

基于中西医临床病证特点的咳嗽变异性哮喘 动物模型分析*

张佳雯, 张小磊, 付琼怡, 苗明三**

(河南中医药大学药学院 郑州 450046)

摘要:咳嗽变异性哮喘(CVA)即咳嗽性哮喘,是临床常见的一种呼吸系统疾病,其唯一或主要临床表现为咳嗽,与哮喘具有类似的病理病机,但其病理变化较哮喘轻微,抗哮喘药物治疗有效,长期反复发作,30%-40%CVA患者可进展为典型哮喘。治疗CVA药物的研究需要合适的CVA动物模型作为研究基础,基于CVA中西医临床病证特点,结合中西医临床诊断标准,对CVA动物模型进行梳理、分析,以期为CVA动物模型的建立、评价与应用提供参考。常用咳嗽变异性哮喘动物模型多采用化学诱导法进行制备,常用动物有小鼠、大鼠和豚鼠。咳嗽变异性哮喘动物模型在致敏剂、佐剂、激发剂、引咳剂的选择上基本相同,明显的差异是在造模时所采用的致敏方法、致敏及激发剂量、造模周期及检测指标的选择上。西医学对咳嗽变异性哮喘有明确的诊断标准,中医学对咳嗽变异性哮喘的诊断依据不同的证候,分为不同的类型。目前常用咳嗽变异性哮喘的动物模型与西医学诊断标准吻合度高,而与中医学诊断标准吻合度不高,对中医证候的体现不足。建立病证结合的CVA动物模型,将中医证候纳入模型评价标准,符合中医药研究对CVA动物模型的要求。在模型评价时,要从行为学表现、肺组织HE染色、BALF中细胞计数以及肺功能指标多方面考量。同时从气道激发实验、肺泡灌洗液嗜酸性粒细胞计数、行为学等方面与哮喘进行区分。

关键词:咳嗽变异性哮喘 动物模型 病证结合 中西医诊断

doi: 10.11842/wst.20221202003 中图分类号: R256.11 文献标识码: A

咳嗽变异性哮喘(Cough variant asthma, CVA)也称为咳嗽性哮喘,以慢性咳嗽为唯一或主要临床表现,没有明显喘息、气促等症状,但具有气道高反应性。临床可表现为刺激性干咳,夜间或清晨尤为严重。CVA是慢性咳嗽最常见的病因,有报道约30%-40%CVA最终会发展成为典型哮喘(Classic asthma, CA),同时引起多种并发症,包括焦虑、失眠、晕厥等^[1-5]。据统计显示,CVA的发病在男女比例分布上大致相当,年龄多在3-65岁之间,儿童居多。该病在中国各地区的儿童发病率为0.1815%,近年来呈上升趋势^[6]。目前CVA的具体发病机制尚不清楚,多认为是

免疫、环境、遗传等因素共同作用的结果。吸入性糖皮质激素是西医治疗CVA的主要手段,该方法见效快但耐受性差、不良反应明显,且易复发。中医通过减轻气道炎症、减轻气道高反应性和改善气道重塑,在治疗CVA方面取得新进展^[7]。治疗CVA药物的研究需要合适的CVA动物模型作为研究基础。虽然医药学者对CVA模型的制备方法进行了诸多探索,但尚缺乏各模型与CVA的临床特点尤其是中医病证特点的契合情况的相关评价,因而亟需开展相关评价,为中医药研究中CVA模型制备方法的选择提供参考。本文基于CVA中西医临床病证特点,结合中西医临床诊

收稿日期:2022-12-02

修回日期:2023-02-19

* 国家中医药管理局中药标准化专项(GZY-FJS-2020-219):中药外治共性技术规范研究,负责人:苗明三;河南省科学技术厅重大公益项目(201300310100):豫产道地中药材资源综合利用研究,负责人:苗明三;河南省卫生健康委员会中医药科学研究专项课题(20-21ZYD02):中药外治机制及临床外用技术规范研究;负责人:苗明三。

