

轮状病毒与 TLRs 的关系及其中医药研究进展

周晓凤¹, 曹志群¹, 王晓妍^{1*}, 孙蓉²

(1. 山东中医药大学, 济南 250355; 2. 山东大学, 济南 250012)

[摘要] 轮状病毒(Rotavirus, RV)感染人体,主要定植于人类小肠上皮细胞,造成小肠上皮细胞损伤,诱发腹泻、发热等症状,是引发婴幼儿腹泻的最常见原因之一。Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)作为一类在宿主免疫系统中具有重要作用的模式识别受体,在病毒感染人体后宿主免疫过程中扮演着极其重要的角色。不同的病毒感染人体后,各类病原体通过 TLRs 启动宿主免疫应答反应,诱导各类细胞因子的释放,激发人体出现发热、咳嗽、腹泻等一系列炎症反应,进一步可能导致更严重的不良后果。研究发现,针对不同病原体研发的各种有效治疗药物抗炎、抗病毒的作用机制可能与干预 TLRs 信号通路的转导,调节机体免疫反应密切相关。大量研究表明,轮状病毒感染可通过影响 Toll 样受体 3(Toll-like receptor 3, TLR3), Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4) 信号转导通路上相关蛋白、基因的表达,刺激炎性细胞因子释放,诱导炎症反应,而导致发病。部分研究也从 TLRs 着手研究药物治疗轮状病毒性腹泻的作用机制,但是中医药与轮状病毒性腹泻的相关临床及实验研究较少涉及 TLRs 信号通路。因此,该文将从病毒感染与 TLRs 信号通路, RV 感染与 TLRs 信号通路,轮状病毒性腹泻的相关中医药研究三方面阐述 TLRs 信号通路与不同病毒感染,尤其是与轮状病毒感染的关系,并对中医药治疗轮状病毒性腹泻相关实验研究进行综述,以期指导基于 TLR3, TLR4 信号通路的中医药治疗轮状病毒性腹泻的相关临床及实验研究。

[关键词] 轮状病毒; 轮状病毒性腹泻; Toll 样受体; 实验研究; 中医药

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R287; R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)17-0202-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20191529

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20190417.1351.027.html>

[网络出版时间] 2019-04-18 14:36

Relationship Between Rotavirus and TLRs and Research Progress of Traditional Chinese Medicine

ZHOU Xiao-feng¹, CAO Zhi-qun¹, WANG Xiao-yan^{1*}, SUN Rong²

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355, China;

2. Shandong University, Ji'nan 250012, China)

[Abstract] Rotavirus (RV) infection of human body is mainly colonized in human intestinal epithelial cells, which results in small intestinal epithelial cell damage, and then induces diarrhea, fever and other symptoms. It is one of the most common causes of infantile diarrhea. Toll-like receptors (TLRs), as a kind of pattern recognition receptors, play an important role in the host immune system after virus infection. After different viruses infect human body, various pathogens trigger the host immune response through TLRs, induce the release of various cytokines, and stimulate a series of inflammatory reactions, such as fever, cough and diarrhea, which may further lead to more serious adverse consequences. According to the findings, the anti-inflammatory and anti-viral mechanisms of various effective drugs developed for different pathogens may be closely related to the intervention of TLRs signaling pathway and the regulation of immune response. A large number of studies have shown that rotavirus

[收稿日期] 20190118(015)

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(81704038);山东省博士后基金项目(201602030);泰山学者工程专项(Ns201511107)

[第一作者] 周晓凤,在读博士,从事消化系统疾病的临床及实验研究, E-mail:1223603251@qq.com

[通信作者] *王晓妍,博士后,讲师,从事中药药理与毒理研究, E-mail:qingdai1982@126.com

infection can induce inflammation by affecting the expressions of related proteins and genes in Toll-like receptor 3 (TLR3) and Toll-like receptor 4 (TLR4) signal transduction pathways, stimulating the release of inflammatory cytokines and inducing inflammatory response. Some studies on the mechanism of drug treatment for rotavirus diarrhea also started with TLRs, but only a few clinical and experimental studies on traditional Chinese medicine (TCM) and rotavirus diarrhea involve TLRs signaling pathway. Therefore, this article will focus on the relationship between TLRs signaling pathway and different viral infections, especially with rotavirus infection, in three aspects: viral infection and TLRs signaling pathway, RV infection and TLRs signaling pathway, and the research of traditional Chinese medicine in the treatment of rotavirus diarrhea, in order to guide the clinical and experimental studies on the treatment of rotavirus diarrhea with TCM based on TLR3 and TLR4 signaling pathways.

