

预防性中药防治流感病毒作用及其免疫调节机制探讨

栗昀, 谢雯芳, 向燕, 代皖娟, 丁伟, 徐培平*

(广州中医药大学, 广州 510405)

[摘要] **目的:**研究预防性中药抗流感病毒及其黏膜免疫调节机制。**方法:**56只雌性SPF级BALB/C小鼠,随机分为造模组(48只)和正常组(8只),建立小鼠流感病毒H1N1/FM/1感染模型,造模成功后随机分为模型组、病毒唑组($0.1\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$),银翘散组($40\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$),玉屏风散组($60\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$),冰香散雾化组($0.6\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$),冰香散滴鼻组($0.03\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$),*ig*给药,5d后处死小鼠,测定病毒载量,同时进行肺组织病理学检查;检测对气管黏膜树突状细胞(DC)数量(OX-62),成熟度:以CD80,趋化因子激素受体7(CCR7)阳性表达面积表示及抗原识别受体Toll样受体2(TLR2)和TLR4的影响;对鼻道淋巴组织细胞 CD4^+ , CD8^+ 进行相应的检查。**结果:**与模型组比较,预防性中药对病毒载量及肺组织病理学有显著的抑制作用,流感病毒感染小鼠气管黏膜OX-62增加,冰香散(雾化)能使流感病毒感染鼠DC数降低,CD80和CCR7明显下降,而病毒唑和银翘散制剂能提升CCR7阳性表达面积,流感病毒感染鼠黏膜TLR2,TLR4表达增强,冰香散能抑制流感病毒感染鼠TLR2的表达,冰香散滴鼻给药能提高 CD4^+ , CD8^+ 的水平,均具有明显的统计学差异($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论:**三类防治流感的中药均有较好的抑制流感病毒作用,其作用可能与其调节呼吸道黏膜免疫作用有关。

[关键词] 预防性中药; 流感病毒; 树突状细胞; 黏膜免疫

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)21-0102-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015210102

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20150924.1106.028.html>

[网络出版时间] 2015-09-24 11:06

Antiviral Activity Against Influenza Virus and Immunoregulation Mechanism of Preventive Herbs LI Yun, XIE Wen-fang, XIANG Yan, DAI Wan-juan, DING Wei, XU Pei-ping* (*Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China*)

[Abstract] **Objective:** To investigate the antiviral activity against influenza virus and mucosal immunoregulation mechanism of preventive herbs. **Method:** Fifty-six female SPF BALB/C mice were randomly divided into modeled group (48) and normal group (8). Mice influenza virus (H1N1/FM/1) infection models were established. The mice after successfully modeling were randomly divided into model group, Virazole group (oral administration, $100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), Yinqiao powder group (oral administration, $40\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$), Yupingfeng powder group (oral administration, $60\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$), Bingxiang powder atomization group ($0.6\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) and nasal drops group ($0.03\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$), *ig* administration, and sacrificed after 5 days. Viral load was determined, and lung tissue pathology examination was simultaneously done. Its influence on tracheal mucosal dendritic cells (DC) count (OX-62), maturity CD80, chemokine receptor 7 (CCR7) positive expression area, Toll-like receptor 2 (TLR2) and TLR4 (pathogen recognition receptors) was detected. Corresponding tests of lymphoid tissue cells CD4^+ and CD8^+ in nasal cavity were conducted. **Result:** Compared with the model group, preventive herbs had significant inhibitory effect on viral load and pulmonary histopathology. Tracheal mucous OX-62 in mice infected with influenza virus was increased. Bingxiang powder atomization group could decrease DC count in mice infected with influenza virus, significantly decrease CD80 and CCR7. While virazole and Yinqiao powder Preparation could increase CCR7 positive expression area, increase mucous TLR2 and TLR4 expressions in mice infected with

[收稿日期] 20141013(010)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81072948,81470186);广东省自然科学基金研究团队项目(S20120030006598)

[第一作者] 栗昀,硕士,从事病毒性疾病的中医药防治研究,Tel:020-36585632,E-mail:LiYunw@126.com

[通讯作者] *徐培平,副研究员,硕士生导师,从事病毒性疾病的中医药防治研究,Tel:020-36585450,E-mail:xupeiping@gzuem.edu.cn

influenza virus. Bing xiang powder preparation was able to inhibit the expressions of TLR2 in mice infected with influenza virus. Bing xiang powder nasal drops could increase CD4⁺, CD8⁺ levels, with statistically significant differences ($P < 0.01$, $P < 0.05$). **Conclusion:** Three preventive herbs for influenza virus have good effect against influenza virus, whose mechanism may be associated with regulating mucosal immunity in respiratory tract.

