

治咳川贝枇杷滴丸祛痰镇咳药效学评价及对肺组织Muc5AC表达的影响

李雪丽^{1,2}, 韩旭^{1,2}, 王金磊³, 庄朋伟^{1,2}, 郭虹^{1,2*}

1. 天津中医药大学 中药药理学重点实验室, 天津 301617

2. 天津中医药大学 组分中药国家重点实验室, 天津 301617

3. 天津中新药业集团股份有限公司第六中药厂, 天津 300401

摘要: 目的 研究治咳川贝枇杷滴丸(CBPP)的祛痰、镇咳作用,以及对肺组织Muc5AC表达的影响,明确其药效特点,为中药临床定位提供实验依据。**方法** 采用雄性SPF级ICR小鼠,分别为对照(生理盐水)组、盐酸氨溴索口服液(阳性药,临床等效剂量11.7 mg/kg)组和CBPP低、中、高剂量(70.2、140.4、280.8 mg/kg)组,采用气管酚红排泌实验结合分光光度计法探究CBPP的祛痰药效;利用氨水引咳实验观察CBPP高剂量组的镇咳作用;采用实时荧光定量PCR(qRT-PCR)法检测CBPP高剂量组对肺组织中Muc5AC mRNA表达的影响。家兔随机分为对照组、盐酸氨溴索口服液(10.5 mg/mL)组、CBPP(252 mg/mL)组,利用离体气管纤毛运动实验考察CBPP对气管纤毛运动的影响。**结果** 酚红排泌实验显示,与对照组比较,阳性药和CBPP显著促进正常小鼠气管酚红排泌量增加($P<0.05$ 、 0.01),且CBPP作用呈剂量相关性;家兔离体气管纤毛运动实验显示,与对照组比较,阳性药和CBPP显著促进纤毛运动($P<0.05$),进而促进痰液排出;氨水引咳实验显示,与对照组比较,CBPP显著延长小鼠的咳嗽潜伏期、减少咳嗽次数($P<0.05$);qRT-PCR结果显示,与对照组比较,CBPP显著降低肺组织中Muc5AC的mRNA表达($P<0.05$)。**结论** CBPP具有明显的祛痰作用,促进呼吸道腺体的分泌,并促进气管纤毛运动,降低Muc5AC的含量,促进痰液排出,并且对氨水刺激引起的咳嗽有一定的镇咳作用。

关键词: 治咳川贝枇杷滴丸;祛痰;止咳;Muc5AC

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2021)05-0978-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.05.010

Pharmacodynamic evaluation of Zhike Chuanbei Pipa Dropping Pills for expectorant and antitussive and its effect on expression of MUC5AC in lung

LI Xueli^{1,2}, HAN Xu^{1,2}, WANG Jinlei³, ZHUANG Pengwei^{1,2}, GUO Hong^{1,2}

1. Tianjin State Key Laboratory of Modern Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. State Key Laboratory of Component-based Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

3. The Sixth Chinese Medicine Factory, Tianjin Zhongxin Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300401, China

Abstract: Objective To study the expectorant and antitussive effects of Zhike Chuanbei Pipa Dropping Pills (CBPP), and its effect on the expression of MUC5AC in lung tissue, clarify their pharmacodynamics characteristics, and provide experimental basis for the clinical positioning of this Chinese patent medicine. **Methods** Male SPF ICR mice were randomly divided into control group, positive drug group (ambroxol hydrochloride oral solution, 11.7 mg/kg), and CBPP low, medium and high-dose (70.2, 140.4, 280.8 mg/kg) group. Observe the expectorant effects of CBPP by phenol red expectorant experiment combined spectrophotometer method in normal mice. Rabbits were randomly divided into control group, positive drug group (ambroxol hydrochloride oral solution, 10.5 mg/mL) and CBPP (252 mg/mL) group. The rabbit *in vitro* tracheal ciliary exercise experiment was used to examine the effect of CBPP on tracheal cilia movement. The antitussive effect of CBPP of high dose by using normal mice with ammonia water induced cough experiment. Detect the content of Muc5AC mRNA in lung tissue by qRT-PCR in control and CBPP high dose group. **Results** Phenol

