

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.19.018

阳和平喘颗粒对支气管哮喘大鼠 气道黏液高分泌的影响

丁伟伟¹, 徐增梅¹, 童佳兵², 杨程², 童祥丽¹, 陆梅¹, 李泽庚^{*}

(1. 安徽中医药大学, 安徽省合肥市梅山路 103 号, 230031; 2. 安徽中医药大学第一附属医院)

摘要 目的 探讨阳和平喘颗粒治疗支气管哮喘的可能作用机制。方法 90 只 SD 大鼠随机分为正常组、哮喘模型组、地塞米松组和阳和平喘颗粒低、中、高剂量组, 每组 15 只。采用卵蛋白 (OVA) 腹腔注射致敏及雾化吸入的方法建立哮喘大鼠模型, 同时应用氢化可的松腹腔注射复制肾阳虚模型。实验第 28 天开始阳和平喘颗粒低、中、高剂量组大鼠分别按 1.62、3.24 和 6.48 g/(kg·d) 灌胃给药, 地塞米松组按 0.5 mg/(kg·d) 灌胃给药, 每日 1 次, 连续给药 2 周; 正常组、哮喘模型组以等量的生理盐水进行灌胃。采用 HE 染色和 PAS 染色分别检测肺组织病理学改变及气道黏蛋白分泌情况; Real-time PCR 法检测肺组织黏蛋白 5AC (MUC5AC) 和黏蛋白 5B (MUC5B) mRNA 的表达水平; ELISA 法检测肺泡灌洗液 MUC5AC 和 MUC5B 的水平变化。结果 与正常组相比, 哮喘模型组肺组织可见广泛炎症性细胞浸润、气道狭窄、肺泡腔增大、气道内黏蛋白的分泌量显著增多, MUC5AC 和 MUC5B 蛋白及 mRNA 的表达水平升高 ($P < 0.01$)。与哮喘模型组比较, 阳和平喘颗粒低、中、高剂量组大鼠肺组织形态学结构明显改善、气管管腔大小明显恢复, 同时 MUC5AC 和 MUC5B 蛋白及 mRNA 的表达水平下降 ($P < 0.01$)。结论 阳和平喘颗粒可能通过减少炎症细胞浸润和降低气道黏液蛋白分泌而达到治疗支气管哮喘的效果。

关键词 支气管哮喘; 阳和平喘颗粒; 地塞米松; 气道黏液; 黏蛋白

支气管哮喘是一种由嗜酸性粒细胞、肥大细胞、T 淋巴细胞、支气管上皮细胞等参与介导的气道慢性变应性疾病, 是呼吸系统疾病的常见病、多发病, 近年来发病率和病死率呈上升趋势^[1-3]。阳和平喘颗粒由阳和汤与平喘汤综合化裁而成, 具有温阳纳气、宣肺平喘、标本兼治的功效, 其治疗支气管哮喘的临床效果显著^[4]。本研究拟通过观察阳和平喘颗粒对支气管哮喘大鼠黏液高分泌的调控作用, 旨在探讨阳和平喘颗粒治疗支气管哮喘的可能作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

健康雄性 SD 大鼠 90 只, 6~8 周龄, 清洁级, 体重 (200 ± 20) g, 由安徽医科大学动物实验中心提供, 实验动物合格证号: 皖医实动准字 01 号。

