



喘可治注射液对哮喘小鼠气道炎症和豚鼠离体气道平滑肌的作用

徐慧敏¹, 姚红伊¹, 翁俊杰², 徐翔^{1*}

(1. 浙江大学医学院附属第二医院, 浙江 杭州 310009;

2. 浙江中医药大学药学院, 浙江 杭州 310053)

[摘要] 目的: 研究中药喘可治注射液(Chuankezhi injection, CKZ)雾化吸入对哮喘小鼠气道炎症的治疗作用, CKZ对豚鼠离体气道平滑肌的扩张作用, 为哮喘急性发作期CKZ的合理应用提供依据。方法: 利用卵白蛋白诱发小鼠哮喘模型, 将小鼠按给药不同随机分为雾化吸入CKZ低、中、高剂量组(分别以0.2, 0.4, 0.8 mL·kg⁻¹, 每天2次)、腹腔注射CKZ组(0.4 mL·kg⁻¹, 每天2次)、腹腔注射地塞米松组(0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹)、模型组和空白对照组, 采用支气管肺泡灌流法和病理切片观察CKZ的抗炎作用; 采用离体气管条法观察CKZ对豚鼠气道的直接扩张和对抗氨甲酰胆碱(carbamylcholine, CCH)和组胺引起的气道平滑肌收缩的作用。结果: 在整体试验中, 与模型组比较, 雾化吸入CKZ高剂量组、腹腔注射CKZ组和地塞米松组, 哮喘小鼠支气管肺泡灌流中白细胞总数和嗜酸性粒细胞增加显著减少($P < 0.01$), 病理切片中炎症损伤明显减轻; 在离体试验中, CKZ对豚鼠气道无直接舒张作用, 对CCH和组胺引起的气道平滑肌收缩无对抗作用。结论: CKZ对卵白蛋白诱导的小鼠哮喘有抗炎治疗作用; 对豚鼠离体气道平滑肌无明显扩张作用; 在哮喘急性发作期的治疗中, CKZ雾化吸入并非首选给药方式。

[关键词] 喘可治注射液; 雾化吸入; 哮喘; 炎症; 气道平滑肌

支气管哮喘是多种原因引起的以嗜酸性细胞为主的炎症细胞浸润, 表现为支气管高反应性和反复可逆性气流阻塞为特征的气道炎症性疾病^[1]。在哮喘的药物治疗中, 糖皮质激素、 β_2 受体激动剂等是主要的治疗药物, 但因有剂量相关的副作用, 不宜长期使用^[2]。中医中药重视全身整体调节而毒副作用相对较小, 越来越受到医学专家的重视。喘可治注射液(Chuankezhi injection, CKZ)是基于“补肾祛邪法”理论开发研制的中成药注射剂, 为国家二类新药, 主要成分为淫羊藿和巴戟天, 具有补肾纳气、平喘止咳的功效^[3]。动物研究表明, CKZ能够抑制气道炎症, 预防支气管哮喘急性发作^[4]。在哮喘急性期, 雾化吸入CKZ可调节Th1/Th2细胞比例, 纠正免疫失衡^[5]。临床研究也表明CKZ治疗成人和儿童支气管哮喘, 无论在哮喘缓解期还是急性发作期, 均有较好疗效, 不良反应少, 安全性佳^[6-9]。

CKZ说明书中的用法为肌肉注射, 而近年来, CKZ在呼吸系统疾病急性发作期的治疗中, 采用雾化吸入者常见^[10-13], 雾化吸入与肌肉注射相比, 在药效学上有无差异, 尚未见报道。

本文比较了CKZ雾化吸入和腹腔注射给药对哮喘小鼠气道炎症的抗炎作用, 并观察了CKZ对豚鼠离体气道的直接扩张作用, 为哮喘急性发作期CKZ的合理使用提供了药理学依据。