收稿日期: 2020-12-02

基金项目: 十三五天津市高等学校“创新团队培养计划”基金资助项目(TD13-5050)

第一作者: 李雪丽(1995—),女,天津人,在读硕士研究生,主要从事中药药理学研究。Tel: 13820269806 E-mail: 13820269806@163.com

*通信作者: 郭虹,女,副研究员,主要从事中药脑血管及神经药理研究。Tel: 15522311879 E-mail: cacti1983@163.com

red excretion experiments showed that compared with control group, the positive drug and CBPP promoted the increase of tracheal phenol red excretion in mice ($P < 0.05$ or 0.01), and promoted the secretion of respiratory tract glands in mice, and CBPP had a certain dose-dependent effect. Rabbit *in vitro* tracheal ciliary exercise experiment showed treatment of positive drug and high dose of CBPP promoted cilia movement ($P < 0.05$), and then promoted sputum excretion. Ammonia water-induced cough experiment showed that compared with control group, CBPP high-dose group prolonged the cough latency period of mice and reduced the number of coughs ($P < 0.05$). qRT-PCR results showed that compared with control group, CBPP administration reduced the content of Muc5AC mRNA in lung tissue ($P < 0.05$). **Conclusion** CBPP has obvious expectorant effect, promotes the secretion of respiratory tract glands, and promotes the movement of tracheal cilia, reduces the content of Muc5AC, promotes sputum discharge, and has a certain antitussive effect on cough caused by ammonia stimulation.

Key words: Zhike Chuanbei Pipa Dropping Pills; expectorant; antitussive; Muc5AC

治咳川贝枇杷滴丸(CBPP)是由枇杷叶、平贝母、桔梗、水半夏、薄荷脑精制而成的包衣滴丸,具有宣肺降气、清热化痰、止咳定喘的功效,临床上主要用于咳嗽、咯痰,咽干、咽痛,发热,全身不适;感冒、支气管炎属痰热阻肺证,症见咳嗽、痰黏或黄^[1]。目前已有研究报道CBPP可以有效抑制由枸橼酸引起的豚鼠咳嗽,延长组胺引喘的豚鼠哮喘潜伏期^[2]。临床上常用盐酸氨溴索口服液治疗痰液黏稠排除不畅,盐酸氨溴索口服液主要成分为盐酸氨溴索,常用于急、慢性呼吸道疾病,如急、慢性支气管炎、支气管哮喘、支气管扩张、肺结核等引起的痰液黏稠、咳痰困难^[3]。现有文献报道,大多是在CBPP止咳方面的药效研究,针对其祛痰作用少有研究。为了进一步阐明CBPP疗效,为药物进一步的发展提供实验依据,本课题组以盐酸氨溴索口服液为阳性药,采用小鼠酚红分泌实验,家兔离体气管纤毛运动实验,小鼠氨水引咳实验,来进行CBPP的祛痰、止咳作用的药效学研究,为其二次开发提供理论依据。

1 材料

1.1 实验动物

SPF级ICR小鼠,90只,雄性,体质量(20.0±2.0)g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,实验动物生产许可证号SCXK(京)2016-0006。普通级家兔,雄性,24只,体质量(2.5±0.5)kg,购于天津裕达实验动物养殖有限公司,实验动物生产许可证号SCXK(津)2016-0001。实验动物饲养环境温度(20±2)°C,12h交替照明,相对湿度30%~50%,自由饮水、进食。

1.2 药品与主要试剂

CBPP(天津中新药业股份有限公司第六中药厂,批号638001,规格30mg/丸);盐酸氨溴索口服液[葵花药业集团(冀州)有限公司,批号18041313,规格10mL:30mg];0.5%酚红溶液(天

津索罗门生物科技有限公司,批号20190225);碳酸氢钠(天津化学试剂供销公司,批号20150119);台氏液(源叶生物科技有限公司);炭黑墨水(北京化学试剂公司,批号0060607);Eastep@Super总RNA提取试剂盒(上海普洛麦格生物产品有限公司,批号0000394772);FastQuant cDNA第一链合成试剂盒(北京天根生化科技有限公司,批号U8916);SuperReal荧光定量预混试剂增强版(北京天根生化科技有限公司,批号U8825)。

