

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.20.014

通咽喷雾剂对短暂性大脑中动脉栓塞大鼠 吞咽功能和肺组织炎症的影响

袁清洁¹, 冯学功^{*}, 刘建勋², 徐立², 杨斌², 郝文杰¹, 宋文婷², 姚明江², 王光蕊²

(1. 北京市中西医结合医院, 北京市海淀区永定路东街 3 号, 100039; 2. 中国中医科学院西苑医院)

摘要 目的 探讨通咽喷雾剂对短暂性大脑中动脉栓塞 (tMCAO) 模型大鼠吞咽功能和肺组织炎症的影响。方法 将 70 只 SD 大鼠随机分为空白组 10 只、模型组 30 只、通咽喷雾剂组 30 只。模型组和通咽喷雾剂组采用线栓法阻塞大鼠大脑中动脉, 于 90 min 后再灌, 以建立 tMCAO 大鼠模型。通咽喷雾剂组大鼠在造模后给予通咽喷雾剂口咽部喷雾用药, 空白组、模型组代以同等量生理盐水喷雾, 每日 1 次, 每次 1 喷。14 天后观察大鼠吞咽潜伏期及吞咽次数, 酶联免疫吸附法检测血清、肺组织 P 物质含量, HE 染色观察大鼠肺组织改变, 免疫组织化学法观测大鼠支气管黏膜上皮肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6 (IL-6) 表达。结果 与空白组比较, 模型组大鼠支气管腔及肺泡充气扩张, 肺组织结构紊乱, 肺泡间隔变薄; 吞咽潜伏期延长、吞咽次数减少, 血清、肺组织 P 物质含量增加, 支气管黏膜上皮组织 TNF- α 、IL-6 表达增加 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与模型组比较, 通咽喷雾剂组大鼠肺组织病变有减轻的趋势, 吞咽次数明显增加, 血清和肺组织 P 物质含量增加 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 支气管黏膜上皮 TNF- α 、IL-6 表达无明显改善 ($P > 0.05$)。结论 通咽喷雾剂可有效改善 tMCAO 模型组大鼠的吞咽功能, 增加吞咽频率, 可能与增加血清、肺组织 P 物质含量有关, 但其对肺组织炎症改变的影响不明显。

关键词 脑卒中; 吞咽障碍; 通咽喷雾剂; 短暂性大脑中动脉栓塞; P 物质; 肿瘤坏死因子 α ; 白细胞介素 6

脑卒中是口咽部吞咽障碍的主要原因^[1]。脑卒中急性期超过 50% 的患者存在神经源性口咽部吞咽障碍, 其中一半患者的吞咽功能可于发病 14 天恢复良好, 另一半则表现为持续性吞咽障碍^[2]。脑卒中后吞咽障碍可使吸入性肺炎等肺部并发症的发生风险增加 12 倍^[3], 且与营养不良、脱水密切相关, 严重影响患者和看护者的生活质量。目前, 针灸、行为干预、药物、神经肌肉电刺激、咽部电刺激、物理刺激、经颅直流电刺激、经颅磁刺激等吞咽疗法被用来治疗脑卒中后吞咽障碍。然而, 除针灸、行为干预疗法可减少吞咽障碍和咽部电刺激、减少咽部传送时间外, 其他吞咽疗法的有效性仍不确定^[4]。另一项 Meta 分析显示, 针灸治疗脑卒中后吞咽困难的远期疗效尚无可靠的循证医学证据支持^[5]。

通咽喷雾剂是由生姜、威灵仙、肉桂三味中药组成的复方喷雾制剂, 已获国家发明专利 (专利号 ZL 2011 1 0035741. X)。前期研究发现, 其治疗脑卒中后吞咽障碍的有效率高达 71.7%, 且用药方便, 可控性及稳定性好, 安全性高^[6]。近年来, 日本学者研究发现短暂性大脑中动脉栓塞 (transient middle cerebral artery occlusion, tMCAO) 模型大鼠表现出吞咽潜伏期延长和吞咽次数减少的吞咽功能改变^[7-8], 提示该模型可用于脑卒中后吞咽障碍相关研究。因此, 本研究以该模型为基础, 研究通咽喷雾剂对 tMCAO 大鼠吞咽功能和吞咽反射相关血清、肺组织 P 物质含量及支气管黏膜上皮肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6 (IL-6) 表达的影响, 探讨其可能的作用机制。

