

小儿清瘟解热颗粒体内外抗病毒作用及其机制分析

赵荣华¹, 郭姗姗¹, 高英杰¹, 孙静¹, 金亚宏¹, 朱晓新¹, 崔晓兰^{1*}, 张建民^{2*}

(1. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700; 2. 首都儿科研究所基地, 北京 100020)

[摘要] **目的:**观察小儿清瘟解热颗粒对甲型 H1N1 流感病毒感染小鼠的影响。观察小儿清瘟解热颗粒体外抗病毒作用。**方法:**ICR 小鼠随机分为 7 组,分别为正常组、模型组、利巴韦林组(82.5 mg·kg⁻¹),小儿感冒宁合剂组,小儿清瘟解热颗粒高、中、低剂量组(12.8,6.4,3.2 g·kg⁻¹),每组 10~12 只,体内抗病毒方面,以甲型 H1N1 流感病毒滴鼻感染 ICR 小鼠造成肺炎模型,造模同时开始给予小儿清瘟解热颗粒 12.8,6.4,3.2 g·kg⁻¹ ig,以利巴韦林为阳性药,观察肺部炎症,计算肺指数,死亡率和生命延长率,酶联免疫法检测血清中细胞因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α),一氧化氮(NO), γ 干扰素(IFN- γ)的含量;体外抗病毒方面,采用 CEP 法观察病毒致细胞病变情况。**结果:**与模型组比较,小儿清瘟解热颗粒治疗性给药后能明显降低流感病毒 FM1 株感染后小鼠的肺指数,降低死亡率,延长平均存活天数;小儿清瘟解热颗粒中、低剂量组可明显升高感染小鼠血清中 IFN- γ ,NO 含量($P < 0.05, P < 0.01$)。体外抗病毒方面,小儿清瘟解热颗粒可明显抑制甲型 H1N1 流感病毒(FM1 株, PR8 株, brisbane/59/2007 株),甲型 H3N2 型流感病毒(brisbane/10/2009 株),乙型流感病毒(江西修水/32/2009 株),副流感病毒 1 型(PIV-1),柯萨奇病毒 B 族 2 型(CoxB4)致细胞的病变作用。**结论:**小儿清瘟解热颗粒对甲型流感病毒感染小鼠造成的病毒性肺炎具有明显的治疗作用,对体外多种病毒也有一定程度的抑制作用。

[关键词] 小儿清瘟解热颗粒; 流感病毒; 病毒性肺炎

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)22-0128-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015220128

Antiviral Mechanism *in vivo* and *in Vitro* with Xiaoer Qingwen Jiere Granules ZHAO Rong-hua¹, GUO Shan-shan¹, GAO Ying-jie¹, SUN Jing¹, JIN Ya-hong¹, ZHU Xiao-xin¹, CUI Xiao-lan^{1*}, ZHANG Jian-min^{2*} (1. Institute of Chinese MeteriaMedica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 2. Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Xiaoer Qingwen Jiere granules on the mice models infected by influenza A (H1N1). To observe the *in vitro* antiviral effect of Xiaoer Qingwen Jiere granules. **Method:** ICR mice were randomly divided into 7 groups, including normal group, model group, Ribavirin group (82.5 mg·kg⁻¹), Xiaoer Ganmaoning mixture group, Xiaoer Qingwen Jiere granules high, middle, low dose groups (12.8, 6.4, 3.2 g·kg⁻¹), $n = 10-12$ in each group. In respect of *in vivo* antiviral aspect, ICR mice infected by influenza A (H1N1) were used as pneumonia models. Xiaoer Qingwen Jiere granules (12.8, 6.4, 3.2 g·kg⁻¹) were given since the time of modeling, with Ribavirin as the positive drug to observe the lung inflammation, calculate lung index, death rate, and life prolongation rate. Serum cytokines tumor necrosis factor α (TNF- α), nitric oxide (NO), and γ interferon (IFN- γ) were detected by ELISA. In respect of *in vitro* antiviral aspect, CEP method was used to observe the pathological changes of virus. **Result:** Compared with the model group, Xiaoer Qingwen Jiere granules could significantly decrease the lung index and death rate of ICR mice and prolong their life span. Xiaoer Qingwen Jiere granules middle and low dose groups could significantly increase serum INF- γ , and NO levels in infected mice ($P < 0.05, P < 0.01$). In respect of *in vitro* antiviral aspect, Xiaoer Qingwen Jiere granules can significantly suppress pathological changes by H1N1 influenza A virus (FM1 strain,