1.3 主要仪器

双光束紫外可见分光光度计(上海佑仪仪器仪表有限公司,型号U5000);离心机(Sigma,型号3K15);水浴锅(上海硕光电子科技有限公司,型号HH-2);体视镜(Leica,型号SZ780);实时定量PCR仪(美国Bio-rad,型号CFX96);高通量组织研磨器(宁波新芝生物科技股份有限公司,Scientz-48L冷冻型)。

2 方法

2.1 祛痰实验

ICR小鼠50只,随机分为5组,分别为对照(生理盐水)组、盐酸氨溴索口服液(阳性药,临床等效剂量11.7mg/kg)组和CBPP低、中、高剂量[70.2(临床等效剂量)、140.4、280.8mg/kg]组,每组10只,每天ig给药1次。

实验前小鼠禁食不禁水12h,连续ig3d,末次给药1h后,小鼠ip5%酚红溶液10mL/kg,30min后处死小鼠,分离气管段(将甲状软骨至气管分支处的一段气管剪下),剪取同一段气管,剪碎,放进装有4mL5%NaHCO₃溶液的试管中,充分浸泡4h后,3000r/min离心15min,取上清液,置于波长546nm处,测吸光度(A)值。

2.2 气管纤毛运动实验

实验前家兔禁食不禁水12h,用锤子敲击头部后处死,迅速取出喉头至气管分叉处的整段气管,

并将气管周围的组织剥离干净,每条气管纵向剪取相同一段,立即放入37℃的台氏液中备用。将气管段分别放入台氏液(对照组)、含盐酸氨溴索口服液(10.5 mg/mL)的台氏液、含CBPP(252 mg/mL)的台氏液中,浸泡5 min后,取出气管,置于37℃的台氏液浸湿的棉片上,气管黏膜面朝上。将气管片和棉片一同放入培养皿中呈30°倾斜且喉头端朝上,气管片放置稳定后,用毛细管蘸少许墨汁于气管片下端,用放大镜直接观察墨汁在气管片的运动情况,观察记录5 min,用尺子测量墨汁运行距离(mm)。每观察1次后,将气管片放入37℃台氏液中漂洗2次,以除去墨汁。按上述方法重复测量3次,记录墨汁运行速率,计算平均速率(mm/min)。

2.3 止咳实验

ICR小鼠30只,随机分为3组,分别为对照(生理盐水)组、盐酸氨溴索口服液(临床等效剂量11.7 mg/kg)组、CBPP(临床等效4倍剂量280.8 mg/kg)组,每组10只,每天1次ig给药。

实验前小鼠禁食不禁水12 h,连续给药3 d,末次ig后1 h,用1 mL移液枪吸取氨水0.2 mL注入棉球上,分别将小鼠置于倒置的1 000 mL烧杯中(内含有氨水的棉球)。观察并记录小鼠的咳嗽潜伏期(即放入烧杯内至出现咳嗽的时间)和3 min内咳嗽的次数(腹肌收缩,同时张大嘴,有时会有咳嗽声)。

2.4 实时荧光定量PCR(qRT-PCR)检测肺组织Muc5AC mRNA表达

ICR小鼠10只,随机分为2组,分别为对照组(生理盐水)和CBPP高剂量组(临床等效4倍剂量,280.8 mg/kg),每组5只,每天1次ig给药。

实验前小鼠禁食不禁水12 h,连续给药3 d,末次ig后1 h。麻醉小鼠,取肺组织备用。称取肺组织50 mg,加入裂解液,用组织匀浆机破碎,功率70 Hz,时间60 s,严格按照说明书操作,获得样本的总RNA提取物。使用反转录试剂盒合成cDNA链,再以反转录产物为模板,加入上游引物0.6 μL,下游引物0.6 μL及ddH₂O 8.8 μL至20 μL反应体系中,使用qRT-PCR仪进行扩增。引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成,序列见表1。

采用两步法PCR反应程序,具体反应条件为预变性95℃、15 min,变性、退火/延伸40个循环:变性95℃、10 s,退火/延伸60℃、32 s,然后进行熔解曲线分析检测。采用2^{-ΔΔCt}值计算基因表达,以GAPDH为内参对Muc5AC的表达进行定量。

