

一种大鼠慢性哮喘模型的建立与评价

刘中成^{1*}, 张艳芬²

(河北大学 1. 药学院, 2. 实验室管理办公室, 河北 保定 071002)

摘要: 本实验旨在探讨一种新的大鼠慢性哮喘模型建立方法。采用组胺激发对 SD 大鼠进行筛选, 模型组经腹腔和皮下多点注射 OVA (卵清白蛋白) 致敏大鼠, 1% OVA 雾化激发 1 周建立急性模型, 0.1% OVA 雾化激发 12 周建立慢性模型, 对照组以生理盐水代替。通过检测大鼠肺组织病理切片、BALF (肺泡灌洗液) 炎性细胞构成、血清总 IgE 和 OVA 特异性 IgE、肺功能等指标变化情况及被动皮肤过敏试验对模型进行评价, 并对急、慢性模型进行了比较。结果显示, 慢性哮喘模型组气道平滑肌及基底膜厚度、杯状细胞增生及胶原沉积情况、皮肤蓝斑溶出物光吸收度值、血清总 IgE 和 OVA 特异性 IgE 含量等指标均显著高于急性模型组, 但气道炎性细胞浸润程度及 BALF 中嗜酸性粒细胞比例低于急性模型组; 急、慢性模型组呼吸速率及呼气流量间无显著性差异; 急、慢性哮喘模型组中以上各指标均显著高于正常对照组。因此, 本实验成功制备大鼠慢性哮喘模型, 基本复制了人哮喘病理生理特征。

关键词: 慢性哮喘; 大鼠; 气道重塑

中图分类号: R965.1

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2010) 06-0718-06

Establishment of a rat chronic asthma model and its evaluation

LIU Zhong-cheng^{1*}, ZHANG Yan-fen²

(1. College of Pharmaceutical Science, 2. Lab Management Office, Hebei University, Baoding 071002, China)

Abstract: This study is to establish a rat chronic asthma model. Sensitive SD rats were selected through histamine challenge. The asthmatic groups were sensitized by ih and ip with OVA, aluminium hydroxide gel and inactivated bacillus pertussis on day 1 and 14. From day 21, acute asthmatic group was aerosolized 1% OVA for 1 week, chronic asthmatic group was aerosolized 0.1% OVA for 12 weeks. The control groups received saline as the substitution of OVA. Twenty four hours after the last provocation, physiological monitoring equipment was used to detect the pulmonary function, then the rats were sacrificed. Bronchoalveolar lavage fluid (BALF) was collected to calculate the ratio of different inflammatory cells. ELISA was used to detect total IgE and OVA-specific IgE in serum. Microscopy was conducted to observe the histopathology of lung stained with haematoxylin and eosin staining. Collagen fibers were detected using Picric acid-Sirius red staining technique. The optical density at 610 nm of extractive from locus caeruleus was detected by passive cutaneous anaphylaxis (PCA). The results showed that the asthmatic characteristics were significantly developed in model groups, but not in control groups. Chronic asthmatic group had significantly higher indexes than acute asthmatic group, including the thickness of airway smooth muscle and bronchial basement membrane, and goblet cell hyperplasia, the area of collagen in airways, A₆₁₀ of extractive from locus caeruleus, the concentration of total IgE and OVA-specific IgE in serum. However, inflammatory cell infiltrate in lungs and the percentage of eosinophils of white blood cells in BALF were lower in chronic asthmatic group than those in acute asthmatic group. Respiratory rate and respiratory flow showed no significant difference in both model groups. In

收稿日期: 2009-12-31.

基金项目: 河北省自然科学基金资助项目 (C2010000248); 河北省教育厅项目 (Z20090307); 河北大学引进人才项目 (2008-140).

*通讯作者 Tel / Fax: 86-312-5971107, E-mail: liuzc@hbu.edu.cn

conclusion, the rat chronic asthma model is established by the way in this study, which is comparable to the physiopathologic characteristics of human asthma.

Key words: chronic asthma; rat; airway remodelling

哮喘是由多种因素参与的气道慢性炎症疾病,气道炎症、气道重塑及气道高反应性是其临床的典型特征。哮喘发病率及死亡率逐年升高,但至今对其发病机制仍不十分清楚。鉴于人体实验的局限性,目前对于哮喘的研究往往需要通过动物模型来进行。理想的动物模型是研究哮喘病理生理学机制及探索新型治疗策略的工作基础。

哮喘动物模型种类繁多,其中鼠类应用最为普遍^[1]。但目前哮喘模型大多是经短期致敏、激发所建立的急性模型,往往形成气道急性炎症,缺少上皮纤维化、胶原沉积、杯状细胞增生、平滑肌增厚及非特异性 AHR 等结构重塑的慢性哮喘特征,不能很好地模拟哮喘患者反复接触变应原使病情逐渐恶化的过程^[2, 3]。近年来,国内外对慢性哮喘模型的研究报道逐渐增多,但大多以小鼠为实验动物,而以大鼠建立慢性哮喘模型的研究国内未见报道^[4-6]。本实验结合国内外文献报道,选择国内常用的 SD 大鼠,在传统模型制作方法基础上进行适当改良,摸索出一种新的大鼠慢性哮喘模型建立方法。

材料与方 法

实验动物 清洁级雌性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠,6~8 周龄,体重 (150 ± 15) g,由军事医学科学院动物中心提供,合格证书号:SCXK-军 2002-001。

实验试剂 卵清白蛋白 (OVA, Grade V, Sigma 公司);灭活百日咳杆菌 (北京天坛生物公司);总 IgE 检测试剂盒 (R&D 公司);绵羊抗大鼠 IgE 多克隆抗体 (Serotec 公司);兔抗绵羊 IgG (北京中杉金桥公司);刘氏快速染液 (上海申雄公司)。其他均为国产分析纯试剂。

实验仪器 动物多功能生理仪及呼吸传感器 (中国泰盟科技公司,型号:BL-420E);医用超声雾化器 (北京亚都公司,型号:YC-Y800);显微镜 (日本 Olympus,型号:BX51);紫外分光光度计 (美国 Beckman,型号:DU800);酶标仪 (美国 Bio-Rad 公司,型号:680);病理切片系统 (德国 Leica 公司,型号:RM2128);离心机 (德国 Sigma 公司,型号:1-14)。

实验动物筛选 将正常大鼠放于自制的密闭玻璃箱内,超声雾化 0.5% 磷酸组胺盐生理盐水溶液刺激大鼠,观察大鼠吸入组胺后的呼吸变化情况,选择

吸入组胺后 20 s 内出现呼吸急促、前肢缩抬、点头或腹式呼吸等哮喘症状的大鼠作为实验用鼠。

急、慢性哮喘模型建立 大鼠随机分为正常对照组 (15 只)、急性模型组 (15 只),慢性模型组 (20 只),分笼饲养,可以自由进食去 OVA 的特殊饲料和水。模型组于第 1 天、第 14 天用新鲜配制的 OVA 1 mg 与含 10% 氢氧化铝凝胶的生理盐水混悬液共 1 mL,在大鼠四肢内测皮下注射,每点 0.2 mL,腹腔注射 0.2 mL,同时腹腔注射灭活百日咳杆菌 5×10^9 个;正常对照组以生理盐水代替。急性模型组第 21 天以 1% OVA 进行雾化吸入,激发大鼠哮喘,每次雾化 30 min,每天 1 次,连续 7 天;慢性模型组第 21 天以 0.1% OVA 进行雾化吸入,每次雾化 30 min,3 次/周,连续 12 周;正常对照组以生理盐水 (NS) 代替 OVA 激发。最后一次激发 24 h 后利用动物多功能生理仪和自制体描箱,采用全体积描述法测定呼吸速率及呼气流量,然后用戊巴比妥钠腹腔麻醉 ($50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$),75% 乙醇浸泡 3 min 消毒皮肤,无菌心脏采血致死。

支气管肺泡灌洗液 (BALF) 采集及 BALF 中性粒细胞计数 心脏采血致死,立即充分暴露颈部,分离气管,将肺整体取出,手术线结扎左肺后将左肺固定,右肺用 37 °C 预热生理盐水 6 mL 灌洗 3 次,回吸率在 80% 左右。回收后,1 500 r·min⁻¹ 离心 10 min,收集 BALF,置 -20 °C 冻存。吸取细胞沉淀 100 μL 涂片。干燥固定后,刘氏染色,显微镜下分类计数 500 个细胞,计算炎性细胞百分比。

肺组织病理切片分析 取结扎未经灌洗的左肺,石蜡切片,HE 染色观察炎性细胞浸润;苦味酸-天狼猩红染色观察胶原沉积情况。每组内随机取不同直径的支气管进行观测,利用 CMIIAS 系列-多功能真彩色病理图像分析系统分析肺部支气管基底膜及平滑肌厚度变化情况。分别测支气管壁内周长 (Pi)、基底膜面积 (W_{Ai})、气道平滑肌层面积 (W_{Am}),并使 W_{Ai}、W_{Am} 与 Pi 的比值作为标化测量值,分别代表支气管基底膜厚度 (W_{Ai}/Pi) 和平滑肌层厚度 (W_{Am}/Pi)。

被动皮肤过敏反应 (passive cutaneous anaphylaxis, PCA) 参照文献方法略作改进,大鼠最后一次激发后 5 h,背部皮内注射含 OVA 20 μg 的生理盐水溶液 0.1 mL,每只大鼠注射 4 个点。4 h 后静脉注射 0.5% 伊文思蓝生理盐水溶液 0.5 mL,30 min 后处死大鼠,

剥离皮肤, 将蓝斑皮片剪下, 浸泡于丙酮-盐水 (7:3) 中过夜, 离心后取上清液, 测定 610 nm 处的吸收度值。

血清中总 IgE 含量检测 参照 ELISA 试剂盒说明书进行竞争法检测。

血清中 OVA 特异性 IgE 含量检测 棋盘法确定最适抗原 OVA 剂量、血清稀释度及最适 IgE 多抗浓度, 常规 ELISA 法检测。

统计学分析 所有数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用 SPSS11.0 软件进行分析, 采用成组设计定量资料 *t* 检验。

结果

1 大鼠的生理变化情况

模型鼠较正常鼠体重增长缓慢, 并表现为竖毛、毛色失去光泽。雾化激发时呼吸急促, 前肢缩抬, 点头或腹式呼吸, 节律不规则; 行动迟缓; 呈哮喘样表现, 并随着激发次数增加症状逐步加重。

2 大鼠肺组织病理切片 HE 染色结果

正常对照组细、小支气管及肺泡结构正常, 支气管黏膜上皮完整, NS 激发 12 周组气道内可见少量炎症细胞浸润 (图 1A、1C); 哮喘模型组气道壁周围大量炎性细胞浸润, 细胞气道黏膜不规则增生, 皱褶明显减少, 上皮细胞有不同程度坏死且有脱落; OVA 激发 12 周组较 1 周组肺泡间隔炎性细胞减少, 气道杯状细胞增生, 平滑肌增厚, 纤维化细胞增多等重塑特征明显加重 (图 1B、1D)。

哮喘模型组支气管平滑肌及基底膜厚度较正常对照组显著增厚 ($P < 0.01$), 气道壁狭窄导致气道收

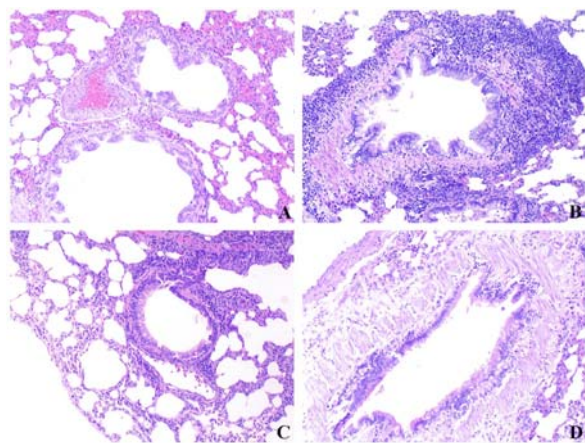


Figure 1 Airway sections of SD rat lungs (haematoxylin and eosin stained; original magnification, $\times 66$). $n = 10$. A: Normal saline (1 week); B: Ovalbumin (1 week); C: Normal saline (12 weeks); D: Ovalbumin (12 weeks)

缩, 与病理检测一致; 慢性模型组支气管平滑肌及基底膜厚度显著高于急性模型组, 具有显著差异 ($P < 0.01$); 1 周和 12 周正常对照组间比较无显著性差异。结果表明, 经过低浓度 OVA 长时间激发, 使大鼠气道发生了结构性改变。见表 1。

Table 1 Airways thickness of different groups

Group		WAI / Pi (μm)	WAm / Pi (μm)
1 week	NS	12.77 \pm 2.21	8.87 \pm 1.20
	OVA	35.19 \pm 2.56**	20.00 \pm 3.23**
12 weeks	NS	16.23 \pm 4.08	10.67 \pm 1.83
	OVA	42.59 \pm 3.92 $\Delta\Delta$	39.21 \pm 5.04 $\Delta\Delta$

NS: Normal saline; OVA: Ovalbumin. $n = 10$. ** $P < 0.01$ vs NS (1 week) group; $\Delta\Delta P < 0.01$ vs OVA (1 week) group

3 大鼠肺组织病理切片苦味酸-天狼猩红染色结果

组织切片经苦味酸-天狼猩红染色后, 在偏振光显微镜下可见, I 型胶原纤维紧密排列, 显黄色或红色; III 型胶原纤维呈疏网状, 显绿色。正常对照组气道壁薄, 胶原染色浅, 着色面积小; 模型组气道壁明显增厚, 胶原沉积明显, 染色较深, 着色面积大; 慢性模型组中胶原沉积较急性模型组明显增厚, 1 周和 12 周正常对照组的胶原沉积情况较接近 (图 2)。

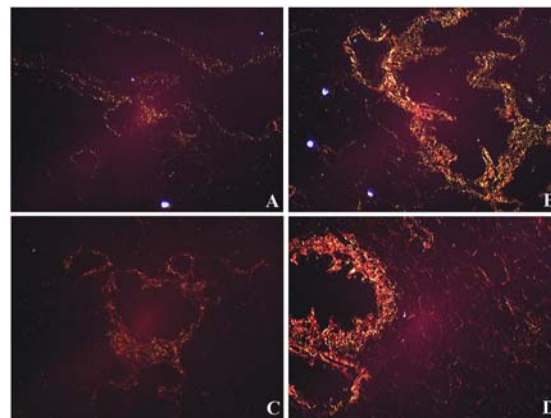


Figure 2 Airway sections of lungs of SD rats (Picric acid-Sirius red stained; original magnification, $\times 66$). A: Normal saline (1 week); B: Ovalbumin (1 week); C: Normal saline (12 weeks); D: Ovalbumin (12 weeks)

4 大鼠 PCA 反应结果

模型组皮肤蓝斑面积较正常对照组显著增大 ($P < 0.01$) (图 3), 慢性模型组皮肤蓝斑面积明显大于急性模型组, 其 A_{610} 值 (0.39 ± 0.04) 显著大于急性模型组 (0.27 ± 0.06) ($P < 0.05$, 图 4); 1 周和 12 周正常对照组间比较无显著性差异。说明随着反复激发, 慢性模型组可能处于更严重的致敏状态, 变态反应程度加深。

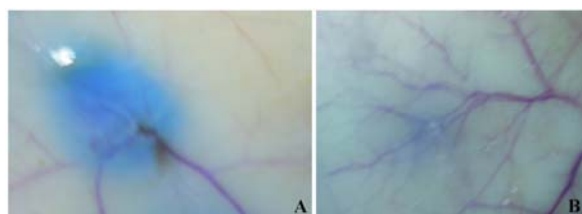


Figure 3 Locus caeruleus on the back among normal and model groups of SD rats by PCA. A: Model rat; B: Normal rat

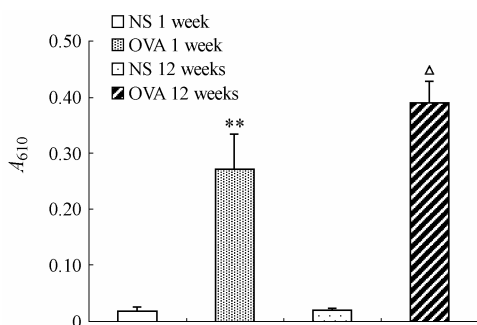


Figure 4 Optical density at 610 nm of extractive from locus caeruleus by PCA. NS: Normal saline; OVA: Ovalbumin. $n=5$. ** $P < 0.01$ vs NS (1 week) group; $\Delta P < 0.05$ vs OVA (1 week) group

5 大鼠血清中总 IgE 和 OVA 特异性 IgE 含量

以 OVA 作为变态反应的致敏源, 模型组血清中应产生针对 OVA 特异性 IgE, 利用 ELISA 方法检测在 570 nm 的吸收度值可间接反映血清中 OVA 特异性 IgE 含量。模型组血清中总 IgE 和 OVA 特异性 IgE 含量均显著高于正常对照组, 激发 1 周时模型组值即显著高于正常对照组 ($P < 0.01$); IgE 随激发次数增加而升高, 急、慢性模型组之间差异较大 ($P < 0.01$, 表 2)。

Table 2 Concentration of total IgE and OVA-specific IgE in serum of SD rats

Group	Total IgE/ng·mL ⁻¹	A ₅₇₀
1 week NS	21.95 ± 2.27	0.224 8 ± 0.087 32
1 week OVA	72.46 ± 8.11**	1.816 4 ± 0.120 1**
12 weeks NS	24.32 ± 5.01	0.209 4 ± 0.056 3
12 weeks OVA	102.31 ± 14.24 ^{△△}	2.390 4 ± 0.206 5 ^{△△}

NS: Normal saline; OVA: Ovalbumin. $n=10$. ** $P < 0.01$ vs NS (1 week) group; ^{△△} $P < 0.01$ vs OVA (1 week) group

Table 4 Cellular distribution (%) of white blood cells in bronchoalveolar lavage fluid (BALF)

Group	Eosinophil	Macrophage	Neutrophil	Lymphocyte
1 week NS	7.57 ± 2.04	49.42 ± 8.03	19.79 ± 2.20	23.21 ± 4.50
1 week OVA	24.82 ± 1.30**	35.96 ± 6.65*	17.87 ± 3.33	21.34 ± 1.33
12 weeks NS	5.49 ± 1.53	44.92 ± 7.08	27.57 ± 6.14*	21.98 ± 3.72
12 weeks OVA	19.05 ± 2.81 [△]	18.85 ± 3.49 ^{△△}	41.69 ± 7.52 ^{△△}	20.53 ± 2.94

NS: Normal saline; OVA: Ovalbumin. $n=10$. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs NS (1 week) group; [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$ vs OVA (1 week) group

6 大鼠肺功能变化情况

哮喘模型组呼吸明显加深、加快, 呼吸速率及呼气流量均显著大于正常对照组 ($P < 0.01$); 慢性模型组与急性模型组间比较, 呼吸速率及呼气流量均未见显著性差异。说明慢性模型组虽发生了气道重塑, 但与急性模型组相比肺功能并未出现明显变化 (表 3)。

Table 3 Respiratory rate and flow of different groups

Group	Respiratory rate/time·min ⁻¹	Respiratory flow/mL·s ⁻¹
1 week NS	169 ± 14.36	0.049 ± 0.004
1 week OVA	206 ± 10.57**	0.077 ± 0.008**
12 weeks NS	158 ± 20.82	0.053 ± 0.009
12 weeks OVA	198 ± 17.76	0.072 ± 0.003

NS: Normal saline; OVA: Ovalbumin. $n=10$. ** $P < 0.01$ vs NS (1 week) group

7 大鼠肺泡灌洗液中炎性细胞组成

模型组 BALF 中嗜酸性粒细胞所占白细胞百分比明显增加, 显著高于正常对照组 ($P < 0.01$), 巨噬细胞却显著低于正常对照组 ($P < 0.05$); 慢性模型组中嗜酸性粒细胞及巨噬细胞所占比例显著低于急性模型组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 中性粒细胞比例显著高于急性模型组 ($P < 0.01$), 淋巴细胞所占比例在两者之间没有显著差异。1 周和 12 周正常对照组间比较, 仅中性粒细胞比例具有显著性差异 (表 4)。

讨论

稳定的慢性哮喘模型可真实复制人哮喘发病过程, 对推动哮喘临床前实验研究具有重要意义。目前, 人们所建立的哮喘动物模型种类繁多, 其中鼠类应用最普遍。豚鼠易被致敏, 能产生 I 型变态反应, 反应程度强于其他动物, 但个体差异较大, 试验中死亡率较高, 以豚鼠建立慢性哮喘模型报道较少。更重要的是, 豚鼠的变态反应由 IgG 而非 IgE 介导, 这与人类哮喘有所不同^[7]; 小鼠虽然遗传背景较为清楚, 但由于体积小, 操作不便, 易造成非哮喘性气道阻力增高, 在国内研究中应用较少。大鼠品系纯, 价格便宜, 对抗原反应较为一致, 并有 EOS 浸润和气道反

应性增加, 过敏反应由 IgE 介导, 可产生与人类哮喘相似的病症, 因此大鼠在哮喘实验研究中得到普遍应用。国外研究学者大多选择 BN 大鼠为实验动物, 但 BN 大鼠价格较昂贵, 在国内应用较少。因此, 本研究选用国内应用较普遍的 SD 大鼠为实验动物建立慢性哮喘模型, 最近, Hayashi 等^[8]研究显示, 雄性 BALB/c 小鼠其嗜酸性粒细胞和淋巴细胞浸润的支气管-细支气管炎没有雌性 BALB/c 小鼠严重, 而且支气管肺泡液中炎症细胞数也较之雌性少。流行病学资料也显示, 女性哮喘患者人数显著高于男性。因此本实验选择雌性 SD 大鼠作为实验动物。OVA 致敏前作者利用组胺对实验动物进行了筛选, 提高了模型成功率, 个体差异明显降低。

大剂量短期致敏、激发建立急性哮喘模型的方法较为成熟, 但不能模拟慢性哮喘患者气道重塑等慢性特征。典型的哮喘模型主要是通过腹腔注射致敏原及佐剂 1 次或 2 次^[2, 3]。作者采用 2 次致敏, 经四肢皮下和腹腔加强致敏, 同时以灭活百日咳杆菌作为佐剂, 有文献证实灭活百日咳杆菌能有效激发机体 Th2 应答, 加速哮喘发病。本研究选择浓度仅为 0.1% 的 OVA 长时间雾化激发, 连续长达 12 周, 以形成典型的气道重塑症状。雾化期间作者曾分别于 4 周、8 周和 14 周随机选取 2 只大鼠进行组织病理学分析发现, 雾化 12 周大鼠气道重塑症状较 4 周和 8 周明显, 但与 14 周较为接近, 因所选动物样本数较少, 结果未列出。参考 Lee 等的研究结果, 作者认为雾化 12 周可能是建模较适宜的时间^[5, 6, 9]。

全体积描述法是近年来测定气道高反应性较常用的方法^[10]。本实验采用动物多功能生理仪、压力传感器以及自制的体描仓来描记呼吸曲线, 可长时间连续测定呼吸功能变化, 能满足观察较长时间内生理或药理反应的需要。但由于实验操作过程中大鼠具有一定的应激反应, 结果显示正常对照组的呼吸速率达到了 169 次/min, 高于理论呼吸速率; 但哮喘模型组的呼吸速率、呼气流速均明显高于正常对照组, 说明此方法是切实可行的。本研究结果表明, 呼吸速率及呼气流量在急、慢性模型组之间无显著性差异, 与 Palmans 等试验相一致, 这种结果可能是由于慢性模型大鼠气道重塑在一定程度上限制了气道收缩, 也可能由于长时间激发, 使大鼠气道产生了抵抗作用^[6, 11]。

气道炎性细胞浸润, 尤其是嗜酸性粒细胞增多是过敏型哮喘的典型特征。据文献报道, 在小鼠和

BN 大鼠模型中发现随雾化激发次数增多, 嗜酸性粒细胞浸润加重^[2, 12]; 但杨汀和 Kumar 等研究发现, 慢性哮喘模型 BALF 内嗜酸性粒细胞占白细胞比例显著低于急性模型, 这与本实验的结果相一致^[11, 13]。分析可能是由于致敏原反复激发, 使气道产生抵抗, 血管通透性下降, 炎性细胞浸润程度反而低于急性模型。文献表明, 目前人们所建急慢性哮喘模型气道内均存在不同程度的炎性细胞浸润, 尤其急性模型肺泡间隔及伴行血管周围均可见炎性细胞, 这与慢性哮喘患者症状是不一致的^[14]。本实验所建慢性哮喘模型气管周围仍可见少量炎性细胞, BALF 中嗜酸性粒细胞比例降低, 中性粒细胞所占白细胞比例提高, 但 Locke 等^[15]认为气道炎症和气道重塑是造成哮喘动物气道高反应性的主要因素, 气道胶原沉积加重了这种效应。

综上所述, 本实验成功复制了 SD 大鼠慢性哮喘模型。这种反复接触致敏原可导致机体多次发生变态反应, 复制了哮喘的发生过程, 模拟了哮喘患者慢性气道炎症及气道重塑的特征。该模型的建立可为探索哮喘发病机制及有效的治疗途径提供实验基础。

References

- [1] Nials AT, Uddin S. Mouse models of allergic asthma: acute and chronic allergen challenge [J]. *Dis Model Mech*, 2008, 1: 213-220.
- [2] Fernandez-Rodriguez S, Ford WR, Broadley KJ, et al. Establishing the phenotype in novel acute and chronic murine models of allergic asthma [J]. *Int Immunopharmacol*, 2008, 8: 756-763.
- [3] Xu S, Lü WH, Zhang HQ. Effect of ibudilast on apoptosis of airway eosinophil in asthmatic guinea pigs [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2009, 44: 737-740.
- [4] Yamagata S, Tomita K, Sato R, et al. Interleukin-18-deficient mice exhibit diminished chronic inflammation and airway remodelling in ovalbumin-induced asthma model [J]. *Clin Exp Immunol*, 2008, 154:295-304.
- [5] Kim SJ, Kim CH, Ahn JH, et al. Time sequence of airway remodeling in a mouse model of chronic asthma: the relation with airway hyperresponsiveness [J]. *J Korean Med Sci*, 2007, 22:183-191.
- [6] Palmans E, Kips JC, Pauwels RA. Prolonged allergen exposure induces structural airway changes in sensitized rats [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161:627-635.
- [7] Ricciardolo FL, Nijkamp F, De Rose V, et al. The guinea pig as an animal model for asthma [J]. *Curr Drug Targets*, 2008,

- 9: 452-465.
- [8] Hayashi T, Adachi Y, Hasegawa K, et al. Less sensitivity for late airway inflammation in males than females in BALB/c mice [J]. *Scand J Immunol*, 2003, 57: 562-567.
- [9] Lee SY, Kim JS, Lee JM, et al. Inhaled corticosteroid prevents the thickening of airway smooth muscle in murine model of chronic asthma [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2008, 21: 14-19.
- [10] Hoymann HG. Invasive and noninvasive lung function measurements in rodents [J]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2007, 55: 16-26.
- [11] Kumar RK, Herbert C, Foster PS. The 'classical' ovalbumin challenge model of asthma in mice [J]. *Curr Drug Targets*, 2008, 9: 485-494.
- [12] Salmon M, Walsh DA, Koto H, et al. Repeated allergen exposure of sensitized Brown-Norway rats induces airway cell DNA syntheses and remodeling [J]. *Eur Respir J*, 1999, 14: 633-641.
- [13] Yang T, Wang C, Pang BS, et al. Effect of airway remodeling on airway responsiveness in asthmatic guinea pig [J]. *Chin J Pathophysiol (中国病理生理杂志)*, 2004, 20: 2033-2036.
- [14] Wenzel S, Holgate ST. The mouse trap: it still yields few answers in asthma [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174: 1173-1175.
- [15] Locke NR, Royce SG, Wainwright JS, et al. Comparison of airway remodeling in acute, subacute and chronic models of allergic airways disease [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2007, 36: 625-632.

《药学报》入选 WHO 西太平洋地区医学索引 (WPRIM)

2009年12月, 经过本刊编辑部申请, 以及 WHO 西太平洋地区医学索引 (The Western Pacific Region Index Medicus, WPRIM) 中国生物医学期刊评审委员会评审, 并经 WPRIM 期刊评审委员会审核, 《药学报》已获准加入 WPRIM。

为了促进卫生信息的全球共享与利用, 世界卫生组织 (WHO) 于 2005 年启动了全球卫生图书馆 (Global Health Library, GHL) 项目, 拟建立基于互联网的卫生虚拟图书馆, 旨在便捷地向全世界提供卫生相关信息。GHL 的一项重要内容是建立全球医学索引 (Global Index Medicus, GIM), 提供全世界的医学文献题录及文摘。WPRIM 是 GHL 项目的一个重要组成部分, 主要收录 WHO 西太平洋各成员国和地区所出版的覆盖卫生、生物医学领域的期刊及灰色文献的题录 (包括文摘) 信息。WPRIM 检索服务平台将于 2010 年 5 月正式开通。