** 通讯作者:苗明三,教授,博士研究生导师,主要研究方向:中药药理学。

断标准,对CVA动物模型进行梳理、分析,以期为CVA动物模型的建立、评价与应用提供参考。

1 咳嗽变异性哮喘病因病机

1.1 咳嗽变异性哮喘病理生理机制

CVA是一种特殊类型的哮喘,其具体发病机制尚不清楚,但有研究认为CVA为CA的前驱状态,二者具有类似的病理特征,如与气道慢性炎症、气道高反应性、气道重塑有关。气道慢性炎症反应由多种炎性细胞以及炎性递质共同参与。肥大细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞等炎性细胞可释放神经生长因子、肿瘤坏死因子 α 等炎性递质,导致气道上皮细胞脱落,气道黏膜增厚,黏液分泌速度加快,使平滑肌的敏感性增高,同时激活的肥大细胞会定位于气道平滑肌束,引发气道高反应性。在气道慢性炎症的刺激下,气道上皮细胞脱落、坏死,使胶原蛋白沉积于气管壁,引发包括上皮损伤、杯状细胞增生、上皮下层增厚、纤维化、细胞外基质沉积、气道平滑肌增生和血管生成的气道重塑,出现管腔狭窄,气流受阻,肺功能降低的现象^[7-10]。

1.2 咳嗽变异性哮喘中医学病因病机

CVA以咳嗽为主要症状,属“咳嗽”“哮喘”“久咳”“干咳”“风咳”等范畴^[11],本病病位在肺,病机为肺失宣肃,然其发病不仅限于肺,脾虚内生痰浊易储肺络,肾气偏虚致元阳不足等,皆可成为本病的病因病机^[12-13]。风邪犯肺,致使肺失宣降,诱发本病。风气藏在肺络、喉间,气道不利,发为咽痒、咽喉阻塞感。风邪伏络,与肺气相搏,内不得通,外不得泄,肺气郁闭,肺失宣降,发为咳嗽。脾为生痰之源,肺为贮痰之器。风邪伏肺,使水道失调,津液失布,痰瘀互结,宿留于肺,胶固于膈,壅塞气道。风邪与痰瘀相合,使邪气更难根除^[11,14-15]。肺卫不固,肾气偏虚,正气不足,无力达邪于外,易感外邪引触,从而反复发病,甚则进展为哮喘^[13]。

2 咳嗽变异性哮喘诊断标准

2.1 咳嗽变异性哮喘西医学诊断标准

CVA以咳嗽为主要或唯一临床表现,发作原因各异,如天气寒冷、感冒、油烟、灰尘等会诱发或加重咳嗽^[16]。因此CVA的诊断除强调咳嗽前的病史询问外,要进行查体和辅助检查。CVA患者除咳嗽外,一般无其他不适,体检肺部闻不到哮鸣音,胸部影像学一般也无异常。外周血常规检查观察嗜酸性粒细胞是否增高。肺功能检查包括支气管舒张试验和支气管激发试验。CVA患者的支气管舒张试验检查阳性率低,一般不作为首选检查。而支气管激发试验可反映个体气道高反应情况,且安全性好,是CVA诊断不可或缺的环节。呼气峰流速变异率(PEF)主要在缺乏支气管舒张或激发试验检查条件的情况下使用。其他辅助检查包括诱导痰细胞学计数和呼出气一氧化氮(FeNO)检测^[14,17-20]。根据《咳嗽的诊断与治疗指南(2021)》并参考日本、美国、欧洲的咳嗽相关指南总结出CVA西医诊断标准^[21-24],见表1。主要指标:①咳嗽;②支气管激发试验阳性或支气管舒张试验阳性,动物模型符合其中一项赋值30%。次要指标:③气道高反应;④外周血或痰中嗜酸性粒细胞增多;⑤PEF平均变异率>10%;⑥FeNO水平增高;⑦抗哮喘治疗有效。动物模型符合其中一项赋值8%^[25]。

