

小儿麻龙止咳平喘颗粒对过敏性咳嗽的治疗作用

刘全国¹, 盖晓红^{2,3,4}, 陈金鹏^{2,3,4}, 刘毅^{2,3,4}, 任涛^{2,3,4}, 田成旺^{2,3,4*}, 陈常青^{2,3,4*}

1. 海南葫芦娃药业集团股份有限公司, 海口 570216
2. 天津药物研究院, 和光中药科技(天津)有限公司, 天津 300462
3. 天津市中药质量标志物重点实验室, 天津 300462
4. 药物成药性评价与系统转化国家重点实验室, 天津 300462

摘要: **目的** 评价小儿麻龙止咳平喘颗粒治疗小儿过敏性咳嗽的有效性。**方法** 采用豚鼠过敏性咳嗽、小鼠氨水引咳及豚鼠枸橼酸引咳实验模型, 考察药物的止咳作用; 以豚鼠组胺引喘及豚鼠离体气管实验模型, 考察药物的平喘作用; 以小鼠酚红实验模型, 考察药物的祛痰作用; 以大鼠被动皮肤过敏实验模型, 考察药物的抗过敏作用。**结果** 9.0、18.0 g/kg 小儿麻龙止咳平喘颗粒连续给药 7 d, 明显延长过敏性咳嗽豚鼠的咳嗽潜伏期 ($P < 0.05$ 、 0.01), 明显减少咳嗽次数 ($P < 0.05$ 、 0.01); 7.50、15.00、30.00 g/kg 小儿麻龙止咳平喘颗粒连续给药 3 d, 均明显减少氨水致小鼠的咳嗽次数 ($P < 0.01$); 9.0、18.0 g/kg 小儿麻龙止咳平喘颗粒连续给药 3 d, 明显延长枸橼酸致豚鼠的咳嗽潜伏期 ($P < 0.05$), 明显减少咳嗽次数 ($P < 0.05$ 、 0.01), 明显延长组胺引喘致豚鼠跌倒的潜伏期 ($P < 0.05$ 、 0.01); 拮抗组胺致豚鼠离体气管条痉挛的半数有效剂量 (median effective dose, ED_{50}) 为 0.123 g/kg。7.50、15.00 g/kg 小儿麻龙止咳平喘颗粒连续给药 3 d, 明显增加小鼠气管酚红排泄量 ($P < 0.05$ 、 0.01); 5.0、10.0 g/kg 小儿麻龙止咳平喘颗粒连续给药 7 d, 剂量明显减小大鼠皮肤蓝斑直径 ($P < 0.05$), 降低吸光度 ($P < 0.05$ 、 0.01)。**结论** 小儿麻龙止咳平喘颗粒具有明显的止咳、平喘、祛痰及抗过敏作用, 对过敏性咳嗽有明显的治疗作用。

关键词: 小儿麻龙止咳平喘颗粒; 过敏性咳嗽; 止咳; 平喘; 祛痰; 抗过敏

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)22-7489-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.22.026

Therapeutic effect of Xiaer Malong Zhike Pingchuan Granule on allergic cough

LIU Quan-guo¹, GAI Xiao-hong^{2,3,4}, CHEN Jin-peng^{2,3,4}, LIU Yi^{2,3,4}, REN Tao^{2,3,4}, TIAN Cheng-wang^{2,3,4}, CHEN Chang-qing^{2,3,4}

1. Hainan Huluwa Pharmaceutical Group Co., Ltd., Haikou 570216, China
2. Huguang Science and Technology of Traditional Chinese Medicine (Tianjin) Co., Ltd., Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China
3. Tianjin Key Laboratory of Quality Marker of Traditional Medicine, Tianjin 300462, China
4. National Key Laboratory of Drug Efficacy Evaluation and Systematic Translational Medicine, Tianjin 300462, China

Abstract: Objective To evaluate the effectiveness of Xiaer Malong Zhike Pingchuan Granule (小儿麻龙止咳平喘颗粒) in treating allergic cough in children. **Methods** Allergic cough in guinea pigs, cough induced by ammonia water in mice and cough induced by citric acid in guinea pigs were used to investigate the antitussive effect of the drug; The antiasthmatic effect of drug was investigated in guinea pig asthma model induced by histamine and isolated guinea pig trachea; The expectorant effect was evaluated by phenol red test in mice; Passive cutaneous anaphylaxis in rats was used to investigate the antiallergic effect of drugs. **Results** Continuous administration of 9.0, 18.0 g/kg Xiaer Malong Zhike Pingchuan Granule for 7 d significantly prolonged the cough latency of allergic cough guinea pigs ($P < 0.05$, 0.01), and significantly reduced the number of coughs ($P < 0.05$, 0.01); The continuous administration of