表1 内参及黏蛋白引物序列

Table 1 GADPH and Muc5AC primer sequence

引物	序列
GADPH forward	AAGAAGGTGGTGAAGCAGGCATC
reverse	CGGCATCGAAGGTGGAAGAGTG
Muc5AC forward	TCACTCTACCACTCCCTGCTTCTG
reverse	CCTGACAATCCTGGCTACACATCG

2.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行统计学分析,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,A值、墨汁运行速率、镇咳潜伏期、咳嗽次数的比较采用t检验。

3 结果

3.1 祛痰实验

与对照组比较,盐酸氨溴索口服液组及CBPP低、中、高剂量组小鼠气管酚红排泄量显著增加($P < 0.05, 0.01$)。与盐酸氨溴索口服液组比较,CBPP高剂量组小鼠气管酚红排泄量显著增加($P < 0.05$)。且CBPP的作用呈现剂量相关性,选用CBPP高剂量进行后续实验。结果见表2。

表2 CBPP对小鼠酚红排泄量的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 2 Effect of CBPP on excretion of phenol red in mice

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	A值
对照	—	0.010±0.006
盐酸氨溴索口服液	11.7	0.025±0.006*
CBPP	70.2	0.026±0.006*
	140.4	0.028±0.007**
	280.8	0.035±0.010**#

与对照组比较:* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$;与盐酸氨溴索口服液组比较:# $P < 0.05$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ vs ambroxol hydrochloride oral solution group

3.2 气管纤毛运动实验

墨汁在气管表面会自由扩散,对照组墨汁运行速率为(0.60±0.04) mm/min,与对照组比较,CBPP高剂量组和盐酸氨溴索口服液组均显著增加墨汁在气管纤毛上的运动速率($P < 0.05$)。提示CBPP具有促进气管纤毛运动的作用,进而促进痰液的排出,可能是其祛痰作用机制之一,结果见表3、图1。

3.3 氨水止咳实验

在祛痰实验的研究基础上,进一步对CBPP的止咳作用进行了研究。结果显示,对照组咳嗽潜伏期为(50±12)s,3 min内咳嗽的次数为78±23。与

表3 CBPP对家兔气管纤毛运动的影响($\bar{x}\pm s, n=8$)

Table 3 Effect of CBPP on rabbit tracheal ciliary movement ($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	质量浓度/ ($\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	运行速率/ ($\text{mm}\cdot\text{min}^{-1}$)
对照	—	0.60±0.04
盐酸氨溴索口服液	10.5	0.93±0.20*
CBPP	252.0	0.87±0.17*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group



对照 盐酸氨溴索口服液 CBPP 252.0 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$

图1 CBPP对家兔气管纤毛运动的影响

Fig. 1 Effect of CBPP on rabbit tracheal ciliary movement

与对照组比较, CBPP和盐酸氨溴索口服液均能显著延长小鼠的咳嗽潜伏期($P < 0.05$), 减少3 min内咳嗽的次数($P < 0.05$)。与盐酸氨溴索口服液组比较, CBPP高剂量组显著减少3 min内小鼠的咳嗽次数($P < 0.05$)。提示CBPP对小鼠氨水引咳实验有良好的延长咳嗽潜伏期、减少咳嗽次数的作用。结果见表4。

表4 CBPP对小鼠氨水引咳的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 4 Experimental results of CBPP on cough induced by ammonia in mice ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/ ($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)	镇咳潜伏 期/s	咳嗽次 数
对照	—	50±12	78±23
盐酸氨溴索口服液	11.7	65±14*	54±14*
CBPP	280.8	79±16*	28±17**

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与盐酸氨溴索口服液组比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ vs ambroxol hydrochloride oral solution group

3.4 CBPP对肺组织 Muc5AC mRNA 表达的影响

与对照组比较, CBPP可以显著下调 Muc5AC mRNA 的表达($P < 0.05$)。提示CBPP可以通过降低肺组织中的Muc5AC含量, 促进痰液排出。见表5。

4 讨论

CBPP可以宣肺降气、清热化痰, 止咳定嗽。组

表5 CBPP对肺组织 Muc5AC mRNA 表达的影响($\bar{x}\pm s, n=5$)