[**Key words**] rotavirus; rotavirus diarrhea; Toll-like receptors; experimental study; traditional Chinese medicine

轮状病毒(RV)属于呼肠孤病毒属,有 A ~ G 7 种类型,其中以 A 种最常见。RV 具有严格的细胞嗜性,在消化系统主要感染小肠上皮细胞,造成细胞损伤,引起腹泻。轮状病毒性腹泻在世界范围内发病率极高,且容易并发脱水、酸中毒、电解质紊乱等,严重者危及生命。据统计,在美国每年因急性胃肠炎死亡的儿童则多达 300 人^[1];而在发展中国家每年因轮状病毒性腹泻住院与死亡人数之比高达 4.5:1^[2]。RV 是婴幼儿腹泻的主要病原体,<5 岁的婴幼儿是 RV 的主要感染者。据统计,在全世界每年大概有 35 万 ~ 60 万儿童因轮状病毒性腹泻死亡^[3]。同时,婴幼儿轮状病毒性腹泻的暴发有季节性^[4-5],以秋、冬季为著。对于轮状病毒性腹泻的预防与治疗,除接种轮状病毒疫苗外,西医多采用抗病毒药物联合微生态制剂及营养支持、保护黏膜等治疗,有关于其作用机制在理论上已较成熟。中医药治疗轮状病毒性腹泻疗效显著,但其具体作用机制仍不明确,限制了临床推广应用。

Toll 样受体 (TLRs) 是一类在宿主免疫系统中具有重要作用的模式识别受体,是先天免疫和适应性免疫的前哨^[6-7]。迄今为止,在人体内共鉴别出 13 种 TLRs,分别命名为 TLR1 ~ TLR13,有研究表明^[8],他们分别定位于细胞表面及胞内囊泡结构,并发挥不同作用。作为与机体免疫反应关系密切的模式识别受体,除在各种免疫细胞上高表达之外,在上皮细胞中也发现了 TLRs 的表达,是与轮状病毒感染密切相关的一类受体^[9]。有关于小儿轮状病毒感染后机体免疫应答机制的研究表明,在患儿体内发现了至少 5 种 TLRs 的高表达,他们通过激发各种细胞因子的产生,启动并参与轮状病毒性腹泻患儿免疫反应及病理生理过程^[10]。

因此,多数医家从蛋白组学和基因组学出发

探索中医药治疗轮状病毒性腹泻的具体作用机制,本文通过对相关文献的研究从病毒感染与 TLRs 信号通路,TLRs 信号通路与 RV 感染、轮状病毒性腹泻的相关中医药研究 3 个方面探讨近些年与轮状病毒性腹泻相关的中医药临床及实验研究,以期指导下一步临床及实验研究。

1 病毒感染与 TLRs 信号通路

病毒个体微小,结构简单,感染人体后定植于宿主细胞以复制、增殖。而 TLRs 在病毒感染人体后宿主免疫系统中扮演着极其重要的角色。乙型肝炎病毒 (HBV) 与丙肝病毒 (HCV) 定植于肝细胞,是引起肝炎、肝硬化、肝癌的主要原因。Sghaier 等^[11]研究发现不同 TLR3/TLR4 基因表型的患者感染 HBV, HCV 的概率不同,感染后的病情进展不同,对血清学化验指标也有一定的影响,从而认为 TLR3/TLR4 可作为监测病毒相关性肝硬化、肝癌的标记物。柯萨奇病毒 B3 (CVB3) 与人体内中性粒细胞相互作用,通过 TLR8 识别 CVB3,激活核转录因子- κ B (NF- κ B),诱导白细胞介素-6 (IL-6),白细胞介素-1 β (IL-1 β),肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素-8 (IL-8) 等炎性因子的分泌,阻断 TLR8 信号通路或可减少炎性因子的释放,减轻炎症反应^[12]。人类免疫缺陷病毒 (HIV),属于逆转录病毒的一种,是一类严重影响人类生活、工作的病毒,目前尚没有有效治疗手段预防 HIV 感染。有证据表明 TLRs 单核苷酸多态性 (SNPs) 与各种病毒感染有关,包括 HIV。Vidyant 等^[13]在此研究背景下,展开对 TLR4 两种基因分型与感染 HIV 相关性的研究,发现 TLR4 (Asp299Gly) 基因多态性与 HIV 感染相关,而 TLR4 (Thr399Ile) 则与其感染无关,因此认为 TLR4 (Asp299Gly) 基因多态性是 HIV-1 病的一个重要的危险因素。SARS 冠状病毒 (SARS-CoV) 是可引起