收稿日期: 2023-08-07

基金项目: 2020年度海口市重大科技创新项目(2020-002)

作者简介: 刘全国(1966—), 男, 本科, 制药高级工程师, 从事药品研发工作。E-mail: 627055409@qq.com

*通信作者: 田成旺(1978—), 男, 研究员。E-mail: tiancw@tjipr.com

陈常青(1963—), 男, 研究员。E-mail: chencq@tjipr.com

7.50, 15.00, 30.00 g/kg Xiaoe Malong Zhike Pingchuan Granule for 3 d significantly reduced the number of coughs caused by ammonia in mice ($P < 0.01$); Continuous administration of 9.0, 18.0 g/kg Xiaoe Malong Zhike Pingchuan Granule for 3 d significantly prolonged the cough latency caused by citric acid in guinea pigs ($P < 0.05$), significantly reduced the number of coughs ($P < 0.05, 0.01$), and significantly prolonged the latency caused by histamine induced asthma in guinea pigs ($P < 0.05, 0.01$); The median effective dose (ED_{50}) for antagonizing histamine induced isolated tracheal spasm in guinea pigs was 0.123g/kg. Continuous administration of 7.50, 15.00 g/kg Xiaoe Malong Zhike Pingchuan Granule for 3 d significantly increased the excretion of phenol red in the trachea of mice ($P < 0.05, 0.01$); Continuous administration of 5.0, 10.0 g/kg Xiaoe Malong Zhike Pingchuan Granule for 7 d significantly reduced the diameter of the blue spot on the skin of rats ($P < 0.05$), and decreased the absorbance ($P < 0.05, 0.01$). **Conclusion** Xiaoe Malong Zhike Pingchuan Granule has obvious cough relieving, asthma relieving, expectorant, and anti-allergic effects, and has a significant therapeutic effect on allergic cough.

Key words: Xiaoe Malong Zhike Pingchuan Granule; allergic cough; relieve cough; relieving asthma; expelling phlegm; antiallergic

小儿过敏性咳嗽又称咳嗽变异性哮喘，是儿童中常见的呼吸道疾病之一。由于小儿自身的支气管黏膜娇嫩，不容易抵抗外界病菌的感染，因而很容易引起炎症，产生咳嗽。近年来，我国小儿过敏性咳嗽的发生率呈逐渐上升的趋势^[1]。西医常使用支气管扩张剂、抗组胺药物、抗过敏药物、糖皮质激素等治疗小儿过敏性咳嗽，疗效确切，但容易反复、依从性差，且具有一定的不良反应^[2-4]。中医在治疗小儿过敏性咳嗽方面具有不良反应小、疾病复发率低、病程短、预后性强等独特的优势^[5]。小儿麻龙止咳平喘颗粒为海南葫芦娃药业的明星产品，由麻黄、地龙等 12 味药材组成，具有清肺化痰、疏散风寒、降气止咳的功效，临床用于小儿咳嗽变异性哮喘，疗效确切。本研究通过多种实验模型，观察小儿麻龙止咳平喘颗粒在止咳、平喘、祛痰及抗过敏方面的治疗作用。

1 材料

1.1 动物

普通级白化豚鼠购自北京隆安实验动物养殖中心，许可证号 SCXK(京)2014-0003。SPF 级 ICR 小鼠、SD 大鼠购自北京维通利华实验动物技术有限公司提供，许可证号 SCXK(京)2012-0001。实验动物使用经机构实验动物管理与使用委员会(IACUC)批准(伦理批准号 2014081203)。饲养室室温 20~26 °C，相对湿度 40%~70%，换气次数为每小时 10~15 次全新风，光照为 12 h/12 h 昼夜各半。动物饲料由科奥协力(天津)饲料有限公司提供，生产许可证号为京饲证(2020)01005。