[**Key words**] preventive herbs; influenza virus; dendritic cells; mucosal immunity

流感病毒(IFV)主要是通过空气传播侵入呼吸道黏膜,通过血凝素与宿主鼻、咽喉与肺部等组织细胞膜上的唾液酸受体相结合^[1]。疫苗和抗流感的化学药物是防治流感的主要手段,但它们仍存在许多问题,如高成本,与药物有关的毒性和由于病毒变异失败等^[2]。中医在防治流感方面则积累了丰富的经验,在临床抗击流感中扮演着重要的角色^[3]。笔者前期的研究表明,三类防治流感的中药(辛凉解表剂-银翘散制剂,芳香辟秽剂-冰香散制剂,扶正祛邪剂-玉屏风散制剂)具有较好的防治流感效果^[4-7]。研究也表明,中药预防流感的作用与黏膜免疫有一定的相关性。传统中医药预防流感的3种给药方式:口服、烟熏、芳香佩戴等均可作用于呼吸道或消化道黏膜,激发局部黏膜免疫产生分泌型IgA,从而起到预防和治疗的效果^[8,9]。为深入了解预防性中药抗流感病毒及其黏膜免疫调节机制,本文进行了三类防治流感的中药对流感病毒感染小鼠抑制肺病毒载量及病理组织病变及呼吸道黏膜免疫的作用。

1 材料

1.1 动物及病毒株 SPF级BALB/C小鼠56只,雌性,13~15g,由广东省医学实验动物中心提供,实验动物合格证号SCXK(粤)2012-0014。流感病毒A/FM/1/47(H1N1)鼠肺适应株,由中国医学科学院医药生物技术研究所提供,广州中医药大学热带医学研究所病毒室冷冻保存。

1.2 药物及试剂 银翘散制剂(银花,连翘,牛蒡子等)、玉屏风散制剂(防风,黄芪,白术,人参等)、冰香散(冰片、广藿香等)购自广州中医药大学附属第一医院中药房,药物制剂提取与剂量设置主要参考文献^[6,8]。利巴韦林(病毒唑)注射液(辰欣药业股份有限公司生产,批号H19993512),DAB显色试剂盒,Toll样受体2(TLR2)抗体(批号286379),TLR4抗体(批号217847)均为武汉博士德公司产品;CD80抗体(批号980787w),趋化因子激素受体7(CCR7)抗体(批号980787w),CD4抗体(批号980809),CD8抗体(批号YE0831W),均为北京博奥森生物技术有限公司产品;OX-62抗体(批号

201209,美国Santa Cruz公司)。H1N1/FM/1/47流感病毒引物设计:根据NCBI中病毒基因全序列设计一段特异性引物和GAPDH引物(H1N1上游引物5'-AATGGTGCAGGCCGATGAGAG-3',下游引物5'-TACTTGCGCAACAACGAGAG-3';GAPDH上游引物5'-CCTCGTCCCCTAGACAAAATG-3',下游引物5'-TGAGGTCAATGAAGGGGTCG-3')。

1.3 仪器 UltraPure UF型纯水系统(上海和泰仪器有限公司),402AI型医用超声雾化器(江苏鱼跃医疗设备有限公司),TS-8型转移脱色摇床(江苏其林贝尔仪器公司),MC-1180型显微镜(广州粤显光学仪器公司),Step One型PCR仪(美国ABI公司),CUT5062型石蜡旋转式切片机(德国Labsun公司)。

2 方法

2.1 分组、给药及动物处理 按本实验室建立的流感病毒感染模型方法^[6],冰香散小鼠滴鼻(0.03g·kg⁻¹),小鼠用乙醚适度麻醉后1mL注射器滴鼻给药,4~5滴/次。冰香散雾化[0.6g·kg⁻¹(生药材)],用超声雾化器让小鼠雾化吸入冰香散(0.05mL·d⁻¹),病毒唑(100mg·kg⁻¹),银翘散(40g·kg⁻¹),玉屏风散组(60g·kg⁻¹),口服给药,正常与模型组用生理盐水ig(0.3mL·d⁻¹),连续给药7d后以15LD₅₀流感病毒液感染小鼠,继续给药5d后颈椎脱臼处死剩余小鼠。处死小鼠,剖取气管黏膜组织,鼻通道淋巴组织,肺组织,进行相应的病理以及免疫学检查。

