散风通窍滴丸对屋尘螨诱导的小鼠过敏性哮喘的缓解作用

左童文[1]， 顾晓群[1]， 孙淑娴[1]， 李 琳[1]， 宋亚军[1]， 黄福满[1]， 赵 倩[2]， 周 康[2]，
郑 劼[1,3*]， 洪 敏[1*]
(1. 南京中医药大学药学院，江苏省中药药效与安全性评价重点实验室，江苏 南京 210023；2. 扬子江药业集团，江苏 泰州 225321；3. 南京中医药大学医学院，江苏 南京 210023)

摘要：目的 研究散风通窍滴丸对屋尘螨（HDM）诱导的小鼠过敏性哮喘的缓解作用。**方法** 急性过敏性哮喘模型：BALB/c 小鼠随机分为空白组、模型组、地塞米松组（0.67 mg/kg）和散风通窍滴丸低、中、高剂量组（15、30、60 mg/kg），除空白组外，其余各组小鼠腹腔注射 0.1 mL HDM 溶液（0.5 mg/mL），每隔 1 周 1 次，共致敏 3 次，第 3 周开始连续 3 d 滴鼻 10 μL HDM 溶液（2.5 mg/mL）激发。末次激发后，连续给药 7 d。检测小鼠气道反应性 Penh 值，HE 染色观察肺组织病理变化，计数血液嗜酸性粒细胞（EOS），ELISA 法检测肺组织中 Th2 型细胞因子及血清中 IgE 水平，流式细胞术检测外周血单个核细胞（PBMC）和肺组织中 Th2 细胞数量。慢性过敏性哮喘模型：BALB/c 小鼠分组同上，10 μL HDM 溶液（2.5 mg/mL）连续滴鼻 5 周，每周 5 次，末次滴鼻后连续给药 14 d。末次给药后，HE 染色观察小鼠肺组织的病理变化，ELISA 法检测肺泡灌洗液（BALF）及肺组织中 Th2 型细胞因子及血清中 IgE 水平。**结果** 在急性过敏性哮喘模型中，与空白组比较，模型组小鼠 Penh 值、血清 EOS 计数及 IgE 水平、肺组织 IL-4 和 IL-5 水平升高（$P<0.01$）；肺组织炎症细胞浸润明显，气道壁增厚；肺组织中 Th2 细胞数量增加（$P<0.01$）。与模型组比较，散风通窍滴丸各剂量组小鼠 Penh 值、血清 EOS 计数及 IgE 水平、肺组织 IL-5 水平降低（$P<0.05$，$P<0.01$）；肺组织炎性浸润减轻，气道壁增厚改善；肺组织中 Th2 细胞数量减少。在慢性过敏性哮喘模型中，与空白组比较，模型组小鼠肺组织炎性浸润明显，气道壁增厚明显；血清 EOS 计数及 IgE 水平、肺组织 IL-4 和 IL-13、BALF 中 IL-14 水平升高（$P<0.05$，$P<0.01$）。与模型组比较，散风通窍滴丸中、高剂量组小鼠肺组织炎性浸润减轻；血清 EOS 计数及 IgE 水平、肺组织 IL-13 和 BALF 中 IL-14 水平降低（$P<0.05$，$P<0.01$）。**结论** 散风通窍滴丸能减少外周血和肺组织中 Th2 细胞数量，抑制 2 型炎症，从而发挥对过敏性哮喘的缓解作用。

关键词：散风通窍滴丸；过敏性哮喘；屋尘螨；Th2 细胞；2 型炎症
中图分类号：R285.5 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-1528(2025)08-2542-08
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2025.08.009

Protective effect of Sanfeng Tongqiao Dropping Pills against house dust mite-induced allergic asthma in mice

ZUO Tong-wen[1], GU Xiao-qun[1], SUN Shu-xian[1], LI Lin[1], SONG Ya-jun[1], HUANG Fu-man[1], ZHAO Qian[2], ZHOU Kang[2], ZHENG Jie[1,3*], HONG Min[1*]
(*1. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Key Laboratory of Efficacy and Safety Evaluation of Traditional Chinese Medicines, Nanjing 210023, China; 2. Yangzijiang Pharmaceutical Group, Taizhou 225321, China; 3. School of Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China*)

ABSTRACT: AIM To investigate the protective effect of Sanfeng Tongqiao Dropping Pills against house dust mite (HDM) -induced allergic asthma in mice. **METHODS** Compared to the intact BALB/c mice in the blank

收稿日期：2024-09-19
基金项目：国家自然科学基金（82074087，82374111）；南京中医药大学中药学一流学科“引领计划”科学研究专项（ZYXYL2024-009）；江苏省研究生科研与实践创新计划项目（SJCX24_0875）；江苏省中药药效与安全性评价重点实验室和扬子江药业集团联合资助项目（JKLPSE202002）
作者简介：左童文（1999—），男，硕士生，从事免疫药理学的研究。E-mail：374391455@qq.com
*通信作者：洪 敏（1972—），女，博士，教授，从事免疫药理学的研究。E-mail：minhong@njucm.edu.cn
郑 劼（1984—），女，博士，副教授，从事免疫药理学的研究。E-mail：Jessiezheng@njucm.edu.cn