1.2 药品与试剂

小儿麻龙止咳平喘颗粒(棕色粉末，10.7 g 生药/g 粉末，批号 20140004)由天津药物研究院提供，实验时以 0.5%羧甲基纤维素钠(carboxymethylcellulose

sodium, CMC-Na)配成混悬液使用；富马酸酮替芬片(1 mg/片，批号 1403252)购自江苏瑞年前进制药有限公司；川贝雪梨膏(批号 130510)购自武汉健民集团随州药业有限公司；咳必清片(批号 1306016)购自天津力生制药股份有限公司；沐舒坦(氨溴索口服液，批号 284682)购自上海勃林格殷格翰药业有限公司；急支颗粒(批号 13050160)购自太极集团重庆涪陵制药厂有限公司；二羟丙茶碱片(批号 3513021)购自天津太平洋制药有限公司；氨茶碱注射液(10 mL/支，批号 1306301)购自天津金耀氨基酸有限公司；CMC-Na(批号 20110921)、氯化铝(批号 20131023)购自天津市光复精细化工研究所；丙酮(批号 20131220)购自天津市凯信化学工业有限公司；伊文思蓝(批号 W20100705)购自国药集团化学试剂有限公司；中性红(批号 20080103)购自上海试剂三厂；生理盐水(批号 1310070723)购自辰欣药业股份有限公司；弗氏完全佐剂(批号 080M8724)、弗氏不完全佐剂(批号 SLBF2941V)购自美国 Sigma 公司；无水乙醇(批号 20141212)、甲醛(批号 20130130)、氢氧化钠(批号 20120905)、氨水(批号 20120220)、氯化钙(批号 20080901)购自天津市风船化学试剂科技有限公司；枸橼酸(批号 010110)购自天津市化学试剂三厂；苯酚红(批号 20130314)、氯化钠(批号 20131202)、氯化钾(批号 20130803)、氯化镁(批号 20130220)、葡萄糖(批号 20120413)购自天津市化学试剂批发公司；磷酸二氢钠(批号 20030217)、碳酸氢钠(批号 20030922)购自天津市天河化学试剂厂；磷酸组胺(批号 23297-93-0)、辣椒素(批号 20130703)购自上海源叶生物科技有限公司；卵白蛋白(批号 326A0510)购自北京索莱宝科技有限公司。

1.3 仪器

YLS-8A 型多功能诱咳引喘仪(济南益延科技发展有限公司); FA1104 型电子天平(上海天平仪器厂); T5000 型电子天平(常熟双杰测试仪器厂); TU-1810 型紫外可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司); GL-18000CR 型高速台式冷冻离心机、TGL-16B 型高速台式离心机(上海安亭科学仪器厂); 二道生理记录仪(日本东芝公司); LW-100 型力-位移换能器(上海红旗仪表厂)。

2 方法

2.1 小儿麻龙止咳平喘颗粒的止咳作用

2.1.1 对豚鼠过敏性咳嗽的影响^[6] 将 0.5 g 氯化铝结晶溶于 25 mL 氨水(浓氨水-生理盐水 1:1)制成 2%氢氧化铝凝胶。选用健康豚鼠 60 只,雌雄兼用,随机分成对照组及造模组。对照组 10 只普通饲养,其余豚鼠进行造模,第 1 天每只豚鼠 im 4% 卵白蛋白溶液 0.5 mL,同时 ip 2%氢氧化铝凝胶 0.2 mL。从第 14 天开始,造模组豚鼠用 1%卵白蛋白溶液在多功能诱咳引喘仪中雾化攻击 1 min 进行激发,隔天 1 次,共 7 次。末次激发后,用 2 μ mol/L 辣椒素在多功能诱咳引喘仪中喷雾 2 min 引咳,选用咳嗽次数 8 次以上的豚鼠,按咳嗽次数随机分为模型组及小儿麻龙止咳平喘颗粒不同剂量(4.5、9.0、18.0 g/kg,以生药量计)组和富马酸酮替芬片(0.5 mg/kg)组,进行 ig 给药(10 mL/kg),1 次/d,连续 7 d,对照组与模型组 ig 等体积 0.5% CMC-Na。末次给药 1 h 后在多功能诱咳引喘仪中,雾化吸入 2 μ mol/L 辣椒素溶液 2 min,记录豚鼠的咳嗽潜伏期及 2 min 内的咳嗽次数。