Table 5 Effect of CBPP on Muc5AC mRNA in lung tissue ($\bar{x}\pm s, n=5$)

组别	剂量/ ($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)	Muc5AC/GADPH
对照	—	1.76±0.34
CBPP	280.8	0.89±0.16*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

方中, 枇杷叶是清肺止咳的常用中药, 起止咳、祛痰、抗炎的疗效^[4-6], 其中的齐墩果酸、熊果酸、委陵菜酸等均具有抗炎作用, 可以通过抑制肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6、核因子(NF)- κ B, 进而抑制炎症反应^[7]; 并且枇杷叶的醋酸乙酯提取物在体外对肺炎双球菌有抑制作用, 在体内有抗病毒作用^[8]。水半夏具有燥湿化痰、温化寒痰之功, 善治脏腑湿痰^[9], 提取物具有明显的抗炎作用^[10]。平贝母是止咳化痰的常用中药, 可以化痰止咳, 润肺^[11], 现代药理研究表明, 总生物碱具有祛痰平喘的作用, 并且其中的西贝素、西贝母碱等具有明显的镇咳、祛痰作用^[12-14]。桔梗为“诸药舟楫”, 可以提升肺气, 从而宣肺利咽、祛痰^[15], 桔梗皂苷D和D3具有明显的抗炎药效^[16], 并且其中的木犀草素可以通过调控炎症介质, 起到抗炎作用, 刺槐素对流感病毒也有一定的抑制作用^[17]; 薄荷脑可以宣通肺气, 疏散表邪, 促进药物的透过作用, 增强药效, 加强组方的祛痰、止咳作用。组方中的多种药物的成分配合在一起, 共同发挥止咳、祛痰的药效, 并且联合抗病毒、抗炎作用, 进而对流行性感冒、病毒性感冒发挥治疗作用。

痰是体内水湿津液代谢异常, 停聚在体内而成的病理产物, 并且痰证存在于临床诸多疾病之中^[18-19], 因此促进呼吸道痰液的排出, 在疾病的发生发展过程中十分重要。Muc5AC是呼吸道分泌物中主要的凝胶形成蛋白, 其转录增加使杯状细胞增生和黏液高分泌, 可以引起气道阻塞、肺功能下降和气道炎症^[20]。而咳嗽是将呼吸道内的异物排出体外, 适度的咳嗽在一定程度上有利于痰液的排出。但呼吸系统疾病常伴黏膜表面充血水肿, 黏液分泌增多, 与病菌、吸入的尘埃等混合而成痰, 导致痰多、咳嗽等症状, 并且过度咳嗽可引起身体不适。临床常用盐酸氨溴索口服液来进行祛痰、止咳^[3], 但是其止咳的作用较弱, 存在一定的局限性, 因此本实验通过研究CBPP的祛痰、止咳药效, 预期了解其

与盐酸氨溴索口服液是否存在潜在的联合用药趋势。

小鼠酚红排泌实验结果表明,盐酸氨溴索口服液可以显著增加小鼠的酚红排泌量,CBPP与盐酸氨溴索口服液相比,高剂量组气管酚红排泌量显著增加,显示CBPP可以促进呼吸道腺体分泌、稀释痰液而达到祛痰的效果。家兔离体气管纤毛运动实验结果表明,CBPP和盐酸氨溴索口服液可以促进气管纤毛运动,进而促进痰液的排出,这可能是CBPP祛痰的作用机制之一。qRT-PCR实验检测肺组织Muc5AC的mRNA表达,实验结果显示,与对照组比较,给CBPP后,小鼠肺组织的Muc5AC的mRNA含量降低,提示CBPP可以通过降低Muc5AC的含量,降低痰液的黏稠度,有效地促进痰液的排出。小鼠氨水引咳实验结果表明,盐酸氨溴索口服液可以延长小鼠的咳嗽潜伏期,减少咳嗽次数,CBPP的数据显示其较盐酸氨溴索口服液的止咳潜伏期长,并且咳嗽次数少,显示CBPP有较好的止咳作用。

