

朱淑敏,宁为民,董明国,等. 新冠肺炎寒湿疫小鼠模型的建立及其评价 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(6): 62-68.  
Zhu SM, Ning WM, Dong MG, et al. Establishment and evaluation of a mouse model of COVID-19 as "cold-dampness epidemic"  
[J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(6): 62-68.  
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.06.009

# 新冠肺炎寒湿疫小鼠模型的建立及其评价

朱淑敏<sup>1</sup>, 宁为民<sup>2</sup>, 董明国<sup>2</sup>, 欧健钊<sup>2</sup>, 黄海阳<sup>2</sup>, 侯少贞<sup>1,3</sup>, 高洁<sup>1\*</sup>

(1. 广州中医药大学中药学院, 广州 510006; 2. 东莞市中医院, 广东 东莞 523000;  
3. 东莞广州中医药大学研究院, 广东 东莞 523808)

**【摘要】目的** 为中医理论下新冠肺炎归属“寒湿疫”提供病理模型, 本实验通过脂多糖诱导小鼠引发细胞因子风暴, 结合寒湿刺激, 旨在建立合理、实用的寒湿疫小鼠模型。**方法** 24只雄性KM小鼠随机分为两个造模组和正常组。造模组1(脂多糖组)为腹腔注射5 mg/kg脂多糖生理盐水溶液, 造模组2(脂多糖+寒湿刺激组)为腹腔注射5 mg/kg脂多糖生理盐水溶液+寒湿刺激, 正常组给予等量生理盐水。造模8 d后, 评价模型小鼠在中医理论下的相关外观行为表征, 以及肺指数、脾指数、胸腺指数, ELISA检测肺组织细胞因子的水平, 检测环氧合酶2(COX-2)、瞬时受体电位通道蛋白V1和A1(TRPV1和TRPA1)的表达量。**结果** 与正常组比较, 脂多糖+寒湿刺激组小鼠的外在状态和行为表现与中医理论定义的寒湿证相一致, 包括活跃程度下降、精神状态不佳。模型组的肺指数、胸腺指数、脾指数高于正常组; 脂多糖+寒湿刺激组TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-6和PGE2的水平明显高于正常组及脂多糖组; HE染色显示, 模型组肺组织损伤明显。模型组中COX-2和TRPA1蛋白表达显著升高, TRPV1蛋白表达显著降低。**结论** 脂多糖+寒湿刺激小鼠模型可作为构建中医理论下新冠肺炎引起的“寒湿疫”病证较为理想的方法, 模型组小鼠指标变化符合文献报导的新冠肺炎造成的机体损伤。

**【关键词】** 脂多糖+寒湿刺激模型; 中医药; 模型评价; 病证结合模型

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 06-0062-07

## Establishment and evaluation of a mouse model of COVID-19 as “cold-dampness epidemic”

ZHU Shumin<sup>1</sup>, NING Weimin<sup>2</sup>, DONG Mingguo<sup>2</sup>, OU Jianzhao<sup>2</sup>, HUANG Haiyang<sup>2</sup>, HOU Shaozhen<sup>1,3</sup>, GAO Jie<sup>1\*</sup>

(1. School of Pharmaceutical Sciences, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China.  
2. Dongguan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Dongguan 523000. 3. Dongguan Institute of Guangzhou University of Chinese Medicine, Dongguan 523808)

**【Abstract】 Objective** To establish a reasonable and practical pathological mouse model for the attribution of coronavirus disease 2019 (COVID-19) as “cold-dampness epidemic” under the theory of Traditional Chinese Medicine (TCM). **Methods** Twenty-four male KM mice were randomly divided into three groups: normal group and two model groups. The mice in model group 1 (lipopolysaccharide [LPS] group) were intraperitoneally injected with 5 mg/kg of LPS saline solution, those in model group 2 (“LPS + cold-dampness stimulation” syndrome group) were intraperitoneally injected with 5 mg/kg of LPS saline solution and cold dampness stimulation, and those in the normal group were injected with the same amount of normal saline. After 8 days, the appearance and behavior of model mice were evaluated under the theory of TCM; additionally, the lung index, spleen index, and thymus index were evaluated, and the levels of inflammatory factors in the lung tissues were detected by ELISA, and the protein expression levels of COX-2, TRPV1 and

