响了患者的工作、日常生活，特别是频繁剧烈的慢性咳嗽，严重影响患者的生活质量，造成了患者极大的精神压力和经济负担。频繁就医、各种检查、大量使用镇咳药物与抗菌药物是咳嗽患者经济负担的主要原因，咳嗽亦是药物滥用的重灾区。临床治疗感染后咳嗽以抗生素、支气管舒张剂、镇咳药为主，经随访发现治疗效果并不是很理想，且停药后多有反复，部分患者产生药物不良反应，如镇咳药引起嗜睡，抗组胺药导致口干、头晕等<sup>[5]</sup>。

中医药在处理感染后咳嗽方面可展现其独特的理论体系和治疗策略，具有疗效确切，不良反应少，同时改善患者体质，降低复发率的优势。咳喘顺丸是国家医保药品目录品种，由紫苏子、瓜蒌仁、茯苓、鱼腥草、苦杏仁、半夏（制）、款冬花、前胡、紫苑、陈皮、甘草组成，具有宣肺化痰，止咳平喘的功效，用于痰浊壅肺、肺气失宣所致的咳嗽、气喘、痰多、胸闷；慢性支气管炎、支气管哮喘、肺气肿见上述证候者。既往药理研究表明，咳喘顺丸对小鼠慢性支气管炎有防治作用，并具有化痰止咳的功效<sup>[6-7]</sup>。临床研究显示咳喘顺丸治疗慢性支气管炎、支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病的疗效确切<sup>[8-12]</sup>，尤其在改善咳嗽、喘息症状方面，具有明显的临床

治疗优势。本研究旨在探索咳喘顺丸对大鼠感染后咳嗽模型的影响，为其临床应用提供现代药理药效和机制研究支撑。

## 1 材料

### 1.1 实验动物

70 只 SPF 级 SD 大鼠，雄性，4~5 周龄，购自广东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（粤）2022-0063。本研究符合广州医药研究总院有限公司动物伦理委员会相关要求并审批通过，伦理批件号 IA-PD2024005-01。动物房环境温度 20~26 °C，日温差不超过 4 °C，相对湿度 40%~70%，最小换气次数 15 次/h，12 h 照明/12 h 黑暗或 10 h 照明/14 h 黑暗明暗交替，工作照度不小于 200 lx，动物照度 15~20 lx，相邻实验区域压差大于或等于 10 Pa。

### 1.2 药品与试剂

咳喘顺丸（广州白云山陈李济药厂有限公司，规格 60 g/瓶，批号 B10035）；苏黄止咳胶囊（扬子江药业集团北京海燕药业有限公司，规格 0.45 g/粒，批号 23111592、22121691）；盐酸二氧丙嗪片（上海金不换兰考制药有限公司，规格 5 mg/片，批号 20220302）；脂多糖（LPS，Sigma 公司，批号 B3AQ10250V）；辣椒素（MedChemExpress，批号 239533）。

### 1.3 主要仪器

S-5002 全身雾化暴露系统（玉研仪器有限公司）；SIGMA 3-18K 高速冷冻离心机（德国 Sigma 公司）；Sysmex 2000iv 全自动血液分析仪（日本 Sysmex 公司）；800TS 型酶标仪（BioTek 公司）；SW-CJ-2FD 净化工作台（苏州净化设备有限公司）、SW-CJ-1FD 净化工作台（广州瑞智科学仪器有限公司）；BS124S、TE601-L、BS224S、BSA2201-CW 电子天平[赛多利斯科学仪器（北京）有限公司]，BS400S-WE1、BL3100、BP3100S 天平（德国赛多