本实验研究证实了CBPP具有良好的祛痰作用,可以促进气管纤毛运动,加快痰液排出,并呈现明显的量效关系。进一步应用止咳的经典实验方法—氨水引咳法,结果表明CBPP对氨水引起的咳嗽具有止咳作用。与盐酸氨溴索口服液进行药效的对比,CBPP不仅能够祛痰,还具有较好的止咳功效,可以将其与盐酸氨溴索口服液联合应用,在祛痰的同时,发挥止咳的药效,减轻患者咳嗽的不适感。本研究进一步明确了CBPP的临床适应症,并为其临床推广提供一定的实验结果支撑。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘丹. 治咳川贝枇杷滴丸[J]. 天津药学, 2002, 14(2): 77-78.
Liu D. Zike Chuanbei Pipa Diwan [J]. Tianjin Pharm, 2002, 14(2): 77-78.
- [2] 侯媛媛, 李若洁, 程彬峰. 治咳川贝枇杷滴丸镇咳平喘作用研究[J]. 药物评价研究, 2010, 33(3): 194-197.
Hou Y Y, Li R J, Cheng B F. Antitussive and anti-asthmatic effect of Zike Chuanbei Pipa Diwan in guinea pigs [J]. Drug Eval Res, 2010, 33(3): 194-197.
- [3] 彭昕. 不同剂量的盐酸氨溴索临床治疗[J]. 北方药学, 2017, 14(1): 12-13.
Peng X. Different doses of hydrochloric acid ammonia bromine clinical observation [J]. J North Pharm, 2017, 14(1): 12-13.
- [4] 肖旭坤, 王翰华, 阮洪生. 枇杷叶化学成分和药理活性研究进展[J]. 中医药导报, 2019, 25(21): 60-66.
Xiao X K, Wang H H, Ruan H S. Research progress on chemical constituents and pharmacological activities of pipaye (*Eriobotryae Folium*) [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2019, 25(21): 60-66.
- [5] 孙燕丽, 胡巧云, 谢茹胜. 枇杷叶的化学成分及药理作用研究进展[J]. 海峡药学, 2019, 31(8): 57-59.
Sun Y L, Hu Q Y, Xie R S. Research progress on chemical constituents and pharmacological action of loquat leaves [J]. Strait Pharm J, 2019, 31(8): 57-59.
- [6] 杨红, 邢璐, 周梦鸽, 等. 治咳川贝枇杷滴丸挥发性成分治疗气道炎症的网络药理学研究[J]. 中草药, 2012, 43(6): 1129-1135.
Yang H, Xing L, Zhou M G, et al. Network pharmacological research of volatile oil from Zhike Chuanbei Pipa Dropping Pills in treatment of airway inflammation [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2012, 43(6): 1129-1135.
- [7] Chang C, Huang S, Lin S, et al. Anti-inflammatory activities of tormentic acid from suspension cells of *Eriobotrya Japonica ex vivo* and *in vivo* [J]. Food Chem, 2011, 127(3): 1131-1137.
- [8] 任莹利. 治咳川贝枇杷滴丸抗病毒和细菌的实验研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2012.
Ren Y L. The Research of antiviral and antibacterial activity of Zhike Chuanbei Pipa Pill [D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2012.
- [9] 吴余燕, 邓超澄. 水半夏研究进展[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(5): 85-87.
Wu Y Y, Deng C C. Discussion on the research progress in *Typhonium Flagelliforme* Bl. [J]. Asian Pac Tradit Med, 2017, 13(5): 85-87.
- [10] 钟正贤, 陈学芬, 周桂芬, 等. 水半夏提取物的抗炎抗过敏作用研究[J]. 中药药理与临床, 2003, 19(2): 25-27.
Zhong Z X, Chen X F, Zhou G F, et al. Anti inflammatory and anti allergic effects of extracts from pinellia ternate [J]. Pharmacol Clin Chin Mat Med, 2003, 19(2): 25-27.
- [11] 李媛, 王玉娥, 白关亚, 等. 基于主成分与止咳祛痰功效比较研究平贝母、伊贝母和川贝母[J]. 中医药导报, 2018, 24(13): 46-49.
Li Y, Wang Y E, Bai G Y, et al. A comparative study on the principal component, antitussive and expectorant effects of chuan *Fritillaria*, ping *Fritillaria* and yi *Fritillaria* [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2018, 24(13): 46-49.
- [12] Zhou J L, Xin G Z, Shi Z Q, et al. Characterization and identification of steroidal alkaloids in *Fritillaria* species