**【基金项目】** 2020年东莞市新型冠状病毒肺炎防疫防治技术研究及推广应急攻关专项项目(202071715002124)。

**【作者简介】** 朱淑敏(1997—),女,硕士研究生,研究方向:方剂配伍及中药复方药理药效研究。E-mail: zsm2020ky@163.com

**【通信作者】** 高洁(1971—),女,博士,教授,研究方向:方剂配伍及中药复方药理药效研究。E-mail: gj@gzucm.edu.cn

TRPA1 were detected. **Results** Mice in the LPS + “cold-dampness stimulation” syndrome group exhibited an appearance and behavior similar to those of cold-dampness syndrome, e. g., decreased activity and poor mental state. The lung index, thymus index, and spleen index of model groups were higher than those of the normal group. The levels of TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6 and PGE2 in the LPS + “cold-dampness stimulation” syndrome group were significantly higher than those in the normal group or the LPS group. HE staining revealed that the extent of injury in the model groups were more severe than that in the normal group. The expression levels of COX-2 and TRPA1 protein were significantly higher in the model groups, whereas the expression level of TRPV1 protein was significantly lower. **Conclusions** The LPS + “cold-dampness stimulation” syndrome mouse model can be used as an ideal method to construct the syndrome of “HanShiYi” caused by COVID-19 under the theory of TCM, and the changes of indexes of mice in the LPS + “cold-dampness stimulation” syndrome model group are consistent with the body damage caused by COVID-19 reported in the literature.

**[Keywords]** LPS+cold-dampness stimulation syndrome; Traditional Chinese Medicine; model evaluation; disease-syndrome combination model

在中医理论中,新冠肺炎的病因属于中医“疫病”的范畴,具有发病急骤、症状相似、传染性强、病情较重的特点<sup>[1]</sup>。COVID-19 发病状态与疫毒侵袭能力、地域环境,人群状态密切相关。有研究文章称为“寒湿疫”,病位在肺、脾,可波及心、肝、肾<sup>[2]</sup>。岭南是我国南方五岭以南地区的概称,受亚热带季风海洋性气候影响,全年雨水丰富,空气湿度高,具有温暖、潮湿的特点<sup>[3]</sup>。温病学家叶天士提到“粤地潮湿,长夏涉水,外受之湿下起”,此描述体现了岭南地区气候潮湿的特点<sup>[4]</sup>。根据中医药治疗的思路,对于病毒导致的疾病,不针对其本身治疗,而是先确定疾病的病因病机,然后进行辨证论治,重点关注机体整体状态和机体免疫转化调节方面<sup>[5]</sup>。故而对于新冠肺炎,建立符合岭南地区特点的中医药理论的动物模型十分重要。目前,关于新冠肺炎模型报道中医科学院的模型,耿子涵等<sup>[6]</sup>将 BALB/c 幼龄小鼠放置于寒湿环境的人工气候箱中结合滴鼻感染 hCoV-229E 的方法建立小鼠模型,此方法建造模型与新冠肺炎临床表现有一致性。本研究依据实验平台本身条件,考虑到实验的普适性,简化相关的操作,从更基础的实验造模方向模拟新冠肺炎导致的细胞因子风暴,以及根据中医理论,增加寒湿刺激。

本研究基于中医理论对岭南地区新冠肺炎病因的认识,对小鼠采取注射脂多糖引起细胞因子风暴叠加寒湿刺激的造模方法,建立符合中医病因的证候模型。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物

雄性 SPF 级 KM 小鼠 24 只,体重 18~22 g,购于珠海百试通生物科技有限公司[SCXK(粤)2020-

0051]。自由摄水饮食,自然光照,在广州中医药大学中药学院动物房[SYXK(粤)2019-0202],室温(23±2)℃,相对湿度(55±5)%的 SPF 级环境中饲养。本实验通过广州中医药大学伦理要求(ZYD-2021-126),符合 3R 原则。

### 1.2 主要试剂与仪器

脂多糖(lipopolysaccharide, LPS,北京索莱宝科技有限公司,批号:325D031);ELISA 试剂盒购自江苏酶免实业有限公司:TNF- $\alpha$ (批号:202107),IFN- $\gamma$ (批号:202107),IL-6(批号:202107),IL-10(批号:202108),PGE2(批号:202108);TRPV1 抗体(Affinity,批号:#66k4063);TRPA1 抗体(SAB,批号:20211019);COX-2 抗体(SAB,批号:2609)。冷冻高速离心机(赛默飞世尔科技,批号:75002420);光学显微镜(奥林巴斯(中国)有限公司,批号:CKC2000);1510 型全波长酶标仪(赛默飞世尔科技,批号:1510-01208)。

### 1.3 实验方法

#### 1.3.1 实验分组

动物分笼适应性饲养 4 d 后,脂多糖+寒湿刺激组在笼底铺与笼底面积相当的冰袋制造寒湿刺激,进行温度及湿度监测。脂多糖+寒湿刺激组小鼠第 5 天到第 8 天,每天进行寒湿刺激造模,在 8 h 内处于温度为 0℃~8℃,湿度为 90%~55%的环境,其余时间处于正常饲养环境。脂多糖组和脂多糖+寒湿刺激组于第 5 天上午注射 5 mg/kg 的脂多糖生理盐水溶液,于第 8 天下午 2 点进行解剖。取材前所有动物禁食 12 h,禁水 2 h。

#### 1.3.2 标本留取

血清分装后放置于-80℃,需要时取出进行测定。肺组织一部分装于组织固定液中固定,后石蜡包埋;一部分保存于液氮中。

### 1.3.3 炎症因子检测

称量保存在液氮中的小鼠左肺组织 50 mg 于离心管中,加 800  $\mu$ L PBS 后于匀浆机进行匀浆,取匀浆上清,按酶联免疫吸附试剂盒说明书步骤测定匀浆中前列腺素 E2(PGE2)水平、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )的含量。

### 1.3.4 病理检测及分析

将在 4%多聚甲醛中固定后的小鼠肺组织用 75%,90%,95%,100%的乙醇和二甲苯在室温下进行脱水,并用组织包埋机进行包埋。用切片机将蜡块切为 5  $\mu$ m 的薄片放置于载玻片上,于烘箱中烘干。用苏木素-伊红(hematoxylin-eosin,HE)将石蜡切片染色后,于显微镜下观察肺组织病理变化情况并拍照。

### 1.3.5 造模后小鼠相关行为表征评价

造模完成后,观察第 2、4、6、8 天各组小鼠的行为状态和精神状态,并进行评分,评分标准如表 1。

## 1.4 统计学方法

实验数据以平均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )形式表示,采用 SPSS Statistics 22 或 GraphPad Prism 8 软件分析各组之间差异。组间比较采用 One-way ANOVA 进行统计学分析,当方差齐时,采用 LSD 法比较,当方差不齐时,采用 Tamhane's T2 比较,当  $P<0.05$  时表示差异具有统计学意义。小鼠脾指数和胸腺指数计算公式如下:脾指数=脾重量/体重 $\times$ 100,胸腺指数=胸腺重量/体重 $\times$ 100。

## 2 结果

### 2.1 动物模型的行为表征观察

小鼠的行为状态、精神状态观察结果如图 1 所示。结果发现,在造模第 2 天,脂多糖+寒湿刺激组小鼠行为状态较为活跃,精神状态较为焦躁;造模第 4 天,增加寒湿刺激小鼠行为状态评分降低,精神状态评分也相应降低;随造模时间推移,相较

于第 4 天的情况,在造模第 6 天时脂多糖+寒湿刺激组小鼠的行为状态和精神状态明显下滑。在造模第 8 天,脂多糖组与脂多糖+寒湿刺激组小鼠行为状态和精神状态与正常组的水平差距极大。总结以上结果,小鼠能够表现出与中医理论下寒湿证相似的行为表征,说明增加寒湿刺激造模相对成功。

### 2.2 各组小鼠脏器指数变化

由图 2 可知,与正常组比较,脂多糖组和脂多糖+寒湿刺激组肺湿干重比(W/D)、脾指数、胸腺指数均有明显上升趋势,且两组间脾指数、胸腺指数具有显著性差异( $P<0.05$ );与脂多糖组比较,脂多糖+寒湿刺激组的 W/D 数值增加,说明寒湿刺激加重小鼠肺组织的损伤;与脂多糖组相比,脂多糖+寒湿刺激组的胸腺指数增加,脾指数下降,说明寒湿刺激加重小鼠免疫组织的损伤。