1 材料

1.1 实验动物

70 只 SD 大鼠, 雄性, 体重 200 ~ 220 g, SPF 级, 由斯贝福 (北京) 生物技术有限公司提供,

基金项目: 国家自然科学基金 (81273705)

* 通讯作者: bjcwfxg@sina.com

实验动物许可证号: SCXK (京) 2016-0002, 合格证号: 11401500040369。

1.2 主要试剂与仪器

异氟烷 (鲁南贝特制药有限公司, 批号 64170901), 抗 IL-6 抗体 (Abcam 公司, 批号 ab9324), 抗 TNF- α 抗体 (Abcam 公司, 批号 ab6671), 大鼠 P 物质 ELISA 试剂盒 (武汉华美生物工程有限公司, 批号 CSB-E08358r), DAB 显色剂 (Dako 公司, 货号: 20044442)。

尼龙栓线 (北京西浓科技有限公司, 2432-50A1 型); 高精度张力换能器 (北京新航兴业科贸有限公司, JZ300 型); 生理实验系统 (ADIstruments 公司, PowerLab/8sp); 微量注射泵 (保定兰格恒流泵有限公司, LSP01-4A 型); 小动物麻醉机 (美国 MIDMARK 公司, Matrx VIP3000 型); 半自动石蜡切片机 (RM2245 型)、全自动脱水机 (ASP200S 型)、自动包埋机 (EG11 型), 均为北京盛科信德科技有限公司产品; 酶标仪 (赛默飞世尔科技公司, Multiskan MK3 型); 显微镜 (德国 Zeiss 公司, ASM510 型)。

1.3 实验药物

通咽喷雾剂中生姜: 威灵仙: 肉桂的用量比例为 3:1:1。由中国中医科学院中药研究所中药制剂研究中心按既定工艺制作为成品 (规格: 25 ml/瓶, 每 1 ml 含生药 1 g)。制备过程: 先将生姜榨汁, 备用; 再将生姜渣与肉桂、威灵仙用水蒸馏提取挥发油, 备用; 药渣加水煎煮, 药液过滤、浓缩, 乙醇沉淀取上清药液。精制药液加入生姜汁、挥发油, 增溶、矫味、灌装, 制得成品。

1.4 动物分组、造模及给药

70 只大鼠用随机数字表法分为空白组 10 只、模型组 30 只、通咽喷雾剂组 30 只。随机方法: 对 70 只大鼠逐一标记编号为 1~70 号, 查随机数字表, 从第 9 行第 21 列开始按从左到右的顺序读取 70 个两位数逐一对应 1~70 号大鼠, 根据 70 只大鼠获得的随机数字大小排序, 排在最前面的 10 个随机数对应的大鼠为空白组, 第 11~40 个随机数对应的大鼠为模型组, 第 41~70 个随机数对应的大鼠为通咽喷雾剂组。

模型组和通咽喷雾剂组参考文献 [7] 方法建立 tMCAO 大鼠模型。4% 水合氯醛 (1 ml/100 g) 腹腔注射麻醉, 恒温电热毯维持动物体温在 37℃, 仰卧位固定大鼠, 沿颈部中线作纵向切口约 1 cm, 钝性分离右侧胸锁乳突肌和胸骨舌骨肌的肌间隙,

