

## 麻黄附子细辛汤和小青龙汤对过敏性鼻炎豚鼠作用的研究

王维赋, 谭晓梅\*, 梁少瑜, 胡元利, 张明明, 李桃

(南方医科大学中医药学院广东省中药制剂重点实验室, 广州 510515)

**[摘要]** **目的:**比较麻黄附子细辛汤和小青龙汤对过敏性鼻炎(EAR)作用的差异。**方法:**采用卵清蛋白建立过敏性鼻炎豚鼠模型,随机分为4组:模型组、辛芩颗粒对照组( $4.65 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ )、小青龙汤组( $7.44 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ )、麻黄附子细辛汤( $2.33 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),另设正常对照组。3个药物治疗组每天ig给药1次,给药共14d,以治疗前后的行为学体征积分、血液组胺和鼻黏膜切片病理变化为观测指标。**结果:**麻黄附子细辛汤组、小青龙汤组和辛芩颗粒组的治疗后体征积分和血液组胺含量均有降低,与正常组相比具有显著性差异( $P < 0.01$ )。麻黄附子细辛汤组的血液组胺含量( $3.64 \pm 0.83 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )与小青龙汤组( $4.58 \pm 0.51 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )和辛芩颗粒组( $4.36 \pm 0.13 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )都有显著性差异( $P < 0.01$ ),其对鼻黏膜炎症变化的修复略优于小青龙汤和辛芩颗粒。**结论:**麻黄附子细辛汤能改善过敏性鼻炎豚鼠症状,对血液组胺的降低和鼻黏膜的修复优于小青龙汤。

**[关键词]** 过敏性鼻炎;豚鼠模型;小青龙汤;麻黄附子细辛汤

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)07-0176-03

## Efficacy of Mahuang Fuzi Xixin Decoction and Xiaoqinglong Decoction on Allergic Rhinitis in Guinea Pigs

WANG Wei-fu, TAN Xiao-mei\*, LIANG Shao-yu, HU Yuan-li, ZHANG Ming-ming, LI Tao

(Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine of Guangdong Province, School of Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

**[Abstract]** **Objective:** To compare the effective similarities and differences between the Xiaoqinglong decoction and Mahuang Fuzi Xixin decoction on experimental allergic rhinitis (EAR) in guinea pigs. **Method:** EAR was induced in guinea pigs with ovum albumin, and all the animals with EAR are randomly divided into 4 groups, i. e. EAR model group, the Xinqin granules control group treating with Xinqin granules  $4.65 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ , treatment group with the Xiaoqinglong decoction  $7.44 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ , and treatment group with the Mahuang Fuzi Xixin decoction  $2.33 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ , supplemented with a normal group as the control. The experiment lasted 14 days. During the experimental period, attention was paid to observe changes in symptoms, histamine content in blood and morphological features of nasal mucosa under light microscopy. **Result:** The three treatment groups all reduced the accumulative scores of the symptoms and histamine content in blood, and showed highly significant compared with that of the normal group ( $P < 0.01$ ). The treatment group with the Mahuang Fuzi Xixin decoction showed highly significant ( $P < 0.01$ ) in reducing histamine content in blood ( $3.64 \pm 0.83 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ), compared with the Xiaoqinglong decoction group ( $4.58 \pm 0.51 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ) and the Xinqin granules group ( $4.36 \pm 0.13 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ), and also acted better on recovering the nasal mucosa. **Conclusion:** Mahuang Fuzi Xixin decoction is more effective in treating EAR, and it acts better than the Xiaoqinglong decoction on reducing histamine content in blood and

**[收稿日期]** 20101030(007)

**[第一作者]** 王维赋, 硕士研究生, 主要从事中药新制剂的研究工作, E-mail: onewave@fimmu.com

**[通讯作者]** \* 谭晓梅, 研究员, 博士生导师, 主要从事中药新制剂、新剂型的研究工作, Tel: 020-61648265, Fax: 020-61648265, E-mail: txm@fimmu.com

recovering the nasal mucosa.