急性呼吸道传染病的一类病毒,人体感染 SARS-CoV 后,机体的免疫应答及抗病毒反应与 TLRs 密切相关,Totura 等^[14]研究发现通过 β -干扰素 TIR 结构域衔接蛋白 (TRIF) 驱动和髓样分化因子 88 (MyD88) 驱动的 TLRs 信号转导途径可激活 SARS-CoV 感染的宿主细胞内的抗病毒防御应答,而去除 TLRs 信号传导的任何一个分支都可能导致致命的 SARS-CoV 疾病,因此可认为 TLRs 信号转导途径的激动剂或拮抗剂可用于 SARS-CoV 疫苗及抗病毒药物的研制。

由此可见,诸如 HBV, HCV, CV, HIV 及 SARS-CoV 等各种病毒感染人体后机体免疫应答均有 TLRs 的参与,因此干预 TLRs 诸信号的转导或可成为研究病毒疫苗及抗病毒策略的一条途径。如张扬等^[15]干预 TLR4/IL-6 信号通路治疗乙型肝炎患者,冉雪梦等^[16]干预 NF- κ B 蛋白表达抗人乳头瘤病毒,Barlow 等^[17]以 TLR 激动剂减少鼻病毒感染患儿 I 型干扰素的产生均是在此基础上展开的研究。

2 TLRs 信号通路与 RV 感染

RV 是一个人畜均可感染的病毒,定植于人或动物的小肠上皮细胞,通过某些信号通路诱导机体免疫应答。而小肠上皮细胞是表达并编码 TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR6, TLR8, TLR9, TLR10, IL-1 α , IL-6, IL-7, IL-8, IL-1 β , TNF- α 和 GM-CSF mRNA 的重要场所^[18],可以推断 RV 感染对 TLRs 的表达产生一定的影响。轮状病毒会诱导树突状细胞的活化,这些细胞的活化会上调 CD40, CD86, MHC II, TLR3 和 TLR4 水平,产生 IL-6, IL-10, TNF- α 和干扰素- β (IFN- β)等^[19-21]。因此,研究 TLRs 与轮状病毒感染、传播及机体免疫应答的关系,将为治疗轮状病毒性腹泻提供新思路、新靶点。

TLR3 识别轮状病毒 dsRNA 并转换信号激活 NF- κ B 和 IFN- β 启动子^[22]。RV 感染可导致 TLR3 的表达增加^[23],有研究发现牛肠上皮细胞中的 RV 感染通过激活 IRF3 和 TRAF3,诱导 IFN- β 释放以及上调炎性细胞因子来触发 TLR3/RIG-I 介导的免疫应答,据此基于 TLR3 信号通路建立牛肠上皮细胞抗轮状病毒感染的体外免疫评价体系^[24]。Pott 等^[25]在 RV 感染的乳鼠肠上皮细胞中发现 TLR3 的高表达,随着乳鼠的生长,TLR3 的表达呈现阶段增高状态,同时在小肠上皮细胞也发现了这一特点,这表明 RV 感染后可诱导 TLR3 高表达,且这种高表达呈年龄依赖性,这提示 TLR3 在肠上皮细胞中的高表达与 RV 感染直接相关,TLR3 信号通路上的相

