

# 阿那其根醇提取物对咳嗽变异性哮喘模型大鼠的改善作用研究<sup>△</sup>

娜迪热·伊卜拉伊木<sup>1\*</sup>, 刘长江<sup>2</sup>, 金小越<sup>2#</sup>(1.新疆医科大学研究生学院, 乌鲁木齐 830054; 2.新疆医科大学第六附属医院药学部, 乌鲁木齐 830002)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)10-1371-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.10.16

**摘要** 目的:观察阿那其根醇提取物(EEAP)对咳嗽变异性哮喘(CVA)模型大鼠的改善作用。方法:将雄性SD大鼠随机分为对照组、模型组、醋酸泼尼松组(阳性对照, 250 mg/kg)和EEAP低、中、高剂量组(160、320、640 mg/kg, 按EEAP质量计), 每组10只。除对照组外, 其余各组大鼠均皮下注射1 mg/mL卵清蛋白(OVA)-费氏完全佐剂溶液致敏, 并雾化吸入1% OVA-生理盐水溶液(每日1次, 每次20 min, 持续15 d)以激发哮喘。末次雾化后, 对照组和模型组大鼠均灌胃等体积水, 各给药组大鼠均灌胃相应药物, 每日1次, 连续30 d。观察各组大鼠实验过程中的一般症状; 采用辣椒素咳嗽激发实验考察各组大鼠的气道敏感性, 记录其咳嗽次数; 采用酶联免疫吸附测定法检测其血清超氧化物歧化酶(SOD)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )含量; 采用苏木精-伊红染色法观察其肺组织形态学特征; 采用瑞氏染色法记录其肺泡灌洗液中嗜酸性粒细胞及白细胞的数量。结果:对照组大鼠呼吸平稳, 反应敏捷, 毛色光泽; 其余各组大鼠经抗原激发后, 均出现躁动不安、咳嗽、呼吸急促等症状。与对照组比较, 模型组大鼠肺组织内可见支气管壁充血、水肿, 并伴有大量炎症细胞浸润, 其咳嗽次数显著增加, 血清TNF- $\alpha$ 含量以及肺泡灌洗液中嗜酸性粒细胞、白细胞计数均显著升高, 血清SOD含量显著降低( $P < 0.05$ ); 经药物处理后, 各给药组大鼠上述症状均有不同程度的改善, 其咳嗽次数均显著减少, 血清TNF- $\alpha$ 含量以及肺泡灌洗液中嗜酸性粒细胞、白细胞计数均显著降低, 血清SOD含量均显著升高, 但EEAP各剂量组大鼠咳嗽次数均显著多于醋酸泼尼松组( $P < 0.05$ )。结论:EEAP可能是通过抑制TNF- $\alpha$ 分泌、增加SOD含量、抑制炎症细胞浸润等途径来发挥对CVA模型大鼠的平喘、抗炎作用。

**关键词** 阿那其根醇提取物; 咳嗽变异性哮喘; 氧化应激; 炎症反应; 大鼠

## Study on Improvement Effects of Ethanol Extract of the Root of *Anacyclus pyrethrum* on Cough Variant Asthma Model Rats

Nadire · Yibulayimu<sup>1</sup>, LIU Changjiang<sup>2</sup>, JIN Xiaoyue<sup>2</sup> (1. Postgraduate College, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830002, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe the improvement effects of ethanol extract of the root of *Anacyclus pyrethrum* (EEAP) on cough variant asthma (CVA) model rats. METHODS: Male SD rats were randomly divided into control group, model group, prednisone acetate group (positive control, 250 mg/kg), EEAP low-dose, medium-dose and high-dose groups (160, 320, 640 mg/kg, by the weight of EEAP), with 10 rats in each group. Except for control group, other group was given 1 mg/mL ovalbumin (OVA)-Freunds adjuvant complete solution subcutaneously, and aerosol inhalation of 1% OVA-normal saline (once a day, 20 min each time, 15 d) to induce CVA. After last inhalation, control group and model group were given constant volume of water intragastrically; administration groups were given relevant medicine intragastrically, once a day, for consecutive 30 d. General symptoms of rats were observed in each group during experiment. The airway sensitivity of rats in each group was investigated by capsaicin cough provocation test, and the cough times were recorded. The contents of SOD and TNF- $\alpha$  in serum were determined by ELISA. The morphological characteristics of lung tissue were observed by HE staining. The number of eosinophils and leucocytes in alveolar lavage fluid was recorded by Rayleigh staining. RESULTS: Rats in the control group breathed smoothly, responded quickly and had glossy coat. The rest of the groups showed restlessness, cough, shortness of breath and other symptoms after antigen stimulation. Compared with control group, the congestion and edema of bronchial wall and infiltration of inflammatory cells in the lung tissue were observed in model group; the cough times increased significantly; serum content of TNF- $\alpha$ , eosinophil and leukocyte counts in alveolar lavage fluid increased significantly, and serum content of SOD decreased significantly ( $P < 0.05$ ). After treatment, above symptoms of rats were alleviated to varying degrees in administration groups, and the cough times were