1.2 药物及试剂

阳和平喘颗粒由安徽中医药大学第一附属医院

制剂中心提供, 主要由麻黄 6 g、熟地黄 30 g、五味子 4 g、白芥子 6 g、葶苈子 10 g 等组成, 每克含生药量 1.75 g, 批号 20120511; 地塞米松, 购自 Sigma 公司, 批号 DD1756; 卵蛋白 (OVA), 购自 Sigma 公司, 批号 A5378; 氢化可的松, 购自 Sigma 公司, 批号 H0888; 黏蛋白 5AC (MUC5AC) 和黏蛋白 5B (MUC5B) ELISA 试剂盒, 购自上海源叶生物科技有限公司, 批号分别为 CK-E92672R 和 CK-E93233R; Trizol 试剂, 购自 Invitrogen 公司, 批号 15596-026; 逆转录试剂盒, 购自 ThermoFisher 公司, 批号 K1622; Real-time PCR 试剂, 购自北京康为世纪生物科技有限公司, 批号 CW0956。引物由上海生工生物科技有限公司合成, MUC5AC: Forward: TTCTCCACAACGCTGGTCAT, Reverse: GTACGCCCCGTCTAAACCT, 108bp; MUC5B: Forward: GCATCTATGAGGGCCGTACC, Reverse: GTG-GAAGCTGAACCGTTTGT, 202bp; β -actin: Forward: GAAATCGTGCGTGACATTAAGG, Reverse: CACGT-CACACTTCATGATGGAG, 224bp。

基金项目: 国家自然科学基金 (81373598)

* 通讯作者: li6609@126.com, (0551) 68129004

1.3 主要仪器

Real-time PCR 仪, 型号 7500, 美国 ABI 公司; PCR 仪, 型号 2720, 美国 ABI 公司; 酶标仪, 型号 680, 美国 Bio-Rad 公司; 高速冷冻离心机, 型号 TGL-18R, 珠海黑马医学仪器有限公司; 电子精密天平, 型号 AB135-S, 梅特勒-托利多公司; 恒温箱, 型号 9080, 上海一恒科学仪器有限公司。

1.4 动物分组及造模方法

90 只 SD 大鼠按体重采用随机数字表法分为正常组、哮喘模型组、地塞米松组和阳和平喘颗粒低、中、高剂量组, 每组 15 只, 及雾化吸入适应性喂养 7 天后进行实验。采用腹腔注射致敏及雾化吸入的方法^[5-7]进行哮喘模型的复制, 除正常组外其余各组分别在实验的第 1 天和第 7 天给予腹腔注射 OVA 1 ml (含 OVA 10 mg, 氢氧化铝 10 mg), 实验第 15 天开始将致敏大鼠置于雾化箱中, 以恒压 400 mmHg 雾化吸入 1% OVA 15 min, 每天 1 次, 持续 14 天。在哮喘模型的基础上, 分别于实验第 14、16、18、19、22、26、28 天按 1.0、1.2、1.4、1.6、2.0、4.0、8.0 ml/只腹腔分两点注射浓度为 1 mg/ml 的氢化可的松复制肾虚模型, 大鼠出现呼吸频率加快、气急、咳嗽、静卧少动、便溏、毛发倒伏、舌色发青、畏冷等症状, 即为肾虚模型造模成功^[8-9]。

1.5 给药方法

实验第 28 天开始阳和平喘颗粒低、中、高剂量组大鼠分别按 1.62、3.24 和 6.48 g/(kg·d) 灌胃给药, 地塞米松组按 0.5 mg/(kg·d) 灌胃给药, 每日 1 次, 连续给药 2 周。同时, 正常组、哮喘模型组以等量的生理盐水进行灌胃, 处死动物前 12h 停止给药并禁食。

1.6 观察指标及方法

各组大鼠分别给予 3% 的戊巴比妥钠腹腔注射麻醉, 右肺进行肺泡灌洗, 左肺留取组织进行病理检查。

1.6.1 肺组织病理学表现 常规留取肺组织后, 应用 10% 甲醛溶液进行固定。组织切片后, 分别进行苏木精-伊红 (HE) 染色和过碘酸雪夫 (PAS) 染色, 光学显微镜下随机观察 5 个气道横切面图像, 比较分析各组大鼠肺组织病理学改变及糖蛋白分泌情况。

1.6.2 肺组织 MUC5AC、MUC5B mRNA 表达水平检测 剪取新鲜肺组织称重, 采取 Trizol 法提取组织总 RNA, 并按照逆转录试剂盒说明书进行 cDNA