关节点或许可作为药物治疗轮状病毒性腹泻的作用靶点。JIANG 等^[26]以 RV 感染的雌性 BALB/c 小鼠为研究模型,治疗以益生菌等微生态制剂,通过检测 CD 分子,IL-6, IFN- γ 及 TLR3, NF- κ B 等分子蛋白指标探讨 TLR3/NF- κ B 信号通路在轮状病毒性肠炎发病及治疗过程中的作用机制,研究显示益生菌等微生态制剂在治疗轮状病毒性腹泻时作用于 TLR3/NF- κ B 信号通路不仅与机体保护性因子起协同作用,还可下调有 RV 诱导产生的相关细胞因子的表达,保护小肠上皮细胞,修复小肠损伤。Tada 等^[27]也作了相应研究证实了益生菌通过 TLR3 信号通路发挥抗病毒、抗小肠损伤的作用。Sander 等^[28]研究发现前列腺素 E₂ (PGE₂) 在 RV 感染中一方面直接诱导自身免疫,另一方面通过 Toll 样受体发送信号发挥免疫调节作用,从而抑制病毒结合、刺激病毒基因表达。

MyD88 是 TLRs 信号通路中关键的信号转导蛋白,除 TLR3 外,其余 TLRs 信号通路都包括 MyD88 依赖途径。TLRs 信号通路中 MyD88 依赖途径经过层层转导,激活核转录因子 NF- κ B,诱导 RV 感染后机体免疫应答的启动,其中包括促炎因子的释放和防御蛋白的表达^[29]。有研究敲除 RV 感染小鼠小肠上皮细胞的 MyD88,发现 MyD88 缺失的 RV 感染小鼠免疫应答水平较低,有助于 RV 的感染及传播,证实由于 MyD88 介导的 TLRs 信号通路限制了 RV 的感染和传播^[30]。由于 MyD88 是除 TLR3 外所有 TLRs 的共同接头蛋白,根据本研究可推断除 TLR3 外的其他 TLRs 信号通路也参与 RV 感染后机体免疫反应。如 WEN 等^[31]研究发现人轮状病毒分别在血液和脾脏中诱导了 TLR2, TLR3, TLR9 的过表达; XU 等^[32]以聚合酶链式反应 (PCR) 检测轮状病毒性腹泻患儿外周血内 TLR2, TLR3, TLR4, TLR7, TLR8 的 mRNA 表达水平,发现发病 3 d 内 5 种 TLR 的 mRNA 表达均升高,随着病程的延长,在发病后 7 ~ 14 d 内,只有 TLR2, TLR3, TLR8 mRNA 表达呈现持续增高状态,但是在病情较严重的患儿外周血内发现 TLR4 mRNA 表达水平要高于其余 4 种。XU 等^[33]发现轮状病毒上调了人小肠上皮细胞中 TLR2, TLR3, TLR7 和 TLR8 mRNA 表达水平,并表现为时间依赖性,即随着病毒种植时间的延长, mRNA 表达水平呈梯度增强。Vlasova 等^[34]以益生菌制剂治疗 RV 感染的无菌猪,发现治疗组与对照组比较,TLR2, TLR3, TLR4 和 TLR9 均有不同程度的下调,因此认为益生菌通过下调 TLR2, TLR3,

TLR4 和 TLR9 的表达,参与调控机体免疫反应,发挥抗炎的作用,同时 TLR3 是受人轮状病毒(HRV) dsRNA 影响而上调,因此可推断益生菌通过下调 TLR3 的表达发挥抗病毒的作用。Kadooka 等^[35]发现乳酸杆菌喂养的母鼠可提高母乳内免疫球蛋白 A(IgA)的含量,通过富含 IgA 的母乳喂养 RV 感染的幼鼠,可通过干预 TLR2 减少 RV 感染、减轻腹泻发生。WU 等^[36]在体外研究中发现敲除 TLR7 后,人胆管癌细胞增殖减少,但是对 RV 感染更敏感,证明 TLR7 在 RV 感染中有重要作用。ZHANG 等^[37]指出细菌鞭毛蛋白治疗可预防小鼠 RV 感染,并治愈慢性 RV 感染小鼠,而 TLR5 是鞭毛蛋白受体,不难推断 TLR5 在 RV 感染中可发挥重要作用。因此,除 TLR3 之外的 TLRs 信号通路也可作为轮状病毒性腹泻的研究重点,同时也可能成为治疗轮状病毒性腹泻的新靶点。

3 轮状病毒性腹泻的相关中医药研究

轮状病毒性腹泻在中医属“泄泻”“温病”等范畴^[38],为寻求一种价格低廉、疗效显著、不良反应小的治疗措施,近年来不乏关于该病的中医药研究,分别涉及临床研究、实验研究等各个方面。

