

狄培琰,张双丽,康乐,等.基于中西医临床病证特点的病毒性肺炎动物模型分析[J].中国比较医学杂志,2022,32(10):123-129.

Di PY, Zhang SL, Kang L, et al. Analysis of animal models of viral pneumonia based on clinical syndrome characteristics of traditional Chinese and Western medicines [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(10): 123-129.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.10.016

基于中西医临床病证特点的病毒性肺炎动物模型分析

狄培琰,张双丽,康乐,苗明三*

(河南中医药大学,郑州 450046)

【摘要】 病毒性肺炎是一种传染性极强的呼吸系统疾病,病程发展急骤且近年来发病率处于上升趋势,因此复制出更加符合中西医临床病证特点的动物模型尤为重要。本文通过对大量文献的归纳整理,对现有模型的方法、机制及原理进行总结,依据拟定的中西医临床诊断标准对各种模型的中西医吻合度进行评价。结果显示高脂饲料+病毒滴鼻+游泳 30 min 引起的湿热证型病毒性肺炎模型中西医临床吻合度较高,该模型动物表现的发热、咽痛、咳嗽、鼻塞流涕、呼吸困难等症状与人类病毒性肺炎临床特征较符合,且肺组织病理变化明显,气道上皮细胞脱落、支气管黏膜下及气管壁周围有大量炎性细胞浸润,高度符合病毒性肺炎湿热证型。本文通过分析病毒性肺炎各造模方法的优缺点,对改进完善其动物模型提出建议;同时为深入研究其发病机制及诊疗方法提供思路,以促进病毒性肺炎的临床研究。

【关键词】 病毒性肺炎;病证结合;动物模型;中西医;诊断标准

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 10-0123-07

Analysis of animal models of viral pneumonia based on clinical syndrome characteristics of traditional Chinese and Western medicines

DI Peiyan, ZHANG Shuangli, KANG Le, MIAO Mingsan*

(Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

【Abstract】 Viral pneumonia is a highly infectious respiratory disease. The disease course develops rapidly and the incidence rate is increasing. Therefore, it is important to establish an animal model that corresponds to the clinical characteristics of traditional Chinese and Western medicines. This review summarizes the method, mechanisms and principles of the existing models by summarizing a large number of studies. In accordance with the proposed clinical diagnostic criteria of traditional Chinese and Western medicines, this study evaluated the anastomosis degree of traditional Chinese and Western medicines of various models. The result showed that the model of viral pneumonia with damp heat syndrome caused by a high fat diet, virus nasal drip, and swimming for 30 min had a high degree of clinical coincidence between traditional Chinese and Western medicines. The symptoms of fever, sore throat, cough, nasal congestion, runny nose, and dyspnea of the model animals are more consistent with the clinical characteristics of human viral pneumonia, and the pathological changes of lung tissue were obvious. There was a large number of inflammatory cells under the bronchial mucosa and around the tracheal wall, which was highly consistent with the damp heat syndrome type of viral pneumonia. By analyzing the advantages and disadvantages of each modeling method of viral pneumonia, this study provides suggestions on improving the animal model and ideas for in-depth study of the pathogenesis, diagnosis and treatment method to promote clinical research of viral pneumonia.

【Keywords】 viral pneumonia; combination of disease and syndrome; animal model; traditional Chinese and Western medicines; diagnostic criteria

【基金项目】 国家中医药管理局标准化项目(GZY-FJS-2020-219);河南省重大公益专项(201300310100);河南省中医药科学研究专项课题(20-21ZYD02)。

【作者简介】 狄培琰(1996—),女,硕士研究生,研究方向:中药学。E-mail:15136370813@163.com

【通信作者】 苗明三(1965—),男,教授,博士,研究方向:中药药理学。E-mail:miaomingsan@163.com

病毒性肺炎(viral pneumonia, VP)是由病毒感染导致的肺部炎症,通常是指上呼吸道感染、向下蔓延引发肺部炎症,导致肺换气功能障碍的疾病^[1]。该疾病传染性强,病程发展急骤。研究发现,病毒感染在非细菌性肺炎中占 25%~50%,是肺炎致死的主要原因^[2-3]。病毒性肺炎多发于 5 岁以下儿童,近年来成人重症病毒性肺炎的发病率呈上升趋势^[4]。本文通过对 VP 中西医病因病机及诊断标准进行归纳总结,对现有动物模型进行分析,有助于进一步研究 VP 疾病,为临床治疗奠定理论及实验基础。

