

# 鼻炎喷剂对鼻黏膜毛细血管通透性的作用研究

袁颖, 潘颖宜, 郭忻\*

(上海中医药大学中药教研室, 上海 201203)

**[摘要]** 目的: 观察中药鼻炎喷剂对变应性鼻炎大鼠鼻黏膜毛细血管通透性的影响。方法: 用卵清蛋白生理盐水喷雾建立大鼠变应性鼻炎模型, 中药鼻炎喷剂鼻腔给药治疗, 采用鼻腔在体灌流方法观察药物对模型大鼠鼻黏膜毛细血管通透性的影响。结果: 模型组经卵清蛋白激发后鼻黏膜毛细血管通透性增加, 鼻炎喷剂各剂量组均能抑制毛细血管通透性增加( $P < 0.01$ )。结论: 鼻炎喷剂可能通过降低鼻黏膜毛细血管通透性, 抑制鼻塞、流涕等变应性鼻炎的症状。

**[关键词]** 中药鼻炎喷剂; 变应性鼻炎; 毛细血管通透性

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2007)07-0049-02

变应性鼻炎(Allergic rhinitis, AR)是指接触过敏原后, 由IgE介导产生鼻黏膜炎症, 从而表现出鼻痒、喷嚏、鼻塞、鼻分泌物增多等鼻部症状的一种疾患。鼻黏膜毛细血管通透性增加是AR重要的病理改变, 直接导致了鼻塞、鼻分泌物增多等症状。中药鼻炎喷剂以活血通窍中药为主组方, 为鼻腔给药剂型, 临床应用具有明显改善鼻塞、流涕等症状的作用。本实验采用鼻腔在体灌流法观察鼻炎喷剂对卵清蛋白所致变应性鼻炎大鼠鼻黏膜毛细血管通透性的影响。

## 1 材料

**1.1 实验动物** Wistar 雄性大鼠 60 只, 体重 140~160 g, 由上海中医药大学实验动物中心提供, 清洁级。

**1.2 药物试剂及设备** 卵清蛋白(OVA), Sigma 公司, BP0123 批号: 0502; 中药鼻炎喷剂, 由当归、鹅不食草等经水煎醇沉浓缩, 1.88 g(生药)/mL, 人日用剂量为  $0.023 \text{ g/kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 上海中药二厂制剂, 批号: 041025; 立复汀鼻喷雾剂, 500  $\mu\text{g/mL}$ , 比利时杨森制药公司, 批号: 20040315。伊文思蓝, Fluka 进口分装, 批号: 821102; 微量注射泵, WZS-50F2, 浙江大学医学仪器厂; 超级恒温器, 501 型, 上海市实验仪器厂; 紫外可见分光光度计, 棱光 UV754N, 上海精密科学仪器有限公司。

## 2 方法

**2.1 实验分组及造模方法** 60 只大鼠随机分为 6 组, 鼻炎喷剂低剂量组、中剂量组、高剂量组, 西药对照组, 模型组和空白对照组各 10 只。动物模型参照文献方法加以改进<sup>[1-3]</sup>。除空白对照组外造模大鼠放入密闭玻璃干燥器内, 通过雾化吸入 20 mg/mL 卵清蛋白生理盐水溶液致敏, 每 d 喷雾 1 次, 每次 10 min, 连续 10 d。通过行为学评分判断模型成功与否。模型判定成功后隔日继续吸入相同浓度的卵清蛋白生理盐水溶液, 以加强致敏, 直至用药结束。空白对照组用生理盐水雾化吸入。行为学评分标准: 以鼻部症状和体征为主要观察内容, 自致敏始, 依据鼻痒、喷嚏、流涕等出现的时间长短、轻重程度、次数多少为评分标准。鼻痒程度: 轻擦鼻几次, 记 1 分; 重度: 抓挠鼻、面不止, 到处磨擦记 2 分。喷嚏: (1~3) 个为 1 分, (4~10) 个为 2 分, 11 个以上为 3 分。流涕: 流至鼻前孔为 1 分, 超过鼻前孔为 2 分, 流涕满面为 3 分。各症状记分迭加, 总分数达到 5 分者为模型成功。其症状观察时间为每次致敏动物后 30 min。

**2.2 给药方法** 鼻炎喷剂高、中、低剂量分别为 0.56, 0.28, 0.14  $\text{g/kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  (浓度分别为 1.88 g/mL、0.94 g/mL、0.47 g/mL)。于造模第 11 d 起, 各组均每日滴鼻药 3 次, 每次每侧鼻孔 10  $\mu\text{L}$  滴鼻。西药对照组用立复汀鼻喷雾剂 0.3  $\text{g/kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。每次每侧鼻孔 10  $\mu\text{L}$  滴鼻。模型组及空白对照组用等容积的 0.9% 生理盐水滴鼻。连续用药 15 d。