暴露右侧颈总动脉。依次分离右侧的颈总动脉、颈外动脉和颈内动脉, 结扎颈外动脉、颈总动脉近心端, 并在颈总动脉靠近颈内动脉、颈外动脉分叉处预留活结, 动脉夹夹闭颈内动脉远心端。于颈外动脉与颈内动脉分叉处作一“V”字形切口, 插入尼龙线栓, 松开颈内动脉动脉夹, 继续插入线栓至稍有阻力后略回撤, 线栓插入深度 18~22 mm, 尼龙线外留约 1 cm, 于远心端预留活结处结扎颈总动脉, 用于固定线栓。缝合颈部切口, 留置于外的尼龙线栓尾端用油性笔涂黑。90 min 后将尼龙线栓轻轻提拉至略有阻力, 表明线的头端已抽出颈内动脉, 实现再灌注, 剪去拔出部分的线栓, 完成手术。模型成功的标志: 动物麻醉清醒后出现缺血侧 Horner's 征及对侧以前肢为主的偏瘫 [8]。无此症状的弃去不用, 其余回笼饲养, 并保持体温。

于造模后 6 h 时, 通咽喷雾剂组大鼠给予通咽喷雾剂口咽部喷雾用药, 空白组和模型组给予同等量生理盐水喷雾。每日 1 次, 每次 1 喷, 约 0.09 ml, 共 14 天。

1.5 观察指标及方法

1.5.1 神经功能评估 以 Longa 5 分制为评分标准 [9]: 0 分: 无神经损伤症状 (提示无神经功能缺损); 1 分: 不能完全伸展左侧前爪 (提示轻度局灶性神经功能缺损); 2 分: 向非缺血侧转圈 (提示中度局灶性神经功能缺损); 3 分: 行走时向非缺血侧倾倒 (提示严重局灶性神经功能缺损); 4 分: 不能自发行走, 意识昏迷 (提示意识水平低下)。

1.5.2 吞咽功能评估 采用蒸馏水引发的吞咽潜伏期及吞咽次数评估。在既往文献 [7-8] 方法基础上略作改动以评估大鼠吞咽功能。于造模后 14 天时, 观测大鼠 50 s 内由蒸馏水引发的吞咽潜伏期及吞咽次数。3%~4% 异氟烷诱导麻醉, 1.5%~2% 异氟烷维持麻醉, 流量 0.2~0.3 L/min, 并根据麻醉深度及时调整, 大鼠仰卧位固定, 颈部中线切口约 1 cm, 暴露二腹肌前腹, 高精度张力换能器一端连接二腹肌前腹, 另一端与 PowerLab/8sp 生理实验系统相连。经大鼠口腔插入直径 0.5 mm 软管直达舌根部, 使用微量注射泵以 3 μ l/s 的速度注入蒸馏水 50 s, 停止 1 min 后, 再次重复以上步骤 3 次, LabChart 7.3.7 软件 (ADI struments 公司) 记录大鼠 50 s 内的吞咽次数和从刺激开始至第 1 次吞咽发生的时间即吞咽反应时间。计算 3 次测量的平均数, 即得平均吞咽潜伏期和吞咽次数。

1.5.3 Elisa 法检测血清、肺组织 P 物质含量 吞

咽功能评估后,腹主动脉采血,分离血清,左下肺部位取 3 mm × 3 mm × 2 mm 组织块, - 80℃ 储存。按 P 物质的 Elisa 检测试剂盒说明书步骤进行检测。

1.5.4 HE 染色观察肺组织形态 于咽功能测试并腹主动脉取血后,分离左下肺组织,置于 4% 多聚甲醛中固定,常规切片,HE 染色,显微镜下观察肺组织病理学改变,并采集 200 倍肺组织 HE 染色图像。

1.5.5 免疫组织化学法检测支气管黏膜上皮组织 TNF-α、IL-6 表达 按 1.5.4 步骤制作石蜡切片,常规二甲苯脱蜡,梯度酒精脱水,抗原修复。一抗 4℃ 过夜,37℃ 复温 30 min,二抗孵育 20 min,DAB 镜下显色,水洗,苏木素复染,酒精脱水,二甲苯透明,中性树胶封片。显微镜下观察组织着色情况。并采集 400 倍肺组织支气管黏膜上皮阳性反应物质 TNF-α、IL-6 表达图像。Image-ProPlus 6.0 软件进行图像分析,测量积分光密度值及图像面积,计算 TNF-α、IL-6 平均光密度值。

