

邱志广,邵雪洁,卢瑞龙,等. 复合刺激诱导多种呼吸系统疾病急性加重期动物模型的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(9): 1177-1185.

Qiu ZG, Shao XJ, Lu RL, et al. Research progress on animal models of acute exacerbation of various respiratory diseases induced by compound factors [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(9): 1177-1185.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.09.009

复合刺激诱导多种呼吸系统疾病急性加重期 动物模型的研究进展

邱志广¹, 邵雪洁¹, 卢瑞龙¹, 田燕歌^{1,2,3}, 任周新^{1,2,3*}

(1. 河南中医药大学呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心, 郑州 450046;

2. 河南省中医药防治呼吸病重点实验室, 郑州 450046; 3. 河南中医药大学

中医药科学院, 郑州 450046)

【摘要】 基于临床实践的复合因素,如二次打击模式,在呼吸系统疾病急性加重模型的制作中取得了一定进展。本文汇总了复合因素构建的大鼠和小鼠肺纤维化、慢性阻塞性肺疾病和支气管哮喘急性加重模型,从动物品系选择、模型制备方法和主要的组织病理学变化等方面进行比较和分析,阐释每种模型的特征和适用范围,以期为进一步改良和完善模型或合理选择模型提供参考。

【关键词】 肺纤维化;慢性阻塞性肺疾病;支气管哮喘;急性加重动物模型;复合因素

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2023) 09-1177-09

Research progress on animal models of acute exacerbation of various respiratory diseases induced by compound factors

QIU Zhiguang¹, SHAO Xuejie¹, LU Ruilong¹, TIAN Yange^{1,2,3}, REN Zhouxin^{1,2,3*}

(1. Collaborative Innovation Center for Chinese Medicine and Respiratory Diseases Co-Constructed by Henan Province & Education Ministry of P.R. China, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China. 2. Henan Key

Laboratory of Chinese Medicine for Respiratory Disease, Zhengzhou 450046. 3. Academy of Chinese

Medicine Sciences, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046)

Corresponding author: REN Zhouxin. E-mail: renzhouxin123@126.com

【Abstract】 On the basis of the compound factors of clinical practice, some progress has been made in acute exacerbation models of respiratory diseases by the two-hit method. In this review, we summarize the current research on acute exacerbation models of pulmonary fibrosis, chronic obstructive pulmonary disease, and bronchial asthma established by compound factors. The characteristics and application scope of each model are compared and analyzed in terms of animal selection, model preparation method, and major histopathological changes, providing a reference for researchers to further improve and perfect the model or rationally select animal models.

【Keywords】 pulmonary fibrosis; chronic obstructive pulmonary disease; bronchial asthma; acute exacerbation animal model; compound factors

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

【基金项目】 国家自然科学基金(82074406)。

Funded by the National Natural Science Foundation of China(82074406).

【作者简介】 邱志广(1997—),男,在读硕士研究生,研究方向:中医药防治呼吸系统疾病。Email:qiuzhiguang20@163.com

【通信作者】 任周新(1969—),男,博士,高级实验师,研究方向:呼吸疾病的药理学研究。Email:renzhouxin123@126.com

目前慢性呼吸系统疾病死亡人数仅次于肿瘤和心血管疾病,严重危害公共健康,给患者家庭和医疗卫生系统带来沉重的经济负担^[1-2]。其中肺纤维化^[3](pulmonary fibrosis, PF)、慢性阻塞性肺疾病^[4](chronic obstructive pulmonary disease, COPD)及支气管哮喘^[5](bronchial asthma, BA)患者常因急性加重二次入院,治疗预后较差,成为临床治疗亟需解决的难题。三种慢性呼吸系统疾病的一个共同病理特征是纤维化,在哮喘和 COPD 中,纤维化组织主要存在于气道壁中,在 PF 中纤维化发生在间质中^[6]。目前认为上述疾病的急性发作是在原发疾病导致的肺部损伤的基础上,受到细菌、病毒等侵袭的再次打击所致。以此为指导,可采用前期建立疾病的基础模型,后期应用细菌、病毒或毒素等再次攻击的方法,建立 PF、COPD 和 BA 急性发作的小鼠和大鼠模型。本文对近年来国内外上述三种动物模型研究进行归纳和分析,阐释不同模型的品系选择、制作方法、疾病表现和病理变化等,指出模型与临床表现及机制方面的差异和不足,为相关动物模型的优化和动物模型的选择应用提供借鉴。

1 肺纤维化

1.1 肺纤维化动物模型建立

诱导 PF 动物模型可采用博来霉素(bleomycin, BLM)、百草枯、二氧化硅等^[7]。由于 BLM 不同干预方式肺纤维化程度有所不同,如王志超等^[8]采用腰穿针气管插管、留置针气管插管和气管切开三种不同途径经小鼠气管注入 BLM,肺组织病理和胶原含量评估发现,气管切开方式小鼠肺纤维化病灶分布均匀、胶原含量和纤维化程度最高,但小鼠死亡率高。陈广瑞等^[9]通过气管内滴注和气管内雾化吸入 BLM 诱导大鼠 PF 模型,两种方式均可导致大鼠肺组织损伤,炎症水平增加,胶原沉积增加,且气管内雾化吸入肺部纤维化病灶较均匀,纤维化程度优于气管内滴注。但雾化吸收需要特殊吸入装置,对实验人员有潜在的风险,因此采用 BLM 造模以气管内滴注和有创开放气道灌注 BLM 为主。

目前 BLM 造模方式得到普遍的肯定和应用,如美国胸科学会研讨会报告单次 BLM 气管内滴注 C57BL/6J 小鼠建立的肺纤维化模型:第 0 ~ 7 天是急性肺损伤阶段;第 7 ~ 14 天是纤维化形成胶原沉积阶段;第 14 ~ 28 天是稳定期纤维化阶段,此后肺组织病变可因自限性逐渐缓解^[10],显然这种病理表

现与人类的特发性肺纤维化患者表现出的肺组织破坏的进行性发展不同。为此常采用复合因素刺激诱导肺纤维化病理持续存在或采用复合因素刺激诱发疾病的急性加重。

1.2 复合刺激诱导肺纤维化急性加重动物模型

在 BLM 建立稳定期肺纤维化模型的基础上,再次有创气管内注入 BLM^[11-13]或气管内滴注^[14] BLM 或联合脂多糖^[15-16]或病毒^[17]感染,是常见的建立急性加重期动物模型的一种方式。

两次气管内注入 BLM 小鼠或大鼠模型属于非感染的复合模型。相比单次 BLM 干预,两次 BLM 气管注入动物模型死亡率升高,肺质地硬度、肺组织湿干比重和肺系数增加,羟脯氨酸(hydroxyproline, HYP)含量升高,存在严重肺水肿、纤维化瘢痕,肺泡损伤、肺泡连接断裂、肺泡间隔增厚以及透明膜形成,肺间质可见大量成纤维细胞、淋巴细胞和巨噬细胞浸润^[11-13]。在二次 BLM 干预后第 3 天动物模型病理表现最为明显,与人类特发性肺纤维化急性加重(acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis, AE-IPF)有较多相似之处,如喘息气促、呼吸困难和紫绀等症状,以及血氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO₂)不断降低^[11]。并且在二次 BLM 干预后,支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)白蛋白(albumin, ALB)含量和炎症因子急剧增加,模型动物生存状态和存活率降低,符合临床患者肺纤维化急剧加重的生存状态^[14]。

另一种非感染的复合模型采用单次 BLM 联合单次或多次气管内滴注脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)的模式。尽管单次脂多糖攻击的小鼠肺部出现弥漫性毛玻璃样病变,肺组织有严重炎症反应和炎性细胞浸润和 PaO₂降低等表现,但未观察到肺组织的胶原沉积加重,提示该模型与人类肺间质性炎症加重相似,但不能作为特发性肺纤维化急性模型^[15]。基于此,人们增加了 LPS 攻击的次数,结果发现:与单次的 LPS 复合 BLM 攻击相比,多次 LPS 复合 BLM 攻击的小鼠肺组织炎症细胞浸润和肺泡间隔增厚更为明显,伴随肺功能顺应性和吸气能力的降低,特别是出现了胶原沉积等肺纤维化的典型组织学表现,肺组织羟脯氨酸、胶原和纤连蛋白表达增加,多种炎症因子如白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、转化生

长因子-β (transforming growth factor-β, TGF-β) 等炎症因子表达增加,这些变化一定程度模拟了临床肺纤维化的表现,特别是该干预方式诱导模型小鼠出现肝损伤,类似于 AE-IPF 临床并发症肝损伤^[16]。因此,可以在该模型的基础上加以改进,形成具有 AE-IPF 多脏器损伤的新模型。

单次 BLM 气管滴注联合鼻内接种单纯疱疹病毒单纯疱 1 (herpes simplex virus simplex blister 1, HSV1) 属于感染性的复合模型。病毒感染可使小鼠肺纤维化稳定期发生急性肺损伤,出现肺泡间隔充血和肺组织水肿以及典型透明膜表现, BALF 中白介素炎性因子大量增加,此模型可用于肺纤维化急性加重的研究,但需要注意 HSV1 复合感染并不能加重原有的纤维化瘢痕^[17]。另外发现巨噬细胞诱

导型 C 型凝集素受体 (macrophage-inducible C-type lectin, Mincle) 与该模型小鼠的肺炎症反应和损伤的严重程度有关^[18],提示该模型可能适合于肺纤维化急性发作的 Mincle 介导的信号通路活化的病理机制和药物干预的研究。

上述四种模型均是在已有的肺纤维化的基础上,增加刺激因素的再次或多次攻击,诱导疾病的急性加重。四者的疾病表现有所不同,特别是在肺纤维化的病理变化方面存在差异,如 BLM 复合病毒模型小鼠的肺纤维化病变没有明显加重, BLM 复合多次脂多糖攻击和 BLM 两次打击的模型动物,在停止造模一段时间,肺纤维化损伤持续进展。提示这些模型具有不同的研究用途。上述模型的制作方法和评估指标见表 1。

表 1 肺纤维化急性加重模型建立
Table 1 Modeling of acute exacerbation of pulmonary fibrosis

不同建模方式 Different modeling methods	品系 Strain	肺纤维化模型 Model of PF	肺纤维化急性加重模型 Model of acute exacerbation of PF	评估指标 Assessment indicator
BLM 两次有创气 管内注入 Twice intratracheal injection with BLM	雄 性 Wistar 大鼠 ^[11-13] Male Wistar rat ^[11-13]	第 0 天有创气管内注入 BLM 5 mg/kg Day 0 intratracheal perfused with BLM 5 mg/kg	第 28 天有创气管内注入 BLM 7 mg/kg Day 28 intratracheal perfused with BLM 7 mg/kg	死亡率、肺系数、肺组织病理、HYP 含 量、PaO ₂ Mortality rate, lung coefficient, pathological observation of lung tissue, HYP content, PaO ₂
BLM 两次气管内 滴注 Twice intratracheal perfused with BLM	雄性 SD 大鼠 ^[14] Male SD rat ^[14]	第 0 天气管内滴注 BLM 5 mg/kg Day 0 intratracheal perfused with BLM 5 mg/kg	第 28 天气管内滴注 BLM 7 mg/kg Day 28 intratracheal perfused with BLM 7 mg/kg	死亡率、肺组织病理、、BALF 中白蛋白和 炎性因子增加 Mortality rate, pathological observation of lung tissue, ALB and inflammatory factors in the BALF
BLM 联合脂多糖 Intratracheal perfused with BLM and LPS	雄性 C57BL/6 小鼠 ^[16] Male C57BL/6 mice ^[16]	第 0 天气管滴注 BLM 2.5 mg /kg Day 0 intratracheal perfused with BLM 2.5 mg/kg	第 5、7、9 天气管滴注 LPS 1 mg/kg Day 5, 7, 9 intratracheal perfused with LPS 1 mg/kg	肺功能降低、肺组织病理、HYP 含量及炎 性因子增加 Pulmonary function test, pathological observation of lung tissue, HYP content, inflammatory factors
BLM 联合 HSV1 病毒 Intratracheal perfused with BLM and HSV1	C57BL/6 小鼠 ^[17] C57BL/6 mice ^[17]	第 0 天气管滴注 BLM 4 mg/kg Day 0 Intratracheal perfused with BLM 4 mg/kg	第 21 天鼻内接种 15 × 10 ⁵ PFU HSV1 Day 21 intranasal inoculated with 15 × 10 ⁵ PFU HSV1	肺组织病理、炎性因子 Pathological observation of lung tissue and inflammatory factors

2 慢性阻塞性肺疾病

2.1 慢性阻塞性肺疾病动物模型建立

COPD 病程长、反复发作,造成了严重的经济和社会负担,其慢性病管理已成为全世界广泛关注的公共卫生问题^[19]。COPD 造模动物常采用啮齿类动物,如小鼠、大鼠、豚鼠和仓鼠等^[20],主要通过暴露于香烟烟雾 (cigarette smoke, CS), 气管内脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 和鼻内滴注弹性蛋白酶如猪胰弹性蛋白酶 (porcine pancreatic elastase, PPE) 诱导造模;而 CS 暴露又主要分为两种:动物全身暴露于充满 CS 的密闭容器内或通过管道使动物仅鼻

吸入 CS^[21]。由于吸烟是 COPD 的主要诱因,目前常采用香烟熏吸建立 COPD 模型,使动物模型表现与人类患者相似的病理特征,如气道炎症、肺气肿、气道重塑和肺功能下降等^[22]。在多种 COPD 动物造模方式中,烟熏暴露模型与人类患者的病因和病理表现最相近,因此常被选择作为 COPD 的基础模型。

2.2 复合刺激诱导 AECOPD 动物模型

预防和治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重 (acute exacerbations of COPD, AECOPD) 是 COPD 管理的重要目标^[23]。COPD 患者常由于细菌、病毒或环境因素引发呼吸困难、喘息、咳痰和咳嗽等症状突然恶化。目前诱导 AECOPD 动物模型的构建主要采用

CS 暴露联合细菌或内毒素模式或采用蛋白酶诱导肺气肿模型的基础上联合细菌模式。

CS 暴露联合细菌建立 AECOPD 动物模型是目前最常见的诱导方式,常见的细菌有肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*, *K. pneumoniae*)、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, *P. aeruginosa*)和金葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, *S. aureus*)等^[24]。Li 等^[25]在烟雾暴露诱导大鼠 COPD 模型的基础上,通过两次肺炎克雷伯菌诱导 AECOPD 模型,和单独烟雾诱导 COPD 模型相比,肺功能潮气量(tidal volume, VT)、呼气峰流量(peak expiratory flow, PEF)、50%潮气量呼气流量(50% tidal volume expiratory flow, EF50)和用力肺活量(forced vital capacity, FVC)均明显降低,外周血中白细胞、中性粒细胞和单核细胞数量明显升高,可持续两周,另外,AECOPD 大鼠出现严重的肺泡破坏和炎性细胞聚集以及气道壁增厚和增生。这种 AECOPD 大鼠模型表现出明显加重的炎症反应和气道及肺组织的急性损伤,特别是肺功能进行降低与临床患者急性加重的表现一致,另外首次明确了这种急性加重的持续时程。因此,该模型是一种较为稳定和明确的 AECOPD 模型。基于此模型,结合不同的环境刺激因素(如风热刺激或寒冷刺激等),可以建立与中医临床证候相吻合的模型,如 AECOPD 痰热证模型和 AECOPD 痰湿证模型^[26-27],这些模型已经在药效学研究中得到了应用^[28]。此外,Huang 等^[29]研究发现 CS 暴露联合肺炎克雷伯菌可构建小鼠 AECOPD 模型,如 PEF、吸气峰值流量(peak inspiratory flow, PIF)和每分钟容量(minute volume, MV)显著降低;支气管上皮细胞破裂融合,肺泡间存在大量炎性细胞浸润;血清中环氧化酵素二型(cyclooxygenase-2, COX-2)、IL-6 和 TNF- α 水平显著升高。张甜甜等^[30]在 CS 暴露诱导大鼠 COPD 模型基础上,分别采用肺炎链球菌和铜绿假单胞菌来诱导 AECOPD 模型,两种模型大鼠均表现出呼吸急促活动加剧且有哮鸣音,与临床 AECOPD 患者症状相似;并发现肺炎链球菌刺激大鼠肺组织炎症明显加重、中性粒细胞和巨噬细胞增多,管腔内可见大量黏液堵塞;铜绿假单胞菌刺激大鼠气管黏膜水肿充血,上皮细胞结构明显破坏,杯状细胞增多,且有大量肺泡破裂融合。李杰等^[31]在 CS 暴露联合内毒素建立大鼠 COPD 模型基础上,多次鼻内滴注金黄色葡萄球菌诱导 AECOPD 模型,大鼠肺泡间出现炎性

细胞浸润,肺泡明显扩张融合形成含气囊腔,呈肺大泡改变,支气管内纤毛柱状上皮细胞剥脱坏死,杯状细胞增多,表明 COPD 急性加重期模型构建成功。另外一类复合模型的构建方式采用气管内滴注弹性蛋白酶溶液建立肺气肿,再气管内滴注肺炎链球菌诱导 AECOPD 大鼠模型,模型大鼠出现呼吸急促,支气管上皮细胞坏死、脱落,肺部弹性明显减弱,肺泡破裂融合形成肺大泡,并且在肺泡周围可见炎性细胞浸润^[32]。上述模型的制作方法和评估指标见表 2。

尽管上述模型能够诱导动物出现类似于临床 COPD 患者急性加重,但出现急性加重的炎症反应和症状等在一段时间后逐渐减退;另外,某些模型未能明确急性加重的持续时间。

3 支气管哮喘

3.1 支气管哮喘动物模型建立

哮喘是一种慢性呼吸道疾病,其特征是喘息、呼吸短促、胸闷、咳嗽和不同程度的气流受限等多种症状^[33]。现有实验动物通常先用过敏原使动物致敏,再次经过敏原激发诱导动物超敏反应建立过敏性哮喘模型^[34],建立哮喘模型的过敏原可采用卵清蛋白(ovalbumin, OVA)联合佐剂氢氧化铝^[35]或屋尘螨(house dust mite, HDM)^[36]。采用 OVA 诱导动物哮喘时,通常腹腔注射 OVA 联合佐剂氢氧化铝致敏,再采用 OVA 雾化激发、滴鼻激发或刺激咽喉激发动物引发哮喘^[34]。另一种常用的天然吸入过敏原 HDM,可多次鼻内滴注刺激小鼠引发 2 型免疫反应哮喘^[37]。而 OVA 致敏模型可模拟人体慢性稳定期支气管哮喘反应,OVA 与氢氧化铝易得且化学性质稳定、实验操作简单且重复性好,成为复合刺激诱导哮喘急性加重的基础模型。

3.2 复合刺激诱导哮喘急性加重动物模型

哮喘急性加重患者有明显的气流受限症状和呼吸道高反应性,肺功能下降,同时对糖皮质激素治疗有抵抗性^[38]。目前哮喘急性加重动物模型多在稳定期模型基础上,采用细菌、病毒或空气污染物,如脂多糖^[39]、空气污染物 PM_{2.5}(particulate matter ≤ 2.5 micron)^[40]或呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)^[41],引发动物模型产生气道炎症和粘液分泌,加重气道重塑。

研究发现经 OVA 和氢氧化铝致敏激发后,再经 LPS 滴鼻能诱发小鼠气道高反应性(airway hyper

表 2 AECOPD 模型建立

Table 2 Modeling of AECOPD

不同建模方式 Different modeling methods	品系 Strain	COPD 模型 Model of COPD	AECOPD 模型 Model of AECOPD	评估指标 Assessment indicator
香烟熏吸联合肺炎克雷伯杆菌 Cigarette smoke and <i>K.pneumoniae</i> exposure	雄性 SD 大鼠 ^[25] Male SD rat ^[25]	香烟熏吸每天 2 次,每次 30 min, 鼻内吸入 0.1 mL 肺炎克雷伯杆菌 溶液(6×10^8 CFU/mL) 每 5 d 1 次持续 8 周 CS for 30 min twice a day and nasal inhalation of 0.1 mL of 6×10^8 CFU/mL <i>K. pneumoniae</i> solution, once every 5 days for 8 weeks	第 9、11 周的第 1 天鼻吸入 0.1 mL 肺炎克雷伯杆菌溶液(6×10^8 CFU/mL) Nasal inhalation of 0.1 mL of 6×10^8 CFU/mL <i>K. pneumoniae</i> solution at day 1 of week 9 and 11, once a day	肺功能、外周血细胞计数、肺 组织病理 Pulmonary function test, peripheral blood cytological pathological observation of lung tissue
	Wister 大 鼠 ^[26-27] Wister rat ^[26-27]	香烟熏吸每天 2 次,每次 30 min, 鼻内吸入 0.1 mL 肺炎克雷伯杆菌 溶液(6×10^8 CFU/mL) 每 5 d 1 次持续 12 周 CS for 30 min, twice a day and nasal inhalation of 0.1 mL of 6×10^8 CFU/mL <i>K. pneumoniae</i> solution, once every 5 days for 12 weeks	第 13 周第 6 天鼻腔滴入 0.3 mL 肺炎克雷伯杆菌(6×10^{14} CFU/ mL), 每天 2 次,连续 4 d Nasal inhalation of 0.3 mL of 6×10^{14} CFU/mL <i>K. pneumoniae</i> solution from day 6 of week 13 twice a day for 4 days	生存状态、肺功能、肺组织病 理、血清和 BALF 炎性因子 State of life, pulmonary function test, cytokine analysis in the serum and BALF
	雄 性 SD 大鼠 ^[28] Male SD rat ^[28]	香烟熏吸每天 2 次,每次 30 min, 鼻内吸入 0.1 mL 肺炎克雷伯杆菌 溶液(6×10^8 CFU/mL) 每 5 d 1 次持续 12 周 CS for 30 min, twice a day and nasal inhalation of 0.1 mL of 6×10^8 CFU/mL <i>K. pneumoniae</i> solution, once every 5 days for 12 weeks	第 13 周第 6 天鼻腔滴入 0.3 mL 肺炎克雷伯杆菌(6×10^{14} CFU/ mL), 每天 2 次,连续 4 d Nasal inhalation of 0.3 mL of 6×10^{14} CFU/mL <i>K. pneumoniae</i> solution from day 6 of week 13, twice a day for 4 days	肺组织病理、血清炎性因子 Pathological observation of lung tissue, cytokine analysis in the serum
	雄性 C57BL/6 小鼠 ^[29] Male C57BL/6 mice ^[29]	香烟熏吸每天 2 次,每次 30 min, 持续 8 周 CS for 30 min, twice a day for 8 weeks	鼻吸入 0.1 mL 肺炎克雷伯菌溶 液(6×10^8 CFU/mL) 5 d 1 次连 续 8 周 Nasal inhalation of 0.1 mL of 6×10^8 CFU/mL <i>K.pneumoniae</i> solution, once every 5 days for 8 weeks	肺功能、肺组织病理、血清炎 性因子 COX-2、IL-6、TNF- α Pulmonary function test, pathological observation of lung tissue, cytokine analysis COX- 2、IL-6、TNF- α in the serum
香烟熏吸联合肺炎链 球菌 Cigarette smoke and <i>Streptococcus pneumoniae</i> exposure	雄 性 SD 大鼠 ^[30] Male SD rat ^[30]	香烟熏吸每天 2 次,每次 2 h 持 续 90 d CS for 2 h twice a day for 90 days	第 91 天气管插管滴注 0.2 mL 肺 炎链球菌悬浊液(2.4×10^9 CFU/mL) Day 91 intratracheal injection with 0.2 mL of 2.4×10^9 CFU/mL <i>Streptococcus pneumoniae</i>	生存状态、肺组织病理 State of life, pathological observation of lung tissue
香烟熏吸联合铜绿假 单胞菌 Cigarette smoke and <i>P.aeruginosa</i> exposure	雄 性 SD 大鼠 ^[30] Male SD rat ^[30]	香烟熏吸每天 2 次,每次 2 h 持 续 90 d CS for 2 h twice a day for 90 days	第 91 天气管插管注入 0.2 mL 铜 绿假单胞菌悬浊液(6×10^8 CFU/mL) Day 91 intratracheal injection with 0.2 mL of 6×10^8 CFU/mL <i>P.aeruginosa</i>	生存状态、肺组织病理、气管 病理 State of life, pathological observation of lung tissue and trachea
香烟熏吸联合金黄色 葡萄球菌 Cigarette smoke and <i>S.aureus</i> exposure	雄性 Wister 大鼠 ^[31] Male Wister rat ^[31]	香烟熏吸每天 1 次,每次 30 min 持续 28 d, 第 7、14、28 天气管内 滴注 200 μ L 内毒素(1 g/L) CS for 30 min, once a day for 28 days and intratracheal perfused with 200 μ L endotoxin 1 g/L at day 7, 14, 28	第 38 ~ 41 天经鼻内滴注 0.3 mL 金黄色葡萄球菌 2.4×10^9 CFU/ mL, 每日 2 次 Nasal inhalation of 0.3 mL of 2.4×10^9 CFU/mL <i>S. aureus</i> solution from day 38 to 41 twice a day	肺组织病理、支气管病理 Pathological observation of lung tissue and bronchus
气管滴注弹性蛋白酶 联合细菌 Intratracheal injection with elastase and bacteria	雄性 Wister 大鼠 ^[32] Male Wister rat ^[32]	第 7、14、21 天气管滴注 0.15 mL 弹性蛋白酶溶液(7.7 μ /mL) Day 7, 14, 21 intratracheal injection with 0.15 mL of 7.7 μ /mL elastase	第 22 天气管内滴注 0.15 mL 肺 炎链球菌琼脂悬液(1×10^{12} CFU/mL) Day 22 intratracheal injection with 0.15 mL of 1×10^{12} CFU/mL <i>Streptococcus pneumoniae</i>	生存状态、肺组织和支气管病 理、肺组织弹性 State of life, pathological observation of lung tissue and trachea, elasticity of lung tissue

eactivity, AHR)、支气管粘液分泌增加伴有严重肺组织炎症, BALF 中中性粒细胞含量增多, 并且免疫球蛋白 E(immunoglobulin E, IgE) 测定动物过敏反应增强, 且经地塞米松治疗未减轻小鼠症状^[39]。与单独 OVA 诱发哮喘小鼠比较, OVA 致敏激发后联合气管滴注 PM2.5 小鼠产生的 BALF 炎症细胞浸润、气道反应性增高和肺组织病理损伤和过敏反应均显著增强^[40]。此外, 何玉敏等^[42]采用 OVA 和氢氧化铝致敏激发后, 联合多次 RSV 滴鼻诱发小鼠哮喘急性发作, 小鼠哮喘症状加重, 如弓肩耸背、腹肌抽搐、甚至站立不稳等; 并观察到气道平滑肌进行性增生变厚, 支气管结构改变和大量淋巴细胞、嗜酸性粒细胞浸润, 符合临床哮喘急性加重的症状表

现。王镓^[43]采用 OVA 和氢氧化铝致敏激发建立小鼠哮喘模型后, 联合两次 RSV 滴鼻诱发小鼠哮喘急性加重, 气道高反应性显著增加, 且气道炎症进一步加重, 同时研究发现哮喘合并 RSV 初次感染可导致哮喘减轻, 其缓解机制可能与逆转病理性辅助性 T 淋巴细胞 17 介导调节性 T 细胞(helper T cell 17/regulatory T cell, Th17/Treg) 应答失衡有关。而冯净净等^[44]给予小鼠腹腔注射致敏剂含 OVA 及铝佐剂, 雾化吸入 OVA 激发诱导哮喘模型后, 经单次 RSV 滴鼻诱发小鼠哮喘急性发作, 观察小鼠气道周围有明显炎性细胞浸润, 肺泡腔狭窄, 肺组织周围细胞浸润更加明显, 符合支气管哮喘急性发作特点。上述模型的制作方法和评估指标见表 3。

表 3 哮喘急性加重模型建立

Table 3 Modeling of acute exacerbation of asthma

不同建模方式 Different modeling methods	品系 Strain	哮喘模型 Model of asthma	哮喘急性加重模型 Model of acute exacerbation of asthma	评估指标 Assessment indicator
OVA 致敏激发 联合脂多糖 <i>i. p.</i> and aerosol OVA with LPS	雌性 BALB/c 小鼠 ^[39] Femal BALB/c mice ^[39]	第 0、7 天腹腔注射 10 μg OVA, 第 14 ~ 17 天 6% OVA 雾化激发, 每次 25 min Day 0, 7 <i>i. p.</i> 10 μg OVA, aerosol, aerosol 6% OVA for 25 min once a day from day 14 to 17	第 15、17 天气管滴注 1 μg LPS Day 15, 17 intratracheal injection with 1 μg LPS	AHR 检测、BALF 细胞计数、肺组织和支气管病理、IgE AHR, cytokine analysis in the BALF, pathological observation of lung tissue and trachea, IgE
	OVA 致敏激发 联合 PM2.5 <i>i. p.</i> and <i>s. c.</i> and aerosol OVA with PM2.5	雌性 BALB/c 小鼠 ^[40] Femal BALB/c mice ^[40] BALB/c 小鼠 ^[42] BALB/c mice ^[42]	第 1、8 天腹腔和皮下各注射 0.5 mL 含 25 μg OVA 和 2 mg 氢氧化铝凝胶; 第 15 ~ 28、30 ~ 42 天 5% OVA 雾化激发, 每次 20 min Day 1, 8 <i>i. p.</i> and <i>s. c.</i> 0.5 mL of 25 μg OVA and 2 mg Al (OH) ₃ , aerosol 5% OVA for 20 min once a day from day 15 to 42 and day 30 to 42 第 1、8 天腹腔注射 0.5 mL 含 100 μg 卵白蛋白和 1 mg 氢氧化铝凝胶, 第 9 ~ 22 天 1% OVA 雾化激发, 隔日 1 次, 每次 30 min Day 1, 8 <i>i. p.</i> 0.5 mL of 100 μg OVA and 1 mg Al (OH) ₃ , aerosol 1% OVA for 30 min once every 2 days from day 9 to 22	第 29、33、37、41 天气管滴注 40 μL PM2.5 溶液 (1.6 mg/kg) Day 29, 33, 37, 41 intratracheal injection with 40 μL of 1.6 mg/kg PM2.5 第 22、36、50 天滴鼻 5 μL RSV (1 × 10 ⁶ PFU) Day 22, 36, 50 nasal inhalation with 5 μL of 1 × 10 ⁶ PFU RSV
OVA 致敏和激发加 RSV 病毒 <i>i. p.</i> and aerosol OVA with RSV	BALB/c 小鼠 ^[43] BALB/c mice ^[43]	第 1、15、20、25 天腹腔注射 0.2 mL 含 80 μg 卵白蛋白和 2 mg 氢氧化铝凝胶的 PBS, 第 30 ~ 37、40 ~ 47 天 1.5% OVA 雾化激发, 每日 1 次, 每次 30 min Day 1, 15, 20, 25 <i>i. p.</i> 0.2 mL of PBS with 80 μg OVA and 2 mg Al(OH) ₃ , aerosol 1.5% OVA for 30 min from day 30 to 37 and day 40 to 47 once a day	第 35、45 滴鼻 70 μL RSV (1 × 10 ⁶ PFU) Day 35, 45 nasal inhalation with 70 μL of 1 × 10 ⁶ PFU RSV	AHR、气道炎症、Th17/Treg AHR, airway inflammation, Th17/Treg
	雌性 BALB/c 小鼠 ^[44] Femal BALB/c mice ^[44]	第 0 天腹腔注射 1% OVA、50 μL 铝佐剂, 第 7 ~ 14 天雾化吸入 1% OVA, 每次 30 min Day 0 <i>i. p.</i> 1% OVA and 50 μL Al(OH) ₃ , aerosol 1% OVA for 30 min once a day from day 7 to 14	第 13 天滴鼻 100 μL RSV (1 × 10 ⁶ PFU) Day 13 nasal inhalation with 100 μL of 1 × 10 ⁶ PFU RSV	肺组织和气道病理 Pathological observation of lung tissue and trachea

在 OVA 致敏激发建立哮喘模型的基础上,再次以其他因素刺激可诱导动物哮喘的急性加重,动物气道炎症和粘液分泌加重,导致对糖皮质激素的治疗效果不佳。三种模型的差异,主要表现在诱导剂的不同,提示可能分别适合于相应病因介导的哮喘急性加重的研究。

4 结论和展望

上述三种呼吸疾病急性加重模型的建模方式相似,即首先建立基础疾病模型,然后应用刺激物再次或多次攻击动物,诱导疾病的急性发作。由于造模选择了临床急性发作常见的致病因素,另外模型动物显示的症状、炎症反应加剧及肺组织病理损伤等类似于临床患者的表现。因此,上述模型能够在一定程度上模拟相关人类疾病的急性发作,具有一定的研究和应用价值。

但上述模型存在以下四方面的不足:首先,急性发作导致的炎症反应、肺损伤程度等存在一定的时限,之后逐渐减弱,表明这些模型不能完全反映临床患者的急性发作。其次,现有的模型尚待完善,如造模因素的剂量和方式的优化、急性发作期持续时间的确定以及不同方法间组织学变化和生化指标等的差异比较与分析等。再次,上述模型的急性加重偏向于炎症反应加剧的阐释和研究,对其它的病理组织学变化及其机制研究不足。最后,应用含细菌或病毒攻击的模型,建议报告急性发作期内细菌或病毒在全身或肺的变化,以整体反映模型的状态。

参 考 文 献(References)

[1] 宣建伟, 卢永吉, 任懋东, 等. 中国特发性肺纤维化患者的直接经济负担 [J]. 中国药物经济学, 2019, 14(6): 9-12.
Xuan JW, Lu YJ, Ren MD, et al. Direct economic burden of patients in idiopathic pulmonary fibrosis in China [J]. Chin J Pharm Econ, 2019, 14(6): 9-12.

[2] 李万华, 李正强, 王爱民, 等. 2012-2021 年重庆市大足区慢性呼吸系统疾病死亡率及早死疾病负担趋势变化 [J]. 实用预防医学, 2023, 30(2): 148-151.
Li WH, Li ZQ, Wang AM, et al. Mortality from chronic respiratory diseases and changing trends in disease burden of premature death in Dazu District, