

金振口服液对脂多糖诱导大鼠急性肺损伤的实验研究*

李素君, 韩兆忠, 秦 萍, 周 军, 王振中, 萧 伟**

(江苏康缘药业股份有限公司/中药制药过程新技术国家重点实验室 连云港 222001)

摘要:目的:探讨金振口服液(JZKFY)对脂多糖(LPS)致急性肺损伤(ALI)大鼠的影响。方法:实验动物随机分为正常组、模型组、阳性对照组、JZKFY高、中、低3个剂量(4.4、2.2、1.1 g·kg⁻¹),各给药组连续灌胃给药7天,末次给药后1 h,除正常组外,每鼠气管内滴注LPS(6 mg·kg⁻¹)复制LPS致ALI大鼠模型,正常对照组给予等体积生理盐水,注射LPS 16 h后麻醉大鼠,取肺,进行组织学观察,并检测肺通透性、肺组织MPO、MDA、SOD活性、血清TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的含量。结果:JZKFY高、中、低剂量组均能降低肺通透指数;JZKFY高、中剂量组能调节肺组织MPO、MDA、SOD活性;JZKFY高、中剂量组明显降低血清TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的含量;JZKFY高、中剂量组明显改善ALI的肺组织病变。结论:JZKFY对LPS诱导的急性肺损伤具一定的改善作用,其机制可能与改善肺血管通透性,减轻肺内中性粒细胞聚集,提高抗氧化应激能力及下调炎症反应有关。

关键词:金振口服液 急性肺损伤 脂多糖 炎症细胞因子

doi: 10.11842/wst.2013.09.018 中图分类号:R285.5 文献标识码:A

急性肺损伤(Acute Lung Injury, ALI)是指由心源性以外的各种肺内、外致病因素所导致的急性、进行性、缺氧性呼吸衰竭,临床多表现为发热、咳嗽、胸闷、胸痛、气喘甚至呼吸窘迫、紫绀等。按中医辨证理论,ALI当属中医学“肺热证”、“喘证”、“结胸”等范畴。根据致病因素论治,大多数人主张以清热解毒为首选^[1]。金振口服液(JZKFY)组方由运用已久的儿科经验方“羚羊清肺散”化裁而成,由羚羊角、大黄、黄芩、石膏、人工牛黄、甘草等药味经加工制成,具有清热解毒、祛痰止咳之功效^[2]。临床常用于小儿支气管炎、支气管肺炎、百日咳、上呼吸道感染、支气管扩张等以痰热咳嗽为主症者,但其对ALI研究报道较少,且其作用机制不明。故本实验通过建立ALI模型,观察JZKFY对ALI的作用,

并探讨其作用机制,为临床应用提供可靠的理论和实验依据。

1 材料

1.1 动物

SD大鼠,雄性,清洁级,体质量(180 \pm 20)g,由上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供,许可证号:SCXK(沪)2008-0016,合格证编号:2008001622078,在标准实验室条件下饲养。

1.2 药品及试剂

金振口服液(JZKFY,江苏康缘药业股份有限公司,批号:110308),脂多糖(LPS, Sigma公司,批号:032M4082V),醋酸地塞米松片(山东鲁抗辰欣药业有限公司,批号:110703203);考马斯亮兰试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号:20120515),MPO试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号:

收稿日期:2013-03-14

修回日期:2013-05-30

* 科学技术部国家重大新药创制项目(2013ZX090402203)现代中药创新集群与数字制药技术平台,负责人:王振中。

** 通讯作者:萧伟,本刊编委,研究员级高级工程师,博士,主要研究方向:中药制剂的研究与开发。

20120416),肿瘤坏死因子(TNF- α)放免试剂盒(北京华英生物技术研究所,批号:20120720),白细胞介素1 β (IL-1 β)放免试剂盒(北京华英生物技术研究所,批号:20120725),白细胞介素6(IL-6)放免试剂盒(北京华英生物技术研究所,批号:20120801),MDA试剂盒(北京华英生物技术研究所,批号:20120401),SOD试剂盒(北京华英生物技术研究所,批号:20120601),PE Mouse Anti-Rat Granulocytes (Clone:RP-1;Cat:550002,美国BD Biosciences),FITC Mouse Anti-Rat CD45RA (Clone:OX-1;Cat:554877,美国BD Biosciences)。

