

本实验结果还显示,原花青素对 rhTNF- α 诱导的 HeLa 细胞凋亡的抑制作用与 caspase-8 活性变化相一致。推测原花青素对 rhTNF- α 诱导的 HeLa 细胞凋亡的抑制作用,可能由于其抗氧化活性,能清除 TNF- α 诱导细胞产生的氧自由基,改变细胞中存活因子与凋亡因子的平衡,具体表现为抑制 caspase-8 活化,阻止凋亡信号传导的酶级联反应的形成,从而抑制细胞凋亡,但其确切机制尚待探明。

References:

- [1] Old L J. Tumor necrosis factor (TNF) [J]. *Science*, 1985, 230 (4726): 630-632.
- [2] Hou G, Huang D N, Zhu Q F. Effect of cell cycle phase in HeLa cells on apoptosis induced by tumor necrosis factor [J]. *Pract J Cancer* (实用癌症杂志), 2001, 16(5): 459-461.
- [3] Biasch H. Relationship between cell kinetics and apoptotic effects in TNF-alpha and IFN-gamma-treated human tumor cell lines [J]. *Eur Cytokine Netw*, 2001, 12(4): 604-613.
- [4] Nicoletti I, Miglioti G, Paglicci M C, et al. A rapid and simple method for measuring thymocyte apoptosis by propidium iodide staining and flow cytometry [J]. *J Immunol Methods*, 1991, 139(2): 271-279.
- [5] Villa P, Kaufmann S H, Earnshaw W C. Caspase and caspase inhibitors [J]. *Trends Biochem Sci*, 1997, 22(20): 388-393.
- [6] Chen C, Coeddel D F. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway [J]. *Science*, 2002, 296(5573): 1634-1635.
- [7] Schulg A, Bauer C. Selective effect of tumor necrosis factor on transformed versus nontransformed cell: Nonselective signal recognition but differential target cell response [J]. *Anti-cancer Res*, 2000, 20(5B): 3435-3439.
- [8] Packer L, Rimbach G, Virgili F. Antioxidant activity and biologic properties of a procyanidin-rich extract from pine (*Pinus maritima*) bark, pycnogenol [J]. *Fre Rad Biol Med*, 1999, 27(5 P6): 704-724.

重组水蛭素在大鼠体内的药动学研究

黄玉荣,李全胜,刘昌孝

(天津药物研究院 天津药代动力学省部共建重点实验室,天津 300193)

摘要:目的 研究重组水蛭素 iv 给药在大鼠体内的药动学。方法 采用¹²⁵I-标记的放射性同位素法(RA法)、三氯醋酸沉淀结合放射性检测法(TCA-RA法)研究重组水蛭素 iv 给药在大鼠体内的药动学。结果 大鼠 iv 0.5、1.0 和 2.0 mg/kg 重组水蛭素,以 RA 法检测,该药的消除半衰期($t_{1/2ke}$)分别为 162.8、147.5 和 172.8 min, AUC 分别为 264.9、429.9 和 1 112.9 ($\mu\text{g} \cdot \text{min}$)/mL;以 TCA-RA 法检测,该药的 $t_{1/2ke}$ 分别为 100、101 和 107 min, AUC 分别为 160.7、327.7 和 551.3 ($\mu\text{g} \cdot \text{min}$)/mL。两种方法所得结果均证明 AUC 与剂量呈正相关,相关系数均大于 0.99。大鼠 iv 重组水蛭素 1.0 mg/kg 后用 RA 法和 TCA-RA 法测定不同组织的药物质量浓度,在各时间点以肾脏含药量显著高于其他组织,肺、胃、脾、心、肝、性腺等组织次之,脑、脂肪最少。大鼠 iv 重组水蛭素 1.0 mg/kg 后,用 RA 法测定不同时间段内尿、粪的放射性总量,在 96 h 内 70.16% 放射性从尿中回收,1.35% 从粪中回收,24 h 内胆汁排泄量为 3.46%。结论 RA 法和 TCA-RA 法测得重组水蛭素在大鼠体内的药动学结果不同,但整体趋势一致;重组水蛭素主要由尿排泄。