中医治疗疾病以辨证论治为基本原则,王伟^[39]在辨证论治的基础上,以五加减正气散治疗寒湿型轮状病毒性肠炎患儿,并在细胞实验层面上对其体外抗病毒的机制进行研究,发现五加减正气散可通过抑制病毒微生物的合成发挥抗病毒的作用,同时认为五加减正气散通过干预 TLR3 信号通路相关蛋白、基因的表达抑制炎症因子的释放,达到治疗轮状病毒性肠炎的目的。王晓妍等^[40-41]在参苓白术散、葛根芩连汤含药血清体外抗轮状病毒的研究中发现两个经典名方均可通过直接灭活轮状病毒以及抑制轮状病毒生物合成而发挥其抗病毒作用。儿泻停颗粒是纯中药制剂^[42],组分包含茜草、乌梅、甘草,据药理学研究证实此 3 味药可发挥抗病毒、吸附毒素、清除氧自由基、调节胃肠蠕动等作用,通过与蒙脱石散对比的临床研究发现儿泻停颗粒治疗轮状病毒性腹泻疗效更好,但具体作用机制是否与其抗病毒、吸附毒素等相关并未深入研究。HE 等^[43-45]对七味白术散治疗轮状病毒性腹泻分别展开了体外实验、动物实验及临床研究,临床研究证实七味白术散治疗轮状病毒性腹泻具有显著疗效;动物实验发现其可减轻轮状病毒感染 NIH 小鼠新生幼仔的肠黏膜损伤。为研究其作用机制,对 MA104 细胞进行 HRV Wa 株种植感染,以七味白术散药液配置的细胞培

养液继续培养已感染细胞 24 h,检测病毒繁殖, RNA 合成情况等,发现七味白术散可减少 HRV 空斑数目,降低病毒繁殖量,抑制病毒 RNA 的合成,对 HRV 感染的 MA104 细胞具有保护作用,并可延长染毒细胞的生存周期、促进细胞的新生。WU 等^[46]也在动物实验水平研究七味白术散治疗 HRV 感染小鼠的作用机制,认为提示七味白术散提取物可能是通过调节小肠黏膜上皮细胞 T 细胞亚群的密度及其细胞因子的表达而发挥抗病毒作用。周若夏等^[47]通过研究白术内酯 I, II, III 体内外抗轮状病毒的作用,发现白术内酯 III 是抗病毒的主要药效成分,从而侧面证明七味白术散可发挥较强的抗轮状病毒作用。

除对成方的研究外, Kim 等^[48]还分析了 34 种中草药对 RV 感染的抑制作用,发现枳实是具有潜在抗病毒活性的。有研究甘草内具有调节免疫作用的药理活性成分 18-甘草次酸(GRA)对小鼠感染轮状病毒诱导的机体免疫反应的影响,认为小鼠口服 GRA 后,免疫细胞向小肠上皮集中发挥免疫保护作用,不仅验证了轮状病毒定植于肠上皮细胞,而且明确免疫细胞集中于肠上皮细胞是 GRA 干预 TLRs 信号转导的结果^[49]。Alfajaro 等^[50]研究发现甘草提取物(GUE)可通过下调 IL-8, IL-10, IFN- β , IFN- γ 和 TNF- α 等炎症指标及 p38, JNK 和 NF- κ B 等信号转导因子的表达治疗轮状病毒性腹泻。除此之外, WU 等^[51]以轮泻停敷脐辅助治疗轮状病毒性腹泻患儿,发现轮泻停敷脐辅助治疗组比常规治疗组更快改变患儿大便性状,改善临床症状,达到止泻的效果,并且可以更加显著地调节炎症因子水平,提高病毒转阴率,缓解 RV 对肠道的损害。轮状病毒性腹泻相关实验机制见表 1。

4 不足与展望

中医药辨证治疗轮状病毒性腹泻的临床疗效已被证实,研究发现中医药不仅可以抗病毒、抑制病毒吸附,还可调节细胞因子及信号通路转导因子的表达,达到抗炎、助黏膜修复的目的。

TLRs 在各种病毒感染后的机体免疫应答中扮演着重要的角色,其中 TLR3, TLR4 与轮状病毒性腹泻密切相关,认为轮状病毒感染后造成 TLR3, TLR4 信号通路及相关信号转导因子的过表达,从而诱导 IL-1, TNF- α 等炎症因子的释放,造成肠道黏膜损伤。

