引用:彭波,凌艳君. 鼻敏宁颗粒对变应性鼻炎大鼠行为及鼻黏膜组织形态的影响[J]. 湖南中医杂志,2021,37(8):178-180.

鼻敏宁颗粒对变应性鼻炎大鼠行为及鼻黏膜组织形态的影响

彭　波,凌艳君
(湖南省中医药研究院附属医院,湖南　长沙,410006)

[**摘要**]　目的:探讨鼻敏宁颗粒对变应性鼻炎(AR)大鼠行为以及鼻黏膜组织形态的影响。方法:将 60 只大鼠随机分成 6 组,即空白对照组,模型组,辛芩颗粒对照组(阳性对照组),鼻敏宁颗粒高、中、低剂量组(简称为高、中、低剂量组),每组各 10 只。造模成功后于局部激发第 5 次当日开始干预,高、中、低剂量组分别灌服 2 、1、0.5 g/kg 的鼻敏宁颗粒,阳性对照组给予 5 g/kg 的辛芩颗粒,空白对照组与模型组灌服同等容积的 0.9%氯化钠注射液,连续干预 7 d。观察大鼠行为以及鼻黏膜组织病理学变化。结果:干预后高、中、低剂量组与阳性对照组均能降低大鼠的分泌量、喷嚏及搔鼻评分,与干预前比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);干预后高剂量组与低、中剂量组及阳性对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。组织病理学结果显示,鼻敏宁颗粒各剂量组黏膜炎症浸润明显比模型组轻。结论:鼻敏宁颗粒可改善 AR 大鼠模型的过敏性行为,降低 AR 大鼠模型鼻黏膜的炎性反应。

[**关键词**]　变应性鼻炎;过敏性行为;组织形态;鼻敏宁颗粒;大鼠;实验研究
[**中图分类号**]R285.5　　[**文献标识码**]A　　DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2021.08.058

Effect of Biminning granules on behavior and nasal mucosal histomorphology in rats with allergic rhinitis

PENG Bo, LING Yanjun
(The Affiliated Hospital of Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha 410006, Hunan, China)

[**Abstract**]　Objective: To investigate the effect of Biminning granules on behavior and nasal mucosal histomorphology in rats with allergic rhinitis (AR). Methods: A total of 60 rats were randomly divided into blank control group, model group, Xinqin granules control group (positive control group), and high-, middle-, and low-dose Biminning granules groups (high-, middle-, and low-dose groups, respectively), with 10 rats in each group. After successful modeling, the drugs were given on the day of local challenge for the fifth time; the rats in the high-, middle-, and low-dose groups were give Biminning granules by gavage at doses of 2, 1, and 0.5 g/kg, respectively, those in the positive control group were given Xinqin granules at a dose of 5 g/kg, and those in the blank control group and the model group were given an equal volume of 0.9% sodium chloride injection, for 7 consecutive days. The changes in behavior and nasal mucosal histomorphology were evaluated. Results: The high-, middle-, and low-dose groups and the positive control group had significant reductions in secretion amount, sneeze, and nose-scratching score after administration ($P<0.05$), and there were significant differences in these indices between the high-dose group and the low-dose/middle-dose/positive control groups after administration ($P<0.05$). Histopathological results showed that the high-, middle-, and low-dose groups had a lower degree of inflammatory cell infiltration in mucosa than the model group. Conclusion: Biminning granules can improve allergic behavior and reduce inflammatory response of nasal mucosa in a rat model of AR.

[**Keywords**]　allergic rhinitis; allergic behavior; histomorphology; Biminning granules; rat; experimental study

变应性鼻炎(AR)是耳鼻喉科的常见病与多发病,以突然和反复发作的鼻痒、喷嚏、流清涕、鼻塞为主要症状的一种变态反应疾病,可伴有嗅觉减退或消失,并引起鼻息肉、鼻窦炎等多种并发症。目前本病在变应性疾病中约占 10~30%,

基金项目:湖南省中医药科研计划项目(2010057)
第一作者:彭波,男,副主任医师,研究方向:中西医结合治疗耳鼻喉科疾病

且发病率与发病人数呈逐年增加的趋势[1],严重影响了患者的生活质量。鼻敏宁颗粒是湖南省中医药研究院附属医院五官科的经验方,用于治疗体虚并外感风寒而诱发的变应性鼻炎,常见鼻痒、喷嚏连连、继流清涕、鼻塞不通、嗅觉减退、易患感冒、反复不愈,或有自汗等症状。其临床应用已有十余年,疗效颇佳。为研究本药的疗效机制,笔者建立变应性鼻炎大鼠模型,通过对大鼠行为以及鼻黏膜形态学的观察,探讨其可能的作用机制。

