

肺金合剂对咳嗽变异性哮喘小鼠气道黏液高分泌的干预作用研究

曹维宏, 王绍政, 潘思静, 陈雪

宁夏回族自治区中医医院暨中医研究院, 宁夏 银川 750021

摘要 目的:探究肺金合剂对咳嗽变异性哮喘(CVA)小鼠气道黏液高分泌的干预作用。方法:将小鼠分为对照组、模型组、肺金合剂低剂量组、肺金合剂高剂量组、泼尼松组共5组,采用卵蛋白(OVA)和氢氧化铝[Al(OH)₃]联合激发致敏建立CVA小鼠模型,对照组和模型组小鼠灌胃生理盐水,给药组小鼠给予相应剂量的药物治疗。采用苏木精-伊红(HE)染色检测肺脏组织病理改变;阿利新蓝-过碘酸-雪夫(AB-PAS)染色观察气管上皮细胞分泌的黏蛋白含量;免疫组化检测肺组织中黏蛋白5AC(Mucin5AC)的含量;酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测小鼠肺脏和肺泡灌洗液中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)以及血清中白细胞介素-4(IL-4)和白细胞介素-8(IL-8)的含量;蛋白免疫印迹法(Western Blot)检测小鼠肺脏组织中表皮生长因子受体(EGFR)的表达。结果:与模型组相比,肺金合剂各剂量组治疗后小鼠支气管上皮杯状细胞增生、呼吸部和支气管及血管周围炎性细胞浸润及肺部肺泡壁纤维细胞增生减少,小鼠肺组织中杯状细胞数、Mucin5AC含量、PAS染色阳性表达面积、TNF- α 、IL-4、IL-8和p-EGFR/EGFR表达降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论:肺金合剂能够通过TNF- α /EGFR途径,减少气道黏液样蛋白的表达,减轻组织病理改变以及炎症反应,从而对气道黏液高分泌起到较好的干预作用。

关键词 肺金合剂;咳嗽变异性哮喘;Mucin5AC;TNF- α /EGFR途径;气道黏液高分泌

中图分类号:R285.5

文献标识码:A

文章编号:1002-2392(2026)02-0022-06

DOI:10.19664/j.cnki.1002-2392.260027

咳嗽变异性哮喘(Cough variant asthma, CVA)是一种常见于儿童的以咳嗽为主要症状的肺系疾病,属于特殊类型的哮喘^[1-2]。CVA在我国儿童中的发病率高达40%以上,且如果临床上治疗不当往往会发展为典型哮喘,给患者的健康带来威胁^[3-4]。研究^[5]证实,慢性气道炎症是CVA的本质,与哮喘的严重程度密切相关。在病理状态下,黏蛋白5AC(Polyclonal Antibody to Mucin 5 Subtype AC, Mucin5AC)的过度表达促使黏液分泌增加,诱导杯状细胞增生,从而导致机体防御功能下降,易激发感染后导致气管中如肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症因子表达增加。表皮生长因子受体(Epithelial growth factor receptor, EGFR)作为一种跨膜糖蛋白,参与调控气道上皮细胞的损伤和修复^[6]。TNF- α 等炎症因子能够

与EGFR结合并激活细胞外信号调节激酶传导通路,促进Mucin5AC的表达,从而加剧气道黏液的过度分泌^[7]。

目前该病治疗主要以西药治疗为主,但是由于其易复发等特征,易加重成为典型哮喘,给治疗带来困难。中医治疗具有副作用小、不易复发等特点,在CVA的治疗上已取得一定进展。肺金合剂是已故全国第四批师承指导老师李俊杰主任医师临床治疗咳嗽变异性哮喘常用方剂,是在肺金止咳汤的基础上,经过反复优化而成,具有疏风润肺、化痰理肺、降逆止咳的功效。前期研究已证实肺金合剂在临床上治疗咳嗽变异性哮喘证属风燥犯肺者具有较好的临床疗效^[8]。但是肺金合剂对CVA患者气道黏液高分泌干预的具体作用机制还尚未明确。故本研究通过构建CVA小鼠模型,检测肺金合剂是否通过TNF- α /EGFR途径来减轻CVA小鼠的气道黏液分泌,为肺金合剂治疗CVA提供实验参考。