1.3 仪器

Centrifuge 5415D 高速离心机(德国 eppendorf 公司),电子天平(赛多利斯科学仪器(北京)有限公司),酶标仪(奥地利 TECAN 有限公司),BDFAC-SCanto™ II 流式细胞仪(美国 BD 公司), γ -911 全自动放免计数仪(中国科技大学实业总公司)。

2 方法

2.1 模型的制备、分组及给药

参考文献方法制备 ALI 大鼠模型^[3]。SD 大鼠随机分为正常组、模型组、阳性对照组(地塞米松 2 mg·kg⁻¹)、JZKFY 高、中、低 3 个剂量(4.4、2.2、1.1 g·kg⁻¹),每组 10 只。JZKFY 各给药组连续灌胃给药 7 天,阳性对照组仅造模前 1 h 灌胃给药一次,正常组和模型组灌胃给予等体积的生理盐水;末次给药后 1 h,每鼠气管内滴注 LPS(6 mg·kg⁻¹)复制 LPS 致大鼠 ALI 模型,正常对照组给予等体积生理盐水,注射 LPS 16 h 后麻醉大鼠,取材。

2.2 检测指标

2.2.1 血清细胞因子检测

注射 LPS 后 16 h 腹腔注射麻醉大鼠,打开腹腔,分离腹主动脉。用一次性穿刺针取血,3 000 rpm 离心 10 min,分离血清,-80℃分装保存。检测大鼠血清中 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的含量。

2.2.2 肺通透性检测

麻醉大鼠,打开胸腔暴露心肺,结扎右肺,暴露气管进行气管插管,4℃PBS 3 mL 灌洗左肺,分两次用 16 号钝针头反复抽吸 3 次灌洗肺并回收支气管肺泡灌洗液(BALF),80%灌洗液可被回收。BALF 1 500 rpm 4℃离心 10 min。取上清放置于-80℃冰箱待用;并用肝素管腹主动脉取血,分离血浆,置

于-80℃冰箱待用。考马斯亮兰法检测 BALF 上清液中蛋白含量和血浆蛋白含量,计算肺通透性。BALF 离心后取细胞沉淀(4℃保存,以防细胞粘附)用 0.2 mL 生理盐水悬浮,用流式细胞仪进行炎性细胞计数分析(计数总白细胞、中性粒细胞百分比)。

2.2.3 病理观察

取右肺后叶组织于 10%的福尔马林固定,梯度酒精脱水,二甲苯透明,常规石蜡包埋,切片,HE 染色,光镜下观察肺组织的病理学变化。

2.2.4 肺组织酶检测

冰上迅速取右肺中叶组织-80℃保存,检测肺组织 MPO、MDA、SOD 活性。

2.3 统计学分析

采用 SPSS 11.5 统计软件包,实验数据用均值 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计量资料进行 ANOVA 单因素方差分析,组间作 *t* 检验比较, $P<0.05$ 有统计学意义。

3 结果

3.1 JZKFY 对 ALI 大鼠一般表现的影响

正常组大鼠活泼好动,皮毛光泽发亮,呼吸平稳,抓取时能迅速逃避。模型组大鼠出现呼吸困难、窘迫,呼吸频率较快,可闻及痰鸣,精神萎靡,呈嗜睡状态,反应迟钝,活动大为减少,皮毛枯槁,无光泽,多见皮毛倒立,蜷缩成团状;随时间延长,部分大鼠出现血性泡沫样液体从鼻腔溢出,眼周围干涸的血迹块。与模型组比较,JZKFY 各给药组大鼠精神较好,抓取时亦能逃避,但也出现皮毛倒立。