2.1.2 对氨水致正常小鼠咳嗽的影响^[7] 选用健康 ICR 小鼠,雌雄各半,随机分为对照组、咳必清(26 mg/kg)组、川贝雪梨膏(3.9 g/kg)组和小儿麻龙止咳平喘颗粒不同剂量(3.75、7.50、15.00、30.00 g/kg)组,每组 10 只,进行 ig 给药(20 mL/kg),1 次/d,连续 3 d,对照组 ig 等体积 0.5% CMC-Na 混悬液,末次给药后 1 h,小鼠放于多功能诱咳引喘仪中,加入 25%氨水,喷雾 30 s,观察记录小鼠的咳嗽潜伏期及 2 min 内的咳嗽次数。

2.1.3 对枸橼酸致豚鼠咳嗽的影响^[8] 取健康豚鼠置于多功能诱咳引喘仪中,用 17.5%枸橼酸喷雾 8 min 引咳,选用潜伏期>40 s 及咳嗽次数>14 次的豚鼠进行实验。合格豚鼠随机分为对照组、咳必清(15.5 mg/kg)组、川贝雪梨膏(2.3 g/kg)组和小儿

麻龙止咳平喘颗粒不同剂量(4.5、9.0、18.0 g/kg)组,每组 10 只,进行 ig 给药(10 mL/kg),1 次/d,连续 3 d,对照组 ig 等体积 0.5% CMC-Na 混悬液,末次给药后 1 h,豚鼠放于多功能诱咳引喘仪中,17.5%枸橼酸喷雾 8 min,观察记录豚鼠的咳嗽潜伏期及 8 min 内的咳嗽次数。

2.2 小儿麻龙止咳平喘颗粒的平喘作用

2.2.1 对离体豚鼠气管条的影响^[9] 取 300~400 g 豚鼠,用木槌敲击头部致死,迅速切开颈部皮肤,分离气管,从甲状软骨下至气管下端分叉处将整段气管剪下,放入盛有改良 Krebs 液(氯化钠 7.5 g、氯化钾 0.35 g、氯化钙 0.24 g、氯化镁 0.05 g、磷酸二氢钠 0.1 g、碳酸氢钠 1.0 g、葡萄糖 1.0 g,溶解成 1 L)的培养皿中(用气体饱和),剔除气管周围的结缔组织,将气管剪成螺旋条状,一段气管制成 2~3 个螺旋条。在气管条两端各用缝合针穿一根线,将其一端系在 10 mL 浴槽下端小钩上,另一端固定于力-位移换能器上,通 5% CO₂ 和 95% O₂ 的混合气,恒温水浴调节至(37.0 \pm 0.5) $^{\circ}$ C 备用。将 2 g 的砝码挂于力-位移换能器上,记录上升高度,此时拉力即为 2 g。

气管条在改良 Krebs 液中平衡 30 min,调节其张力达到 2 g 负荷,描记一段正常收缩曲线,然后加入 20 mg/mL 磷酸组胺溶液 50 μ L,使浴槽内质量浓度为 0.1 μ g/mL,气管条开始收缩,当气管条张力升到最高点时,分别加入不同质量浓度(浴槽质量浓度分别为 0.003 75、0.007 5、0.011 25、0.015 00、0.018 75 g/mL)的小儿麻龙止咳平喘颗粒 30、60、90、120、150 μ L,或氨茶碱注射液 50 μ L(25 mg/mL),观察给药后收缩曲线的下降高度,换算成气管条张力,计算药物解痉率,并计算半数有效剂量(median effective dose, ED₅₀)。

解痉率=(给药前张力-给药后张力)/给药前张力

2.2.2 对组胺致豚鼠哮喘的影响^[10] 取健康豚鼠放于多功能诱咳引喘仪中,喷入 0.2%磷酸组胺溶液,选用跌倒时间<145 s 的豚鼠进行实验。合格豚鼠随机分为对照组、二羟丙茶碱片(0.1 g/kg)组、急支颗粒(2.5 g/kg)组和小儿麻龙止咳平喘颗粒不同剂量(4.5、9.0、18.0 g/kg)组,每组 10 只,进行 ig 给药(10 mL/kg),1 次/d,连续 3 d,对照组 ig 等体积的 0.5% CMC-Na 混悬液,末次给药后 1 h,豚鼠放于多功能诱咳引喘仪中,喷入 0.2%磷酸组胺溶液 1 mL,观察记录豚鼠跌倒的潜伏期。