利斯)。

## 2 方法

### 2.1 动物分组与模型建立

雄性 SD 大鼠于造模前进行刺激性咳嗽检测, 剔除咳嗽反应偏差动物。将符合条件的 70 只雄性 SD 大鼠随机分为对照组、模型组、咳喘顺丸 (0.79、1.58、3.16 g/kg) 组、苏黄止咳胶囊组、盐酸二氧丙嗪片组, 每组 10 只。SD 大鼠置于全身暴露雾化系统中, 以固定气流速度通气, 暴露箱中放置金属烟熏盒 (锯屑末支香烟) 点燃烟熏, 每日熏烟 60 min, 连续烟熏 14 d, 其中对照组只通气不进行烟熏刺激。14 d 连续烟熏造模流程结束后, 大鼠称量体质量, 第 12、13、14、16、19、22、25 天除对照组大鼠外, 其余大鼠均浅麻后经鼻滴入 0.4 mg/mL LPS 溶液, 给药体积为 10  $\mu$ L/10 g, 对照组以生理盐水代替。同时第 21、29 天将大鼠置于透明密闭暴露箱中以 100  $\mu$ mol/L 辣椒素溶液以 0.037 mL/min 输出雾化速度喷入激发咳嗽, 每次 15 min。第 21、29 天激发咳嗽时记录咳嗽次数及咳嗽潜伏期。末次给药后 24 h 进行动物解剖。

### 2.2 给药方法与剂量设计

咳喘顺丸成人临床剂量为 0.25 g/kg, 参照《药理实验方法学》, 按等效剂量系数折算法计算得大鼠等效剂量为 1.58 g/kg, 以此为试验的中剂量, 因此咳喘顺丸组剂量分别为 0.79、1.58、3.16 g/kg, 相当于临床等效剂量的 1/2、1、2 倍; 苏黄止咳胶囊剂量为 0.067 g/kg, 按等效剂量系数折算法计算得大鼠等效剂量为 0.42 g/kg; 盐酸二氧丙嗪片剂量为 0.25 mg/kg, 按等效剂量系数折算法计算得大鼠等效剂量为 0.001 58 g/kg。各给药组 ig 给药, 连续给药 29 d, 每日 1 次。

### 2.3 检测指标

**2.3.1 咳嗽次数及咳嗽潜伏期** 分别于给药第 21、29 天, 将大鼠置于透明密闭暴露箱中以 100  $\mu$ mol/L 辣椒素溶液雾化吸入激发咳嗽 15 min, 喷雾结束后, 前 2 min 抽空暴露箱内雾化剂, 2 min 后, 观察大鼠 15 min 的咳嗽潜伏期 (初次咳嗽时间) 以及总咳嗽次数。

**2.3.2 肺脏系数检测** 末次给药 24 h 后, 各组大鼠进行麻醉, 迅速完整取下各组大鼠肺部组织进行称质量, 计算脏器系数。

肺脏系数 = 肺湿质量/体质量

**2.3.3 肺泡灌洗液细胞学检测** 将称质量后的离

体大鼠肺组织左侧支气管进行结扎, 经气管插管连接 1 mL 注射器, 每次注入 1 mL 预冷的生理盐水进行右侧支气管灌注, 回抽生理盐水并收集, 重复灌注和抽取 3 次, 最终收集肺泡灌洗液。肺泡灌洗液采用 1 500 r/min 低温离心 15 min, 取上清液。采用自动细胞生化检测仪对肺泡灌洗液进行白细胞数 (WBC)、中性粒细胞数 (NEUT)、淋巴细胞数 (LYMPH) 检测。

**2.3.4 肺脏组织病理学检查** 支气管肺泡灌洗完成后, 随后取未经灌注的左侧肺组织进行修块、统一取相同部位大小适中肺组织, 置于 10% 多聚甲醛固定过夜, 常规石蜡包埋切片, 行苏木精 - 伊红染色 (HE), 光镜下观察肺与气管的形态结构和炎症细胞浸润情况。

**2.3.5 肺泡灌洗液细胞因子和神经肽表达检测** 肺泡灌洗液 1 500 r/min 低温离心 15 min, 取上清液, 置于 -80  $^{\circ}$ C 冰箱保存。按照 ELISA 试剂盒说明进行检测。每组各取 8 个样本进行分析检测, 分别对肺泡灌洗液中的细胞因子白细胞介素-4 (IL-4),  $\gamma$  干扰素 (IFN- $\gamma$ ), 肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、神经肽 P 物质 (SP)、神经激肽 A (NKA) 和降钙素基因相关肽 (CGRP) 表达量进行分析检测。

### 2.4 统计学方法

所有数据均输入 GraphPad Prism 10.0 进行统计分析, 数据结果以  $\bar{x} \pm s$  的形式表示, 组间比较采用单因素方差分析进行统计。组间比较  $P \leq 0.05$  时统计具有显著性差异。

