

蜜炼川贝枇杷膏对甲型 H1N1 流感病毒性肺炎小鼠的影响及相关机制研究

卢其福¹, 王素丽¹, 叶毅², 王惠娴², 随晶晶¹, 徐培平²(1. 广州白云山潘高寿药业股份有限公司, 广东 广州 511490; 2. 广州中医药大学, 广东 广州 510405)

摘要: **目的** 研究蜜炼川贝枇杷膏对甲型 H1N1 流感病毒性肺炎小鼠的影响及其机制。**方法** 将 BABL/c 小鼠随机分为正常对照组、病毒对照组、利巴韦林组(0.10 g·kg⁻¹)和蜜炼川贝枇杷膏高、中、低剂量组(6.60、3.30、1.65 g·kg⁻¹), 灌胃 7 d 后经滴鼻感染复制甲型 H1N1 流感病毒性肺炎小鼠模型。继续给药 5 d, 感染后第 5 天测定肺指数和肺病毒载量, 计算小鼠死亡保护率、平均生存时间和延长生命率, 观察肺组织病理并评分, 酶联免疫吸附试验测定呼吸道和肠道黏膜中分泌性免疫球蛋白 A(Secretory immunoglobulin A, sIgA)和血清中免疫球蛋白 G(Immunoglobulin G, IgG)的含量。**结果** 蜜炼川贝枇杷膏预防给药能明显降低肺炎小鼠的肺指数和肺病毒载量($P < 0.05$, $P < 0.01$); 高、中剂量组能明显减轻肺部炎症程度($P < 0.01$); 一定程度上改善肺炎小鼠的死亡保护率和延长生命率($P > 0.05$); 高、低剂量组能提高肺泡灌洗液、鼻咽冲洗液、肠道冲洗液中 sIgA 和血清中 IgG 的含量($P < 0.01$)。**结论** 蜜炼川贝枇杷膏对甲型 H1N1 流感病毒性肺炎小鼠有预防保护作用, 其机制可能与抑制病毒复制和激发黏膜免疫有关。

关键词: 蜜炼川贝枇杷膏; 甲型 H1N1 流感病毒; 肺炎; 黏膜免疫; 预防保护; 小鼠

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2021)03-0352-05

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.03.008

Effects and Mechanisms of Milian Chuanbei Pipa Gao on Viral Pneumonia Mice Induced by Influenza A Virus

LU Qifu¹, WANG Suli¹, YE Yi², WANG Huixian², SUI Jingjing¹, XU Peiping²(1. Guangzhou BaiYunShan PanGaoShou Pharmaceutical Company Limited, Guangzhou 511490 Guangdong, China; 2. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China)

Abstract: **Objective** To observe the effects and mechanisms of Milian Chuanbei Pipa Gao (PPG) on viral pneumonia mice induced by influenza A virus (IAV mice). **Methods** BABL/c mice were randomly divided into a normal control group (NC), a IAV control group (IAV-C), a ribavirin group (0.10 mg·kg⁻¹) and 3 PPG groups (6.60, 3.30, 1.65 g·kg⁻¹). Mice were anesthetized and intranasally challenged with A/FM/1/47 (FM1, H1N1) after 7 days of intragastric administration. On the 5th day post-infection, 10 mice per group were killed to collect related sample, the lung index, and viral load were measured, and death prevention rate, mean survival time and life prolongation rate were observed. The pathological changes of lung tissue were examined by HE. The levels of secretory immunoglobulin A (sIgA) and immunoglobulin G (IgG) were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** Compared with IAV-C, PPG can significantly reduce the lung index and virus load ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The high-dose and medium-dose PPG groups could significantly alleviate the pathological changes of lung ($P < 0.01$), and partly prolong the average survival time and cut down the mortality rate of mice ($P > 0.05$). The high-dose and low-dose PPG groups could increase the level of sIgA and IgG in bronchoalveolar lavage fluid, nasopharynx lavage fluid and intestinal lavage fluid ($P < 0.01$). **Conclusion** PPG may be able to provide protection against IVA infection in mice and the mechanism is related to the inhibition of virus replication and activation of mucosal immunity.