1.6 统计学方法

应用 SPSS 20.0 统计软件处理数据。若数据符合正态分布用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用单因素方差分析;若不符合正态分布或方差不齐,则采用 Kruskal-Wallis 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

造模后 6 h 时,对各组大鼠进行神经功能评分,除去死亡大鼠及评分为 0、1、3、4 分的大鼠,纳入评分为 2 分的大鼠进入后续实验。造模 14 天时,空白组大鼠存活 10 只,模型组存活 9 只,通咽喷雾剂组存活 10 只。

2.1 各组大鼠吞咽潜伏期和吞咽次数比较

表 1 示,与空白组比较,模型组大鼠吞咽潜伏期延长,吞咽次数减少 ($P < 0.05$),通咽喷雾剂组吞咽潜伏期差异无统计学意义 ($P > 0.05$),吞咽次数增加 ($P < 0.05$);与模型组比较,通咽喷雾剂组吞咽潜伏期差异无统计学意义 ($P > 0.05$),吞咽次数明显增加 ($P < 0.01$)。

2.2 各组大鼠血清、肺组织 P 物质含量比较

表 2 示,与空白组比较,模型组和通咽喷雾剂组大鼠血清、肺组织 P 物质含量增加 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);与模型组比较,通咽喷雾剂组大鼠血清、肺组织 P 物质含量增加 ($P < 0.05$)。

表 1 各组大鼠吞咽潜伏期和吞咽次数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	吞咽潜伏期 (s)	吞咽次数
空白组	10	5.75 ± 0.85	18.15 ± 1.94
模型组	9	11.50 ± 1.48*	11.50 ± 1.56*
通咽喷雾剂组	10	6.50 ± 0.97	22.10 ± 1.64*Δ

注:与空白组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,Δ $P < 0.01$

表 2 各组大鼠血清、肺组织 P 物质含量比较 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	血清 P 物质	肺组织 P 物质
空白组	10	14.94 ± 1.70	31.57 ± 2.26
模型组	9	28.18 ± 4.55*	52.19 ± 4.92*
通咽喷雾剂组	10	52.05 ± 7.53**Δ	68.16 ± 6.20**Δ

注:与空白组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较,Δ $P < 0.05$

2.3 各组大鼠肺组织 HE 染色结果

图 1 示,空白组支气管、肺组织结构正常,肺泡间隔正常;模型组支气管腔、肺泡呈充气扩张改变,肺组织结构紊乱,肺泡间隔变薄;通咽喷雾剂组支气管腔、肺泡呈中度扩张改变,肺组织结构中度紊乱,肺泡间隔大部分变薄。

2.4 各组大鼠支气管黏膜上皮 TNF-α、IL-6 表达比较

图 2、图 3 中箭头所示为支气管黏膜,呈深灰或灰褐色染色部位为支气管黏膜上皮 TNF-α、IL-6,着色越深提示表达水平越高。表 3 示,与空白组比较,模型组大鼠支气管黏膜上皮 TNF-α、IL-6 表达增加 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),通咽喷雾剂组支气管黏膜上皮 IL-6 表达增加 ($P < 0.01$);与模型组比较,通咽喷雾剂组支气管黏膜上皮 TNF-α、IL-6 表达差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 3 各组大鼠支气管黏膜上皮 TNF-α、IL-6 表达比较 (平均光密度值, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	TNF-α	IL-6
空白组	10	0.141 ± 0.006	0.182 ± 0.010
模型组	9	0.167 ± 0.008*	0.232 ± 0.005**
通咽喷雾剂组	10	0.161 ± 0.007	0.225 ± 0.002**

注:TNF-α,肿瘤坏死因子 α; IL-6,白细胞介素 6;与空白组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