### 2.3 小鼠肺组织细胞因子水平变化

采用酶免吸附法对各组小鼠肺组织匀浆中细胞因子的水平变化情况进行检测。由图 3、4 可知,与正常组比较,脂多糖组和脂多糖+寒湿刺激组小鼠肺组织匀浆中 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-6 升高,IL-10 降低。与脂多糖组相比,增加寒湿刺激组小鼠肺组织中 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-6 水平均显著升高,且 TNF- $\alpha$  的差异具有统计学意义( $P<0.01$ )。IL-10 的水平呈下降趋势,脂多糖+寒湿刺激组与脂多糖组相比有显著性差异。( $P<0.01$ )。

### 2.4 病理结果

小鼠肺组织病理结果显示(图 5),正常组小鼠的肺组织结构完整,无渗出液,肺泡间隔正常;脂多糖组小鼠与正常组小鼠比较,发现肺组织结构出现紊乱的情况,且肺泡的间隔增厚,出现明显的间质水肿和炎性浸润的病理现象;而脂多糖+寒湿刺激组小鼠肺泡支架塌陷,肺组织结构更加紊乱,肺泡间隔增厚程度更加明显,且肺组织间质水肿和炎性浸润的现象比脂多糖组小鼠更加严重。

表 1 评分标准

Table 1 Standard for evaluation

分值标准 Score standard	1 分 1 Score	2 分 2 Score	3 分 3 Score	4 分 4 Score	5 分 5 Score
行为状态 Behavior	缩聚成团 Gather	少动 Less activity	正常活动 Normal activity	活跃 Active	兴奋多动 Excited to move more
精神状态 Mental state	迟滞 Sluggish	倦怠 Accidie	适度 Normal	易激惹 Be easily angered	焦躁 Anxious

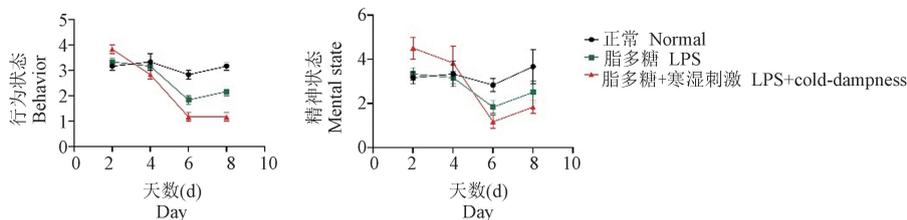
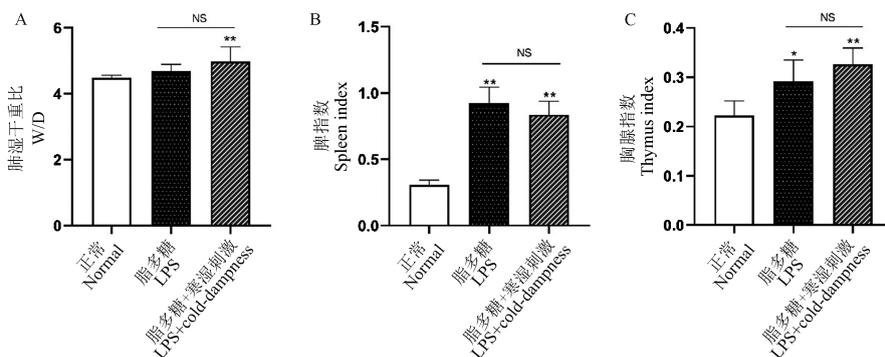


图 1 各组小鼠第 2、4、6、8 天的行为表征评分 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Figure 1 Evaluation of behavior scores at the 2<sup>nd</sup>, 4<sup>th</sup>, 6<sup>th</sup> and 8<sup>th</sup> day