3.2 JZKFY 对 ALI 大鼠肺泡灌洗液、血浆蛋白含量及肺通透性的影响

与正常组相比,模型组大鼠 BALF 中蛋白含量及肺通透指数均明显升高($P<0.05$),血浆蛋白含量明显降低($P<0.05$)。与模型组比较,JZKFY 高、中剂量组能明显降低 BALF 中蛋白含量($P<0.05$);与模型组比较,JZKFY 高、中、低剂量组能升高血浆蛋白含量但无显著性差异;同时 JZKFY 高、中、低剂量组均能明显降低肺通透指数($P<0.05$)。见表 1。

3.3 JZKFY 对 ALI 大鼠 BALF 中白细胞总数、中性粒细胞百分比的影响

与正常组(196.09 \pm 42.96)个/s 相比,模型组大鼠 BALF 中白细胞总数(2021.80 \pm 583.61)个/s 明显升高($P<0.01$);阳性药和 JZKFY 高、中、低剂量组分

别为 (1268.72 ± 408.74、1338.70 ± 465.38、1456.50 ± 322.07、1567.20 ± 432.43)个/s,与模型组比较,JZKFY各剂量组能不同程度地降低BALF中白细胞总数,高、中剂量组与模型组相比有统计学显著性差异

($P < 0.05$)。与正常组相比,模型组大鼠BALF中中性粒细胞百分比明显升高($P < 0.05$)JZKFY各剂量组能不同程度地降低中性粒细胞百分比,以高、中剂量组为佳(见图1)。

表1 JZKFY对ALI大鼠肺通透性的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量	BALF 蛋白含量/ $g \cdot L^{-1}$	血浆蛋白含量/ $g \cdot L^{-1}$	肺通透指数/%
正常组	—	0.637 ± 0.12	60.613 ± 2.61	1.027 ± 0.19
模型组	—	2.127 ± 0.22 ^{△△△}	52.136 ± 2.29 [△]	4.234 ± 0.55 ^{△△△}
阳性对照组	2 $mg \cdot kg^{-1}$	1.521 ± 0.23 [#]	59.617 ± 2.70 [#]	2.559 ± 0.37 [#]
JZKFY 高剂量组	4.4 $g \cdot kg^{-1}$	1.444 ± 0.25 [#]	56.485 ± 2.33	2.641 ± 0.47 [#]
JZKFY 中剂量组	2.2 $g \cdot kg^{-1}$	1.583 ± 0.27 [#]	58.056 ± 1.22	2.779 ± 0.49 [#]
JZKFY 低剂量组	1.1 $g \cdot kg^{-1}$	1.716 ± 0.22	58.034 ± 1.84	2.916 ± 0.42 [#]

注:与正常对照组比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$,^{△△△} $P < 0.001$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$,[#] $P < 0.01$ 。

