

润通滴鼻剂对幼龄变应性鼻炎大鼠鼻粘膜病理形态的影响

骆永雄¹ 唐宇姣¹ 罗文娟¹ 张翠玲¹ 陈 竹²

1. 贵州中医药大学 贵州 贵阳 550005

2. 贵州中医药大学第二附属医院儿科 贵州 贵阳 550003

【摘要】目的：探讨润通滴鼻剂对幼龄变应性鼻炎（AR）大鼠鼻粘膜病理形态及炎症损伤的改善作用，为临床治疗儿童 AR 提供实验依据。方法：选取 32 只幼龄 SD 大鼠，随机分为正常对照组、模型组、润通滴鼻剂组、西药组（色甘酸钠滴鼻剂），每组 8 只。采用卵清蛋白（OVA）致敏与激发法建立幼龄 AR 大鼠模型，各组给予对应药物滴鼻干预 4 周。干预结束后取大鼠鼻粘膜组织，行苏木精-伊红（HE）染色，光镜下观察鼻粘膜病理形态学改变。结果：模型组鼻粘膜上皮大面积脱落、纤毛破坏严重、粘膜下层重度充血水肿、腺体增生明显伴大量炎性细胞浸润，与空白对照组差异显著。西药组鼻粘膜损伤较模型组有所减轻，但仍存在纤毛稀疏、散在炎症细胞浸润。润通滴鼻剂组鼻粘膜上皮基本完整、纤毛排列规整、水肿明显消退、炎性细胞浸润显著减少，修复效果优于西药组。结论：润通滴鼻剂可显著修复幼龄 AR 大鼠鼻粘膜病理损伤，减轻局部炎症，保护鼻粘膜屏障结构，为临床应用提供形态学证据。

【关键词】润通滴鼻剂；幼龄大鼠；变应性鼻炎；鼻粘膜；HE 染色

DOI:10.12417/2705-098X.26.14.002

变应性鼻炎（Allergic Rhinitis, AR）是儿童群体高发的 I 型变态反应性疾病，以鼻痒、喷嚏、流涕、鼻塞为主要临床表现，长期反复发作可诱发哮喘、鼻息肉、鼻窦炎等并发症，严重影响患儿睡眠质量、面部发育及身心健康^[1-2]。流行病学数据显示，我国儿童 AR 患病率已达 15.79%，且呈逐年上升趋势，已成为危害儿童呼吸道健康的主要疾病之一^[3]。

目前西医治疗儿童 AR 以糖皮质激素、抗组胺药、白三烯调节剂为主，虽能快速缓解症状，但长期使用易引发鼻粘膜干燥、出血、药物依赖等不良反应，且部分患儿用药依从性较差，导致病情反复迁延^[4-5]。中医药在 AR 防治中具有独特优势，中医将 AR 归属于“鼻鼽”范畴，认为本病以肺脾肾三脏不足为本，外感风邪、异气为标，治疗以宣肺通窍、健脾益气、祛风散寒为核心^[6]。

相较于中药内服，中医外治法具有直达病所、操作简便、不良反应少、儿童接受度高等特点，更适合儿科临床应用^[7]。润通滴鼻剂是贵州中医药大学第二附属医院儿科院内制剂，由麻油、辛夷、苍耳子、白芷、菊花、薄荷等中药组方而成，具有清润燥、宣肺通窍、消肿止痒之效，临床用于儿童 AR 治疗可有效缓解鼻痒、鼻塞、流涕等症状，减少发作频率，但目前其对 AR 鼻粘膜炎症的干预机制尚未明确^[8]。

鼻粘膜是 AR 炎症损伤的核心部位，粘膜上皮完整性、纤

毛结构、炎性细胞浸润程度是评估 AR 病情及药物疗效的重要指标^[9]。本研究通过建立幼龄 AR 大鼠模型，采用 HE 染色观察润通滴鼻剂对大鼠鼻粘膜病理形态的影响，明确其鼻粘膜保护作用，为该制剂临床推广应用提供实验支撑。

1 资料与方法

1.1 实验动物

SPF 级幼龄 SD 大鼠 32 只，体重 95±5g，雌雄各半，由贵州医科大学实验动物中心提供，动物生产许可证号：SCXK（黔）2020-0001。所有大鼠于贵州中医药大学实验动物房适应性饲养 3d，室温控制在 22~25℃，湿度 55%~65%，自由摄食与饮水，遵循实验动物伦理规范开展研究。