1 材料与方法

1.1 动物

雄性SPF级8~10周龄的BALB/c小鼠,体质量

收稿日期:2024-06-27 修回日期:2025-07-27

基金项目:宁夏自然科学基金项目(2022AAC03403)

作者简介:曹维宏(1970-),男,硕士,主任医师,从事呼吸系统疾病和睡眠疾病相关研究。

(20 ± 2) g, 购自成都达硕实验动物有限公司, 许可证号: SCXK(川)2020-030。本实验经宁夏回族自治区中医医院暨中医研究院伦理委员会批准(批准编号: 2021-69)。实验动物福利伦理审查号(批准编号: 20221207158)。小鼠在屏蔽环境下饲养, 给予 SPF 级饮水及饲料。

1.2 药物

肺金合剂为蜜枇杷叶、前胡、蝉蜕、麦冬、炒苦杏仁、浙贝母、蜜百部、紫苏子、蜜紫菀、炙甘草各 10 g, 药物经 8 倍量的水浸泡后煎煮, 沸后小火煎煮约 30 min 滤出药液; 再次加入 5 倍量水煎煮, 合并滤液并浓缩至 400 mL, 进一步 60 °C 减压蒸发至 50 mL(8 倍浓缩, 2 g 生药/mL), 4 °C 保存备用。

1.3 主要试剂和仪器

苏木素染液和 PAS 染色液购自武汉塞维尔生物科技有限公司(批号依次为 G1004、G1280); 伊红染液购自合肥博美生物科技有限责任公司(批号: YE2080); Mouse TNF- α ELISA KIT(批号: ZC-39024)、Mouse IL-4 ELISA KIT(批号: ZC-37986)和 Mouse IL-8 ELISA KIT(批号: ZC-37935)购自上海茁彩生物科技有限公司; BCA 蛋白浓度测定试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司(批号: P0009); EGFR、p-EGFR 和 β -actin 购自 ABclonal 公司(批号依次为: A11351、AP0301 和 AC026); Goat Anti-Rabbit IgG (H+L) HRP 购自 Affbiotech 公司(批号: S0001); Mucin5AC 抗体购自 Abcam 公司(批号: ab3649); HRP 标记山羊抗兔二抗购自塞维尔生物科技有限公司(批号: GB23303)。

数码三目摄像显微镜购自麦克奥迪实业集团有限公司(型号: BA210Digital); 酶标仪购自美谷分子仪器有限公司(型号: SpectraMAX Plus384); 荧光图像分析系统购自上海天能科技有限公司(型号: 5200 Multi); 数据图像分析系统购自 Indica labs 公司(型号: Halo 101-WL-HALO-1)。

1.4 哮喘小鼠模型的构建及给药

将小鼠随机分为对照组、模型组、肺金合剂低剂量组、肺金合剂高剂量组、泼尼松组共 5 组。实验第 1 天、第 7 天、第 14 天, 建模小鼠腹腔注射 200 μ L 致敏液(含 OVA 100 μ g, 氢氧化铝 20 μ g, 溶解于生理盐水中), 对照组小鼠每只腹腔注射 200 μ L 生理盐水。末次注射 1 周后(实验第 21 天), 给予超声雾化攻击; 建模小鼠给予 1.5% OVA-生理盐水溶液雾化吸入, 对照组小鼠给予生理盐水雾化吸入; 30 min $\cdot$ 次 $^{-1}\cdot$ d $^{-1}$, 连续

激发 21 d。每次超声雾化攻击前 1 h 给予药物干预。按照动物体表面积比值换算成小鼠等效剂量, 肺金合剂低、高剂量组小鼠每天分别灌胃 130 mg/kg 和 520 mg/kg 的肺金合剂, 给药体积设为 1 mL/100 g, 每日 1 次, 连续 21 d。泼尼松组小鼠每天灌胃 0.5 mg/kg 的泼尼松; 对照组和模型组小鼠每天给予同等剂量的生理盐水, 连续用药 21 d。末次药物干预结束并雾化结束 24 h 后处死小鼠, 分离小鼠血清、肺泡灌洗液、气管, 用于后续实验研究。