2.2 咳嗽变异性哮喘中医学诊断标准

根据《咳嗽的诊断与治疗指南(2021)》^[23]、《咳嗽中医诊疗专家共识意见(2021)》^[26]以及文献报道^[27-30]等总结出CVA中医学诊断标准,见表2。主证包括:①咳嗽;②无痰或有痰(痰少、痰稀、痰黏),动物模型符合其中一项赋值30%。次证包括:①咽部不适(咽痒、咽痛、咽燥);②鼻塞或流涕;③口干口苦;④短气息促;⑤咳引胸痛;⑥头痛;⑦外感诱发咳嗽加重;⑧腰膝酸软。动物模型符合其中一项赋值5%^[25]。

表1 咳嗽变异性哮喘西医诊断标准

类型	临床表现
临床诊断及辅助检查	①慢性咳嗽,常伴有明显的夜间刺激性咳嗽或咳嗽至少持续8周,不伴有喘息症状,胸部听诊无哮鸣音
	②支气管舒张试验阳性或支气管激发试验阳性
	③气道高反应性
	④外周血或痰中嗜酸性粒细胞增多
	⑤PEF平均变异率>10%
	⑥FeNO水平增高
	⑦抗哮喘治疗有效

表2 咳嗽变异性哮喘中医学诊断标准

证型	主证	次证
风邪伏肺证	①咳嗽阵发;②干咳少痰或无痰。	①咽痒;②痒即咳嗽;③呛咳气急;④遇季节变化或刺激气味加重。
风寒袭肺证	①咳嗽声重;②咳痰稀薄色白。	①气急咽痒;②鼻塞;③流清涕;④头痛。
风热犯肺证	①咳嗽频剧;②咯痰不爽,痰黏黄稠。	①喉燥咽痛;②鼻流黄涕;③口渴;④头痛。
肺阴亏虚证	①干咳;②痰少黏白。	①声音逐渐嘶哑;②口干;③咽燥;④起病缓慢。
肺肾阳虚证	①咳嗽;②咯痰不爽。	①气短;②喘息;③腰酸腿软;④畏风寒,或四肢不温。
肝火犯肺证	①上气咳逆振作,咳时面红目赤;②常感痰滞咽喉,咯之难出,量少质黏。	①咳引胸痛;②咳随情绪波动增减;③口干;④口苦。

表3 咳嗽变异性哮喘动物模型的制备方法、特点及应用

模型分类	造模方法	模型特点	应用
腹腔注射致敏法	腹腔注射致敏剂及佐剂,雾化激发:腹腔注射卵蛋白(OVA)和氢氧化铝的混合液,置于玻璃罩内,用OVA或OVA的生理盐水溶液雾化激发,可进一步用辣椒素雾化诱咳。	造模方法简便,可用于不同动物造模。	Brown-Norway(BN)大鼠 ^[33] , Wistar大鼠 ^[34-35] , SD大鼠 ^[33,36] , BALB/c小鼠 ^[37] , 豚鼠 ^[38]
肌肉注射联合腹腔注射致敏法	肌肉注射致敏剂、腹腔注射佐剂,雾化激发:肌肉注射OVA,腹腔注射氢氧化铝,用OVA雾化激发。	可避免动物产生腹腔感染。	豚鼠 ^[39] , SD大鼠 ^[40] , Wistar大鼠 ^[41]
皮下注射联合腹腔注射致敏法	皮下注射、腹腔注射致敏剂及佐剂,雾化激发:皮下注射(两后足跖、腹股沟区、腰、背、颈部等部位取10个注射点)OVA和氢氧化铝的混合液,同时腹腔注射OVA和氢氧化铝的混合液,用OVA雾化激发。	动物易产生免疫反应,不易产生免疫耐受。	SD大鼠 ^[42-43] , Wistar大鼠 ^[33]
烟熏联合腹腔注射致敏法	烟熏,腹腔注射致敏剂及佐剂,雾化激发:腹腔注射OVA,再用OVA雾化激发,实验全程每天置于烟熏箱内烟熏;或腹腔注射OVA,皮下注射(两后足跖、腹股沟区、腰、背、颈部等部位取10个注射点)OVA,同时腹腔注射氢氧化铝,置于烟熏箱内,用OVA雾化激发。	可增加豚鼠咳嗽敏感性及对乙酰甲胆碱激发反应的敏感性。	豚鼠 ^[33-44] , SD大鼠 ^[45]
腹腔注射联合免疫抑制剂致敏法	腹腔注射免疫抑制剂、致敏剂及佐剂,雾化激发:腹腔注射免疫抑制剂环磷酰胺,再腹腔注射OVA和氢氧化铝的混合液,用OVA雾化激发。	可避免因免疫过度成为哮喘模型,增加动物咳嗽敏感性。	豚鼠 ^[39,46]