2.3 小儿麻龙止咳平喘颗粒的祛痰作用^[11]

选用健康 ICR 小鼠，雌雄各半，随机分为对照组、氨溴索口服液 (15 mg/kg) 组、川贝雪梨膏 (7.8 g/kg) 组和小儿麻龙止咳平喘颗粒不同剂量 (3.75、7.50、15.00 g/kg) 组，每组 10 只，进行 ig 给药 (20 mL/kg)，1 次/d，连续 3 d，对照组 ig 等体积 0.5% CMC-Na 混悬液，末次给药后 0.5 h，ip 酚红 0.1 mL (5 mg)，注射后 0.5 h 处死小鼠，剥离气管周围组织，剪下自甲状软骨下至气管分支处的一段气管，放入盛有 2 mL 生理盐水的试管中，加入 0.1 mL 氢氧化钠 (0.1 mol/L) 溶液，2 h 后，采用酶标仪在 546 nm 处测定吸光度 (*A*) 值，根据酚红标准曲线计算酚红含量。

2.4 小儿麻龙止咳平喘颗粒的抗过敏作用^[12]

2.4.1 抗血清制备对大鼠被动皮肤过敏反应的影响
选用 SD 雄性大鼠，ip 10 mg/mL 的卵白蛋白生理盐水溶液 (1 mL/只)，同时 ip 弗氏完全佐剂 (0.2 mL/只)，隔日 ip 弗氏不完全佐剂 (0.2 mL/只)，再隔日 ip 弗氏不完全佐剂 (0.2 mL/只)。末次注射后 14 d，大鼠腹主动脉取血，3000 r/min 离心 15 min。无菌条件下吸出血清，混匀，-20 °C 冷冻保存。

2.4.2 抗体效应测定 做预实验，以使大鼠背部皮肤蓝斑直径 > 5 mm 的浓度为正式实验使用浓度。

2.4.3 大鼠被动皮肤过敏实验 雄性 SD 大鼠随机分为对照组、模型组、富马酸酮替芬片 (0.5 mg/kg) 组和小儿麻龙止咳平喘颗粒不同剂量 (2.5、5.0、10.0 g/kg) 组，ig 给药 (10 mL/kg)，1 次/d，连续 7 d，对照组和模型组 ig 等体积 0.5% CMC-Na，末次给药 1 h 后，除对照组注射生理盐水外，其余各组均于背部皮内注射抗血清 (0.1 mL/只)，24 h 后，尾 iv 含 1 mg 卵白蛋白的 0.5% 伊文思蓝 1 mL 激发，30 min 后处死，剪取背部皮肤，测量皮肤内层蓝斑大小，直径 > 5 mm 者判为阳性反应，不规则斑点的直径为长径与短径之和的 1/2。将蓝色斑块皮肤剪下，剪碎，分别加入丙酮-生理盐水 (7:3) 混合液 5 mL，浸泡 48 h，2000 r/min 离心 20 min，取上清液，于 610 nm 处测定 *A* 值。

2.5 统计学分析

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间对比用单因素方差分析 (One-way ANOVA)。

3 结果

3.1 小儿麻龙止咳平喘颗粒的止咳作用

3.1.1 对豚鼠过敏性咳嗽的影响 如表 1 所示，与对照组比较，模型组豚鼠咳嗽潜伏期明显减少 ($P < 0.01$)，咳嗽次数明显增多 ($P < 0.01$)，表明气道敏感性明显增加，过敏性咳嗽模型成功。与模型组比

表 1 小儿麻龙止咳平喘颗粒对豚鼠过敏性咳嗽的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Effect of Xiaer Malong Zhike Pingchuan Granule on allergic cough in guinea pigs ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	n/只	咳嗽潜伏期/s	2 min 咳嗽次数
对照	—	10	40.1 ± 6.6	4.0 ± 0.8
模型	—	8	27.9 ± 7.1 ^{##}	10.9 ± 2.5 ^{##}
小儿麻龙止咳平喘颗粒	4.5	9	31.7 ± 4.8	8.7 ± 2.1
	9.0	8	38.1 ± 7.9 [*]	7.4 ± 2.3 [*]
	18.0	9	39.8 ± 6.8 ^{**}	7.1 ± 1.3 ^{**}
富马酸酮替芬片	5 × 10 ⁻⁴	8	39.9 ± 6.2 ^{**}	6.8 ± 2.0 ^{**}