<sup>△</sup> 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81760749)

\* 硕士研究生。研究方向:药物分析。电话:0991-2662027。

E-mail:875638651@qq.com

# 通信作者:主任药师,副教授,硕士。研究方向:药物分析、药品质量控制。电话:0991-2615177。E-mail:542731047@qq.com

significantly reduced; the serum contents of TNF- $\alpha$  as well as eosinophil and leukocyte counts in alveolar lavage fluid were significantly reduced; the serum contents of SOD was increased significantly, but the cough times of EEAP groups were significantly higher than that of prednisone acetate group

( $P < 0.05$ ). CONCLUSIONS: EEAP may show the anti-inflammatory and antiasthmatic effects by inhibiting the secretion of TNF- $\alpha$ , increasing the content of SOD and inhibiting inflammatory cell infiltration.

**KEYWORDS** Ethanol extract of the root of *Anacyclus pyrethrum*; Cough variant asthma; Oxidant stress; Inflammation reaction; Rats

阿那其根为菊科植物罗马除虫菊 [*Anacyclus pyrethrum* (L). DC] 的干燥根, 主要含有墙草碱、菊糖以及黄酮、挥发油、鞣质、氨基酸类成分<sup>[1]</sup>。本课题组前期测得阿那其根醇提取物(EEAP)主要含有绿原酸、菊糖、果糖、葡萄糖以及黄酮、生物碱类成分。有研究指出, EEAP 具有抗炎、镇痛作用, 绿原酸和黄酮类可能是其主要的效应成分<sup>[2]</sup>。同时本课题组前期研究还发现, 阿那其根原粉胶囊可缓解变异性咳嗽(CVA)患者的临床症状<sup>[3]</sup>, 但其抗炎、平喘作用的具体机制尚不清楚。为此, 本研究以CVA模型大鼠为对象, 初步探讨EEAP对其的改善作用, 旨在为阿那其根的临床应用提供实验依据。

## 1 材料

### 1.1 仪器

TY0608型全波长酶标仪[伯乐生命科学产品(上海)有限公司]; DMI4000B型荧光倒置显微镜[徕卡显微系统(上海)贸易有限公司]; 402A1型超声雾化器(江苏鱼跃医疗设备股份有限公司); R-2003型旋转蒸发仪、R-2003型水浴锅(巩义市予华仪器有限责任公司); SHB-III型循环水式多用真空泵(郑州长城科工贸有限公司); DZF-6090型真空干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司); 透明雾化盒(40 cm $\times$ 20 cm $\times$ 30 cm, 实验室自制)。

### 1.2 药材、药品与试剂

阿那其根药材(批号: 704025)购自新疆本草堂有限公司, 经新疆维吾尔自治区食品药品检验所主任药师沙拉麦提·麦提鉴定为菊科植物罗马除虫菊 [*A. pyrethrum* (L). DC] 的根。

醋酸泼尼松片(阳性对照, 天津天药药业股份有限公司, 批号: CP170620a2, 规格: 5 mg); 10% 费氏完全佐剂、卵清蛋白(OVA)(美国Sigma公司, 批号分别为1002551507、100263827); 超氧化物歧化酶(SOD)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(南京建成生物工程研究所, 批号分别为2018012025、2018012029); 水合氯醛(成都市科隆化学品有限公司, 批号: 2018041601); 10% 中性多聚甲醛(南昌雨露实验器材有限公司, 批号: 170913-2); 辣椒素(大连美仑生物科技有限公司, 批号: TM1149; 临用前称取30.5 mg, 加聚山梨酯80和无水乙醇各1 mL溶解, 加至生理盐水中, 得 $10^{-2}$  mol/L的辣椒素贮备液; 经生理盐水稀释后, 得 $10^{-4}$  mol/L的辣椒素溶液); 苏木精、伊红、瑞氏染色剂(北京索莱宝科技有限公司); 其余试剂均为分析纯, 水为蒸馏水。