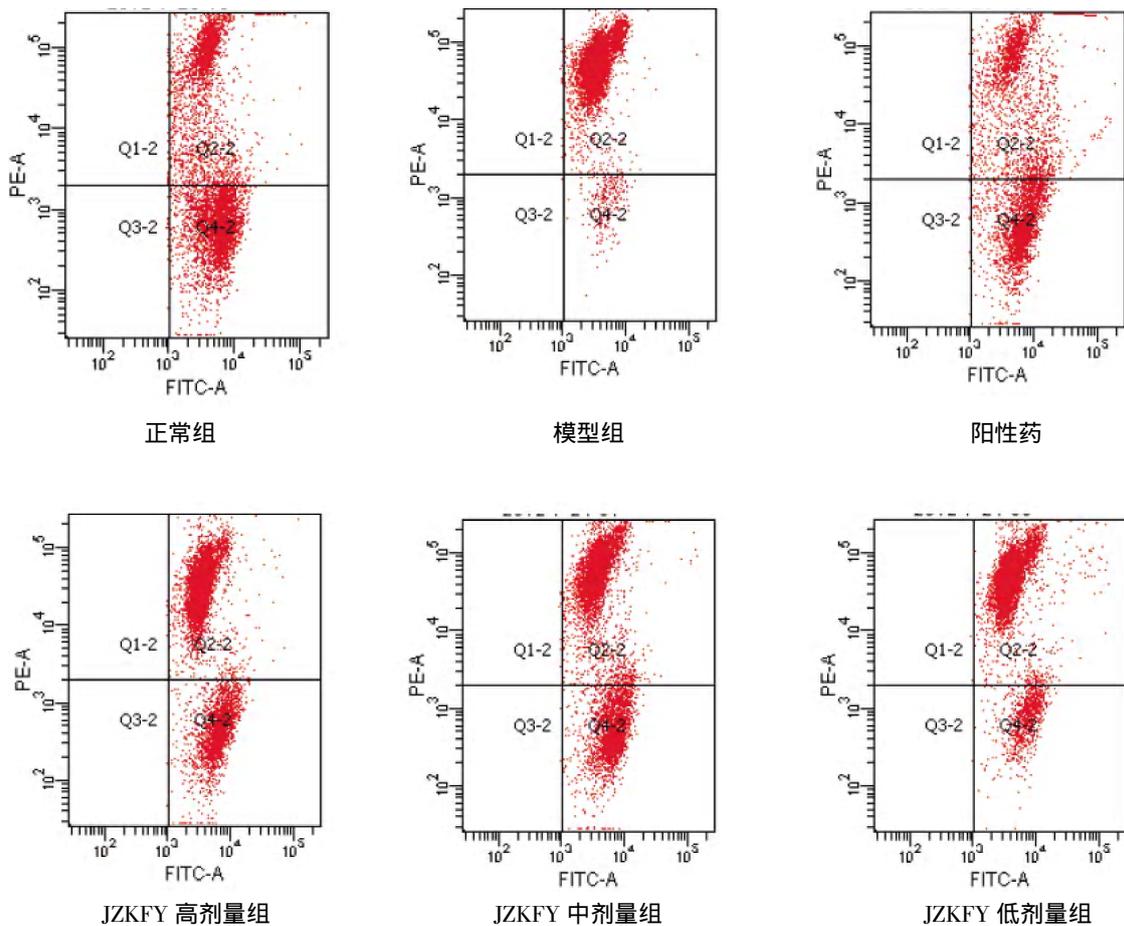


图1 JZKFY对ALI大鼠BALF中中性粒细胞的影响

3.4 JZKFY 对 ALI 大鼠肺组织 MPO、MDA、SOD 活性的影响

与正常组相比,模型组大鼠肺组织 SOD 明显降低($P<0.05$);与模型组比较,JZKFY 高、中剂量组有提高 SOD 活性作用($P<0.01$)。与正常组相比,模型组大鼠 MDA、MPO 活性明显升高($P<0.05$);与模型组比较,JZKFY 高、中、低剂量组有降低 MDA、MPO 活性趋势,且高、中剂量有显著性差异($P<0.05$)。见表 2。

3.5 JZKFY 对 ALI 大鼠血清中 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 含量的影响

与正常组相比,模型组大鼠血清中 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 明显升高($P<0.05$);与模型组比较,JZKFY 高、中、低剂量组有降低 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 作用,且 JZKFY 高、中剂量组有显著性差异($P<0.05\sim 0.001$)。见表 3。

