

# 外感清热解毒方抗呼吸道病毒活性的体外实验研究

侯天禄<sup>1,2</sup> 詹恬恬<sup>2</sup> 奚安<sup>3</sup> 胡毅翔<sup>4</sup> 成扬<sup>1,2</sup> 平键<sup>2</sup> 陈建杰<sup>1,2</sup>

(1 上海浦东新区传染病医院,上海,201299; 2 上海中医药大学附属曙光医院,上海,201203; 3 上海浦东新区中医医院,上海,201299; 4 浙江省医学科学院浙江省实验动物与安全性研究重点实验室,杭州,310013)

**摘要** 目的:研究外感清热解毒方体外抗呼吸道病毒的活性。方法:体外培养 MDCK、HEL 和 A549 细胞,分别接种流感病毒 H1N1、腺病毒 AV1 和呼吸道合胞病毒 RSV1,给予外感清热方进行干预,以病毒唑作为对照。采用 MTT 法检测药物对细胞的毒性和对病毒的治疗指数,采用红细胞凝集实验和观察细胞病变(CPE)进行分析,研究该方抗呼吸道病毒活性。结果:外感清热方对 H1N1 的 IC<sub>50</sub> 为 0.028 mg/mL, TI 为 2.07。预防给药在 0.01 mg/mL 时红细胞凝集实验为阴性,表明该方能够阻断 H1N1 病毒入侵,有预防作用。治疗给药在 0.01 mg/mL 时红细胞凝集实验为阴性,表明该方对病毒有治疗作用。直接杀伤实验该方能够降低病毒滴度 1 个梯度。在 0.005 mg/mL 时抗 AV1 红细胞凝集实验为阴性,表明该方能够抑制 AV1。镜下观察 CPE 表明 0.01 mg/mL 以上浓度的中药能够抑制 RSV1。结论:外感清热解毒方具有较好的抗 H1N1、AV1 和 RSV1 的活性,具有高效低毒的特点。

**关键词** 外感清热解毒方;H1N1;AV1;RSV1;体外实验

## Effect of Waigan Qingre Jiedu Formula Against Respiratory Virus In Vitro

Hou Tianlu<sup>1,2</sup>, Zhan Tiantian<sup>2</sup>, Xi An<sup>3</sup>, Hu Yixiang<sup>3</sup>, Cheng Yang<sup>1,2</sup>, Ping Jian<sup>2</sup>, Chen Jianjie<sup>1,2</sup>

(1 Infectious Disease Hospital of Shanghai Pudong New Area, Shanghai 201299, China; 2 Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 3 Zhongyi Hospital of Shanghai Pudong New Area, Shanghai 201299, China; 4 Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou 310013, China)

**Abstract Objective:** To study the activity of Waigan Qingre Jiedu decoction against respiratory virus in vitro. **Methods:** MDCK, HEL and A549 cells were cultured in vitro; influenza virus H1N1, adenovirus AV1 and respiratory synthetic virus RSV1 were inoculated respectively. Waigan Qingre Jiedu decoction was given to intervene, and Ribavirin was given as control. MTT method was used to detect the cytotoxicity of the drug and therapeutic index. Hemagglutination test and Cytopathic effect were used to study the effect against respiratory virus. **Results:** IC<sub>50</sub> of Waigan Qingrejiedu decoction against H1N1 was 0.028 mg/mL. TI was 2.07. In the prevention administration experiment, hemagglutination test at the concentration of 0.01 mg/mL was negative, which indicates that the decoction could block H1N1 virus invasion and has preventive effect. In the therapy administration experiment, hemagglutination test at the concentration of 0.01 mg/mL was negative, which showed that the decoction had a therapeutic effect on the virus. In the Direct killing experiment, the decoction can reduce the virus titer by 1 gradient. Hemagglutination test against AV1 at the concentration of 0.005 mg/mL was negative, which showed that the decoction could inhibit AV1. The observation of Cytopathic effect under the microscope showed that the decoction could inhibit RSV1 in the concentration of 0.01 mg/mL. **Conclusion:** Waigan Qingre Jiedu decoction has high activity against H1N1, AV1 and RSV1, with the advantage of having high efficiency and low toxicity.