中医药辨证治疗轮状病毒性腹泻在临床研究上已较充实,在实验方面也证实了中医药通过抑制病

表 1 轮状病毒性腹泻相关实验机制

Table 1 Experimental mechanism of rotavirus diarrhea

作用机制	方药	作用途径
抗病毒、抗炎	五加减正气散 ^[39]	抑制病毒微生物的合成;干预 TLR3 信号通路相关蛋白、基因的表达抑制炎症因子的释放
抗病毒	参苓白术散 ^[40] 、 葛根芩连汤 ^[41]	直接灭活轮状病毒以及抑制轮状病毒生物合成
抗病毒、抗炎、止泻	儿泻停颗粒 ^[42]	抗病毒、吸附毒素、清除氧自由基、调节胃肠蠕动
抗病毒、止泻、修复肠黏膜	七味白术散 ^[43-46]	降低病毒繁殖量,抑制病毒 RNA 的合成;延长染毒细胞的生存周期、促进细胞的新生 调节小肠黏膜上皮细胞 T 细胞亚群的密度及其细胞因子的表达
抗病毒	白术内酯Ⅲ ^[47]	抗病毒微生物合成、抗病毒吸附
免疫保护	18-甘草次酸 ^[49]	干预 TLR 信号转导诱导免疫细胞向小肠上皮集中
抗炎	甘草提取物 ^[50]	下调信号转导因子的表达、降低炎症因子的释放
止泻、抗炎	轮泻停 ^[51]	调节炎症因子水平,提高病毒转阴率,缓解 RV 对肠道的损害

毒微生物的合成,减少炎症因子的释放,修复肠黏膜而达到抗病毒、改善临床症状、治疗疾病的目的。但是中医药发挥作用的具体作用机制尚不明确,是否是通过干预 TLR3,TLR4 信号通路上的重要信号转导蛋白、基因的表达抑制病毒微生物的合成、调节炎症因子的释放、修复肠黏膜仍需进一步证实。对此,将进一步展开研究,希望有理、有据地证实中医药辨证治疗轮状病毒性腹泻的临床疗效。

[参考文献]

[1] Hartman S, Brown E, Loomis E. Gastroenteritis in Children [J]. Am Fam Physician, 2019, 99 (3) : 159-165.

[2] JIANG V, JIANG B, Tate J, et al. Performance of rotavirus vaccines in developed and developing countries [J]. Hum Vaccin, 2010, 6(7) : 532-542.

[3] 李跃. 儿童轮状病毒腹泻的分子流行病学研究 [D]. 上海: 复旦大学, 2013.

[4] 李锦, 汪萍, 何祥英, 等. 新生儿轮状病毒感染流行病学特征分析 [J]. 中国病原生物学杂志, 2017, 12(9) : 883-886.

[5] Mursalova N, Shugayev N, Suleymanova J, et al. Rotavirus gastroenteritis surveillance in Azerbaijan, 2011-2016 [J]. Vaccine, 2018, 36 (51) : 7790-7793.

[6] CHEN CY, KAO C L. The cancer prevention, anti-inflammatory and anti-oxidation of bioactive phytochemicals targeting the TLR4 signaling pathway [J]. Int J Mol Sci, 2018, 12(19) : 9.

[7] Bahrami A, Parsamanesh N, Atkin S L, et al. Effect of statins on toll-like receptors: a new insight to pleiotropic

effects [J]. Pharmacol Res, 2018, 9(135) : 230-238.

[8] 江现强, 曾家耀. Toll 样受体与肿瘤相关性及其在靶向治疗中的作用研究进展 [J]. 广西医学, 2018, 40 (19) : 2328-2331.

[9] MA X, LI D D, LI X P. Research progress in receptors involved in rotavirus infection [J]. Chin J Virol, 2014, 30(3) : 303-309.

[10] 徐锦. 小儿轮状病毒感染免疫应答的研究 [D]. 上海: 复旦大学, 2006.

[11] Sghaier I, Zidi S, Mouelhi L, et al. TLR3 and TLR4 SNP variants in the liver disease resulting from hepatitis B virus and hepatitis C virus infection [J]. Br J Biomed Sci, 2019, 76(1) : 35-41.