control group, the BALB/c mice randomly assigned into the model group, the dexamethasone group (0.67 mg/kg), and the low-dose, medium-dose, and high-dose Sanfeng Tongqiao Dropping Pills groups (15, 30 and 60 mg/kg), were induced into acute allergic asthma models *via* weekly intraperitoneal sensitization with 0.1 mL HDM solution (0.5 mg/mL) for three weeks followed by three consecutive daily intranasal challenges with 10 μL HDM solution (2.5 mg/mL) starting in the third week. The drug administered continuously 7 days after the last excitation. The mice had their airway reactive Penh value detected, their pulmonary pathological changes observed by HE staining, their blood eosinophils (EOS) counted, their Th2 cytokines in lung tissue and serum IgE levels detected by ELISA, and their number of peripheral blood mononuclear cells (PBMC) and pulmonary Th2 cells detected by flow cytometry. Chronic allergic asthma was induced in grouped BALB/c mice through repeated intranasal challenges with 10 μL HDM solution (2.5 mg/mL) administered five times weekly for five consecutive weeks. Drug treatment continued for 14 days following the final challenge. After the final treatment, the mice had their pulmonary pathological changes observed by HE staining, and their levels of Th2 cytokines in BALF and lung tissue and serum IgE detected by ELISA. **RESULTS** Compared to the blank control group, the acute allergic asthma model group exhibited increases in Penh value, EOS count and IgE level in serum, IL-4 and IL-5 levels in lung tissue ($P<0.01$); obvious pulmonary inflammatory cells infiltration, and thickened airway wall; and increase in pulmonary number of Th2 cells ($P<0.01$). Compared to the model group, the groups intervened with Sanfeng Tongqiao Dropping Pills demonstrated decreased Penh value, serum EOS count, IgE level and IL-5 level in lung tissue ($P<0.05$, $P<0.01$); reduced pulmonary inflammatory infiltration and alleviated airway wall thickening; and decreased number of pulmonary Th2 cells. Compared to the blank group, the chronic allergic asthma model group showed obvious pulmonary inflammatory infiltration and airway wall thickening; and increased EOS count and IgE level in serum, IL-4 and IL-13 in lung tissue and IL-14 in BALF ($P<0.05$, $P<0.01$). Compared to the model group, the groups intervened with either medium-dose or high-dose Sanfeng Tongqiao Dropping Pills demonstrated reduced pulmonary inflammatory infiltration; and decreased serum EOS count, IgE level, IL-13 in lung tissue and IL-14 in BALF ($P<0.05$, $P<0.01$). **CONCLUSION** Sanfeng Tongqiao Dropping Pills reduce Th2 cells in peripheral blood and lung tissue, suppress type 2 inflammation, and thereby alleviate allergic asthma.

KEY WORDS: Sanfeng Tongqiao Dropping Pills; allergic asthma; house dust mite; Th2 cells; type 2 inflammation

哮喘是当今社会最常见的慢性炎症性疾病之一，影响着全世界约 4.4% 的人口[1-2]。过敏性哮喘是最常见的哮喘表型[3-4]，其最大特点之一是当机体再次受到过敏原刺激时，哮喘就会复发并进入持续的慢性阶段。目前学界认为，过敏性哮喘是由 T、B 淋巴细胞介导的一种适应性免疫反应，2 型辅助性 T 细胞（T helper 2 cell，Th2）分泌细胞因子 IL-4、IL-5 和 IL-13 以及 B 细胞合成大量 IgE 等是 2 型炎症反应的重要表现[5-6]。

散风通窍滴丸是一种用于治疗急性鼻炎的中药制剂，由黄芩、荆芥、羌活和细辛组成，具有清热祛风、散寒通窍之功效。课题组前期研究发现，散风通窍滴丸能够下调 2 型固有淋巴细胞（type 2 innate lymphoid cell，ILC2）数量，有效缓解小鼠过敏性鼻炎模型的症状[7]；散风通窍滴丸及其活性成分具有修复过敏性鼻炎小鼠鼻黏膜上皮屏障功能并抑制 2 型炎症反应[8]。临床研究发现，散风通窍滴丸治疗儿童过敏性鼻炎和过敏性鼻炎肺经伏热证患者的效果较好[9-10]。中医认为，肺主鼻，鼻为肺之窍，又为肺之官。基于“异病同治”的理论，本研究旨在从调节 2 型炎症反应角度探究散风通窍滴丸对屋尘螨（house dust mite，HDM）诱导的过敏性哮喘小鼠的干预效应及潜在机制，以期为拓展散风通窍滴丸临床适应症以及丰富过敏性哮喘患者用药选择提供依据。

1 材料

1.1 *实验动物* SPF 级 BALB/c 小鼠，雄性，6～8 周龄，体质量 18～22 g，购自上海斯莱克实验动物有限责任公司［实验动物生产许可证号 SCXK（沪）2022-0004］，饲养于南京中医药大学 SPF 级实验动物中心［实验动物使用许可证号 SYXK（苏）2018-0049］，屏障内温度 22～25 ℃，相对湿

度 50%～60%，保持明暗各 12 h 自动交替，饮食饮水自由。所有实验操作均严格遵守《实验动物管理与使用指南》且经过南京中医药大学实验动物伦理审查委员会批准（伦理审查号 202307A072）。

1.2 药物 散风通窍滴丸（国药准字 Z20194026，批号 20030211），购自扬子江药业集团有限公司，精密称取散风通窍滴丸 2.4 g，在研钵中研磨成粉末，加入 200 μL Tween-80 得到均匀分布的混悬液，定容至 40 mL，梯度稀释 2、4 倍，制成相应质量浓度的药液。醋酸地塞米松片（国药准字 H31020793，批号 501200910），购自天津市津津药业有限公司，称取药片，在研钵中研磨成粉末，用生理盐水配制成相应质量浓度的药液。

1.3 试剂 HDM（美国 Greer 公司，批号 406946）；乙酰甲胆碱（美国 Sigma 公司，批号 1396364）；嗜酸性粒细胞计数液（南京建成生物工程研究所有限公司，批号 20200718）；BCA 蛋白浓度测定试剂盒（上海碧云天生物技术股份有限公司，批号 030321210719）；小鼠 IL-4、IL-5、IL-13、IgE 未包被的 ELISA 试剂盒（美国 Invitrogen 公司，批号 218171-001、258911-002、270256-009、292974-007）；流式抗体 CD4-eFluor 450、GATA3-eFluor 660（美国 eBioscience 公司，批号 2514280、2430297）。

