

基于中医理论探讨风寒和风热感冒的发病机制及其动物模型的研究进展

王鑫巍子¹, 翟健秀^{1#}, 李旭², 殷军^{1*}, 肖伟^{2*}

1. 沈阳药科大学中药学院, 辽宁 沈阳 110016

2. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222047

摘要: 普通感冒是最常见的急性呼吸道感染性疾病, 中医理论认为, 感冒是由于素体卫气不足, 而后六淫病邪或时行之邪侵袭人体所致, 可进一步据其病机不同分为若干类型, 风寒、风热感冒为其中的 2 大类。中药复方对于风寒及风热感冒具有良好的疗效及悠久的历史, 但其药效、药理机制研究仍存在一定局限, 主要原因在于目前并无较为成熟的、基于中医理论的感冒动物模型。通过文献调研及整理, 对风寒感冒及风热感冒病机进行探讨及总结, 并结合近代药理文献对感冒体征相关动物模型的制备方法进行归纳, 为建立成熟、基于中医理论的风寒和风热感冒动物模型及其评价标准提供依据。

关键词: 中医理论; 风寒感冒; 风热感冒; 发病机制; 动物模型; 模型评价

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)23-7874-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.23.030

Advances in pathogenesis of common cold with wild-cold and wind-heat syndromes based on theory of traditional Chinese medicine and in relevant animal model

WANG Xin-weizi¹, ZHAI Jian-xiu¹, LI Xu², YIN Jun¹, XIAO Wei²

1. School of Chinese Materia Medica, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

2. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222047, China

Abstract: The common cold is the most prevalent acute respiratory tract infectious disease. According to traditional Chinese Medicine theory, the cause of the cold is due to the deficiency of the defensive *qi* and invasion of the body by external factors, such as six climatic exopathogens or seasonal pathogens. This can be further classified into common cold with wild-cold syndromes and common cold with wind-heat syndromes based on the different pathogenesis. Traditional Chinese medicine compounds have a long-standing application history and are effective in treating the common cold with wild-cold syndromes and wind-heat syndromes. However, research on pharmacodynamics and pharmacological mechanisms is limited due to a lack of a mature animal model of cold based on the theory of traditional Chinese medicine. By investigating and collecting relevant literatures, this paper discusses and summarizes the pathogenesis of the common cold with wild-cold syndromes and wind-heat syndromes and reviews the preparation methods of relevant animal models with syndromes of common cold in modern pharmacological literature. Based on the abovementioned work, this review may serve as a reference and theory guidance for the establishment and evaluation criteria of the mature animal model of common cold with wild-cold syndromes and wind-heat syndromes based on the theory of traditional Chinese medicine.

Key words: traditional Chinese medicine theory; common cold with wild-cold syndrome; common cold with wind-heat syndrome; pathogenesis; animal model; model evaluation

普通感冒是常见的急性呼吸道感染性疾病, 其 70%~80% 的病原体为病毒, 成人患者中以鼻病毒感染为主, 而儿童患者感染病原体则主要为呼吸道合胞病毒和副流感病毒^[1]。普通感冒常在冬、春季

节或季节交替时发病, 患者起病较急, 感冒症状通常在患者感染后迅速加重, 并于感染后 2~3 d 达到高峰, 症状平均持续时间为 7~10 d (部分患者症状也可持续超过 3 周)。早期感冒主要表现为鼻部症

收稿日期: 2023-05-31

作者简介: 王鑫巍子, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药复方的物质基础及作用机制。E-mail: xinweizi_wang@163.com

*通信作者: 殷军, 女, 教授, 博士生导师, 从事中药药理、天然药物化学和新药研发的研究。E-mail: yinjun826@sina.com

肖伟, 男, 教授, 博士生导师, 从事中药新药创制、生产过程质控研究。E-mail: kanionlunwen@163.com

#共同第一作者: 翟健秀, 女, 特聘副研究员, 硕士生导师, 从事中药复方的物质基础及作用机制研究。E-mail: zhajix_res@163.com

状,如鼻塞、喷嚏、流清水涕,也伴有咳嗽、咽干、咽痒或咽部灼烧感症状。在感冒2~3 d后,患者流稠涕,伴有声嘶、咽痛、头痛、呼吸不畅等症状,偶有患者出现咽鼓管炎,严重者可能导致听力减退。在感冒病程中,轻症患者一般无发热或全身症状,或仅出现低热。感冒症状严重者除发热外,还会出现畏寒、乏力、四肢酸痛和食欲不振等全身症状。综上,虽然感冒症状较轻,但其发病率高、症状明显,且可能发展为支气管炎、肺炎等较为严重疾病,对患者的工作和生活均造成较大影响^[2-5]。

目前西医主要以对症治疗和支持治疗处理普通感冒,对症治疗方法主要包括使用解热镇痛、抗病毒、抗菌药物,支持治疗法多为指导患者多饮水、注意营养补充、保持室内空气流通等。虽然上述治疗能够在一定程度干预病程进展,但引发普通感冒的病毒种类繁多、变异率高,且鼻病毒各分型的临床症状特异性不明显,目前尚无准确检测到鼻病毒感染的识别法^[6],因此西医在临床治疗中缺乏针对不同分型病毒特异性的治疗手段。且西医在治疗普通感冒时常使用抗菌或抗病毒药物,其过度使用可能会导致细菌、病毒产生耐药性,存在一定的安全隐患^[7-8]。

中医认为,感冒多是由素体卫气不足,而后六淫病邪或时行之邪侵袭人体所致,又可进一步以挟寒、挟热等病机不同而分为若干类型,风寒和风热感冒为其中的2大主要类别。中药在我国用于治疗普通感冒的历史悠久,具有较好的药效,作用温和,但其药效及药理机制研究仍存在一定局限,主要原因在于目前并无较为成熟的、基于中医理论的风热或风寒感冒动物模型。目前关于中药治疗普通感冒的药理研究多采用单一症状动物模型,如上呼吸道感染动物模型或肺炎动物模型,上述模型与风寒和风热感冒的病理机制存在一定差异,其动物模型与普通感冒动物模型体内环境可能存在差异。本文从中医理论的角度对风寒和风热感冒的发病机制进行总结,并整合风寒和风热感冒的动物模型制备方法及其现代药效学研究方法,为风寒和风热感冒动物模型的构建提供理论依据,为传统中医药方剂的基础研究及成果转化提供造模方法参考。