合成。以 cDNA 为模板, 应用 Real-time PCR 仪检测各组 MUC5AC、MUC5B mRNA 的表达水平, 同时以 β -actin 作为内参, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法进行分析。

1.6.3 肺泡灌洗液 (BALF) MUC5AC、MUC5B 水平测定 大鼠行气管插管至右肺并结扎, 用预冷的生理盐水进行肺泡灌洗, 每次 2 ml, 反复灌洗 3 次。4℃、10 000 r/min 离心 3 min, 留取上清液并于 -80℃ 保存, 按 ELISA 试剂盒操作说明进行 MUC5AC、MUC5B 的检测。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 11.0 统计软件, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较进行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠肺组织 HE 染色结果比较

图 1 示, 正常组支气管壁结构完整、轮廓清晰, 无充血、水肿、渗出等表现, 肺泡形态结构正常; 哮喘模型组与正常组相比, 支气管壁皱襞增多、断裂, 管腔明显狭窄、变形, 基底膜增厚, 同时可见支气管腔内及周围肺组织大量炎症性细胞浸润, 其中以嗜酸性粒细胞片状浸润为主, 肺泡腔增大、肺泡间隔增厚; 阳和平喘颗粒低、中、高剂量组和地塞米松组炎症细胞浸润均有不同程度的减少, 同时气道壁结构病理损伤程度也明显减轻。

2.2 各组大鼠肺组织 PAS 染色结果比较

图 2 示, 正常组仅有少量的黏蛋白分泌, 哮喘模型组气道及肺泡内有大量的黏蛋白分泌, 而阳和平喘颗粒低、中、高剂量组和地塞米松组大鼠气道内黏蛋白分泌均降低, 其中阳和平喘颗粒中剂量组、阳和平喘颗粒高剂量组和地塞米松组几乎达到正常水平。

2.3 各组大鼠肺组织 MUC5AC、MUC5B mRNA 的表达水平比较

表 1 示, 与正常组相比, 哮喘模型组大鼠肺组织 MUC5AC、MUC5B mRNA 的表达水平显著升高 ($P < 0.01$); 与哮喘模型组相比, 阳和平喘颗粒低、中、高剂量组和地塞米松组大鼠肺组织 MUC5AC、MUC5B mRNA 的表达水平均下降 ($P < 0.01$); 与地塞米松组相比, 阳和平喘颗粒中剂量组和阳和平喘颗粒高剂量组与其效果相当 ($P > 0.05$), 而与阳和平喘颗粒低剂量组比较, 差异仍有统计学意义 ($P < 0.01$)。

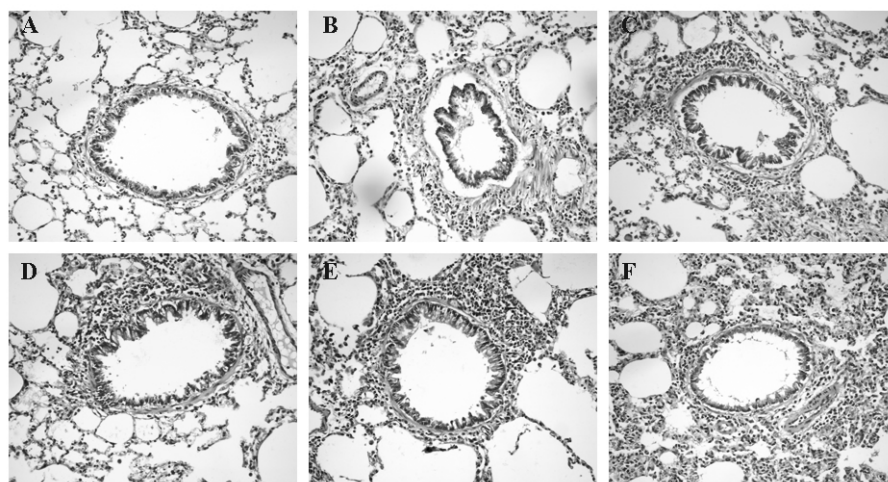


图1 各组大鼠肺组织 HE 染色结果 (×200)