1.4 仪器 EMKA-WBP 肺功能检测系统（法国 EMKA 公司，型号 gyd-003）；电子天平（德国 Sartorius 公司，型号 BSA2245-CW）；电子体重秤（上海英衡电子秤有限公司，型号 YHW-L01）；台式微量冷冻离心机、流式细胞仪（美国 Beckman 公司，型号 GS-15R、CytoFlex）；生物显微镜（日本 Nikon 公司，型号 YS100）；石蜡包埋仪、半自动轮转式切片机（德国 Leica 公司，型号 EG1150H、RM2245）；酶标仪（美国 BioTek 公司，型号 SyneRgy 2）。

2 方法

2.1 小鼠急性过敏性哮喘模型构建 参考文献[11-13]报道构建急性过敏性哮喘模型。54 只 BALB/c 小鼠按体质量随机分为空白组、模型组、地塞米松组（0.67 mg/kg）和散风通窍滴丸低、中、高剂量组（15、30、60 mg/kg），每组 9 只。除空白组外，其余各组小鼠于每周的第 1 天腹腔注射 0.1 mL HDM 溶液（0.5 mg/mL）进行致敏，共注射 3 次（共 3 周），于第 3 周前 3 d 连续滴鼻 10 μL HDM 溶液（2.5 mg/mL）进行激发，空白组则给予 PBS 溶液。于造模第 17 天起，各给药组灌胃给予相应剂量药物，空白组和模型组灌胃给予生理盐水，灌胃体积 0.1 mL/10 g，连续 7 d。给药结束 24 h 后，每组取 3 只小鼠检测其气道阻力；其余小鼠取血，处死后取肺泡灌洗液（BALF）及肺组织。

2.2 小鼠慢性过敏性哮喘模型构建 参考文献[14]报道构建慢性过敏性哮喘模型。按照“2.1”项下方法分组，除空白组外，其余各组小鼠使用 10 μL HDM（2.5 mg/mL）滴鼻，每周 5 次，连续 5 周。于造模结束 24 h 后开始给药，按照“2.1”项下方法给药。给药结束 24 h 后所有小鼠脱颈椎处死，取材。

2.3 气道高反应性 Penh 值测定 每组随机选取 3 只小鼠进行增强呼气间歇（Penh）检测。将小鼠置于标准圆柱锚定箱中任其自由呼吸，同时箱体连接抽滤泵。向箱体中依次雾化 500 μL PBS 和 6.25、6.25、12.5、25.0 mg/mL 的乙酰甲基胆碱溶液 1 min，累计最高质量浓度为 50.0 mg/mL。雾化单次结束后记录 5 min 内小鼠在 0、6.25、12.5、25.0、50.0 mg/mL 累积质量浓度刺激下 Penh 值。Penh 值是一个用于评估动物气道缩窄的指数，主要用来反映气道高反应的程度。公式为 Penh =（呼气峰流速/吸气峰流速）×呼气间歇，其值越高，则代表气道反应性越高。所有数值在删去离群值后取平均数进行统计分析。

2.4 小鼠肺组织病理学检测 小鼠脱颈椎处死后取未灌洗过的左上叶肺组织，使用 10% 福尔马林溶液固定 48 h，各梯度乙醇、二甲苯脱水，石蜡包埋，制备 8 μm 切片，切片脱蜡复水、苏木精-伊红（HE）染色，中性树胶封片，于显微镜下选取同一层级支气管平行收集的图像，观察气管结构变化。

2.5 嗜酸性粒细胞（EOS）计数和血清 IgE 水平测定 小鼠末次 HDM 滴鼻激发 24 h 后，戊巴比妥钠麻醉后破坏眼眶静脉丛取血，取未凝固的 20 μL 全血与 380 μL 嗜酸性粒细胞稀释液用枪头反复吹打，使其充分混匀，于光学显微镜下观察计数。此外，将全血室温静置 1 h 后，在 4 ℃下 3 500 r/min 离心 15 min，吸取上清即血清，用三蒸水稀释 50 倍，按小鼠 IgE ELISA 试剂盒操作步骤进行测定。

2.6 肺泡灌洗液（BALF）和肺组织中 Th2 型细胞因子检测 小鼠脱颈椎处死，打开胸腔并结扎左肺，剥离颈部肌肉及食管，使器官完全暴露于视野

下，在气管上端约三分之一处剪 1 个小口，用 23 G 针头插入气管，并用 1 mL 注射器缓慢分别推入 0.3、0.3、0.2 mL 预冷的 PBS 进行灌洗，灌洗 3 次后收集肺泡灌洗液（BALF），约 0.8 mL，在 4 ℃下 1 000 r/min 离心 10 min，取上清分装至 1.5 mL EP 管中，于-80 ℃冻存待测。小鼠肺组织匀浆制备：取未灌洗的小鼠肺组织样本称重，按 1 mg/20 μL 的比例加入预冷的 PBS，于组织研磨仪研磨，频率为 70 Hz，90 s，重复 3 次，组织匀浆在 4 ℃下 3 500 r/min 离心 15 min，吸取上清液保存于-20 ℃待测。按照 ELISA 试剂盒说明书进行操作，检测 BALF 和肺组织中 IL-4、IL-5、IL-13 水平。