1.5 苏木精-伊红(HE)染色

将小鼠的肺脏组织用 4% 的多聚甲醛进行固定, 经过全自动脱水、透明、包埋、切片后, 经二甲苯脱蜡, 依次通过梯度乙醇水化并蒸馏水洗, 用苏木精染色 10~20 min, 流水冲洗后用盐酸乙醇分化 5~10 s, 立即流水冲洗, 放入弱碱性溶液(0.2% 氨水)中返蓝, 最后用伊红染液染色 3~5 min, 后经过水洗、梯度酒精脱水、二甲苯透明和中性树胶封片后, 用数码三目摄像显微摄像系统对切片进行图像采集。

1.6 阿利新蓝-过碘酸-雪夫(AB-PAS)染色

将固定组织经过脱水、包埋、切片, 再经二甲苯脱蜡、梯度乙醇水化后, 加入高碘酸溶液, 氧化 5 min; 加入 Schiff 试剂, 浸染 10~20 min; 后用苏木素染色液染核 1~2 min; 用盐酸分化液分化 2~5 s; 用 Scott 蓝化液返蓝, 水洗 3 min; 经过水洗、梯度酒精脱水、二甲苯透明和中性树胶封片后, 用数码三目摄像显微摄像系统对切片进行图像采集并计数杯状细胞数量。

1.7 免疫组化试验检测 Mucin5AC 的含量

将组织石蜡切片经二甲苯脱蜡, 梯度乙醇水化后, 将切片浸入柠檬酸盐缓冲液, 后通过微波高温抗原修复; 滴加 3% 双氧水阻断内源性过氧化物酶, 室温 10 min; 滴加牛血清封闭液, 室温 20 min; 滴加稀释浓度为 1:100 的 Mucin5AC 一抗, 4 °C 孵育过夜; PBS 洗涤后滴加浓度为 1:100 的 HRP 标记山羊抗兔的二抗, 37 °C 孵育 30 min; 滴加 DAB 室温显色; 苏木素复染 3 min; 脱水后用中性树胶封片, 使用显微摄像系统对切片进行图像采集。

1.8 酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测 TNF- α 、IL-4、IL-8 含量

收集各组小鼠的肺脏及肺泡灌洗液和血清, 用 ELISA 检测小鼠肺脏及肺泡灌洗液中 TNF- α 含量以及血清中 IL-4、IL-8 含量。操作严格按照 ELISA 试剂盒说明书进行, 用酶标仪测定 450 nm 波长处各孔的 OD 值。

1.9 蛋白免疫印迹法(Western Blot)检测各蛋白水平

将组织样本中加入组织裂解液后进行研磨,离心取上清,用 BCA 蛋白定量试剂盒测定蛋白浓度;蛋白经变性、电泳、转膜、封闭后加入一抗(一抗浓度:EGFR 1:1 000;p-EGFR 1:2 000; β -actin 1:50 000),4℃孵育过夜;加入 Goat Anti-Rabbit IgG (H+L) HRP 二抗(二抗浓度为 1:5 000),室温孵育 2~3 h;滴加 ECL 发光液的 A、B 两种试剂,反应 1 min;用天能(Tanon GIS V20)对条带进行曝光扫描,结果以目的蛋白相对表达量表示。

1.10 统计学分析

采用 SPSS 24.0 软件进行作图与统计,实验结果以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析进行比较, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺金合剂对咳嗽变异性哮喘小鼠肺脏组织病理改变的影响