1.2 实验药物与试剂

润通滴鼻剂（贵州中医药大学第二附属医院药学部制剂室制备，批号：20230512）；色甘酸钠滴鼻剂（山东鲁西药业有限公司，国药准字 H37023586）；卵清蛋白（OVA，Sigma 公司，货号：A5503）；氢氧化铝凝胶（国药集团化学试剂有限公司）；戊巴比妥钠（北京索莱宝科技有限公司）；无水乙醇、二甲苯、苏木精-伊红染色试剂盒等均为国产分析纯。

1.3 实验仪器

电子天平（FA2004，上海精密科学仪器有限公司）；光学

作者简介：骆永雄，男，汉族，2001-，2024 级贵州中医药大学在读硕士研究生，中西医结合儿科疾病防治、硕士在读。

通讯作者：陈竹，女，汉族，1976-，硕士，贵州中医药大学第二附属医院，儿科，主任。

基金：贵州中医药大学大学生创新创业训练计划项目资助（贵中医大创合字[2023]S202310662056 号）；贵州省中医药管理局中医药、民族医药科学技术研究项目（NO:QZY-2025-042）。

基金名称：国家中医优势专科（神志病科、儿科、妇科）

基金号：国中医药医政函〔2025〕257 号

显微镜 (BX53, Olympus 公司); 高速冷冻离心机 (CT15RE, Hitachi 公司); 病理切片机 (RM2235, Leica 公司); 摊片烤片机 (KD-P, 浙江科迪仪器设备有限公司)。

1.4 动物分组与模型制备

将 32 只大鼠随机分为 4 组, 每组 8 只: 正常对照组、模型组、润通滴鼻剂组、西药组。参照《变应性鼻炎动物模型制备规范 (草案)》建立幼龄 AR 大鼠模型^[10]。

致敏阶段: 模型组、润通滴鼻剂组、西药组大鼠腹腔注射 OVA 混悬液 (0.3mgOVA+30mgAl(OH)₃+生理盐水至 1mL), 隔日 1 次, 共 7 次, 持续 14d; 正常对照组腹腔注射等量生理盐水。

激发阶段: 造模第 15d 开始, 模型组、润通滴鼻剂组、西药组大鼠给予 2%OVA 生理盐水溶液滴鼻 (50μL/侧鼻腔), 每日 1 次, 共 7d; 正常对照组给予等量生理盐水滴鼻。

模型鉴定: 末次激发后观察大鼠 30min 内喷嚏、挠鼻、流涕症状, 参照行为学评分标准, 总分 >5 分判定为造模成功^[10]。

1.5 给药方法

造模成功后次日开始给药, 连续干预 4 周: 正常对照组、模型组: 双侧鼻腔滴入等量生理盐水 50μL/侧, 每日 2 次; 润通滴鼻剂组: 双侧鼻腔滴入润通滴鼻剂, 50μL/侧, 每日 2 次; 西药组: 双侧鼻腔滴入色甘酸钠滴鼻剂, 50μL/侧, 每日 2 次。

1.6 标本制备与 HE 染色

干预结束后, 给予 1%戊巴比妥钠 (30mg/kg) 腹腔注射麻醉大鼠, 分离鼻粘膜组织, 立即置于 4%多聚甲醛溶液中固定 24h。常规脱水、透明、浸蜡、包埋, 制备 4μm 连续切片, 行 HE 染色, 中性树胶封片。光镜下观察各组大鼠鼻粘膜上皮结构、纤毛形态、腺体、杯状细胞及炎性细胞浸润情况。

2 结果

2.1 一般情况观察

正常对照组大鼠毛发顺滑有光泽, 活泼好动, 饮食、饮水正常, 无喷嚏、挠鼻、流涕等症状; 模型组大鼠毛发枯黄稀疏, 精神萎靡, 饮食量减少, 频繁喷嚏、挠鼻, 鼻腔流大量清涕, 症状持续存在; 润通滴鼻剂组与西药组大鼠一般状态较模型组明显改善, 毛发逐渐恢复光泽, 喷嚏、挠鼻、流涕症状显著减轻, 饮食、活动趋于正常。

2.2 各组大鼠鼻粘膜 HE 染色病理形态比较

正空白对照组: 大鼠鼻粘膜结构层次清晰, 假复层纤毛柱状上皮排列规则、完整无脱落; 纤毛浓密、整齐、无倒伏断裂; 粘膜下层无充血水肿, 血管无扩张; 腺体大小均匀、形态正常, 杯状细胞数量正常; 固有层及上皮未见明显炎性细胞浸润, 组织形态正常。模型组: 鼻粘膜呈典型 AR 重度损伤。上皮大面积脱落、坏死、连续性中断, 细胞排列紊乱、水肿变性; 纤毛