[Key words] allergic rhinitis; guinea pig model; Xiaoqinglong decoction; Mahuang Fuzi Xixin decoction

过敏性鼻炎是常见的耳鼻咽喉科变应性疾病,发病率很高且有全球性逐年增加的趋势,目前国内外的西药疗法副作用大。中药在该疾病的治疗方面具有作用全面、副作用低的优势,日本作为过敏性鼻炎较为严重的区域,在汉方治疗过敏性鼻炎方面有宝贵的经验,常用小青龙汤和麻黄附子细辛汤<sup>[1]</sup>,并有较深入的机制方面的基础研究,证明小青龙汤对组胺、5-羟色胺和乙酰胆碱(Ach)均有抑制作用<sup>[2]</sup>,麻黄附子细辛汤对介导组胺 H<sub>1</sub> 受体 Ca<sup>2+</sup> 迁移的细胞信息传递系统、前列腺素 E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)的产生有抑制作用<sup>[3]</sup>。我国也有相关临床应用研究<sup>[4-5]</sup>。本实验针对这两个经方对过敏性鼻炎作用,通过经典的过敏性鼻炎豚鼠模型,比较各自作用的差异。

## 1 材料

**1.1 动物** 豚鼠 40 只,清洁级,雌雄各半,体重 350~400 g,由南方医科大学实验动物中心提供,合格证号 SCXK(粤)2006-0015。分笼喂养,每笼 4 只,自由进食饮水。

**1.2 药物** 麻黄附子细辛汤:由麻黄 6 g,附子 9 g,细辛 3 g 组成,传统方法煎煮得煎剂,浓度为 0.60 g·mL<sup>-1</sup>。小青龙汤:由麻黄 9 g,桂枝 6 g,白芍 9 g,细辛 3 g,五味子 3 g,干姜 3 g,半夏 9 g,甘草 6 g 组成,传统方法煎煮得煎剂,浓度为 1.92 g·mL<sup>-1</sup>。辛芩颗粒(上海童涵春制药有限公司,批号 090812),以蒸馏水配制成 0.67 g·mL<sup>-1</sup>。

以上所用中药饮片鉴定人为刘传明,南方医科大学中医药学院副教授。

**1.3 试剂** 氢氧化铝,卵清蛋白(美国 Sigma 公司);邻苯二甲醛(上海化学试剂采购供应五联化工厂);组胺二磷酸盐(Amresco 公司)。

**1.4 仪器** Shimazu RF-5301 荧光分光光度计,OLYMPUS BX51 显微镜,Nikon Eclipse80i 照相机。

## 2 方法

### 2.1 造模方法<sup>[6]</sup>

**2.1.1 基础致敏** 以抗原卵清蛋白(OVA)0.3 mg 和佐剂 Al(OH)<sub>3</sub> 30 mg 加生理盐水 1 mL ip 豚鼠,隔天 1 次,共 7 次。

**2.1.2 鼻腔激发** 完成基础致敏后以 2% OVA 滴鼻,每侧 50 μL,每日 1 次,共 7 次。

**2.1.3 造模效果评定标准<sup>[7]</sup>** 以记分方式评定,激发后观察 30 min,记录喷嚏数、鼻痒程度和鼻分泌物量,计分标准如表 1。

表 1 过敏性鼻炎症状计分标准

症状计分/分	喷嚏数/个	鼻痒程度	鼻涕
1	1~3	轻度抓鼻	流至鼻孔
2	4~10	频繁抓鼻	超过鼻孔
3	10 以上	抓鼻不止	流涕满面

总积分达到 5 分即造模成功,之后继续隔天滴鼻维持直至治疗实验结束。

## 2.2 给药方法和观测指标

**2.2.1 给药方法** 将造模成功的豚鼠随机分为 4 组:模型组、辛芩颗粒对照组、小青龙汤组、麻附细辛汤组。每组 8 只,各药物组设计以成人剂量换算为豚鼠剂量后乘以 2 倍<sup>[8]</sup>,每天 ig 给药 1 次,共给药 2 周,隔天滴鼻激发并做行为学观察、记录。另设正常组( $n=8$ )。模型组和正常组每天以生理盐水 ig、隔天以生理盐水滴鼻。