1 材料

1.1 动物

BALB/c小鼠, 雌性, 体重18~22 g, 浙江大学医学院实验动物中心提供, 合格证SCXK(浙)2007-0029, 实验动物饲养在清洁级动物房。Hartley豚鼠, 合格证号SCXK(浙)2005-0021, 体重300~350 g, 浙江中医药大学提供, 在浙江大学普通级动物房饲养。

1.2 药物与试剂

喘可治注射液(珠海经济特区健心医药有限公司, 批号20080404), 地塞米松磷酸钠注射液(浙江仙琚制药有限公司, 批号20080702), 盐酸异丙肾上腺素注射液(上海禾丰制药有限公司), 卵白蛋白(ovalbumin, OVA, Grade V, 美国Sigma公司), 氨甲

[稿件编号] 20100202018

[通信作者] * 徐翔, 副主任医师, 从事药理学研究, Tel: (0571) 87784669, E-mail: xytl@hzenc.com

[作者简介] 徐慧敏, 主管药师, 药理学硕士, E-mail: xuhm1978@163.com



酰胆碱(carbamylocholine, CCH, 美国 Sigma 公司), 组胺(美国 Sigma 公司), 其他试剂均为国产分析纯。

1.3 仪器

PARI MASTER 雾化吸入器(德国百瑞有限公司), 5804R 型高速冷冻离心机(Eppendorf 公司), BX51 型系统显微镜(日本 Olympus 公司)。MedLab-U/4C501H MedLab 生物信号采集处理系统(南京美易科技有限公司), JZ100 肌张力换能器(高碑店市新航机电设备有限公司), 麦氏浴槽(浙江大学医学院呼吸药理实验室), SC-15 数控超级恒温槽(宁波市海曙天恒仪器厂)。

2 方法

2.1 CKZ 对致敏小鼠抗原攻击后引起呼吸道炎症的作用^[14]

2.1.1 致敏方法

将卵白蛋白(OVA)和氢氧化铝凝胶(质量浓度为 $40 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$)配成 OVA 凝胶($2 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$), 在小鼠两后足跖、两腹股沟 sc, 每点 0.025 mL; 两背 sc, 各 0.05 mL; 颈部 sc 0.1 mL; 同时腹腔注射 0.2 mL。对照组仅用氢氧化铝凝胶同法注射。第 15 天, 用同样浓度的 OVA 凝胶腹腔注射 0.2 mL 加强致敏。第 22~28 天, 用 OVA 生理盐水(normal saline, NS)溶液($10 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$)雾化吸入进行抗原攻击, 每次 30 min。每天 1 次。

2.1.2 分组及给药方法

将小鼠随机分为 7 组, 每组 10 只。致敏第 22~28 天, 对照组与哮喘模型组腹腔注射 NS 0.2 mL, 每天 1 次; CKZ 分 4 组, 分别以 0.2, 0.4, 0.8 mL $\cdot \text{kg}^{-1}$ 高、中、低 3 个剂量雾化吸入和 0.4 mL $\cdot \text{kg}^{-1}$ 腹腔注射, 每天 2 次; 地塞米松组为阳性对照组($0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 腹腔注射, 每天 1 次。

2.1.3 取材方法

最后 1 次 OVA 攻击 24 h 后, 腹腔注射 $250 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 乌拉坦麻醉小鼠($4 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$), 结扎小鼠左肺, 用磷酸盐缓冲液 1.5 mL 灌洗右侧肺叶 3 次, 每次 0.5 mL, 回收约 1.2 mL, 回收率 80%。回收的灌洗液先计数单位体积内白细胞数量, 然后离心, 沉淀涂片, 干燥后用瑞氏-姬姆萨染色, 在光学显微镜下至少计数 200 个白细胞并进行分类。左侧肺叶用 10% 甲醛溶液固定后做病理切片, 苏木素-伊红染色后观察肺组织炎症变化。

2.2 CKZ 对豚鼠离体气管平滑肌的影响

2.2.1 豚鼠离体气管条的制备^[15]