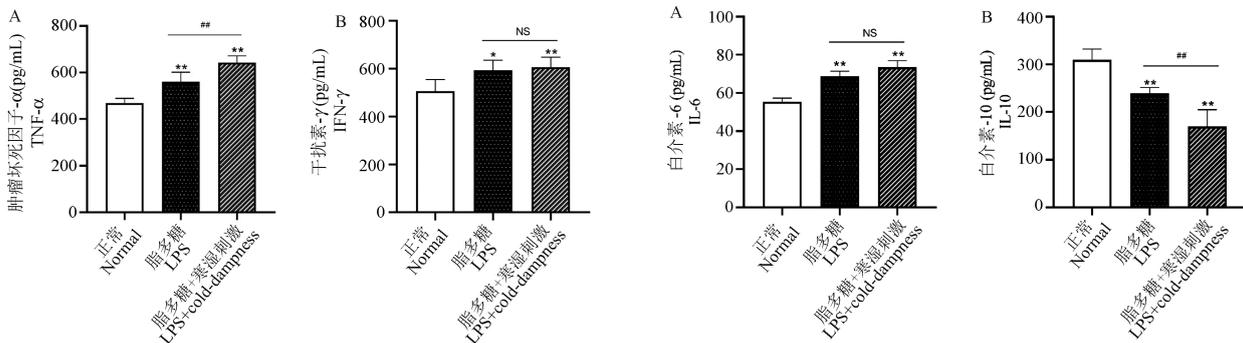


注:A:肺湿干重比(W/D);B:脾指数;C:胸腺指数。与正常组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与脂多糖组比较,<sup>NS</sup> $P > 0.05$ 。

图 2 造模对小鼠脏器指数的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Note. A, Weight and dry ratio (W/D) in lung. B, Changes in mice spleen weight. C, Changes in mice thymus weight. Compared with normal group, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ . Compared with LPS group, <sup>NS</sup> $P > 0.05$ .

Figure 2 Effect of modeling on organ index in mice



注:与正常组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与脂多糖组比较,<sup>NS</sup> $P > 0.05$ ,<sup>##</sup> $P < 0.01$ 。

图 3 各组肺组织匀浆中 TNF-α 和 IFN-γ 的水平 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Note. Compared with normal group, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ .

Compared with LPS group, <sup>NS</sup> $P > 0.05$ , <sup>##</sup> $P < 0.01$ .

Figure 3 Levels of the TNF-α and IFN-γ in lung tissue

注:与正常组比较,\*\* $P < 0.01$ ;与脂多糖组比较,<sup>NS</sup> $P > 0.05$ ,<sup>##</sup> $P < 0.01$ 。

图 4 各组肺组织匀浆中 IL-6 和 IL-10 的水平 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Note. Compared with normal group, \*\* $P < 0.01$ . Compared with

LPS group, <sup>NS</sup> $P > 0.05$ , <sup>##</sup> $P < 0.01$ .

Figure 4 Levels of the IL-6 and IL-10 in lung tissue

## 2.5 COX-2/PGE2 通路结果

如图 6 所示,与正常组相比,脂多糖组和脂多糖+寒湿刺激组肺组织中 COX-2 蛋白表达上升,且寒湿刺激增加了 COX-2 蛋白表达水平( $P<0.05$ )。与正常组相比,脂多糖组和脂多糖+寒湿刺激组肺组织中 PGE2 的水平上升,且加了寒湿刺激后,与脂多糖组相比,PGE2 的水平有显著性差异( $P<0.05$ )。

## 2.6 各组小鼠肺组织中 TRPV1 和 TRPA1 蛋白表达情况

与正常组相比,脂多糖组小鼠肺组织 TRPV1 蛋白表达水平明显下调;增加寒湿刺激后,与脂多糖组相比,TRPV1 蛋白表达水平明显下调。见图 7。与对照组比,脂多糖组和脂多糖+寒湿刺激组小鼠肺组织 TRPA1 蛋白表达水平显著上调( $P<0.05$ ),且经寒湿刺激后,TRPA1 蛋白表达水平上升。

## 3 讨论

在此次新冠肺炎的临床治疗中,岭南地区在中医药使用上,表现出积极的疗效,然而,大部分临床使用处方缺乏动物实验数据支持。其中的主要原因是缺乏相应的动物模型。而中医药治疗病毒性肺炎的方式,重点在于根据疾病证候特点,从而进行辨证论治,在机体整体状态调节上有更多关注<sup>[7-8]</sup>。因此,构建符合中医证候、适用于中医药药效评价的动物模型极其重要。相关研究表明,新冠肺炎与细胞因子风暴密切相关<sup>[9]</sup>。故而在本研究中,采用脂多糖诱导小鼠产生细胞因子风暴及根据中医理论增加寒湿刺激来模拟新冠肺炎的生理及病理变化。