对照组肺脏组织表面被覆浆膜,未见明显水肿、炎性细胞浸润或纤维组织增生,支气管上皮细胞和肺呼吸部肺泡上皮细胞形态较正常。模型组和肺金合剂低剂量组小鼠可见支气管上皮杯状细胞增生,呼吸部和支气管及血管周围见炎性细胞浸润,以核圆形深染的淋巴细胞为主,且呼吸部肺泡壁少量纤维组织增生,以长梭形核的纤维细胞为主。肺金合剂高剂量组和泼尼松组与模型组相比,支气管上皮杯状细胞增生、呼吸部和支气管及血管周围炎性细胞浸润及呼吸部肺泡壁纤维细胞增生减少。见图 1。

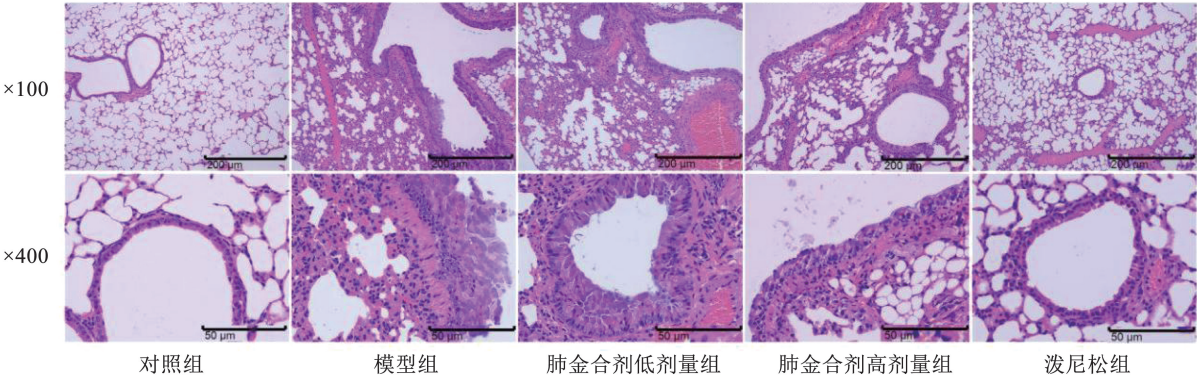
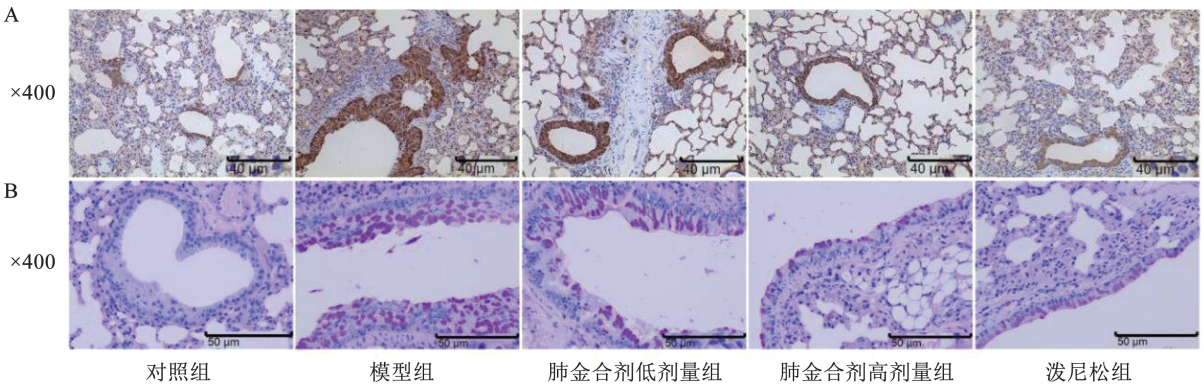


图 1 肺组织气道黏膜上皮层、杯状细胞和黏膜下腺体的增生情况(HE 染色)

2.2 肺金合剂对咳嗽变异性哮喘小鼠气道黏液分泌的影响

本研究通过免疫组化检测小鼠肺组织杯状细胞中 Mucin5AC 的含量,结果表明(图 2A,表 1),与对照组相比,模型组小鼠肺组织杯状细胞中 Mucin5AC 含量增高($P < 0.01$);与模型组相比,肺金合剂低、高剂量组和泼尼松组小鼠肺组织杯状细胞中 Mucin5AC 含量降低($P < 0.05, P < 0.01$)。采用 AB-PAS 染色观察气管