[收稿日期] 20150821(005)

[基金项目] 北京市科学技术委员会“十病十药”研发项目(Z111102059011003)

[第一作者] 赵荣华,博士,从事中药药理研究,E-mail:187175115@qq.com

[通讯作者] * 崔晓兰,博士生导师,研究员,从事中药药理研究,E-mail:cuixl2812@sina.com;

* 张建民,主任药师,从事药品,制剂的研发,Tel:13910733577

PR8 strain, Brisbane/59/2007), H3N2 influenza A virus (Brisbane/10/2009 strain), influenza B virus (jiangxi xiushui/32/2009 strain), parainfluenza virus 1 (PIV-1), and coxsackie virus B type 4 (CoxB4). **Conclusion:** Xiaer Qingwen Jiére granules has obvious therapeutic effect for the viral pneumonia caused by influenza A virus in mice, and also has certain inhibition effect on multiple viruses *in vitro*.

[**Key words**] Xiaer Qingwen Jiére granules; influenza virus; viral pneumonia

2009 年初墨西哥和美国先后大规模爆发由新型猪源性甲型 H1N1 流感病毒引起的急性呼吸道传染病,通常经空气、飞沫和体液接触传播,具有急性发病,传染性强的特点,严重危害人类生命健康的,目前防治流感的西药耐药性日益严重^[1],而适于治疗小儿流行性高热、咳嗽的有效中药复方制剂也相对缺乏。

流感在中医理论中归属于“瘟病”的范畴,病性多属温热,故多以清热散瘟为主要治法。小儿清瘟解热颗粒由金银花、连翘、蓼大青叶、荆芥、绵马贯众、炒牛蒡子、射干、玄参、大黄等中药组成,具有清瘟解热,止咳利咽的功效,可用于小儿外感风瘟引起的感冒发热、鼻塞、流涕、咳嗽、咽痛等症状。

目前研究发现金银花水提取物、银翘散复方等体内外抗病毒均有一定疗效^[2-3],本方在临床经验方的基础上演化而来,故本次实验通过体内外抗病毒实验方法研究小儿清瘟解热颗粒对甲型 H1N1 流感病毒感染小鼠肺炎模型的影响及作用机制,以肺指数、生存天数、死亡保护率等指标评价其对感染小鼠模型的保护作用,以免疫炎性相关因子指标评价其对感染小鼠免疫功能的影响。

1 材料

1.1 动物、病毒株及细胞株 ICR 小鼠(SPF/VAF 级),体重(14 ± 1) g,雌雄各半,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,动物合格证 SCXK(京)2012-0001。甲型 H1N1 流感病毒(FM1 株,PR8 株,brisbane/59/2007 株),甲型 H3N2 型流感病毒(brisbane/10/2009 株),乙型流感病毒(江西修水/32/2009 株)、副流感病毒 1 型(PIV-1)、柯萨奇病毒 B 族 2 型(CoxB4)均购自中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所流感室。人喉癌传代细胞 Hep-2 株,购自中国预防医学科学院病毒研究所;A549 人小细胞肺癌传代细胞,由中药研究所药代室赠送,本研究室传代液氮保存。

1.2 药物及试剂 小儿清瘟解热颗粒提取物(清膏),由北京首儿药厂提供,批号 20140704,含 1.71 g·g⁻¹清膏;性状:黑褐色清膏,储存条件:密闭,0 ~ 4 °C 冰箱保存。利巴韦林颗粒(四川百利药业有限

责任公司,批号 131119),小儿感冒宁合剂(江西盛翔制药有限公司,批号 140203),乙醚(北京化工厂生产,批号 20120131),小鼠 γ 干扰素(IFN- γ)酶联反应试剂盒(批号 201408),小鼠肿瘤坏死因子 α (TNF- α)酶联反应试剂盒(批号 201408),小鼠一氧化氮(NO)酶联反应试剂盒(批号 201410),均由上海泛柯实业有限公司生产。

1.3 仪器 Thermo-37 型 CO₂ 培养箱(日本 Olympus 公司),CKX41 型倒置显微镜(日本 Olympus 公司),MSC1.8/1.2A2 型生物安全柜(德国 Thermo 公司),YP1002 型小鼠动物体重天平(上海越平科学仪器有限公司),AL204 型电子天平(瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司),5810R 型离心机(德国 Eppendorf 公司)。