2.7 流式细胞术检测 Th2 细胞数 外周血单个核细胞（PBMC）处理：取全血于抗凝管后，加入等体积预冷的 PBS 混匀，将混合液加至淋巴细胞分离液液面上方，在 4 ℃下 800×*g* 离心 20 min，吸取 PBMC 中间部位的云雾层至 10 mL 离心管中，用 6 mL PBS 洗涤，300×*g* 离心 5 min 后吸弃上清，最后加 100 μL 预冷的 PBS 重悬细胞。

肺组织处理：用生理盐水洗净肺组织中血液，剪碎组织后加入 2 mL 1 mg/mL Ⅳ型胶原酶，于 37 ℃水浴锅消化 1 h，每隔 10 min 振摇 1 次以提高消化效率。将消化后的混合物置于底部架有 50 mL 离心管的细胞网筛中，用注射器根部充分研磨至无肉眼可见组织团块，用 200 μL 预冷的 PBS 冲洗，吸取细胞悬液经细胞网筛过滤后加 5 mL PBS 洗涤，300×*g* 离心 5 min，弃去上清，用 2 mL PBS 重悬后加至淋巴细胞分离液上方，800×*g* 离心 20 min，吸取中间云雾层部分，并用 6 mL PBS 洗涤，300×*g* 离心 5 min，吸弃上清，用 100 μL 预冷的 PBS 重悬细胞。

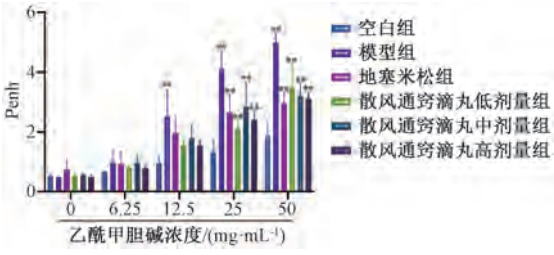
每 100 μL 细胞悬液中加入 1 μL CD4-eFluor450，轻微涡旋后，室温避光孵育 30 min，用预冷的 PBS 洗涤，300×*g* 离心 3 min 后弃去上清，用 100 μL 4% 多聚甲醛于冰上固定 10 min，PBS 吹打洗涤，300×*g* 离心 5 min 后弃上清，加 100 μL 1% Triton100 破膜，加 3 μL GATA3-eFluor660 4 ℃避光孵育 30 min，用预冷的 PBS 洗涤，300×*g* 离心 5 min 后弃去上清，用 300 μL 4% 多聚甲醛固定，于多色分析型流式细胞仪上样检测，结果用 CytExpert 软件分析。

2.8 统计学分析 通过 GraphPad Prism 10.0.5 软件进行处理，实验数据以（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用 Dunnett 检验。$P<0.05$ 表示具有统计学意义。

3 结果

3.1 散风通窍滴丸对急性过敏性哮喘小鼠的影响

3.1.1 对气道反应性的影响 如图 1 所示，在 12.5、25、50 mg/mL 乙酰甲基胆碱的雾化作用下，模型组小鼠 Penh 值较空白组升高（$P<0.01$）；在 25、50 mg/mL 乙酰甲基胆碱的雾化作用下，散风通窍滴丸各剂量组小鼠 Penh 值较模型组均降低（$P<0.01$），说明散风通窍滴丸能够不同程度地缓解急性哮喘小鼠气道高反应性。



注：与空白组比较，$^{\#\#}P<0.01$；与模型组比较，$^{**}P<0.01$。

图 1 各组急性过敏性哮喘小鼠 Penh 值比较（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）

Fig. 1 Comparison of Penh values in mice with acute allergic asthma in each group（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）

3.1.2 对肺组织病理变化的影响 如图 2 所示，与空白组比较，模型组小鼠肺组织支气管周围有明显的炎性细胞浸润且支气管壁有显著增厚，说明过敏性哮喘小鼠存在严重的气道炎症反应；与模型组比较，散风通窍滴丸各剂量组支气管周围炎性细胞显著减少，且支气管壁厚度均有不同程度的降低，说明散风通窍滴丸可以降低急性过敏性哮喘小鼠气道炎症反应。

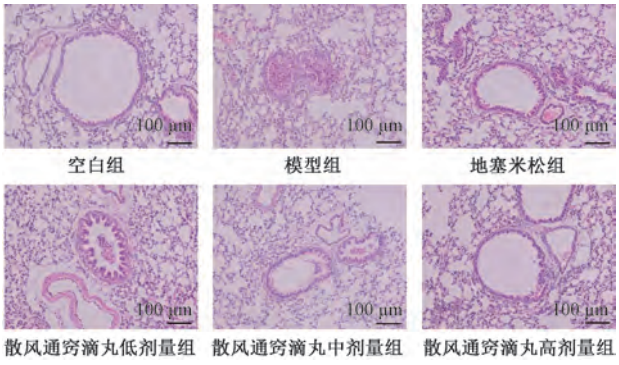
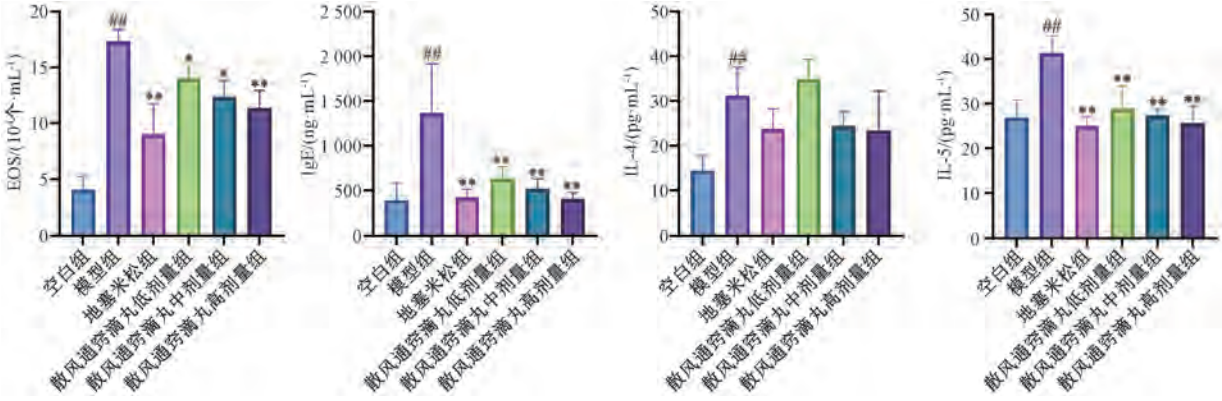