上皮细胞分泌的黏蛋白水平,结果见图 2B 和表 1,与对照组相比,模型组小鼠肺脏组织中杯状细胞数及黏蛋白 PAS 染色阳性表达面积增加($P < 0.01$);与模型组相比,肺金合剂低、高剂量组和泼尼松组小鼠肺组织中杯状细胞数及黏蛋白 PAS 染色阳性表达面积降低,其中肺金合剂高剂量组和泼尼松组降低更为显著($P < 0.05, P < 0.01$)。



注:A 为 IHC 图;B 为 AB-PAS 染色图

图 2 肺金合剂对咳嗽变异性哮喘小鼠气道黏液分泌的影响

表 1 肺金合剂对咳嗽变异性哮喘小鼠肺组织中 Mucin5AC 和分泌黏蛋白的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Mucin5AC 平均阳性面积占比	杯状细胞数/个	PAS 染色阳性表达面积/%
对照组	6	1.05 ± 0.65	11.67 ± 3.51	1.07 ± 0.67
模型组	6	9.36 ± 1.54 **	194.00 ± 26.96 **	12.42 ± 1.03 **
肺金合剂低剂量组	6	7.50 ± 0.42 #	112.00 ± 22.52 ##	7.57 ± 0.72 #
肺金合剂高剂量组	6	7.06 ± 0.73 #	48.33 ± 4.04 ##	3.64 ± 0.19 #
泼尼松组	6	3.22 ± 0.82 ##	41.33 ± 6.66 ##	2.32 ± 0.11 #

注:与对照组比较,***P* < 0.01;与模型组比较,#*P* < 0.05,##*P* < 0.01。

2.3 肺金合剂通过 TNF-α/EGFR 途径降低咳嗽变异性哮喘小鼠气道黏液分泌

通过 ELISA 法检测肺组织和支气管肺泡灌洗液中 TNF-α 的含量,结果显示,与对照组相比,模型组小鼠肺组织和支气管肺泡灌洗液中 TNF-α 的含量增高 (*P* < 0.01);与模型组相比,肺金合剂低、高剂量组和泼尼松组小鼠肺组织和支气管肺泡灌洗液中 TNF-α 的含量降低 (*P* < 0.05, *P* < 0.01),其中肺金合剂高剂量组和泼尼松组 TNF-α 的含量降低更为显著 (*P* < 0.01)。ELISA 法检测血清中 IL-4 和 IL-8 的含量,与对照组相比,模型组小鼠血清中 IL-4 和 IL-8 的含量均显著升高 (*P* < 0.01);与模型组相比,肺金合剂低、高剂量组和泼尼松组小鼠血清中 IL-4 和 IL-8 的含量均降低 (*P* < 0.05, *P* < 0.01),其中肺金合剂高剂量组和泼尼松组 IL-4 和 IL-8 的含量降低更为显著 (*P* < 0.01)。采用 Western Blot 检测小鼠肺组

织中 p-EGFR/EGFR 的表达,结果可知,与对照组相比,模型组小鼠肺组织中 p-EGFR/EGFR 表达增加 (*P* < 0.01);与模型组相比,肺金合剂高剂量组和泼尼松组小鼠肺组织中 p-EGFR/EGFR 表达降低 (*P* < 0.05, *P* < 0.01)。见图 3 和表 2。