关键词:重组水蛭素;放射性;药动学

中图分类号:R285.61

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2005)09-1352-05

Pharmacokinetics of recombinant hirudin in rats *in vivo*

HUANG Yu-rong, LI Quan-sheng, LIU Chang-xiao

(Tianjin Key Laboratories of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

Abstract: Objective To investigate the pharmacokinetics of recombinant hirudin (r-hirudin) after iv administration in rats. **Methods** Two methods, total radioisotope assay with ¹²⁵I-labeled (RA), the radioactivity assay after sample deposited with trichloroacetic acid (TCA-RA), were used to detect r-hirudin after iv administration in rats. **Results** Rats were given 0.5, 1.0, and 2.0 mg/kg r-hirudin by iv. The pharmacokinetic parameters determined by RA method were as follows: the elimination half-life $t_{1/2ke}$ were 162.8, 147.5, and 172.8 min, AUC were 264.9, 429.9, and 1 112.9 ($\mu\text{g} \cdot \text{min}$)/mL. The pharmacokinetic parameters determined by TCA-RA method were as follow: $t_{1/2ke}$ were 100, 101, and 107 min, AUC were 160.7, 327.7, and 551.3 ($\mu\text{g} \cdot \text{min}$)/mL. AUC were correlated with doses positively for the

two methods ($r > 0.99$). After iv ^{125}I -labeled r-hirudin (1.0 mg/kg) administration, the rank order of accumulation of ^{125}I -radiolabeled in the major organs was kidney>lung>stomach>spleen>heart>liver>genital gland>brain and fatty. The accumulation excretion ratios within 96 h were 70.16% in urine and only 1.35% in feces after iv administration in rats, while within 24 h was 3.46% in bile. **Conclusion** The results of pharmacokinetics of novel r-hirudin in rats given by iv determined by RA are different from those determined by TCA-RA, but the trends indicated by the two methods are the same; urine excretion is the major excretion pathway.

Key words: recombinant hirudin (r-hirudin); radioactivity; pharmacokinetics

水蛭, 俗称蚂蟥, 为医蛭科动物日本医蛭 *Hirudo nipponica* Whitman 和宽体金线蛭 *Whitmania pigra* Whitman 的全体, 据《本草纲目》记载其性味咸、苦、平, 有小毒。入肝、膀胱经, 具有破血逐瘀、通经消痰水之功效。水蛭素是水蛭的活性成分, 主要由唾液腺中提取得到, 近代研究发现其具有抗凝、抗血栓、调血脂等药理作用。然而, 天然水蛭素的产量太少限制了其研究和应用。随着中药现代化和生物工程技术的发展, 人们采用基因工程方法对天然水蛭素分子进行重组, 合成出了重组水蛭素, 与天然水蛭素相比它具有更强的药理作用和更少的不良反应, 在临床上已被广泛应用^[1]。目前, 关于重组水蛭素在大鼠体内的药动学研究还较少^[2,3], 刘秀文等^[4]报道了其在猕猴体内的药动学; 姜素云等^[5]应用 ELISA 方法研究了重组水蛭素在大鼠体内的药动学。本实验采用 ^{125}I 标记的放射性同位素法 (RA) 和三氯醋酸沉淀结合放射性检测法 (TCA-RA), 对重组水蛭素在大鼠体内的药动学行为进行了研究, 为其代谢机制研究和临床合理用药提供依据。

1 材料

1.1 药物和试剂: 重组水蛭素由军事医学科学院放射医学研究所提供, 批号 20001212, 质量分数 99.2%, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰冻保存。三氯醋酸 (TCA), 上海化学试剂采购供应站; 生理盐水, 大冢制药有限公司, 超纯水自制。