## 3 结果

### 3.1 咳喘顺丸对大鼠咳嗽次数及咳嗽潜伏期的影响

与模型组相比, 咳喘顺丸 (0.79、1.58、3.16 g/kg) 组均显著降低了大鼠咳嗽次数 ( $P < 0.01$ ), 对咳嗽潜伏期未见显著改善效果; 连续给药第 29 天, 咳喘顺丸 (1.58、3.16 g/kg) 组显著降低大鼠咳嗽次数 ( $P < 0.01$ ), 其中咳喘顺丸 3.16 g/kg 组显著推迟首次咳嗽出现的时间 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 3.2 咳喘顺丸对肺脏脏器系数和组织病理变化的影响

对照组动物的肺脏组织学基本结构正常, 黏膜上皮形态规则, 未见肺泡壁炎细胞浸润和支气管相关淋巴组织增生等病理学改变。模型组的肺脏损伤较为明显, 主要表现为杯状细胞增生, 肺泡炎症细胞浸润, 支气管相关淋巴组织增生等病理学改变; 肺脏系数显著升高 ( $P < 0.01$ )。咳喘顺丸 (0.79、1.58、

3.16 g/kg) 组病理结果显示肺部杯状细胞增生、肺 程度总体有所降低, 肺脏系数均显著下降 ( $P<$  泡壁炎细胞浸润、支气管相关淋巴组织增生等病变 0.01), 见图 1、表 2。

表 1 咳嗽潜伏期和 15 min 内咳嗽次数结果 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

| Table 1 Results of cough incubation period and the number of coughs within 15 min ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ ) |                          |             |               |             |              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------|---------------|-------------|--------------|
| 组别                                                                                                            | 剂量/(g·kg <sup>-1</sup> ) | 给药 21 d     |               | 给药 29 d     |              |
|                                                                                                               |                          | 咳嗽次数        | 咳嗽潜伏期/s       | 咳嗽次数        | 咳嗽潜伏期/s      |
| 对照                                                                                                            | —                        | 0           | 0             | 0           | 0            |
| 模型                                                                                                            | —                        | 9.20±1.87   | 82.1±53.3     | 6.00±2.00   | 121.8±70.7   |
| 哮喘顺丸                                                                                                          | 0.79                     | 5.20±2.10** | 196.1±219.6   | 3.70±1.77   | 182.3±105.0  |
|                                                                                                               | 1.58                     | 3.70±1.95** | 244.0±131.6   | 2.90±1.52** | 315.8±118.6  |
|                                                                                                               | 3.16                     | 3.10±2.02** | 186.0±111.5   | 1.80±1.55** | 342.8±213.7* |
|                                                                                                               |                          | 3.10±2.02** | 186.0±111.5   | 1.80±1.55** | 342.8±213.7* |
| 苏黄止咳胶囊                                                                                                        | 0.42                     | 2.90±1.20** | 433.5±173.4** | 2.70±1.34** | 313.4±115.1  |
| 盐酸二氧丙嗪片                                                                                                       | 0.001 58                 | 2.70±1.89** | 445.9±294.2** | 3.80±2.70   | 266.4±270.1  |

与模型组比较: \* $P<0.05$  \*\* $P<0.01$ 。

\* $P<0.05$  \*\* $P<0.01$  vs model group.

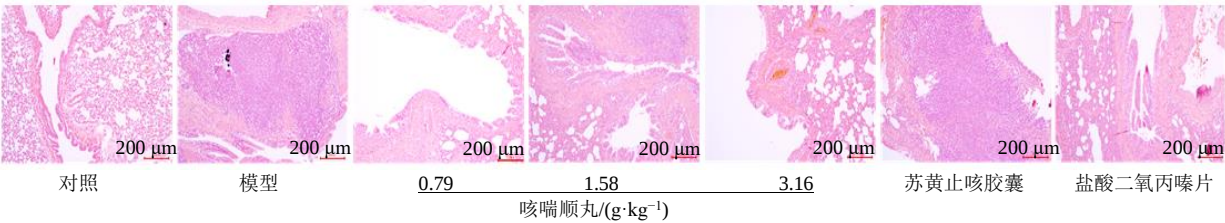


图 1 肺脏组织病理图 (HE 染色, ×100)

Fig. 1 Pathological image of lung tissue (HE staining, ×100)