取豚鼠, 雌雄不拘, 击昏后切开颈正中皮肤迅速取出喉头与隆突

之间的气管, 放入盛有冷的 Krebs-Henseleit (K-H) 液($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$: NaCl 6.92, KCl 0.35, CaCl_2 0.28, KH_2PO_4 0.16, $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 0.4568, NaHCO_3 2.1, Glucose 2.0)的培养皿中。轻轻剥离气管周围结缔组织后, 剪成宽约 3 mm 的气管环, 用 4~0 号丝线结扎两端, 放入含 5 mL K-H 液的 37°C 恒温浴槽中(pH 7.4), 持续通含 5% CO_2 和 95% O_2 的混合气。将标本一端穿线固定于 L 型通气钩上, 另一端连接到张力转换器上, 与 Medlab 生物信号采集处理系统连接, 记录肌张力变化, 调整气管静息张力为 1.0 g, 每 20 min 换 1 次营养液, 平衡至少 60 min 后, 开始试验。

2.2.2 CKZ 对豚鼠离体气管平滑肌的直接松弛试验

分别以 $10^{-8} \sim 10^{-2}$ (CKZ 稀释倍数的倒数) 累积剂量给药法加入 CKZ 后, 再加入 $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 异丙肾上腺素, 使其达最大松弛。计算时以 $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 异丙肾上腺素的松弛反应为 100%。CKZ 松弛率 = (基线张力值 - 加入 CKZ 后的张力值) / (基线张力值 - 加入异丙肾上腺素后的张力值) $\times 100\%$ 。

2.2.3 CKZ 对 CCH 引起豚鼠离体气管平滑肌收缩的解痉实验

先在浴槽内加入 $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 CCH, 待气管平滑肌收缩反应达到最大值并稳定(以此收缩幅度为 100%)后, 再依次以 $10^{-8} \sim 10^{-2}$ 累积剂量加药法加入 CKZ, 每次间隔 2~5 min, 待前一浓度的反应达平顶时再给下一高浓度的 CKZ, 记录给每一浓度 CKZ 后的气道张力, 并以降低 CCH 引起的最大收缩高度的百分比来表示。CKZ 对 CCH 的解痉率 = (加入 CCH 后的张力值 - 加入 CKZ 后的张力值) / (加入 CCH 后的张力值 - 基线张力值) $\times 100\%$ 。

2.2.4 CKZ 拮抗组胺引起豚鼠离体气管平滑肌收缩作用的实验

在浴槽内加 $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 组胺后记录收缩曲线, 待气管平滑肌收缩反应达到最大值并稳定(以此收缩幅度为 100%)后, 换液 3 次, 重新稳定气管后加入终浓度为 10^{-2} 的 CKZ, 与气管作用 5 min 后, 再次加入 $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 组胺, 计算 CKZ 对组胺收缩反应的抑制作用。

2.3 统计分析

所有数据采用 SPSS 13.0 进行分析, 全部数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA), $P < 0.05$ 为有显著性差异。

3 结果

3.1 CKZ 对哮喘小鼠呼吸道炎症的作用



3.1.1 各组小鼠 BALF 中白细胞总数和嗜酸性粒细胞数 致敏小鼠雾化吸入 OVA 24 h 后,模型组 BALF 中白细胞总数和嗜酸性粒细胞数量与对照组相比显著增高($P < 0.01$);与模型组相比,CKZ 雾化吸入低、中剂量组无显著差异;而 CKZ 雾化吸入高剂量组、和地塞米松组显著降低($P < 0.01$)(表 1)。