2.2 肺组织病毒载量的检测 对左肺进行常规处理,检测肺组织病毒载量。

2.3 肺组织病理学检查 将右肺肺置入4%甲醛溶液中固定备用于病理切片,HE染色,镜检及拍照。

2.4 气管黏膜TLR2,TLR4,CD80,CCR7,OX-62抗体检测 采用免疫组化法,检测气管黏膜OX-62,CD80,CCR7阳性表达面积及TLR2和TLR4的影响。应用IPP6.0图像分析软件测定各组免疫阳性产物的积分吸光度IA,免疫阳性产物与同一张切片上组织的背景的IA之差值为校正IA(CIA),作为各阳性产物的实际IA值,读片时每张片子取5个区域拍照,求其平均值为该样本的CIA^[10]。

2.5 鼻通道及相关淋巴组织 CD4⁺, CD8⁺ 检测

常规收集细胞液并对其进行处理,制成涂片,采用免疫组织化学法测定 T 细胞亚群分型。

2.6 统计学分析 采用 SPSS 18.0 进行数据统计,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行多组数据计量资料单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对流感病毒感染小鼠肺组织病毒载量的影响

用甲型 H1N1 流感病毒感染小鼠后,模型组的病毒载量明显升高,而给予药物防治的组别都不同程度的降低了病毒载量,与模型组比较,其差别有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 不同方药对流感病毒感染小鼠肺组织病毒载量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 7$)

Table 1 Effects of different Chinese medicine on lung tissues viral load in mice influenza virus infection ($\bar{x} \pm s, n = 7$)

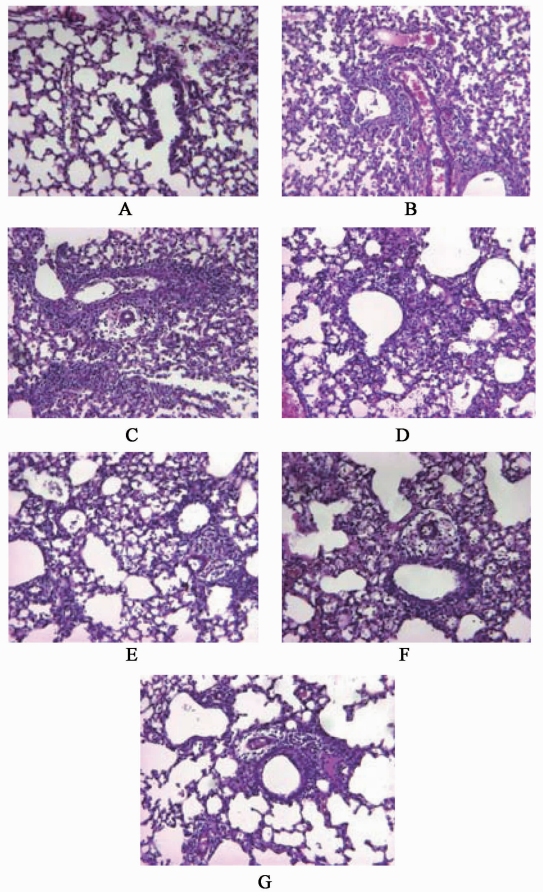
组别	剂量/g·kg ⁻¹	相对病毒载量/RQ	抑制率/%
模型	-	11 868 ± 2 320	-
病毒唑	0.1	4 580 ± 4 455 ¹⁾	59.13
银翘散	40	1 242 ± 677 ¹⁾	89.53
玉屏风散	60	799 ± 487 ¹⁾	93.26
冰香散滴鼻	0.03	1 353 ± 552 ¹⁾	53.37
冰香散雾化	0.6	5 534 ± 419 ¹⁾	88.59