1 病毒性肺炎的病因病机

1.1 现代医学发病机制

VP 的发生通常为机体免疫力下降、机体病变或病变后机体未痊愈状态病毒入侵呼吸道,进而侵袭肺部引起病变,严重时也可影响心、肝、肾等其它器官。引起 VP 的主要病原有流感性病毒、冠状病毒、麻疹病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒及鼻病毒等^[5-6]。目前较为常见多发的为流行性病毒肺炎,如甲型 H1N1 流感病毒、H7N9、H5N1 禽流感病毒等。致病严重且影响巨大的多为冠状病毒,如 SARS-CoV、COVID-19 等,传染性极强且初期表现较

不明显。常发于儿童的病毒性肺炎多为呼吸道合胞病毒、副流感病毒、人博卡病毒、人偏肺病毒、腺病毒等^[7]。不同病毒引起的肺炎病变程度差别较大,其治疗方式也不尽相同。

1.2 中医病因病机

病毒性肺炎在中医中并无确切的名称,通常将其归为“疫病、温毒、疫疔、时疫、温变、咳嗽、喘症”等范畴^[8-9]。中医认为 VP 的病因为正气不足、复感外邪;病位在肺,可累及其他器官^[8];病机为热毒痰瘀,肺壅气郁,痰湿瘀阻,气阴亏虚等交互作用^[10]。

2 病毒性肺炎的西医诊断标准与中医辨证标准

2.1 西医诊断标准

VP 的西医诊断标准参照 2006 年发行的《内科疾病诊断与疗效标准》^[11]、2008 年发行的《内科常见病诊断及治疗》^[12] 及相关文献^[13],主要分为临床症状、实验室检查、胸部 X 线检查、物理检查/体征、血白细胞计数、组织病理学特征等六方面,具体诊断标准见表 1。根据文献^[14]及疾病诊断主次关系对每项标准进行赋值,因临床症状较为直观明显,将其赋值 30%,实验室诊断可信度高,赋值 30%,其余四项各赋值 10%。

表 1 VP 的西医诊断标准

Table 1 Western medicine diagnostic criteria of VP

分类 Classification	表现 Performance
临床症状、病史 I Clinical symptoms and medical history I	(1)发热、头痛等上呼吸道感染症状。(2)重者有呼吸困难、意识障碍、休克心衰等。(3)有吸烟史、呼吸道疾病史等。 (1)Fever, headache and other symptoms of upper respiratory tract infection. (2) Severe cases include dyspnea, disturbance of consciousness, shock, heart failure, etc. (3) History of smoking, respiratory diseases, etc.
实验室诊断 II Laboratory diagnosis II	(1)病毒学/病原学:病毒分离呈阳性。 (1)Virology/etiology, virus isolation was positive. (2)血清学:病毒特异性 IgG、IgM、IgA 含量高于正常 4 倍或更多。 (2)Serology, contents of virus specific IgG, IgM and IgA are 4 times or more higher than normal.
胸部 X 线检查 III Chest X-ray examination III	主要为间质性肺炎的表现,肺纹理增多,少数可有肺实变和胸腔积液/阴影表现。 It is mainly the manifestation of interstitial pneumonia, with increased lung markings and a few may have lung consolidation and pleural effusion/shadow.
物理检查/体征 IV Physical examination/signs IV	(1)病变部位呼吸音减弱,可有干、湿啰音。(2)重症时可见吸气相三四征和身聚扇动,肺部可闻及广泛的干、湿啰音,往往合并休克、心衰、呼衰体征。 (1)Respiratory sound at the lesion site is weakened and there may be dry and wet rales. (2) In severe cases, three or four signs of inspiratory phase and body fan can be seen. Extensive dry and wet rales can be heard in the lungs, often combined with signs of shock, heart failure and respiratory failure.
血白细胞计数 V White blood cell count V	一般计数正常,也可稍高或偏低。继发细菌感染时白细胞总数和中性粒细胞增高。 Generally, the count is normal, but it can also be slightly higher or lower. The total number of leukocytes and neutrophils increased in secondary bacterial infection.
组织病理学特征 VI Histopathological features VI	弥漫性肺泡损伤,肺泡内出血,间质内多种炎性细胞渗出形成透明膜。 Diffuse alveolar injury, alveolar hemorrhage, exudation of a variety of inflammatory cells in the stroma and formation of hyaline membrane.