**Key Words** Waigan Qingrejiedu decoction; H1N1 virus; AV1 virus; RSV1; In vitro study

中图分类号:R285 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.10.042

外感发热常见于感冒和时行感冒,是四时门诊中的常见病。致病因素除了少数为细菌感染之外,大多以呼吸道病毒感染为主。能够引起呼吸道感染的病毒种类较多,目前临床对于病毒性呼吸道感

染的治疗,仍以对症处理为主,尚缺乏理想的抗病毒药物与可靠的防治方案<sup>[1-3]</sup>。外感清热解毒方系上海市浦东新区传染病医院结合中医理论和临床实践拟定的经验方,用于治疗外感发热具有较好的疗效。

基金项目:上海市中医药三年行动计划项目(编号:ZY3-JSFC-1-1011);上海市浦东新区中医药事业发展专项资金项目(编号:PDYXZJ2014-08);上海市中医药领军人才建设项目-海上名中医传承学术共同体项目(编号:ZY3-RCPY-1-1001);陈建杰上海市名中医工作室项目(编号:ZYSNXD-CC-MZY003)

通信作者:成扬(1972.01—),男,博士,主任医师,副院长,研究方向:中医传染病与肝病,E-mail:drchengyang@126.com

为了深入探讨该方的作用,我们研究了该方对常见呼吸道病毒的作用和细胞毒性,为进一步开发有效的防治药物打下基础。

## 1 材料与方法

1.1 药物和实验动物 外感清热解毒方,由黄芩、桔梗、芦根、炙款冬花、苍术等组成。按配比称取单味中药放入 100 mL 蒸馏水浸置 30 min(液面浸没中药饮片 2~3 cm),武火煮至沸腾后采用文火慢煎 30 min,得过滤液 50 mL;再向中药中持续加入蒸馏水至浸没药材表面,再按煎煮方法进行煎煮,得过滤液 50 mL,将前后 2 次所得过滤液归并后浓缩至 50 mL,并将过滤与放入 4 ℃ 冰箱放置冷却,静置过夜,次日再次浓缩至 25 mL,2 000 × g 离心,取上层清液,用蒸馏水定容至 25 mL,标准浓度为 2 g 生药/mL,进行分装,消毒,低温冷藏,备用。病毒唑由浙江亚洲制药厂生产,中药提取液和病毒唑分别使用含 2.5% 的小牛血清 DMEM 培养液稀释成工作液。清洁级豚鼠,雌性,250 g,购于上海斯莱克实验动物有限公司。9 日龄 SPF 亨利鸡鸡蛋由浙江大学农业科学院提供。

1.2 病毒株、细胞株、主要试剂和仪器 A/PR/8/34 甲型流感病毒(H1N1 型)由浙江省动物中心提供。腺病毒 AV1 株、呼吸道合胞病毒 RSV1 株,由浙江省疾病预防控制中心提供。狗肾传代细胞 MDCK 细胞、HEL 细胞、A549 细胞购于上海细胞研究所。EDTA 购自中国医药集团,批号 150204。胰酶为 Biosharp 公司产品,批号 65126817。D-hanks 液为南京凯基公司产品,批号 20140605。小牛血清为浙江天杭公司产品,批号 20150180。胎牛血清为 Gibco 公司产品,批号 1616964。DMEM 培养基为 Sigma 公司产品,批号<sup>#</sup>WXBB5403V。Galaxy170 s 细胞培养箱 Eppendorf 公司产品。IX53 型倒置显微镜为奥林巴斯产品。

1.3 流感病毒 TCID<sub>50</sub> 的测定 将 MDCK 细胞分装培养完成后,吸取原培养液,使用 D-Hanks 液清洗 2 遍,并使用不含血清的培养液将流感病毒 H1N1 对倍稀释成不同梯度,梯度如下:1/10、1/10<sup>2</sup>、1/10<sup>3</sup>、1/10<sup>4</sup>、1/10<sup>5</sup>、1/10<sup>6</sup>,分别添加入 24 孔板,量为 20 μL/孔,再添加 10% 血清培养液至 1 mL/孔,每个浓度同时设置 5 个复孔,置于 37 ℃、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养 18 h,观察细胞病变(Cytopathic effect, CPE)。实验平行设置空白对照组。