1.2 仪器: 纯水器, 日本密理博公司。γ-计数器、FJ630G/12 型微机多探头 γ 计数器, 北京核仪器厂。

1.3 动物: Wistar 大鼠, 雌雄兼用, 体重约 150 g, 由天津药物研究院动物室提供, 动物生产合格证: 津科动管 001 号。

2 方法

2.1 ^{125}I -重组水蛭素的制备: 标记, 采用氯胺 T 法进行重组水蛭素的 ^{125}I 标记。纯化, 使用 Sephadex G-75 凝胶柱分离纯化 ^{125}I 标记物, 收集 ^{125}I -重组水蛭素, 测定放射质量活性为 96.2 MBq/mg, 体积活性为 11.1 MBq/mL, 放化纯度 $>98.25\%$ 。本法

标记不改变其色谱行为, 经凝血时间测定证明标记后的药物不改变原有的生物活性。

2.2 受试药物配制: 将标记后的药物用生理盐水稀释至放射体积活性为 740 kBq/mL, 再分别加入未标记的药物使含药物分别为 0.1、0.2、0.4 mg/mL, 且放射性活性均为 740 kBq/mL。

2.3 生物样品处理

2.3.1 RA 法: 取一定量生物样品 (血清、组织、尿、粪、胆汁) 于放免管中在 γ-计数器上直接测定。

2.3.2 TCA-RA 法: 取一定量生物样品 (血清、组织) 于放免管中按比例 (1:1) 加入 20% TCA, 振荡, 4 000 r/min 离心 5 min, 吸弃上清液, 在 γ-计数器上测定沉淀物的放射性。

2.4 药动学试验: 根据药效试验结果, 在安全、有效的剂量范围内, 设计了大鼠 iv ^{125}I -重组水蛭素 0.5、1.0 和 2.0 mg/kg 3 个剂量组, 给药体积为 5 mL/kg, 于给药后 2.5、15、30、60、90、120、240、360、480、900 min 眼眶后采血 1 mL, 分离血清, 取 200 μL 血清置于放免管中, 分别用 RA 法和 TCA-RA 法进行放射性测定。每一时间点 6 只大鼠, 雌雄各半。

2.5 组织分布试验: 大鼠 iv 重组水蛭素 1.0 mg/kg, 给药体积为 5 mL/kg, 给药后 5、30、60、120 min 处死动物, 取脑、心、肺、肝、脾、肾、胃、小肠、肌肉、脂肪、卵巢、子宫或睾丸, 每种组织用水按 1:5 的比例制成匀浆, 取 400 μL 于放免管中, 分别用 RA 和 TCA-RA 法进行放射性测定。每一时间点取 6 只大鼠, 雌雄各半。

2.6 排泄试验: 尿、粪排泄: 取大鼠 10 只, 雌雄各半, iv 重组水蛭素 1.0 mg/kg, 然后放入代谢笼内, 收集 0~2、2~4、4~8、8~12、12~24、24~36、36~48、48~72、72~96 h 的尿样和粪样, 并计量。取 200 μL 尿样置于放免管内, 粪样用蒸馏水制成匀浆并记录体积, 取 400 μL 粪匀浆置于放免管内。胆汁排泄: 大鼠 6 只, 雌雄各半, 体重 200 g 左右。乌拉坦 (1.2 g/kg, ip) 麻醉, 行胆管插管术后, iv 重组水蛭素 1.0 mg/kg, 收集 0~2、2~4、4~6、6~8、8~12

和12~24 h的胆汁,并计量,取200 μL 胆汁置于放免管内,用 γ -计数器测定放射性。

2.7 数据分析:数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,血药浓度数据用3P97实用药动学计算程序自动拟合计算,获得各项药动学参数。

3 结果

3.1 测定方法的认证

3.1.1 校正曲线:以血清中加入药物终质量浓度为0.02、0.05、0.1、0.2、0.5、1.0、2.0和5.0 $\mu\text{g/mL}$ 为标准液,各取200 μL 标准液置于放免管中,在 γ -计数器上测定,将质量浓度(Y)与计数值(X , cpm)用最小二乘法计算得到校正曲线,RA法为: $Y=144+16\ 325\ X$ ($n=8$, $r=0.999\ 9$);TCA-RA法为: $Y=-183+6\ 658\ X$ ($n=8$, $r=0.999\ 4$)。