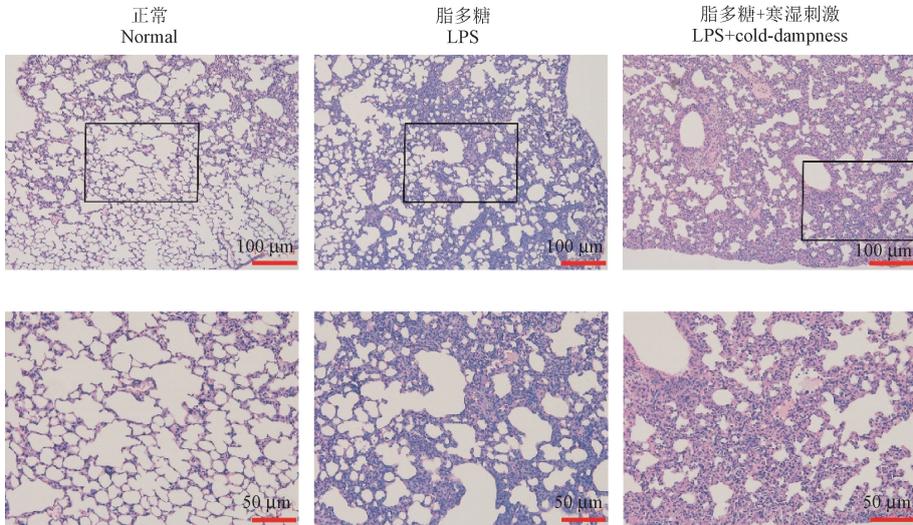
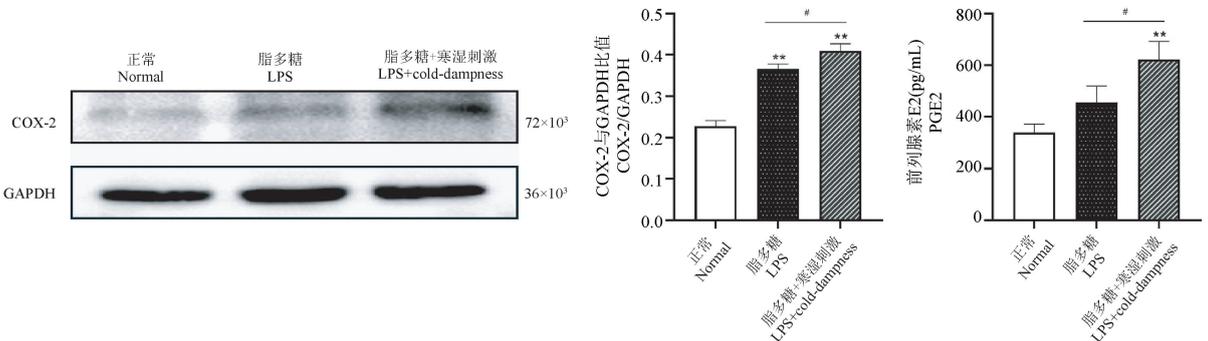