与对照组比较：[#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ ；与模型组比较：^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ，下表同

[#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group, same as below tables

较，9.0、18.0 g/kg 小儿麻龙止咳平喘颗粒给药 7 d，明显延长过敏性咳嗽豚鼠的咳嗽潜伏期 ($P < 0.05$ 、0.01)，明显减少咳嗽次数 ($P < 0.05$ 、0.01)，对豚鼠过敏性咳嗽有明显的治疗作用。

3.1.2 对氨水致正常小鼠咳嗽的影响 如表 2 所示，与对照组比较，7.50、15.00、30.00 g/kg 小儿麻龙止咳平喘颗粒均明显减少咳嗽次数 ($P < 0.01$)，有明显的止咳作用。

3.1.3 对枸橼酸致豚鼠咳嗽的影响 如表 3 所示，与对照组比较，9.0、18.0 g/kg 小儿麻龙止咳平喘颗

表 2 小儿麻龙止咳平喘颗粒对氨水致小鼠咳嗽的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

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

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	咳嗽潜伏期/s	2 min 咳嗽次数
对照	—	33.1 ± 9.3	47.5 ± 6.1
小儿麻龙止咳平喘颗粒	3.75	37.7 ± 15.8	39.7 ± 11.1
	7.50	37.5 ± 5.7	36.1 ± 8.9 ^{##}
	15.00	37.5 ± 7.8	34.3 ± 9.4 ^{##}
	30.00	32.6 ± 5.6	33.1 ± 8.3 ^{##}
川贝雪梨膏	3.9	33.6 ± 8.4	41.4 ± 11.5
咳必清	0.026	34.7 ± 6.7	39.5 ± 5.9 ^{##}

表 3 小儿麻龙止咳平喘颗粒对枸橼酸致豚鼠咳嗽的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effect of Xiaoer Malong Zhike Pingchuan Granule on cough induced by citric acid in guinea pigs ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	咳嗽潜伏期/s	8 min 咳嗽次数
对照	—	74.1±24.7	17.6±3.3
小儿麻龙止咳平喘颗粒	4.5	84.5±18.2	15.6±3.3
	9.0	99.1±20.6 [#]	14.4±3.1 [#]
	18.0	107.3±32.3 [#]	13.0±3.7 ^{###}
川贝雪梨膏	2.3	83.7±15.2	14.1±3.9 [#]
咳必清	0.015 5	98.5±20.4 [#]	12.7±4.0 ^{###}

粒能明显延长枸橼酸诱导的豚鼠咳嗽潜伏期 ($P < 0.05$), 明显减少咳嗽次数 ($P < 0.05, 0.01$), 有明显止咳作用。

3.2 小儿麻龙止咳平喘颗粒的平喘作用

3.2.1 对离体豚鼠气管条的影响 如表 4 所示, 小儿麻龙止咳平喘颗粒随浴槽浓度增加, 气管条张力明显减少, 解痉率逐渐增大, ED₅₀ 为 0.122 g/mL, 有明显的解痉作用。

3.2.2 对组胺致豚鼠哮喘的影响 如表 5 所示, 与对照组比较, 9.0、18.0 g/kg 小儿麻龙止咳平喘颗粒

表 4 小儿麻龙止咳平喘颗粒对离体豚鼠气管条的解痉作用 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Antispasmodic effect of Xiaoer Malong Zhike Pingchuan Granule on isolated guinea pig tracheal strip ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·mL ⁻¹)	张力/g	解痉率/%
磷酸组胺	0.02	3.4±0.5	—
小儿麻龙止咳平喘颗粒	0.003 75	3.3±0.4	7.4±2.5
	0.007 50	3.1±0.4	21.0±9.0
	0.011 25	2.8±0.3 ^{###}	41.0±19.0
	0.015 00	2.5±0.3 ^{###}	61.4±20.9
	0.018 75	2.3±0.3 ^{###}	77.3±23.1
氨茶碱注射液	0.025	2.1±0.4 ^{###}	91.6±22.9