表 2 肺脏脏器系数 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

| Table 2 Lung organ coefficient ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ ) |                          |             |
|------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------|
| 组别                                                         | 剂量/(g·kg <sup>-1</sup> ) | 肺脏系数/%      |
| 对照                                                         | —                        | 0.38±0.01   |
| 模型                                                         | —                        | 0.49±0.02** |
| 哮喘顺丸                                                       | 0.79                     | 0.43±0.02## |
|                                                            | 1.58                     | 0.44±0.02## |
|                                                            | 3.16                     | 0.41±0.03## |
|                                                            |                          | 0.41±0.03## |
| 苏黄止咳胶囊                                                     | 0.42                     | 0.44±0.03## |
| 盐酸二氧丙嗪片                                                    | 0.001 58                 | 0.44±0.04## |

与对照组比较: \*\* $P<0.01$ ; 与模型组比较: ## $P<0.01$ 。

\*\* $P<0.01$  vs control group ## $P<0.01$  vs model group.

表 3 肺泡灌洗液细胞学检测 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

| Table 3 Cytological detection of alveolar lavage fluid ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ ) |                          |                                          |                                           |                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 组别                                                                                 | 剂量/(g·kg <sup>-1</sup> ) | WBC/(×10 <sup>9</sup> ·L <sup>-1</sup> ) | NEUT/(×10 <sup>9</sup> ·L <sup>-1</sup> ) | LYMPH/(×10 <sup>9</sup> ·L <sup>-1</sup> ) |
| 对照                                                                                 | —                        | 1.90±0.82                                | 1.46±0.76                                 | 0.28±0.23                                  |
| 模型                                                                                 | —                        | 3.92±1.41**                              | 2.59±0.96*                                | 1.17±0.55**                                |
| 哮喘顺丸                                                                               | 0.79                     | 2.24±0.56##                              | 1.57±0.47                                 | 0.54±0.26##                                |
|                                                                                    | 1.58                     | 2.53±1.27#                               | 1.75±0.87                                 | 0.67±0.41#                                 |
|                                                                                    | 3.16                     | 2.06±0.78##                              | 1.55±0.66#                                | 0.39±0.31##                                |
|                                                                                    |                          | 2.06±0.78##                              | 1.55±0.66#                                | 0.39±0.31##                                |
| 苏黄止咳胶囊                                                                             | 0.42                     | 1.96±0.83##                              | 1.45±0.66#                                | 0.36±0.22##                                |
| 盐酸二氧丙嗪片                                                                            | 0.001 58                 | 1.53±0.59##                              | 1.02±0.48##                               | 0.40±0.19##                                |

与对照组比较: \* $P<0.05$  \*\* $P<0.01$ ; 与模型组比较: # $P<0.05$  ## $P<0.01$ 。

\* $P<0.05$  \*\* $P<0.01$  vs control group # $P<0.05$  ## $P<0.01$  vs model group.

3.3 哮喘顺丸对肺泡灌洗液细胞学检测结果的影响

与模型组相比, 哮喘顺丸(0.79、1.58、3.16 g/kg) 组肺泡灌洗液 WBC 和 LYMPH 显著降低( $P<0.05$ 、0.01), 哮喘顺丸 3.16 g/kg 组 NEUT 显著降低 ( $P<0.05$ ), 见表 3。

3.4 哮喘顺丸对肺泡灌洗液炎症细胞因子和咳嗽相关神经肽水平的影响

哮喘顺丸对肺泡灌洗液 IFN- $\gamma$ 、IL-4、TNF- $\alpha$  水平无显著影响。与模型组相比, 哮喘顺丸 (0.79、1.58、3.16 g/kg) 组 SP、NKA 水平均显著降低 ( $P<0.01$ ); 哮喘顺丸 (1.58、3.16 g/kg) 组 CGRP1 水平显著降低 ( $P<0.01$ ), 见表 4、5。

