

金蓝颗粒对病毒感染幼年动物致急性咽炎模型的影响

郭姗姗¹, 包蕾¹, 高英杰¹, 栗薇¹, 靳冉², 崔晓兰^{1*}

(1. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700;
2. 北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂, 北京 100079)

[摘要] **目的:**观察金蓝颗粒对柯萨奇病毒、腺病毒、流感病毒感染致幼年白兔、小鼠急性咽炎模型的影响。**方法:**取幼年白兔48只,按体质量随机分为8组,分别为正常组,模型组,利巴韦林组($22.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),小儿清咽组($2.7 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),金蓝颗粒2倍剂量组、等剂量组、1/2倍剂量组及1/3倍剂量组($2.18, 1.09, 0.55, 0.36 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),每组6只。采用柯萨奇B4病毒感染致幼年白兔急性咽炎模型,金蓝颗粒连续灌胃给药3d后,取咽部组织进行病理学检查;采用腺病毒连续感染3次致幼年小鼠急性咽炎模型,金蓝颗粒连续给药3d后,取咽部黏膜进行病变观察;采用流感病毒FM1株感染幼年小鼠后,观察感染后2周内动物的死亡情况。**结果:**与正常组比较,模型组柯萨奇病毒感染幼年白兔后,咽部黏膜病变明显;与模型组比较,金蓝颗粒4个剂量组均能明显减轻咽部黏膜的病变程度。与正常组比较,模型组腺病毒感染幼年小鼠后,咽部黏膜病变明显;与模型组比较,金蓝颗粒4个剂量组均能明显减轻咽部黏膜的病变程度;**结论:**金蓝颗粒对柯萨奇病毒、腺病毒感染幼年白兔、小鼠导致的急性咽炎具有明显的抑制作用。

[关键词] 金蓝颗粒; 柯萨奇病毒; 腺病毒; 流感病毒; 急性咽炎

[中图分类号] R22;R24;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)13-0105-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20181332

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180412.1319.020.html>

[网络出版时间] 2018-04-12 16:30

Effect of Jinlan Granule on Acute Pharyngitis Induced by Virus Infection in Infancy Animals

GUO Shan-shan¹, BAO Lei¹, GAO Ying-jie¹, LI Wei¹, JIN Ran², CUI Xiao-lan^{1*}

(1. *Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;*
2. *Pharmaceutical Factory of Beijing Tongrentang Technologies Co. Ltd., Beijing 100079, China*)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Jinlan granule on acute pharyngitis induced by Coxsackie virus, adenovirus, and influenza virus infection in infancy rabbits and infancy mice. **Method:** Totally 48 infancy rabbits were randomly divided into normal group, model group, Ribavirin group ($22.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), Xiaoe Qingyan group ($2.7 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), Jinlan granule double dose group, equal dose group, 1/2 dose group, and 1/3 dose group ($2.18, 1.09, 0.55, 0.36 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), $n = 6$ in each group. Acute pharyngitis model in infancy rabbits was induced by Coxsackie B4 virus infection, and then Jinlan granule was successively administered daily for 3 days beginning from the day of infection. After that, pharynx tissue was taken for pathological examination. Infancy mice were infected by adenovirus successively for 3 times to induce acute pharyngitis model in infancy mice, and then Jinlan granule was successively administered daily for 3 days beginning from the day of infection. After that, pharyngeal mucosa was taken to observe pathological changes. After infancy mice were infected by influenza virus, the number of mice death in the 2 weeks after infection was observed. **Result:** As compared with

[收稿日期] 20171228(019)

[基金项目] 北京市科委“十病十药”研发项目(Z151100003815024 G20)

[第一作者] 郭姗姗,博士,副研究员,从事中药抗病毒研究,Tel:010-84252805-4102,E-mail:ssguo@icmm.ac.cn

[通信作者] * 崔晓兰,博士,研究员,从事中药抗病毒研究,Tel:010-84252805-4102,E-mail:cuixiaolan2812@126.com

normal group, pharyngeal tissues of rabbits showed obvious pathological changes after infection with coxsackie virus; as compared with the model group, Jinlan granule at 4 different doses could significantly relieve the pathological changes of pharyngeal tissues. As compared with the normal group, pharyngeal tissues of mice showed obvious pathological changes after infection with adenovirus, and were significantly relieved by Jinlan granule at doses of 6.48, 3.24, 1.62, 1.08 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$. **Conclusion:** Jinlan granule has significant inhibitory effect on acute pharyngitis induced by coxsackie virus and adenovirus in infancy rabbits and mice respectively.

[**Key words**] Jinlan granule; coxsackie virus; adenovirus; influenza virus; acute pharyngitis

急性咽炎是咽部黏膜及黏膜下组织的急性炎症,是儿童的常见病之一,临床以咽干、咽痛、咽部异物感、吞咽不适为主要表现。其病因主要由病毒、细菌或支原体感染上呼吸道所致^[1],病毒感染占 70%~80%,其中以柯萨奇病毒、腺病毒、副流感病毒引起者最为常见,鼻病毒和流感病毒次之^[2]。临床上单独采用抗生素或抗病毒药物进行治疗,副作用明显,病情易反复发作,患儿易对药物产生耐药^[3]。

金蓝颗粒处方来源为临床经验方,北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂拟将其开发成治疗小儿急性咽炎的中药六类新药。处方组成为锦灯笼、板蓝根、穿心莲、牛蒡子、薄荷、桔梗、甘草,其具有清热疏风、解毒利咽的作用。主要用于治疗儿童急性咽炎风热证,证见咽部疼痛、咽干口渴、声音嘶哑,或发热,或咽部红肿,临床拟用人群为 3~6 岁儿童。

本研究将采用柯萨奇 B4 病毒注射感染咽部黏膜的幼年白兔急性咽炎模型,腺病毒连续注射感染咽部黏膜的幼年小鼠急性咽炎模型,首次对金蓝颗粒治疗小儿急性病毒性咽炎的作用进行研究,并采用流感病毒 FM1 株感染幼年小鼠的死亡保护模型,对金蓝颗粒对小鼠死亡率和存活天数的影响进行了观察,为证实金蓝颗粒治疗急性咽炎的药效作用提供了实验依据。

1 材料

1.1 动物及病毒株 日本大耳白兔,普通级,体质量 1~1.8 kg,雌雄各半,购自北京金牧阳实验动物养殖有限责任公司,动物合格证号 SCXK(京)2015-0005;ICR 小鼠,SPF 级,体质量(11±1)g,雌雄各半,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,动物合格证号 SCXK(京)2012-0001,合格证号流感病毒感染死亡保护实验 11400700113415;腺病毒感染致小鼠急性咽炎实验 11400700119713。甲型流感病毒 FM1 株、柯萨奇病毒 B 族 4 型购自中国疾病预防控制中心病毒病预防控制研究所;腺病毒 3 型购自美国 ATCC 菌毒种保藏中心,均由本所 ABSL-2 生物

安全实验室传代,-80℃保存备用,病毒半数组织感染剂量(TCID₅₀)分别为 $1\times 10^{-4.5}$, 1×10^{-6} 和 1×10^{-3} 。

1.2 药物及试剂 金蓝颗粒(提取物)(北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂,批号 20150408,性状为棕色粉末,生药质量分数 $4.41\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$;生药用量 $1.6\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,实验时采用蒸馏水进行配制。小儿清咽颗粒(云南白药集团股份有限公司,批号 ZAA1506)。利巴韦林颗粒(四川百利药业有限责任公司,批号 140845)。甲醛、乙醇、二甲苯(均为国产分析纯)。

1.3 仪器 A2 型 MSC1.8 生物安全柜(美国 Thermo 公司),YP/002 型动物体质量电子天平(上海越平科学仪器有限公司),AR204 型动物脏器电子天平(瑞士 Mettler Toledo 公司),IVC 小鼠饲养笼(苏州教学笼具厂)。

2 方法

2.1 对柯萨奇 B4 病毒致幼年白兔急性咽炎模型的影响 取幼年白兔 48 只,按体质量随机分为 8 组,分别为正常组,模型组,利巴韦林组,小儿清咽颗粒组,金蓝颗粒 2 倍剂量组,等倍剂量组,1/2 倍剂量组及 1/3 倍剂量组,每组 6 只。除正常组外,均用灭菌镊子翻开白兔上颌口颊,使之暴露黏膜,以带有 100 半数组织培养感染剂量(TCID₅₀)稀释度的柯萨奇 B4 病毒液的注射针头以接近水平方向点刺黏膜,并注射,注射量为 0.4 mL/只。感染 1 h 后开始给药,金蓝颗粒 2 倍,等倍,1/2 倍,1/3 倍剂量组的剂量分别为 $2.18,1.09,0.55,0.36\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,利巴韦林剂量为 $22.5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,小儿清咽颗粒剂量为 $2.7\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,各药物均按照按 $5\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 等容不等浓灌胃给药,每日 1 次,连续 3 d,正常组和模型组在同等条件下给蒸馏水。第 3 天给药后 1 h 解剖动物,取咽部组织进行苏木素-伊红(HE)病理学检查,根据组织病变程度来判断药物的作用,结果采用秩和检验进行统计分析^[4]。病理判断标准:“-”为咽喉黏膜上皮组织及皮下腺体正常。“+”为咽

喉黏膜上皮未见有明显增生,黏膜下未见炎症充血。“++”为咽喉黏膜上皮有节段性增生,黏膜下有轻度炎症,腺体病变不明显。“+++”为咽喉黏膜上皮有明显增生,有节段性上皮退行性变,黏膜有炎性细胞浸润,黏膜下腺体有轻度肿胀。

2.2 对腺病毒感染致幼年小鼠急性咽炎模型的影响 取幼年 ICR 小鼠 80 只,按体质量等级分为 8 组,分别为正常组,模型组,利巴韦林组,小儿清咽颗粒组,金蓝颗粒 2 倍剂量组,等倍剂量组,1/2 倍剂量组及 1/3 倍剂量组,每组 10 只。除正常组外,均咽部注射 100TCID₅₀ 稀释的腺病毒病毒液,50 μL/只,连续 3 d,感染当天开始给药,金蓝颗粒 2 倍,等倍,1/2 倍,1/3 倍剂量组的剂量分别为 6.48, 3.24, 1.62, 1.08 g·kg⁻¹·d⁻¹,利巴韦林剂量为 67.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,小儿清咽颗粒剂量为 8.1 g·kg⁻¹·d⁻¹,各药物按 0.02 mL·g⁻¹ 等容不等浓灌胃,每日 1 次,连续 3 d,正常组和模型组在同等条件下给蒸馏水。第 3 天给药后 1 h 解剖动物,肉眼观察小鼠咽部黏膜的情况。咽部病变评分标准^[5]: “-”为咽部组织呈淡红色,表面湿润,有光泽,未见分泌物,无充血肿胀等病理现象;“+”为咽部黏膜光泽度欠佳,有少量分泌物,且有轻度急性充血;“++”为咽部组织光泽度较差,呈暗红色,有少量分泌物,呈急性充血伴轻度肿胀等现象;“+++”为咽部组织呈暗红色、无光泽,黏液性分泌物增多,呈现明显急性充血、肿胀状态。

2.3 对流感病毒(FM1 株)致幼年小鼠死亡的保护作用 取幼年 ICR 小鼠,按体质量等级随机分为 7 组,分别为模型组,利巴韦林组,小儿清咽颗粒组,金蓝颗粒 2 倍剂量组,等倍剂量组,1/2 倍剂量组及 1/3 倍剂量组,每组 20 只。各组小鼠用乙醚轻度麻醉,以 2 个半数致死量(LD₅₀)流感病毒液(FM1 株)滴鼻感染,每只 40 μL。感染当天开始给药,每次按 0.02 mL·g⁻¹灌胃,每天 1 次,连续 4 d,模型组在同等条件下蒸馏水灌胃。观察感染后 2 周内动物的死亡情况,计算死亡率、死亡保护率、平均存活天数和生命延长率。

$$\text{死亡率} = \text{死亡数} / \text{动物总数} \times 100\%$$

$$\text{死亡保护率} = (\text{病毒对照组死亡率} - \text{实验组死亡率}) / \text{病毒对照组死亡率} \times 100\%$$

$$\text{生命延长率} = (\text{实验组存活天数} - \text{病毒对照组存活天数}) / \text{病毒对照组存活天数} \times 100\%$$

2.4 统计学分析 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据处理,数据用 $\bar{x} \pm s$ 来表示,组间比较卡方检验

和 *t* 检验进行统计学处理,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

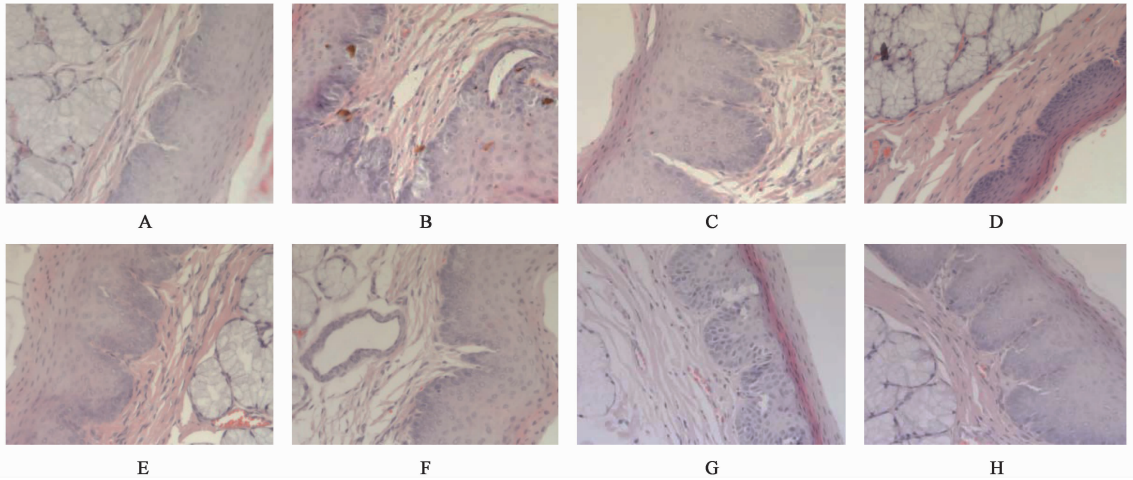
3.1 对柯萨奇 B4 病毒致幼年白兔急性咽炎模型的影响 肉眼观察正常组白兔,咽喉表面黏膜无红肿,颜色正常。模型组白兔咽喉黏膜轻度肿胀,有 1 只白兔咽喉表面黏膜肿胀明显,颜色呈深紫色,有少量深色液体,黏膜增厚。利巴韦林组、小儿清咽颗粒组和 4 个不同剂量组白兔咽部病变与模型组相比有不同程度减轻。镜下观察正常组白兔咽喉黏膜上皮未见有增生、增厚,黏膜下及腺体未见有明显的病变,结构正常。模型组白兔咽喉黏膜上皮有不同程度增生、增厚,上皮有节段性退行性变,染色浅,黏膜下有炎症细胞浸润,上皮下有中性分叶核、淋巴细胞和少量单核细胞等炎症细胞浸润。利巴韦林组白兔咽部黏膜上皮增生减轻,上皮黏膜层炎症减轻,微循环改善。小儿清咽颗粒组白兔咽部黏膜上皮病变、皮下炎症及腺体病变改善。金蓝颗粒 2 倍剂量组白兔咽喉上皮层、上皮及腺体未见明显病变。等剂量组白兔咽喉黏膜上皮细胞层、皮下及腺体病变有不同程度减轻。1/2 倍剂量组白兔咽喉黏膜上皮细胞增生减轻,黏膜下微血管改善。1/3 倍剂量组白兔咽喉上皮增生、增厚,及皮下腺体病变改善。与正常组比较,模型组咽喉黏膜病变显著($P < 0.01$);与模型组比较,金蓝颗粒 4 个剂量组咽喉黏膜病变均显著轻于模型组($P < 0.01$)。见表 1,图 1。

表 1 金蓝颗粒对柯萨奇 B4 病毒致幼年白兔急性咽炎模型的影响
Table 1 Effect of Jinlan granule on acute pharyngitis induced by coxsackie B4 virus in infancy rabbits

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	咽喉上部黏膜和下部黏膜病理积分				
		-	+	++	+++	++++
正常	-	12	0	0	0	0
模型	-	0	1	6	5	0 ¹⁾
利巴韦林	0.022 5	1	9	2	0	0 ²⁾
小儿清咽	2.70	1	11	0	0	0 ²⁾
金蓝颗粒	2.18	0	7	5	0	0 ²⁾
	1.09	0	7	5	0	0 ²⁾
	0.55	3	8	1	0	0 ²⁾
	0.36	0	9	3	0	0 ²⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较²⁾ $P < 0.01$ 。

3.2 对腺病毒感染致幼年小鼠急性咽炎模型的影响 正常组小鼠咽部组织呈淡红色,表面湿润,有光



A. 正常组; B. 模型组; C. 利巴韦林组; D. 小儿清咽组; E. 金蓝 2 倍剂量组; F. 金蓝等倍剂量组; G. 金蓝 1/2 倍剂量组; H. 金蓝 1/3 倍剂量组
图 1 金蓝颗粒对柯萨奇 B4 病毒感染致白兔咽部组织病变的影响(HE, ×200)

Fig. 1 Effect of Jinlan granule on pathological changes of pharyngeal tissues of infancy rabbits infected by coxsackie B4 (HE, ×200)

泽,无分泌物和充血肿胀;感染腺病毒后,模型组小鼠咽部组织光泽度差,呈暗红色,出现明显的充血、肿胀,咽部黏膜病变程度与正常组比较具有显著性差异($P < 0.01$);金蓝颗粒 4 个剂量组小鼠咽部组织颜色变浅,光泽度改善,分泌物减少,充血肿胀程度减轻,咽部病变程度明显减轻,与模型组比较有显著性差异($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 2。

表 2 金蓝颗粒对腺病毒 3 型感染致幼年小鼠急性咽炎模型的影响
Table 2 Effect of Jinlan granule on acute pharyngitis induced by adenovirus in infancy mice

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	咽部黏膜病变积分			
		-	+	++	+++
正常	-	10	0	0	0
模型	-	0	0	4	6 ¹⁾
利巴韦林	0.067 5	5	5	0	0 ³⁾
小儿清咽	8.10	1	8	1	0 ³⁾
金蓝颗粒	6.48	0	8	2	0 ³⁾
	3.24	1	7	2	0 ³⁾
	1.62	0	6	4	0 ³⁾
	1.08	0	5	3	2 ²⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$,
³⁾ $P < 0.01$ 。

3.3 对流感病毒(FM1 株)致幼年小鼠死亡的保护作用 采用甲型 H1N1 流感病毒 FM1 病毒感染正常小鼠 2 周内,模型组动物死亡率为 85%,平均存活天数为 7.60 d;给予金蓝颗粒进行治疗性给药后,4 个剂量组动物的死亡数降低不明显,死亡保护率分别为 5.88%,5.88%,-5.88%,-5.88%,与模型组

比较没有显著性差异;其对平均存活天数具有一定的延长作用,其生命延长率分别为 43.75%,25%,18.75%,0%,但与模型组比较没有显著性差异。见表 3。

表 3 金蓝颗粒对流感病毒 FM1 株感染幼年小鼠肺炎模型的死亡保护作用

Table 3 Protection effect of Jinlan granule on death induced by influenza virus FM1 in infancy mice

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	死亡 数 /只	死亡 率 /%	保护 率 /%	平均存活 天数/d ($\bar{x} \pm s, n = 20$)	生命 延长 率/%
模型	-	17	85	-	7.60 ± 2.96	
利巴韦林	0.067 5	5	25	70.59 ¹⁾	12.30 ± 3.03 ¹⁾	61.84
小儿清咽	8.1	18	90	-5.88	7.35 ± 2.52	-3.29
金蓝颗粒	6.48	16	80	5.88	7.80 ± 3.30	2.63
	3.24	16	80	5.88	8.20 ± 3.12	7.89
	1.62	18	90	-5.88	7.30 ± 2.54	-3.95
	1.08	18	90	-5.88	7.55 ± 2.50	-0.66

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

4 讨论

急性咽炎在中医上属于“风热喉痹”的范畴,根据历代中医典籍记载,急性咽炎的病因病机主要为具有肺肾阴虚的内因,而后感受风热邪气,邪毒搏于上焦,热毒壅盛,致喉肿塞而痹痛^[6]。《伤寒论》、《证治准绳》和《景岳全书》等经典中医著作中均记载了中医药对于治疗急性咽炎具有丰富的经验,具有疗效确切、毒副作用小、不易耐药等特点^[7]。

金蓝颗粒作为在临床应用多年的经验方,经过

北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂多年研发,在北京市科委“十病十药”研发项目拟将其开发为中药 6.1 类新药,该方作为治疗儿童急性咽炎风热证的中药复方,具有明显的优势和特点。其中以锦灯笼、板蓝根为君药,清热解毒,消肿利咽,二者合用,其力更大,其效更佳。以穿心莲、牛蒡子为臣,清热疏风,解毒利咽,二者合用共奏引热下行之功。以薄荷、桔梗为佐药,疏风散热,引药上行。以甘草为使,既有泻火解毒之功,又能调和诸药,使药力威而不猛,缓和持久,达到最佳药效。

病毒感染是小儿急性咽炎的重要发病原因^[8],目前的研究大多采用氨水或松节油刺激来复制咽炎的动物模型^[4,9]。本研究针对小儿急性咽炎的主要病因,采用临床上最为常见的感染源柯萨奇病毒、腺病毒和流感病毒来分别在幼年白兔和小鼠上复制小儿急性咽炎的模型。