与磷酸组胺组比较: ^{###} $P < 0.01$

^{###} $P < 0.01$ vs histamine phosphate group

表 5 小儿麻龙止咳平喘颗粒对豚鼠平喘实验的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 5 Effect of Xiaoer Malong Zhike Pingchuan Granule on relieving asthma test in guinea pigs ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	潜伏期/s
对照	—	144.1±24.8
小儿麻龙止咳平喘颗粒	4.5	192.0±68.7
	9.0	208.0±86.7 [#]
	18.0	224.4±74.8 ^{###}
急支颗粒	2.5	210.2±54.9 ^{###}
二羟丙茶碱片	0.1	233.3±82.2 ^{###}

明显延长豚鼠跌倒的潜伏期 ($P < 0.05, 0.01$), 显示有明显的平喘作用。

3.3 小儿麻龙止咳平喘颗粒的祛痰作用

如表 6 所示, 与对照组比较, 7.50、15.00 g/kg 小儿麻龙止咳平喘颗粒明显增加小鼠气管酚红排泄量 ($P < 0.05, 0.01$), 显示有明显祛痰作用。

3.4 小儿麻龙止咳平喘颗粒的抗过敏作用

如表 7 所示, 与对照组比较, 模型组大鼠蓝斑直径明显增大 ($P < 0.01$), A 值明显增加 ($P < 0.01$), 显示已产生被动皮肤过敏反应。与模型组比较, 5.0、10.0 g/kg 小儿麻龙止咳平喘颗粒明显减小大鼠蓝斑直径 ($P < 0.05$), 降低 A 值 ($P < 0.05, 0.01$), 表明小儿麻龙止咳平喘颗粒有明显的抗被动皮肤过敏反应作用。

表 6 小儿麻龙止咳平喘颗粒对小鼠酚红排泄的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 6 Effect of Xiaoer Malong Zhike Pingchuan Granule on phenol red excretion in mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	酚红/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)
对照	—	0.876±0.469
小儿麻龙止咳平喘颗粒	3.75	1.037±0.267
	7.50	1.241±0.240 [#]
	15.00	1.494±0.431 ^{###}
川贝雪梨膏	7.8	1.515±0.322 [#]
氨溴索口服液	0.015	1.963±0.408 ^{###}

表 7 小儿麻龙止咳平喘颗粒对大鼠被动皮肤过敏反应的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 7 Effect of Xiaoer Malong Zhike Pingchuan Granule on passive skin allergic reaction in rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	蓝斑直径/mm	A 值
对照	—	0.0±0.0	0.002±0.001
模型	—	11.3±3.3 ^{###}	0.010±0.003 ^{###}
小儿麻龙止咳平喘颗粒	2.5	10.1±4.1	0.009±0.004
	5.0	8.6±2.3 [*]	0.007±0.003 [*]
	10.0	8.0±2.7 [*]	0.007±0.002 ^{**}
富马酸酮替芬片	5×10 ⁻⁴	7.8±2.7 [*]	0.007±0.003 ^{**}

4 讨论

小儿过敏性咳嗽以慢性咳嗽及哮喘为主要临床症状, 其病因错综复杂, 包括过敏反应、免疫紊乱、异物刺激、环境气候、内分泌等因素^[12-13]。小儿的脾肺虚弱, 行气未充, 卫外不固, 肺为娇脏, 耐寒热差, 易受内外邪气入侵而致病, 运气水液不足, 痰湿凝滞, 外感风邪可致肺气失宣而发为咳嗽^[14]。中医药治疗该病有一定的优势, 认为其为本虚表实, 病机主要为风痰及阴虚, 治疗重在益气固表、补肺健脾、祛风