1.4 外感清热解毒方的细胞毒性实验 另用 0.25% 的 EDTA-胰酶 3 mL 将已经长满单层的细胞

消化并制成细胞悬液,将细胞按 1 × 10<sup>5</sup> 个/孔添加入 24 孔板中,置于 37 ℃、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养 18 h。后吸取原培养液,并使用 D-Hanks 液将细胞洗 2 遍,然后用不含血清的培养液将中药或者病毒唑进行稀释,分别添加入 24 孔板中,量为 20 μL/孔,再次分别加 10% 血清培养液至 1 mL/孔,各组设置 5 个复孔,置于 37 ℃、5% CO<sub>2</sub> 培养箱内培养。在显微镜下观察 CPE,连续 4 d。实验设立空白对照组。在试验结束观察完病变结果后,采用 MTT 法测定细胞存活率,吸去培养液并添加 0.4 mg/mL 的 MTT 液,量为 100 μL/孔,置于 37 ℃ 孵育 4 h 后丢弃上层清液,添加 100 μL DMSO 溶解,490 nm 波长检测 OD 值,并使用 Reed-Muench 法计算药物对细胞的半数有毒剂量 TC<sub>50</sub>。

1.5 外感清热解毒方对呼吸道病毒的治疗指数 在药物干预病毒试验完成后<sup>[4]</sup>,采用 MTT 法测定细胞存活率,490 nm 波长检测 OD 值。病毒抑制百分率(%) = (药物和病毒组 OD 值 - 病毒对照组 OD 值)/(细胞对照 OD 值 - 病毒对照 OD 值) × 100%,并采用 Reed-Muench 法计算对病毒抑制率为 50% 时的药物浓度 IC<sub>50</sub>。治疗指数(TI) = TC<sub>50</sub>/IC<sub>50</sub>, TI < 1 有毒无效,1 ≤ TI < 2 低效有毒, TI ≥ 2 低毒有效。

1.6 外感清热方对呼吸道病毒的抗病毒作用 红细胞凝集试验:豚鼠心脏取血,置肝素抗凝管中,使用 0.9% 生理盐水洗涤 3 次,置于 4 ℃、1 000 r/min × 10 min,使用 0.9% 生理盐水配制成 0.5% 豚鼠红细胞悬液。在微量凹板中先滴入待测上层清液 50 μL,再滴入豚鼠红细胞悬液 50 μL,同时设置生理盐水对照 4 孔,30 min 后观察结果。

1.6.1 药物的预防作用 待细胞长成单层后添加不同浓度的中药和病毒唑,每个浓度设置复孔,同时设置病毒对照和细胞对照,置于 37 ℃ 孵育过夜。后使用 Hanks 缓冲液洗涤 2 次,添加不同浓度病毒攻击,每个浓度设置 4 孔,病毒吸附 2 h 后丢弃上层清液,换成含 2% 牛血清的 DMEM,放置于 CO<sub>2</sub> 培养箱中孵育 4 d 后,用红细胞凝集试验检测。

1.6.2 药物的治疗作用 待细胞长成单层后添加病毒攻击,同时设置病毒对照和细胞对照,每浓度设置 4 孔,病毒吸附 2 h 后丢弃上层清液。添加不同浓度的中药和病毒唑,细胞对照和病毒对照分别添加含 2% 小牛血清的 DMEM,放置于 CO<sub>2</sub> 培养箱中孵育 4 d 后,用红细胞凝集试验检测。