3 咳嗽变异性哮喘动物模型的应用

3.1 咳嗽变异性哮喘模型动物的选择

目前,常用作CVA模型的实验动物有小鼠、大鼠和豚鼠。其中,小鼠因具有明确的遗传背景、价格便宜、品系多、以及容易诱发高气道反应症状等特点,可作为CVA的常用动物模型。品系主要为BALB/c小鼠,其对致敏源比较敏感,容易产生气道炎症反应和气道高反应性。大鼠与小鼠类似,具有来源广泛、价格低廉、易饲养繁殖等特点。大鼠对致敏原激发反应较为一致,其体积也较大,便于进行生理指标的检测

操作且相对误差较小。目前多用品系SD大鼠和Wistar大鼠,BN大鼠应用较少。豚鼠的靶器官为肺脏,易被致敏,变态反应程度强于其他动物品系。但因豚鼠对致敏原反应个体差异较大,实验中易出现致敏反应过重死亡的现象,进行实验时需格外注意^[31-32]。

3.2 咳嗽变异性哮喘动物模型的制备方法、特点及应用

CVA模型常用的制备方法有腹腔注射致敏法、肌肉注射联合腹腔注射致敏法、皮下注射联合腹腔注射致敏法、烟熏联合腹腔注射致敏法和腹腔注射联合免疫抑制剂致敏法。每种方法采用不同的注射方式注

表4 咳嗽变异性哮喘动物模型与临床吻合度分析

模型分类	吻合度及应用情况
腹腔注射致敏法	符合西医诊断标准①②③④⑦,吻合度84%,吻合度高;符合中医诊断标准主证①②,次证④,吻合度65%,吻合度低。常用于中药药效和机制研究。
肌肉注射联合腹腔注射致敏法	符合西医诊断标准①②③④⑦,吻合度84%,吻合度高;符合中医诊断标准主证①②,次证④,吻合度65%,吻合度低。常用于中药药效和机制研究。
皮下注射联合腹腔注射致敏法	符合西医诊断标准①②③④⑦,吻合度84%,吻合度高;符合中医诊断标准主证①②,次证④,吻合度65%,吻合度低。常用于中药药效和机制研究。
烟熏联合腹腔注射致敏法	符合西医诊断标准①②③④⑦,吻合度84%,吻合度高;符合中医诊断标准主证①②,次证②④,吻合度70%,吻合度中。常用于中药药效和机制研究。
腹腔注射联合免疫抑制剂致敏法	符合西医诊断标准①②③④⑦,吻合度84%,吻合度高;符合中医诊断标准主证①②,次证②④,吻合度70%,吻合度中。常用于中药药效和机制研究。

注:动物模型吻合度的高低根据与中、西医临床症状吻合度的高低分类,高吻合度为西医>76%,中医>75%;中吻合度为60%<西医≤76%,65%<中医≤75%;低吻合度为西医≤60%,中医≤65%^[25]。