2 方法

2.1 给药剂量设置 小儿清瘟解热颗粒:按小儿标准体重换算(2 岁以上小儿体重计算标准:年龄 × 2 + 8)人拟设临床用量为 1.2 g·kg⁻¹·d⁻¹,折合成清膏为 0.71 g·kg⁻¹·d⁻¹。小鼠用量分别为 12.8,6.4,3.2 g·kg⁻¹·d⁻¹(分别相当于人临床用量的 2 倍、等倍及 1/2 倍);利巴韦林颗粒临床用量为 450 mg/60 kg·d⁻¹,小鼠等效剂量为 82.5 mg·kg⁻¹;小儿感冒宁合剂临床用量为 15 mL/20 kg·d⁻¹,即 0.75 mL·kg⁻¹·d⁻¹,换成小鼠等效剂量为 8.25 mL·kg⁻¹。实验时各药物按等容不等浓度 20 mL·kg⁻¹ 给药。

2.2 病毒株处理 甲型 H1N1 流感病毒(FM1 株,PR8 株,brisbane/59/2007 株),甲型 H3N2 型流感病毒(brisbane/10/2009 株),乙型流感病毒(江西修水/32/2009 株),副流感病毒 1 型(PIV-1),柯萨奇病毒 B 族 2 型(CoxB4),本室常规鸡胚传代,半数组织培养感染剂量(TCID₅₀)分别为 1 × 10^{-4.5},1 × 10⁻⁴,1 × 10^{-3.5},1 × 10^{-4.5},1 × 10⁻⁴,1 × 10⁻⁵,1 × 10⁻⁶,-80 °C 冰箱保存。

2.3 药物对病毒致培养细胞病变的抑制作用 取已长成单层的 A549 细胞培养板,倒掉培养液,用细胞维持液冲洗细胞面 3 遍后,接种相应倍数稀释度的病毒液,每种毒株 100 μ L/孔。置 37 °C 5% CO₂ 培养箱中吸附 1 h 后弃去病毒液,再加入倍比稀释

的药物 100 μL/孔,每个稀释度药液做 4 个复孔同时设细胞对照和病毒对照组。置 37 °C 5% CO₂ 培养箱中培养,每日倒置显微镜下观察细胞病变情况,当病毒对照组细胞病变为卅时记录试验结果。细胞病变按 6 级标准判断: -, 细胞生长正常,无病变出现; ±, 细胞病变少于整个单层的 10%; +, 细胞病变约占整个单层细胞的 25% 以下; ++, 细胞病变约占整个单层细胞的 50% 以下; +++, 细胞病变约占整个单层细胞的 75% 以下; 卅, 细胞病变约占整个单层细胞的 75% 以上。按 Reed-Muench 计算 50% 抑制浓度 (IC₅₀) 和治疗指数 (TI), TI = TC₅₀/IC₅₀。

2.4 对流感病毒 H1N1 感染致小鼠肺炎模型及相关炎症因子的影响 小鼠按体重等级随机分为 7 组,分别为正常组、模型组、利巴韦林组、小儿感冒宁合剂组、小儿清瘟解热颗粒高、中、低剂量组,每组 10~12 只。除正常组外,将小鼠用乙醚轻度麻醉,以 15 个 LD₅₀ FM1 株流感病毒液滴鼻感染,每只 35 μL。感染当天开始给药,按 20 mL·kg⁻¹ ig,每天 1 次,连续 4 d,正常组和模型组蒸馏水 ig。第 5 天给药 1 h 后称重,眼眶取血,分离血清,离心取上清,采用酶联免疫试剂盒检测各组小鼠血清中 TNF-α, NO, IFN-γ 含量;解剖小鼠,称肺重,计算肺指数及肺指数抑制率。

2.5 对流感病毒 H1N1 感染致小鼠死亡的保护作用 小鼠按体重等级随机分为 6 组,分别为模型组、利巴韦林组、小儿感冒宁合剂组、小儿清瘟解热颗粒高、中、低剂量组,每组 20~22 只。各组小鼠乙醚麻醉,滴鼻感染流感病毒液 (FM1 株)。感染当天给药,按 20 mL·kg⁻¹ ig,每天 1 次,连续 5 d,模型组蒸馏水 ig。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。