1　实验材料

1.1　*动物*　SPF 级 SD 大鼠 6~8 周龄,60 只,雌雄各半,体质量 180~220 g,由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供,许可证号:SCXK(湘)2016-0002,合格证号:43004700060003。大鼠全价颗粒饲料由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供。将大鼠置于屏障系统实验饲养室,温度为 20℃~26℃,湿度为 50%~70%,光照≥200Lx,12 h 明暗交替,噪音<60dB。实验动物设施使用单位:湖南省中医药研究院,使用许可证:SYXK(湘)2015-0008。

1.2　*药物与试剂*　鼻敏宁颗粒:由羌活、防风、细辛、黄芪、五味子、白芷、辛夷、鹅不食草、苍耳子、太子参、茯苓、白术、炙甘草等组成。2.52 g 生药/g 浸膏,由湖南省中医药研究院附属医院提供,批号:20190426。配制方法:临用前,加纯净水配成所需浓度的悬浊液,高、中、低剂量浓度分别为 0.2、0.1、0.05 g/ml。辛芩颗粒:由细辛、黄芩、苍耳子、白芷、荆芥、防风、石菖蒲、白术、桂枝、黄芪等组成(四川同人泰药业股份有限公司,批准文号:国药准字 Z20073039,批号:180906,规格:20 g/袋),配制方法:临用前,加纯净水配成 0.5 g/ml 悬浊液。卵清白蛋白(OVA,sigma,批号:SLBS6919);氢氧化铝(国药集团化学试剂有限公司,批号:20160627);水合三氯乙醛[阿拉丁试剂(上海)有限公司,批号:K1820081];4% 多聚甲醛(wellbioscience,批号:WB03004A)。

1.3　*主要仪器*　TD21001 型电子天平(金诺天平仪器有限公司);TD24B-WS 型低速离心机(湖南赛特湘仪离心机仪器有限公司)。

2　实验方法

2.1　*动物分组*　将 60 只大鼠随机分成 6 组,即空白对照组,模型组,辛芩颗粒对照组(阳性对照组),鼻敏宁颗粒高、中、低剂量组(以下简称为高、中、低剂量组),每组各 10 只。

2.2　*模型制备*　参照文献[2][3]制备变应性鼻炎大鼠模型。致敏剂:OVA 和氢氧化铝以 1∶30 的比例溶于 0.9%氯化钠注射液,使 OVA 浓度为 0.1%,作为致敏剂。对模型组,阳性对照组,高、中、低剂量组腹腔注射上述溶液 1 ml,每天 1 次,连续 10 d。间隔 5 d 后,以 5%OVA 0.9%氯化钠注射液溶液滴鼻激发,每侧鼻孔滴加 50 μl,隔天 1 次,连续 5 次。空白对照组以等量 0.9%氯化钠注射液代替。所有造模大鼠出现典型的变应性鼻炎症状,且行为积分与空白对照组相比,差异有统计学意义($P<0.05$),说明造模成功。

2.3　*干预方法*　于局部激发第 5 次当日开始灌胃干预,鼻敏宁颗粒高剂量组 2 g/kg,鼻敏宁颗粒中剂量组 1 g/kg,鼻敏宁颗粒低剂量组 0.5 g/kg,阳性对照组 5 g/kg,每次 2 ml,空白对照组与模型组给予同等容积的 0.9%氯化钠注射液灌胃,均为每天 1 次,连续 7 d。

2.4　*观察指标*　1)行为学观察。末次干预后 30 min 内,记录大鼠鼻分泌量、喷嚏及搔鼻次数,采用叠加量化计分法进行评分。鼻痒:无挠鼻计 0 分,轻度挠鼻计 1 分,频繁挠鼻计 2 分,挠鼻不止计 3 分;喷嚏:30 min 内无喷嚏计 0 分,打喷嚏 1~3 个计 1 分,4~10 个计 2 分,>11 个计 3 分;鼻涕:无鼻涕计 0 分,流至前鼻孔计 1 分,超出前鼻孔计 2 分,涕流满面计 3 分[3]。2)组织学观察。末次干预 1 h,采用水合氯醛麻醉采血后立即处死剥离鼻部皮肤后,将连同鼻腔的上颌骨取下,从中切齿间分离双侧鼻腔,小心取出双侧鼻黏膜组织,以 4%甲醛固定,用于 HE 染色。

2.5　*统计学方法*　所有数据采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,使用 t 检验。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3　实验结果