射致敏剂和佐剂,再用雾化激发造CVA模型。烟熏联合腹腔注射致敏法和腹腔注射联合免疫抑制剂致敏法在此基础上分别加了烟熏和免疫抑制剂的注射,具体造模方法、模型特点及应用如表3所示。

3.3 咳嗽变异性哮喘动物模型与临床吻合度分析

咳嗽变异性哮喘模型制备方法不一,但在致敏剂、佐剂、激发剂、引咳剂的选择上基本相同,模型制备思路基本一致,明显的差异在造模时所采用的致敏方法、致敏及激发剂量、造模周期及检测指标的选择上。采用不同动物、方法所制备的咳嗽变异性哮喘动物模型各具特点,根据中西医临床诊断标准,参照文献方法计算每种模型的吻合度^[47],如表4所示

4 讨论

目前常用的CVA动物模型对西医诊断标准符合度较高,而对中医诊断标准符合度低。常见模型可以用于CVA病理病机的研究,但对于中药药效和机制的研究需要结合中医辨证及功效引入相应症候模型,做到病证相结合。运用病证结合的方法复制咳嗽变异性哮喘模型,在卵蛋白氢氧化铝致敏激发的基础上,通过增加高脂饮食从而导致凝血瘀中医复合致病因素^[48-49]。在造模期间观察大鼠的精神状态、毛发以及是否出现持续性咳嗽表现,在造模结束后观察支气管、肺等病理改变,同时运用痰淤同治方进行反证,证明了该模型的可行性。

CVA的模型评价标准与临床诊断相类似,没有严格的标准区分CVA和CA,因此确立合适的模型评价标准是在建立CVA动物模型的基础上,开展CVA研究的关键。判断一个CVA动物模型是否造模成功,可以

看是否有如下变化^[39]:①造模后行为学表现(主要表现为刺激后咳嗽);②肺组织HE染色是否炎性细胞浸润,是否以嗜酸性粒细胞(EOS)为代表;③BALF中细胞计数,重点是EOS是否升高;④肺功能指标。此外,CVA与CA的模型评价还具有一定区分性,如CA动物模型行为学标准可分为呼吸困难、咳嗽、跌倒和死亡这4个等级,而CVA动物模型没有明确的行为学标准。具体可从下面3个方面对二者动物模型进行区分:①气道激发试验时,其气道阻力应较哮喘轻,且气道阻力也应随着激发浓度升高而逐渐上升;②肺泡灌洗液嗜酸性粒细胞计数较哮喘的少;③行为学上无明显喘息症状。

影响CVA动物模型成功的关键因素包括以下5个方面:①致敏剂的剂量;②激发剂的量;③支气管激发试验所用乙酰甲胆碱浓度及量;④引咳所用辣椒素的量;⑤致敏及激发的次数及周期。除此之外还要注意其他因素对模型动物的影响。例如CVA以儿童高发,所以造模动物以幼龄动物为主。此外,动物环境饲养温度、湿度、光照时间、垫料的清洁度等均对动物模型有影响^[50]。

中医学中“证”是准确“施治”的基础,对CVA的诊断依据不同的证候,分为不同的类型。因此在建立CVA动物模型时,要赋予动物模型中医相应的“证候”,在进行动物模型评价时也要同时纳入中西医病证两大宏观因素及其微观因素,先进行“证”的判断,再依据疾病的西医诊断特点,对生化、病理指标进行检测^[51]。纳入中医证候造模方法和评价标准的CVA动物模型可体现中医的辨证分型特点,契合中医的辨证论治理论,符合中医药研究对CVA动物模型的要求。