3.6 JZKFY 对 ALI 大鼠肺组织病理形态学的影响

镜下观察正常组大鼠肺组织由肺泡、肺内支气管分支及间质组成,未见明显病变。模型组大鼠用脂多糖诱导肺损伤,病变主要表现为肺泡壁增厚、伴充血和/或出血及炎细胞浸润,细胞以中性粒细胞及单核巨噬细胞为主,部分大鼠局部呈现肺泡炎,肺泡腔内有水肿液、纤维素渗出、中性粒细胞及单核巨噬细胞,肺内支气管和血管周围有同上类型的炎细胞浸润。JZKFY 给药组肺泡壁增厚、伴充血及炎细胞浸润,血管周围轻度水肿伴少量炎细胞浸润,病变特征与模型组相似,但肺泡损伤的程度较模型组不同程度减轻(见图 2)。进行病理半定量评分统计,与正常组(3.91 ± 0.58)比较,模型组(11.22 ± 0.74)肺组织明显充血损伤严重($P<0.01$);阳性药和 JZKFY 高、中、低剂量组分别为 7.30 ± 0.52 、 8.00 ± 0.69 、 8.82 ± 0.77 、 10.00 ± 0.79 ,与模型组

表 2 JZKFY 对肺组织 MPO、MDA、SOD 活性的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量	SOD/U·mg ⁻¹	MDA/nmol·mg ⁻¹	MPO(活力单位/克湿片)
正常组	—	5.45±0.13	0.60±0.04	0.35±0.03
模型组	—	4.90±0.16 [△]	0.71±0.03 [△]	0.44±0.02 [△]
阳性对照组	2 mg·kg ⁻¹	6.40±0.17 ^{###}	0.58±0.02 [#]	0.33±0.02 ^{###}
JZKFY 高剂量组	4.4 g·kg ⁻¹	5.70±0.12 ^{###}	0.59±0.02 [#]	0.37±0.02 ^{###}
JZKFY 中剂量组	2.2 g·kg ⁻¹	5.59±0.14 ^{###}	0.62±0.02 [#]	0.39±0.03 [#]
JZKFY 低剂量组	1.1 g·kg ⁻¹	5.21±0.19	0.66±0.02	0.41±0.03

注:与正常组比较,[△] $P<0.05$,^{△△} $P<0.01$;与模型组比较,[#] $P<0.05$,^{###} $P<0.01$ 。

表 3 JZKFY 对 ALI 大鼠血清中 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 含量的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量	TNF- α /ng·mL ⁻¹	IL-6/pg·mL ⁻¹	IL-1 β /ng·mL ⁻¹
正常组	—	1.022±0.06	126.88±5.40	0.153±0.01
模型组	—	1.449±0.12 ^{△△}	153.82±8.48 [△]	0.205±0.02 [△]
阳性对照组	2 mg·kg ⁻¹	1.182±0.08 [#]	88.82±6.80 ^{###}	0.165±0.01 [#]
JZKFY 高剂量组	4.4 g·kg ⁻¹	1.058±0.08 [#]	106.22±8.59 [#]	0.116±0.01 ^{###}
JZKFY 中剂量组	2.2 g·kg ⁻¹	1.130±0.07 [#]	108.61±7.34 [#]	0.147±0.01 ^{###}
JZKFY 低剂量组	1.1 g·kg ⁻¹	1.288±0.06	122.95±7.61	0.194±0.02

注:与正常组比较,[△] $P<0.05$,^{△△} $P<0.01$;与模型组比较,[#] $P<0.05$,^{###} $P<0.01$,^{####} $P<0.001$ 。