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

3.2 对流感病毒感染小鼠肺组织病理学的影响

正常组的肺泡和肺支气管结构正常,未见明显病理改变;模型组出现肺支气管炎,在血管中有大量炎性细胞通过血管壁进入周围组织,形成了管周炎性细胞带;病毒唑组显示淋巴细胞在肺泡中呈弥漫性浸润,在血管和支气管周边有大量淋巴细胞为主的炎性细胞浸润;冰香散滴鼻组中出现肺实变,周围肺泡代偿性扩张;冰香散雾化组肺支气管炎,肺泡中有炎性细胞,肺细支气管上皮坏死脱落,在气管周有大量淋巴细胞为主的炎性细胞浸润,血管周围水肿结构疏松有明显的炎性细胞浸润;银翘散组肺炎症状较轻,在肺细支气管和血管旁有炎性细胞浸润,气管官腔中有些分泌物,血管周边结构疏松有些水肿,肺泡中有些炎性细胞;玉屏风散组肺细支气管炎较轻,在细支气管和血管周边有少量淋巴细胞为主的炎性细胞浸润,细支气管上皮坏死脱落和炎性细胞形成少量脓性分泌物,血管有些瘀血周围有些水肿。见图 1。

3.3 对流感病毒感染鼠气管黏膜 DC 数量的影



A. 正常组;B. 模型组;C. 病毒唑组;D. 冰香散滴鼻组;E. 冰香散雾化组;F. 银翘散组;G. 玉屏风散组

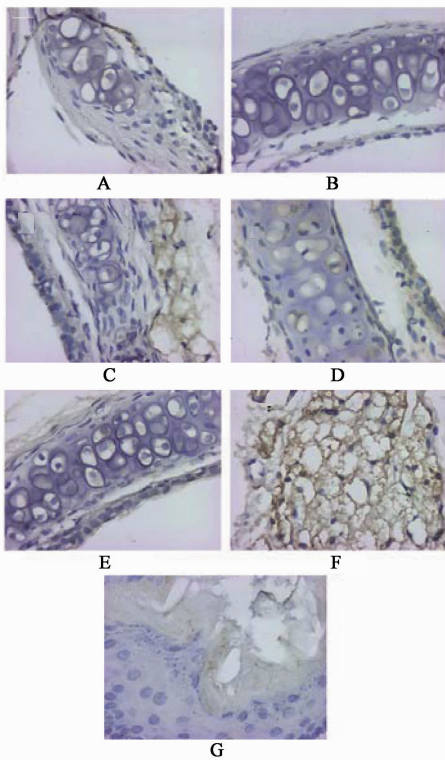
图 1 不同方药对流感病毒感染小鼠肺组织病理学的影响 (HE, ×200)

Fig.1 Effects of different Chinese medicine on lung histopathology in mice of influenza virus infection (HE, ×200)

响 模型组鼠气管黏膜组织阳性染色细胞数较多。冰香散雾化组鼠气管组织阳性染色细胞数较少,染色较模型组弱。与正常组比较,模型组 OX-62 蛋白表达明显升高 ($P < 0.05$);与模型组比较,不同方药均能降低 OX-62 蛋白表达,尤其是冰香散雾化效果最明显 ($P < 0.05$)。见表 2,图 2。

3.4 对流感病毒感染鼠气管黏膜 DC 成熟度的影响

成熟的树突状细胞的特征是伴随着常高表达 CD80(协同刺激分子)及 CCR7(趋化因子受体),故可以 CD80,CCR7 蛋白的表达量(阳性染色面积)作为 DC 成熟度的指标^[11]。与正常组比较,模型组气管黏膜 CD80 阳性面积均有所下降 ($P < 0.05$)。与模型组相比,各用药组气管黏膜 CD80 阳性面积没有明显差异。与正常组比较,模型组气管黏膜 CCR7 阳性面积有所下降 ($P < 0.05$)。与模型组比较,病毒唑和银翘散制剂组气管黏膜 CCR7 阳性面



A. 正常组; B. 模型组; C. 病毒唑组; D. 银翘散组; E. 玉屏风散组; F. 冰香散滴鼻组; G. 冰香散雾化组

图 2 不同方药对流感病毒感染小鼠气管黏膜 OX-62 蛋白表达的影响

Fig. 2 Effects of different Chinese medicine on OX-62 protein expression of tracheal mucous membrane in mice of influenza virus infection

表 2 不同方药对流感病毒感染小鼠气管黏膜 OX-62 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