3.1　*各组大鼠鼻分泌量、喷嚏及搔鼻评分比较*　大鼠鼻分泌量、喷嚏及搔鼻评分方面干预后,低、中、高剂量组与阳性对照组均能降低大鼠分泌量、喷嚏及搔鼻评分,与干预前比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);模型组与空白对照组干预后比较,各项指标评分差异均有统计学意义($P<0.05$),说明造模成功。高剂量组干预后各项指标评分与低、中剂量组及阳性对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。(见表 1)

表 1　各组大鼠鼻分泌量、喷嚏及搔鼻评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	只数(只)	剂量(g/kg)	干预前	干预后
空白对照组	10	/	0.90±0.32	0.90±0.32
模型组	10	/	6.20±0.82	5.20±0.51[ad]
低剂量组	10	0.5	6.30±0.68	3.30±0.44[b]
中剂量组	10	1.0	6.40±0.72	3.40±0.50[b]
高剂量组	10	2.0	6.10±0.67	2.10±0.44[bc]
阳性对照组	10	5.0	6.00±0.59	3.00±0.47[b]

注:与本组干预前比较,[a]$P>0.05$,[b]$P<0.05$;与低、中剂量及阳性对照组比较,[c]$P<0.05$;与空白对照组比较,[d]$P<0.05$。

3.2　*各组大鼠干预后鼻黏膜形态比较*　正常大鼠鼻腔及鼻窦黏膜无充血水肿,造模后大鼠的鼻黏膜表现出明显的炎性反应,淋巴细胞及中性粒细胞、浆细胞浸润黏膜表面和黏膜浅层,充血水肿,鼻腔内大量炎症渗出物。干预后高、低、中剂量组及阳性对照组均表现出了改善鼻黏膜炎性反应的作用,呈现出一定的剂量相关性,炎性反应随着剂量的增加而变轻,炎性渗出物也随着剂量的增加而减少。(见图 1)

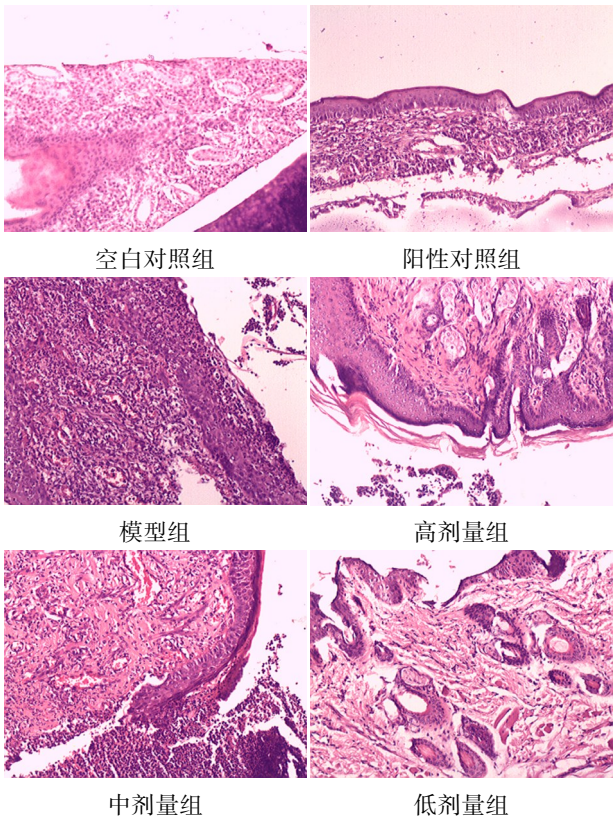

图 1 各组大鼠干预后鼻黏膜形态变化图

4 讨 论

现代医学认为,本病是机体对某些变应原敏感性增高而发生在鼻腔黏膜的一种 IGE 介导,T 细胞依赖,肥大细胞启动并以嗜酸粒细胞(EOS)浸润为特征,以突然和反复发作的鼻痒、喷嚏、流清涕、鼻塞为主要症状的一种变态反应疾病。在变态反应过程中 EOS、肥大细胞会发生脱颗粒现象,在脱颗粒过程释放大量的趋化因子,趋化各种炎性细胞。EOS 趋化因子促使血液中嗜酸性粒细胞向变态反应炎症部位聚集[4]。变应性鼻炎属于中医学“鼻鼽”范畴,病位在鼻,主脏在肺,与脾、肾等相关,多为先天禀赋异常、外感六淫之邪、脏腑内伤所致。《诸病源候论》认为肺脏虚冷是本病发病的主要原因,书中指出:“肺气通于鼻,其脏有冷,冷气入乘于鼻,故使津液不能自收。”笔者认为本病多由于肺气虚,卫表不固,风寒乘虚而入,犯及鼻窍,邪正相搏,肺气不调,津液停聚,鼻窍壅塞,遂致喷嚏、流清涕。鼻敏宁颗粒方中羌活、防风、细辛、白芷祛风散寒逐其邪;辛夷、鹅不食草、苍耳子开窍通鼻利其窍;五味子酸收敛肺止其涕;太子参、黄芪、茯苓、白术、炙甘草健脾益气固其本。诸药合用,共奏温肺祛寒、开窍通鼻、益气固表之功[5]。该方在本院临床使用多年,收到了良好的效果。