**2.2.2 行为学观察** 隔天滴鼻激发,按表 1 的标准进行计分。

**2.2.3 血液组胺测定** 给药结束后,25% 乌拉坦麻醉<sup>[8]</sup>,腹主动脉取血 5 mL 至抗凝管,-20℃ 保存备用。提取组胺,用荧光分光光度法测定组胺含量<sup>[9]</sup>,计算公式:血中组胺含量(mg·L<sup>-1</sup>)=[(样品值-样品空白值)/(标准值-标准空白值)]×标准品组胺浓度(标准品组胺浓度 50.2 mg·L)。

**2.2.4 鼻黏膜病理切片观察** 末次激发、麻醉、完成上一步骤取血后,处死,取上颌,固定备用,取鼻黏膜中段制作病理切片,HE 染色,400 倍光镜下观察、拍照。

**2.3 统计学方法** 实验数据经 SPSS13.0 处理,进行 One-Way 方差分析,以  $\bar{x} \pm s$  表示。组间比较用  $t$  检验。 $P < 0.05$  有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 行为学观察** 如表 2 显示,造模后,造模各组豚鼠体征计数积分达标,相互之间无显著性差异。给药治疗后,3 个药物组的体征积分均有降低,与正常组相比具有显著性差异( $P < 0.01$ ),与模型组比有显著性差异( $P < 0.01$ )。3 个药物组之间没有差异。

表 2 过敏性鼻炎豚鼠治疗前后体征计数积分 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	给药前积分	给药后积分
正常对照	-	2.25 ± 0.71	2.13 ± 0.64 <sup>2)</sup>
模型	-	5.38 ± 0.52	5.00 ± 0.76
麻黄附子细辛汤	2.33	5.63 ± 0.74	3.50 ± 0.93 <sup>2)</sup>
小青龙汤	7.44	5.50 ± 0.54	4.00 ± 0.54 <sup>2)</sup>
辛芩颗粒	4.65	5.75 ± 0.71	3.75 ± 0.46 <sup>2)</sup>

注:与模型组比<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ;与麻黄附子细辛汤组比<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>4)</sup>  $P < 0.01$ (表 3 同)。

**3.2 血液组胺含量测定** 如表 3, 治疗后各组血液组胺含量仍与正常组有显著性差异 ( $P < 0.01$ ), 与模型组亦有显著性差异 ( $P < 0.01$ )。其中麻黄附子细辛汤组效果较明显, 与小青龙汤组、辛芩颗粒组都有显著性差异 ( $P < 0.01$ )。

表 3 过敏性鼻炎豚鼠治疗后血液组胺含量 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	血液组胺/mg·L <sup>-1</sup>
正常对照	-	1.91 ± 0.34
模型	-	5.55 ± 0.50
麻黄附子细辛汤	2.33	3.64 ± 0.83 <sup>2)</sup>
小青龙汤	7.44	4.58 ± 0.51 <sup>2,4)</sup>
辛芩颗粒	4.65	4.36 ± 0.13 <sup>2,4)</sup>

**3.3 鼻黏膜病理切片观察** 正常组无炎症反应(图 1A)。模型组可见鼻黏膜上皮脱落, 大量淋巴细胞和中性粒细胞聚集, 部分可见腺管、血管扩张(图 1B)。麻黄附子细辛汤组炎症细胞消失, 上皮恢复较好, 基本正常(图 1C)。小青龙汤组炎症细胞减少, 但上皮恢复较差, 血管仍有轻度扩张(图 1D)。辛芩组基本恢复正常, 局部上皮有破损, 偶见血管扩张(图 1E)。各治疗组中以麻黄附子细辛汤组对鼻黏膜的修复效果最优, 小青龙汤组效果较差。

