



三拗汤类方对哮喘小鼠气道炎症反应的影响

张颖¹, 童黄锦¹, 俞晶华², 顾鹏程¹, 范欣生³, 许惠琴¹

1. 南京中医药大学药理学教研室, 江苏 南京 210029

2. 南京中医药大学中医药研究院, 江苏 南京 210029

3. 南京中医药大学江苏省方剂研究重点实验室, 江苏 南京 210046

目的:观察三拗汤(San'ao decoction, SAD)和其类方(analogous prescription, AP)对哮喘小鼠气道炎症的影响及其作用机制。

方法:BALB/c 小鼠 110 只,随机分为正常对照组、模型组、地塞米松(dexamethasone, DM)组、SAD 及其类方 AP I、II、III 组(分别设大、小剂量),共 11 组。采用卵清蛋白(ovalbumin, OVA)多点注射致敏、OVA 气道雾化吸入结合呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)滴鼻的方法复制急性哮喘模型。相应的药物治疗 1 周后,取支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)作细胞分类计数;酶联免疫吸附测定法检测 BALF 上清中 γ 干扰素(interferon-gamma, IFN- γ)、白细胞介素 4(interleukin-4, IL-4)、白细胞介素 5(interleukin-5, IL-5)的含量;左肺组织切片,苏木精和伊红(hematoxylin and eosin, HE)染色观察肺组织病理学改变并进行评分。

结果:与正常对照组比较,模型组 BALF 中淋巴细胞、嗜酸粒细胞、中性粒细胞均显著升高($P < 0.01$),肺组织病变程度严重($P < 0.01$);BALF 上清液中 IFN- γ 含量降低($P < 0.05$),IL-4、IL-5 含量升高($P < 0.05$)。与模型组比较,各治疗组嗜酸粒细胞数量减少($P < 0.01$)。大剂量 AP II 组的中性粒细胞明显减少,与模型组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。除小剂量 AP I 组,各给药组 BALF 中 IFN- γ 含量较模型组升高,其中大剂量 AP I 组与模型组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。除大剂量 SAD 组外,各给药组 IL-4 含量较模型组降低。各给药组 IL-5 含量较模型组降低,其中大剂量 AP I 和 AP II 组与模型组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。HE 染色显示,SAD 及其类方能减轻支气管周围炎性病变程度。

结论:三拗汤及其类方对病毒激发哮喘有一定的治疗作用,其中 AP II 对各种指征哮喘的指标抑制作用较明显;AP II 可能通过减少中性粒细胞数量治疗哮喘。

关键词:呼吸道合胞病毒;哮喘;三拗汤;中性粒细胞;小鼠

Zhang Y, Tong HJ, Yu JH, Gu PC, Fan XS, Xu HQ. *J Chin Integr Med*. 2009; 7(4): 354-359.

Received November 28, 2008; accepted February 4, 2009; published online April 15, 2009.

Indexed/abstracted in and full text link-out at PubMed. Journal title in PubMed: *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*.

Free full text (HTML and PDF) is available at www.jcimjournal.com.

Forward linking and reference linking via CrossRef.

DOI: 10.3736/jcim20090410

Open Access

Effects of San'ao decoction and its analogous prescriptions on airway inflammation in mice with respiratory syncytial virus- and ovalbumin-induced asthma

Ying ZHANG¹, Huang-jin TONG¹, Jing-hua YU², Peng-cheng GU¹, Xin-sheng FAN³, Hui-qin XU¹

1. Department of Pharmacology, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

2. Institute of Chinese Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

3. Jiangsu Key Laboratory for Traditional Chinese Medicine Formula Research, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, Jiangsu Province, China

基金项目:国家“十一五”科技支撑计划重点项目(No. 2006BA106A02)

Correspondence: Hui-qin XU, MD, Professor; Tel: 025-85811933; E-mail: hqxu309@sohu.com

Objective: To evaluate the effects of San'ao decoction (SAD) and its analogous prescriptions (APs), compounds of traditional Chinese herbal medicine for asthma, on airway inflammation in mice with respiratory syncytial virus (RSV)- and ovalbumin (OVA)-induced asthma.