A: 正常组; B: 哮喘模型组; C: 阳和平喘颗粒低剂量组; D: 阳和平喘颗粒中剂量组; E: 阳和平喘颗粒高剂量组; F: 地塞米松组

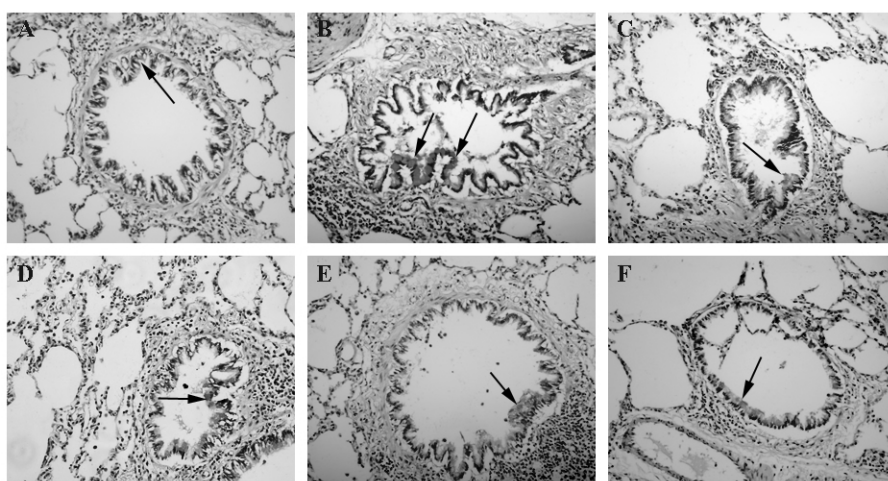


图2 各组大鼠肺组织 PAS 染色结果(×200)

A: 正常组; B: 哮喘模型组; C: 阳和平喘颗粒低剂量组; D: 阳和平喘颗粒中剂量组; E: 阳和平喘颗粒高剂量组; F: 地塞米松组

表1 各组大鼠肺组织 MUC5AC、MUC5B mRNA 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	MUC5AC mRNA	MUC5B mRNA
正常组	12	1.053 ± 0.183	1.098 ± 0.153
哮喘模型组	12	6.075 ± 0.487*	4.293 ± 0.514*
阳和平喘颗粒低剂量组	12	2.787 ± 0.426 ^{△△}	2.581 ± 0.340 ^{△△}
阳和平喘颗粒低剂量组	12	1.765 ± 0.388 [△]	1.423 ± 0.375 [△]
阳和平喘颗粒低剂量组	12	1.563 ± 0.186 [△]	1.233 ± 0.256 [△]
地塞米松组	12	1.435 ± 0.343 [△]	1.203 ± 0.170 [△]

注: MUC5AC, 黏蛋白 5AC; MUC5B, 黏蛋白 5B; 与正常组比较, * $P < 0.01$; 与哮喘模型组比较, $\Delta P < 0.01$; 与地塞米松组比较, $\Delta P < 0.01$

2.4 各组大鼠肺泡灌洗液 MUC5AC、MUC5B 水平比较

表2 示, 与正常组比较, 哮喘模型组大鼠肺泡

灌洗液 MUC5AC、MUC5B 水平显著升高 ($P < 0.01$); 与哮喘模型组相比, 阳和平喘颗粒低、中、高剂量组和地塞米松组大鼠肺泡灌洗液

表2 各组大鼠肺泡灌洗液 MUC5AC、MUC5B 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	MUC5AC (ng/ml)	MUC5B (pg/ml)
正常组	12	1.046 ± 0.138	55.425 ± 10.019
哮喘模型组	12	5.937 ± 2.019*	236.867 ± 33.913*
阳和平喘颗粒低剂量组	12	3.387 ± 0.781 ^{△△}	144.941 ± 10.872 ^{△△}
阳和平喘颗粒中剂量组	12	2.105 ± 0.483 [△]	114.101 ± 11.098 [△]
阳和平喘颗粒高剂量组	12	1.965 ± 0.339 [△]	101.216 ± 17.781 [△]
地塞米松组	12	1.701 ± 0.432 [△]	98.117 ± 15.270 [△]