图 3 各组小鼠肺脏组织中 p-EGFR、EGFR 蛋白表达条带图

表 2 肺金合剂对咳嗽变异性哮喘小鼠肺脏及支气管肺泡灌洗液中 TNF-α、血清中 IL-4 和 IL-8 及肺脏中 p-EGFR/EGFR 表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	肺组织 TNF-α/ (pg/mL)	支气管肺泡灌洗液 TNF-α/(pg/mL)	血清 IL-4/ (pg/mL)	血清 IL-8/ (pg/mL)	p-EGFR/EGFR
对照组	6	60.75 ± 2.63	27.29 ± 1.45	17.50 ± 2.48	18.41 ± 1.96	1.00 ± 0.24
模型组	6	107.36 ± 3.17 **	56.37 ± 1.70 **	31.28 ± 3.10 **	32.77 ± 3.55 **	1.76 ± 0.04 **
肺金合剂低剂量组	6	95.77 ± 1.57 ##	49.47 ± 2.42 #	27.39 ± 2.36 #	29.46 ± 1.84 #	1.73 ± 0.08
肺金合剂高剂量组	6	77.94 ± 2.90 ##	42.09 ± 1.99 ##	24.15 ± 2.10 ##	26.70 ± 0.98 ##	1.50 ± 0.10 #
泼尼松组	6	70.64 ± 2.21 ##	35.70 ± 2.25 ##	20.52 ± 1.91 ##	23.19 ± 2.04 ##	1.19 ± 0.06 ##

注:与对照组比较,***P* < 0.01;与模型组比较,#*P* < 0.05,##*P* < 0.01。

3 讨论

CVA 在中医中并未有相关病名记载,中医根据 CVA 的病症将其归为“咳嗽”“哮喘”“痉咳”等范畴^[9]。《素问·风论》中关于咳嗽病因的记载如“肺风之状,时咳短气,昼日则差,暮则甚”,表明风邪易感肺脏^[10]。近年来研究已证实射干麻黄汤、小青龙汤等中药方剂治疗 CVA 已经取得较好成效^[11-12]。肺金合剂是由蜜枇杷叶、浙贝母、麦冬、蝉蜕、蜜百部、炒苦杏仁、前胡、紫苏子、蜜紫菀、炙甘草等组成,以蜜枇杷叶为君

药,具有疏风润肺、止咳化痰的功效;以蜜百部和炒苦杏仁为臣药,具有降逆理肺的功效,另加紫苏子、蜜紫菀降气止咳;前胡祛痰;浙贝母润肺;蝉蜕解痉;加之炙甘草调和诸药,以发挥疏风润肺、化痰、降逆止咳等功效。本研究结果显示,与对照组相比,模型组小鼠出现呼吸急促、咳嗽、焦躁等症状,通过组织病理学检测发现模型组小鼠可见支气管上皮杯状细胞增生,呼吸部和支气管及血管周围见炎性细胞浸润。肺金合剂高剂量组治疗后小鼠临床症状明显减轻,组织病理学检测

可见小鼠肺脏支气管上皮杯状细胞增生、呼吸部和支气管及血管周围炎性细胞浸润及纤维细胞增生减少,表明肺金合剂可有效减轻 CVA 小鼠临床症状和肺脏组织病理损伤。

临床上在哮喘的发展过程中常伴随着上皮杯状细胞增生和气道黏液分泌增多等特征^[13]。气道黏液分泌增多是由于黏液腺增生肥大而导致,是评估哮喘病情严重程度的重要因素^[14]。上皮杯状细胞是黏液生成的主要细胞,该细胞中存在具有调节气道黏液黏附性的高分子糖基化的黏蛋白(Muc)^[15]。Mucin5AC 作为 Muc 家族中的一员,已被证实为气道炎症中表达显著升高的重要蛋白,是评价气道黏液高分泌的主要黏蛋白^[16]。Dong 等^[17]研究证实苍术素能够通过抑制 NF- κ B 通路减轻 LPS 诱导的咳嗽变异性哮喘的炎症反应,从而减少细胞中 Mucin5AC 的表达。本研究结果表明,与对照组相比,模型组小鼠杯状细胞数、Mucin5AC 表达显著升高。与模型组相比,肺金合剂组小鼠杯状细胞数、Mucin5AC 表达降低,表明肺金合剂具有减轻 CVA 小鼠上皮杯状细胞增生和气道黏液高分泌的作用。