柯萨奇病毒为单股正链小 RNA 病毒,是一种常见的经呼吸道和肠道感染的病毒^[10],本实验采用柯萨奇病毒 B 族 4 型点刺并注射白兔咽部黏膜后 3 d,经肉眼观察白兔咽部黏膜出现了肿胀、颜色加深,并有部分白兔出现了咽部黏膜增厚并分泌少量深色液体的情况;经病理学检测发现咽喉黏膜上皮有不同程度增生、增厚,有节段性退行性变,染色浅,黏膜下有炎症细胞浸润,上皮下有中性分叶核、淋巴细胞和少量单核细胞等炎症细胞浸润等病变情况,这些表现与急性咽炎的病变相一致^[5,11-15]。采用腺病毒 3 型连续 3 d 感染幼年小鼠后,咽部黏膜光泽度差、颜色加深,呈急性充血伴轻度肿胀,部分小鼠出现分泌物,病变程度与正常组比较具有显著性差异。流感病毒也是引起小儿急性咽炎的一种重要病因,本实验采用流感病毒感染幼年小鼠的死亡保护模型,观察金蓝颗粒对流感病毒感染呼吸道的抑制作用。

金蓝颗粒在所试的 4 个剂量范围内对柯萨奇病毒 B 族 4 型致幼年白兔急性咽炎模型及腺病毒 3 型致幼年小鼠急性咽炎模型的咽部病变具有明显的改善作用;2 倍和等倍剂量同时对流感病毒 FM1 株致幼年小鼠死亡保护模型的存活天数具有一定的延长作用。

本研究结果说明金蓝颗粒具有开发为治疗小儿急性咽炎的中成药的巨大潜力和优势,下一步可观察其对细菌感染和化学刺激导致急性咽炎模型的影响,以完善药效学结果,并进一步针对急性咽炎的发

病机理,对金蓝颗粒治疗小儿急性咽炎的机制探讨。

[参考文献]

- [1] 吕慧. 维 C 银翘片和银黄含片改善急性咽炎咽痛症状的临床观察[J]. 河北医药, 2012, 34(20): 3167-3168.
- [2] 李咏梅. 热毒宁和利巴韦林治疗小儿急性上呼吸道感染的临床效果比较[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(9): 1-2.
- [3] 海亚萍, 郭亚蕾, 孙桂云. 中西医结合治疗小儿反复发作呼吸道感染 48 例临床观察[J]. 新中医, 2016, 48(6): 161-163.
- [4] 刘春燕, 谢强, 邓铮铮. 急性咽炎的中医药研究概况[J]. 中医耳鼻喉科学研究, 2010, 9(3): 4-9.
- [5] 张霞, 谢雁鸣, 李光照, 等. 中医药治疗急性咽炎的优势与问题探讨[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(19): 3819-3825.
- [6] LIU J, AI H, XIONG Y, et al. Prevalence and correlation of infectious agents in hospitalized children with acute respiratory tract infections in central China [J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0119170.
- [7] 田华洁, 黄晓星, 王一飞, 等. 新型急性咽炎白兔模型的建立[J]. 世界临床药物, 2014, 35(4): 241-244.
- [8] 梁璐, 朴晋华, 马建丽. 急性和慢性咽炎的发病机制与动物模型建立的研究现状[J]. 临床医药实践, 2012, 21(7): 540-542.
- [9] 章晨峰, 曹亮, 衡晴晴, 等. 胆木叶片抗大鼠急性咽炎作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(23): 97-100.
- [10] 王会宾, 李晓慧, 王晓寅, 等. 热毒宁注射液治疗成人病毒性急性咽炎的疗效观察[J]. 解放军预防医学杂志, 2016, 34(4): 224-225.
- [11] 薛淑媛, 朱丹, 姚兴凤, 等. 急、慢性咽炎动物实验研究概况[J]. 北方药学, 2016, 13(10): 121-122.
- [12] 高瑞宁, 陈燕, 陈兆全. 清咽喷雾剂对急性咽炎治疗作用的实验研究[J]. 中医研究, 2009, 22(1): 19-21.
- [13] Lee C J, HUANG Y C, YANG S, et al. Clinical features of coxsackievirus A4, B3 and B4 infections in children [J]. PLoS One, 2014, 9(2): e87391.
- [14] 王君. 鱼腥草注射液对急性咽炎治疗作用的实验研究[J]. 中国药业, 2016, 25(3): 35-37.
- [15] 梁璐, 朴晋华, 高天红, 等. 注射用炎琥宁对实验性急性咽炎动物模型的疗效与作用机制研究[J]. 药物评价研究, 2012, 35(3): 165-168.

[责任编辑 周冰冰]