3 讨论

脑卒中属中医学“中风病”范畴,病变多为本虚标实。在本为肝肾阴虚,气血衰少,在标为风火相煽,痰湿壅盛,瘀血阻滞,气血逆乱。就脑卒中后吞咽困难而言,痰、瘀为主要病理因素。吞咽困难患者临床上大多表现为咽部黏滞不爽,痰涎较多,舌苔多腻。痰浊阻滞,必然导致气机不利,血

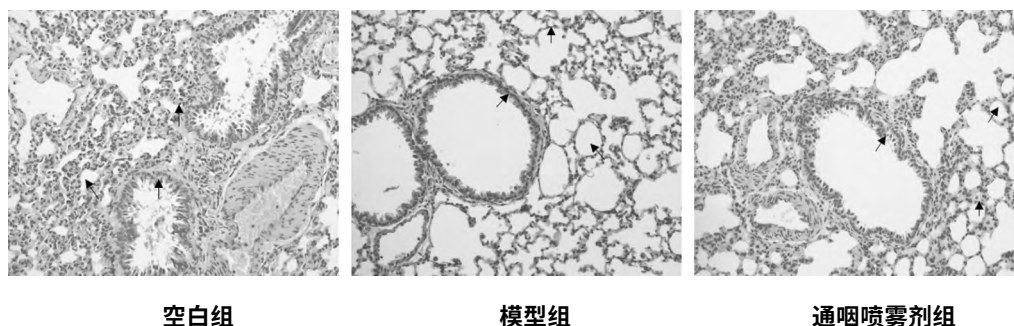


图 1 各组大鼠肺组织 HE 染色图 (×200)

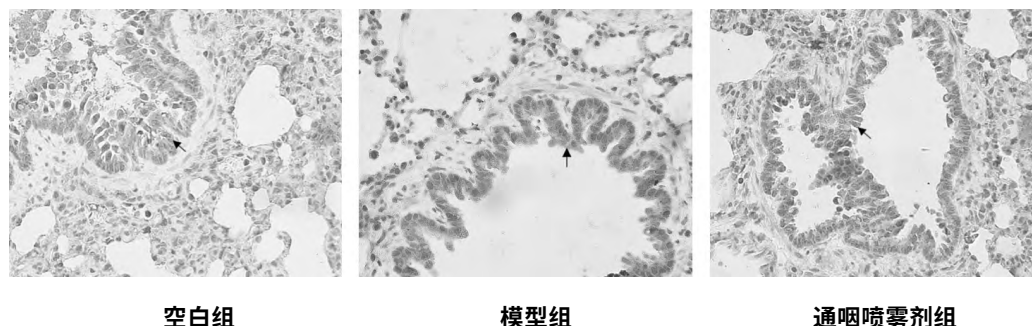


图 2 各组大鼠支气管黏膜上皮组织 TNF- α 表达免疫组化图 (×400)

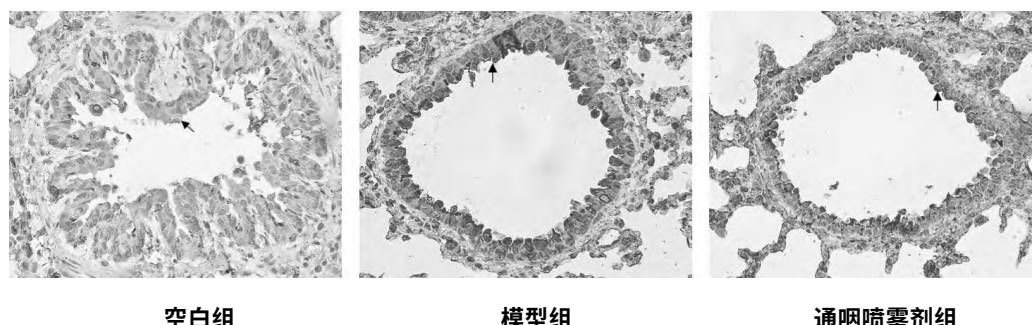


图 3 各组大鼠支气管黏膜上皮组织 IL-6 表达免疫组化图 (×400)