#### 4 讨论

过敏性鼻炎临床主要表现为三大症状: 喷嚏、流涕、鼻塞, 药物治疗多以改善症状为主, 根治比较困难, 多着眼于改善过敏体质。行为学观察显示, 麻黄附子细辛汤能通过减少喷嚏和流涕达到减轻症状的作用; 病理切片证明鼻黏膜的炎症减轻, 减少了炎症因子, 同时有利于减轻鼻塞。组胺是在速发反应期和迟发反应期分别由肥大细胞、嗜碱性粒细胞脱颗粒产生的一种重要介质, 能使局部组织发生炎症反应, 引起微血管扩张、组织水肿、外分泌活动亢进、嗜酸性粒细胞被趋化并通过黏膜上皮游出进入鼻分泌物中, 从而引起过敏性鼻炎的大部分症状<sup>[10]</sup>, 可作为药物疗效的参考指标之一。麻黄附子细辛汤在多

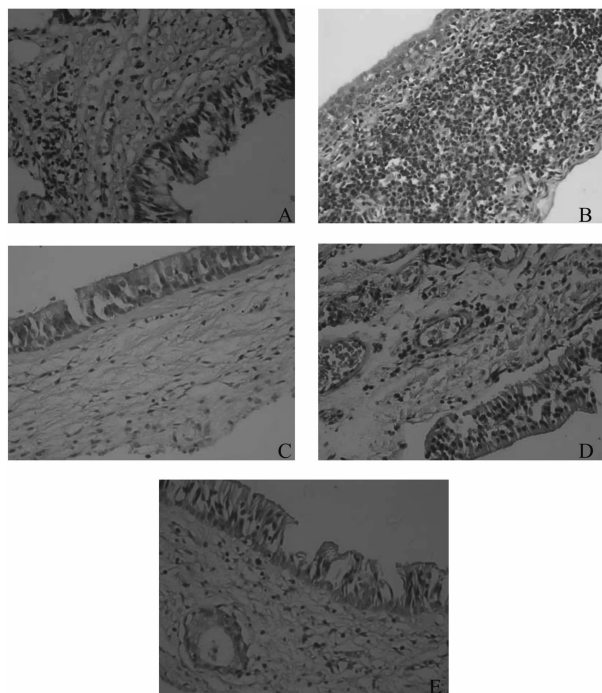


图 1 豚鼠鼻黏膜病理切片 (HE, ×400)

A. 正常组; B. 模型组; C. 麻黄附子细辛汤组 (2.33 g·kg<sup>-1</sup>);  
D. 小青龙汤组 (7.44 g·kg<sup>-1</sup>); E. 辛芩颗粒组 (4.65 g·kg<sup>-1</sup>)

方面改善过敏性鼻炎症状, 且组方精当, 在降低血液组胺含量和鼻黏膜修复方面略优于小青龙汤。

#### [参考文献]

- [1] 程雷, 朱广家, 三边式幸, 等. 中药治疗变应性鼻炎在日本的临床应用[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 1996, 4(1): 24.
- [2] 唐有为. 日本汉方治疗变应性鼻炎的研究进展[J]. 国外医学·中医中药分册, 2000, 22(3): 140.
- [3] 大泉康. 麻黄附子细辛汤作用机制的研究[J]. 国外医学·中医中药分册, 2003, 25(4): 233.
- [4] 阮岩, 李笋, 封蕾蕾, 等. 小青龙汤和麻黄汤抗组胺作用[J]. 中药新药与临床药理, 2006, 17(2): 144.
- [5] 魏梅, 宋煜勋, 梁仁. 麻黄附子细辛汤对 Th1、Th2 型细胞因子和淋巴细胞凋亡的影响[J]. 广东药学院学报, 2005, 21(6): 727.
- [6] 冯纬纭, 谢芳. 变应性鼻炎动物模型造模综述[J]. 广西中医学院学报, 2009, 12(2): 77.
- [7] 赵秀杰, 董震, 杨占泉. 鼻超敏反应实验模型建立[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 1993, 28: 17.
- [8] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 1168, 1180.
- [9] 向军俭, 陈华粹. 组胺的荧光测定法的研究[J]. 中国医学科学院学报, 1981, 3(3): 183.
- [10] 董震, 王荣光. 鼻科学基础与临床[M]. 北京: 人民军医出版社, 2006: 320.

[责任编辑 聂淑琴]