图 2 各组急性过敏性哮喘小鼠肺组织病理变化（HE 染色，×200）

Fig. 2 Pulmonary pathological alterations in mice with acute allergic asthma in each group（HE staining，×200）

3.1.3 对 2 型炎症反应的影响 外周血中 IgE 水

平的升高以及 EOS 数量的增加是过敏性哮喘炎症的特征表现，同时伴有肺局部 2 型细胞因子水平的升高。如图 3 所示，与空白组比较，模型组小鼠外周血 EOS 计数、血清 IgE 及肺组织中 2 型细胞因子 IL-4、IL-5 分泌水平均升高（$P<0.01$）；与模型组比较，地塞米松组和散风通窍滴丸各剂量组小鼠外周血 EOS 计数、血清 IgE 及肺组织 IL-4、IL-5 分泌水平均降低（$P<0.05$，$P<0.01$）。以上结果表明，散风通窍滴丸可以抑制急性过敏性哮喘小鼠的 2 型炎症反应。

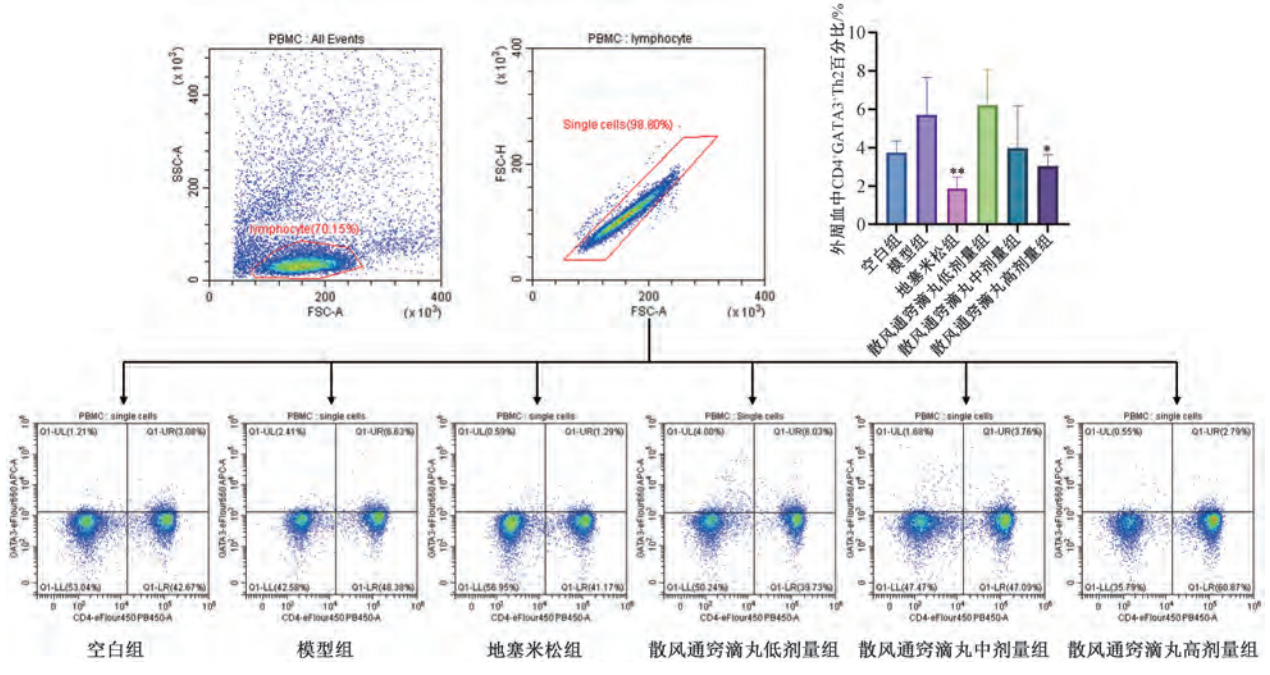


注：与空白组比较，$^{\#\#}P<0.01$；与模型组比较，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$。

图 3 各组急性过敏性哮喘小鼠外周血 EOS 计数、血清 IgE 及肺组织 IL-4、IL-5 水平比较（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

Fig. 3 Comparison of EOS count in peripheral blood, serum IgE and lung tissue IL-4 and IL-5 levels of mice with acute allergic asthma in each group（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

3.1.4 对 PBMC 中 Th2 细胞数量的影响 如图 4 所示，与空白组比较，模型组小鼠 PBMC 中 Th2 细胞数量有增加趋势，但差异无统计学意义（$P>0.05$）；与模型组比较，地塞米松组和散风通窍滴丸高剂量组小鼠 PBMC 中 Th2 细胞数量减少（$P<0.05$，$P<0.01$）。