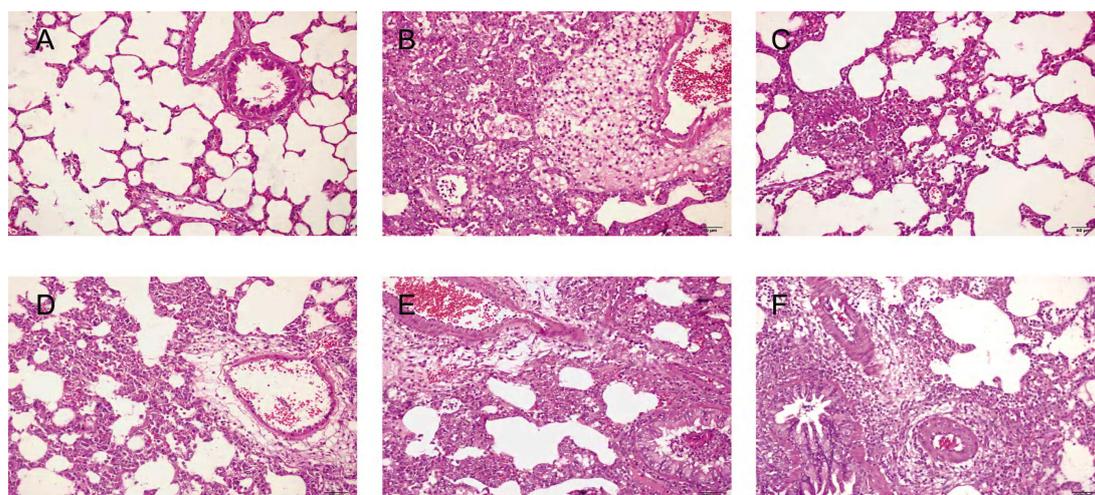


图2 JZKFY对ALI大鼠肺组织病理形态学的影响(HE染色,×200)

注:A.正常组,B.模型组,C.阳性对照组,D.JZKFY高剂量组,E.JZKFY中剂量组,F.JZKFY低剂量组。

比较,JZKFY能不同程度地减轻肺部炎症的病变,各剂量组比较,以高、中剂量组减轻肺部炎症的效果最好,与模型组相比有统计学显著性差异($P<0.05$)。

4 讨论

资料表明G⁻菌感染是导致ALI的首要原因,占检出病菌70%~80%;内毒素LPS是G⁻菌的主要致病物质,故利用LPS复制急性肺损伤动物模型是国内外学者广泛使用的方法。静脉注射、腹腔注射、气道内滴注或雾化吸入LPS均可造成急性肺损伤动物模型,而气道内滴注是研究中最接近临床的造模方法之一。故本实验采用一次性气管内滴注LPS复制大鼠急性肺损伤模型。本实验大鼠气管内滴入LPS后,可见肺内大量的炎症细胞浸润,以中性粒细胞为主;出现了肺泡壁增厚、伴有轻度到重度充血和/或出血及炎细胞浸润,部分大鼠局部呈现肺泡炎,肺泡腔内有炎性渗出物。与正常组相比,ALI组肺组织病理评分、肺通透指数、白细胞、血清细胞因子等均显著升高,提示造模成立。为确保实验的可靠性,本研究还采用地塞米松作为阳性对照药来验证我们所制的动物模型是可以作为ALI治疗药物的验证模型。

ALI的一个重要病理标志为肺微血管通透性增高,肺内液体渗出与吸收动态平衡遭到破坏,表现为大量富含蛋白质的液体渗入组织间隙,引起肺水肿;BALF上清液中蛋白含量高,表明肺泡渗漏的

多少,反映肺损伤的严重程度。故测定肺泡灌洗液蛋白含量和肺通透性指数可在一定程度上评价肺微血管通透性损伤^[4]。本研究结果表明,模型组大鼠BALF中蛋白含量及肺通透性指数均显著增加,血浆蛋白含量显著降低,JZKFY高、中、低剂量组上述指标均改善,表明JZKFY能有效抑制ALI肺通透性增加,对改善ALI的肺水肿有一定积极作用。ALI时,肺微血管通透性增加的机制涉及到多种因素、多个环节。JZKFY抑制血管通透性的增加主要是通过改善内皮屏障功能性的障碍或血管壁功能性的损伤还是其它机制有待后续研究。

过度、失控的炎症反应是各种病因所致ALI的根本原因,其中绝大部分表现为中性粒细胞(PMN)依赖性,PMN聚集和激活是引起肺部毛细血管和肺泡损害的主要原因^[5,6]。PMN于肺内大量扣押是ALI的基本病理特征,检测支气管BALF中的PMN数量可以直接地反映PMN浸润的程度。而髓过氧化物酶(MPO)是PMN的标志酶,主要存在于PMN在嗜天青颗粒中,该酶具有使过氧化氢还原的能力,其活性高低反映组织中PMN扣押与聚集程度^[7]。鉴于流式细胞仪技术较传统光镜下计数PMN等其他方法具有更高的灵敏度与准确性,本实验采用流式细胞仪观察BALF中白细胞及PMN百分比,发现ALI模型大量PMN浸润,与病理结果相一致,说明肺部因PMN激活引起严重损害;而JZKFY可以降低BALF中白细胞及PMN百分比,减轻大量PMN聚集