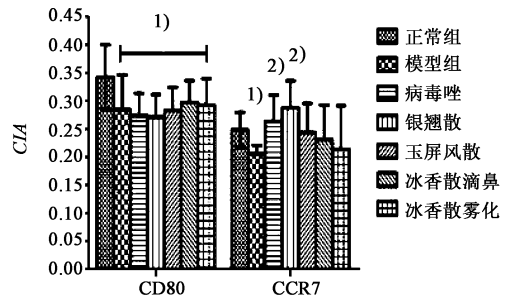
Table 2 Effects of different Chinese medicine on OX-62 protein expression of tracheal mucous membrane in mice of influenza virus infection ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	OX-62 蛋白
正常	-	0.24 ± 0.04
模型	-	0.30 ± 0.03 ²⁾
病毒唑	0.1	0.29 ± 0.07
银翘散	40	0.25 ± 0.04
玉屏风散	60	0.28 ± 0.05
冰香散滴鼻	0.03	0.27 ± 0.05
冰香散雾化	0.6	0.25 ± 0.06 ¹⁾

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

积有所提高 ($P < 0.05$)。见图 3。

3.6 对流感病毒感染鼠气管黏膜抗原识别的影响 与正常组比较,模型组气管黏膜 TLR2,TLR4 的阳性面积明显升高 ($P < 0.05, P < 0.01$)。与模型组



与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.05$

图 3 不同方药对流感病毒感染小鼠气管黏膜 CD80,CCR7 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Fig. 3 Effects of different Chinese medicine on expression of tracheal mucosa CD80 and CCR7 in mice of influenza virus infection ($\bar{x} \pm s, n=8$)

比较,冰香散滴鼻与雾化组 TLR2 的阳性面积明显降低 ($P < 0.05, P < 0.01$)。病毒唑组 TLR4 的阳性面积低于模型组 ($P < 0.01$)。见表 3。

表 3 不同方药对流感病毒感染小鼠气管黏膜 TLR2,TLR4 的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 3 Effects of different Chinese medicine on tracheal mucosa TLR2 and TLR4 in mice of influenza virus infected ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	TLR2	TLR4
正常	-	0.20 ± 0.05	0.24 ± 0.04
模型	-	0.28 ± 0.04 ⁴⁾	0.30 ± 0.03 ³⁾
病毒唑	0.1	0.25 ± 0.05	0.23 ± 0.03 ¹⁾
银翘散	40	0.26 ± 0.03	0.29 ± 0.08
玉屏风散	60	0.27 ± 0.04	0.26 ± 0.04
冰香散滴鼻	0.03	0.20 ± 0.08 ²⁾	0.26 ± 0.05
冰香散雾化	0.6	0.22 ± 0.06 ¹⁾	0.28 ± 0.06

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与正常组比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ (表 4 同)。

3.7 对流感病毒感染鼠鼻相关淋巴组织黏膜细胞免疫 CD4⁺,CD8⁺ 的影响 与正常组比较,流感病毒感染鼠鼻通道相关淋巴组织 CD4⁺,CD8⁺ 阳性面积均明显升高 ($P < 0.05, P < 0.01$)。与模型组比较,冰香散滴鼻组 CD4⁺,CD8⁺ 的阳性面积明显升高 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 4。

4 讨论

中医药在预防流感方面有较好的疗效^[12-13]。以往的研究表明,银翘散制剂,玉屏风散制剂口服给药及冰香散外用对流感病毒感染鼠有较好的预防作用,能一定程度上减轻感染鼠肺病变程度,增加感染鼠的死亡保护率,延长鼠生命率和平均生存时

表 4 不同方药对流感病毒感染小鼠鼻通道相关淋巴组织 CD4⁺, CD8⁺ 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 4 Effects of different Chinese medicine on nasal mucosa associated lymphoid tissue CD4⁺ and CD8⁺ in mice of influenza virus infected ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	CD4 ⁺	CD8 ⁺
正常	-	0.274 ± 0.042	0.301 ± 0.030
模型	-	0.359 ± 0.034 ⁴⁾	0.372 ± 0.033 ³⁾
病毒唑	0.1	0.361 ± 0.039	0.383 ± 0.027
银翘散	40	0.375 ± 0.036	0.411 ± 0.055
玉屏风散	60	0.366 ± 0.040	0.394 ± 0.041
冰香散滴鼻	0.03	0.433 ± 0.051 ²⁾	0.435 ± 0.080 ⁴¹⁾
冰香散雾化	0.6	0.401 ± 0.061	0.371 ± 0.031

间^[4-7]。本研究进一步研究上述方药对流感病毒感染鼠肺组织病理学及病毒载量的影响。病毒载量的高低主要反映组织病毒的含量^[14],也可反映组织中病毒的浓度,是病毒增殖和免疫清除机制共同作用的结果,因而在判定疾病进程和临床治疗效果上具有极大的价值^[15]。本研究结果显示,银翘散制剂和冰香散滴鼻和雾化可明显降低流感病毒感染小鼠肺组织病毒载量,对流感病毒感染小鼠肺炎有良好的治疗作用。其机制可能是因为增强或调节机体的免疫功能而抑制病毒的复制从而降低肺组织的病毒载量。

对流感病毒感染小鼠肺组织病理切片的分析,可见模型组的小鼠在感染流感病毒 A/FM/1/47 (H1N1)鼠肺适应株后出现以炎症为主的各种病理改变。病毒唑组也出现某种程度的淋巴细胞为主的炎性细胞浸润。冰香散滴鼻和雾化组也出现肺部炎症的病理改变,较之模型中相对较轻。银翘散和玉屏风散肺炎和肺细支气管炎较轻,但也有气管管腔分泌物和肺泡中有少许炎性细胞。上述结果都表明预防性中药对流感病毒小鼠肺组织病理损伤有不同程度的减轻作用。

甲型 H1N1 流感病毒感染不仅限于鼻腔,还包括气管、支气管、细支气管等^[16]。黏膜 DC 在机体遭受外来病原入侵时可迅速向损伤局部迁移,促进许多促炎介质的分泌^[17]。DC 表面的 TLR 受体是识别入侵病原体的重要受体。目前,已发现的人类 TLR 家族成员有 11 种^[18],其中,TLR2,TLR4 均与识别病毒感染有关,TLR 的上调可使更多的抗原信号传递给 DC 等抗原递呈细胞,加剧炎症反应的产生^[12,19]。本研究可见病毒正常组气管黏膜 TLR2,TLR4 表达明显增高,表明 TLR2 与 TLR4 在流感病

毒感染中发挥着重要的作用。病毒唑能明显降低病毒感染鼠 TLR4 的表达,而冰香散(滴鼻与雾化)能明显降低病毒感染鼠 TLR2 的表达。药物口服、滴鼻和气雾给药可作用于呼吸道黏膜,被摄取、递呈,激活 T 细胞,而病毒唑与冰香散抑制病毒的炎性反应发挥的作用机制有些差异。

DC 是体内最强的专职性抗原提呈细胞 (APC),在免疫应答的首要环节-抗原提呈中扮演着十分重要的角色^[20],在无病原体入侵时,未成熟期 DC 在体内运行维持着机体的外周免疫耐受;而当有病原侵入时,DC 可在炎症细胞因子和外来抗原等信号的刺激下迅速活化与成熟^[21-22]。本研究表明,流感病毒感染小鼠气管黏膜 DC 数增加,冰香散(雾化)则能使病毒感染鼠气管黏膜 DC 数有所降低。冰香散含有各种芳香性挥发性成分,其可以直接作用呼吸道黏膜,对 DC 数量和功能产生影响。本研究发现流感病毒感染鼠气管黏膜中 DC 成熟度 (CD80 和 CCR7 阳性表达面积)有明显下降,病毒唑与银翘散能增加病毒感染鼠气管黏膜的 CCR7 的阳性面积,对 DC 成熟度有一定的提升作用,这可能是预防性中药在抗流感病毒免疫中发挥作用的可能途径之一。

上呼吸道包括鼻通道黏膜组织是抵抗流感病毒感染及接触的第一防线^[23]。鼻通道淋巴组织的激活对于防御流感病毒侵入呼吸道有着重要的意义^[24]。笔者的研究表明,冰香散滴鼻能提升鼻通道淋巴组织 CD4⁺,CD8⁺ 的数量,能有效激活鼻相关淋巴组织的细胞免疫能力。

总之,本研究表明,三类防治流感的中药均有较好的抑制流感病毒作用,其作用可能与其调节呼吸道黏膜免疫作用有关。具体的作用机制有待进一步的研究。

[参考文献]

[1] Goncharova E P, Bylychev L E, Rak S V, et al. Comparison of *in vitro* and *in vivo* methods of evaluation of the efficacy of influenza virus hemagglutinin inhibitors [J]. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol, 2006 (5): 39-46.