2.2 中医辨证标准

VP 中医诊断标准参照 2002 年发行的《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[15]、2019 年发行的《小儿病毒性肺炎中医诊疗指南》^[16] 及相关文献^[17-18]。中医临床证型分为风寒郁肺证、风热郁肺证、痰热郁肺证、毒热闭肺证、阴虚肺热证、肺脾气虚证、心阳虚衰证和邪陷厥阴证等。症状主要分为

临床主证、次证、舌脉等。评价 VP 动物模型与中医临床诊疗标准的吻合情况,见表 2,主证可归纳为:(1)发热、发汗异常;(2)咳嗽、咽痛、痰稀白/黏黄;(3)气急喘粗、头痛乏力。次证:(1)鼻塞流涕;(2)小便黄少,大便溏塞;(3)口干口渴;(4)心悸神乱、烦躁不安。根据文献^[14],将主证每项赋值 20%,次证每项赋值 10%,合计 100%。

表 2 VP 的中医诊断标准
Table 2 TCM diagnostic criteria of VP

辨证分型 Syndrome differentiation	主证 Main syndrome	次证 Secondary syndrome
风寒郁肺证 Wind cold stagnation of lung syndrome	恶寒发热,无汗,头身疼痛,咳嗽,痰稀白易咯。 Cold and fever, no sweat, head and body pain, cough, thin white phlegm.	鼻塞流清涕,喉间痰嘶,咽不红,口不渴,小便清。 Nose is stuffy, the nose is clear, the throat is hoarse, the pharynx is not red, the mouth is not thirsty, and the urine is clear.
风热郁肺证 Wind heat stagnation of lung syndrome	发热恶寒,气急,咽痛,头痛,咳嗽,痰稠粘或黄。 Fever, aversion to cold, shortness of breath, sore throat, headache, cough, thick or yellow phlegm.	鼻塞,流清/黄涕,口渴欲饮,烦躁不安。 Stuffy nose, clear/yellow runny nose, thirsty, irritable.
痰热郁肺证 Phlegm heat stagnation lung syndrome	高热不退,有汗,咳嗽,痰黄稠,气急喘促,咽红肿。 High fever, sweating, coughing, yellow and thick phlegm, shortness of breath, red and swollen pharynx.	面红,口渴欲饮,便秘,小便黄少,烦躁不安。 Blush, thirst, constipation, yellow urine, irritability.
毒热闭肺证 Toxic heat blocking lung syndrome	高热炽盛,咳嗽喘憋,痰黄稠难咯或痰中带血,涕泪俱无。 High fever, cough and wheezing, yellow and thick phlegm, or blood in sputum, no tears.	恶心呕吐,烦躁口渴,小便短黄,大便秘结。 Nausea and vomiting, irritability and thirst, short yellow urine, constipation.
阴虚肺热证 Yin deficiency and lung heat syndrome	干咳少痰,咯痰带血,低热盗汗。 Dry cough, less phlegm, hemoptysis, low fever and night sweat.	面色潮红,五心烦热。口干,神疲倦,夜不安,形消瘦,便秘,小便黄少,病程迁延。 His complexion is flushed and his heart is hot. Dry mouth, mental fatigue, restlessness at night, emaciation, constipation, yellow urine and prolonged course of disease.
肺脾气虚证 Lung spleen qi deficiency syndrome	或有低热,自汗,久咳无力,痰稀白易咯,乏力气喘。 Or have low fever, spontaneous sweating, long cough weakness, thin white phlegm, fatigue and asthma.	形体偏瘦,纳差,口不渴,便溏,病程迁延,反复感冒。 Thin body, poor appetite, thirsty mouth, loose stool, prolonged course of disease, repeated colds.
心阳虚衰证 Heart yang deficiency syndrome	多汗,呼吸浅促,四肢不温。 Sweating, shallow breathing and tepid limbs.	面色苍白,心悸动数,虚烦不安,神萎淡漠,小便减少。 Pale complexion, palpitation, virtual restlessness, listlessness, and reduced urination.
邪陷厥阴证 Syndrome of evil trapping Jueyin	壮热不退,口唇紫绀,气促,喉间痰鸣。 Strong heat does not subside, cyanosis of lips, shortness of breath, phlegm in the throat.	谵语狂躁,神识昏迷,口噤项强,角弓反张,四肢抽搐。 Delirium, manic, conscious coma, mouth silence, strong neck, angular tension, limb convulsions.