表 4 肺灌洗液炎症因子检测 (  $\bar{x} \pm s, n = 8$  )  
Table 4 Detection of inflammatory factors in lung lavage fluid (  $\bar{x} \pm s, n = 8$  )

| 组别      | 剂量/(g·kg <sup>-1</sup> ) | IFN- $\gamma$ /(pg·mL <sup>-1</sup> ) | IL-4/(pg·mL <sup>-1</sup> ) | TNF- $\alpha$ /(pg·mL <sup>-1</sup> ) |
|---------|--------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|
| 对照      | —                        | 632.2±27.4                            | 108.9±6.5                   | 4.8±0.2                               |
| 模型      | —                        | 552.4±22.3*                           | 127.2±6.2**                 | 5.1±0.3                               |
| 咳喘顺丸    | 0.79                     | 614.3±70.9                            | 117.9±7.8                   | 5.0±0.3                               |
|         | 1.58                     | 609.1±82.1                            | 120.5±11.3                  | 4.8±0.1                               |
|         | 3.16                     | 592.8±41.8                            | 119.9±5.9                   | 5.0±0.3                               |
| 苏黄止咳胶囊  | 0.42                     | 571.2±49.3                            | 118.3±10.0                  | 4.8±0.2                               |
| 盐酸二氧丙嗪片 | 0.001 58                 | 576.5±29.4                            | 102.3±14.7##                | 4.9±0.6                               |

与对照组比较: \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$ ; 与模型组比较: ## $P < 0.01$ 。

\* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  vs control group; ## $P < 0.01$  vs model group.

表 5 肺灌洗液神经肽表达检测 (  $\bar{x} \pm s, n = 8$  )  
Table 5 Detection of neuropeptide expression in lung lavage fluid (  $\bar{x} \pm s, n = 8$  )

| 组别      | 剂量/(g·kg <sup>-1</sup> ) | SP/(pg·mL <sup>-1</sup> ) | NKA/(pg·mL <sup>-1</sup> ) | CGRP1/(pg·mL <sup>-1</sup> ) |
|---------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|------------------------------|
| 对照      | —                        | 11.5±3.2                  | 22.4±3.9                   | 108.4±24.0                   |
| 模型      | —                        | 18.4±4.2**                | 27.7±5.8*                  | 148.4±14.5**                 |
| 咳喘顺丸    | 0.79                     | 6.1±2.9##                 | 17.4±1.3##                 | 141.1±17.5                   |
|         | 1.58                     | 5.8±4.1##                 | 17.3±2.4##                 | 109.5±17.9##                 |
|         | 3.16                     | 6.4±2.9##                 | 18.5±3.7##                 | 92.08±19.1##                 |
| 苏黄止咳胶囊  | 0.42                     | 10.6±3.7##                | 22.0±3.1#                  | 109.2±23.3##                 |
| 盐酸二氧丙嗪片 | 0.001 58                 | 8.1±3.2##                 | 24.3±1.7                   | 117.4±14.0#                  |

与对照组比较: \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$ ; 与模型组比较: # $P < 0.05$  ## $P < 0.01$ 。

\* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  vs control group; # $P < 0.05$  ## $P < 0.01$  vs model group.

4 讨论

研究表明,革兰阴性菌是感染后咳嗽的主要致病菌之一<sup>[13]</sup>,LPS 是革兰阴性细菌细胞壁外壁的成分,它可决定革兰阴性菌的致病力,而另一致病的关键因素为烟雾对气道产生的影响<sup>[14]</sup>。因此,目前大部分学者运用烟熏联合脂多糖滴鼻及辣椒素雾化的方式造模<sup>[15-16]</sup>,此模型稳定,易重复,可操作性良好,是经典的感染后咳嗽动物模型。在本实验中,与对照组相比,感染后咳嗽模型动物造模后出现明显咳嗽、喘息和流涎症状,肺泡灌洗液中咳嗽相关因子水平显著升高,细胞学检测显示模型大鼠肺泡灌洗液中白细胞数,淋巴细胞数和中性粒细胞数显著升高。病理组织学检测显示感染后咳嗽模型大鼠肺脏组织有明显的炎性细胞浸润性病理改变。表明本实验的疾病模型构建成功。感染后咳嗽的发病机制复杂多样,目前神经源性炎症逐渐成为研究的又一热点。研究发现,受到病毒、细菌和辣椒素等刺激后,位于气道的 C 类神经纤维产生冲动,引起神经末梢突触内 SP、CGRP、NKA 等神经肽大量释放,作用于其效应细胞,释放组胺、白三烯、