### 1.3 动物

清洁级SD大鼠60只, 雄性, 2月龄, 体质量180~220 g, 由新疆医科大学动物实验中心提供[动物使用许

可证号: SYXK(新)2018-0003]。

## 2 方法

### 2.1 EEAP的制备

称取阿那其根药材适量, 粉碎, 用6倍量(g/mL) 65%乙醇于50 $^{\circ}$ C回流提取2 h, 提取液滤过、浓缩, 并冷冻干燥, 即得EEAP。将其置于4 $^{\circ}$ C冰箱中保存, 备用。

### 2.2 分组、造模与给药

所有大鼠均适应性饲养7 d后, 按随机数字表法分为6组, 即对照组、模型组、醋酸泼尼松组(250 mg/kg, 以水为溶剂; 按成人临床日剂量的7.5倍换算而得)和EEAP低、中、高剂量组[160、320、640 mg/kg, 按EEAP质量计, 以水为溶剂; 参考预实验结果按成人(60 kg)体表面积换算而得], 每组10只。除对照组外, 其余各组大鼠均皮下注射新鲜配制的1 mg/mL OVA-费氏完全佐剂溶液(OVA以生理盐水稀释后, 与10% 费氏完全佐剂混合而得)致敏<sup>[4]</sup>: 在大鼠后足跖、腹股沟、腰、背、颈部共取10点, 每点注射0.05 mL, 同时腹腔注射0.5 mL, 共计1 mL; 1周后重复1次, 增强致敏作用。造模后(即第1次注射后, 下同)第15天, 将大鼠置于透明雾化盒内, 以400 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)恒压喷入1% OVA-生理盐水溶液(OVA以生理盐水稀释而得)每日1次、每次20 min、持续15 d以激发哮喘(大鼠腹肌明显收缩, 且出现呼吸加深、加快等呼吸道痉挛症状, 即表明造模成功)。末次雾化后, 对照组和模型组大鼠均灌胃等体积水, 给药组大鼠均灌胃相应药物; 每日1次, 连续30 d。

### 2.3 一般体征观察

分别于造模前后及给药前后观察各组大鼠的饮食、活动、毛发、大小便、体质量等一般体征的变化情况。

### 2.4 咳嗽情况观察

采用辣椒素咳嗽激发实验考察各组大鼠的气道敏感性。末次给药后, 将各组大鼠放入透明雾化盒内, 用 $10^{-4}$  mol/L辣椒素溶液雾化60 s后, 停止刺激, 并在盒内停留60 s, 记录随后2 min内各组大鼠的咳嗽次数。

### 2.5 氧化应激指标及炎症因子含量检测

进行辣椒素咳嗽激发实验后, 所有大鼠均禁食、不禁水12 h, 腹腔注射10%水合氯醛(0.3 mL/kg)进行麻醉, 将其用夹板固定, 打开腹腔, 于腹主动脉采血约5 mL, 以3 500 r/min离心10 min, 取上清液置于1.5 mL EP管中, 置于-20 $^{\circ}$ C冰箱中保存, 备用。取上述血清样品适量, 采用ELISA法以酶标仪检测各组大鼠血清SOD、TNF- $\alpha$ 含量, 严格按照相应试剂盒说明书操作。

### 2.6 肺组织形态学观察

取血后, 快速结扎各组大鼠右侧肺门, 取其右侧肺下叶组织适量, 用生理盐水冲洗后, 置于10%中性多聚

甲醛中固定72 h,石蜡包埋、切片(厚度约4 μm),经苏木精-伊红(HE)染色后,置于显微镜下观察其肺组织形态学特征。

### 2.7 肺泡灌洗液炎症细胞计数

切开各组大鼠颈部皮肤,分离气管并切开一小口,用灌洗针注入生理盐水2 mL,灌洗3次,回收、合并灌洗液,以1 500 r/min离心10 min,沉淀用等量(g/mL)磷酸盐缓冲液(PBS, pH 7.2)涂片,经瑞氏染色剂染色后,置于显微镜下进行嗜酸性粒细胞及白细胞计数。染色结果判断:正常细胞核呈紫红色;嗜酸性粒细胞呈偏红;白细胞核呈浅兰色或不着色<sup>[5]</sup>。