药理研究表明黄芪对机体的免疫功能具有双向调节作用,茯苓、白术等药可增强机体免疫功能;黄芪、苍耳子、白芷、辛夷、鹅不食草等含有较多的挥发油,具有抗菌及抗过敏作用。辛夷具有抗组胺、收缩鼻黏膜血管、拮抗过敏递质、阻滞肥大细胞脱颗粒等作用,可有效缓解变应性鼻炎患者的临床症状[6]。

本研究结果显示,鼻敏宁颗粒可明显降低 AR 大鼠的过敏性反应行为积分,减轻鼻黏膜的炎症反应,降低 EOS 浸润,具有较强的抗炎作用。

参考文献

[1] 程雷. 变应性鼻炎诊疗指南的修订要点及意义[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2016,51(1):2-5.
[2] 董培良,殷鑫,张天宇,等. 不同致敏原诱发过敏性鼻炎模型的比较[J]. 中国药师,2014,17(2):196-198.
[3] 张华,赵娟,雍军,等. 实验性变应性鼻炎鼠类模型的建立[J]. 新疆医科大学学报,2006,29(1):56-57.
[4] 续艳,孔德明,楚慧伦,等. 芪防鼻敏颗粒对变应性鼻炎大鼠行为学与组织病理学的影响[J]. 中国药师,2016,19(11):2045-2048.
[5] 凌艳君. 鼻敏宁方治疗常年性变应性鼻炎 103 例临床观察[J]. 湖南中医药导报,2004,10(4):20-30.
[6] 张茜. 香菊胶囊对变应性鼻炎患者 IgE、IL-4、IL-8 及 EOS 的影响[J]. 海南医学院学报,2016,22(5):490-492.

(收稿日期:2021-01-09)

(上接第 177 页)

[3] 宫也. 我国每年人流 1300 万例[N]. 中国妇女报,2013-11-25(B01).
[4] 贝昭妍. 综合护理预防药物流产中并发症的效果[J]. 实用妇科内分泌杂志:电子版,2018,5(20):93-94.
[5] VON HERTZEN H,HONKANEN H,PIAGGIO G,et al. WHO multinational study of three misoprostol regimens after mifepristone for early medicalabortion. I:Efficacy[J]. BJOG an International Journal of Obstetrics & Gynaecdogy,2003,110(9):808-818.
[6] 王晓东,赵军宁,张白嘉,等. 药物致早孕大鼠子宫出血模型的建立[J]. 中国药理学通报,1999(2):90-92.
[7] 施后渊,毛惠,张露莎. 药物流产后阴道流血的中西医治疗进展[J]. 中国继续医学教育,2017,9(2):198-200.
[8] 毛惠,戴晓蓉,王永周,等. 益母缩宫颗粒促进产后子宫复旧 68 例[J]. 陕西中医,2008,29(11):1460-1461.
[9] 何青兰. 益母缩宫颗粒调节药物不全流产大鼠的 E、P、CG 及子宫复旧的实验观察[D]. 泸州:西南医科大学,2019.
[10] 洪丽华,周馥贞,黄荷凤. 基质金属蛋白酶与子宫内膜[J]. 国外医学·妇产科学分册,2001,28(5):265-267.
[11] 高玲,刘延,喇端端. 层粘连蛋白、纤维粘连蛋白在胚胎发育中表达及作用[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,2009,28(4):227-229.
[12] 滕宗荣,杨辰敏,高玲,等. 药流对人绒毛和蜕膜内层粘连蛋白表达的影响[J]. 诊断学理论与实践,2013,12(4):432-435.
[13] INAGAKI J,KONDO A,LOPEZ LR,et al. Pregnancy loss and endometriosis:pathogenic role of antilaminin1 autoantibodies[J]. Ann N Y Acad Sci,2005,10(51):174-184.
[14] DONG JC,DONG H,CAMPANA A,et al. Matrixmet-alloproteinases and their specific tissue inhibitors in menstruation[J]. Reproduction,2002,123(5):621-631.

(收稿日期:2021-01-13)