所致肺部毛细血管和肺泡损伤;这与给药组 MPO 活性的抑制相一致,验证了 JZKFY 通过减少 PMN 对肺组织的浸润,从而缓解 ALI 病情。

大量实验证明,氧化应激和氧化损伤在 ALI 发病机制中发挥重要作用。ALI 时,过多的氧自由基通过引起脂质过氧化、破坏蛋白质和酶、活化转录因子和诱导细胞凋亡等机制引起肺组织的损伤^[8]。本研究结果显示,在 ALI 模型中,肺组织中 MDA 增加,而 SOD 活性下降,提示 ALI 时确实存在脂质过氧化损伤,表明肺组织抗氧化能力降低;与模型组比较,JZKFY 各治疗组 MDA 显著降低,SOD 显著升高,提示 JZKFY 抑制 MDA,减少 ALI 时过氧化脂质的过度产生,恢复 SOD 活性水平,提高抗氧化能力,改善肺损伤。

目前认为,参与 ALI 的炎症介质超过 40 种,其中最重要的炎症细胞因子以 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 为最,它们与 ALI 的发病及死亡关系密切^[9]。TNF- α 对肺有强烈的毒性作用,能诱导肺血管内皮细胞活化及中性粒细胞脱颗粒释放氧自由基等介质,引起白细胞迁移,损害肺泡表面活性物质系统。IL-1 β 在机体的炎症中起重要作用,诱导单核细胞和多核粒细胞趋化浸润炎症局部,在局部释放溶酶体酶和其他细胞因子,还能引起粒细胞脱颗粒释放炎症介质,进一步导致细胞损害^[10]。故 TNF- α 和 IL-1 β 是主要的快速反应促炎介质,其在机体(或细胞)遭受损伤、感染或 LPS 等刺激后短时间内即表达升高,2~4 h 迅速达高峰,是启动炎症瀑布级联反应的最上游介质,在一定程度上可反映病情变化。由实验可知,血清中 TNF- α 与 IL-1 β 含量于模型建立后急速增加,这与两者在炎症反应过程中的作用相一致。JZKFY 可以明显抑制 TNF- α 、IL-1 β 含量,下调炎症反应,减轻由致炎因子所介导的炎性损伤。在 ALI 和 ARDS 中,肺内的 IL-6 具有促炎特性,使 PMN 聚集、渗透,介导组织损害,肺水肿的发生,加重肺损伤的程度,在 ALI 的发生发展中发挥了重要作用,被认为是反映病情变化及预后的一个重要指标^[11]。结果表明,与正常组相比,模型组大鼠血清中 IL-6 明显升高;与模型组比较,JZKFY 可以明显抑制 IL-6 含量,减轻其

诱导产生的炎性反应。故在本实验现有的资料下,我们推测 JZKFY 通过降低 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 含量,下调 ALI 病程中出现的炎症反应,减轻肺损伤,这与大鼠肺组织病理形态学改变相一致。应指出的是,JZKFY 是如何抑制促炎性细胞因子表达的上游信号转导机制及靶点值得我们进一步探讨。

综上所述,根据 ALI 发病机制,本实验研究发现 JZKFY 对 LPS 诱导的急性肺损伤具有一定的改善作用,其初步的作用机制可能与改善肺血管通透性,减轻肺内 PMN 聚集,提高抗氧化应激能力及下调炎症反应有关。这将为临床应用经验方防治急性肺损伤及研发新型药物提供了实验依据。