收稿日期: 2020-04-22

作者简介: 卢其福, 男, 高级工程师, 本科, 研究方向: 肺部疾病的防治研究。Email: luqifu301@163.com。通信作者: 徐培平, 男, 副研究员, 研究方向: 病毒性疾病的中医药防治。Email: xupeiping@zucm.edu.cn。

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81470186)。

Keywords: Milian Chuanbei Pipa Gao; influenza A virus; pneumonia; mucosal immunity; prevention and protection; mice

甲型流感是临床常见多发疾病,其引起的流感病毒性肺炎往往进展急骤,后果严重,并与临床流感死亡有较大相关性^[1]。当前对甲型流感的处理措施主要是在确诊后予以抗病毒药物治疗,除接种疫苗外尚无有效的预防措施。然而,疫苗仅能提供 50%^[2]~80%^[3]的免疫效果,且需要每年重新接种,存在高成本、与药物无关的毒性和由于病毒变异而导致免疫失败等弊端^[4]。因此,开展抗流感病毒性肺炎的药物研究,对临床防治流感仍尤为重要。

蜜炼川贝枇杷膏是以川贝母、枇杷叶、桔梗、陈皮、水半夏、北沙参、五味子、款冬花、杏仁水、薄荷脑等为主要原料制成的中药制剂,具有清热润肺,止咳平喘,理气化痰的功效。经前期鸡胚模型和 MDCK 细胞模型验证,显示蜜炼川贝枇杷膏具有体外抗甲型 H1N1 流感病毒的活性^[5]。在此基础上,本实验拟观察蜜炼川贝枇杷膏在体内对甲型 H1N1 流感病毒性肺炎小鼠的抗病毒保护作用,以期为制剂的临床推广应用及二次开发提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 动物及病毒株 BABL/c 小鼠,雌雄各半,SPF 级,4 周龄,体质量 13~15 g,广东省医学实验动物中心提供,动物许可证号:SCXK(粤)2019-0035,动物质量合格证号:44007200052444。

流感病毒 A/FM/1/47(H1N1)鼠肺适应株,由中国药品生物制品检定所提供。经小鼠增强毒力后,于鸡胚尿囊腔传代 2 次,测定其对小鼠的半数致死量(LD₅₀)为 4.1,并确定模型复制用量为 15 LD₅₀。

1.2 药物及试剂 蜜炼川贝枇杷膏(以下简称枇杷膏),广州白云山潘高寿药业股份有限公司,批号:20180504;根据说明书成人用量为每次 22 g(折合约 0.366 7 g·kg⁻¹),换算小鼠试验用量约为 6.60、3.30、1.65 g·kg⁻¹(分别相当于临床用量的 2、1、1/2 倍),临用前用蒸馏水稀释至所需的给药浓度。利巴韦林注射液,广州白云山天心制药股份有限公司,批号:170230,试验用量为 0.10 mg·kg⁻¹^[6]。小鼠分泌性免疫球蛋白 A(Secretory immunoglobulin A, sIgA)酶联免疫试剂盒(批号:CSB-m1001917)、小鼠免疫球蛋白 G(Immunoglobulin G, IgG)酶联免疫试剂盒(批号:CSB-m1002177),均购自上海酶联生物科技

有限公司。4%多聚甲醛,美国 Sigma 公司;乙醚,天津市化学试剂有限公司;

H1N1/FM/1/47(H1N1)流感病毒 RNA 引物由广州中医药大学热带医学研究所合成。H1N1 流感病毒基因序列:上游 5'-ACACGGTCTGAAAAGAGGGC-3',下游 5'-CTCGTCACCCACATAG-3';小鼠 β-ACTIN 基因:上游 5'-TCTTTGCAGCTCCTTCG-3',下游 5'-CTCGTCACCCACATAG-3'。

1.3 仪器 YJ-875 医用净化工作台,苏州净化设备厂;YX-18LM 压力蒸汽灭菌器,江阴滨江医疗设备有限公司;Milli-Q Plus 超纯水器,美国 Millipore 公司;MDF-C8V1 超低温冰箱,日本 Sanyo 公司;精密电子分析天平,ML204/02 Mettler Toledo 上海有限公司;MC-1180 型显微镜,广州粤显光学仪器公司;CUT5062 型石蜡旋转式切片机,德国 Labsun 公司;DG5033A 型酶联免疫检测仪,南京华东电子集团医疗装备有限责任公司。

1.4 分组、模型复制及给药^[7] 将 240 只 BABL/c 小鼠随机分为正常对照组、病毒对照组、利巴韦林组(0.10 mg·kg⁻¹)和枇杷膏高、中、低剂量组(6.60、3.30、1.65 g·kg⁻¹),每组 40 只。各组小鼠提前灌胃给药 7 d 后,除正常对照组外,其余各组小鼠经乙醚轻度麻醉,以 15 LD₅₀病毒液滴鼻感染,每只 50 μL,感染后 2 h 继续灌胃给药,持续给药 5 d。正常对照组和病毒对照组给予等体积 0.9%生理盐水灌胃。

1.5 肺指数、肺病毒载量测定 感染后第 5 天,每组取 10 只小鼠,称质量后腋下动脉放血处死。摘取鼠肺称质量,计算肺指数及抑制率:肺指数=小鼠肺质量/小鼠体质量×100%,肺指数抑制率(%)=(病毒对照组肺指数-给药组肺指数)/病毒对照组肺指数×100%。

使用 TRIzol 试剂提取肺组织 RNA,用“1.2”项下合成引物进行一步法实时荧光定量 PCR 反应(Real-time quantitative PCR, RT-qPCR),应用 Sequence Detection System 软件分析 RT-qPCR 过程各检测样本的扩增循环数值(Threshold of cycle, Ct),以相对定量 2^{-ΔΔCt} 分别计算各个样本的肺病毒载量。

1.6 肺组织病理检测^[8] 感染后第 5 天,每组取 10 只小鼠,摘取肺组织,生理盐水冲洗 2 遍,滤纸吸干,4%多聚甲醛固定,苏木精-伊红染色法(hematoxylin-eosin staining, HE)染色,100 倍光镜下

观察肺组织炎症程度并评分。无炎症, 0分; 轻度间质性肺炎(占肺<25%), 1分; 中度间质性肺炎(占肺25%~50%), 2分; 严重间质性肺炎(占肺50%~75%), 3分; 非常严重间质性肺炎(占肺>75%), 4分。

1.7 生存时间测定 每组取10只小鼠, 感染后逐日观察小鼠15 d内的发病情况和死亡数, 15 d内未死亡以15 d计。计算死亡率、死亡保护率、平均存活时间和延长生命率: 死亡保护率(%)=(病毒对照组死亡率-给药组死亡率)×100%, 延长生命率(%)=[(给药组平均存活时间-病毒对照组平均存活时间)/病毒对照组平均存活时间]×100%。

1.8 呼吸道和肠道黏膜 sIgA、血清 IgG 含量测定 感染后第5天, 每组取10只小鼠, 摘除眼球采血, 室温放置30 min以上, 以2 000 r·min⁻¹离心20 min, 收集血清, 于-20℃保存。开胸暴露小鼠气管, 以1 mL PBS(含1%牛血清白蛋白)从气管上端注入小鼠下呼吸道, 反复冲洗3次, 收集肺泡灌洗液(Bronchoalveolar lavage fluid, BALF); 同法从气管向上反复冲洗鼻咽部, 收集鼻咽冲洗液。冲洗液以2 000 r·min⁻¹离心10 min, 收集上清液, 于-20℃保存。开腹暴露小鼠腹腔, 游离小肠、取出贲门端至回盲部末端全小肠, 用3 mL PBS反复冲洗肠腔表面, 再用载玻片轻刮黏膜表面后置于EP管内, 以2 000 r·min⁻¹离心15 min, 收集上清液, 于-40℃保存。以酶联免疫吸附法(Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)分别检测BALF、鼻咽和肠道冲洗液中sIgA以及血清中IgG的含量。

1.9 统计学处理方法 采用SPSS 18.0软件进行数据统计, 实验结果以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比

较采用One-way ANOVA, 多重比较采用SNK法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对肺指数、肺病毒载量的影响 见表1。病毒对照组小鼠滴鼻感染后, 肺指数和肺病毒载量均明显升高($P < 0.01$), 提示模型复制成功。与病毒对照组比较, 利巴韦林组及枇杷膏3个剂量组均能够明显降低肺炎小鼠的肺指数及肺病毒载量($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