### 2.8 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 EEAP对CVA模型大鼠一般体征的影响

对照组大鼠呼吸平稳,行动灵活,反应敏捷,毛色光泽,体质量增长稳定。在雾化吸入OVA前,其余各组大鼠呼吸平稳,但毛色失去光泽,个别大鼠体质量增长缓慢;在雾化吸入OVA后,上述大鼠均出现躁动不安、挠鼻、咳嗽、打喷嚏、呼吸急促、饮水量和口鼻分泌物增多等症状。经药物处理后,各给药组大鼠呼吸逐渐平稳,咳嗽次数相对减少,毛色逐渐恢复光泽,口鼻分泌物减少,反应变得灵敏。

### 3.2 EEAP对CVA模型大鼠咳嗽次数的影响

与对照组比较,模型组大鼠咳嗽次数显著增加,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与模型组比较,各给药组大鼠咳嗽次数均显著减少,但EEAP各剂量组显著多于醋酸泼尼松组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表1。

表1 各组大鼠咳嗽次数以及血清SOD、TNF-α含量比较( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Tab 1 Comparison of cough times and serum contents of SOD and TNF-α of rats in each group ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	咳嗽次数	SOD, U/mL	TNF-α, pg/mL
对照组	1.10 ± 0.52	243.24 ± 37.68	122.62 ± 0.52
模型组	10.46 ± 1.48*	178.93 ± 41.23*	147.15 ± 1.48*
醋酸泼尼松组	6.06 ± 0.62 <sup>#</sup>	180.06 ± 31.96 <sup>#</sup>	120.67 ± 0.62 <sup>#</sup>
EEAP低剂量组	7.86 ± 0.79 <sup>Δ</sup>	227.31 ± 45.47 <sup>#</sup>	132.75 ± 0.79 <sup>#</sup>
EEAP中剂量组	7.35 ± 0.93 <sup>Δ</sup>	201.15 ± 43.62 <sup>#</sup>	126.96 ± 0.93 <sup>#</sup>
EEAP高剂量组	6.79 ± 0.87 <sup>Δ</sup>	188.61 ± 31.47 <sup>#</sup>	122.18 ± 0.87 <sup>#</sup>

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与模型组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ;与醋酸泼尼松组比较,<sup>Δ</sup> $P < 0.05$

Note: vs. control group, \* $P < 0.05$ ; vs. model group, <sup>#</sup> $P < 0.05$ ; vs. prednisone acetate group, <sup>Δ</sup> $P < 0.05$

### 3.3 EEAP对CVA模型大鼠血清SOD、TNF-α含量的影响

与对照组比较,模型组大鼠血清SOD含量显著降低, TNF-α含量显著升高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );与模型组比较,各给药组大鼠血清SOD含量均显

著升高, TNF-α含量均显著降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );而各给药组上述指标组间比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),详见表1。

### 3.4 EEAP对CVA模型大鼠肺组织形态学特征的影响

对照组大鼠肺内各级支气管结构正常,肺泡壁毛细血管无充血、缺血,肺泡腔内清洁无渗出,未见炎症细胞浸润;模型组大鼠肺内各级支气管壁黏膜上皮细胞损伤,黏液分泌增多,支气管壁充血、水肿,可见大量炎症细胞浸润;各给药组大鼠肺内各级支气管壁黏膜上皮细胞损伤以及支气管壁充血、水肿,炎症细胞浸润程度均较模型组明显减轻,详见图1。