图 5 小鼠肺组织 HE 染色情况

Figure 5 HE staining of mice lung tissues

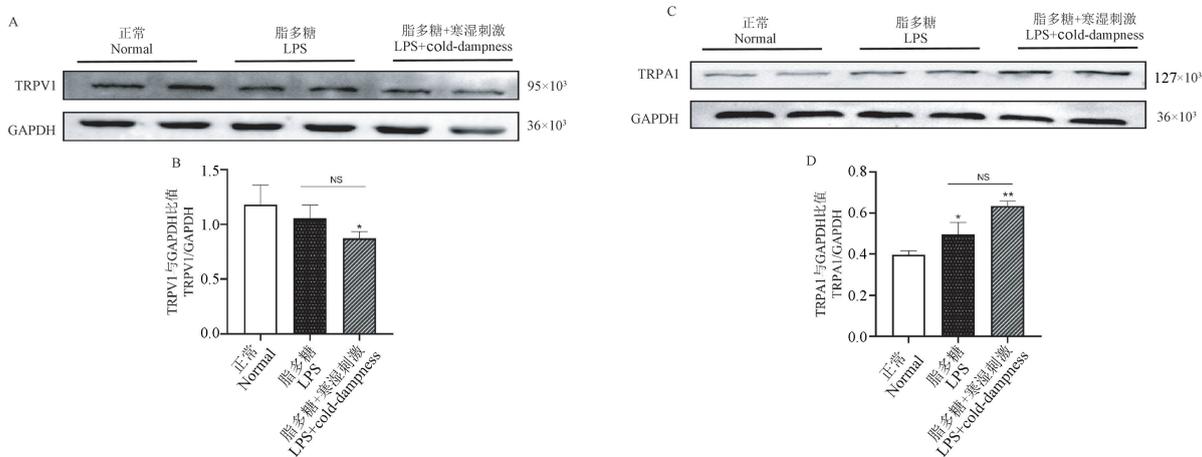


注:与正常组比较,\*\* $P<0.01$ ;与LPS组比较,# $P<0.05$ 。

图 6 各组小鼠肺组织中 COX-2 蛋白表达情况和 PGE2 水平

Note. Compared with normal group, \*\* $P<0.01$ . Compared with LPS group, # $P<0.05$ .

Figure 6 COX-2 protein expression and PGE2 level in lung tissues of mice in each group



注:A:TRPV1 蛋白印记条带图;B:TRPV1 蛋白表达量;C:TRPA1 蛋白印记条带图;D:TRPA1 蛋白表达量。与正常组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与LPS组比较,<sup>NS</sup> $P > 0.05$ 。

图7 各组小鼠肺组织中TRPV1和TRPA1蛋白表达情况

Note. A, Western blot strip of TRPV1. B, Protein expression of TRPV1. C, Western blot strip of TRPA1. D, Protein expression of TRPA1. Compared with normal group, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ . Compared with LPS group, <sup>NS</sup> $P > 0.05$ .

Figure 7 Protein expression of TRPV1 and TRPA1 in lung tissues of mice in each group

本研究中,在中医寒湿证表现方面,脂多糖+寒湿刺激模型小鼠从造模第6天开始,小鼠出现扎堆不动、蜷卧笼角、减少活动、精神状态颓唐等这些表现均符合文献报道中寒湿证动物模型的特征<sup>[10-11]</sup>,且与临床患者状态相似<sup>[12]</sup>。

实验结果表明,造模后,脂多糖+寒湿刺激组的W/D值与正常组相比有统计学差异,说明小鼠的肺水肿比较严重。对于脾指数和胸腺指数,因为胸腺和脾是重要的免疫器官,检测其脏器指数可间接在一定程度上反映机体免疫功能的状况。实验中脂多糖+寒湿刺激组小鼠脾指数和胸腺指数明显高于正常组,可能是免疫功能紊乱,使胸腺、脾代偿性增生。与脂多糖组相比,脂多糖+寒湿刺激组的脾指数有下降趋势,说明寒湿刺激可能会降低脾的免疫功能。

本实验通过HE染色直观展现小鼠肺组织损伤情况,发现脂多糖组小鼠和脂多糖+寒湿刺激组小鼠肺组织明显出现水肿、肺泡结构发生破坏、炎性细胞浸润等病理学现象,这些病理学现象的改变与临床中肺炎的病理学表现一致。模型小鼠TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 和IL-6显著升高,与冠状病毒感染的肺炎临床表现一致<sup>[13-14]</sup>。

TNF- $\alpha$ 、IL-6等细胞因子可诱导COX-2表达,导致PGE2水平增高,PGE2对肺泡细胞发挥细胞抑制和毒性效应<sup>[15]</sup>。本研究发现寒湿刺激能够明显增

加肺COX-2蛋白表达水平,提示寒湿刺激可能通过激活COX-2/PGE2通路的表达来加重肺损伤。

对于实验数据中,脂多糖+寒湿刺激小鼠模型比脂多糖模型的炎症更加严重,猜测与瞬时受体电位通道有关。相关研究表明,TRPV1、TRPA1属于瞬时受体电位通道家族成员,TRPV1可被辣椒素激活,也能被伤害性热刺激( $> 43^{\circ}\text{C}$ )和低pH(pH $< 6.0$ )活化,而TRPA1主要参与 $18^{\circ}\text{C}$ 以下的损伤性冷感受,两者在呼吸系统也有较为广泛的表达<sup>[16-17]</sup>。有研究发现,TRPV1能够通过降低CD11b的表达,从而降低大鼠肺组织中单核及中性粒细胞炎症趋向性,抑制炎症扩散<sup>[18]</sup>。