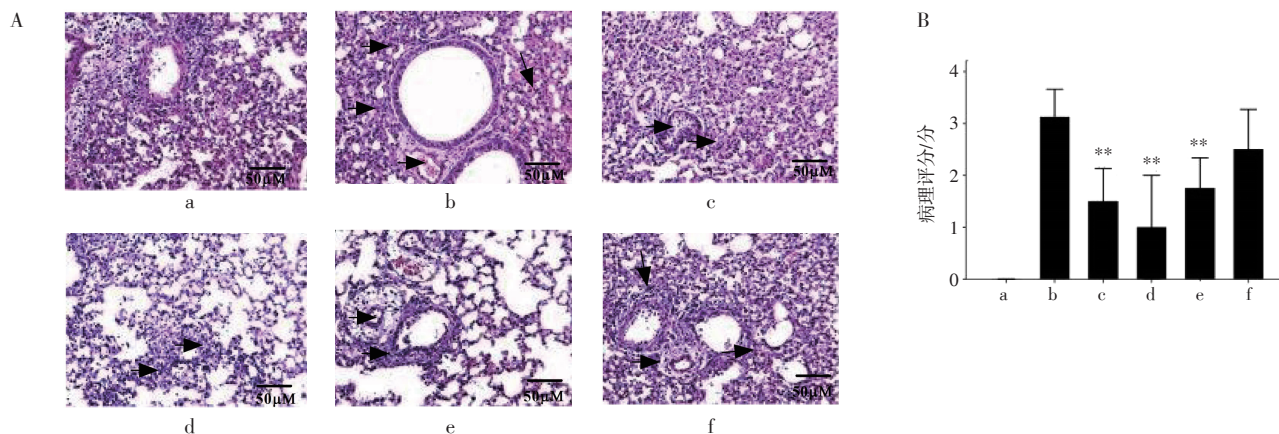
表1 蜜炼川贝枇杷膏对流感病毒肺炎小鼠肺指数、肺病毒载量的影响($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 1 Effects of PPG on lung index and virus load of IVA mice ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	肺指数	肺指数抑制率/%	肺病毒载量/(RQ, 2 ^{-ΔΔCt})
正常对照组	-	0.85±0.09	-	1.47±1.19
病毒对照组	-	1.84±0.43 ^{##}	-	237 557.84±82 623.59 ^{##}
利巴韦林组	0.10	1.17±0.16 ^{**}	36.41	27 687.56±29 105.96 ^{**}
枇杷膏高剂量组	6.60	1.25±0.35 ^{**}	32.06	35 499.27±76 164.73 ^{**}
枇杷膏中剂量组	3.30	1.46±0.41 [*]	20.65	98 242.97±74 067.42 ^{**}
枇杷膏低剂量组	1.65	1.40±0.44 ^{**}	23.91	150 068.29±13 902.95 [*]

注: 与正常对照组比较, ^{##} $P < 0.01$; 与病毒对照组比较, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$

2.2 对肺组织病理的影响 见图1。正常对照组肺组织呈正常形态, 肺泡结构完整, 未见炎性细胞浸润。病毒对照组出现重度支气管炎、肺泡炎, 可见肺泡结构破坏、塌陷, 肺内大量坏死的上皮细胞脱落、炎性细胞浸润增多。利巴韦林组肺组织呈现支气管炎、小叶性肺炎、肺泡炎, 但总体病变程度明



注: a. 正常对照组; b. 病毒对照组; c. 利巴韦林组; d. 枇杷膏高剂量组; e. 枇杷膏中剂量组; f. 枇杷膏低剂量组。A. HE 染色图; B. 病理评分图

图1 蜜炼川贝枇杷膏对流感病毒肺炎小鼠肺组织病理的影响(HE 染色, ×100)

Figure 1 Effects of PPG on lung histopathology of IVA mice(HE staining, ×100)