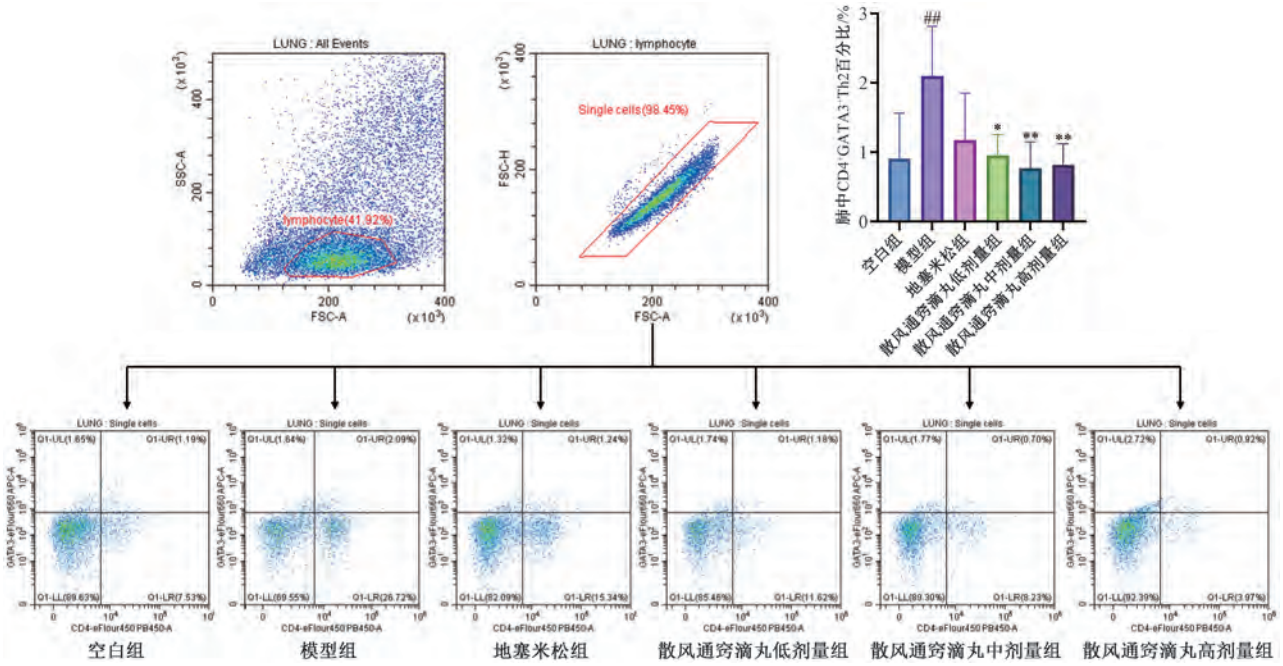
注：与模型组比较，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$。

图 4 各组急性过敏性哮喘小鼠 PBMC 中 Th2 细胞数量比较（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

Fig. 4 Comparison of Th2 cells in PBMC of mice with acute allergic asthma in each group（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

3.1.5 对肺组织中 Th2 细胞数量的影响 如图 5 所示，与空白组比较，模型组小鼠肺组织中 Th2 细胞数量增加（$P<0.01$）；与模型组比较，散风通窍滴丸各剂量组小鼠肺组织中 Th2 细胞数量均减少

（$P<0.05$，$P<0.01$），地塞米松组肺组织 Th2 细胞数量有减少趋势，但差异无统计学意义（$P>0.05$）。



注：与空白组比较，$^{\#\#}P<0.01$；与模型组比较，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$。

图 5 各组急性过敏性哮喘小鼠肺组织中 Th2 细胞数量比较（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

Fig. 5 Comparison of pulmonary Th2 cells of mice with acute allergic asthma in each group（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

3.2 散风通窍滴丸对慢性过敏性哮喘小鼠的影响

3.2.1 对肺组织病理变化的影响 如图 6 所示，与空白组比较，模型组小鼠气管周围出现明显的炎性细胞浸润以及支气管壁增厚；与模型组比较，散风通窍滴丸中、高剂量组小鼠肺组织炎性细胞浸润减少，气管壁增厚情况减轻。

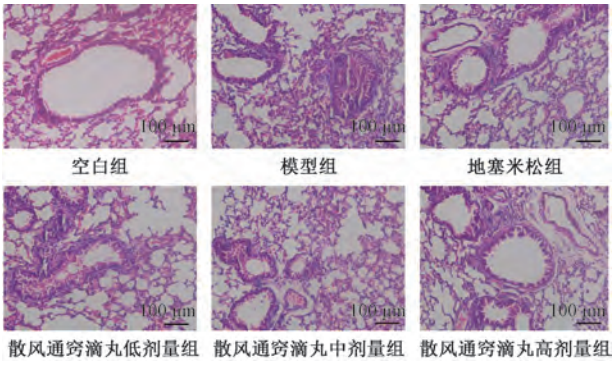


图 6 各组慢性过敏性哮喘小鼠肺组织病理变化（HE 染色，×200）

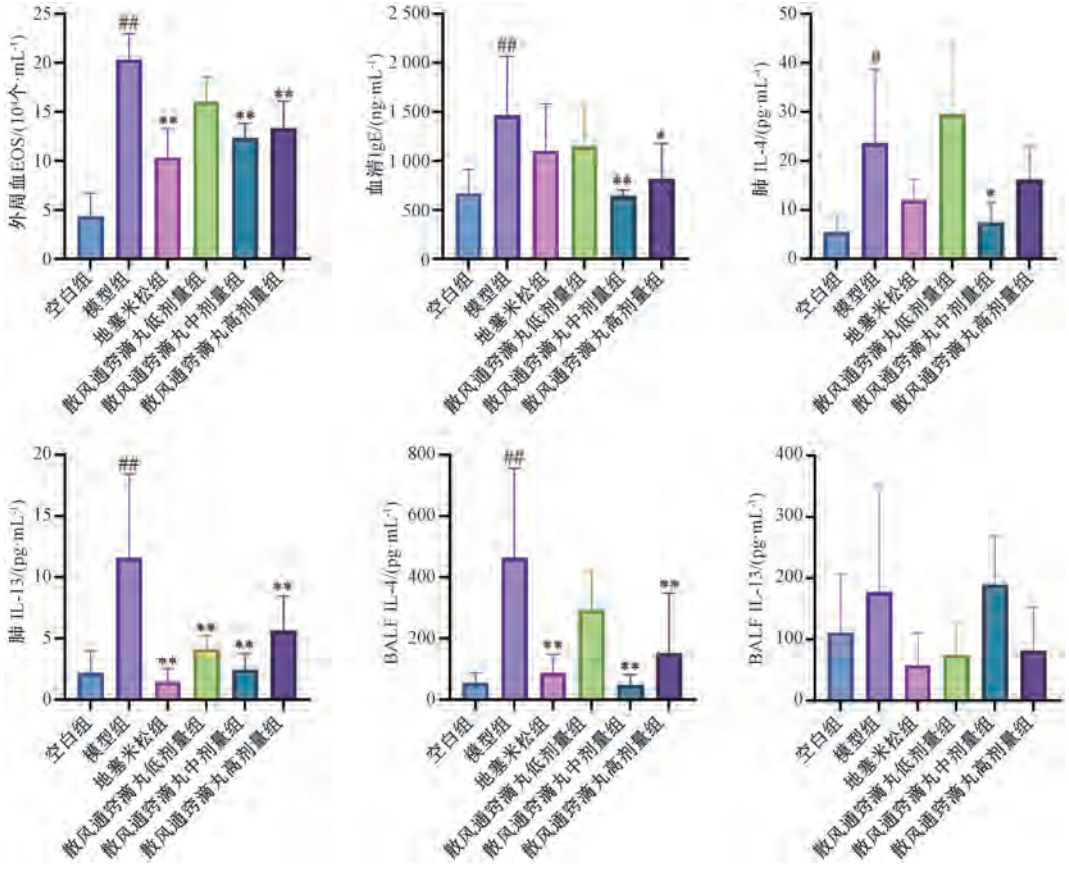
Fig. 6 Comparison of pulmonary pathological alterations in mice with chronic allergic asthma in each group（HE staining，×200）

3.2.2 对 2 型炎症反应的影响 如图 7 所示，与空白组比较，模型组小鼠外周血 EOS 计数，血清 IgE 水平，肺组织 IL-4 和 IL-13 水平，BALF 中 IL-4 水平均升高（$P<0.05$，$P<0.01$）；与模型组比较，散风通窍滴丸低剂量组小鼠肺组织 IL-13 水平升高（$P<0.01$）；中剂量组小鼠外周血 EOS 计数，血清 IgE 水平，肺组织 IL-4 和 IL-13 水平，BALF 中 IL-4 水平均降低（$P<0.05$，$P<0.01$）；高剂量组小鼠外周血 EOS 计数，血清 IgE 水平，肺组织 IL-13 水平和 BALF 中 IL-4 水平均降低（$P<0.05$，$P<0.01$）。以上结果表明，散风通窍滴丸可以抑制气道长期持续性的 2 型炎症反应。

4 讨论

目前临床治疗过敏性哮喘常用药物包括糖皮质激素、β2 受体激动剂、白三烯调节剂等，其虽然能有效缓解呼吸道症状，但存在诸多副作用[2]。近些年来针对过敏性哮喘已开发包括 Omalizumab、Dupilumab 在内的生物制剂，但仍会出现不良反应，包括局部瘙痒、疼痛和瘀伤等[6]。这些药物不能有效解决哮喘反复发作的问题。因此，寻找毒副作用低、患者依从性高、更贴合临床的药物迫在眉睫。

中医药在临床治疗哮喘具有独特的优势。过敏性哮喘属于中医“哮病”的范畴，哮病的病位主要在肺，基本病机为痰阻气道，肺失宣降[15]。肺主气，司呼吸，开窍于鼻，肺鼻相连，所以过敏性



注：与空白组比较，$^{\#}P<0.05$，$^{\#\#}P<0.01$；与模型组比较，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$。

图 7 各组慢性过敏性哮喘小鼠外周血 EOS 计数，血清 IgE，肺组织 IL-4 和 IL-13 及 BALF 中 IL-4 水平比较（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

Fig. 7 Comparison of EOS count in peripheral blood, serum IgE, IL-4 and IL-13 in lung tissue and IL-4 in BALF of mice with chronic allergic asthma in each group（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

哮喘的过程中也会伴有鼻痒、喷嚏、流涕等症状[16]。中药制剂散风通窍滴丸主治急性鼻炎，其中黄芩为君，主入肺经，长于清肺热；荆芥为臣，归肺、肝经，辛散气香，长于发表散风，佐入羌活，气味雄烈，善于升散发表，有较强的解表散寒祛风之功；又佐以细辛，既能散风寒，又能通鼻窍。课题组前期研究发现，散风通窍滴丸可通过减少颈部淋巴结中 ILC2 细胞的数量从而改善过敏性鼻炎[7]。此外，散风通窍滴丸中的多种活性成分如木犀草素、橙皮素能够缓解过敏性鼻炎样行为[8]，黄芩苷、黄芩素等的抗炎作用也经多项研究所证实[17-18]。过敏性鼻炎和过敏性哮喘均为气道过敏性疾病，且部分患者通常处于 2 种疾病并存的状态，鉴于“同一气道同一疾病”的理念，提示散风通窍滴丸可能有改善过敏性哮喘的功效。