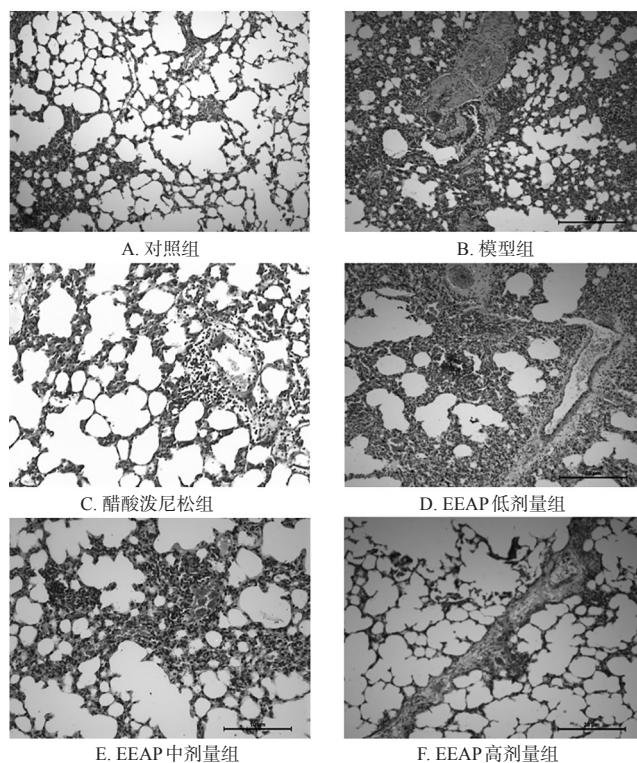


图1 各组大鼠肺组织形态学观察(HE染色, ×200)

Fig 1 Pathological observation of lung tissue of rats in each group (HE staining, ×200)

### 3.5 EEAP对CVA模型大鼠肺泡灌洗液炎症细胞计数的影响

与对照组比较,模型组大鼠肺泡灌洗液中嗜酸性粒细胞、白细胞计数均显著升高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );与模型组比较,各给药组大鼠嗜酸性粒细胞、白细胞计数均显著降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );而各给药组上述指标组间比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),详见表2。

## 4 讨论

CVA是以顽固性咳嗽为主要临床表现的一种特定类型的哮喘,无明显喘息和气促等特征,其病理生理变化与哮喘相同,即持续性慢性气道炎症反应,且具高反应性<sup>[6]</sup>。CVA发病率较高,且可发生于任何年龄段,具有病程长、并发症多、咳嗽明显、发作反复等特点<sup>[7]</sup>。目前,CVA被认为是慢性咳嗽最常见的病因之一,其特点是夜

表2 各组大鼠肺泡灌洗液炎症细胞计数比较( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10, \times 10^9 L^{-1}$ )

Tab 2 Comparison of inflammatory cell count in alveolar lavage fluid of rats in each group ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10, \times 10^9 L^{-1}$ )

组别	嗜酸性粒细胞	白细胞
对照组	1.74±0.41	1.62±0.56
模型组	10.40±0.41*	2.74±0.98*
醋酸泼尼松组	7.43±0.44 <sup>#</sup>	1.95±0.35 <sup>#</sup>
EEAP低剂量组	8.26±0.39 <sup>#</sup>	2.46±1.19 <sup>#</sup>
EEAP中剂量组	7.59±0.57 <sup>#</sup>	2.20±0.91 <sup>#</sup>
EEAP高剂量组	7.25±0.56 <sup>#</sup>	2.09±1.07 <sup>#</sup>

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ ;与模型组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$

Note:vs. control group,\* $P<0.05$ ;vs. model group,<sup>#</sup> $P<0.05$

间或清晨的刺激性咳嗽,严重影响患者的生活质量,并可能导致部分患者发展为典型哮喘<sup>[6]</sup>。近年来,CVA患病人数不断增多,误诊率升高,故临床应予以重视,督促患者及时治疗,以防止其发展成为咳嗽性哮喘<sup>[8-9]</sup>。CVA的治疗方法较多,西医以肾上腺皮质激素、白三烯受体拮抗药和 $\beta$ 受体激动药为主,但长期应用具有副作用大且停药后易复发等缺点<sup>[10]</sup>。中医药在治疗慢性疾病领域具有多靶点、多途径的优势,故受到越来越多临床学者的关注<sup>[11]</sup>。本课题组前期研究发现,阿那其根原粉胶囊可改善CVA患者的临床症状<sup>[3]</sup>。故本研究在成分分析的基础上,参照文献的方法<sup>[4]</sup>复制了大鼠CVA模型,并以醋酸泼尼松(该药主要用于过敏性与自身免疫性炎症性疾病,是临床治疗CVA等疾病的常用药物)为阳性对照,初步探讨了EEAP对模型大鼠的改善作用。