1.6.3 药物的直接杀伤作用 将无毒浓度下的待测药物和病毒唑分别和毒力为 100TCID<sub>50</sub> 的流感病

毒混合,病毒对照是将 100TCID50 的流感病毒与含 2% 小牛血清的 DMEM 混合,设置细胞对照 4 孔,放置于孵箱中培养 24 h。取已长成单层细胞的培养板,丢弃培养液,添加入之前的药物和毒液的混合液,按照  $10^{-1} \sim 10^{-5}$  梯度稀释,待测药物、阳性药物和病毒对照均设置 5 个浓度,每个浓度设置 4 孔,放置于 CO<sub>2</sub> 培养箱中孵育 4 d 后,用红细胞凝集试验检测。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计处理。计量资料采用  $(\bar{x} \pm s)$  表示,使用 ANOVA 程序进行单因素方差分析,并使用 LSD 程序进行两两比较,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病毒 TCID50 的测定 本实验采用 Reed-Muench 氏法计算流感病毒 H1N1 导致的 TCID50,出现 50% 的 MDCK 细胞病变的病毒浓度在  $10^{-4} \sim 10^{-5}$  之间,通过计算得到病毒的 TCID50 为  $10^{-4.5} / 0.1 \text{ mL}$ ,即病毒液应稀释 31 622 倍。RSV1 和 AV1

病毒极难在体外扩增,故直接取用病毒原液,滴度为 100TCID50。

2.2 药物对 MDCK 细胞的毒性和抗 H1N1 活性 外感清热方对 MDCK 细胞的 TC50 为 0.058 mg/mL,对 H1N1 的 IC50 为 0.028 mg/mL, TI 为 2.07。病毒唑的 TC50 为 0.579 mg/mL,对 H1N1 的 IC50 为 0.321 mg/mL, TI 为治疗指数为 1.8。说明外感清热方对 H1N1 具有良好的抑制作用,具有高效低毒的特点。见表 1。

外感清热解毒方在 0.01 mg/mL 时红细胞凝集试验为阴性,表明中药作用 MDCK 细胞后,能够阻断 H1N1 病毒入侵,有预防作用。病毒唑 0.5 mg/mL 的红细胞凝集试验表现为凝集,表明没有预防作用。见表 2。

外感清热解毒方在 0.01 mg/mL 时红细胞凝集试验为阴性,表明药物对病毒有治疗作用。病毒唑在浓度 0.13 mg/mL 时红细胞凝集试验为阴性,表明该药对病毒有治疗作用。见表 3。

表 1 药物对 MDCK 细胞毒性和抗 H1N1 的活性

组别	细胞毒性			TC50	抗病毒活性			
	浓度 (mg/mL)	OD 值	破坏率 (%)		OD 值	抑制率 (%)	IC50	TI
中药	0.08	0.29 ± 0.01	60.81	0.058	0.27 ± 0.03	34.88	0.028	2.07
	0.04	0.40 ± 0.11	45.95		0.36 ± 0.13	55.81		
	0.02	0.54 ± 0.07	27.03		0.35 ± 0.07	53.49		
	0.01	0.58 ± 0.06	21.62		0.29 ± 0.12	39.53		
	0.005	0.65 ± 0.11	12.16		0.26 ± 0.11	32.56		
	0.0025	0.70 ± 0.04	5.41		0.18 ± 0.01	13.95		
	0.0013	0.72 ± 0.12	2.70		0.16 ± 0.03	9.30		
病毒唑	0.5	0.45 ± 0.03	39.19	0.579	0.41 ± 0.09	67.44	0.321	1.8
	0.25	0.58 ± 0.02	21.62		0.33 ± 0.09	48.84		
	0.13	0.65 ± 0.01	12.16		0.26 ± 0.03	32.56		
	0.065	0.70 ± 0.05	5.41		0.17 ± 0.02	11.63		
细胞对照		0.74 ± 0.09			0.55 ± 0.03			
病毒对照					0.12 ± 0.01			

表 2 药物对 H1N1 诱导 MDCK 的预防作用

病毒	细胞	感染量	外感清热解毒方 (mg/mL)					病毒唑 (mg/mL)	
			0.04	0.02	0.01	0.005	0.0025		0.0013
H1N1	MDCK	100TCID50	-	-	-	±	+	+	0.5