[2] Ge H, Wang Y F, Xu J, et al. Anti-influenza agents from traditional Chinese medicine [J]. Nat Prod Rep, 2010,27(12):1758-1780.

[3] Liu L, Yue X Q, Wang L N, et al. Preventive effects of a sachet of Chinese herbs on influenza and its immune regulation [J]. J Chin Integ Med, 2010, 8 (10):

- 949-954.
- [4] 丁伟,赵昉,许秀妮,等.冰香散挥发油对甲 I 型流感病毒体外作用研究 [J]. 中药材,2012,35 (8): 1298-1300.
- [5] 向燕,徐培平,符林春,等.冰香散挥发油对流感病毒感染鼠的预防作用及 T 淋巴细胞亚群的影响 [J]. 广州中医药大学学报,2013,30(2):214-217.
- [6] 徐培平,丁伟,赵昉,等.中药对鼠流感病毒感染的预防效果研究 [J]. 中国热带医学,2012,12 (11): 1299-1303.
- [7] 徐培平,赵昉,刘妮,等.中药体外防治甲型 H1N1 流感病毒实验研究 [J]. 实用预防医学,2012,19(8):1121-1124.
- [8] 徐培平,丁伟,赵昉,等.中药预防流感作用与黏膜免疫相关性研究 [J]. 中国免疫学杂志,2012,28(11):992-998.
- [9] 谢雯芳,丁伟,代皖娟,等.冰香散不同给药途径对甲 1 型流感病毒 (H1N1) 感染小鼠脾淋巴细胞增殖及细胞因子分泌的影响 [J]. 中药新药与临床药理,2013,24(6):578-581.
- [10] 杨东新.黎氏哮喘 I 号方对哮喘小鼠嗜酸细胞凋亡的影响 [D]. 广州:广州中医药大学,2008:38.
- [11] 陶月红,杨毅,王卫平.维生素 A 缺乏对气管黏膜免疫的影响 [J]. 营养学报,2007,29(2):134-137.
- [12] 卫生部办公厅,国家中医药管理局.甲型 H1N1 流感中医药预防方案 [J]. 抗感染药学,2009,15(2):10.
- [13] 姬承东,张瑞菊,刘久东,等.中医药对甲型 H1N1 的预防研究概况 [J]. 中国中药杂志,2010,35 (14): 1900-1903.
- [14] Peiris J S, Chu C M, Cheng V C, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study [J]. Lancet,2003,361(9371):1767-1772.
- [15] 钟菊迎,崔晓兰,时宇静,等.金柴抗病毒胶囊对甲型 H1N1 流感病毒 FM1 株感染免疫低下小鼠肺炎的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(13):109-112.
- [16] Kawashima H, Go S, Kashiwagi Y, et al. Cytokine profiles of suction pulmonary secretions from children infected with pandemic influenza A (H1N1) 2009 [J]. Critical Care,2010,14(2):411-419.
- [17] Cheung C Y, Poon L L, Lau A S, et al. Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses: a mechanism for the unusual severity of human disease? [J]. Lancet,2002,360(9348):1831-1837.
- [18] 王平忠,白雪帆,黄长形,等. Toll 受体介导的抗病毒天然免疫 [J]. 细胞与分子免疫学杂志,2008,24(5):539-544.
- [19] WK Eddie I P, Guillaume C, Ju H C, et al. Receptors and signaling in the innate immune system [J]. Curr Opin Organ Transplant, 2005, 10:326-333.
- [20] De Heer H J, Hammad H, Kool M, et al. Dendritic cell subsets and immune regulation in the lung [J]. Semin Immunol, 2005,17(4):295-303.
- [21] 汤灵玲.树突细胞在病毒感染中的双重作用 [J]. 国外医学:流行病学传染病学分册,2001,28(6):265-267.
- [22] 陶月红.树突状细胞在黏膜免疫中的作用及其机制探讨 [J]. 国外医学:免疫学分册,2005,28(5):259-263.
- [23] Heystek H C, Moulon C, Woltrun A M, et al. Human immature dendritic cells efficiently bind and take up secretory IgA without the induction of maturation [J]. J Immunol,2002,168(1):102-109.
- [24] Lambkin R, Oxford J S, Bossuyt S, et al. Strong local and systemic protective immunity induced in the ferret model by an intranasal virosome-formulated influenza subunit vaccine [J]. Vaccine, 2004,22:4390-4396.

[责任编辑 周冰冰]