**2.3 鼻腔在体灌流方法及鼻黏膜血管通透性检测**

**[收稿日期]** 2006-11-30

**[通讯作者]** \* 郭忻, Tel: (021) 51322195; E-mail: guoxin0112@yahoo.com.cn

参照文献方法加以改进<sup>[4]</sup>。

于末次给药后 1 h, 用 25% 乌拉坦 4 mL/kg 腹腔注射麻醉动物。切开气管, 气管插管, 以维持自主呼吸。另用连接微量注射泵的 PE-20 聚乙烯管从气管插至鼻腔后部, 灌流生理盐水, 灌流速率 0.25 mL/min (37 °C), 灌流 10 min, 从鼻孔的流出处收集灌流液。随之, 将 1% 伊文思蓝 (0.5 mL/100 g) 从尾静脉注入, 注射 3 min 后, 启动微量注射泵, 收集灌流 10 min 的流出液。然后, 将 0.3% 卵蛋白灌流鼻腔 10 min, 收集灌流液。将 3 次收集的灌流液分别以 1200 ×g 离心 10 min, 取上清液, 用紫外分光光度计, 在 620 nm 处测定伊文思蓝的浓度。各组动物未注射伊文思蓝前灌流液吸收度 OD 值为 X<sub>1</sub>, 注射伊文思蓝后灌流液吸收度 OD 值为 X<sub>2</sub>, 卵清蛋白激发后灌流液吸收度 OD 值为 X<sub>3</sub>。激发前吸收度 OD 差值为 X<sub>2</sub> - X<sub>1</sub>, 激发后吸收度 OD 差值为 X<sub>3</sub> - X<sub>1</sub>。

2.4 统计方法 组间比较采用单因素方差分析, 采用 SPSS 11.5 for Windows 统计分析软件。

### 3 结果

结果可见: OVA 灌流激发前, 各组 OD 值之间差异无统计学意义。OVA 灌流激发后, 模型组与鼻炎喷剂各剂量组、西药组、空白对照组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。

表 1 滴鼻给药后各组动物鼻黏膜毛细血管通透性变化 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 (g/kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> )	激发前 OD 差值	激发后 OD 差值
空白对照组	—	0.011 ± 0.006	0.038 ± 0.014 <sup>1)</sup>
模型组	—	0.024 ± 0.023	0.125 ± 0.026
鼻炎喷剂组	0.14	0.016 ± 0.009	0.073 ± 0.022 <sup>1)</sup>
鼻炎喷剂组	0.28	0.017 ± 0.016	0.058 ± 0.014 <sup>1)</sup>
鼻炎喷剂组	0.56	0.013 ± 0.018	0.051 ± 0.020 <sup>1)</sup>
立复汀组	0.30	0.017 ± 0.015	0.057 ± 0.022 <sup>1)</sup>

注: 方差分析, 与模型组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$

### 4 讨论

变应性鼻炎属于 I 型变态反应, 当机体再次接触相同的致敏原时, 致敏原与肥大细胞或嗜碱细胞表面的 IgE 桥联, 触发其释放组胺、前列腺素、缓激肽、白三烯等炎症介质, 作用于鼻黏膜的神经、腺体

及毛细血管, 引起喷嚏、鼻痒和流涕等症状。在速发相反应后 (4~6) h 往往出现以鼻塞为主的症状。这是由于速发相反应释放的炎症介质诱导血管内皮细胞表达黏附分子, 促使嗜酸粒细胞、嗜碱细胞等黏附于血管壁, 在白细胞介素等细胞因子的趋化作用下, 穿过内皮细胞间隙浸润至鼻黏膜, 释放炎症介质, 引起毛细血管扩张和通透性增加, 腺体分泌增加, 产生鼻塞症状。从本实验结果看, 在卵清蛋白激发前, 各组鼻黏膜毛细血管通透性无明显改变, 卵清蛋白激发后, 模型组鼻黏膜毛细血管通透性明显增加。

鼻炎喷剂针对变应性鼻炎经久难愈的特点, 从祛瘀入手, 宣通鼻窍、温润养血, 以当归、鹅不食草等药配伍组方。当归具有活血补血作用, 扶正祛邪。鹅不食草功能祛风、散寒、通窍, 历来多是治疗过敏性鼻炎的常用药。本方为鼻腔给药剂型, 药物通过鼻腔黏膜直接吸收, 能迅速缓解症状。从实验结果看, 各给药组均能改善因变应性反应而导致的鼻黏膜毛细血管通透性增加, 而鼻炎喷剂中剂量组、高剂量组和西药组的功效相当。可能是其治疗变应性鼻炎主要机制之一。而其改善鼻黏膜血管通透性的机制可能是通过抑制组胺等炎症介质释放、调节神经肽、调节细胞因子分泌等途径, 还有待进一步实验证明。

### [参考文献]

[1] Nobuhisa T, Hironori S, Hideo Y, *et al.* The Effect of Anti-VLA-4 Monoclonal Antibody on Eosinophil Accumulation and Leukotriene Production in Nasal Mucosa [J]. *Acta Otolaryngol*, 1996, 116(6): 883-887.

[2] Terashi Y, Yukawa T, Fukuda T, *et al.* Late phase response in the guinea pig airway caliber following inhaled antigen exposure [J]. *Jpn J Allergol*, 1988, 37(10): 980-981.

[3] Yukawa T, Terashi Y, Fukuda T, *et al.* Histologic studies on guinea pig bronchi following inhaled antigen exposure [J]. *Jpn J Allergol*, 1987, 36(5): 227-237.

[4] Yamasaki M, Matsumoto T, Fukuda S, *et al.* Involvement of Thromboxane A2 and Histamine in Experimental Allergic Rhinitis of Guinea Pigs [J]. *J. Pharmacol*, 1997, 280(3): 1471-1479.