Methods: A total of 110 mice were randomly divided into control group, untreated group, dexamethasone (DM) group, small-dose SAD (SAD-S) group, large-dose SAD (SAD-L) group, AP I-S group, AP I-L group, AP II-S group, AP II-L group, AP III-S group, and AP III-L group. The asthma model was reproduced by sensitization with multipoint intraperitoneal injection of OVA, followed by repeated inhalation of OVA combined with intranasal instillation of RSV. Cells in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were counted and classified. The supernatant of the BALF was used for detecting the contents of interleukin-4 (IL-4), interleukin-5 (IL-5) and interferon-gamma (IFN- γ) by enzyme-linked immunosorbent assay. Pathological changes in lung tissue were observed by hematoxylin and eosin staining and the scores of pathological changes were also calculated to determine the degree of inflammation.

Results: Compared with the control group, the amounts of lymphocytes, eosinophils, neutrophils in BALF in the untreated group were increased significantly ($P < 0.01$); the changes of lung histopathology in the untreated group were much more serious, and the content of IFN- γ was sharply decreased, while the contents of IL-4 and IL-5 were significantly increased ($P < 0.05$). The counts of eosinophils in BALF of the treated groups all decreased obviously ($P < 0.01$) as compared with the untreated group. The count of the neutrophils in BALF of the AP II-L group was obviously lower than that in the untreated group ($P < 0.01$). Most of Chinese herbal formulas and DM could increase the level of IFN- γ , and decrease the level of IL-4. All concentrations of the APs and SAD could decrease the level of IL-5 as compared with the untreated group, especially of the AP II-L and AP I-L ($P < 0.05$, $P < 0.01$).

Conclusion: SAD and its APs had some therapeutic effects on RSV-induced asthma in mice. Among the formulas, AP II has a better therapeutic efficacy in treatment of asthma by decreasing the amount of neutrophils.

Keywords: respiratory syncytial virus; asthma; San'ao decoction; neutrophils; mice

三拗汤(San'ao decoction, SAD)出自《和剂局方》,主要由麻黄、杏仁、甘草组成,治疗风寒伤肺之哮喘,具有宣肺解表功效。临床上常根据辨证增加桔梗、生石膏、细辛等药物成类方(analogous prescription, AP)使用。为了进一步研究呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)加重哮喘气道炎症的作用机制,本实验采用卵清蛋白(ovalbumin, OVA)致敏联合呼吸道合胞病毒感染的方法建立小鼠哮喘模型,以气道炎症改变及炎症因子 γ 干扰素(interferon-gamma, IFN- γ)、白细胞介素 4(interleukin-4, IL-4)、白细胞介素 5(interleukin-5, IL-5)等作为考察病毒激发哮喘小鼠模型成功的指标,观察三拗汤及其类方对哮喘小鼠气道炎症的治疗作用及各个方剂作用的差异性。

1 材料与方法

1.1 实验动物 清洁级 BALB/c 小鼠 110 只,雌性,6~8 周龄,体质量 18~20 g,购自扬州大学比较医学中心,动物合格证号为 SCXK(苏)2007-0001。