2.6 对培养细胞的毒性试验 试验前将药物清膏用维持液配制成 50 g·L⁻¹ 的原药液,试验时用维持液做 1:2~1:256 倍比稀释后,加到已长成单层的 Hep-2 及 A549 细胞培养板中,100 μL/孔,每个稀释度药液做 4 个复孔,同时设正常细胞对照。将培养板置 37 °C,5% CO₂ 培养箱中培养,每日倒置显微镜下观察细胞病变情况,确定细胞不出现明显病变的最低稀释倍数,按 Reed-Muench 法计算 50% 细胞毒性浓度 (TC₅₀) 和最大无毒浓度 (TC₀)。

2.7 对病毒致培养细胞病变的抑制作用 取已长成单层的 Hep-2/A549 细胞培养板,倒掉培养液,用细胞维持液冲洗细胞面 3 遍后,接种相应倍数稀释度的病毒液,每种毒株 100 μL/孔。置 37 °C 5%

CO₂ 培养箱中吸附 1 h 后弃去病毒液,再加入倍比稀释的药物 100 μL/孔,同时设细胞对照和病毒对照组。置 37 °C 5% CO₂ 培养箱中培养,每日倒置显微镜下观察细胞病变情况,当病毒对照组细胞病变为卅时记录试验结果。采用 CEP 法观察病毒致细胞病变情况^[4],按 Reed-Muench 计算 50% 抑制浓度 (IC₅₀) 和治疗指数 (TI), TI = TC₅₀/IC₅₀。

2.8 计算及统计方法 本实验计算肺指数、肺指数抑制率、生命延长率公式如下。

$$\text{肺指数} = \text{肺湿重 (g)} / \text{体重 (g)}$$

$$\text{肺指数抑制率} = (\text{病毒组肺重} - \text{试验组肺重}) / (\text{病毒组肺重} - \text{正常组肺重}) \times 100\%$$

$$\text{生命延长率} = (\text{试验组存活天数} - \text{病毒组存活天数}) / (\text{病毒组存活天数} \times 100\%)$$

2.9 统计学分析 采用 SPSS 11.5 统计软件,计量资料均由 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较 *t* 检验和 χ^2 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 对流感病毒 H1N1 感染小鼠肺炎模型的影响

采用流感病毒 FM1 株感染正常小鼠后,小鼠肺指数均明显增高,小鼠肺炎模型组与正常组比较有显著性差异 (*P* < 0.01); 小儿清瘟解热颗粒高、中、低剂量组连续给药 5 d 后,流感病毒 FM1 株感染小鼠肺炎模型的肺指数均有降低,其中中剂量组与模型组比较有显著性差异 (*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 小儿清瘟解热颗粒对流感病毒 H1N1 致小鼠肺炎的影响 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Effects of Xiaoer Qingwen Jiere granules on H1N1 flu virus pneumonia in mice ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	<i>n</i>	肺指数	抑制率 /%
正常	-	10	0.66 ± 0.06	-
模型	-	10	1.06 ± 0.13 ²⁾	-
利巴韦林	0.082 5	12	0.85 ± 0.15 ⁴⁾	51.92
小儿感冒宁合剂 ⁵⁾	8.25	10	1.01 ± 0.16	10.53
小儿清瘟解热颗粒	12.8	10	0.96 ± 0.09	25.28
	6.4	10	0.94 ± 0.06 ³⁾	28.54
	3.2	10	0.96 ± 0.09	23.52

注:与正常组比较¹⁾ *P* < 0.05, ²⁾ *P* < 0.01; 与模型组比较³⁾ *P* < 0.05, ⁴⁾ *P* < 0.01; ⁵⁾ 小儿感冒宁合剂给药单位为“mL·kg⁻¹”(表 2~3 同)。

3.2 对流感病毒 H1N1 感染致小鼠死亡的保护作用 小鼠感染病毒 2 周内模型组死亡率为 89.47%,感染当天给予小儿清瘟解热颗粒,连续 5 d,小儿清瘟解热颗粒高、中、低剂量组动物的死亡

率均低于模型组,死亡率分别为 57.14%,47.62%,54.55%,死亡保护率分别为 36.13%,46.78%,39.04%,其中中、低剂量组与模型组比较有显著差异($P < 0.05$);且 3 个剂量组动物的存活天数明显延长,与模型组比较有显著差异($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 2。