3 病毒性肺炎模型分析

常用于 VP 造模的动物主要为鼠类,其中小鼠使用频率最高,如: BALB/c 小鼠、KM 小鼠、ICR 小鼠等。豚鼠、金黄地鼠、叙利亚仓鼠、Wistar 大鼠以

及恒河猴也较为多用;其余可用的模型动物为:雪貂、树鼩、小型猪以及伊犁母马。不同类别的病毒性肺炎造模方式有所差异,其具体方法及模型吻合度见表 3。

表 3 VP 的模型分析
Table 3 VP model analysis

模型分类 Model classification	造模动物 Modeling animals	造模方法 Moulding method	模型特点/表现 Model characteristics	与临床病症特点的吻合度 Consistency with clinical disease characteristics	
H5N1 禽流感病毒性肺炎 ^[19-20] H5N1 avian influenza viral pneumonia	恒河猴、雄性 KM 小鼠 Rhesus monkeys, male KM mice	经鼻滴入 H5N1 病毒液 H5N1 virus solution via nasal drip	非致命的流感病毒肺炎。病毒没有在肺外器官复制,人类研究中可用数据一致。 Non-fatal influenza virus pneumonia. The virus did not replicate in extrapulmonary organs, and the data available in human studies are consistent.	符合西医指标: I(1)(2)、II(1)(2)、IV(1)及 VI(1), 吻合度 70%; 中医: 主证(1)(2)、次证(1), 吻合度 50%。 Western medicine index: I(1)(2), II(1)(2), IV(1) and VI(1), 70% match; Chinese medicine: main evidence (1)(2), secondary evidence (1), 50% match.	
H7N9 禽流感病毒性肺炎 ^[21-22] H7N9 avian influenza viral pneumonia	雪貂、SPF 级雌性 BALB/c 小鼠 Ferrets, SPF grade female BALB/c mice	经鼻滴入 H7N9 病毒液 H7N9 virus solution via nasal drip	与人感染后的变化相似程度较高。 High degree of similarity to changes in humans after infection.	符合西医指标: I(1)、II(1)(2)、V(1)及 VI(1), 吻合度 60%; 中医: 主证(1)(3)、次证(1)(4), 吻合度 60%。 Western medicine index: I(1), II(1)(2), V(1) and VI(1), 60% match; Chinese medicine: main evidence (1)(3), secondary evidence (1)(4), 60% match.	
流感性病毒肺炎 Influenza virus pneumonia	甲型 H1N1 流感病毒 Influenza A (H1N1) virus	BALB/c 小鼠、ICR 小鼠 ^[23-25] BALB/c mice, ICR mice	病毒液滴鼻感染/鼻腔内接种病毒 Viral drops for nasal infection/inoculation of virus in the nasal cavity	肺组织单核细胞浸润, 肺重增加, 体重减少。肺指数高。 Mononuclear cell infiltration in lung tissue, increased lung weight, decreased body weight. High lung index.	符合西医指标: I(1)、II(2)及 IV(1), 吻合度 35%; 中医: 主证(1)、次证(2)(4), 吻合度 40%。 In line with Western medicine index: I(1), II(2) and IV(1), 35% match; Chinese medicine: primary evidence (1), secondary evidence (2)(4), 40% match.
H3N2 流感病毒 ^[27-28] H3N2 influenza virus	SPF 级 BALB/c 小鼠雌性 ^[26] SPF grade female BALB/c mice	高脂饲料+病毒滴鼻+游泳 30 min High-fat feed + virus nose drops + swimming for 30 min	符合湿热证型病毒性肺炎的特征。 Consistent with the characteristics of damp-heat evidence of viral pneumonia.	符合西医指标: I(1)(2)、II(2)、IV(1)、V(1)及 VI(1), 吻合度 65%; 中医: 主证(1)(2)(3)、次证(2)(4), 吻合度 80%。 Western medicine index: I(1)(2), II(2), IV(1), V(1) and VI(1), 65% match; Chinese medicine: primary evidence (1)(2)(3), secondary evidence (2)(4), 80% match.	
麻疹/疱疹病毒 Measles/herpes virus	SPF 级雌性 BALB/c 小鼠、雪貂 SPF grade female BALB/c mice, ferrets	病毒液滴鼻感染 Viral fluid drops for nasal infection	明显的上呼吸道感染的症状, 与人感染季节性流感病毒后的症状相似。 Obvious symptoms of upper respiratory tract infection, similar to those seen in people infected with seasonal influenza virus.	符合西医指标: I(1)、II(2)、V(1)及 VI(1), 吻合度 45%; 中医: 主证(1)(2)(3)、次证(1), 吻合度 70%。 Western medicine indexes were met: I(1), II(2), V(1) and VI(1), with 45% agreement; Chinese medicine: primary evidence (1)(2)(3), secondary evidence (1), with 70% agreement.	
马疱疹病毒 1 型 (EHV-1) 马鼻肺炎 ^[29] Equine herpesvirus type 1 (EHV-1) equine rhinopneumonia	2~3 岁伊犁母马 2~3 years old Ili mare	鼻内喷雾 (超声雾化器) 感染病毒 Virus infection by intranasal spray (ultrasonic nebulizer)	临床体征观察能更好地体现动物发病的严重程度。 Clinical signs observation gives a better indication of the severity of the animal's illness.	符合西医指标: I(1)、II(1)、III(1)、IV(1)、V(1)及 VI(1), 吻合度 65%; 中医: 主证(1)(3)、次证(1)(4), 吻合度 60%。 Western medicine index: I(1), II(1), III(1), IV(1), V(1) and VI(1), 65% match; Chinese medicine: primary evidence (1)(3), secondary evidence (1)(4), 60% match.	
HCMV 人巨细胞病毒感染 ^[30] HCMV human cytomegalovirus infection	BALB/c 雌性小鼠 BALB/c female mice	尾静脉注射的方式接种 HCMV 病毒悬液 Inoculation of HCMV virus suspension by tail vein injection	出现典型的急性间质性肺炎症状。 Presence of typical symptoms of acute interstitial pneumonia.	符合西医指标: I(1)、II(1)、III(1)、IV(1)、V(1)及 VI(1), 吻合度 65%; 中医: 主证(1)(3)、次证(1)(4), 吻合度 60%。 Western medicine index: I(1), II(1), III(1), IV(1), V(1) and VI(1), 65% match; Chinese medicine: primary evidence (1)(3), secondary evidence (1)(4), 60% match.	