注: MUC5AC, 黏蛋白 5AC; MUC5B, 黏蛋白 5B; 与正常组比较, * $P < 0.01$; 与哮喘模型组比较, $\Delta P < 0.01$; 与地塞米松组比较, $\Delta P < 0.01$

MUC5AC、MUC5B 水平均下降 ($P < 0.01$); 与地塞米松组相比, 阳和平喘颗粒中剂量组和阳和平喘颗粒高剂量组与其效果相当 ($P > 0.05$), 而与阳和平喘颗粒低剂量组差异仍有统计学意义 ($P < 0.01$)。

3 讨论

支气管哮喘属中医学“哮病”“喘证”范畴。中医学认为, 肺失宣降、痰阻于肺是其基本病因病机, 其病理因素以痰为主, 痰的产生责之于肺不能布散津液, 脾不能运输精微, 肾不能蒸化水液, 以致津液聚集成痰, 伏藏于肺, 成为发病的“夙根”。本病为本虚标实之证, 其病变部位在肺, 与肺脾肾关系密切。《诸病源候论》曰“肺病令人上气, 兼胸膈痰满, 气行壅滞, 喘息不调, 致咽喉有如水鸡之鸣也。”又如《王旭高医案》曰“痰恋不化, 气机阻滞, 一触风寒, 喘即举发”。同样, 现代医学研究表明, 支气管哮喘是由遗传因素和环境因素共同引起的呼吸系统慢性炎症性变应性疾病, 主要病理学表现为炎症细胞浸润、气道高反应性和气道黏液高分泌等^[10-11]。阳和平喘颗粒是由阳和汤和平喘汤综合化裁而成, 具有温阳纳气、化痰平喘之功效。

黏蛋白 (MUC) 作为气道黏液的重要成分, 是病原菌大量增殖、气道反复感染、疾病反复发作、迁延不愈等的原因, 也是导致支气管哮喘进行性加重和病死率增加的重要因素^[12-13]。MUC5AC 和 MUC5B 是气道黏蛋白的主要成分, 其表达水平可反映气道黏液的分泌水平^[14-15]。陈智鸿等^[16]使用 OVA 致敏和激发水通道蛋白 5 基因缺失型小鼠以复制哮喘模型时研究发现, 哮喘高分泌模型黏蛋白谱主要为 MUC5AC 和 MUC5B, 进一步证实了 MUC5AC 和 MUC5B 在支气管哮喘气道黏液高分泌中的重要性 and 代表性。王艳杰等^[17]研究证明, 支气管哮喘大鼠气道 MUC5AC 分泌明显增加, 而脾虚则能够加重哮喘大鼠气道炎症和 MUC5AC 的分泌。屈朔瑶等^[18]研究也证实, OVA 能够诱导哮喘小鼠气道炎症反应及气道黏液高分泌, 促进 MUC5AC 的表达, 蛇床子素则能够通过抑制 MUC5AC 的表达而减弱哮喘气道黏液分泌, 进而达到治疗支气管哮喘的目的。