表 2 小儿清瘟解热颗粒对流感病毒 H1N1 感染致小鼠死亡的保护作用($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Protective effect of Xiaoe Qingwen Jiere granules on H1N1 influenza virus infection in mice died ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	n	死亡数/只	死亡率/%	保护率/%	平均存活时间/d	生命延长率/%
模型	-	19	17	89.47	-	10.11 ± 1.88	-
利巴韦林	0.082 5	22	9	40.91 ⁴⁾	54.28	12.45 ± 2.13 ⁴⁾	18.82
小儿感冒宁合剂 ⁵⁾	8.25	22	16	72.73	18.72	11.27 ± 2.07	10.31
小儿清瘟解热颗粒	12.8	21	12	57.14	36.13	11.71 ± 2.28 ³⁾	13.70
	6.4	21	10	47.62 ³⁾	46.78	12.43 ± 2.01 ⁴⁾	18.66
	3.2	22	12	54.55 ³⁾	39.04	11.82 ± 2.24 ³⁾	14.45

表 3 小儿清瘟解热颗粒对流感病毒 H1N1 感染致小鼠肺炎模型血清炎症因子的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effects of Xiaoe Qingwen Jiere granules on serum levels of inflammatory cytokines of H1N1 flu virus pneumonia in mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	IFN-γ/ng·L ⁻¹	NO/ng·L ⁻¹	TNF-α/ng·L ⁻¹
正常	-	329.09 ± 148.13	35.28 ± 7.84	667.76 ± 46.51
模型	-	384.09 ± 76.21	39.25 ± 6.87	712.93 ± 91.73
利巴韦林	0.082 5	366.36 ± 150.92	40.82 ± 6.10	693.79 ± 70.07
小儿感冒宁合剂 ⁵⁾	8.25	460.00 ± 161.75	52.02 ± 6.53 ⁴⁾	698.97 ± 66.23
小儿清瘟解热颗粒	12.8	369.09 ± 65.42	47.23 ± 10.20	736.55 ± 66.48
	6.4	473.80 ± 96.09 ^{1,3)}	58.74 ± 12.49 ^{2,4)}	704.83 ± 60.77
	3.2	500.43 ± 142.09 ^{1,3)}	64.15 ± 28.14 ^{2,4)}	738.97 ± 41.79

3.4 对培养细胞的毒性作用 小儿清瘟解热颗粒(清膏)对 Hep-2 细胞的 TC₅₀ 为 1.25 g·L⁻¹,最大无毒浓度 TC₀ 为 0.78 g·L⁻¹;对 A549 细胞的 TC₅₀ 为 4.45 g·L⁻¹,最大无毒浓度 TC₀ 为 1.56 g·L⁻¹。

3.5 对病毒致培养细胞病变的抑制作用 小儿清瘟解热颗粒对甲型 H1N1 流感病毒(FM1 株,PR8 株,brisbane/59/2007 株),甲型 H3N2 型流感病毒(brisbane/10/2009 株),乙型流感病毒(江西修水/32/2009 株),副流感病毒 1 型(PIV-1),柯萨奇病毒 B 族 2 型(CoxB4)病毒致细胞病变有明显的抑制作用。见表 4,5。

4 讨论

本研究采用甲型 H1N1 流感病毒 FM1 株病毒感染小鼠造成病毒性肺炎动物模型后,模型组小鼠的肺指数、死亡率均为最高,与正常组相比有显著差异,该结果表明甲型 H1N1 流感病毒感染小鼠肺炎

3.3 对流感病毒 H1N1 感染致小鼠肺炎模型血清中炎症因子的影响 流感病毒 H1N1(FM1 株)感染小鼠后给予小儿清瘟解热颗粒治疗 5 d,中、小剂量组可增加感染小鼠血清中 IFN-γ,NO 含量,与模型组及正常组比较有显著性差异($P < 0.01, P < 0.05$);对感染后小鼠血清中 TNF-α 含量无影响。见表 3。

模型成功。小儿清瘟解热颗粒能明显降低流感病毒 FM1 株病毒感染小鼠的肺指数、降低死亡率、延长平均存活天数,表明小儿清瘟解热颗粒有减轻小鼠肺炎和提高生存率的作用。

体外抗病毒方面,小儿清瘟解热颗粒对甲型 H1N1 流感病毒(FM1 株,PR8 株,brisbane/59/2007 株),甲型 H3N2 型流感病毒(brisbane/10/2009 株),乙型流感病毒(江西修水/32/2009 株),副流感病毒 1 型(PIV-1),柯萨奇病毒 B 族 2 型(CoxB4)病毒致细胞病变有明显的抑制作用,表明小儿清瘟解热颗粒具有较好的体外抗病毒效用。