白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 以及 TNF- $\alpha$  等炎症介质,产生神经源性炎症反应 (主要表现为血浆蛋白外渗、支气管平滑肌收缩痉挛以及黏液分泌增多),使咳嗽敏感性增高,导致气道高反应<sup>[17-18]</sup>。因此,本研究认为感染后咳嗽大鼠肺组织发生病理学损坏、咳嗽敏感性增高及炎症介质增加等,其机制可能与炎症因子和神经肽物质的大量分泌有关,通过观察上述指标,探索咳喘顺丸的治疗效果及作用机制。

《素问·五脏生成》记载:“咳嗽上气”,肺失宣降、肺气上逆是咳嗽重要病机。感冒后,风邪留伏于肺,肺气壅遏,气机郁闭,肺失宣肃,气逆作咳。年老之人,或素体禀赋不足者,咳嗽迁延日久,则正气损伤,脾胃亏虚,痰湿内生,或过投寒凉药物,痰湿停留,壅塞肺气,咳嗽迁延不愈。因此,宣肺降气、化痰止咳应贯穿于感染后咳嗽治疗的整个过程。咳喘顺丸是临床常用的中成药,方中鱼腥草清解肺热,化痰止咳;瓜蒌仁宽胸润肺,化痰止咳,共为君药。桑白皮泻肺平喘,苦杏仁降气止咳平喘,紫苏子降气化痰,前胡化痰止咳,款冬花、紫菀润肺化痰止咳,共为臣药。半夏、陈皮燥湿化痰,茯

苓健脾利湿,以绝生痰之源,三味为佐药。甘草化痰止咳,调和诸药,为使药。方中诸药共奏宣肺化痰、止咳平喘之功。现代药理学研究表明咳喘顺丸中君药鱼腥草中鱼腥草素钠能够显著减轻 LPS 引起的肺部炎症反应<sup>[19]</sup>,同时能够缓解卵白蛋白引起的小鼠急性哮喘症状,减少肺部管腔分泌物,降低肺部炎症<sup>[20]</sup>。网络药理学的分析结果表明瓜蒌中含有的 15 个活性成分,可通过炎症等 23 条信号通路发挥祛痰止咳的作用<sup>[21]</sup>。臣药桑白皮水煎液能够减轻小鼠咳嗽次数、增加小鼠呼吸道的酚红排泄量、延长豚鼠哮喘潜伏期,表现出较好的止咳、祛痰、平喘作用<sup>[22]</sup>。前胡有效成分能够激活 PGC-1 $\alpha$ /SIRT3 信号通路降低慢性阻塞性肺疾病气道的黏液分泌,减轻气道炎症和肺部氧化应激损伤<sup>[23]</sup>。

基于咳喘顺丸宣肺化痰,止咳平喘的功效,结合前期研究基础,推测其可能成为治疗感染后咳嗽的一种替代方案。从实验结果可以看出,咳喘顺丸连续给药 29 d 后能显著改善感染后咳嗽模型大鼠的咳嗽次数和首次咳嗽时间,具有明显镇咳效果;在实验剂量范围内,镇咳效果表现出一定的量效关系。通过给予咳喘顺丸治疗后,感染后咳嗽模型大鼠肺泡灌洗液中 NKA、SP、CGRP1 水平均显著降低。此外,咳喘顺丸能够显著降低模型大鼠肺泡灌洗液中白细胞数、淋巴细胞数和中性粒细胞数,减轻肺部炎症反应,减轻肺脏系数。病理组织学检测显示咳喘顺丸对肺组织的炎性细胞浸润性病理改变和支气管相关淋巴组织增生等情况均有改善趋势。同等临床拟用剂量的等效剂量下,咳喘顺丸对感染后咳嗽模型大鼠的咳嗽症状,肺部炎症以及肺脏组织病理学改变的影响与阳性对照药苏黄止咳胶囊和盐酸二氧丙嗪片对比未见显著差异。

综上所述,咳喘顺丸对感染后咳嗽大鼠模型的咳嗽症状、肺部炎症、咳嗽相关生化指标以及肺部炎性细胞浸润性病理改变均有改善作用,其宣肺化痰,止咳平喘功效可能与抑制肺部炎症,降低肺部 NKA、SP 和 CGRP1 神经激肽,改善支气管上皮易激状态相关。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(1): 13-46.
- [2] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 中国咳嗽基层诊疗与管理指南 (2024 年)