1.2 试剂与仪器 OVA,购自上海伯奥生物科技有限公司,批号为 20070912;无水三氯化铝,购自上海美兴化工有限公司,批号为 040401-30;分析纯氢氧化钠,购自上海凌峰化学试剂有限公司,批号为 010607;戊巴比妥,购自中国医药集团上海化学试剂公司,批号为 F20020405;磷酸盐缓冲液(phosphate

buffered saline, PBS),购自武汉博士德生物工程有限公司,批号为 AR0030;IFN- γ 、IL-4 和 IL-5 酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒,购自美国 ADL(Adlitteram Diagnostic Laboratories)公司,批号为 CA94326;醋酸地塞米松(dexamethasone, DM),购自浙江仙琚制药有限公司,批号为 061221。S-888E 型超声雾化器,南京道芬电子有限公司生产,最大雾滴不超过 1 μ m,配套装置为一个体积为 22 cm $\times$ 23 cm $\times$ 14 cm 的有机玻璃盒,其一端接雾化器,另一端有两个小孔以保持气流畅通;CO₂ 细胞培养箱,日本 Sanyo 公司生产;Spectra MAX 190 型酶标仪,美国 Molecular Devices 公司生产;LOZ5-2 型离心机,北京医用离心机厂。

1.3 细胞和病毒 RSV Long 株,由广州博特生物技术有限公司提供;喉鳞状细胞癌 Hep-2 细胞,由南京中医药大学中医儿科研究所提供。RSV 上清液制备参照文献^[1],采用半数细胞感染量(50% tissue culture infective dose, TCID₅₀)法测定 RSV 感染滴度效价为 1.0 $\times$ 10^{6.5} TCID₅₀/mL。

1.4 药物配制 SAD 由麻黄、杏仁、甘草组成;AP I 由麻黄、杏仁、甘草、桔梗组成;AP II 由麻黄、杏仁、甘草、生石膏组成;AP III 由麻黄、杏仁、甘草、细辛组成。SAD 及 AP 水煎液由南京中医药大学江苏省方剂研究重点实验室提供。根据用药生药量分为小剂量(small-dose, S)和大剂量(large-dose, L)

组。SAD 及其类方大、小剂量组小鼠灌胃相应的中药水煎液,用药生药量分别为 4.4、8.8、7.4、14.8、13.4、26.8、4.8、9.6 g/kg。

0.1 mg OVA 和 20 μ g 氢氧化铝(由无水三氯化铝和氢氧化钠制备而成)溶于 0.2 mL PBS 溶液中配制成致敏液,并用 PBS 配制成含 5% OVA 的雾化液。

1.5 动物分组及哮喘模型制备 110 只 BALB/c 小鼠随机分为正常对照组、模型组、DM 组、SAD-S 组、SAD-L 组、API-S 组、API-L 组、APII-S 组、APII-L 组、APIII-S 组和 APIII-L 组,每组 10 只。哮喘模型制备参照文献方法^[1]。除正常对照组外,各组小鼠于第 1 天和第 8 天皮下注射致敏液 0.1 mL/只,并腹腔注射致敏液 0.1 mL/只;第 14~27 天将小鼠置于透明密闭容器中,予 20 mL 雾化液雾化吸入,20 min/次,1 次/d。第 28、31、34 天,用 0.3% 戊巴比妥(0.3 mL/只)腹腔注射麻醉,用滴度为 $1.0 \times 10^{6.5}$ TCID₅₀/mL RSV 50 μ L/只鼻腔滴入;第 29、30、32、33 天,继续以雾化液 20 mL 雾化吸入激发,20 min/次,1 次/d。正常对照组小鼠于上述时间点予 PBS 进行致敏、激发并在气道内滴入 PBS 50 μ L/只。每天观察小鼠症状。造模第 28 天后,各治疗组小鼠于滴鼻前 1 h 分别予相应剂量药物灌胃,正常对照组、模型组予相同体积的生理盐水灌胃,1 次/d,连续 7 d。于最后一次滴鼻后 24 h 测定相关指标。