广泛粘连、倒伏、断裂甚至缺失; 粘膜下层明显充血水肿, 血管扩张淤血; 腺体显著增生肥大, 腺腔扩张, 杯状细胞大量增多; 固有层可见大量淋巴细胞、嗜酸性粒细胞弥漫性浸润, 炎症反应剧烈。西药组: 鼻粘膜损伤较模型组有所改善。上皮连续性基本恢复, 局灶脱落减少; 纤毛排列较规则, 但仍存在部分稀疏、倒伏; 粘膜下层充血水肿减轻; 腺体增生有所缓解, 杯状细胞数量减少; 炎性细胞浸润明显减少, 但仍可见散在淋巴细胞与嗜酸性粒细胞分布。润通滴鼻剂组: 鼻粘膜病理损伤显著减轻, 修复效果最优。上皮结构基本完整, 排列规则, 仅见极少量轻微脱落; 纤毛排列整齐、致密, 缺损与倒伏基本恢复; 粘膜下层充血水肿基本消退, 血管形态正常; 腺体与杯状细胞数量接近正常水平; 炎性细胞浸润显著减少, 仅见少量散在炎症细胞, 整体形态接近空白对照组。(见图 1)

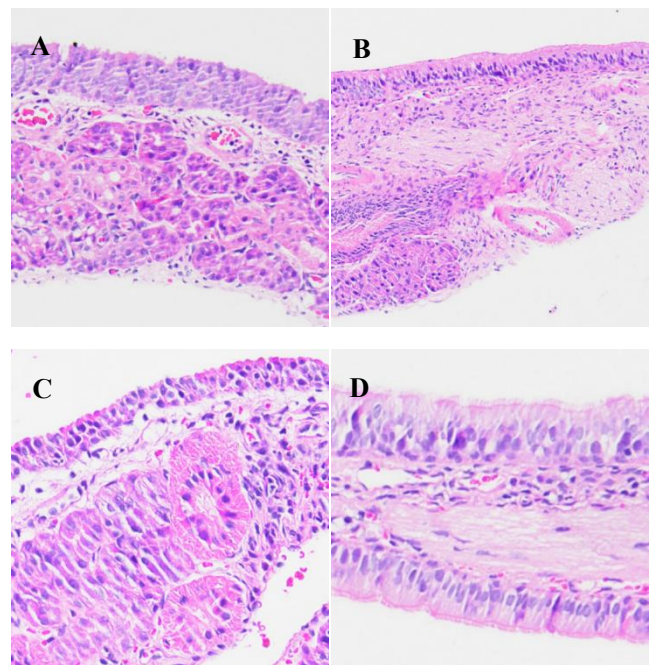


图 1 各组大鼠鼻粘膜 HE 染色结果 (×200)

注: A.空白组; B.模型组; C.西药组; D.润通滴鼻剂组

3 讨论

儿童 AR 发病机制复杂, 与遗传、环境、免疫功能紊乱等多种因素相关, 核心病理改变为鼻粘膜慢性炎症损伤, 表现为上皮细胞破坏、纤毛功能障碍、腺体增生、杯状细胞增多及大量炎性细胞浸润, 进而导致鼻粘膜通透性增加、分泌物增多, 引发一系列临床症状^[11-12]。因此, 保护鼻粘膜上皮完整性、减轻炎症浸润、修复粘膜结构是治疗儿童 AR 的关键环节。

本研究 HE 染色结果显示, 模型组幼龄大鼠鼻粘膜出现典型的 AR 病理损伤, 证实 OVA 致敏激发法可成功构建稳定的幼龄 AR 大鼠模型, 与相关研究结果一致^[10]。经润通滴鼻剂干预后, 大鼠鼻粘膜上皮结构完整性显著改善, 纤毛排列趋于规整, 充血水肿、腺体增生及炎性细胞浸润程度明显减轻, 表明

润通滴鼻剂可有效修复 AR 鼻粘膜炎症损伤,发挥鼻粘膜保护作用。

从中医理论分析,润通滴鼻剂组方严谨,配伍合理。方中麻油为君,甘凉入肺,清热解毒、润燥生肌,可直接滋养鼻粘膜,修复受损上皮组织;辛夷、苍耳子、白芷为臣,辛温芳香,宣肺通窍、祛风散寒,直达鼻窍病所,缓解鼻塞、流涕症状;菊花、薄荷为佐,疏风清热、消肿止痒,载药上行,增强通窍之力^[8]。全方寒温并用,润而不滞,通而不伤,契合儿童 AR “本虚标实、肺脾不足、外感风邪”的病机特点,通过局部滴鼻给药,药物直接作用于鼻粘膜,快速发挥清热润燥、宣肺通窍、抗炎修复之效。