- [J]. 中华全科医师杂志, 2024, 23(8): 793-812.
- [3] Irwin R S. Introduction to the diagnosis and management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines [J]. *Chest*, 2006, 129(1 Suppl): 25S-27S.
- [4] 林玲. 亚急性咳嗽病因分布及感染后咳嗽调查 [D]. 广州: 广州医学院, 2010.
- [5] Capristo C, Rossi G A. Post-infectious persistent cough: Pathogenesis and therapeutic options [J]. *Minerva Pediatr*, 2017, 69(5): 444-452.
- [6] 甘海宁, 黄萍, 吴清和, 等. 咳喘顺丸治疗慢性支气管炎的实验研究 [J]. 中药与临床, 2012, 3(6): 35-39.
- [7] 郑铁枫, 黄萍, 吴清和, 等. 咳喘顺丸止咳化痰作用实验研究 [J]. 中药与临床, 2013, 4(2): 42-45.
- [8] 杨东明, 许东风, 丁峰, 等. 咳喘顺丸联合沙美特罗替卡松治疗支气管哮喘的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2021, 36(12): 2536-2540.
- [9] 王贝贝, 郭小亮, 赵丽敏. 咳喘顺丸联合异丙托溴铵治疗慢性阻塞性肺气肿的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(12): 2360-2364.
- [10] 梁桂林, 罗毅, 王彬, 等. 咳喘顺丸联合多索茶碱治疗慢性支气管炎的临床研究 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(2): 273-276.
- [11] 桂清清, 吴炳男, 管蕾. 咳喘顺丸治疗慢性支气管炎患者的疗效观察及对血清及痰中炎症介质水平的影响 [J]. 中药药理与临床, 2017, 33(6): 156-159.
- [12] 颜小明. 咳喘顺丸治疗支气管哮喘痰湿蕴肺证临床观察 [J]. 中医临床研究, 2013, 5(24): 84-86.
- [13] 沈良贤, 李敏, 孙黔云, 等. 脂多糖激活补体诱导内皮细胞释放黏附分子和凋亡 [J]. 中国药理学通报, 2011, 27(9): 1245-1249.
- [14] 杜秀婷, 罗良, 谢宛君, 等. 慢性支气管炎小鼠模型构建方法的改良与评价 [J]. 中国病理生理杂志, 2015, 31(9): 1724-1728.
- [15] Zhu J, Li F X. Effects of Qufeng Xuanfei Decoction in animal model of post-infectious cough [J]. *Cell Biochem Biophysics*, 2014, 70(2): 881-885.
- [16] 仲坤, 齐越, 李昭, 等. 感染后咳嗽大鼠模型建立研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(2): 23-26.
- [17] 张含嘉, 邓海燕, 袁丽芬, 等. 肺炎支原体感染后咳嗽敏感性气道神经源性炎症的相关性研究 [J]. 中国医学创新, 2020, 17(12): 47-50.
- [18] Xu X H, Chen Q, Qiu Z M, et al. Association of cough hypersensitivity with tracheal TRPV1 activation and neurogenic inflammation in a novel guinea pig model of citric acid-induced chronic cough [J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(7): 2913-2924.
- [19] 杨锴. 鱼腥草素钠缓解 LPS 致小鼠急性肺损伤及其可能机制研究 [D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大

- 学, 2021.
- [20] 陈叶, 黄丽娟, 胡智立, 等. 鱼腥草素钠对急性哮喘模型小鼠炎症的影响及机制研究 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(6): 1105-1109.
- [21] 和焕香, 郭庆梅, 王琳, 等. 基于 HPLC-Q-TOF-MS/MS 技术及网络药理学预测分析瓜蒌祛痰止咳的质量标志物 [J]. 中国药事, 2024, 38(8): 906-921.
- [22] 王小兰, 赫金丽, 张国顺, 等. 桑白皮水煎液及化学拆分组分止咳祛痰平喘作用研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(9): 1951-1956.
- [23] 姜爱雯, 杜佩珊, 褚明娟, 等. 白花前胡有效成分激活 PGC-1 $\alpha$ /SIRT3 信号通路降低慢性阻塞性肺疾病气道黏液高分泌的机制研究 [J]. 安徽医药, 2025, 29(6): 1120-1126.

【责任编辑 高源】