续表 3

模型分类 Model classification	造模动物 Modeling animals	造模方法 Moulding method	模型特点/表现 Model characteristics	与临床病症特点的吻合度 Consistency with clinical disease characteristics
SARS ^[31]	恒河猴 Rhesus monkey	病毒气管内接种 Intratracheal inoculation of virus	没有出现类似人类的临床症状,只有部分体温升高。 There were no human-like clinical signs and only partial elevation of body temperature.	符合西医指标:I(1)、III(1)、IV(1)及V(1),吻合度 40%;中医:主证(1)(2)、次证(2),吻合度 50%。 Western medicine index: I(1), III(1), IV(1) and V(1), 40% match; Chinese medicine: main evidence (1)(2), secondary evidence (2), 50% match.
冠状病毒 Coronavirus	hACE2 转基因小鼠 ^[32] hACE2 transgenic mice	鼻内接种 Intranasal inoculation	模型出现明显的肺部病变。 Model showed significant lung lesions.	符合西医指标:I(1)、II(2)、III(1)、V(1)及VI(1),吻合度 55%;中医:主证(1)(2)、次证(4),吻合度 50%。 Western medicine index: I(1), II(2), III(1), V(1) and VI(1), 55% match; Chinese medicine: main evidence (1)(2), secondary evidence (4), 50% match.
COVID-19	叙利亚金仓鼠/叙利亚仓鼠 ^[33-34] Syrian Golden Gopher	鼻腔内接种 Intranasal inoculation	出现类似于人体轻度感染的症状。 Appearance of symptoms similar to a mild human infection.	符合西医指标:I(1)、II(1)(2)、IV(1)及VI(1),吻合度 60%;中医:主证(3)、次证(4),吻合度 30%。 Western medicine index: I(1), II(1)(2), IV(1) and VI(1), 60% coincidence; Chinese medicine: primary evidence (3), secondary evidence (4), 30% coincidence.
	恒河猴 ^[35] Rhesus monkey	气管内、鼻内、眼和口服联合接种 Combined intratracheal, intranasal, ocular and oral vaccination	复制出与 COVID-19 患者病情相似的模型。 Replication of a model with a condition similar to that of COVID-19 patients.	符合西医指标:I(1)(2)、II(1)(2)、III(1)、IV(1)及VI(1),吻合度 80%;中医:主证(1)(3)、次证(1)(4),吻合度 60%。 Western medicine index: I(1)(2), II(1)(2), III(1), IV(1) and VI(1), 80% match; Chinese medicine: primary evidence (1)(3), secondary evidence (1)(4), 60% match.
呼吸道合胞病毒性肺炎 Respiratory syncytial virus pneumonia	Wistar 大鼠 ^[36] 、雌性豚鼠 ^[37] Wistar rats, female guinea pigs	鼻腔接种 RSV 株病毒 Long strain virus solution	肺泡壁明显增厚,肺间质可见大量淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性细胞浸润。 Alveolar wall was significantly thickened, and a large number of lymphocytes, plasma cells and eosinophils were seen in the interstitium.	符合西医指标:I(1)(2)、II(1)、IV(1)及VI(1),吻合度 55%;中医:主证(2)(3)、次证(1)(4),吻合度 60%。 Western medicine indexes: I(1)(2), II(1), IV(1) and VI(1), with a match of 55%; Chinese medicine: primary evidence (2)(3), secondary evidence(1)(4), with a match of 60%.
腺病毒 ADV ^[38] Adenovirus	3 型腺病毒感染 Adenovirus type 3 infection	滴鼻、静脉和纤维支气管镜复合接种方式 Combined nasal drip, intravenous and fiberoptic bronchoscopy inoculation methods	体温升高、体重下降;组织病理切片显示肺部出现腺病毒感染典型的间质性肺炎。 Increased body temperature and weight loss; histopathological sections showed interstitial pneumonia typical of adenovirus infection in the lungs.	符合西医指标:I(1)、II(1)(2)、IV(1)及VI(1),吻合度 60%;中医:主证(1)(2)(3)、次证(4),吻合度 70%。 Western medicine index: I(1), II(1)(2), IV(1) and VI(1), 60% match; Chinese medicine: main evidence (1)(2)(3), secondary evidence (4), 70% match.
腺病毒 ADV	3 型和 55 型腺病毒感染 Type 3 and 55 adenovirus infections	HAAdv3 和 HAAdv55 野生型腺病毒滴鼻 HAAdv3 and HAAdv55 wild-type adenovirus nasal drops	与感染患者病程相似,具有一定的模拟性。 Course of the disease is similar to that of infected patients, with some mimicry.	符合西医指标:I(1)、II(1)、III(1)、IV(2)及VI(1),吻合度 50%;中医:主证(2)(3)、次证(1)(4),吻合度 60%。 Western medicine index: I(1), II(1), III(1), IV(2) and VI(1), 50% match; Chinese medicine: main evidence (2)(3), secondary evidence (1)(4), 60% match.