有研究表明,CVA的发生除与气道高反应及神经调节有关外,还与免疫学、遗传学、感染、环境等多种因素有关,且氧化应激和炎症反应是其主要病理机制之一<sup>[12]</sup>。SOD是机体内重要的抗氧化剂,其活性的强弱反映了体内抗氧化能力的高低;TNF- $\alpha$ 具有参与炎症反应、参与免疫应答等多种生物学活性,与CVA的发生、发展密切相关<sup>[13]</sup>。CVA作为一种变态反应性疾病,其发展的主要特征为机体内白细胞数量的显著上升;同时,以嗜酸性粒细胞介导的炎症反应在疾病发生、发展过程中起着重要作用<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,在接受抗原激发后,除对照组外其余各组大鼠均出现躁动不安、挠鼻、咳嗽、打喷嚏、呼吸急促、饮水量及口鼻分泌物增多等症状;与对照组比较,模型组大鼠咳嗽次数显著增加,血清TNF- $\alpha$ 含量显著上升,血清SOD含量显著降低,气道管壁充血、水肿且炎症细胞浸润明显,嗜酸性粒细胞及白细胞计数均显著升高,提示模型复制成功。经药物干预后,各给药组大鼠呼吸逐渐平稳,咳嗽次数相对减少,毛色逐渐恢复光泽,口鼻分泌物减少,反应变得灵敏;与模型组比较,各给药组大鼠咳嗽次数显著减少(但EEAP各剂量组高于醋酸泼尼松组),血清TNF- $\alpha$ 含量显著降低,血清SOD含量显著升高,气道管壁充血、水肿及炎症细胞浸润等症状明显改善,且嗜酸性粒细胞及白细胞计数均显

著降低。这提示EEAP可明显减少大鼠咳嗽次数,缓解气道炎症反应,减少炎症细胞浸润,并增强机体抗氧化能力;此外,除减少大鼠咳嗽次数外,其余作用与阳性对照药物相当,但仍待后续研究进一步确认。

综上所述,EEAP可能是通过抑制TNF- $\alpha$ 分泌、提高SOD含量、抑制炎症细胞浸润等途径来发挥对CVA模型大鼠的平喘、抗炎作用。但本研究尚不深入,CVA相关指标(如其他炎症因子、氧化应激指标以及免疫指标等)及具体作用机制仍有待进一步探讨。

## 参考文献

- [1] 霍仕霞,高莉,彭晓明,等.阿那其根的指纹图谱研究[J].西北药学杂志,2016,31(4):341-344.
- [2] MANOUZE H,BOUCHATTA O,GADHI AC,et al. Anti-inflammatory, antinociceptive, and antioxidant activities of methanol and aqueous extracts of Anacyclus pyrethrum roots[J]. *Front Pharmacol*, 2017. DOI: 10.3389/fphar.2017.00598.
- [3] 玛依拉·阿布都克力木,佳娜提·达吾列提,金小越.阿那其根原粉胶囊治疗变异性咳嗽疗效100例[J].中外女性健康研究,2017. DOI:10.3969/j.issn.2096-0417.2017.11.004.
- [4] 朱文雄,童骄,葛资宇,等.清宁止咳颗粒对咳嗽变异性哮喘模型大鼠肺部病理变化和超微结构的影响[J].中华中医药杂志,2014,29(6):1960-1963.
- [5] 张敏淑.白细胞图像的特征提取与分类算法研究[D].杭州:中国计量大学,2016.
- [6] 黄志敬,周爱莲.咳嗽变异性哮喘的研究进展[J].医学研究杂志,2014,43(8):185-187,16.
- [7] 王瑾.小儿咳嗽变异性哮喘的临床分析[J].医药前沿,2017,7(2):190-191.
- [8] ZHANG YX,LIU Y,XUE Y,et al. Correlational study on atmospheric concentrations of fine particulate matter and children cough variant asthma[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016,20(12):2650-2654.
- [9] 陈树煜,方泽葵,方思,等.典型哮喘与咳嗽变异性哮喘的小气道功能差异分析[J].南方医科大学学报,2017,37(3):330-336.
- [10] 马亚芹.咳嗽变异性哮喘的研究进展[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(82):37.
- [11] 杨进春.中医药治疗咳嗽变异性哮喘64例[J].中国社区医师,2018,34(27):92-93.
- [12] 程序.润肺止咳法治疗咳嗽变异性哮喘的临床与实验分析[J].临床医药文献杂志,2017,4(19):3717-3718.
- [13] 吴建军,姜良铎,张伟,等.安肺益肾方对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺组织匀浆IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 及SOD、MDA的作用[J].中华中医药杂志,2013,28(10):3092-3095.
- [14] 刘志华,李亚洲,胡春维.温肾固表方联合特异性免疫治疗小儿哮喘恢复期的效果及对肺泡灌洗液中白细胞总数和嗜酸性粒细胞总数的影响[J].四川中医,2017,35(8):71-73.

(收稿日期:2018-12-10 修回日期:2019-02-28)

(编辑:张元媛)