从现代药理角度分析,方中辛夷、苍耳子、白芷可抑制组胺、白三烯等炎症介质释放,减轻鼻粘膜充血水肿与炎性细胞浸润;薄荷、菊花具有抗炎、抗氧化作用,可保护鼻粘膜上皮细胞,促进纤毛修复;麻油富含不饱和脂肪酸,可滋养鼻粘膜,减少上皮细胞脱落,增强粘膜屏障功能^[13-14]。诸药合用,多靶

点、多途径干预 AR 鼻粘膜炎症,实现病理结构修复。

与西药色甘酸钠滴鼻剂相比,润通滴鼻剂在鼻粘膜上皮修复、纤毛保护方面更具优势,且作为中药外用制剂,无糖皮质激素、抗组胺药的不良反应,安全性更高,更适合儿童长期使用^[15]。本研究仅从病理形态学角度证实润通滴鼻剂的鼻粘膜保护作用,其对 sIgA、Th1/Th2 免疫平衡、炎症因子的调控机制仍需进一步深入研究。

4 总结

润通滴鼻剂可显著改善幼龄变应性鼻炎大鼠鼻粘膜病理损伤,修复上皮结构、减轻炎性细胞浸润、缓解粘膜充血水肿,对鼻粘膜具有明确的保护作用,为临床治疗儿童变应性鼻炎提供了可靠的实验依据。润通滴鼻剂可显著改善幼龄变应性鼻炎大鼠鼻粘膜病理损伤,修复上皮结构、减轻炎性细胞浸润、缓解粘膜充血水肿,对鼻粘膜具有明确的保护作用,为临床治疗儿童变应性鼻炎提供了可靠的实验依据。

参考文献:

- [1] 中国医师协会儿科医师分会儿童耳鼻咽喉专业委员会.儿童过敏性鼻炎诊疗-临床实践指南[J].中国实用儿科杂志,2019,34(3):169-175.
- [2] 张靓冉,阮标,余咏梅.变应性鼻炎治疗的研究进展[J].中国现代医生,2015,53(18):155-160.
- [3] Hu SJ,Wei P,Kou W,et al.Prevalence and risk factors of allergic rhinitis:a Meta-analysis[J].J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2017,31(19):28-34.
- [4] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会.变应性鼻炎诊断和治疗指南[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2016,51(1):6-23.
- [5] 于天源,孟丽华.中医外治技术[M].北京:中国中医药出版社,2016:15-20.
- [6] 朱林,韩倩倩.中医论治过敏性鼻炎体会[J].河南中医,2015,35(10):2435-2436.
- [7] 王芳,胡晓艳.玉屏风散对变应性鼻炎模型大鼠血清 IgE、IL-4 和 IFN- γ 含量的影响[J].中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志,2016, 24(02):81-83+88.
- [8] 陈竹.儿童鼻鼈中医辨证与外治经验总结[J].贵州中医药大学学报,2022,44(02):1-4.
- [9] 陈盼碧,宣锦,史林威,等.热敏灸对过敏性鼻炎大鼠血清 IgE、IL-4 含量的影响[J].中国现代医学杂志,2017,27(4):17-21.
- [10] 苗明三,项丽玲,苗艳艳.变应性鼻炎动物模型制备规范(草案)[J].中草药,2018,49(1):50-57.
- [11] Huang XK,Chen YL,Zhang FC,et al.Peripheral Th17/Treg cell-mediated immunity imbalance in allergic rhinitis patients[J].Brazilian Journal of Otorhinolaryngology,2014,80(2):112-116.
- [12] 刘敏,张大铮,李昕蓉,等.穴位埋线对变应性鼻炎大鼠鼻黏膜 IFN- γ 、IL-4 的影响[J].江苏中医药,2016,48(04):78-80+85.
- [13] 李欣,岳冬辉,毕岩.sIgA 在黏膜免疫中的作用[J].河南中医,2015,35(12):3212-3214.
- [14] Woof JM,Kerr MA.The function of immunoglobulin A in immunity[J].Journal of Pathology,2006,208(2):270-282.
- [15] 彭博,刘兰英,王和生,等.咳喘停药贴对过敏性鼻炎-哮喘综合征患者 IFN- γ /IL-4 的影响[J].辽宁中医杂志,2018,45(2):343-345.