TNF- α 是一种能够参与全身炎症反应的重要促炎细胞因子,在 CVA 的发生发展过程中常伴随着 TNF- α 表达增加。IL-4 主要由 Th2 细胞分泌,在 CVA 的发生发展过程中发挥重要作用。上皮细胞和巨噬细胞分泌的 CXC 亚族趋化性细胞因子 IL-8 作为主要炎性介质,通过诱导中性粒细胞趋化来调节炎症反应。EGFR 属于酪氨酸激酶受体的 ErbB 家族中的一员,是一种跨膜糖蛋白,能够被其下游因子酪氨酸激酶蛋白 SRC 活化,从而参与细胞增殖、迁移及血管生成等功能。现有研究^[18-19]证实, TNF- α 具有激活 SRC 信号通路的作用,而 SRC 能够介导 EGFR 信号传导,并且 EGFR 还在肺泡上皮细胞损伤的修复和气道重塑中起着关键作用,当肺泡上皮细胞损伤时,会导致 EGF 和 TNF- α 等因子生成,能促进 EGFR 活化从而使细胞外信号调节激酶传导通路被激活,上调 Mucin5AC 的表达,从而诱导上皮杯状细胞增生和气道黏液高分泌^[20]。故抑制 TNF- α /EGFR 表达是减轻 CVA 症状的重要途径。本研究结果显示,与模型组相比,肺金合剂各剂量组小鼠肺脏组织中 TNF- α 、IL-4、IL-8 和 p-EGFR/EGFR 表达显著降低,表明肺金合剂能够通过抑制 TNF- α /EGFR 途径,减轻 CVA 小鼠的炎症反应和气道重塑。

综上所述,肺金合剂可能通过抑制 TNF- α /EGFR 途径,减轻炎症因子及气道黏液样蛋白的表达,从

而对 CVA 起到较好的治疗作用。但是本研究未对其具体的作用机制进行深入探究,后续研究将进一步完善。

参考文献:

- [1] URYASJEV M O, PONOMAREVA I V, BHAR M, et al. The cough variant asthma[J]. Ter Arkh, 2020, 92(3): 98-101.
- [2] 潘阳琼, 陈豪, 黄晗, 等. 滋阴清燥汤对咳嗽变异性哮喘发作期患儿 IgE、IL-4、IL-5 水平的影响及安全性分析[J]. 中医药学报, 2020, 48(3): 38-42.
- [3] LAI K F, CHEN R C, LIN J T, et al. A prospective, multicenter survey on causes of chronic cough in China[J]. Chest, 2013, 143(3): 613-620.
- [4] 陈海敏. 咳嗽变异性哮喘发作诱因与干预措施的调查研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2012.
- [5] BONSER L R, ERLE D J. Airway mucus and asthma: the role of MUC5AC and MUC5B[J]. J Clin Med, 2017, 6(12): 112.
- [6] INOUE H, AKIMOTO K, HOMMA T, et al. Airway epithelial dysfunction in asthma: relevant to epidermal growth factor receptors and airway epithelial cells[J]. J Clin Med, 2020, 9(11): 3698.
- [7] ZHANG Y K, ZHU M X, YANG Z H, et al. The human Cathelicidin LL-37 induces MUC5AC mucin production by airway epithelial cells via TACE-TGF- α -EGFR pathway[J]. Exp Lung Res, 2014, 40(7): 333-342.
- [8] 曹维宏, 张淑娟, 温霞. 肺金合剂治疗咳嗽变异性哮喘临床研究[J]. 现代中医药, 2016, 36(4): 17-19.
- [9] 于海洋, 梁娜, 王有鹏, 等. 中医药治疗儿童咳嗽变异性哮喘的研究进展[J]. 中国医药导报, 2022, 19(11): 34-37.
- [10] 唐敏, 同时, 王朋, 等. 儿童咳嗽变异性哮喘中医药治疗进展及优势分析[J]. 河北中医, 2022, 44(8): 1401-1404, 1408.
- [11] 章莉, 徐泳, 黄婧怡, 等. 射干麻黄汤化痰治疗小儿咳嗽变异性哮喘的 Meta 分析[J]. 中草药, 2021, 52(2): 519-526.
- [12] 张诗瑜, 黄贵锐, 候丹, 等. 5 个常用经典名方治疗儿童哮喘急性发作疗效的网状 Meta 分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(2): 67-78.
- [13] BONSER L R, ERLE D J. The airway epithelium in asthma[J]. Adv Immunol, 2019, 142: 1-34.
- [14] BUSH A, ZAR H J. WHO universal definition of severe asthma[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2011, 11(2): 115-121.
- [15] HANSSON G C. Mucins and the microbiome[J]. Annu Rev Biochem, 2020, 89: 769-793.
- [16] JUN T. Airway mucus hypersecretion as a therapeutic target of asthma[J]. Arerugi, 2017, 66(10): 1218-1223.
- [17] DONG Y P, ZHANG X, YAO C, et al. Atractylodin attenuates the expression of MUC5AC and extracellular matrix in lipopolysaccharide-induced airway inflammation by inhibiting the NF- κ B pathway[J]. Environ Toxicol, 2021, 36(9): 1911-1922.
- [18] LI L S, CHEN W Z, LIANG Y J, et al. The G β γ -Src signaling pathway regulates TNF-induced necroptosis via control of necrosome translocation[J]. Cell Res, 2014, 24(4): 417-432.
- [19] POPLI P, SIROHI V K, MANOHAR M, et al. Regulation of cyclooxygenase-2 expression in rat oviductal epithelial cells: Evidence for in-