[12] Rivadeneyra L, Charó N, Kviatcovsky D, et al. Role of neutrophils in CVB3 infection and viral myocarditis [J]. J Mol Cell Cardiol, 2018, 11(125) : 149-161.

[13] Vidyant S, Chatterjee A. A single nucleotide polymorphism in TLR4 is linked with the risk of HIV-1 infection [J]. Br J Biomed Sci, 2018, 12(20) : 1-5.

[14] Totura A L, Whitmore A, Agnihothram S, et al. Toll-like receptor 3 signaling via TRIF contributes to a protective innate immune response to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection [J]. M Bio, 2015, 6(3) : e00638-e00615.

[15] 张扬, 扈晓宇, 杨芳. 温肾方对高 ALT 水平慢性乙型肝炎肾虚证患者 TLR4/IL-6 信号通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(11) : 150-155.

[16] 冉雪梦, 王世欣, 张立岩, 等. 清热解毒方体外抗人乳头瘤病毒感染及作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(24) : 171-176.

[17] Barlow-Anacker A, Bochkov Y, Gern J, et al. Neonatal

- immune response to rhinovirus A16 has diminished dendritic cell function and increased B cell activation [J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0180664.
- [18] LIU F, LI G, WEN K, et al. Porcine small intestinal epithelial cell line (IPEC-J2) of rotavirus infection as a new model for the study of innate immune responses to rotaviruses and probiotics[J]. *Viral Immunol*, 2010, 23(2): 135-149.
- [19] Rosales-Martinez D, Gutierrez-Xicotencatl L, Badillo-Godinez O, et al. Rotavirus activates dendritic cells derived from umbilical cord blood monocytes[J]. *Microb Pathog*, 2016, (99): 162-172.
- [20] Hakim M S, CHEN S, DING S, et al. Basal interferon signaling and therapeutic use of interferons in controlling rotavirus infection in human intestinal cells and organoids[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 8341.
- [21] YE L, JIANG Y, YANG G, et al. Murine bone marrow-derived DCs activated by porcine rotavirus stimulate the Th1 subtype response *in vitro*[J]. *Microb Pathog*, 2017, 110(9): 325-334.
- [22] Matsumoto M, Funami K, Tanabe M, et al. Subcellular localization of Toll-like receptor 3 in human dendritic cells[J]. *J Immunol*, 2003, 171(6): 3154-3162.
- [23] ZHAO Y, YU B, MAO X, et al. Effect of 25-hydroxyvitamin D3 on rotavirus replication and gene expressions of RIG-I signalling molecule in porcine rotavirus-infected IPEC-J2 cells [J]. *Arch Anim Nutr*, 2015, 69(3): 227-235.
- [24] Kobayashi H, Kanmani P, Ishizuka T, et al. Development of an *in vitro* immunobiotic evaluation system against rotavirus infection in bovine intestinal epitheliocytes[J]. *Benef Microbes*, 2017, 8(2): 309-321.
- [25] Pott J, Stockinger S, Torow N, et al. Age-dependent TLR3 expression of the intestinal epithelium contributes to rotavirus susceptibility [J]. *PLoS Pathog*, 2012, 8(5): e1002670.
- [26] JIANG Y, YE L, CUI Y, et al. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG on the maturation and differentiation of dendritic cells in rotavirus-infected mice [J]. *Benef Microbes*, 2017, 8(4): 645-656.
- [27] Tada A, Zelaya H, Clua P, et al. Immunobiotic *Lactobacillus* strains reduce small intestinal injury induced by intraepithelial lymphocytes after Toll-like receptor 3 activation [J]. *Inflamm Res*, 2016, 65(10): 771-783.
- [28] Sander W J, O'Neill H G. Prostaglandin E₂ as a modulator of viral infections[J]. *Front Physiol*, 2017, 8(14): 89.
- [29] 章烈,李园,周总光. 髓样分化因子 88 的研究进展:把握 TLR 信号通路中的瓶颈[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2013, 20(6): 685-690.
- [30] Uchiyama R, Chassaing B, ZHANG B. MyD88-mediated TLR signaling protects against acute rotavirus infection while inflammasome cytokines direct Ab response [J]. *Innate Immun*, 2015, 21(4): 416-428.
- [31] WEN K, Azevedo M S, Gonzalez A, et al. Toll-like receptor and innate cytokine responses induced by lactobacilli colonization and human rotavirus infection in gnotobiotic pigs [J]. *Vet Immunol Immunopathol*, 2009, 127(3/4): 304-315.
- [32] XU J, YANG Y, SUN J E, et al. Expression of Toll-like receptors in mononuclear cells from children with acute rotavirus diarrhea [J]. *Chin J Exp Clin Virol*, 2007, 21(1): 38-40.
- [33] XU J, YANG Y, WANG C, et al. Rotavirus and coxsackievirus infection activated different profiles of toll-like receptors and chemokines in intestinal epithelial cells [J]. *Inflamm Res*, 2009, 58(9): 585-592.
- [34] Vlasova A N, Chattha K S, Kandasamy S, et al. Lactobacilli and bifidobacteria promote immune homeostasis by modulating innate immune responses to human rotavirus in neonatal gnotobiotic pigs [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e76962.
- [35] Kadooka Y, Tominari K, Sakai F. Prevention of rotavirus-induced diarrhea by preferential secretion of IgA in breast milk via maternal administration of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012, 55(1): 66-71.
- [36] WU Y, LIU T, YUAN Y. Gene expression profile of TLR7 signaling pathway in the liver of rhesus rotavirus-induced murine biliary atresia [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(1): 291-296.
- [37] ZHANG B, Chassaing B, SHI Z, et al. Viral infection Prevention and cure of rotavirus infection via TLR5/NLRC4-mediated production of IL-22 and IL-18 [J]. *Science*, 2014, 346(6211): 861-865.
- [38] 王伟, 王晓妍, 曹志群, 等. 五加减正气散治疗寒湿型轮状病毒性肠炎的临床观察 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(1): 383-385.
- [39] 王伟. 五加减正气散治疗寒湿型轮状病毒性肠炎的临床疗效及其体外抗病毒的实验研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2017.
- [40] 王晓妍, 王伟, 孙蓉, 等. 参苓白术散含药血清体外抗轮状病毒的实验研究 [J]. *山东中医杂志*, 2018, 37(1): 58-62.
- [41] 王晓妍, 王伟, 孙蓉, 等. 葛根芩连汤含药血清体外抗