本研究发现, 经低、中和高剂量的阳和平喘颗粒治疗后大鼠肺组织形态结构明显改善、管腔大小得到明显恢复、炎症细胞浸润程度显著降低, 这进

一步验证了我们课题组的前期研究^[19-21]。同时, PAS 染色结果也提示气道内黏蛋白的分泌量也得到明显恢复。与正常组相比, 哮喘模型组大鼠无论是肺组织 MUC5AC 和 MUC5B mRNA 表达水平, 还是肺泡灌洗液中 MUC5AC 和 MUC5B 的蛋白表达水平均显著升高, 而经阳和平喘颗粒低、中、高剂量治疗后显著降低, 推测阳和平喘颗粒可通过抑制肺组织炎症细胞浸润及降低 MUC5AC 和 MUC5B 的表达水平, 进而调控气道黏液分泌, 达到治疗支气管哮喘的效果, 这为深入研究阳和平喘颗粒治疗支气管哮喘的作用机制奠定了基础。然而, 由于阳和平喘颗粒药物成分的多样性以及作用效果的多重性, 我们后期将进行更加深入 (如相关信号通路的研究等) 以及广泛的研究以探讨阳和平喘颗粒治疗支气管哮喘的作用机制。

参考文献

- [1] Lin WY, Muo CH, Ku YC, et al. Risk of subsequent asthma in children with febrile seizures: a nationwide population-based retrospective cohort study [J]. *Pediatr Neurol*, 2014, 51(6): 795-799.
- [2] Cheng S, Chen H, Wang A, et al. Exclusion of IL-21 in the pathogenesis of OVA-induced asthma in mice [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(10): 3203-3208.
- [3] 马艳红, 徐艳玲. 宣肺平喘方对哮喘大鼠模型血清 IL-6、ET-1 含量影响与地塞米松等效性随机平行对照研究 [J]. *实用中医内科杂志*, 2014, 29(4): 66-68.
- [4] 朱慧志, 季红燕, 张念志, 等. 阳和平喘颗粒对支气管哮喘慢性持续期寒哮证气道炎症的影响 [J]. *中医药临床杂志*, 2010, 22(4): 310-311.
- [5] Masoli M, Fabian D, Holt S, et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report [J]. *Allergy*, 2004, 59(5): 469-478.
- [6] 卢文丽, 方肇勤. 阳虚证动物模型的造模方法与评析 [J]. *上海中医药大学学报*, 2004, 18(4): 44-48.
- [7] 柳春, 闵广艳, 王艳杰, 等. 补脾益气方对支气管哮喘大鼠肺组织 Toll 样受体 4 表达的影响 [J]. *中医杂志*, 2011, 52(18): 1587-1589.
- [8] 韩春生, 张洪春, 晁恩祥. 虚喘动物模型的建立 [J]. *北京中医药大学学报*, 1999, 22(1): 47-49.
- [9] 邹中杰, 龚梦娟, 谢媛媛, 等. 氢化可的松诱导的肾阳虚大鼠尿液代谢组学研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(8): 133-136.
- [10] Lai H, Rogers DF. New pharmacotherapy for airway mucus hypersecretion in asthma and COPD: targeting intracellular signalling pathways as targets [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2010, 23(4): 219-231.