- using liquid chromatography coupled with electrospray ionization quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2010, 1217(45): 7109-7122.
- [13] Wang D D, Wang S, Chen X, et al. Antitussive, expectorant and anti-inflammatory activities of four alkaloids isolated from Bulbus of *Fritillaria wabuensis* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 139(1): 189-193.
- [14] 陈泓竹, 张世洋, 黄雅彬, 等. 平贝母和川贝母总生物碱含量及其镇咳、抗炎作用比较研究 [J]. *食品工业科技*, 2017, 38(15): 63-67.
- Chen H Z, Zhang S Y, Huang Y B, et al. Comparative study on the content determination and the anti-tussive and anti-inflammatory effects of the total alkaloids of Pingbeimu and Chuanbeimu [J]. *Sci Tech Food Ind*, 2017, 38(15): 63-67.
- [15] 邓亚玲, 任洪民, 叶先文, 等. 桔梗的炮制历史沿革、化学成分及药理作用研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(2): 190-202.
- Deng Y L, Ren H M, Ye X W, et al. Progress of historical evolution of processing, chemical composition and pharmacological effect of *Platycodonis Radix* [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2020, 26(2): 190-202.
- [16] 程晓华, 马新换. 桔梗科中药特性及化学成分和药理活性的研究进展 [J]. *临床合理用药杂志*, 2020, 13(6): 175-177.
- Cheng X H, Ma X H. Research Progress on characteristics, chemical constituents and pharmacological activities of platycodoniaceae [J]. *Chin J Clin Rat Drug Use*, 2020, 13(6): 175-177.
- [17] 蔡申燕, 石佳勇, 骆天炯. 基于网络药理学探究杏仁-桔梗药对治疗急性支气管炎的作用机制研究 [J]. *海南医学院学报*, 2021, 27(4): 294-301, 306.
- Cai S Y, Shi J Y, Luo T J. Utilising network pharmacology to explore the underlying mechanism of almond and platycodon treating acute bronchitis [J]. *J Hainan Med Univ*, 2021, 27(4): 294-301, 306.
- [18] 方永奇. 痰证研究思路探讨 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 1996, 2(6): 20-23.
- Fang Y Q. Discussion on the research ideas of phlegm syndrome [J]. *J Bas Chin Med*, 1996, 2(6): 20-23.
- [19] 李铎, 李佳, 刘悦, 等. 基于中医基础理论探讨痰证现代生物学基础 [J]. *辽宁中医杂志*, 2020, 47(2): 93-95.
- Li D, Li J, Liu R, et al. Discussion on modern biological basis of phlegm syndrome based on basic theory of chinese medicine [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2020, 47(2): 93-95.
- [20] Okuda K, Chen G, Subramani D B, et al. Localization of secretory mucins MUC5AC and MUC5B in normal/healthy human airways [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(6): 715-727.

[责任编辑 兰新新]

(上接第970页)

- [12] 管玫, 金朝辉. 282例左氧氟沙星不良反应报告分析 [J]. *药物警戒*, 2007, 4(3): 158-161.
- Guan M, Jin Z H. Analysis of 282 ADR cases report of levofloxacin [J]. *Chin J Pharmacovig*, 2007, 4(3): 158-161.
- [13] 刘芳, 乔蕾, 陈文超, 等. 环丙沙星和左氧氟沙星对豚鼠右心室乳头肌动作电位的影响 [J]. *郑州大学学报: 医学版*, 2017, 52(1): 17-20.
- Liu F, Qiao L, Chen W C, et al. Effect of ciprofloxacin and levofloxacin on cardiac action potential in right ventricle papillary muscles of guinea pigs [J]. *J Zhengzhou Univ: Med Sci*, 2017, 52(1): 17-20.
- [14] Stahlmann R, Lode H M. Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2013, 12(4): 497-451.

[责任编辑 兰新新]