参考文献

- 张连春. 孟鲁司特钠治疗咳嗽变异性哮喘的研究进展. 中国处方药, 2021, 19(2):16-17.
- 苏宏超, 赵灿, 孙晓婷. 苦辛通降助肺法治疗咳嗽变异性哮喘的效果及对气道重塑指标、血清IL-13及EOS水平的影响. 医学理论与实践, 2022, 35(18):3106-3108.
- Gao J, Wu F, Wu S F, *et al.* Inflammatory subtypes in classic asthma and cough variant asthma. *J Inflamm Res*, 2020, 13:1167-1173.
- 邸金娜, 隋丽云, 张莉, 等. 孟鲁司特治疗血清白三烯增高、呼出气一氧化氮阳性咳嗽变异性哮喘患者的效果. 实用医学杂志, 2021, 37(8):1060-1063.
- 刘丽娟, 苏丹, 李婉慧, 等. 掌小横纹穴按摩辅助消风止咳汤加味对咳嗽变异性哮喘患儿IL-17A、CCL11表达水平的影响. 世界科学技术(中医药现代化), 2021, 23(7):2499-2504.
- 高龙霞, 阎玥, 包海鹏, 等. 咳嗽变异性哮喘现代研究进展. 中华中医药杂志, 2019, 34(9):4171-4174.
- 袁阳, 袁芳, 郑权, 等. 咳嗽变异性哮喘发病机制及中西药疗效的研究进展. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(8):135-140.
- 苗青, 魏鹏草. 咳嗽变异性哮喘的研究进展. 实用医学杂志, 2011, 27(10):1717-1718.
- 焦豪妍, 刘瑶, 薛雪, 等. 伊贝母异甾体生物碱通过Wnt/ β -catenin信号通路调节哮喘大鼠气道炎症和气道重塑机制的研究. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(6):1871-1876.
- 余涛, 丁明, 喻强强, 等. 中医药对哮喘Th17细胞/Treg细胞免疫失衡影响的研究进展. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(10):3733-3739.
- 郭山逸, 余小萍教授应用虫类药物治疗咳嗽变异性哮喘临床经验. 河北中医, 2019, 41(2):168-171.
- 孙硕, 阎兆君教授治疗儿童咳嗽变异性哮喘的经验. 中医儿科杂志, 2019, 15(6):32-34.
- 李丽君, 李希, 严桂珍教授治疗咳嗽变异性哮喘临床经验. 福建中医药, 2019, 50(6):58-59.
- 万军, 于宙, 孙梦甜, 等. 二陈汤合三子养亲汤加减治疗痰邪蕴肺型儿童咳嗽变异性哮喘的临床观察. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(10):58-63.
- 刘璐佳, 戚潇禹, 景伟超, 等. 从“先证而治”论王有鹏教授治疗咳嗽变异性哮喘经验. 中国医药导报, 2019, 16(36):136-138.
- 姚俊丽, 陈黎, 黄勋等. 芪风健中口服液联合耳穴埋针治疗儿童咳嗽变异性哮喘脾肺气虚证临床研究[J]. 新中医, 2022, 54(17):166-169.
- 邱忠民. 咳嗽变异性哮喘的诊治进展. 赣南医学院学报, 2021, 41(8):797-800.
- 王健, 严争, 林福忠, 等. 评估探讨评估呼出气一氧化氮和肺泡气一氧化氮测定在6~12岁咳嗽变异性哮喘儿童以吸入型糖皮质激素治疗中的应用价值. 中医临床研究, 2022, 14(4):123-126.
- 张醒. 支气管激发试验联合小气道功能对咳嗽变异性哮喘患者的评估分析. 现代诊断与治疗, 2021, 32(20):3249-3251.
- 张钰, 张丽珍, 申永旺, 等. 呼出气一氧化氮浓度、诱导痰嗜酸粒细胞分数及二者联合对咳嗽变异性哮喘与感染后咳嗽所致儿童慢性咳嗽的鉴别诊断价值. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(1):88-91.
- 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南(2021). 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(1):51.
- Mukae H, Kaneko T, Obase Y, *et al.* The Japanese respiratory society guidelines for the management of cough and sputum (digest edition). *Respir Investig*, 2021, 59(3):270-290.
- Côté A, Russell R J, Boulet L P, *et al.* Managing chronic cough due to asthma and NAEB in adults and adolescents: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*, 2020, 158(1):68-96.
- Morice A H, Millqvist E, Bieksiene K, *et al.* ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J*, 2020, 55(1):1901136.
- 张林焱, 白明, 苗明三. 基于中西医临床病证特点的急性胰腺炎动物模型分析. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(12):196-201.
- 中华中医药学会肺系病分会, 世界中医药学会联合会肺系病专业委员会. 咳嗽中医诊疗专家共识意见(2021). 中医杂志, 2021, 62(16):1465-1472.
- 张静怡. 呼出气一氧化氮水平与慢性咳嗽中医证候的相关性研究及祛风敏方的疗效观察. 天津: 天津中医药大学硕士学位论文, 2021.
- 张建生, 王庆, 朱烨芳, 等. 补肺舒喘汤治疗哮喘慢性持续期肺肾阳虚证的疗效分析及对T淋巴细胞亚群的影响. 中医临床研究, 2022, 14(23):122-127.
- 黄书花, 张玉娇, 王英哲, 等. 自血疗法联合耳穴压豆对支气管哮喘患者临床疗效、肺功能及炎症因子的影响. 湖北中医药大学学报, 2022, 24(5):95-97.
- 樊淑娟. 补肺平喘方联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗COPD急性加重期肺肾阳虚证疗效观察. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(24):2693-2696.
- 李泳兴, 钟鸣, 王勇, 等. 常用哮喘动物模型的建立. 中国比较医学杂志, 2020, 30(11):97-101.
- 吴瑞, 李秀敏, 苗明三. 基于中西医临床病证特点的哮喘动物模型分析. 中药药理与临床, 2020, 36(2):253-257.
- 陈婷婷, 易桂生. 咳嗽变异性哮喘病理机制及造模方法的研究进展. 实验动物科学, 2021, 38(2):74-78.
- 徐晶晶, 饶沁玲, 鲍红娟, 等. 麻杏石甘汤对咳嗽变异性哮喘大鼠呼吸道中TRPV1、NK-1R表达的影响. 中医药导报, 2021, 27(6):31-34.
- 张宁宁, 吴力群, 霍婧伟, 等. 加味六安煎对咳嗽变异性哮喘大鼠气道重塑病理形态学的影响. 北京中医药大学学报, 2020, 43(1):50-55.
- 彭冬冬, 刘学武, 张丹, 等. 哮喘丸抑制顽固性咳嗽及其对TLR4-MYD88-NF- κ Bp65信号通路的调控作用. 中南大学学报(医学版), 2020, 45(7):774-781.
- 王春燕, 隆红艳. 黄龙止咳口服液对咳嗽变异性哮喘模型小鼠的作用机制研究. 天津中医药大学学报, 2020, 39(3):330-335.
- 张叶, 李盼盼, 吴力群, 等. 加味六安煎对咳嗽变异性哮喘豚鼠肺组