显低于病毒对照组。枇杷膏 3 个剂量组能不同程度改善肺部间质增生现象及炎症渗出,尤其是枇杷膏高剂量组的整体病理变化较轻。根据炎症程度进行评分,病毒对照组为 3.13 分,利巴韦林组为 1.50 分,枇杷膏高、中、低剂量组分别为 1.00 分、1.75 分、2.50 分。与病毒对照组比较,利巴韦林组和枇杷膏高、中剂量组评分均明显下降($P < 0.01$),枇杷膏低剂量组评分下降,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 对生存时间的影响 见表 2。小鼠感染甲型 H1N1 流感病毒后在 4 d 左右发病,可见耸毛,毛无光泽,蜷缩,活动和摄食减少,体质量减轻等。给药利巴韦林或枇杷膏后均能明显缓解上述症状。枇杷膏高、中剂量组能不同程度降低感染小鼠死亡率,提高平均生存时间,但差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 蜜炼川贝枇杷膏对流感病毒肺炎小鼠生存时间的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 2 Effects of PPG on survival time of IVA mice ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量 ($\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	死亡数 /只	死亡率 /%	死亡保护率 /%	平均生存 时间/d	延长生命 率/%
正常对照组	-	0	0	90	15.00 $\pm$ 0.00	123.8
病毒对照组	-	9	90 [#]	10 [#]	6.70 $\pm$ 4.52 [#]	0.0 [#]
利巴韦林组	0.10	0	0 ^{**}	100 ^{**}	15.00 $\pm$ 0.00 ^{**}	123.8 ^{**}
枇杷膏高剂量组	6.60	6	60	30	8.50 $\pm$ 5.70	26.8
枇杷膏中剂量组	3.30	7	70	20	8.40 $\pm$ 4.92	25.3
枇杷膏低剂量组	1.65	9	90	0	6.10 $\pm$ 3.28	-8.9

注:与正常对照组比较, [#] $P < 0.01$;与病毒对照组比较, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$

2.4 对呼吸道和肠道黏膜 sIgA、血清 IgG 含量的影响 见表 3。与正常对照组比较,病毒对照组小鼠的 BALF、鼻咽、肠道冲洗液中 sIgA 及血清中 IgG 水平均明显升高($P < 0.01$)。与病毒对照组比较,利巴韦林组小鼠的 sIgA 和 IgG 水平受到抑制($P < 0.05$, $P < 0.01$);枇杷膏 3 个剂量组则能不同程度提高 BALF、鼻咽、肠道冲洗液中的 sIgA 和血清 IgG 的含量,高、低剂量组的差异有统计学意义($P < 0.01$),中剂量组的差异无统计学意义($P > 0.05$),分析认为可能与中成药体内代谢复杂及动物差异等因素有关。

3 讨论

流感病毒性肺炎引起临床死亡的原因,既与病毒毒力有关,也与流感病毒在肺部大量复制,导致免疫调节失衡和炎性细胞大量浸润介导的肺损伤有

表 3 蜜炼川贝枇杷膏对流感病毒肺炎小鼠黏膜免疫的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 3 Effects of PPG on mucosal immunity of IVA mice ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量 ($\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	BALF sIgA ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	鼻咽 sIgA ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	肠道 sIgA ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	血清 IgG ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)
正常对照组	-	0.43 $\pm$ 0.08	0.44 $\pm$ 0.07	0.42 $\pm$ 0.06	1.15 $\pm$ 0.25
病毒对照组	-	1.12 $\pm$ 0.05 [#]	1.26 $\pm$ 0.55 [#]	1.18 $\pm$ 0.46 [#]	2.74 $\pm$ 0.76 [#]
利巴韦林组	0.10	0.76 $\pm$ 0.05 ^{**}	0.79 $\pm$ 0.06 ^{**}	0.79 $\pm$ 0.04 [*]	1.97 $\pm$ 0.16 ^{**}
枇杷膏高剂量	6.60	2.56 $\pm$ 0.82 ^{**}	2.92 $\pm$ 0.29 ^{**}	2.86 $\pm$ 0.28 ^{**}	8.08 $\pm$ 2.04 ^{**}
枇杷膏中剂量	3.30	1.25 $\pm$ 0.07	1.35 $\pm$ 0.09	1.29 $\pm$ 0.11	3.73 $\pm$ 0.43
枇杷膏低剂量	1.65	1.82 $\pm$ 0.18 ^{**}	1.85 $\pm$ 0.13 ^{**}	1.83 $\pm$ 0.09 ^{**}	5.14 $\pm$ 0.43 ^{**}

注:与正常对照组比较, [#] $P < 0.01$;与病毒对照组比较, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$

关。因此抑制病毒复制和缓解肺部炎症对临床防治流感病毒性肺炎有重要的意义。本研究发现,蜜炼川贝枇杷膏(枇杷膏)在 1.65 ~ 6.60 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量范围内可以有效抑制流感病毒性肺炎小鼠异常升高的肺指数,降低肺病毒载量,并能缓解流感病毒性肺炎引起的肺组织感染,减轻炎症反应。肺病毒载量数据的方差较大,可能与小鼠个体差异造成误差有关,但分析各组数据的变化趋势,仍可发现枇杷膏各剂量均能降低肺炎小鼠的肺病毒载量。以上表明蜜炼川贝枇杷膏对流感病毒性肺炎可发挥抑制病毒复制和肺保护的作用。同时,枇杷膏在 3.30 ~ 6.60 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量范围内能一定程度升高流感病毒肺炎小鼠的死亡保护率和延长生命率,但与病毒对照组比较,差异无统计学意义,提示枇杷膏对小鼠流感病毒性肺炎具有死亡保护作用,但效果一般。

流感病毒经飞沫在人群中迅速传播,进入人体后首先侵袭呼吸道黏膜,进入黏膜上皮细胞内释放病毒 RNA,完成复制过程,并在呼吸道中进一步扩散^[9],并可侵犯肺部引起病毒性肺炎。在病毒感染之初,呼吸道黏膜上的病毒载量是较低的,在此处及时阻断病毒可获得最有效的抗病毒效果^[9]。因此,呼吸道黏膜免疫可作为机体内抗流感病毒的第一道屏障,为预防流感感染和流感病毒肺炎传变发挥重要作用。本研究结果显示,流感病毒肺炎小鼠经染毒后, BALF、鼻咽、肠道冲洗液中 sIgA 和血清中 IgG 含量均明显升高,这是由于在流感病毒的刺激下,黏膜局部产生免疫应答,两种效应因子的合成和分泌增加。与病毒对照组比较,阳性对照药物利巴韦林组呈下降作用,而提前给药枇杷膏则可以明显提高这两种效应因子在呼吸道、胃肠道和血液中的水

平。sIgA 是黏膜免疫系统的主要效应分子,它在唾液、鼻咽、支气管分泌液和胃肠液等分泌液中均有分布,可以与细胞、体液免疫等防御因素共同发挥免疫功能,具有很强的抗上呼吸道感染能力。此外,当呼吸道黏膜遭受病毒感染时,黏膜免疫系统可通过“归巢迁移途径”^[10]将影响传变到胃肠黏膜,激发胃肠黏膜免疫,促使 B 细胞产生大量的 sIgA,与呼吸道黏膜共同发挥免疫调节作用。IgG 具有中和病毒的作用,可阻止病毒扩散到靶器官,主要在下呼吸道发挥抗感染能力。本实验结果,提示枇杷膏可通过激发 sIgA 和 IgG 水平介导黏膜免疫发挥预防流感的作用。阳性对照药物利巴韦林组小鼠的 sIgA、IgG 含量下降,可能与药物的作用机制不同有关。利巴韦林通过其磷酸化产物直接竞争性抑制流感病毒的 RNA 和蛋白合成,使病毒的复制与传播过程受抑制,此时体内病毒毒粒(抗原)水平降低,因此黏膜免疫激活程度较低,sIgA、IgG 的分泌和合成量也较低。以上提示,蜜炼川贝枇杷膏在调控机体免疫抗病毒方面比利巴韦林更具有优势,这也是中医药防治流感的优势所在。

从中医角度,流感是感受温疫外邪,客于肺经,使肺气不得下降所致^[11]。本研究中的药物枇杷膏的全方均以肺经药材入药,以川贝母为君药,具有清热、润肺、祛痰、止咳之效;辅以枇杷叶清肺降气、止咳和胃,陈皮、水半夏理气燥湿祛痰;佐以北沙参养阴润肺化痰,五味子收敛肺气而止咳,款冬花化痰止咳、平喘,杏仁水降肺气、止咳平喘,桔梗升提肺气、利咽,一升一降,升降相宜,使肺气畅通,同时杏仁水与川贝母合用共奏清养肺胃之功;使以薄荷脑,利咽止咳;共奏清热润肺,止咳平喘,理气化痰之功。全方配伍中注重畅通肺气、同时顾护肺胃,构成了枇杷膏抗流感病毒性肺炎的中医理论基础。结合现代药理研究,川贝母^[12]的镇咳、祛痰、抗菌、抗溃疡等作用,枇杷叶^[13]的抗炎止咳、抗病毒和抗肿瘤等作用以及桔梗^[14]、陈皮^[15]、北沙参^[16]、五味子^[17]、款冬花^[18]等药材的免疫调节活性,构成了枇杷膏抗流感病毒性肺炎的物质基础,体现了中医组方与现代药理研究、临床应用的一贯性。

除了明显的抗甲型 H1N1 流感病毒活性,蜜炼川贝枇杷膏还具有一般中药制剂的优势如安全性高、耐药性低、经济等,将有助于其在临床广泛应用。

综上所述,蜜炼川贝枇杷膏对甲型 H1N1 流感病毒肺炎具有明显的预防保护作用,有望成为一种经济、有效、低副作用的流感预防药物。

参考文献:

- [1] PINTO R, HEROLD S, CAKAROVAL L, et al. Inhibition of influenza virus-induced NF- κ B and Raf/MEK/ERK activation can reduce both virus titers and cytokine expression simultaneously in vitro and in vivo[J]. *Antiviral Research*, 2011, 92(1): 45-56.
- [2] 杨波,甘标,王军.中国首批次甲型H1N1流感疫苗上市后安全性与保护效果的研究[J].*医学动物防制*, 2012, 28(7): 65-67.
- [3] 纪文艳,卢莉,吕敏,等.基于流感样症状发病率的甲型H1N1疫苗保护效果观察[J].*中华流行病学杂志*, 2010, 31(5): 481-484.
- [4] MEHRBOD P, ABDALLA M A, FOTOUHI F, et al. Immunomodulatory properties of quercetin-3-O- α -L-rhamnopyranoside from *rapanea melanophloeos* against influenza A virus[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1): 184.
- [5] 卢其福,随晶晶,王素丽.两种止咳药物对大气PM2.5致大鼠急性肺损伤的防治作用研究[J].*中南药学*, 2020, 18(2): 199-204.
- [6] 万巧凤,顾立刚,殷胜骏,等.银翘柴桂颗粒体内抗甲 I 型流感病毒作用研究[J].*广州中医药大学学报*, 2014, 31(1): 72-74.
- [7] 栗昀,谢雯芳,向燕,等.预防性中药防治流感病毒作用及其免疫调节机制探讨[J].*中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(21): 102-107.
- [8] YE Y, WANG H, LIU J, et al. Polygalasaponin F treats mice with pneumonia induced by influenza virus[J]. *Inflammopharmacology*, 2020, 28(1): 299-310.
- [9] 栗昀,赖艳妮,李向阳,等.冰香散挥发油黏膜免疫抗流感病毒效果评价[J].*广州中医药大学学报*, 2016, 33(4): 535-539.
- [10] 严臻.大鼠内耳及鼻咽部瓦氏淋巴环等同器官相关免疫功能的实验研究[D].武汉:华中科技大学,2002.
- [11] 马羽萍,郭雅玲,康立,等.甲型H1N1流感中医证候规律研究[J].*陕西中医*, 2010, 31(11): 1491-1493.
- [12] 颜晓燕,彭成.川贝母药理作用研究进展[J].*中国药房*, 2011, 22(31): 2963-2965.
- [13] 黎雪桂.枇杷叶主要提取物药理作用研究进展[J].*中国当代医药*, 2012, 19(11): 17-18.
- [14] 王永洁,陈清双.桔梗的研究进展[J].*中国保健营养*, 2016, 26(1): 71.
- [15] 张恒,饶坤林,向韩.橙皮苷药理活性研究进展[J].*中南药学*, 2016, 14(10): 1097-1100.
- [16] 李蒙,陈燕平,韩笑,等.北沙参研究进展[J].*食品与药品*, 2018, 20(3): 247-252.
- [17] 周燕燕.五味子的现代药理作用研究进展[J].*海峡药学*, 2016, 28(3): 183-184.
- [18] 陈雪园,张如松,杨苏蓓.款冬花化学成分及药理毒理研究进展[J].*亚太传统医药*, 2012, 8(1): 173-174.

(编辑:修春)