表 1 各组小鼠 BALF 中白细胞总数和嗜酸性粒细胞数的比较($\bar{x} \pm s, n = 10$)

| 组别 | 剂量 /mL · kg ⁻¹ | 白细胞总数 / × 10 ⁷ 个/L | 嗜酸粒细胞数 / × 10 ⁷ 个/L |
|----------|------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| 对照 | - | 5.8 ± 3.3 ^{4,5)} | 0.15 ± 0.15 ⁴⁾ |
| 模型 | - | 48.3 ± 17.4 ^{2,6)} | 21.2 ± 16.0 ^{2,6)} |
| CKZ 雾化吸入 | 0.2 | 52.9 ± 15.3 ^{2,6)} | 19.6 ± 10.6 ^{2,6)} |
| | 0.4 | 46.2 ± 9.3 ^{2,6)} | 17.8 ± 11.7 ^{2,6)} |
| | 0.8 | 28.4 ± 9.2 ^{2,4,5)} | 6.0 ± 5.3 ⁴⁾ |
| CKZ 腹腔注射 | 0.4 | 23.0 ± 6.6 ^{2,4)} | 1.9 ± 1.3 ⁴⁾ |
| 地塞米松 | 0.5 | 16.8 ± 4.9 ^{1,4)} | 2.1 ± 2.4 ⁴⁾ |

注:与对照组比¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与模型组比³⁾ $P < 0.05$,
⁴⁾ $P < 0.01$;与地塞米松组比⁵⁾ $P < 0.05$, ⁶⁾ $P < 0.01$ 。

3.1.2 CKZ 对抗原攻击后支气管肺组织病理学的影响 光镜下(×200)观察到各组小鼠肺部病理,与对照组小鼠肺部相比;模型组、CKZ 雾化吸入低、中剂量组的小鼠肺部细支气管和小血管的管壁明显增厚,炎症细胞浸润较多,气道上皮损伤、周围组织疏松水肿等。而 CKZ 雾化吸入高剂量组、CKZ 腹腔注射组和地塞米松腹腔注射组,小鼠肺部炎症明显减轻,仅见轻度炎症细胞浸润(图 1)。

3.2 CKZ 对豚鼠离体气管平滑肌的影响

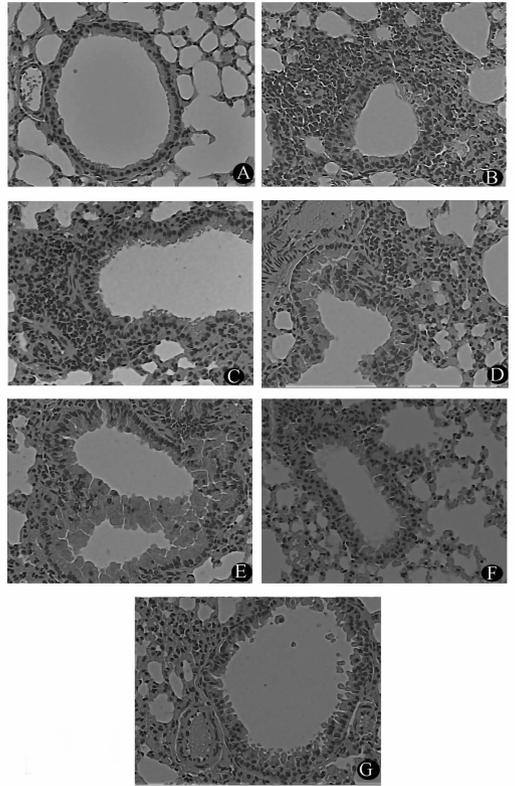
3.2.1 CKZ 对豚鼠离体气管平滑肌的直接松弛作用 不同浓度的 CKZ 对静息状态下的豚鼠离体气管无明显舒张作用,与 NS 对照组相比差异不显著,无统计学意义(表 2)。

3.2.2 CKZ 对 CCH 引起豚鼠离体气管平滑肌收缩的解痉作用 不同浓度的 CKZ 对 CCH 引起的豚鼠支气管平滑肌收缩无明显解痉作用,与 NS 对照组相比无统计学差异(表 2)。

3.2.3 CKZ 拮抗组胺引起豚鼠离体气管平滑肌收缩作用的作用 CKZ 对组胺引起的豚鼠支气管平滑肌收缩无明显拮抗作用,与 NS 对照组相比无显著性意义[(- 23.6 ± 20.1)% vs (- 12.4 ± 16.7)% , $n = 8$]。