- 织病理及辅助性T细胞1、2类细胞因子的影响. 世界中医药, 2022, 17(1):82-86.
- 39 徐方蔚, 陈海鹏, 霍婧伟, 等. 咳嗽变异性哮喘豚鼠模型的比较和评价研究. 河北医学, 2021, 27(3):353-358.
 - 40 孙洮玉, 任军华, 杨斌. 川芎嗪对咳嗽变异性哮喘大鼠气道平滑肌组织转化生长因子通路相关蛋白表达的影响. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(23):3266-3268.
 - 41 史文丽, 徐荣谦, 齐春燕. 加味芍药散对CVA大鼠肺组织MMP-9和TIMP-1 mRNA表达的影响. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(9):124-128.
 - 42 翟慧媛, 唐鸿, 于雷, 等. 基于IL-6/STAT3、IL-13/STAT6信号通路探讨钩薄过敏颗粒对CVA大鼠气道炎症的影响. 中药材, 2022, 45(1):204-208.
 - 43 刘菊华, 辜建伟, 胡泉, 等. 黄龙止咳颗粒对咳嗽变异性哮喘大鼠气道高反应、气道炎症及气道重塑的干预效应. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(5):749-755.
 - 44 吕天宜, 李得民, 杨道文, 等. 卵清蛋白(OVA)致敏联合烟熏法建立咳嗽变异性哮喘豚鼠模型. 中国比较医学杂志, 2020, 30(10):1-7.
 - 45 甘雨, 乔敏, 丁春晓, 等. 固本止咳平喘颗粒对咳嗽变异性哮喘大鼠肺组织病理及Th1/Th2类细胞因子的影响. 中华中医药学刊, 2019, 37(11):2614-2617.
 - 46 徐方蔚, 路晨, 李盼盼, 等. 加味六安煎对咳嗽变异性哮喘豚鼠Notch受体/配体蛋白的影响. 时珍国医国药, 2020, 31(10):2309-2312.
 - 47 田硕, 曹利华, 苗明三, 等. 基于临床中西医结合症特点的中医药动物模型评价新方法. 中药药理与临床, 2017, 33(6):165-169.
 - 48 王凤, 张会永, 杨关林. 肝郁证动物模型研究进展及实验应用现状. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(10):68-73.
 - 49 齐姝博, 张哲. 痰瘀证动物模型研究进展. 实用中医内科杂志, 2022, 36(7):36-38.
 - 50 宋亚刚, 李艳, 崔琳琳, 等. 中医药病证结合动物模型的现代应用研究及思考. 中草药, 2019, 50(16):3971-3978.
 - 51 任珍, 彭孟凡, 苗明三. 中医药动物模型评价方法的现状与思考. 中药药理与临床, 2020, 36(4):219-222.