1.6 支气管肺泡灌洗液中细胞因子及细胞分类计数 小鼠气管切开,22 G 套管针置入并固定,以 0.5 mL PBS 进行肺泡灌洗,反复 2 次,支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)回收率约 75%。1 200 r/min 离心(离心半径 15.6 cm)5 min, BALF 上清保存在 -70 $^{\circ}$ C 冰箱中,ELISA 法检测 IFN- γ 、IL-4、IL-5 等细胞因子的含量。沉淀细胞用 0.5 mL PBS 重悬,吹打均匀后取 30 μ L 在血细胞计数器下计数白细胞总数;余液再次离心后弃上清,用 30 μ L PBS 重悬后涂片,空气中完全晾干后放于 10% 甲醛溶液中固定过夜。次日,冲洗后常规苏木精和伊红(hematoxylin and eosin, HE)染色,光学显微镜下按细胞形态进行分类计数,求出分类细胞百分比。用所得的细胞总数乘以百分比即得各分类细胞的绝对计数。

1.7 肺组织病理学观察 末次激发 24 h 后,取小鼠左肺置于 10% 甲醛液中固定,常规制备病理切片,HE 染色后观察组织病变和炎症细胞浸润情况。根据肺部病变程度由轻到重分别记为 1、2、3、4 分,0 分为无病变。累加所有分数,分值越高提示病变程度越严重。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 11.0 统计软件进行统计学分析。实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采

用独立样本的 t 检验,多组间比较根据方差齐性检验结果,方差齐时采用最小显著差异(least significant difference, LSD)法单因素方差分析,方差不齐时选择 Tamhane's T2 法进行方差分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 BALF 中细胞分类计数 与正常对照组比较,模型组 BALF 中淋巴细胞、嗜酸粒细胞及中性粒细胞数均显著升高($P < 0.01$)。与模型组比较,各给药组 BALF 中巨噬细胞及中性粒细胞数量均降低。API-S 组和 DM 组比较,巨噬细胞数量明显下降($P < 0.05$)。各给药组淋巴细胞数量均比模型组低;与 APII-L 组比较, SAD-S、SAD-L、APIII-S、APIII-L 各组淋巴细胞数量增加,差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。各给药组嗜酸粒细胞数量与模型组比较,均明显降低($P < 0.01$)。APII-L 组的中性粒细胞明显减少,与模型组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 BALF 中 IFN- γ 、IL-4 和 IL-5 含量的变化 与正常对照组比较,模型组 IFN- γ 含量显著降低($P < 0.05$),而 IL-4、IL-5 含量均显著升高($P < 0.05$)。除 API-S 组,各给药组 IFN- γ 含量较模型组升高,其中 API-L 组与模型组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。除 SAD-S 组,各给药组 IL-4 含量较模型组降低。各给药组 IL-5 的含量较模型组降低,其中 API-L 组和 APII-L 组与模型组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.05$)。见表 2。

2.3 肺组织病理变化 模型组肺泡壁明显增厚,伴充血、水肿及炎细胞浸润;气道壁明显增厚,气道黏膜皱襞增多,管腔狭窄;血管周围及支气管周围有炎细胞围管性浸润,主要是淋巴细胞、巨噬细胞、中性粒细胞及嗜酸性粒细胞;上皮细胞轻度变性,细胞排列轻度紊乱。各给药组肺泡壁、气道壁病变程度均较模型组减轻,管壁及其周围浸润的炎细胞数量减少,支气管上皮细胞变性不明显,支气管腔内均无明显渗出物。其中 API-L、APII-S、APII-L、APIII-S 组病变程度更轻。正常对照组肺组织结构清晰,肺泡壁、肺内支气管壁及血管无明显病变,间质无炎细胞浸润(见图 1)。肺病理变化评分结果见表 3。模型组的肺组织病变程度明显重于正常对照组($P < 0.01$),以支气管周围炎及血管周围炎为主;药物应用后能减轻支气管周围炎的病变程度,其中 API-S 组、APII-S 组、APII-L 组、APIII-S 组效果较好,肺病理变化评分与模型组比较差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

表 1 各组 BALF 中炎性细胞分类计数

Table 1 Differential counts about inflammatory cells in BALF in each group

($\bar{x} \pm s, \times 10^5/\text{mL}$)