通过实验数据,可以知道寒湿环境因素可能通过上调TRPA1蛋白的表达水平来加重炎症反应。此外,蛋白印迹法结果显示,相比于脂多糖组,增加寒湿刺激后可下调TRPV1蛋白表达,提示寒湿刺激可能通过抑制TRPV1蛋白表达来加重小鼠的肺损伤。

本研究显示,脂多糖+寒湿刺激模型小鼠能够模拟新冠肺炎的临床变化,包括外观和行为表征、肺部病理学变化、肺部炎性细胞因子水平,为中医理论下岭南地区的新冠肺炎病证提供可能的动物模型。且在瞬时受体电位方向为寒湿环境如何加重小鼠肺组织损伤提供浅显的证明,具体的机制机理还需要更加深入的研究。

## 参考文献:

- [ 1 ] 陈光敏. 新型冠状病毒性肺炎的病因病位病机、治法方药 [J]. 中医临床研究, 2020, 12(8): 24-27.
- [ 2 ] 仝小林, 李修洋, 赵林华, 等. 从“寒湿疫”角度探讨新型冠状病毒肺炎的中医药防治策略 [J]. 中医杂志, 2020, 61(6): 465-470, 553.
- [ 3 ] 李健东, 苏楚音, 郑黎明, 等. 岭南地区中医药预防新型冠状病毒肺炎临床思路与探讨 [J]. 云南中医中药杂志, 2020, 41(8): 11-13.
- [ 4 ] 欧健钊. 扶正宣肺化湿方对新型冠状病毒肺炎的临床观察 [J]. 中国处方药, 2021, 19(3): 127-130.
- [ 5 ] 樊启猛, 潘雪, 贺玉婷, 等. 中药及其复方对病毒性肺炎的免疫调节作用研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(8): 2065-2074.
- [ 6 ] 耿子涵, 包蕾, 郭姗姗, 等. 人冠状病毒 229E 寒湿疫毒袭肺证病证结合小鼠模型的建立及评价 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(1): 3-12, 67.
- [ 7 ] 王月, 孙丹, 孙婉莹, 等. “扶正祛邪”在新型冠状病毒肺炎治疗中的应用 [J]. 长春中医药大学学报, 2021, 37(6): 1223-1225.
- [ 8 ] 杨居崩, 赵显芳, 聂发龙, 等. 反复冷-热刺激对大鼠鼻黏膜免疫屏障功能的影响及中医解表方的作用研究 [J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(6): 715-723.
- [ 9 ] Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the ‘Cytokine Storm’ in COVID-19 [J]. J Infect, 2020, 80(6): 607-613.
- [ 10 ] 王常松, 吴同玉, 陈学习, 等. 寒湿困脾证动物模型的建立和评价 [J]. 上海中医药大学学报, 2011, 25(5): 75-78.
- [ 11 ] 章敏, 陈刚, 王勇, 等. 外湿致病动物模型研制探讨 [J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(4): 748-750.
- [ 12 ] 陈一暉, 李武. 新冠肺炎 (Covid-19) 的临床症状、临床分类与诊断 [J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39(8): 3904-3907.
- [ 13 ] Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan [J]. J Allergy Clin Immunol, 2020, 146(1): 110-118.
- [ 14 ] Wang J, Jiang M, Chen X, et al. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts [J]. J Leukoc Biol, 2020, 108(1): 17-41.
- [ 15 ] 归改霞. 贝母素甲对急性肺损伤小鼠 COX-2、PGE2 以及 NO 时间表达的影响 [J]. 中医临床研究, 2016, 8(34): 11-13.
- [ 16 ] 胡方媛, 范玉浩, 范欣生, 等. 厚朴麻黄汤对哮喘小鼠气道炎症及 TRPA1、TRPV1 mRNA 与蛋白表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(1): 37-42.
- [ 17 ] Zhang Y, Zhang D, Qin C. Animal models and experimental medicine and the nobel prize in physiology or medicine 2021-TRPV and PIEZO receptors for temperature and touch sensation [J]. Animal Model Exp Med, 2021, 4(4): 297-299.
- [ 18 ] Monneret G, Arpin M, Venet F, et al. Calcitonin gene related peptide and N-procalcitonin modulate CD11b upregulation in lipopolysaccharide activated monocytes and neutrophils [J]. Intensive Care Med, 2003, 29(6): 923-928.

[ 收稿日期 ] 2022-03-03