注:“-”表示抑制,“±”为 50% 抑制,“+”为不抑制。

表 3 药物对 H1N1 诱导 MDCK 的治疗作用

病毒	细胞	感染量	外感清热解毒方 (mg/mL)					病毒唑 (mg/mL)	
			0.04	0.02	0.01	0.005	0.0025		0.0013
H1N1	MDCK	100TCID50	-	-	-	±	+	+	0.13

注:“-”表示抑制,“±”为 50% 抑制,“+”为不抑制。

外感清热解毒方减低了病毒滴度的 1 个梯度,阳性药物病毒唑减低了 2 个梯度。见表 4。

2.3 药物抗 AV1 的活性 外感清热解毒方在 0.005 mg/mL 时红细胞凝集试验为阴性,表明药物作用细胞后,能够有效阻止 AV1 病毒入侵,表明其有预防作用。病毒唑 0.5 mg/mL 的红细胞凝集试验为表现为凝集,表明没有预防作用。见表 5。

2.4 药物抗 RSV1 活性 由于 RSV1 不能引起红细胞凝集,故只能通过 CPE 评价药物的抗病毒效果。镜下观察可见, A549 细胞感染 RSV1 后,细胞膨胀、变形、大量坏死。给予 0.065 mg/mL 以上浓度的病毒唑可改善病毒诱导的 CPE,提示病毒唑可抑制 RSV1 的增殖。给予 0.01 mg/mL 以上浓度的外感

清热解毒方时,能完全抑制 RSV1,镜下可见细胞排列密集,与正常形态基本一致。伴随药物浓度的递减,达到 0.001 3 g/mL 时,细胞出现大片融合、破碎等病变,提示该方能够抑制 RSV1 的增殖,呈现出量效关系。见表 6、图 1。

表 4 药物对 H1N1 的直接杀伤作用

组别	药物原液	1:10	1:10 <sup>2</sup>	1:10 <sup>3</sup>	1:10 <sup>4</sup>	1:10 <sup>5</sup>
空白对照组	-	-	-	-	-	-
病毒对照组	+	+	+	+	+	+
中药组	-	-	±	+	+	+
病毒唑组	-	-	-	-	±	+

注:“-”表示抑制,“±”为 50% 抑制,“+”为不抑制。

表 5 药物对 AV1 诱导 HEL 的预防作用

病毒	细胞	感染量	外感清热解毒方 (mg/mL)						病毒唑 (mg/mL)
			0.04	0.02	0.01	0.005	0.0025	0.0013	
AV1	HEL	100TCID <sub>50</sub>	-	-	-	-	±	+	+

注:“-”表示抑制,“±”为 50% 抑制,“+”为不抑制。

表 6 药物对 RSV1 诱导的 A549 细胞 CPE 的作用

病毒	细胞	感染量	外感清热解毒方 (g/mL)						病毒唑 (mg/mL)
			0.04	0.02	0.01	0.005	0.0025	0.0013	
RSV1	A549	100TCID <sub>50</sub>	-	-	+	++	+++	++++	0.065

注:(-)细胞正常生长,无病变出现。(+)1%~25%细胞病变少于整个细胞单层的。(++)26%~50%细胞出现病变。(+++ )51%~75%细胞出现病变。(++++ )76%~100%细胞出现病变。

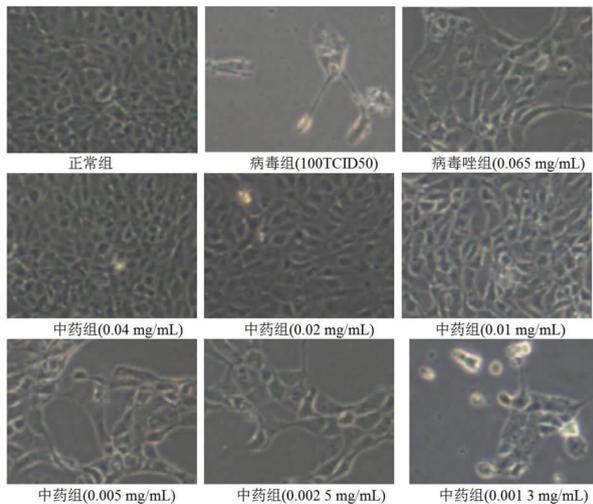


图 1 各组药物对 RSV1 感染 A549 细胞形态的影响 (×100)

### 3 讨论

在临床疾病谱中,由病毒引起的疾病在感染类疾病中占比接近 75% 以上,尤其是呼吸道感染最为常见<sup>[3]</sup>。近年来,不断有新出现或再现的病毒感染引发新的疾病流行,使病毒性疾病的防治再次

成为临床工作的焦点<sup>[3,5]</sup>。根据研究发现,流感病毒是流行性感病的病原体,分别是甲、乙、丙 3 型,其中以甲型流感威胁最大。甲型流感因病毒表面血凝素和神经氨酸酶抗原性不同,分为若干亚型。流感能够影响所有年龄组的人,严重危害人类健康。由于抗原漂移和移位的后果,使得频繁的和不可预知的病毒新突变株不断出现,导致甲型流感疫苗不能有效防治已经发生的流感病毒感染。同时目前治疗甲型流感的药物大多有不良反应和耐药性,限制了其临床疗效<sup>[6]</sup>。

天然植物药由于来源广泛,抗病毒作用正日益受到人们重视。Glatthaar-Saalmüller 等研究发现,一种由龙胆根、报春花、接骨木花等组成的药物,对智利 1/83 H1N1 病毒、呼吸道合胞病毒、人类鼻病毒 B 亚型、柯萨奇病毒亚型 A9 等均具有良好的广谱抗病毒活性<sup>[7]</sup>。Sharma 等研究了草药紫锥菊对鼻病毒 1a 和 14、流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒的作用,以及对细胞因子的影响,结果发现紫锥菊能够抑制病毒生长和促炎性细胞因子的分泌<sup>[8]</sup>。Kem-

merich 在一项双盲、安慰剂对照、多中心的临床研究中,评估了百里香药草和樱草根提取物对急性支气管炎伴有咳嗽患者的疗效,结果发现该提取物安全有效<sup>[9]</sup>。因此,从包括中草药在内的天然植物药中寻找有效的抗病毒药物,无疑是一条行之有效的途径<sup>[6,10]</sup>。

本研究结果可以看出,外感清热解毒方在体外能够有效地抑制 H1N1、AV1 和 RSV1。该方对 H1N1 的治疗指数为 2.07,表明其具有低毒有效的特点。预防给药的研究发现在 0.01 mg/mL 时红细胞凝集实验为阴性,提示该方可能是通过事先细胞的功能来抵御外邪,从而阻断了病毒的复制。治疗给药的研究发现在 0.01 mg/mL 时红细胞凝集实验为阴性,表明药物对病毒有治疗作用。直接杀伤实验该方能够降低病毒滴度 1 个梯度。在 0.005 mg/mL 时抗 AV1 红细胞凝集实验为阴性,表明该方能够抑制 AV1。镜下观察 CPE 表明 0.01 mg/mL 以上浓度的中药能够抑制 RSV1。

中医学认识中病毒性呼吸道感染并无特定病名,根据其发病过程、临床表现应属于“外感热病”范畴,国内临床医师及研究人员多根据中医理论,采用防治“热病”的理法方药应对新发突发呼吸道传染病,取得了较好的效果<sup>[5,6]</sup>。由于中药含有的活性成分十分复杂,杀灭病毒具有多种机制和多个靶点的特性,在杀灭病毒的同时,还具有免疫调节的作用,从而改善患者的免疫功能<sup>[2,10]</sup>。本次研究结果说明,外感清热解毒方在体外抗呼吸道病毒方面,具有较好的疗效,为更深一步的体内实验和临床治疗

提供了参考,值得开展更广阔的研究。

#### 参考文献

- [1]孙婷婷,陈兰羽,吕文良,等. 800 例外感发热患者中医证候分布及与节气关系[J]. 中国中医急症,2014,23(9):1622-1623,1641.
- [2]杨巨成,张海文. 清热解暑存阴法治疗外感发热的临床观察[J]. 中国民间疗法,2014,22(7):31-32.
- [3]Rewar S, Mirdha D, Rewar P. Treatment and Prevention of Pandemic H1N1 Influenza[J]. Ann glob Health,2015,81(5):645-653.
- [4]郑筱蓓. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002.
- [5]孙飞,陈晓春,张立国,等. 中药抗流感 2 号治疗甲型流感样发热聚集性病例的临床观察[J]. 世界中西医结合杂志,2014,9(10):1068-1071.
- [6]成扬,麦静怡,薛建华,等. 外感清热解毒方治疗急性上呼吸道感染发热临床评价[J]. 上海中医药大学学报,2016,30(4):22-25.
- [7]Glatthaar-Saalmüller B, Rauchhaus U, Rode S, et al. Antiviral activity in vitro of two preparations of the herbal medicinal product Sinupret® against viruses causing respiratory infections[J]. Phytomedicine, 2011,19(1):1-7.
- [8]Sharma M, Anderson SA, Schoop R, et al. Induction of multiple pro-inflammatory cytokines by respiratory viruses and reversal by standardized Echinacea, a potent antiviral herbal extract[J]. Antiviral Res, 2009,83(2):165-170.
- [9]Kemmerich B. Evaluation of efficacy and tolerability of a fixed combination of dry extracts of thyme herb and primrose root in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled multicentre clinical trial[J]. Arzneimittel-forschung,2007,57(9):607-615.
- [10]王镠,董尧成. 中医药防治呼吸道病毒感染研究综述[J]. 中国中西医结合杂志,2014,34(5):633-636.

(2016-04-08 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 2088 页)

- [3]周婷婷,全巧云. 溃疡性结肠炎发病机制的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2012,21(12):1163-1166.
- [4]惠毅,闫曙光,李京涛,等. 大鼠慢性溃疡性结肠炎模型建立方法探讨[J]. 辽宁中医药大学学报,2013,15(10):62-65.
- [5]解春静,庄彦华,栾雨龙. 溃疡性结肠炎发病机制中免疫因素的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2013,29(8):889-892.
- [6]罗凤燕,白爱平. 溃疡性结肠炎动物模型的研究进展[J]. 世界华人消化杂志,2013,21(7):607-613.
- [7]Fava F, Danese S. Intestinal microbiota in inflammatory bowel disease: friend or foe? [J]. World J Gastroenterol, 2011,17(5):557-566.
- [8]范玉晶,裴风华,刘冰熔. 溃疡性结肠炎动物模型的研究进展[J]. 中华结直肠疾病电子杂志,2013,2(6):311-313.
- [9]毛颖,王秀珍,张喆,等. 溃疡性结肠炎动物模型研究进展[J]. 中

医药信息,2013,30(4):126-130.

- [10]侯丽娟,唐方,王晓红,等. 溃疡性结肠炎模型的建立及影响因素[J]. 世界华人消化杂志,2011,19(31):3242-3245.
- [11]曹秀红,张学彦,张晓娜. 白介素在溃疡性结肠炎发病机制中的研究进展[J]. 世界华人消化杂志,2011,19(30):3143-3148.
- [12]王艳红,葛斌,陈佳佳,等. 溃疡性结肠炎动物模型的研究进展[J]. 中国药房,2011,22(25):2379-2382.
- [13]徐阳,唐艳萍. 溃疡性结肠炎中西医动物模型研究进展[J]. 中国中西医结合外科杂志,2013,19(4):469-472.
- [14]段征,汪维伟,姜蓉. 两种溃疡性结肠炎大鼠模型比较[J]. 重庆医科大学学报,2008,33(1):66-68,72.
- [15]张涛,谢建群. 大鼠溃疡性结肠炎模型的实验研究[J]. 中国中西医结合消化杂志,2006,14(4):240-242.

(2015-12-22 收稿 责任编辑:张文婷)