Group	Dose (g/kg)	n	Cell count			
			Macrophages	Lymphocytes	Eosinophils	Neutrophils
Control		10	10.14 $\pm$ 2.30	2.23 $\pm$ 1.00	0	0
Untreated		10	35.17 $\pm$ 19.49	31.45 $\pm$ 18.15**	3.83 $\pm$ 1.24**	13.60 $\pm$ 4.13**
DM	0.002 4	10	16.21 $\pm$ 4.50	3.71 $\pm$ 1.65	0.66 $\pm$ 0.66 $\triangle\triangle$	9.45 $\pm$ 8.31
SAD-S	4.4	10	11.33 $\pm$ 2.92	5.06 $\pm$ 0.65** $\blacktriangle\blacktriangle$	0.34 $\pm$ 0.18 $\triangle\triangle$	6.45 $\pm$ 4.91
SAD-L	8.8	10	13.12 $\pm$ 4.60	14.63 $\pm$ 6.25* $\blacktriangle$	0.59 $\pm$ 0.47 $\triangle\triangle$	6.70 $\pm$ 3.85
AP I -S	7.4	10	6.55 $\pm$ 2.07 $\square$	4.92 $\pm$ 2.19	0.34 $\pm$ 0.29 $\triangle\triangle$	10.77 $\pm$ 7.19
AP I -L	14.8	10	8.79 $\pm$ 3.52	5.06 $\pm$ 4.26	0.29 $\pm$ 0.19 $\triangle\triangle$	9.67 $\pm$ 4.68*
AP II -S	13.4	10	11.92 $\pm$ 7.30	4.25 $\pm$ 2.25	0.11 $\pm$ 0.11 $\triangle\triangle$	6.75 $\pm$ 5.22
AP II -L	26.8	10	13.95 $\pm$ 7.17	0.73 $\pm$ 0.64	0.42 $\pm$ 0.50 $\triangle\triangle$	2.85 $\pm$ 1.87 $\triangle\triangle$
AP III -S	4.8	10	12.75 $\pm$ 8.99	5.68 $\pm$ 1.51** $\blacktriangle\blacktriangle$	0.60 $\pm$ 0.65 $\triangle\triangle$	14.03 $\pm$ 11.78
AP III -L	9.6	10	18.55 $\pm$ 6.89	7.23 $\pm$ 3.60 $\blacktriangle$	0.58 $\pm$ 0.51 $\triangle\triangle$	7.58 $\pm$ 6.22

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, $\square$ control group; $\triangle\triangle$ $P < 0.01$, $\square$ untreated group; $\blacktriangle$ $P < 0.05$, $\blacktriangle\blacktriangle$ $P < 0.01$, $\square$ AP II -L group; $\square$ $P < 0.05$, $\square$ DM group.

表 2 各组 BALF 上清中 IFN- γ 、IL-4 和 IL-5 含量

Table 2 Levels of IFN- γ , IL-4 and IL-5 in supernatant of BALF in each group

($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

Group	Dose (g/kg)	n	IFN- γ	IL-4	IL-5
Control		10	30.08 $\pm$ 4.01	12.11 $\pm$ 1.51	15.25 $\pm$ 4.07
Untreated		10	18.77 $\pm$ 4.01*	23.30 $\pm$ 12.04*	40.15 $\pm$ 10.02*
DM	0.002 4	10	44.43 $\pm$ 19.39	11.71 $\pm$ 1.59	18.29 $\pm$ 3.97
SAD-S	4.4	10	42.68 $\pm$ 16.89	30.12 $\pm$ 23.51	21.93 $\pm$ 9.78
SAD-L	8.8	10	62.09 $\pm$ 35.64	19.97 $\pm$ 13.81	19.80 $\pm$ 9.71
AP I -S	7.4	10	17.70 $\pm$ 3.19*	16.04 $\pm$ 14.09	26.87 $\pm$ 18.93
AP I -L	14.8	10	66.43 $\pm$ 20.10 $\triangle$	14.72 $\pm$ 10.02	7.66 $\pm$ 3.20 $\triangle\triangle$
AP II -S	13.4	10	19.08 $\pm$ 2.32*	12.27 $\pm$ 2.60	19.02 $\pm$ 1.64
AP II -L	26.8	10	29.02 $\pm$ 11.60	11.57 $\pm$ 0.62	9.05 $\pm$ 2.32 $\triangle$
AP III -S	4.8	10	59.20 $\pm$ 24.30	21.39 $\pm$ 14.48	21.67 $\pm$ 16.70
AP III -L	9.6	10	65.72 $\pm$ 38.40	19.77 $\pm$ 15.62	14.69 $\pm$ 8.98

* $P < 0.05$, $\square$ control group; $\triangle$ $P < 0.05$, $\triangle\triangle$ $P < 0.01$, $\square$ untreated group.

表 3 各组肺病理变化评分结果

Table 3 Scores of pathological change in each group

($\bar{x} \pm s$)

Group	Dose (g/kg)	n	Pathological change score
Control		10	1.00 $\pm$ 0.71
Untreated		10	5.00 $\pm$ 1.27**
DM	0.002 4	10	2.00 $\pm$ 0.79 $\triangle\triangle$
SAD-S	4.4	10	4.20 $\pm$ 1.30
SAD-L	8.8	10	4.80 $\pm$ 2.08
AP I -S	7.4	10	2.80 $\pm$ 0.76 $\triangle$
AP I -L	14.8	10	3.10 $\pm$ 1.88
AP II -S	13.4	10	2.20 $\pm$ 1.61 $\triangle\triangle$
AP II -L	26.8	10	2.50 $\pm$ 0.71 $\triangle$
AP III -S	4.8	10	2.70 $\pm$ 1.20 $\triangle$
AP III -L	9.6	10	4.20 $\pm$ 2.51

** $P < 0.01$, $\square$ control group; $\triangle$ $P < 0.05$, $\triangle\triangle$ $P < 0.01$, $\square$ untreated group.