脉不畅，痰瘀互结，滞于咽喉，吞咽不利。痰瘀阻络壅窍是脑卒中后吞咽障碍的主要病机。化痰祛瘀、利咽通窍是中风病后吞咽困难的重要治法。

通咽喷雾剂中生姜辛散温通，化痰开窍利咽；威灵仙通行十二经络，是古人治疗鱼骨梗喉的常用药；再配伍肉桂活血利咽通窍，共奏化痰祛瘀、利咽通窍之功。舌为心之苗，心为五脏六腑之大主，咽喉系多条经脉集中循行之处。通咽喷雾剂口咽局部用药，除局部作用外，还可疏通经络，调整脏腑功能，从而改善吞咽困难。

肺部感染也是脑卒中患者的主要死亡原因之一^[1]。脑卒中后吞咽障碍患者肺部感染发生率高，除与吞咽障碍引起的误吸风险增加有关外，还与脑部病变继发的呼吸功能障碍相关，如急性偏侧大脑半球梗死引起的偏侧膈肌瘫痪可促发脑卒中患者的呼吸功能障碍^[2]，这种呼吸功能障碍以肺泡换气过度、低氧血症兼见的呼吸性碱中毒^[3]和继发的

代谢性酸中毒为特征，而血清中二氧化碳浓度减低是引起脑血管收缩的一个重要原因，可减少 35% 的脑血流供应^[4]，进一步加重脑损伤。本研究结果显示，tMCAO 大鼠的肺组织 HE 染色显示大鼠肺泡过度充气现象，免疫组化的结果显示肺支气管黏膜上皮的炎症因子 TNF- α 、IL-6 水平增高，均提示该模型大鼠在脑卒中后肺组织病变方面与脑卒中后吞咽障碍患者的临床实际具有极高的吻合率。另外，通咽喷雾剂给药未能减少大鼠肺支气管黏膜上皮炎症因子 TNF- α 、IL-6 水平，HE 染色亦未观察到大鼠肺组织病变的显著改善，可见通咽喷雾剂对脑卒中后吞咽障碍大鼠肺部病变的影响轻微。

咽喉部表皮神经末梢富含一种可以促进吞咽反射的神经递质 P 物质，该递质是一种广泛分布于周围和中枢神经系统及组织器官的传入神经纤维内的神经肽，神经受刺激后神经末梢释放 P 物质，其与神经激肽受体结合后发挥生理作用，对维持皮

肤的感觉和感受伤害性刺激起着主导作用^[13]。血清 P 物质降低与吞咽反射减弱和误吸增加有关^[14]。研究表明,与短暂性缺血损伤动物模型不同,永久性缺血损伤动物模型中 P 物质免疫活性的增加很少能被观测到^[17],提示 P 物质可能是缺血再灌注损伤的特征性表现。本研究中结果显示,tMCAO 大鼠血清 P 物质含量增加,可能与脑缺血再灌注损伤相关,而通咽喷雾剂组在改善吞咽功能的同时 P 物质含量增加更为明显,甚至高于空白组。因此推测,通咽喷雾剂干预后 P 物质水平的显著增加可能是大鼠缺血再灌注损伤与吞咽反射改善综合效应的结果,具体机制仍需进一步研究。

本研究的优点在于严格限定了纳入研究的模型动物的神经功能评分水平,保证了研究结果的均一性及可靠性。局限性或不足是本研究仅纳入了术后神经功能缺损评分为 2 分的大鼠,原因在于考虑到评分为 1 分的大鼠神经功能恢复通常较快,评分为 3 分及以上的大鼠由于其神经功能缺损较重、一般状况更差,往往于 1 周内死亡而导致实验数据的偏倚,故予剔除。对于评分为 1 分或 3 分及以上大鼠,则需要设计更为严谨科学的实验方案以进一步验证。另外,本研究所用模型为文献报道的 tMCAO 大鼠模型,该模型大鼠的吞咽障碍发生在术后 2 周,1 周时尚未表现出吞咽障碍,这与脑卒中患者吞咽障碍通常发生在卒中后的最初几天内且多数在发病前两周能显著缓解的临床实际不一致。造成这种不同的具体原因目前尚不清楚。但有学者^[18]报道,轻度局灶性缺血后的梗死以明显延迟的方式发展,即发生于最初损伤后的 3 天至 2 周,吞咽障碍发生缓慢。

参考文献

- [1] TAKIZAWA C, GEMMELL E, KENWORTHY J, et al. A systematic review of the prevalence of oropharyngeal dysphagia in stroke, parkinson's disease, alzheimer's disease, head injury, and pneumonia [J]. *Dysphagia*, 2016, 31 (3): 434-441.
- [2] ICKENSTEIN GW, HOHLIG C, PROSIEGEL M, et al. Prediction of outcome in neurogenic oropharyngeal dysphagia within 72 hours of acute stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2012, 21(7): 569-576.
- [3] WIRTH R, SMOLINER C, JÄGER M, et al. Guideline clinical nutrition in patients with stroke [J]. *Exp Transl Stroke Med*, 2013, 5(1): 14. doi: 10.1186/2040-7378-5-14.
- [4] GEEGANAGE C, BEAVAN J, ELLENDER S, et al. Interventions for dysphagia and nutritional support in acute and subacute stroke [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 10: CD000323.
- [5] LI LX, DENG K, QU Y. Acupuncture treatment for post-stroke dysphagia: An update meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Chin J Integr Med*, 2018, 24(9): 686-695.
- [6] FENG XG, HAO WJ, DING Z, et al. Clinical study on tongyan spray for post-stroke dysphagia patients: a randomized controlled trial [J]. *Chin J Integr Med*, 2012, 18(5): 345-349.
- [7] SUGIYAMA N, NISHIYAMA E, NISHIKAWA Y, et al. A novel animal model of dysphagia following stroke [J]. *Dysphagia*, 2014, 29(1): 61-67.
- [8] KAJII Y, SHINGAI T, KITAGAWA J, et al. Sour taste stimulation facilitates reflex swallowing from the pharynx and larynx in the rat [J]. *Physiol Behav*, 2002, 77(2/3): 321-325.
- [9] 宋文婷,刘建勋,姚明江,等. 银杏蜜环口服溶液减轻脑缺血再灌注大鼠脑梗死的实验研究 [J]. *世界中医药*, 2018, 13(1): 36-40.
- [10] LONGA EZ, WEINSTEIN PR, CARLSON S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats [J]. *Stroke*, 1989, 20(1): 84-91.
- [11] KOENNECKE HC, BELZ W, BERFELDE D, et al. Factors influencing in-hospital mortality and morbidity in patients treated on a stroke unit [J]. *Neurology*, 2011, 77(10): 965-972.
- [12] KHEDR EM, EL SHINAWY O, KHEDR T, et al. Assessment of corticodiaphragmatic pathway and pulmonary function in acute ischemic stroke patients [J]. *Eur J Neurol*, 2000, 7(3): 323-330.
- [13] WALSHAW MJ, PEARSON MG. Hypoxia in patients with acute hemiplegia [J]. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1984, 288(6410): 15-17.
- [14] RAICHLE ME, PLUM F. Hyperventilation and cerebral blood flow [J]. *Stroke*, 1972, 3(5): 566-575.
- [15] KANGRA I, LAREW JS, RANDIC M. The effects of substance p and calcitonin gene-related peptide on the efflux of endogenous glutamate and aspartate from the rat spinal dorsal horn in vitro [J]. *Neurosci Lett*, 1990, 108(1/2): 155-160.
- [16] ARAI T, YOSHIMI N, FUJIWARA H, et al. Serum substance p concentrations and silent aspiration in elderly patients with stroke [J]. *Neurology*, 2003, 61(11): 1625-1626.
- [17] FU D, NG YK, GAN P, et al. Permanent occlusion of

the middle cerebral artery upregulates expression of cytokines and neuronal nitric oxide synthase in the spinal cord and urinary bladder in the adult rat [1]. Neuroscience, 2004, 125(4): 819-831.