机制研究方面,机体感染流感病毒后激发体内出现免疫应答反应^[5],导致大量细胞炎症因子释放入血,引起机体免疫功能紊乱^[6-8]。实验发现,流感病毒 FM1 感染小鼠后给予小儿清瘟解热颗粒治疗后,中、小剂量组可增加感染小鼠血清中 IFN-γ,NO

表 4 小儿清瘟解热颗粒的体外抗流感病毒作用

Table 4 Influenza virus of Xiaoe Qingwen Jiere granules *in vitro*

组别	药物质量浓度 /g·L ⁻¹	病毒株						
		FM1 株	PR8 株	Brisbane /59/2007 株	Brisbane /10/2009 株	江西修水 /32/2009 株	PIV-1	CoxB4
小儿清瘟解热颗粒	50	1122	1122	± ± ±	- - ± ±	± ± ±	1122	+ ± ± ±
	25	± ± ±	± ± ±	± ± ± ±	± ± ±	± ± ±	- - ± ±	1122
	12.5	- - ± ±	± ± ±	- - ± ±	卅	± ± ± ±	± ± ±	2222
	6.25	± ± ± ±	± ± ±	± ± -	1122	- - ± ±	卅	3222
	3.125	± ± ± ±	± ± ±	± ± ±	2222	± + ± ±	2222	3323
	1.562 5	± ± ±	1122	1122	2233	± ± ±	3333	3333
	0.781 25	± ± ±	1222	1222	3344	1112	4444	4434
细胞对照	-	- - - -	- - - -	- - - -	- - - -	- - - -	- - - -	- - - -
病毒对照	-	4444	4444	4444	4444	4444	4444	4444

注：“-”，“+”，“±”为细胞病变 1 级，“±±”为细胞病变 2 级，“卅”为细胞病变 3 级，“卅卅”为细胞病变 4 级。

表 5 小儿清瘟解热颗粒对体外抗流感病毒 IC₅₀, TI 的影响

Table 5 Effects of Xiaoe Qingwen Jiere granules on IC₅₀, TI of influenza virus *in vitro*

病毒株	IC ₅₀ /g·L ⁻¹	TI
FM1 株	0.015	297
PR8 株	0.035	127
Brisbane/59/2007 株	0.02	222.5
Brisbane/10/2009 株	0.14	31.8
江西修水/32/2009 株	0.02	222.5
PIV-1	0.335	3.73
CoxB4	0.55	2.27

含量,与模型组及正常组比较有显著性差异,说明小儿清瘟解热颗粒可通过调节小鼠机体的免疫功能而发挥抗甲型 H1N1 流感病毒的作用,相关的免疫机制通路还有待进一步研究。

[参考文献]

[1] Beigel J, Bray M. Current and future antiviral therapy of severe seasonal and avian influenza [J]. Antiviral Res, 2008, 78(1):91-102.

[2] 王变利,高燕,赵秀香.金银花水提物体外抗病毒实验研究[J].辽宁中医杂志,2015,42(8):1495-1497.

[3] 张照研,张会敏,周喆,等.银翘散对流感病毒感染小鼠的保护作用[J].世界中西医结合杂志,2015,10(6):771-773.

[4] 阎祖炜,朱欣,李闻文.MTT法、CPE观察法用于药物细胞毒性实验的比较与分析[J].实用预防医学,2007,14(5):1552-1554.

[5] Wilkins C, Dishongh R, Moore S C, et al. RNA interference is an antiviral defence mechanism in *Caenorhabditis elegans*[J]. Nature, 2005, 436(7053):1044-1047.

[6] 郭姗姗,高英杰,马雪萍,等.一叶抗流感胶囊抑制甲型 H1N1 流感病毒感染的体内外研究[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(18):123-127.

[7] 郭姗姗,刘颖,高英杰,等.小儿肺热咳喘口服液对甲型 H1N1 流感病毒感染小鼠的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(2):152-155.

[8] 郭姗姗,刘颖,高英杰,等.小儿肺热咳喘口服液防治甲型 H1N1 流感病毒感染免疫低下小鼠的研究[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(17):172-176.

[责任编辑 周冰冰]