4 讨论

气道炎症是支气管哮喘的基本特征,主要表现



A. 对照组;B. 哮喘模型组;C. CKZ 雾化吸入低剂量组;
D. CKZ 雾化吸入中剂量组;E. CKZ 雾化吸入高剂量组;
F. CKZ 腹腔注射组;G. 地塞米松组。

图 1 各组小鼠肺组织病理改变(HE, ×200)

表 2 不同浓度 CKZ 对豚鼠离体气管平滑肌的影响 %

| 组别 | 直接舒张率($n = 8$) | 解痉率($n = 9$) |
|---------------------|------------------|----------------|
| CKZ10 ⁻⁸ | -4.1 ± 13.3 | -0.5 ± 6.3 |
| CKZ10 ⁻⁷ | -6.2 ± 12.5 | 1.6 ± 8.9 |
| CKZ10 ⁻⁶ | -2.9 ± 9.6 | 4.4 ± 12.2 |
| CKZ10 ⁻⁵ | -0.9 ± 12.4 | 3.1 ± 13.5 |
| CKZ10 ⁻⁴ | -2.1 ± 13.9 | 1.2 ± 16.2 |
| CKZ10 ⁻³ | 0.1 ± 18.9 | 0.6 ± 18.1 |
| CKZ10 ⁻² | -0.3 ± 20.4 | 2.2 ± 18.2 |
| NS | -10.2 ± 9.2 | 0.3 ± 14.0 |

为 BALF 中炎症细胞增加,细支气管和小血管周围水肿以及大量嗜酸性粒细胞渗出浸润等。因此采用 BALF 计数炎症细胞和肺组织病理切片组织学观察,是评价药物对过敏性哮喘支气管肺组织炎症作用的重要指标^[16]。本研究结果表明 CKZ 雾化吸入高剂量组(0.8 mL · kg⁻¹)和腹腔注射组(0.4 mL · kg⁻¹)能显著抑制哮喘小鼠 BALF 中白细胞和嗜酸性粒细胞的增多(与模型组相比, $P < 0.01$),说明



CKZ 能够抑制哮喘时炎症细胞的增加,从而减轻气道炎症引起的损伤。在同等剂量($0.4 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$)下,CKZ 雾化吸入无效但腹腔注射有效;且高剂量雾化吸入组抗炎作用不及地塞米松组($P < 0.05$),而腹腔注射组抗炎作用与地塞米松类似,说明 CKZ 腹腔注射效果优于雾化吸入。这可能是由于 CKZ 的呼吸道抗炎作用并非是作用于呼吸道局部的直接抗炎作用,而雾化给药药物需通过气道上皮细胞的转运,这会降低药物到达深部靶细胞的机率^[17],使药物吸收减少,因此雾化吸入的疗效不及腹腔注射。值得注意的是,CKZ 雾化吸入低剂量组($0.2 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$)BALF 中的白细胞总数甚至高于模型组,虽然没有统计学差异,但提示未达治疗浓度的雾化吸入给药可能会湿化膨胀分泌物,降低吸入空气中的氧体积分数,反而加重气道炎症^[18]。本研究 CKZ 腹腔注射组采用的剂量为 $0.4 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$,按照《药理实验方法学》^[19]中人和动物间按照体表面积折算的等效剂量比值,人(70 kg)与小鼠(20 g)的系数为 387.9,该剂量在人体相当于每次 3.1 mL 的用量,符合说明书中规定的剂量($2 \sim 4 \text{ mL/次}$),而本研究中 CKZ 雾化吸入的有效剂量(高剂量组)相当于人体用量每次 6.2 mL,超出了现有说明书中的推荐剂量。CKZ 说明书中的给药方式为 im,考虑到小鼠肌肉组织少,因此在本次实验中,以腹腔注射替代肌肉注射,与雾化吸入给药进行比较。从研究结果来看,雾化吸入 CKZ 对哮喘急性发作有抗炎治疗作用,但需要的剂量比肌注大,不符合药物经济学原则。这与临床研究的报道较为一致,CKZ 雾化吸入主要用于婴幼儿、老年人等肌肉组织较少、难以注射者^[10-13]。

雾化吸入支气管扩张剂可使药物直达病灶、局部药物浓度高、疗效迅速、全身副反应小,是目前迅速缓解喘息的首选治疗措施之一^[18]。人体气道平滑肌上主要分布有 β_2 受体、M 受体和 H_1 受体。 β_2 受体兴奋使支气管平滑肌舒张,M 受体和 H_1 受体兴奋使平滑肌收缩。异丙肾上腺素是经典的 β_2 受体激动剂,CCH 和组胺分别是 M 受体和 H_1 受体激动剂,可以使平滑肌收缩。观察药物有无支气管扩张作用,可先做离体气道标本试验,常用豚鼠离体气管片标本,首先直接观察对气管平滑肌的松弛作用,并与标准药(如异丙肾上腺素)比较作用强度;其次,采用观察受试药对抗致痉剂(组胺、CCH)引起的支气

管痉挛^[20]。CCH 引起的支气管收缩作用持久,而组胺维持作用的时间较短,因此,本实验选用 CCH 作为收缩药对 CKZ 的量效曲线进行研究。实验结果显示,不同浓度的 CKZ 对于静息状态下的豚鼠气管平滑肌无直接松弛作用,对 CCH 引起的豚鼠气管平滑肌收缩无解痉作用,高浓度 CKZ(原液稀释 100 倍)对组胺引起的气管平滑肌收缩无拮抗作用,说明 CKZ 对气道平滑肌无扩张作用。

CKZ 雾化吸入和腹腔注射给药对卵白蛋白诱导的小鼠哮喘均有抗炎治疗作用,但雾化吸入疗效不及腹腔注射,体外实验中 CKZ 对豚鼠离体平滑肌扩张无明显作用。提示 CKZ 雾化吸入治疗哮喘并非首选给药方式,在采用雾化吸入给药时,可能需增加用药剂量才能达到与肌肉注射相同的疗效。对于婴幼儿、老年人等肌肉组织较少、难以注射者可以考虑采用。

[参考文献]

- [1] Tomkinson A, Cieslewicz G, Duez C, et al. Temporal association between airway hyperresponsiveness and airway eosinophilia in ovalbumin-sensitized mice [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163(3/1):721.
- [2] Nelson H S, Carr W, Nathan R, et al. Update on the safety of long-acting beta-agonists in combination with inhaled corticosteroids for the treatment of asthma [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2009, 102(1):11.
- [3] 方泓,于素霞. 喘可治注射液对机体免疫功能的影响研究概况[J]. *中华现代中西医杂志*, 2003, 1(7):593.
- [4] 蔡斌,周霖,单峥峥,等. 喘可治注射液预防支气管哮喘急性发作的实验研究[J]. *上海医学*, 2003, 26(1):62.
- [5] 张惠勇,倪伟,张金福,等. 喘可治注射液雾化吸入对调节支气管哮喘大鼠免疫失衡的实验研究[J]. *上海医学*, 2003, 26(12):904.
- [6] 刘小虹,廖慧丽. 补肾祛邪法治疗哮喘的临床研究[J]. *中医药学刊*, 2002, 20(5):697.
- [7] 沈小珩,朱伟嵘,许建中,等. 喘可治注射液治疗 40 例支气管哮喘的临床观察[J]. *中成药*, 2002, 24(1):36.
- [8] 安红梅,丁红,胡兵,等. 喘可治注射液治疗儿童支气管哮喘急性发作期的临床研究[J]. *中国新药与临床药理*, 2002, 13(2):71.
- [9] 赵建琴,邵洁,钟文伟,等. 喘可治注射液治疗儿童支气管哮喘的临床研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2004, 24(6):511.
- [10] 姚洪波,李旭芳,柳洋. 喘可治注射液雾化吸入佐治毛细支气管炎 30 例疗效观察[J]. *中国误诊学杂志*, 2005, 5(5):902.
- [11] 王亚莉,方凤,潘志,等. 喘可治雾化吸入辅助治疗儿童喘息性支气管炎疗效分析[J]. *中医药管理杂志*, 2007, 15