1 中医理论对感冒病机的概述

感冒是一种普遍存在的肺系疾病,其典型症状包括鼻塞、喷嚏、流涕、发热、头痛、全身不适等。“感冒”2字首见于北宋《仁斋直指方·诸风》篇:

“感冒风邪,发热头痛,咳嗽声重,涕唾稠黏”,症状描述与现代医学的上呼吸道感染相似^[9]。其病情轻者称为“伤风”“冒风”或“冒寒”,病情重者称作“重伤风”。中医认为感冒是由于外感风邪或时行疫毒,其病位主要在肺卫。肺主皮毛,肺宣发而使皮毛温润。若皮毛受病,则肺卫功能失调。肺开窍于鼻,肺气不利,宣发不行,发为感冒。感冒多为外邪袭表所致,属于表证;但在临床上,体虚者易患感冒且反复发作,多伴虚实夹杂之证^[10]。

1.1 历代古籍对感冒病机的概述

感冒的致病原因早在《内经》已有明确表达,不仅揭示感冒主要由外感风邪所致,如《素问·骨空论》中言:“风者百病之始也,风从外入,令人振寒、汗出、头痛、身重、恶寒”;《素问·风论》中记载:“风寒藏于皮肤之间,内不得通,外不得泄,名曰寒热”^[11]。而且《素问·补遗·刺法论》也对时行感冒具有传染性的发病特点做出描述:“五疫之至,皆相染易,无问大小,病状相似”^[12],但仅由外邪无法使人致病,《灵枢·百病始生》中有:“风雨寒热,不得虚,邪不能独伤人。卒然逢疾风暴雨而不病者,盖无虚,故邪不能独伤人。此必因虚邪之风,与其身形,两虚相得,乃客其形”的论述,故只有在素体正气亏虚,外邪袭扰,才会导致疾病的发生^[13]。

汉代时期,张仲景在《伤寒论·太阳病》中提出寒邪所致感冒的证治,列出风寒感冒轻重2类证候处方即桂枝汤、麻黄汤,并初步提出了“时行病”的概念:“凡时行者,春时应暖而反大寒,夏时应热而反大凉,秋时应凉而反大热,冬时应寒而反大温,此非其时而有其气,是以一岁之中,长幼之病多相似者,此则时行之气也”^[14]。时行之气,即异于当前时令的气候。若感受时行之气,大多患有相似病证,故将此病证称为时行病。

隋唐时期,医家对风热感冒病因病机、证候表现有了进一步认识,巢元方在《诸病源候论·风热候》中提到:“风热病毒,风热之气,先从皮毛入于肺也。肺为五脏上盖,候身之皮毛。若肤腠虚,则风热之气先伤皮毛,乃入肺也。其状使人恶风寒战,目欲脱,涕唾出,七、八日微有青黄脓涕如弹丸大,从口鼻内出,为善也。若不出,则伤肺,变咳嗽唾脓血也”^[15]。此外,巢元方也在《诸病源候论·时气病诸侯》中提出“时行病”具有传染性:“因岁气不和,温凉失节,人感乖戾之气而生病者,多相染

易”^[12]。

唐代时期,孙思邈在《备急千金要方·论杂风状》对2种风邪侵犯人体肌表的表现进行描述:“有风遇于虚,腠理开则外出,凄凄然如寒状,觉身中有水淋状,此是其证也。有风遇于实,腠理闭则内伏,令人热闷,是其证也”,进一步将感冒细化为表虚证和表实证^[11]。

北宋时期,杨士瀛在《仁斋直指方论·诸风》中不仅阐述了感冒的主要症状,还首次提出“感冒”这一病名:“感冒风邪,发热头痛,咳嗽声重涕唾稠”。此后,诸多医者辨证求因,根据感冒临床表现的不同,分为风寒感冒、风热感冒、暑湿感冒、体虚感冒等多种证候^[16]。

金元四大家朱丹溪在其名著《丹溪心法·中寒》指出感冒的病机为邪传入于肺,宜辛温或辛凉之剂散之,总结出辛温、辛凉为治疗感冒的2大基本法则,为后世温病学家诸多方剂的创立指明了目标^[17]。

明代时期,吴昆在《医方考·感冒门》中提出“伤于风寒,俗称感冒”“所感人也,由鼻而入”的感冒病因病机学说。叶天士在《外感温热篇》提出:“温邪未传心包,邪尚在肺,肺主气,其合皮毛,故云在表,在表初用辛凉轻剂”的风热感冒治疗原则,为此后吴鞠通创制辛凉平剂银翘散、辛凉轻剂桑菊饮等奠定基础^[14]。

自北宋提出感冒病名后,经元、明、清几代医者的发展,感冒的理、法、方、药系统日渐完善。

1.2 近代中医理论对感冒发病机制的概述

现代中医认为,感冒多是由于素体卫气不足,而后六淫病邪或时行之邪侵袭人体。

感冒的决定因素为素体正气不足或卫气功能暂时低下。邪气如严寒、时行疫毒等,若邪能胜正则易患感冒^[18]。若卫外功能减弱,外邪乘袭卫表,则致本病。或因气候骤变,冷热失常,肺卫不固;或因过度疲劳,以致腠理不密,营卫失和;或因体质虚弱,卫表不固而致虚体感冒^[19];或因病久反复,正气受损;或因年老体弱,正气不足,卫外不固,易受邪而反复患病。

中医认为感冒的主要病因是风邪和时行疫毒。“风为百病之长”“风者百病之始也”,风为六淫之首,感冒多以风为先导,故俗称“伤风”。因风性轻扬,病多犯上焦,肺为脏腑之华盖,其位最高,开窍于鼻,职司呼吸,外合皮毛,其为娇脏,不耐邪侵。

故以风为首的六淫病邪或时行疫毒,或从口鼻而入,或从皮毛而入,或犯手太阴肺卫,或犯足太阳膀胱经。外邪犯肺,肺卫功能失调,致使卫表不和、肺失宣肃。以卫表不和为主,卫阳被遏,营卫失和,正邪相争,导致邪气上扰则头痛,邪犯经络则全身酸痛,出现恶寒、发热、头痛、身疼、全身不适等表卫症状。肺失宣肃,则出现鼻塞、流涕、喷嚏、喉痒、咽痛等不适。风邪引起的感冒与气候骤变、寒暖失调密切相关^[3]。并且在不同季节常挟时令之气相合致病,冬季夹寒、春季夹热、夏季夹湿、秋季夹燥等。故在四季交替气候变化、寒暖失常时,风邪最易侵袭人体^[17]。毛慧君^[20]研究发现,在温差大、风大的条件下,病情较轻,全身症状不重,少有传变,患风寒证的概率更高。临床发现冬、春2季更易发病,以夹寒、夹热多见,形成风寒、风热之证。同时在发病过程中还可见寒与热的转化或错杂^[3]。不同的体质易感的外邪也有所差异,证候表现亦有所区别,如阳虚卫弱者、气虚者多感风寒,阴虚内热者则易受风热、风燥,痰湿内盛者多受暑湿^[3,18]。所以,治疗感冒通常将辨证和辨病相结合,以辨证分型为主,同时根据症状的具体表现,结合当下季节与气候变化及个人体质等因素予以施治。此外,时行疫毒也是引发感冒的主要因素,多由四时不正之气,天时疫病之气而成。由时行疫毒导致的感冒类似于现代医学的流行性感,一年四季均可发病,不仅传染性强、起病急、全身症状显著,而且严重者还会引起并发症,症状往往表现为风热感冒^[21]。

感冒在临床辨证过程中,首先需分清寒、热2证,辨证论治。2证均有恶寒、发热、鼻塞、流涕、咽痛、头痛、全身不适等症状,但是风寒感冒恶寒重、发热轻、口不渴、无汗、无咽痛、鼻流清涕、舌苔薄白、脉浮紧;风热感冒恶寒轻、发热重、口渴、少汗或有汗、咽痛、鼻流浊涕、舌苔薄黄、脉浮数^[18,22]。感冒主要由外邪侵袭肌表所致,其病位在肺卫,少有传变,病程短而易愈。但也存在少数感邪深者,或年老体弱者,或患有某些慢性疾病者,病邪由表入里后,迅速传变,引起并发症^[3],如病毒性肺炎主要由于感受风热病邪引起^[23],治疗当因势利导,从表而解。其基本治疗原则为解表达邪、宣通肺气。解表之法应根据感邪不同,选择相应治法。风寒束表者以辛温发汗解表,风热犯表者以辛凉疏风解表。而对于时行感冒,因常入里化热、发

生转变,在治疗时多使用清热解毒之法,宜疏不宜补,以免闭门留寇^[18]。

1.3 中医理论中风寒和风热感冒发病机制

1.3.1 中医理论对风寒束表证感冒的概述 风寒感冒为外受风寒之邪,风寒束表,卫表失和,肺气失宣降所致。由于吹风受凉等因素是致病的主要原因,故患病具有一定季节性,秋、冬 2 季的发病率较高。风寒感冒初起,卫阳被遏,肌表失于温煦,故见恶寒;卫阳与邪相争,则发热;风寒侵犯肺卫,肺气失宣,鼻窍不利,故见鼻塞流清涕;寒邪凝滞经脉,气血运行不畅,故头身疼痛;腠理闭塞,则无汗;苔薄白,脉浮紧。故治当以辛热散寒,发汗解表为主^[18]。

1.3.2 中医理论对风热犯肺证感冒的概述 风热感冒,为风热犯肺,肺气失宣所致。风热多发于春月与冬初气候晴暖之际。病初起时,邪多犯肺,肺失清肃,肺气上逆,故见咳嗽;肺卫受邪,卫气被遏,肌表失于温煦,故恶寒;卫气抗邪,则发热;肺系受邪,鼻窍不利,故见鼻塞涕浊;咽喉不利,故见咽喉肿痛;风热在肺卫,伤津不甚,故见口干微渴;热邪灼津为痰,故痰稠色黄;舌尖红,苔薄黄,脉浮数^[18]。风热趁机体正气不足,循口鼻入侵肺系,与血气相搏,变生热毒,毒随血入,布散周身,邪热壅结,脉络阻滞。故治疗当以清热解毒为主,药用辛凉。辛开透窍,使玄府开张,给邪以出路;凉以解毒,解内蕴之毒热,故可毒透外泄,泄热治之,邪退病愈^[15]。

1.4 中医诊断标准

感冒系外感风邪,客于肺卫,其常在冬、春季节发病;以鼻塞、流涕、喷嚏、咽痒或痛、咳嗽、恶寒发热、无汗或少汗、头痛、肢体酸楚为体征;并以白细胞总数正常或偏低、中性粒细胞减少、淋巴细胞增多为血象诊断依据。根据感受风邪的寒热不同将其分为 2 类:(1) 风寒束表证,其体征为恶寒重、发热轻、无汗、头痛身疼、鼻塞流清涕、喷嚏、舌苔薄白、脉浮紧或浮缓;(2) 风热犯肺证,其体征为发热重、恶风轻、少汗或有汗、口渴、头胀痛、鼻塞流浊涕、咽痛咽红、咳嗽、舌边尖红、苔白或微黄、脉浮数^[18,22,24]。

2 风寒和风热感冒相关动物模型的造模方法

中医证候可以通过中医学四诊合参(望、闻、问、切)对患者病情进行辨证施治,而动物模型需在客观指标上寻找可供量化、判定的依据,如以成

模动物体温上升为发热表现,耸毛或蜷卧为恶寒表现^[25]。本文对符合风寒和风热感冒基本特征的动物造模方法及其病理指标进行总结。

2.1 与中医病机相关的风寒和风热感冒动物模型的造模方法

2.1.1 基于寒证的感冒动物模型的造模方法 外感寒邪是风寒表证的主要诱因,近年研究中多以吹风降温方法对实验动物进行造模。杨士友等^[26]和邹移海^[27]将大鼠置于风(5~6 级)、寒(3~7 °C)、相对湿度为 40%的环境中造模 6 d,大鼠出现恶风寒、喷嚏、流涕、摄食量减少、饮水量增多、体温较正常大鼠显著升高($P<0.01$)、体质量较正常大鼠显著降低($P<0.01$)、血压升高等类似风寒表征的表现;随着造模时间的增加,风寒入里,造模 14 d 时,大鼠此前喷嚏、流涕的症状消失,出现畏寒喜暖、蜷缩少动、便秘、耳部唇周暗红、耳廓肿大的症状。血液流变学结果显示,模型大鼠全血比黏度、红细胞聚集指数和红细胞压积较正常大鼠显著升高($P<0.05$ 、 0.01),提示其可能存在寒凝血瘀证。刘珊宏等^[28]对小鼠采用风扇吹风联合体表降温的方法造模 7 d,制备风寒犯表的太阳病动物模型。模型小鼠在造模后出现体质量显著下降($P<0.01$),肺指数显著升高($P<0.01$),脾指数显著下降($P<0.01$)的变化。同时发现,造模小鼠肺部产生明显病变,表现为肺间质增生、血管壁增厚、中性粒细胞浸润、部分区域出现代偿性空泡、局部出血等。肺组织中炎症因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和 IL-1 β 表达显著增多($P<0.05$ 、 0.01)。血象研究表明,模型小鼠外周血中白细胞水平显著下降($P<0.01$),淋巴细胞比例显著下降($P<0.01$),单核细胞与中性粒细胞比例显著升高($P<0.05$ 、 0.01)。Wan 等^[29]在风力 4~5 级,温度为 2~5 °C,相对湿度为 60%的寒冷环境下对大鼠造模 7 d,模型大鼠体质量显著降低($P<0.05$),体温显著升高($P<0.05$),且模型动物免疫器官的胸腺指数和脾脏指数均显著低于正常大鼠($P<0.05$)。同时,与正常大鼠相比,造模大鼠肺组织切片可见明显的中性粒细胞浸润、出血、代偿性空泡和间质增生,其血清炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平则显著增高($P<0.01$)。

2.1.2 基于热证的感冒动物模型的造模方法 发热为风热感冒异于风寒感冒的一大特征,近年研究中

多以注射或滴注酵母、内毒素或病毒等使实验动物体温升高。沈映君等^[30] sc 大鼠啤酒酵母 2~3 h 后体温逐渐升高, 7~8 h 体温不再升高, 该体温变化过程与中医的表寒化热相似, 故认为注射后的 3~8 h 类表热证模型。陈扬荣等^[31]由家兔耳缘 iv 内毒素 1 mL/kg 制温病气分证动物模型。在注射内毒素 0.5~1.0 h 体温上升, 并出现耸毛、发抖、蜷缩、心率加快的情况。注入内毒素后 2 h 左右, 造模动物体温净增值达约 2 °C, 耸毛、发抖和蜷缩现象消失, 出现呼吸急促、心率更快、饮水频率增加、眼结膜明显充血。部分兔舌质偏红, 但耳廓皮下未见血瘀。认为前后阶段的宏观表现符合温病气分证传变特征。杨进等^[25]给小鼠滴鼻感染仙台病毒 4 h 后, 小鼠出现毛耸聚团、活动减少、摄食减少; 在感染病毒后的 8 h 内, 小鼠肺指数无明显变化, 而在 8 h 后肺部出现较轻的局灶性病变, 12 h 后肺泡壁明显增厚, 大量单核细胞、淋巴细胞浸润, 提示病变已由表入里, 故将滴鼻感染仙台病毒后的 4~12 h 视为类表热证阶段。

2.2 与风寒和风热感冒特异性表征相关动物模型的造模方法

近代医学对感冒的研究多针对普通感冒症状进行动物模型造模。普通感冒的临床表现主要为畏寒、发热、头痛、鼻塞流涕、咽喉肿痛等, 久治不愈还有可能发展成肺炎。根据感冒的病理表征, 与之相对应的动物模型可以分为发热、疼痛、非特异性炎症、免疫低下、肺损伤及肺炎模型等。本文对以上几类模型常用的造模方法及相关量化指标进行整理总结如下。

2.2.1 发热模型的造模方法 由于感冒过程中常伴有体温升高的症状, 本法多用于评价感冒药物的退热作用。发热动物模型多采用 sc、ip、滴鼻等给药方式给予酵母菌和脂多糖等进行造模。其中, 药物解热作用的初筛主要选择大鼠作为实验动物, 后续药物解热作用强度及机制研究主要选择家兔作为实验动物, 实验过程中通常二者同时进行, 以保证实验的科学性和可靠性^[21]。

2.2.2 疼痛模型的造模方法 由于感冒过程常伴有头疼、身痛的症状, 本法通常用于测试动物的痛阈, 多用于评价感冒药物的镇痛效果, 多采用热板法、浸尾法和醋酸扭体法。基础研究中多采用 2 种以上方法共同验证药物的镇痛效果。热板法即将雌性小鼠置于 55 °C 左右的恒温热板仪上, 记录镇痛时间

即小鼠放入热板仪到首次舔后足的时间^[32-33]。浸尾法即将雄性小鼠固定, 使其鼠尾自然下垂, 约 1/3 处置于 50 °C 左右恒温水浴锅中, 记录镇痛时间即鼠尾落入水浴锅至甩动尾巴的时间^[33]。醋酸扭体法即小鼠 ip 醋酸后出现间断性先前肢向前伸, 腹部内凹后全身扭动, 记录 15 min 内的扭体次数^[33]。

2.2.3 非特异性炎症模型的造模方法 由于感冒过程中常出现发热、喉咙肿痛等类炎症症状, 通常用于评价感冒药物消炎效果。目前, 实验中采取较多的非特异性炎症动物模型造模方法为腹腔毛细血管通透性动物模型、耳肿胀动物模型和足跖肿胀动物模型 3 种。腹腔毛细血管通透性动物模型即小鼠预防性给药完成后, 给实验小鼠尾部 iv 伊文思蓝后, 立即 ip 适量冰醋酸, 15~20 min 后脱颈处死, ip 生理盐水洗涤并取出洗涤液。取洗涤液上清, 在 590 nm 下测量吸光度值, 其数值与炎症程度呈正比^[34]。耳肿胀动物模型多采用二甲苯致小鼠耳廓肿胀, 小鼠预防性给药后, 一侧耳朵涂抹二甲苯, 45 min 后脱颈处死, 在双耳相同位置打孔, 双耳耳片质量差异与炎症程度呈正比^[35]。足跖肿胀模型为大鼠或小鼠预防性给药后, 右足跖 sc 蛋清溶液, 记录右足跖在 0.5、1.0、2.0 h 等时间点的体积, 其数值与炎症程度呈正比^[36]。

2.2.4 免疫低下模型的造模方法 本法通常用于构建实验动物免疫力低下模型, 可以用于模拟感冒前期免疫力低下的状态。免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA) 是机体内中最常见和含量最多的一种免疫球蛋白, 是实验中检测目标机体免疫系统功能变化的重要指标, 其含量能够有效、直观反映机体是否出现感染和炎症。目前较为常用的免疫低下模型为寒冷刺激致黏膜免疫功能低下动物模型和 ip 环磷酰胺或环孢菌素致免疫功能低下动物模型。

流行病学研究显示, 急性上呼吸道感染多发于冬季。一是机体受到寒冷刺激, 呼吸道毛细血管阻力增高, 渗透性降低, 分泌型 IgA (secretory IgA, sIgA) 含量减少, 溶菌酶活性降低; 二是冬季空气干燥, 鼻黏膜易产生细小的破裂, 易使细菌、病毒等入侵。研究发现, 寒冷应激可致动物免疫功能低下, 表现为外周血白细胞、淋巴细胞数下降, 单核巨噬细胞、白细胞吞噬能力降低, 红细胞 C₃b 受体花环率降低, 免疫复合物升高, 胸腺萎缩, T 细胞百分率下降, 植物血凝素诱导淋巴细胞转化功能降

低等现象^[30]。李娴等^[37]和雷娜等^[38]通过将小鼠置于-20℃寒冷环境15 min,小鼠唾液中sIgA含量和溶菌酶活性较正常小鼠低27.94%和36.20% ($P < 0.05$ 、 0.01),建立寒冷刺激致黏膜免疫功能低下模型,且该模型对H1N1流感病毒滴鼻感染的易感性显著提高。晏雪梅^[39]发现该模型与正常小鼠相比,模型小鼠鼻黏膜组织中IgA的蛋白表达显著降低 ($P < 0.01$),维持黏膜屏障功能的完整性的III型干扰素的蛋白表达低于正常组 ($P < 0.05$)。此外,李爽^[40]将小鼠置于-20℃环境中1 h后转移至25℃环境中30 min,循环2次,观察发现该造模方法可使模型小鼠鼻黏膜中IgA和鼻腔灌洗液中sIgA蛋白表达量显著降低 ($P < 0.01$)。

ip环磷酰胺或环孢菌素可使实验动物处于免疫功能低下的状态。郑源^[41]通过ip环磷酰胺50 mg/kg,每天1次,持续3 d于小鼠构建免疫功能低下模型,发现模型小鼠出现聚集、反应迟钝、活动量减少、皮毛泛光、摄食量减少、体质量增长缓慢、阴囊皱缩等免疫低下表现,模型成功率为80%。刘吉勇等^[42]研究表明ip环孢菌素A 25 mg/kg,隔天1次,持续3次,可使模型小鼠外周血CD4⁺与CD8⁺T细胞比例显著下降 ($P < 0.01$),肺部出现局灶性炎症改变、肺泡壁增厚、胸腺萎缩、局部性脂肪变性、皮质增厚等免疫功能抑制表现。

2.2.5 咳嗽模型的造模方法 由于感冒过程中常伴有咳嗽症状,咳嗽动物模型常用于评价感冒药物的止咳效果。诱发咳嗽的方法有机械刺激法、化学刺激法、电刺激法,其中以化学刺激法较为常用。在实际操作中,常用氨水刺激实验动物的感受器和传入神经诱发咳嗽,其常用造模动物为豚鼠及小鼠,具体操作为:将豚鼠置于喷雾箱内,15%氨水喷雾30 s后静置1 min,记录2 min内豚鼠的咳嗽次数。或将小鼠置于喷雾箱内,20%氨水喷雾1 min后静置1 min,记录1 min内小鼠的咳嗽次数^[21]。

2.2.6 急性上呼吸道感染模型的造模方法 急性上呼吸道感染的常见临床表现为普通感冒、急性病毒性咽炎和喉炎、急性咽扁桃体炎等^[2],本法可为感冒的动物模型构建提供参考依据。刘亮^[43]连续3 d给小鼠ip环磷酰胺1.6 mg/20 g制备免疫力低下模型后,将重组禽流感病毒H5亚型3价灭活疫苗以50 μL/只滴入小鼠鼻腔中。在滴鼻后,模型小鼠出现流涕、挠鼻等上呼吸道感染症状,HE染色结果表明鼻黏膜发生了明显的炎性变化,证明上呼吸道

感染模型造模成功。但本法仅针对模型动物鼻部症状予以观察,并未对其上呼吸道整体情况予以观察。苏鑫等^[44]通过吸入乙醚麻醉小鼠,使其自动吸入滴进鼻腔的50 μL金黄色葡萄球菌菌液后,发现模型小鼠出现食欲下降,饮水量减少,活动量减少,蜷缩,对周围环境反应慢,毛发竖立、无光泽,呼吸急促,咳嗽的症状,部分小鼠结膜分泌物有所增多,部分小鼠出现腹泻症状,感染4、7 d后体质量显著下降。炎症初期,TNF- α 和IL-6的水平与感染者体温升高程度呈正相关,且金黄色葡萄球菌感染模型小鼠后,其肺组织匀浆液的IL-6、TNF- α 含量各个时间点均有显著增高且高于正常小鼠,体温显著增高。

2.2.7 急性肺损伤模型的造模方法 本法于实验动物体内模拟急性肺损伤症状,可用于评价感冒药物对肺部的保护作用,多采用ip脂多糖的方式造模。Sun等^[45]通过给大鼠ip脂多糖2 mg/kg建立急性肺损伤动物模型,模型大鼠出现呼吸频率加快、便溏的情况,且肛温显著高于正常大鼠 ($P < 0.01$)。同时,模型大鼠肺部表面可见明显肿胀充血,肺指数显著高于正常大鼠 ($P < 0.05$),肺部切片出现间质水肿增厚、出血、炎性细胞浸润等炎症病理特征。且模型大鼠血清和支气管肺泡灌洗液中炎症相关生化指标IL-6、IL-1 β 和TNF- α 的表达与正常大鼠相比均显著增加 ($P < 0.001$)。

2.2.8 肺炎模型的造模方法 本法于实验动物体内模拟肺炎症状,可用于评价感冒药物对肺部的保护作用。Guo等^[46]将25 μL 10倍LD50流感病毒溶液接种于Balb/c小鼠鼻腔,构建流感病毒性肺炎模型。模型小鼠肺部外观呈暗红色且出现明显水肿,HE染色切片显示模型小鼠肺泡壁结构模糊,肺泡腔内充斥大量炎性渗出物和出血性积液,出现大面积肺实变。Li等^[47]在SD大鼠气管内注射50 μL 2.5 mg/kg聚胞苷酸的磷酸缓冲盐溶液以建立大鼠病毒性肺炎模型。模型大鼠的肺部出现水肿,HE染色切片显示肺组织出现肺泡塌陷、大面积的炎性细胞浸润和出血的病理特征,同时,模型大鼠支气管肺泡灌洗液中IL-6、IL-1 β 和TNF- α 的表达量均显著增加 ($P < 0.01$),见表1。

3 具有风寒和风热感冒体证的动物造模方法及其评价指标

综上所述,目前已有感冒动物模型多以单一因素进行造模,其模型量化指标多以体温变化、体态

表 1 风寒、风热感冒动物模型的造模方法与评价标准

Table 1 Establishment and evaluation on animal models of common cold with wild-cold and wind-heat syndromes

| 症状类型 | 症状表现 | 造模方法 | 实验动物 | 评价标准* | 文献 | |
|--------------------|------------------|------------|-------|---|-------|----|
| 风寒与风热感冒的同症状 | 正气亏虚 | 免疫力低下模型 | 小鼠或大鼠 | 唾液中 sIgA 含量和溶菌酶活性 ↓, 鼻黏膜中 IgA 和 III 型干扰素蛋白表达 ↓ | 37-40 | |
| | | | 小鼠 | 免疫低下表现: 反应迟钝、皮毛泛光、活动量减少、扎堆明显、食量下降、体质量增加缓慢、阴囊皱缩等 | 41 | |
| | | | 小鼠 | 免疫功能抑制: 外周血 CD4 ⁺ 与 CD8 ⁺ T 细胞比值 ↓; 组织形态改变: 肺脏局灶性炎症改变、肺泡壁增厚, 胸腺萎缩 | 42 | |
| | | 发热 | 发热模型 | 大鼠 | 体温 ↑ | 21 |
| | 头痛和肢体酸痛 | 疼痛模型 | 小鼠 | 小鼠从放入热板仪到首次舔后足的时间即镇痛时间 ↓ | 32-33 | |
| | | | 小鼠 | 鼠尾落入水浴锅至甩动尾巴的时间即镇痛时间 ↓ | 33 | |
| | | | 小鼠 | 15 min 内小鼠的扭体次数 ↑ | 33 | |
| | 发热、头痛和肢体酸痛 | 非特异性炎症模型 | 小鼠 | 生理盐水洗涤液上清在 590 nm 下的吸光度值 ↑ | 34 | |
| | | | 小鼠 | 45 min 后脱颈处死, 在双耳相同位置打孔, 双耳耳片质量差 ↑ | 35 | |
| | | | 大鼠或小鼠 | 0.5、1.0 h 等时间点足跖体积差 ↑ | 36 | |
| | 正气亏虚、流涕 | 急性上呼吸道感染模型 | 小鼠 | 唾液中 sIgA 含量 ↓, 血浆 IgM 和 IgG 含量 ↓, 同时出现流涕、挠鼻等上呼吸道感染症状 | 43 | |
| 风寒感冒倾向(模拟风寒感冒发生过程) | 恶寒、发热、流涕、喷嚏 | 风寒感冒模型 | 大鼠或小鼠 | 出现恶风寒、弓背毛松、打喷嚏、流涕、摄食量 ↓、饮水量 ↑、体温 ↑、体质量 ↓ 等类风寒感冒的外在表现, 肺指数 ↑, 脾指数 ↓, 胸腺指数无差异; 肺间质增生, 局部出血, 中性粒细胞浸润, 部分区域出现代偿性空泡。肺组织炎症因子 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 表达 ↑; 外周血中白细胞水平 ↓, 淋巴细胞比例 ↓, 单核细胞与中性粒细胞比例 ↑ | 26,28 | |
| | | | 大鼠 | 体质量 ↓, 体温 ↑, 胸腺指数、脾脏指数 ↓, 肺部见明显的中性粒细胞浸润、出血、代偿性空泡和间质增生, 血清炎症因子 IgA、TNF-α、IL-1β、IL-6 水平 ↑ | 29 | |
| 风热感冒倾向(模拟风热感冒发生过程) | 正气亏虚、发热、鼻塞、流涕、咳嗽 | 急性上呼吸道感染模型 | 小鼠 | 精神状态不佳, 均出现食欲 ↓, 饮水量 ↓, 活动量 ↓, 蜷缩, 对周围环境反应差, 毛发竖立、无光泽, 呼吸急促, 咳嗽, 肺组织匀浆液的 IL-6、TNF-α 含量 ↑ | 44 | |
| | | | 大鼠 | 呼吸频率 ↑, 便溏, 肛温 ↑, 肺部出现明显的肿胀、充血和血斑, 且肺部切片出现间质水肿增厚, 出血, 炎性细胞浸润的情况, 肺指数 ↑, 血清和支气管肺泡灌洗液中 IL-6、IL-1β 和 TNF-α 的表达量 ↑ | 45 | |
| 风热感冒特有症状 | 咳嗽 | 咳嗽模型 | 豚鼠/小鼠 | 静置 1 min 后, 2 min 内咳嗽次数 ↑ | 21 | |

“↑”-经造模后, 与正常实验动物相比, 检测指标水平增高 “↓”-经造模后, 与正常实验动物相比, 检测指标水平降低 “*”-若造模动物与正常动物相比, 出现下列显著改变 (P<0.05), 即判定为造模成功

“↑”-after conducting modeling experiments, there is a noticeable increase in the level of detection indicators compared to that of normal experimental animals “↓”-after conducting modeling experiments, there is a noticeable decrease in the level of detection indicators compared to that of normal experimental animals “*”-if the modeling animals exhibit the following significant changes (P<0.05) compared to normal animals, it is considered as a successful modeling

行为、炎性因子水平为主,所致感冒动物模型并不针对风寒、风热的特异性量化指标。说明目前对于风热、风寒感冒的特异性动物病理模型仍待完善。

近年来兴起的病证结合动物模型将动物体质、疾病特征与中医证候结合,有利提升中医“辨证论治”的核心地位。病证结合动物模型,即在中医和现代医学理论的指导下,以中医病因学说作为证候基础,选择现代医学临床中有相似之处的疾病,利用现有的技术手段令动物出现相应的病理变化及证候表征,通过观察动物的症即微观指标和证即宏观表征,从而判定模型制备是否成功^[48]。病证结合动物模型既展现了西医的疾“病”特征又反映了中医的“证”候表现,在探讨疾病病理变化和中医证候特征方面具有明显优势,更贴近临床实际,弥补了目前中医药相关研究中动物模型普遍存在“重病轻证”的现象,有利于体现中医特色的证候理论,是现今证候模型研究的趋势。

如前文所述,目前常以动物肺部的病理生理指标、体温及体态特征等单一因素作为感冒动物模型评价的依据,如肺间质水肿、出血、炎性细胞浸润等方面异常等。理化指标主要针对血清或肺组织中的炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的表达进行评价,检测指标通常缺乏特异性。因此,在对感冒成模动物进行相关指标考察时,可结合传统中医理论中对风寒、风热感冒的体征因素增加多个判定指标,使造模更为立体、更加符合风寒、风热体征。如可结合疼痛造模方法,测试感冒成模动物痛阈的变化;取鼻咽灌洗液观察其浑浊程度,进一步区分风寒、风热感冒 2 种类型等。

此外,风寒和风热感冒的模型制备可以参考目前上呼吸道感染的动物模型制备方法,采用复合因素叠加造模,有利于增强模型的稳定性,从而提升疾病模型的成功率。本文结合风寒、风热感冒的中医诊断标准,对寒证、热证感冒共同及特异病理体征相关的动物模型及其评价标准进行总结,见表 1。

4 结语与展望

如前文所述,基于中医理论的风寒、风热动物模型尚待完善,且具有一定难度,主要问题如下:(1)关于证候客观评价指标的研究不足,临床辨证论治过程中的主观性及经验性较强,临床中医证候的诊断标准仍需进一步细化;(2)中医在临床诊断过程中通过望、闻、问、切,即可对患者所患证候

做出诊断,而动物模型仅能通过“望法”观察其行为学特征且缺乏客观量化指标;(3)不同证型间理化指标改变的特异性不明确;(4)目前中医药研究中所用到的模型仅模拟单个或部分症状,缺乏对疾病过程的整体把握,通常在干预过程中无再次辨证等。特异、经典、成熟的风寒、风热动物模型仍待完善。模型质量的提高,让证型确定更具严谨性和科学性,有利于揭示“辨证论治”理论指导下的“方证相应”即特定药物治疗对应证候的科学内涵,推动证状相关中药的研究与开发。

由此可见,经多位学者依据风寒感冒的病机不断调整风速、温度和湿度,以构建风寒易感的环境,从而建立风寒感冒动物模型。目前风寒感冒的造模手法趋于成熟,模型判定指标较为完整,但对于风寒感冒的鼻部症状即流清涕尚无体现,未来相关研究或可通过加强鼻部观察,如模型动物是否出现喷嚏现象或鼻部出现水样鼻涕等,以进一步完善模型判定指标。此外,目前对于风热感冒动物模型研究数量较少,且多针对发热特征建立、评价热证模型,造模方法及特异性指标较少。通过上文归纳风热的病机和相关体征及其造模方法,可推测,增加免疫力低下模型的造模手段,而后接种细菌、病毒及其他病原体,采用复合因素叠加造模的手段,同时针对其口渴、鼻塞流涕和咳嗽的特征,以观察模型动物造模前后饮水量的变化、是否出现呼吸声音粗重或其鼻咽灌洗液较为浓稠偏黄、咳嗽的现象作为评价指标,可能对于建立综合、完善的风热感冒动物模型提供帮助。

本文基于中医传统理论,对风寒、风热感冒的病机、表征及相关联动物模型进行分析,通过总结以往相关动物模型的造模方法及评定标准,积极借鉴现代医学研究手段,为今后的造模过程提供参考,有利于构建基于中医理论的特异性动物风寒、风热感冒动物模型,充分模拟疾病动物体内环境,进一步揭示证候的病理基础、探求中药制剂的靶向疗效机制,为今后相关药物的药效、药理机制研究做出数据支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 黄国斌,张珂,高毅丽.急性上呼吸道感染患者感染因素分析[J].山东医药,2007,47(1):29.
- [2] 葛均波,徐永健,王辰.内科学[M].第9版.北京:人民卫生出版社,2018:14-16.

- [3] 陈志强, 杨关林. 中西医结合内科学 [M]. 第 3 版. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 35-41.
- [4] Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza [J]. *Lancet Infect Dis*, 2005, 5(11): 718-725.
- [5] 卢芬萍, 呼兴华, 高原, 等. 连花清瘟治疗流行性感冒临床疗效的 Meta 分析 [J]. *中草药*, 2021, 52(16): 4986-4995.
- [6] Grünewaldt A, Hügel C, Rohde FERS G G U. Rhinoviren [J]. *Internist*, 2019, 60(11): 1151-1154.
- [7] Centers for Disease Control and Prevention. Influenza Antiviral Medications: Clinician Summary [EB/OL]. [2021-12-17]. <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.html>.
- [8] Kumar A. Early versus late oseltamivir treatment in severely ill patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1): Speed is life [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66(5): 959-963.
- [9] 岳广辉. 正柴胡饮颗粒工艺改进和质量控制方法的研究 [D]. 承德: 承德医学院, 2008.
- [10] 曲冬梅. 补中益气汤加减治疗老年气虚感冒临床研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2009.
- [11] 腾占国. 新柴葛解肌汤治疗普通感冒 (风寒外束, 邪郁肌腠) 临床研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2013.
- [12] 敬岳. 流行性感冒中医证候学特征横断面调查及随访研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [13] 缙强, 王焕生, 田丙坤. 四时感冒的中医辨证治疗 [J]. *现代中医药*, 2007, 27(4): 62-64.
- [14] 王宇峰. 抓痧疗法治疗风寒型感冒的临床研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2008.
- [15] 王成武. 金羚抗感胶囊治疗感冒 (风热证) 临床研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2008.
- [16] 赵鹏, 袁嘉丽, 陈文慧. 冬季感冒患者及健康人上呼吸道微生态状况的临床研究 [J]. *新中医*, 2007, 39(12): 15-16.
- [17] 孙静. 中医辨证治疗感冒/时行感冒发热临床疗效的观察 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2015.
- [18] 张伯礼, 吴勉华, 林子强. 中医内科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2019: 69-71.
- [19] 曹宏波. 不同留针时间对风寒感冒的临床疗效对照 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2011.
- [20] 毛慧君. 中医外感风寒、寒湿证病因因素量化和多维相关研究 [D]. 广州: 暨南大学, 2007.
- [21] 陈睿. 风寒感冒分散片流浸膏部分药效学研究 [D]. 西宁: 青海师范大学, 2009.
- [22] 张裕英. 30 例风寒型感冒患者经络图谱的变化及彩光结合穴位疗法的临床观察 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.
- [23] 郭海. 宣畅肺气在病毒性肺炎治疗中的作用机理及运用规律研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2007.
- [24] 中医病证诊断疗效标准 [S]. 1994 :1-94.
- [25] 杨进, 陆平成, 龚婕宁. 表证动物模型研制的思路与方法 [J]. *中国中医药科技*, 1996, 3(1): 35-36.
- [26] 杨士友, 孙备, 裴月梅, 等. 风寒表证和寒凝血瘀证动物模型的研究 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 1997, 3(1): 54-56.
- [27] 邹移海. 中医实验动物学 [M]. 广州: 暨南大学出版社, 1999: 179.
- [28] 刘珊宏, 夏玉英, 卢子滨, 等. 感冒清热颗粒对风寒表证小鼠的保护作用 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2021, 35(10): 790-791.
- [29] Wan X H, Wu W T, Zang Z Z, et al. Investigation of the potential curative effects of Gui-Zhi-Jia-Ge-Gen Decoction on wind-cold type of common cold using multidimensional analysis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 298: 115662.
- [30] 沈映君, 王一涛, 王家葵, 等. 解表方药研究的思路与实践 [J]. *中医杂志*, 1992, 33(5): 51-53.
- [31] 陈扬荣, 戴春福, 郑旭, 等. 白虎汤降低家兔气分证体温的观察 [J]. *安徽中医学院学报*, 1993, 12(2): 49-50.
- [32] 朱建伟, 武继彪, 李成韶, 等. 马钱子碱镇痛作用及其药效动力学研究 [J]. *中国中医药科技*, 2005, 12(3): 166-167.
- [33] 毛磊, 张玲, 刘奇, 等. 茉莉根醇浸膏镇痛作用的实验研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2014, 32(3): 641-644.
- [34] 冯娜, 刘芳, 郭会彩, 等. 车前子多糖抗炎作用机制的实验研究 [J]. *天津医药*, 2012, 40(6): 598-601.
- [35] 曾南, 沈映君, 刘旭光, 等. 荆芥挥发油抗炎作用研究 [J]. *中药药理与临床*, 1998, 14(6): 24-28.
- [36] 刘琳娜, 贾敏, 梅其炳, 等. 乙醇提取新鲜当归油的抗炎镇痛作用 [J]. *中国药房*, 2002, 13(9): 526-527.
- [37] 李娟, 雷娜, 段小花, 等. 寒冷刺激致小鼠上呼吸道黏膜免疫功能低下模型的研究 [J]. *中国病理生理杂志*, 2011, 27(8): 1662-1664.
- [38] 雷娜, 李艳, 何芳雁, 等. 解表方通过调节黏膜免疫保护上呼吸道感染模型小鼠的研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(18): 174-177.
- [39] 晏雪梅. 解表方对寒冷刺激致小鼠鼻黏膜免疫屏障功能低下的影响 [D]. 昆明: 云南中医药大学, 2020.
- [40] 李爽. 小鼠鼻黏膜屏障功能的部分影响因素研究 [D]. 昆明: 云南中医药大学, 2020.
- [41] 郑源. 芪丹复感颗粒对反复呼吸道感染患儿及免疫低下小鼠 T 细胞的影响 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [42] 刘吉勇, 卢芳国, 朱惠斌, 等. 应用环孢菌素 A 制备小

- 鼠免疫缺陷动物模型 [J]. 实用预防医学, 2008, 15(5): 1376-1378.
- [43] 刘亮. 减味小柴胡汤对小鼠反复上呼吸道感染模型呼吸道 SIgA 及 IgG、IgM 的影响 [D]. 郑州: 河南中医药大学, 2017.
- [44] 苏鑫, 宫晓燕. 新扶正除疫颗粒对金葡球菌所致急性上呼吸道感染小鼠肺组织 TNF- α 、IL-6 含量的影响研究 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(2): 315-316.
- [45] Sun X, Xie Y Y, Qu J L, *et al.* Systematic characterization of components of Makyo-kanseki-to Granule and serum metabolomics for exploring its protective mechanism against acute lung injury in lipopolysaccharide-induced rats [J]. *J Sep Sci*, 2023, 46(2): 2200705.
- [46] Guo R, Zhao M F, Liu H, *et al.* Uncovering the pharmacological mechanisms of Xijiao Dihuang Decoction combined with Yinqiao Powder in treating influenza viral pneumonia by an integrative pharmacology strategy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 141: 111676.
- [47] Li Q, Zhang T R, Wang Y M, *et al.* Qing-Wen-Jie-Re mixture ameliorates poly (I: C)-induced viral pneumonia through regulating the inflammatory response and serum metabolism [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 891851.
- [48] 于斌, 厉启芳, 陈佳, 等. 流感病毒感染中医证候动物模型建立方法及探讨 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(9): 2222-2224.

[责任编辑 赵慧亮]