4 讨论

VP 发病原因相对于其它疾病而言较为单一,多为自身正气不足即抵抗力下降复而外感风邪导致病毒入侵引起肺部病变,但分型种类较多。目前对于病毒性肺炎诊断重要的标准为临床表现是预兆,X 线影像学检查判断病变与否,病原学(咽拭子检测)与细胞病理学特征结合确定具体病变情况,

辅助以血清抗体检测。为了深入研究不同病毒引起的肺炎疾病情况,建立合适的动物模型十分有必要,结合上文中西医诊断标准对现有的动物模型进行评价分析,计算与临床症状的吻合度,深入思考各种模型的优势、不足,有望得到吻合度较高的 VP 动物模型。VP 造模方法主要有 3 大类:单纯引入病毒法(经鼻滴入病毒模型、鼻腔接种动物模型、尾静脉注射病毒法)、复合接种法(气管内、鼻内、眼和口

服联合接种;滴鼻、静脉和纤维支气管镜复合接种方式)以及中医证候模型(高脂饲料+病毒滴鼻+游泳 30 min)。

根据中西医诊断标准的赋值,我们评价了模型的吻合度,可以看到,与西医诊断标准吻合度较高的为气管内、鼻内、眼和口服联合接种 COVID-19 病毒肺炎动物模型(80%)、经鼻滴入 H5N1 病毒液肺炎动物模型(70%)、高脂饲料+病毒滴鼻+游泳 30 min 引起的湿热证型病毒性肺炎(65%)、尾静脉注射的方式接种 HCMV 病毒悬液(65%)、鼻内喷雾(超声雾化器)感染病毒肺炎动物模型(65%);与中医诊断标准吻合度较高的为:高脂饲料+病毒滴鼻+游泳 30 min 引起的湿热证型病毒性肺炎(80%)、滴鼻、静脉和纤维支气管镜复合接种 ADV 肺炎模型(70%)、H3N2 流感病毒滴鼻肺炎模型(70%)。综合来看,高脂饲料+病毒滴鼻+游泳 30 min 引起的湿热证型病毒性肺炎模型中西医临床吻合度较高,且有文献^[26,39]证明该模型动物能够表现发热、咽痛、咳嗽、鼻塞流涕、呼吸困难等人类病毒性肺炎临床特征,且肺组织病理变化明显,气道上皮细胞脱落、支气管黏膜下及气管壁周围有大量炎性细胞浸润,病毒性肺炎湿热证型;同样产生的烦躁不安,心悸失眠等现象与 VP 疾病特征极其相似。复合接种法模型也具有较好的临床吻合度,但该模型操作较为复杂,目前存在引起宿主免疫反应、导致感染细胞丢失以及外源基因表达短暂等问题,且感染受体的差异性对于模型研究制约较大,有待于进一步完善^[40-41]。其余几种模型的中西医临床吻合度不能有较强的正向关系,因此复制出更符合中医特征的病证结合 VP 动物模型是今后的重要任务。

VP 现代医学动物模型较为简单且完备,目前已有模型更偏向于西医模型,只有较少涉及中医证候模型,无法体现中医药辨证论治特点。近些年来临床上中医证候逐渐扩大,复制出更符合中西医病证结合特点的模型将有助于深入了解 VP 疾病的复杂病因病机,为进一步完善临床治疗研究提供思路,为研发药物提供实验基础。

参考文献:

- [1] 徐哲, 赵磊, 姜天俊, 等. 病毒性肺炎 [J]. 传染病信息, 2020, 33(1): 41-44.
- [2] Kao KC, Chiu LC, Hung CY, et al. Coinfection and mortality in pneumonia-related acute respiratory distress syndrome patients with bronchoalveolar lavage: a prospective observational study [J]. Shock, 2017, 47(5): 615-620.
- [3] Burk M, El-Kersh K, Saad M, et al. Viral infection in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis [J]. Eur Respir Rev, 2016, 25(140): 178-188.
- [4] 姜清华, 李莉. 清热平喘汤配合推拿治疗风热闭肺型小儿重症病毒性肺炎临床研究 [J]. 国医论坛, 2017, 32(4): 28-31.
- [5] Feng L, Li Z, Zhao S, et al. Viral etiologies of hospitalized acute lower respiratory infection patients in China, 2009-2013 [J]. PLoS One, 2014, 9(6): e99419.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 253-279.
- [7] 姚艳红, 路明, 刘燕娥, 等. 病毒性肺炎的流行对肺癌患者的影响和思考 [J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(4): 255-260.
- [8] 陈河雨, 陈滢宇. 中医药治疗病毒性肺炎临床研究进展 [J]. 广东药科大学学报, 2020, 36(5): 747-751.
- [9] 车艳娇, 庞立健, 吕晓东, 等. 中医药科学防治病毒性肺炎的思路和方法 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(12): 5922-5926.
- [10] 张思依, 吕文亮. 中医药防治病毒性肺炎的临床研究进展 [J]. 湖北中医药大学学报, 2020, 22(4): 125-129.
- [11] 朱文玲. 内科疾病诊断与疗效标准 [M]. 上海: 上海中医药大学出版社; 2006.
- [12] 唐路宁, 田文艳, 廖仁昊. 内科常见病诊断及治疗 [M]. 西安: 第四军医大学出版社; 2008.
- [13] 王贺新, 王正, 郑瑞, 等. 病毒性肺炎影像学诊断研究现状 [J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2021, 30(3): 77-84.
- [14] 田硕, 曹利华, 苗明三, 等. 基于临床中西医病症特点的中医药动物模型评价新方法 [J]. 中药药理与临床, 2017, 33(6): 165-169.
- [15] 郑筱萸. 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.
- [16] 汪受传, 陈争光, 徐珊. 小儿病毒性肺炎中医诊疗指南 [J]. 南京中医药大学学报, 2011, 27(4): 304-308.
- [17] 陆权, 王雪峰, 钱渊, 等. 儿童病毒性肺炎中西医结合诊治专家共识(2019 年制定) [J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(10): 801-807.
- [18] 余学庆, 李建生, 王至婉, 等. 肺炎证候诊断标准的初步建立 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(6): 1273-1277.
- [19] 黎东明, 赖天文, 邓少嫦, 等. 恒河猴 H5N1 禽流感病毒性肺炎模型建立及其发病机制 [J]. 中国人兽共患病学报, 2014, 30(8): 806-811.
- [20] 赵宏霞. H₅N₁ 高致病性禽流感病毒性肺炎动物模型建立及其发病机理相关研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2006.
- [21] 邓巍, 许黎黎, 鲍琳琳, 等. 雪貂感染 H7N9 禽流感病毒动物模型的建立 [J]. 中国比较医学杂志, 2014, 24(1): 68-71, 14.
- [22] 朱华, 许黎黎, 鲍琳琳, 等. H7N9 禽流感病毒小鼠感染动物模型的建立 [J]. 中国实验动物学报, 2014, 22(1): 18-21, 8.
- [23] 高慧, 肖芙蓉, 许小珍, 等. 草血竭纯化部分对小鼠甲型 H1N1 流感的疗效 [J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(7):