3.1.2 测定回收率、精密度和灵敏度:质量浓度为0.05、0.5、5 $\mu\text{g/mL}$ 时,从血清中用RA法直接测定重组水蛭素的回收率为(98.2 $\pm$ 0.5)%;日内、日间精密度测定的RSD均在10%以内;本法测定的灵敏度为0.01 $\mu\text{g/mL}$ 。

3.1.3 按3.1.1项下方法制备心、肝、肾、脑和肌肉组织及尿、粪、胆汁中 ^{125}I -重组水蛭素的校正曲线,用RA法测定结果分别为:心: $Y=55+16\ 324\ X$ ($n=8$, $r=0.999\ 9$);肝: $Y=66+16\ 195\ X$ ($n=8$, $r=0.999\ 9$);肾: $Y=133+16\ 020\ X$ ($n=8$, $r=0.999\ 9$);脑: $Y=51+16\ 211\ X$ ($n=8$, $r=0.999\ 9$);肌肉: $Y=38+16\ 269\ X$ ($n=8$, $r=0.999\ 9$);尿: $Y=53+16\ 281\ X$ ($n=8$, $r=0.997\ 0$);粪: $Y=43+16\ 393\ X$ ($n=8$, $r=0.999\ 3$);胆汁: $Y=49+16\ 258\ X$ ($n=8$, $r=0.998\ 0$)。

3.1.4 同法制备心、脑、肝、肾和肌肉TCA沉淀物中 ^{125}I -重组水蛭素的校正曲线,用TCA-RA法测定结果分别为:心: $Y=-16+4\ 354\ X$ ($n=7$, $r=0.999$);肝: $Y=148+4\ 223\ X$ ($n=7$, $r=0.999$);肾: $Y=87+3\ 174\ X$ ($n=7$, $r=0.999$);脑: $Y=19+2\ 304\ X$ ($n=7$, $r=0.999$);肌肉: $Y=91+4\ 296\ X$ ($n=7$, $r=0.996$)。

3.2 药动学研究

3.2.1 血药浓度:大鼠iv 3个剂量 ^{125}I -重组水蛭素后RA法测定不同时间的血清药物质量浓度-时间曲线见图1;TCA-RA法测定不同时间的血清药物质量浓度-时间曲线见图2。

3.2.2 药动学参数:表1列出了大鼠iv ^{125}I -重组水蛭素后用两种方法计算所得的药动学参数。结果

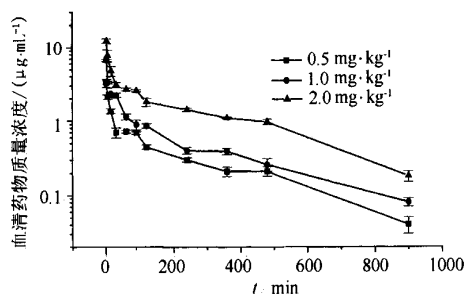


图1 大鼠iv ^{125}I -重组水蛭素后RA法测定的血药浓度-时间曲线($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Fig. 1 Blood concentration-time curves determined by RA in rats after iv ^{125}I -r-hirudin ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

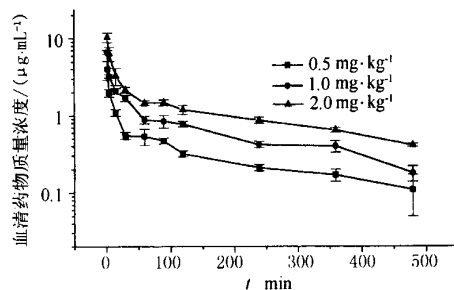


图2 大鼠iv ^{125}I -重组水蛭素后TCA-RA法测定的血药浓度-时间曲线($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Fig. 2 Blood concentration-time curves determined by TCA-RA in rats after iv ^{125}I -r-hirudin ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