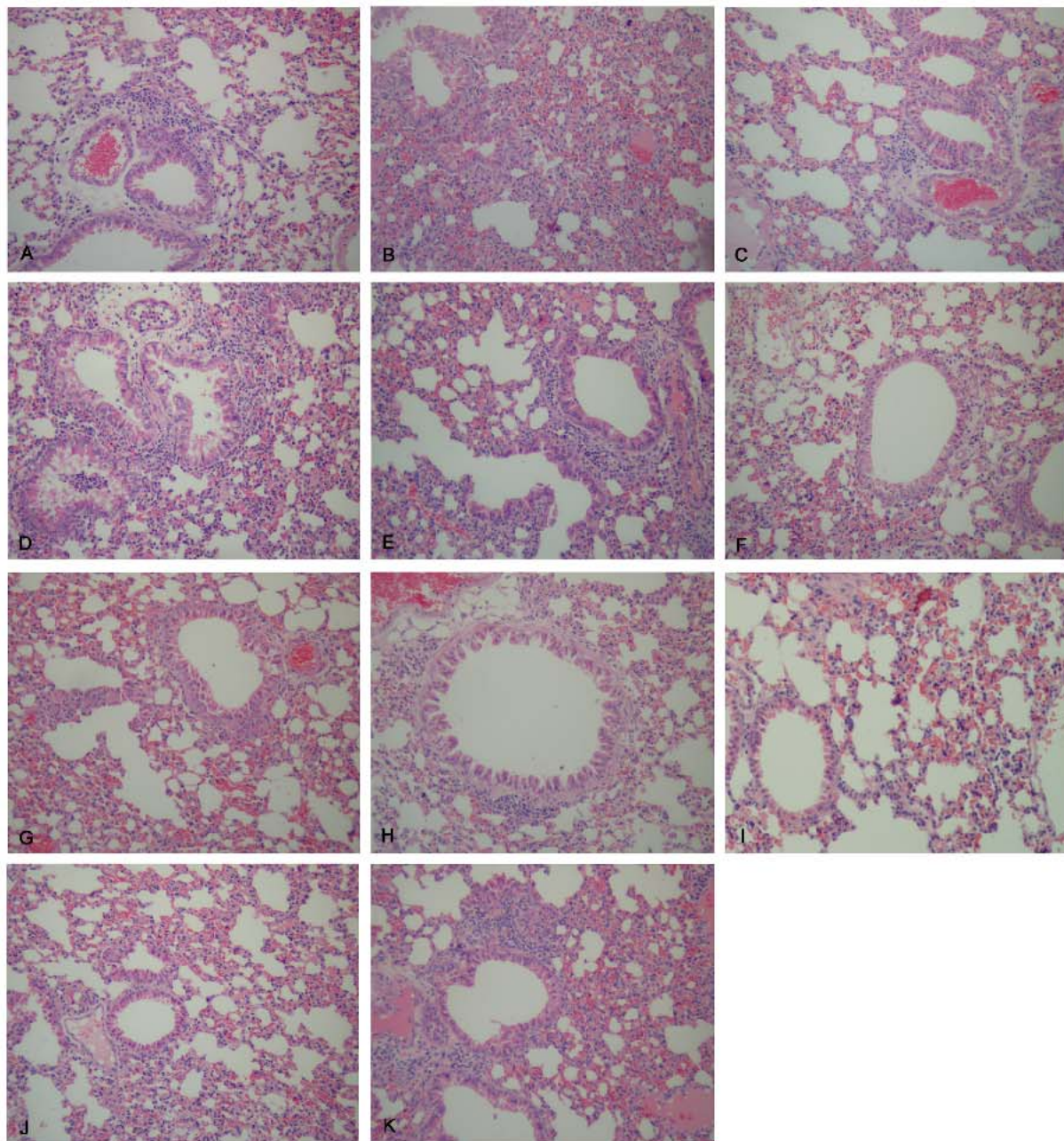


图 1 HE 染色观察肺组织病理学改变[光学显微镜, ×200]

Figure 1 Pathological changes of lung tissues observed by HE staining (Light microscopy, ×200)

A: Control group; B: Untreated group; C: DM group; D: SAD-S group; E: SAD-L group; F: AP I-S group; G: AP I-L group; H: AP II-S group; I: AP II-L group; J: AP III-S group; K: AP III-L group.

3 讨论

哮喘是一种免疫性疾病, T 淋巴细胞控制着炎症反应程度^[2]。辅助性 T 淋巴细胞(T helper, Th)两种亚型 Th1、Th2 比例失衡是哮喘发病的重要机制, Th2 细胞优势表达可导致哮喘发作^[3]。近年来研究表明, 中性粒细胞浸润引起的气道炎症在哮喘的发生发展中也起重要作用^[4-6]。哮喘患者的痰液、肺泡灌洗液或气道活组织检查均发现中性粒细胞明显增多, 且部分患者仅表现为中性粒细胞增多, 而嗜

酸粒细胞增加不明显^[7]。另外, 临床上部分对常规治疗无反应^[8]和激素治疗不敏感的难治性重症哮喘患者, 气道炎症以中性粒细胞浸润为主^[9]。其发病机制尚未明确, 初步推测病毒感染很有可能是该类哮喘诱发或加重的原因之一。

本研究发现, 各给药组哮喘小鼠给药后 BALF 中巨噬细胞、淋巴细胞、嗜酸粒细胞的数量均减少, 尤其嗜酸粒细胞数量减少最为明显 ($P < 0.01$)。各给药组 BALF 中中性粒细胞数量也比模型组减少, 且大剂量 AP II 减少中性粒细胞数量的作用显

著 ($P < 0.01$)。

检测 BALF 上清液中细胞因子 IFN- γ 、IL-4、IL-5 的含量可以发现,与正常对照组比较,模型组 IFN- γ 含量显著降低,而 IL-4、IL-5 含量均显著升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。除 AP I-S 组,各给药组 IFN- γ 含量较模型组升高,其中 AP I-L 组与模型组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。除 SAD-S 组,各给药组 IL-4 含量较模型组降低。各给药组 IL-5 的含量较模型组降低,其中 AP I-L 组和 AP II-L 组与模型组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。说明感染 RSV 主要表现为 Th1 型反应,与大部分的研究结果相似^[10],即在 OVA 致敏和激发的条件下感染 RSV 后 Th1 型炎症反应向 Th2 型炎症反应漂移, Th2 型细胞因子大量表达;也说明在 OVA 致敏的条件下 RSV 感染加强 Th1 型炎症反应的同时加强了 Th2 型炎症反应。AP II 对 Th1、Th2 型炎症均有改善作用。因此,我们推测,AP II 可能通过降低中性粒细胞数量治疗病毒激发型哮喘,也提示中性粒细胞可能是病毒激发哮喘的关键细胞。

本研究采用 OVA 致敏 RSV 感染的方法成功制备了急性病毒激发哮喘小鼠模型,证实三拗汤类方能促进 Th1/Th2 亚群恢复平衡,缓解气道炎症,防止哮喘的进一步发展,提示中药复方具有潜在的临床应用前景。

REFERENCES

- 1 Tong HJ, Fan XS, Xu HQ, Wang L, Cui J. Reproduction of a type of viral asthma model in mice and its evaluation. *Xi'an Jiao Tong Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2008; 29(3): 349-352. Chinese with abstract in English.
童黄锦, 范欣生, 许惠琴, 王露, 崔姣. 一种病毒性哮喘模型制作方法的建立及评价. *西安交通大学学报(医学版)*. 2008; 29(3): 349-352.
- 2 Deng WW, Guo XJ. Allergic pulmonary disease. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers. 2000: 58. Chinese.
- 3 The summary of the sixth national conference on respiratory system of Chinese Medical Association. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2001; 24(1): 8-11. Chinese.
中华医学会第六次全国呼吸系学术会议纪要. *中华结核和呼吸杂志*. 2001; 24(1): 8-11.
- 4 Lukacs NW, Lamm WJ, Strieter RM, Albert RK. Airway hyperreactivity is associated with specific leukocyte subset infiltration in a mouse model of allergic airway inflammation. *Pathobiology*. 1996; 64(6): 308-313.
- 5 Anticevich SZ, Hughes JM, Black JL, Armour CL. Induction of hyperresponsiveness in human airway tissue by neutrophils mechanism of action. *Clin Exp Allergy*. 1996; 26(5): 549-556.
- 6 Park HS, Uh ST, Park CS. Increased neutrophil chemotactic activity is noted in aluminum-induced occupational asthma. *Korean J Intern Med*. 1996; 11(1): 69-73.
- 7 Tumer MO, Hussack P, Sears MR, Dolovich J, Hargreave FE. Exacerbations of asthma without sputum eosinophilia. *Thorax*. 1995; 50(10): 1057-1061.
- 8 The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J*. 2003; 22(3): 470-477.
- 9 Jatakanon A, Uasuf C, Maziak W, Lim S, Chung KF, Barnes PJ. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160(5 Pt 1): 1532-1539.
- 10 Hussell T, Spender LC, Georgiou A, O'Garra A, Openshaw PJ. Th1 and Th2 cytokine induction in pulmonary T cells during infection with respiratory syncytial virus. *J Gen Virol*. 1996; 77(Pt 10): 2447-2455.