宣肺、养阴清肺、疏肝解郁、补肾纳气^[15]。

小儿麻龙止咳平喘颗粒是源于天津中医药大学第一附属医院著名儿科专家马融教授多年临床经验方，为马融教授通过长年的临床实践和摸索，总结出的“痰热壅肺证”治疗儿童咳嗽变异性哮喘临床代表方剂，在通过对近千例患者的治疗，总有效率达90%以上。该方由麻黄、地龙等12味中药组成，方中生麻黄有疏散风寒、开宣肺气之功，为治疗肺气壅闭咳喘之要药；地龙有清热通络、解痉平喘之效。二药合用，清热宣肺、疏散风寒、解痉止咳，共为君药。苦杏仁，降气止咳平喘；百部，润肺下气止咳；枇杷叶，清肺止咳，降逆止呕；清半夏，燥湿化痰，降逆止呕。四药合用，功在降气消痰止咳，对于新久咳嗽均有良效，共为臣药。生石膏，清热泻火；连翘，清热解毒、疏散风热；桑白皮，清泻肺热、降气平喘；前胡，降气化痰、散风清热。4药均属寒凉之品，既助地龙清泻肺热，又能助麻黄疏表，佐其温热之性，同为臣药、佐药。桃仁，活血祛瘀、润肠通便、止咳平喘，除加强臣药杏仁的止咳平喘之效外，其活瘀作用还有利于防治肺失宣降、气机不利产生的血瘀之象；生甘草，有清热解毒、祛痰止咳、调和诸药之功效。两药同为佐使之品。

本研究结果显示，与模型组比较，小儿麻龙止咳平喘颗粒可明显延长过敏性咳嗽豚鼠的咳嗽潜伏期，减少咳嗽次数；延长组胺引喘致豚鼠跌倒的潜伏期；增加小鼠气管酚红排泄量；减小大鼠皮肤蓝斑直径，降低A值。表明小儿麻龙止咳平喘颗粒具有明显的止咳、平喘、化痰及抗过敏作用，对过敏性咳嗽有明显的治疗作用。综上，在小儿过敏性咳嗽的治疗中采用小儿麻龙止咳平喘颗粒，疗效显著，值得临床推广应用。但小儿麻龙止咳平喘颗粒的成分复杂，其有效成分、作用靶点、安全性评价等方面仍有待深入研究，可进一步以中药质量标志物思

想探究其评价指标，以期更好地服务于中药在小儿过敏性咳嗽方面的临床应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 裴文杰. 小儿过敏性咳嗽采用孟鲁司特钠的治疗效果分析 [J]. 中文科技期刊数据库: 全文版医药卫生, 2022(11): 107-110.
- [2] 李文平. 小儿过敏性咳嗽38例临床分析 [J]. 中国医药指南, 2011, 9(8): 107-108.
- [3] 唐丹. 小儿过敏性咳嗽52例临床分析 [J]. 中外医学研究, 2016, 14(13): 106-107.
- [4] 陈桂芳. 玉屏风散加减治疗小儿过敏性咳嗽的临床观察 [J]. 中医临床研究, 2014, 6(20): 117-118.
- [5] 吴玲玉, 孙香娟, 张丰华. 张丰华辨治蜀中小儿过敏性咳嗽经验 [J]. 中国民间疗法, 2021, 29(8): 40-43.
- [6] 蔡黎, 毕小利, 王忆勤, 等. 咳嗽变异性哮喘豚鼠模型的构建 [J]. 山西医科大学学报, 2007, 38(12): 1070-1073.
- [7] 李国信, 齐越, 秦文艳, 等. 射干提取物止咳祛痰药理实验研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2008, 22(2): 3-4.
- [8] 刘军, 石璐, 黄雷雷, 等. 枸橼酸引咳豚鼠动物模型的方法学研究 [J]. 四川医学, 2009, 30(4): 462-464.
- [9] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学 [M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1368-1370.
- [10] 李洪梅, 康旭亮, 李小芹, 等. 苏黄止咳颗粒平喘止咳作用的实验研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(8): 51-54.
- [11] 陈奇. 中药药理研究方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 642-643.
- [12] 黄巍, 唐灿, 由凤鸣. 注射用替加环素的被动皮肤过敏性实验研究 [J]. 上海医药, 2013, 34(1): 57-59.
- [13] 冯勇. 小儿过敏性咳嗽临床治疗分析 [J]. 中国实用医药, 2014, 9(3): 186-187.
- [14] 李海朋, 王静. 万力生教授辨治小儿过敏性咳嗽经验 [J]. 中医儿科杂志, 2020, 16(1): 24-26.
- [15] 徐和祥. 儿童益肺膏对小儿过敏性咳嗽 T 淋巴细胞亚群的影响 [J]. 时珍国医国药, 2022, 33(7): 1682-1683.

[责任编辑 李亚楠]