表明,以RA法检测,该药的消除半衰期 $t_{1/2ke}$ 分别为162.8、147.5和172.8 min, AUC分别为264.9、429.9和1 112.9 ($\mu\text{g} \cdot \text{min}$)/mL;以TCA-RA法检测,该药的 $t_{1/2ke}$ 分别为100、101和107 min, AUC分别为160.7、327.7和551.3 ($\mu\text{g} \cdot \text{min}$)/mL。重组水蛭素iv给药后的 $t_{1/2ke}$ 与用药剂量无关, AUC与剂量呈正相关,相关系数 r 均大于0.99,说明重组水蛭素在大鼠体内的代谢过程符合一级动力学一室模型的特点。但从结果可见TCA-RA法测定重组水蛭素所得AUC比RA法要低,消除也较快。

3.3 组织分布试验结果:用RA法测定的组织分布见图3,用TCA-RA法测定的组织分布见图4。从结果来看,绝大部分组织在给药后5 min含药量最大,以后逐渐降低;在各时间点,放射性以肾含药量显著高于其他组织,肝、肺、脾等组织含药量较高,脑、脂肪组织含药量最低,除肾脏外各组织含药量都小于同期的血清含药量。表明重组水蛭素主要经肾脏代谢和排泄,而在其他组织中不易产生蓄积。TCA-RA法与RA法所得结果不同,但两者所表征出的组织分布整体趋势一致。

表 1 RA 法和 TCA-RA 法测定的重组水蛭素在大鼠体内的药动学参数
Table 1 Pharmacokinetic parameters of r-hirudin in rats *in vivo* measured by RA and TCA-RA

参数	单位	RA 法 [剂量/(mg · kg ⁻¹)]			TCA-RA 法 [剂量/(mg · kg ⁻¹)]		
		0.5	1.0	2.0	0.5	1.0	2.0
AUC	μg · min · mL ⁻¹	264.9	429.9	1 112.9	160.7	327.7	551.3
t _{1/2ke}	min	162.8	147.5	172.8	100.1	101.5	106.5
Ke	min ⁻¹	0.004 3	0.004 7	0.004 0	0.006 9	1.006 8	0.006 5
MRT	min ⁻¹	235	213	249	144	146	154

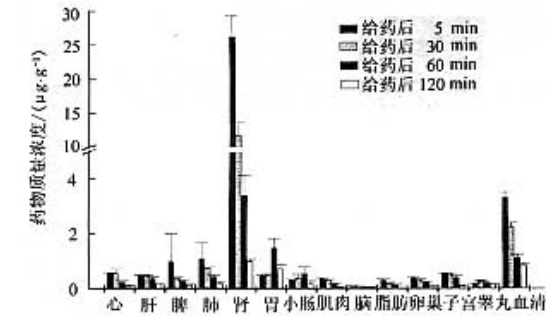


图 3 大鼠 iv 给药后 RA 法测定的
¹²⁵I-重组水蛭素组织分布

Fig. 3 Tissue distribution of ¹²⁵I-r-hirudin determined by RA in rats after iv administration

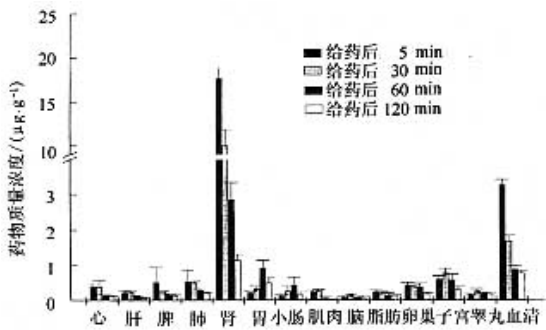


图 4 大鼠 iv 给药后 TCA-RA 法测定的
¹²⁵I-重组水蛭素组织分布

Fig. 4 Tissue distribution of ¹²⁵I-r-hirudin determined by TCA-RA in rats after iv administration

3.4 排泄试验结果:大鼠 iv 重组水蛭素 1.0 mg/kg 后,用 RA 法测定不同时间段内尿、粪和胆汁的放射性,结果表明给药后 96 h 内从尿中累积排出的放射性占给药量的 70.16%,给药后 24 h 内尿的累积排泄量为尿中排泄总量的 93%,给药后 96 h 内粪中的累积排泄量为 1.35%,24 h 内从胆汁排出的放射性占给药量的 3.46%。说明该药主要经尿排泄(与组织分布试验结果相吻合),且排泄较为迅速和完全,不易在体内产生蓄积。