[8] DU C, HU R, CSERNANSKY CA, et al. Very delayed infarction after mild focal cerebral ischemia: a role for apoptosis? [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1996, 16(2): 195-201.

Effects of Tongyan Spray (通咽喷雾剂) on Swallowing Function and Pulmonary Inflammation in Rats with Transient Middle Cerebral Artery Occlusion

YUAN Qingjie¹, FENG Xuegong¹, LIU Jianxun², XU Li², YANG Bin², HAO Wenjie¹, SONG Wenting², YAO Mingjiang², WANG Guangrui²

(1. Beijing Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Beijing 100039; 2. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences)

ABSTRACT Objective To explore the effects of Tongyan Spray (通咽喷雾剂, TY Spray) on swallowing function and pulmonary inflammation in model rats with transient middle cerebral artery occlusion (tMCAO). **Methods** A total of 70 SD rats were randomly divided into a blank group (n = 10), a model group (n = 30) and a TY Spray group (n = 30). The middle cerebral arteries of rats in the model group and the TY Spray group were blocked by suture method, and reperfusion was given 90 min later to establish the rat model of tMCAO. TY Spray was given to rats in the TY Spray group by oropharyngeal spray after the modeling, while the control group and the model group were given the same amount spray of normal saline, with 1 time per day and 1 spray each time. After 14 days, the latency and number of swallowing were observed. Serum and pulmonary tissue substance P (SP) content was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), pulmonary tissue changes were observed by HE staining, and tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) expressions in bronchial mucosal epithelium of rats were detected by immunohistochemistry. **Results** In the model group, the bronchial cavity and alveoli were inflated with gas, the lung tissue was disordered, and the alveolar septa were thinned; the latency of swallowing was prolonged and the number of swallowing was decreased; the SP content in serum and pulmonary tissue was increased; and the expressions of TNF- α and IL-6 in bronchial mucosal epithelial tissue were increased, compared with the blank group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with the model group, the pulmonary tissue changes of rats in the TY Spray group showed a relieving tendency; the number of swallowing was significantly increased; and the SP content in serum and pulmonary tissue was increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), without significant improvement in the expressions of TNF- α and IL-6 in bronchial mucosal epithelium ($P > 0.05$). **Conclusion** Tongyan Spray can effectively improve the swallowing function and increase the swallowing frequency of tMCAO rats, which may be related to the increase of SP content in serum and pulmonary tissue. But it has no obvious effect on the changes of pulmonary inflammation.

Keywords stroke; dysphagia; Tongyan Spray (通咽喷雾剂); transient middle cerebral artery occlusion; substance P; tumor necrosis factor- α ; interleukin-6

(收稿日期: 2018-12-13; 修回日期: 2019-06-04)

编辑: 王利芬

欢迎邮购 《中医杂志》 过刊

1988、1989、2000、2001 年合订本, 每本 100 元, 2002、2003 年合订本每本 105 元, 2004 年合订本 115 元, 2005 年合订本 125 元, 2007—2010 年合订本每年 140 元。2011(缺 5、6 期)—2013 年每册 9.80 元, 2014(缺 21 期)—2017 年(缺 3、5、15、18 期) 每册 15 元, 2018 年每册 20 元(缺 5、7、9 期)。2011—2013 年合订本, 每年 4 本, 全年 280 元, 2014、2015、2016、2017 年合订本(每年 4 本), 全年 400 元。2018 年合订本(4 本), 600 元。2019 年上半年合订本(2 本), 300 元。《中医杂志》2006—2008 年增刊每册 40 元。以上免费邮寄, 如需挂号每件另加 3 元。

欲购者请汇款至北京市东直门内南小街 16 号, 收款人: 中医杂志社

或关注《中医杂志》官方微信 (zyzzgzh) 购买。邮编: 100700, 电话: (010) 64089195。