- 606-609.
- [24] 姚荣妹, 毛鑫, 曲天歌, 等. 喘可治注射液对甲型 H1N1 流感病毒 FM1 株致小鼠肺炎的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(12): 43-49.
- [25] 刘通, 徐红日, 王成祥, 等. 白头翁抗流感病毒 FM₁ 所致肺炎炎症损伤的网络药理学分析及实验研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(22): 5867-5876.
- [26] 季旭明, 庄凌云, 崔有利, 等. 三仁汤对湿热证型病毒性肺炎小鼠模型的多靶点干预作用 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(6): 1287-1289, 1537-1538.
- [27] 姜静. H3N2 流感病毒鼠肺适应株及其动物模型的建立 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2019.
- [28] 鲍琳琳, 占玲俊, 邓巍, 等. 雪貂感染流感病毒 H3N2 动物模型的建立 [J]. 中国比较医学杂志, 2011, 21(8): 5-9, 86.
- [29] 车传忠, 鲍子磊, 胡月, 等. 马疱疹病毒 1 型感染马疾病模型的建立及评价 [J]. 中国畜牧兽医, 2021, 48(6): 2196-2203.
- [30] 庄晓亮, 木朝宇, 俞俊岭, 等. HCMV 急性间质性肺炎小鼠模型的建立 [J]. 安徽医科大学学报, 2014, 49(9): 1214-1217.
- [31] 鲜巧阳, 唐志佼, 王勇. 气管内接种病毒在建立 SARS 动物模型中的应用 [A]. 第五届中国中南地区实验动物科技论坛论文集汇编 [C]. 海南: 中国实验动物学会; 2005.
- [32] Bao L, Deng W, Huang B, et al. The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice [J]. Nature, 2020, 583(7818): 830-833.
- [33] Chan JF, Zhang AJ, Yuan S, et al. Simulation of the clinical and pathological manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a golden syrian hamster model; implications for disease pathogenesis and transmissibility [J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(9): 2428-2446.
- [34] Sia SF, Yan LM, Chin AWH, et al. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters [J]. Nature, 2020, 583(7818): 834-838.
- [35] Munster VJ, Feldmann F, Williamson BN, et al. Respiratory disease and virus shedding in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2 [J]. bioRxiv, 2020, 2020: 001628.
- [36] 曲百娜, 黄燕, 崔振泽, 等. RSV 感染幼龄大鼠肺组织 TSLP 与 Th2 反应的相关性分析 [J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(9): 1366-1370.
- [37] 杨婷, 屈波, 董晓斐. 哮喘对哮喘豚鼠 IL-6、TNF- α 的调节作用研究 [J]. 湖南中医杂志, 2020, 36(7): 144-146.
- [38] 李潇, 冯立强, 李润峰, 等. 人腺病毒和流感病毒动物模型的建立及应用研究 [Z]. 广东: 广州医科大学附属第一医院, 2018-07-13.
- [39] 毕倩宇, 张桂菊, 崔有利, 等. 甘露消毒丹对湿热证型病毒性肺炎小鼠模型的多靶点干预作用 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(8): 1840-1844.
- [40] 孙西魁, 刘兴龙, 冯立强. 人腺病毒感染动物模型的研究进展 [J]. 病毒学报, 2016, 32(6): 810-816.
- [41] 王玉泉, 马立宾, 于秋莲. 动物腺病毒载体的研究进展 [J]. 内蒙古民族大学学报(自然科学版), 2009, 24(2): 180-183.

[收稿日期] 2022-11-01

孕鼠免疫新冠灭活疫苗和免疫后感染对子代小鼠行为学的影响

严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2 型(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)引起的 SARS-CoV-2 肺炎的大流行已经给全球公共卫生和医疗系统带来了巨大的压力和灾难性后果。孕妇感染新型冠状病毒后罹患重症的风险较高,不仅可能导致早产、流产等不良妊娠结局,还可能增加婴儿产后感染的概率,但是出于对孕妇和胎儿的保护,新冠灭活疫苗的研发未将孕妇列入 III 期临床试验。由于新冠灭活疫苗是一款全新的疫苗,有关其在妊娠期的安全性和有效性的数据有限,导致孕妇对接种疫苗心存顾虑,而动物疾病模型的相关研究可以为临床上孕妇及育龄期女性接种新冠灭活疫苗提供参考。

来自中国医学科学院医学实验动物研究所的研究人员,结合前期的研究结果:孕鼠接种新冠疫苗后能够产生免疫反应,孕鼠免疫和免疫后感染其子代生长发育未表现出异常,出生时的组织病理学结果显示子代主要脏器包括后代小鼠大脑、脑干发育均未见明显异常,进一步研究了孕鼠免疫和免疫后感染对子代行为学的影响。本实验以 SARS-CoV-2 易感的 hACE2 孕鼠为研究对象,结果显示在旷场实验及 Morris 水迷宫实验中,F1 代成年后自由活动未受影响,并且具有良好的空间参考和学习记忆能力,提示 F0 代免疫和免疫后感染,其 F1 代成年后行为学能力未受影响,罹患神经精神疾病的风险未增加。

综上所述,本实验以 SARS-CoV-2 易感的 hACE2 孕鼠为研究对象,通过旷场实验和 Morris 水迷宫实验研究 F1 代小鼠成年后的自由活动行为、空间参考和学习记忆能力,旨在为临床上孕妇及育龄期女性接种新冠灭活疫苗提供参考。

该研究成果发表于《动物模型与实验医学(英文)》期刊(*Animal Models and Experimental Medicine*, 2022, 5(5): 430-435; <https://doi.org/10.1002/ame2.12261>)。