4 讨论

蛋白和多肽类药物的分析测定方法有生物测定

法、放射同位素法和免疫测定法三大类。放射同位素法和免疫测定法具有高灵敏性,但如何测定原形药物是放射性同位素法测定中要解决的关键问题,经方法学验证表明新建立的 RA 和 TCA-RA 方法能够满足本项药动学研究的要求^[6,7]。在不同剂量、不同时间下对 TCA-RA 法测定的血清药物质量浓度与 RA 法测定的血清药物质量浓度的比值进行比较,结果发现随着给药后时间的推移,其比值逐渐减小,质量浓度差别越来越大,到 480 min 时 TCA-RA 法所得的血清药物质量浓度仅为 RA 法测得的血清药物质量浓度的 60% 左右(见表 2)。

表 2 RA 和 TCA-RA 法测定的血清¹²⁵I-重组水蛭素质量浓度的比值

Table 2 Ratio of ¹²⁵I-r-hirudin concentration in serum determined by RA and TCA-RA

时间 (min)	血清药物质量浓度比值 (TCA-RA/RA)		
	0.5 mg · kg ⁻¹	1.0 mg · kg ⁻¹	2.0 mg · kg ⁻¹
2	1.23	0.99	0.84
5	0.93	0.93	0.81
15	0.81	0.89	0.68
30	0.79	0.75	0.70
60	0.75	0.77	0.54
90	0.68	0.96	0.57
120	0.71	0.91	0.66
240	0.70	1.05	0.62
360	0.68	0.98	0.60
480	0.67	0.69	0.43

这种比值变化是由于原形药物降解的结果,符合一般蛋白质多肽类药物代谢消除的规律。故总放射性测定不能完全代表原形药物,采用 TCA 沉淀蛋白法使重组水蛭素沉淀下来而分解产物及游离¹²⁵I 留在上清液中被除去,此法可以认为测定的是原型重组水蛭素的质量浓度,上述试验也说明,虽然两种方法测得的药动学参数存在一定差异,而所表征出的重组水蛭素在大鼠体内的整体药动学行为趋势却是一致的。

References:

[1] Mo W, Song H Y. Research advance on clinical application of recombinant hirudin [J]. Foreign Med Sci: Sect Pharm (国外医学:药学分册), 2004, 31(2), 82-86.
[2] Iyer L, Koza M, Iqbal O, et al. Studies on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant hirudin

- (rHV2-lys47) after intravenous and subcutaneous administration in dogs [J]. *Thromb Res*, 1993, 69: 256-269.
- [3] Meiring S M, Lotter M G, Badenhorst P N, et al. Sites of elimination and pharmacokinetics of recombinant [131I] lepirudin in baboons [J]. *J Pharm Sci*, 1999, 88(5): 523-529.
- [4] Liu X W, Song H F, Tang Z M, et al. Pharmacokinetics and partial thromboplastin time after intravenous recombinant hirudin variant-2 in rhesus monkeys [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2002, 23(9): 842-846.
- [5] Jiang S Y, Li G X, Han G Z. Study on pharmacokinetics of novel recombinant hirudin by ELISA in rats [J]. *Chin Pharm J* (中国药杂志), 2002, 37(7): 556-557.
- [6] Liu C X, Wei G L, Li Q S. Methodology study of validation for bioanalysis in study on pharmacokinetics and bioavailability [J]. *Asian J Drug Metab Pharmacokinet*, 2001, 1(4): 279-286.
- [7] Xia J H. Validation of analytical methods for pharmacokinetics, bioavailability, and bioequivalence studies [J]. *Asian J Drug Metab Pharmacokinet*, 2001, 1(2): 95-100.