- (2):133.
- [12] 章茶琴. 喘可治氧气雾化吸入治疗慢性肺部疾病疗效观察[J]. 浙江中医杂志, 2008, 43(4):244.
- [13] 高桂丽, 缪红英, 俞慧仙. 有效吸痰配合中药雾化吸入在COPD患者呼吸道护理的应用[J]. 中国中医急症, 2008, 17(6):861.
- [14] Deng Y M, Xie Q M, Tang H F, et al. Effects of ciclamilast, a new PDE 4 PDE4 inhibitor, on airway hyperresponsiveness, PDE4D expression and airway inflammation in a murine model of asthma[J]. Eur J Pharmacol, 2006, 547(1/3):125.
- [15] Deng Y M, Xie Q M, Zhang S J, et al. Anti-asthmatic effects of Perilla seed oil in the guinea pig *in vitro* and *in vivo*[J]. Planto Med, 2007, 73(1):53.
- [16] 陈莹, 谢强敏, 杨秋火, 等. 环孢素 A 气雾吸入对哮喘大鼠气道炎症的影响[J]. 药学报, 2004, 39(7):486.
- [17] 温筱煦, 侯郑漪, 张玉萌. 药物雾化吸入治疗小儿呼吸道疾病的进展[J]. 中国药物应用与监测, 2004, 4(15):15.
- [18] 杨红叶. 雾化吸入方式对气道舒张剂缓解喘息症状的影响[J]. 护士进修杂志, 2008, 23(19):1745.
- [19] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2001:1861.
- [20] 杨秋火, 卞如濂. 支气管扩张药临床前药效学的评价[J]. 中国新药杂志, 2000, 9(2):141.

Effects of Chuankezhi injection on airway inflammation in mouse model of asthma and isolated guinea-pig airway smooth muscle

XU Huimin¹, YAO Hongyi¹, WENG Junjie², XU Xiang^{1*}

(1. Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310009, China;

2. College of Pharmacy, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effects of inhaled Chuankezhi injection (CKZ) on airway inflammation in a mouse model of asthma and dilation of isolated guinea-pig airway smooth muscle *in vitro*, which can provide pharmacodynamic evidence for CKZ treating acute attack of asthma. **Method:** BALB/c mice were sensitized with ovalbumin (OVA) on Days 1,15, and then were inhaled with OVA aerosol on Days 22-28. The sensitized mice were administered with inhalation of aerosolized CKZ injection ($0.2, 0.4, 0.8 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$, bid), or intraperitoneal injection of CKZ ($0.4 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$, bid), dexamethsone ($0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) and saline (control) on Days 22-28. Airway inflammation was evaluated by counting cells in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) and by lung histology. The influences of CKZ on the dilation of tracheal smooth muscle in guinea-pig and the contraction induced by carbamylcholine (CCH)/histamine *in vitro* were also observed. **Result:** *In vivo*, OVA-sensitized mice developed a significant airway inflammatory response that was significant inhibited by inhalation of CKZ ($0.8 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$, bid), and intraperitoneal injection of CKZ ($0.4 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$, bid) and dexamethsone ($0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$). *in vitro*, CKZ did not dilate tracheal smooth muscles in guinea-pigs, and did not attenuate the contraction induced by carbamylcholine (CCH)/histamine. **Conclusion:** CKZ can modulate airway inflammation in asthma, but has no dilation effect on the tracheal smooth muscle in guinea-pig *in vitro*. These results demonstrate that inhaled CKZ is not a preferred administration.

[Key words] Chuankezhi injection; inhalation; asthma; inflammation; airway smooth muscle

doi: 10.4268/cjcm20101018

[责任编辑 刘 ■]