- 轮状病毒的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(7):1607-1609.
- [42] CHEN J. A multicenter randomized parallel-controlled study on the efficacy and safety of er Xie Ting granules in children with acute diarrhea [J]. Chin J Pediatr, 2013, 51(9):670-675.
- [43] HE S T, HE F Z. Clinical and experimental study on treatment of rotaviral enteritis with Qiwei Baizhu powder [J]. Chin J Integr Trad West Med, 1996, 16(3):132-135.
- [44] HE S T, HE F Z. Effects of Qiwei Baizhu San in inhibiting replication of human rotavirus *in vitro* [J]. Chin J Integr Trad West Med, 1995, 15(11):669-671.
- [45] HE S T, HE F Z, WU C R, et al. Treatment of rotaviral gastroenteritis with Qiwei Baizhu powder [J]. World J Gastroenterol, 2001, 7(5):735-740.
- [46] WU C R, JIANG X, HE S T, et al. Effects of QWBZP on T-cell subsets and their cytokines in intestinal mucosa of HRV infection suckling mice [J]. J Ethnopharmacol, 2010, 131(1):130-134.
- [47] 周若夏, 宋丽军, 施晓莹, 等. 白术内酯 I、II、III 体外抗轮状病毒作用研究 [J]. 中草药, 2019, 1(1):104-110.
- [48] Kim D H, SONG M J, Bae E A. Inhibitory effect of herbal medicines on rotavirus infectivity [J]. Biol Pharm Bull, 2000, 23(3):356-358.
- [49] Hendricks J M, Lowe D C. Differential induction of isolated lymphoid follicles in the gut by 18 β -glycyrrhetic acid [J]. PLoS One, 2014, 9(7):e100878.
- [50] Alfajaro M M, Kim H J, Park J G, et al. Anti-rotaviral effects of Glycyrrhiza uralensis extract in piglets with rotavirus diarrhea [J]. Virol J, 2012, 18(9):310.
- [51] WU Y, CHEN W Q. Clinical observation on treatment of infantile rotavirus enteritis by umbilical application of lunxieting paste [J]. Chin J Integr Trad West Med, 2011, 30(12):1275-1278.

[责任编辑 张丰丰]