隐孔菌发酵物对脾虚证哮喘小鼠气道高反应性及炎症的影响

包兆胜^{1,2}, 李和权¹, 邵传森¹, 章 辉¹, 谢强敏^{1*}

(1. 浙江大学医学院, 浙江 杭州 310031; 2. 台州学院医学院, 浙江 椒江 318000)

摘要:目的 建立脾虚证哮喘小鼠模型, 观察隐孔菌发酵物 (CVFS) 对脾虚证哮喘小鼠气道高反应性及炎症的影响。方法 以卵白蛋白 (OVA) 致敏+饮食不节+劳倦过度伤脾法建立脾虚证哮喘小鼠模型; 测定小鼠的肺阻力 (R_L) 和支气管-肺泡灌洗液 (BALF) 中的炎症细胞, 观察肺组织和免疫器官脾脏的病理变化。结果 脾虚证哮喘小鼠的气道高反应性、BALF 中的嗜酸性粒细胞数目, 肺组织嗜酸性粒细胞炎性病理变化以及脾脏指数与单纯哮喘小鼠比较有明显差异 ($P < 0.05$)。CVFS 能明显改善单纯哮喘小鼠和脾虚证哮喘小鼠由乙酰甲胆碱 (MCH) 诱导的气道高反应性, 减少 BALF 中的嗜酸性粒细胞数目, 以及改善肺组织嗜酸性粒细胞炎性病理变化, 而对脾虚证哮喘小鼠作用更为明显。CVFS 能明显增加脾虚证哮喘小鼠脾脏指数, 而对单纯哮喘小鼠的脾脏指数无明显影响。结论 OVA 致敏+饮食不节+劳倦过度伤脾法可建立脾虚证哮喘小鼠模型; CVFS 可明显改善脾虚症状, 抑制脾虚证哮喘小鼠的气道高反应性和炎症反应, 提示 CVFS 可用于临床脾虚证哮喘的治疗。

关键词: 隐孔菌发酵物; 脾虚证; 哮喘; 气道高反应性

中图分类号: R286.43

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2005)09-1356-05

Effects of *Cryptoporus volvatus* ferment substance on airway hyperresponsiveness and inflammation in asthmatic mice with spleen-deficiency syndrome

BAO Zhao-sheng^{1,2}, LI He-quan¹, SHAO Chuan-sen¹, ZHANG Hui¹, XIE Qiang-min¹

(1. College of Medical Science of Zhejiang University, Hangzhou 310031, China;

2. Medical Department of Taizhou College, Jiaojiang 318000, China)

Abstract: Objective To establish a model of asthma mice with spleen-deficiency syndrome (asthma-SDS) and to investigate the effects of *Cryptoporus volvatus* ferment substance (CVFS) on the airway hyperresponsiveness and inflammation in model mice. **Methods** An asthma-SDS model of mice was established by ovalbumin (OVA)-sensitized plus over-eating and over-exerting. The changes of lung resistance (R_L), inflammatory cells in bronchoalveolar lavage fluid (BALF), lung tissue pathology, and spleen index were observed. **Results** Compared with the simple asthma model of mice, the airway hyperresponsiveness, eosinophils number in the BALF, lung tissue pathology, and spleen index in the asthma-SDS model of mice showed a significant difference ($P < 0.05$). CVFS could inhibit methacholine (MCH)-induced airway hyperresponsiveness, decrease eosinophils number in BALF, and improve eosinophils inflammatory infiltration in the lung tissue of the simple asthma and the asthma-SDS model of mice. CVFS had more potent effect in asthma-SDS model than simple asthma model. CVFS also increased spleen index in asthma-SDS model of mice, but not influenced spleen index in simple asthma model. **Conclusion** An asthma-SDS model of mice could be established by OVA-sensitized plus over-eating and over-exerting. CVFS

收稿日期: 2005-01-20

基金项目: 浙江省科技厅重大科技攻关项目 (2005C21072)

作者简介: 包兆胜 (1965—), 男, 浙江临海人, 医学硕士, 台州学院医学院高级讲师, 从事免疫学和抗炎免疫药理学研究。

Tel: (0576) 5159295 E-mail: BZS_295@163.com

* 通讯作者 谢强敏 Tel: (0571) 87217380 Fax: (0571) 87217380 E-mail: xieqm@zju.edu.cn