- [1] Kaur M, Reynolds S, Smyth LJ, et al. The effects of corticosteroids on cytokine production from asthma lung lymphocytes [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 23(2): 581-584.
- [2] Lee MY, Shin IS, Jeon WY, et al. Pinellia ternate Breitenbach attenuates ovalbumin-induced allergic airway inflammation and mucus secretion in a murine model of asthma [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2013, 35(3): 410-418.
- [3] Izuhara K, Ohta S, Shiraishi H, et al. The mechanism of mucus production in bronchial asthma [J]. *Curr Med Chem*, 2009, 16(22): 2867-2875.
- [4] Podder B, Song KS, Song HY, et al. Cytoprotective effect of kaempferol on paraquat-exposed BEAS-2B cells via modulating expression of MUC5AC [J]. *Biol Pharm Bull*, 2014, 37(9): 1486-1494.
- [5] Lai H, Rogers DF. New pharmacotherapy for airway mucus hypersecretion in asthma and COPD: targeting intracellular signaling pathways [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2010, 23(4): 219-231.
- [6] 陈智鸿, 沈瑶, 董春玲, 等. 水通道蛋白敲除对支气管哮喘小鼠气道黏蛋白谱表达的影响 [J]. *国际呼吸杂志*, 2008, 28(23): 1409-1412.
- [7] 王艳杰, 苗兰英, 柳春, 等. 脾虚哮喘模型大鼠肺组织 MUC5AC 蛋白表达变化的研究 [J]. *时珍国医国药*, 2013, 24(10): 2551-2553.
- [8] 屈朔瑶, 欧阳海峰, 赵峰, 等. 蛇床子素预处理对卵清蛋白诱导的小鼠哮喘气道炎症及黏液高分泌的调控作用 [J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2013, 6(5): 425-428.
- [9] 李泽庚, 王成阳, 李晓民, 等. 阳和平喘颗粒对豚鼠哮喘模型炎症介质和肺组织形态学变化的实验研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2007, 25(11): 2246-2249.
- [10] 李泽庚, 王成阳, 李晓民, 等. 阳和平喘颗粒对哮喘模型豚鼠肺功能和形态学变化的实验研究 [J]. *安徽医药杂志*, 2007, 11(2): 107-108.
- [11] 王成阳, 李泽庚, 彭波. 阳和平喘颗粒对虚寒哮喘模型豚鼠防治及作用机制的研究 [J]. *现代中医药杂志*, 2007, 27(2): 36-40.

Influence of *Yanghe Pingchuan Granule* (阳和平喘颗粒) on Airway Mucus Hypersecretion of Rats with Bronchial Asthma

DING Weiwei¹, XU Zengmei¹, TONG JiaBing², YANG Cheng², TONG Xiangli¹, LU Mei¹, LI Zegeng¹

(1. Anhui University of Chinese Medicine, Hefei, Anhui Province, 230031; 2. The First Affiliated Hospital, Anhui University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To explore possible action mechanism of *Yanghe Pingchuan Granule* (阳和平喘颗粒, YHPCG) in treating bronchial asthma. **Methods** Totally 90 SD rats were randomly divided into normal group, asthma model group, dexamethasone group and low, medium and high dose groups of YHPCG, with 15 rats in each group. The researchers used methods of intraperitoneal injection of ovum albumin (OVA) to sensitization and aerosol inhalation to build models of asthma rat, and used intraperitoneal injection of hydrocortisone to replicate models of kidney-yang deficiency. On the 28th day, the low, medium and high dose groups of YHPCG were respectively given intragastric administration of 1.62, 3.24, and 6.48 g/(kg·d). The dexamethasone group was given intragastric administration of 0.5 mg/(kg·d), once a day for 2 weeks. The normal group and the asthma model group were respectively given intragastric administration of the same amount of normal saline. The researchers respectively used HE staining and PAS staining to detect pathology change of lung tissue and secretion situation of airway mucins. And they used real-time PCR method to detect the expression level of mucoprotein 5AC (MUC5AC) and mucoprotein 5B (MUC5B) mRNA in lung tissue. They also used ELISA method to detect level changes about bronchoalveolar lavage fluid MUC5AC and MUC5B. **Results** Compared with the normal group, lung tissue in the asthma model group showed extensive infiltration of inflammatory cells, airway stenosis, enlargement of alveolar space, significantly increased secretion of airway mucoprotein and increased expression levels of MUC5AC, MUC5B protein and mRNA ($P < 0.01$). Compared with the asthma model group, in the low, medium and high dose groups of YHPCG, morphology structure of lung tissue of those rats obviously improved and the size of the airway lumen obviously recovered, at the same time, expression level of MUC5AC, MUC5B protein and mRNA decreased ($P < 0.01$). **Conclusion** YHPCG may achieve the effects to treat bronchial asthma by reducing infiltration of inflammatory cell and reducing secretion of airway mucoprotein.

Keywords bronchial asthma; *Yanghe Pingchuan Granule* (阳和平喘颗粒); dexamethasone; airway mucus; mucoprotein

(收稿日期: 2015-01-06; 修回日期: 2015-03-18)

编辑: 邓 媛