本研究通过建立 HDM 诱导的急性和慢性过敏性哮喘小鼠模型，分别评价了散风通窍滴丸对过敏性哮喘的急性发作期及慢性持续期的药效作用。发现模型组小鼠 Penh 值相较空白组升高，而散风通窍滴丸各剂量组均能不同程度地降低小鼠 Penh 值，提示散风通窍滴丸对急性过敏性哮喘小鼠呼吸功能有改善作用。同时，肺组织病理学检查表明过敏性哮喘模型组小鼠气道周围炎性浸润明显，且气道壁明显增厚，而散风通窍滴丸可以减轻气道壁的增厚，缓解气道周围炎性浸润。这些结果提示散风通窍滴丸具有改善过敏性哮喘的效应。

现代医学认为，过敏性哮喘是由 T 细胞、EOS、肥大细胞等多种免疫细胞参与的气道慢性炎症性疾病[19]。本研究发现，散风通窍滴丸不论在哮喘急性发作期给药或慢性持续期给药，均降低了小鼠肺组织及 BALF 中 2 型炎症因子的释放。2 型细胞因子的来源主要包括适应性免疫细胞 Th2 以及固有免疫细胞 ILC2，鉴于 ILC2 细胞数量较少，本研究主要考察散风通窍滴丸对 Th2 细胞数量的影响。研究发现，过敏性哮喘小鼠肺组织 $CD4^+$ $GATA3^+$ Th2 细胞数量增加，而 PBMC 中 $CD4^+$ $GATA3^+$Th2 细胞数量也有着一定上升的趋势，提示在响应过敏原入侵的局部组织中，Th2 细胞大量

募集并释放 2 型细胞因子介导 2 型免疫应答，同时引起外周循环中 Th2 细胞也增加。散风通窍滴丸给药后，小鼠肺组织和 PBMC 中的 Th2 细胞数量均下调，提示散风通窍滴丸不仅降低局部 Th2 细胞数量，也抑制了外周循环中 Th2 细胞的数量，从而缓解过敏性哮喘的炎症反应。

综上所述，散风通窍滴丸能减少外周血和肺组织中 Th2 细胞数量，抑制 2 型炎症，从而发挥对过敏性哮喘急性发作和慢性持续的缓解作用。本研究为拓展散风通窍滴丸的适应症和过敏性哮喘治疗的选择提供一定参考依据。

参考文献：

[1] Papi A, Brightling C, Pedersen S E, *et al*. Asthma[J]. *Lancet*, 2018, 391(10122): 783-800.
[2] Venkatesan P. 2023 GINA report for asthma[J]. *Lancet Respir Med*, 2023, 11(7): 589.
[3] Miller R L, Grayson M H, Strothman K. Advances in asthma: new understandings of asthma's natural history, risk factors, underlying mechanisms, and clinical management[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 148(6): 1430-1441.
[4] Abellard A, Pappalardo A A. Overview of severe asthma, with emphasis on pediatric patients: a review for practitioners[J]. *J Investig Med*, 2021, 69(7): 1297-1309.
[5] Gandhi N A, Bennett B L, Graham N M, *et al*. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(1): 35-50.
[6] Brusselle G G, Koppelman G H. Biologic therapies for severe asthma[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(2): 157-171.
[7] 孙淑娴，顾晓群，钱佩瑶，等. 基于系统药理学方法探讨散风通窍滴丸治疗过敏性鼻炎的作用靶点及机制[J]. 南京中医药大学学报，2023，39(10)：999-1005.
[8] Lai M, Sun S, Zuo T, *et al*. Sanfeng Tongqiao Dripping Pills alleviate house dust mite-induced allergic rhinitis in mice by inhibiting Th2 differentiation and repairing the nasal epithelial barrier[J]. *Phytomedicine*, 2024, 132: 155899.
[9] 江莲英，华晓星，梁景熙. 散风通窍滴丸联合氯雷他定治疗儿童过敏性鼻炎的临床研究[J]. 现代药物与临床，2023，38(10)：2500-2505.
[10] 马文成，臧 栋，刘 爽. 散风通窍滴丸治疗变应性鼻炎肺经伏热证的临床研究[J]. 现代药物与临床，2023，38(9)：2318-2323.
[11] Yao L, Wang S, Wei P, *et al*. Huangqi-Fangfeng protects against allergic airway remodeling through inhibiting epithelial-mesenchymal transition process in mice *via* regulating epithelial derived TGF-β1[J]. *Phytomedicine*, 2019, 64: 153076.
[12] Gu X, Chen Y, Qian P, *et al*. Cimifugin suppresses type 2 airway inflammation by binding to SPR and regulating its protein expression in a non-enzymatic manner[J]. *Phytomedicine*, 2023, 111: 154657.
[13] 袁为远，魏 盼，包凯帆，等. 麻黄-甘草药对抑制过敏性哮喘的效应及机制初探[J]. 南京中医药大学学报，2020，36(1)：41-45.
[14] Ulrich K, Hincks J S, Walsh R, *et al*. Anti-inflammatory modulation of chronic airway inflammation in the murine house dust mite model[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2008, 21(4): 637-647.
[15] 章 程，徐 超，张元兵. 国医大师洪广祥“三因一体”论治哮病经验述要[J]. 中华中医药杂志，2023，38(12)：5801-5804.
[16] 张 铎，张玉萱，安伟伟. 叶天士从伏邪论治哮病心法探微[J]. 中医文献杂志，2023，41(3)：14-16.
[17] Ma C, Ma Z, Fu Q, *et al*. Anti-asthmatic effects of baicalin in a mouse model of allergic asthma[J]. *Phytother Res*, 2014, 28(2): 231-237.
[18] Wen Y, Wang Y, Zhao C, *et al*. The pharmacological efficacy of baicalin in inflammatory diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9317.
[19] Gans M D, Gavrilova T. Understanding the immunology of asthma: pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes[J]. *Paediatr Respir Rev*, 2020, 36: 118-127.