参考文献

- 金星,郑丰杰.急性肺损伤中医学发病机制及治疗思路探讨.中医临床杂志,2008,20(1):76~77.
- 萧伟,徐兰兰,霍翠翠,等.金振口服液对 SARS 病毒抑制作用的实验研究.南京中医药大学学报,2008,24(5):343~344.
- Fu P K, Wu C L, Tsai T H, *et al.* Anti-Inflammatory and Anticoagulative Effects of Paeonol on LPS-Induced Acute Lung Injury in Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012 :837513. doi: 10.1155/2012/837513.
- 李娟. 盐酸戊乙奎醚对急性肺损伤的保护作用及其部分机制的研究.安徽:安徽医科大学药学院,2008.
- Abraham E, Carmody A, Shenkar R, *et al.* Neutrophils as early immunologic effectors in hemorrhage- or endotoxemia-induced acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2000, 279(6): L1137~ L1145.
- Abraham E. Neutrophils and acute lung injury. *Crit Care Med*, 2003, 31(4 Suppl):S195~S199.
- 张丹,胡质毅,黄萍,等. 安宫牛黄丸对脓毒症大鼠肺组织高迁移率族蛋白 B1 基因表达及髓过氧化物酶活性的影响.广州中医药大学学报,2010,27(1):27~30.
- 高晓玲. 氧自由基在急性肺损伤发病中的作用.国外医学呼吸系统分册,2002,22(6):310~315.
- Waage A, Brandtzaeg P, Halstensen A, *et al.* The complex pattern of cytokines in serum with meningococcal septic shock, Association between interleukin 6, interleukin 1 and fatal outcome. *J Exp Med*, 1989, 169(1):333~338.
- 朱桂军,于占彪,胡振杰,等. 二烯丙基三硫对脂多糖诱导急性肺损伤小鼠肺组织 TNF- α 、IL-1 β 的影响.河北医科大学学报,2007,28(4):248~251.
- 张蕾,张建初,白明,等. 一氧化氮对急性肺损伤大鼠白细胞介素-6、环氧化酶-2 的影响.实用临床医药杂志,2008,12(1):51~54.

Experimental Study of Jinzhen Koufuye on Acute Lung Injury Induced by Lipopolysaccharide in Rats

Li Sujun, Han Zhaozhong, Qin Ping, Zhou Jun, Wang Zhenzhong, Xiao Wei
(*Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co. Ltd. / State Key Laboratory of New-tech for Chinese Medicine*
Pharmaceutical Process, Lianyungang 222001, China)

Abstract: This study was aimed to explore effects of *Jinzhen Koufuye* (JZKFY) on acute lung injury (ALI) induced by lipopolysaccharide (LPS) in rats. Rats were randomly divided into the normal group, model group, positive control group, and three JZKFY groups with the drug dosage of 4.4, 2.2, 1.1 g·kg⁻¹, respectively. Intra-gastric administration was given to animals for 7 consecutive days. One hour after the last administration, ALI model was induced by the injection of LPS (6 mg·kg⁻¹), and then rats were killed at 16 h after saline (control) or LPS injection. Histological examinations were performed on the lungs. At the same time, the lung permeability index, activities of MPO, MDA and SOD in lung tissues, contents of TNF- α , IL-6 and IL-1 β in serum were measured, respectively. The results showed that JZKFY of high-, medium-, or low-dosage can significantly reduce JZKFY lung permeability index. JZKFY of high- and medium-dosage can obviously regulate activities of MPO, MDA and SOD in lung tissues, reduce contents of TNF- α , IL-6 and IL-1 β in serum, as well as significantly improve lung tissue lesions in ALI. It was concluded that JZKFY might improve ALI induced by LPS through inhibiting lung vascular permeability, reducing the lung neutrophil aggregation, improving the ability of antioxidative stress and lowering inflammatory response.

Keywords: *Jinzhen Koufuye*, acute lung injury, lipopolysaccharide, inflammatory cytokines

(责任编辑 李沙沙 张志华, 责任译审 王 晶)