Analysis of Animal Models of Cough Variant Asthma Based on the Characteristics of Clinical Disease and Syndrome of Chinese and Western Medicine

Zhang Jiawen, Zhang Xiaolei, Fu Qiongyi, Miao Mingsan

(School of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

Abstract: Cough variant asthma (CVA) is a common respiratory disease in clinical practice. The only or main clinical manifestation of CVA is cough. It has similar pathological pathogenesis with asthma, but its pathological changes are slighter than asthma. The research of CVA drugs needs appropriate CVA animal models as the research basis. Based on the characteristics of CVA clinical diseases and syndromes of traditional Chinese and western medicine, combined with the clinical diagnostic criteria of traditional Chinese and western medicine, the CVA animal models are combed and analyzed, in order to provide references for the establishment, evaluation and application of CVA animal models. Chemical induction was used to prepare the commonly used animal models of cough variant asthma, including mice, rats and guinea pigs. The selection of sensitizing agent, adjuvant, activator and cough inducing agent was basically the same in the animal models of cough variant asthma, but there were significant differences in the selection of sensitizing method, sensitizing and stimulating dose, modeling cycle and detection index. Western medicine has clear diagnostic criteria for cough variant asthma, while traditional Chinese medicine can classify cough-variant asthma into different types according to different syndromes. At present, the commonly used animal models of cough variant asthma are highly consistent with the diagnostic criteria of western medicine, but not well consistent with the diagnostic criteria of traditional Chinese medicine, which is insufficient to reflect the symptoms of traditional Chinese medicine. The establishment of CVA animal model combining disease and syndrome, including medical syndromes into the model evaluation criteria, meets the requirements of TCM research on CVA animal model. In model evaluation, behavioral manifestations, HE staining of lung tissue, cell counts in BALF and lung function indicators should be considered in various aspects, and airway excitation test, alveolar lavage fluid eosinophil count, behavioral and other aspects should be

distinguished from asthma.

Keywords: Cough variant asthma, Animal models, Combination of disease and syndrome, Chinese and western medicine diagnosis

(责任编辑: 刘玥辰)