volvement of GPR30/Src kinase – mediated EGFR signaling [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2015, 154: 130 – 141.

及 EGFR 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28 (7): 1 – 10.

[20] 李文宏, 雷婷, 马嘉鑫, 等. 麻杏石甘汤对哮喘模型大鼠气道损伤

Intervention Effect of Feijin Mixture on Airway Mucus Hypersecretion in Mice
with Cough Variant Asthma

CAO Weihong, WANG Shaozheng, PAN Sijing, CHEN Xue
*Ningxia Hui Autonomous Region Hospital of Traditional Chinese Medicine and
Chinese Medicine Research Institute, Yinchuan 750021, China*

Abstract Objective: To investigate the intervention effect of Feijin Mixture on airway mucus hypersecretion in mice with cough variant asthma (CVA). Methods: Mice were divided into five groups: control group, model group, low – dose Feijin Mixture group, high – dose Feijin Mixture group, and prednisone group. A CVA mouse model was established by sensitization and challenge with ovalbumin (OVA) and aluminum hydroxide [Al(OH)₃]. Mice in the control and model groups were administered normal saline by gavage, while mice in the treatment groups received corresponding doses of drugs. Pathological changes in lung tissue were detected by hematoxylin – eosin (HE) staining. Mucin content secreted by tracheal epithelial cells was observed by Alcian blue – periodic acid – Schiff (AB – PAS) staining. Mucin 5AC (Mucin5AC) content in lung tissue was detected by immunohistochemistry. Tumor necrosis factor – α (TNF – α) levels in lung tissue and bronchoalveolar lavage fluid, as well as serum levels of interleukin – 4 (IL – 4) and interleukin – 8 (IL – 8), were measured by enzyme – linked immunosorbent assay (ELISA). Epidermal growth factor receptor (EGFR) expression in lung tissue was detected by Western blot. Results: Compared with the model group, the Feijin Mixture groups showed reduced bronchial epithelial goblet cell hyperplasia, inflammatory cell infiltration around the respiratory tract and bronchi and blood vessels, and reduced fibroblast hyperplasia in alveolar walls of the respiratory region. The number of goblet cells, Mucin5AC content, PAS – positive staining area, TNF – α, IL – 4, IL – 8, and p – EGFR/EGFR expression in lung tissue were decreased in the Feijin Mixture groups (*P* < 0.05). Conclusion: Feijin Mixture can reduce the expression of airway mucin – like proteins, alleviate pathological changes and inflammatory responses, thereby effectively intervening in airway mucus hypersecretion through the TNF – α/EGFR pathway.

Key words Feijin Mixture; Cough variant asthma; Mucin5AC; TNF – α/EGFR pathway; Airway mucus hypersecretion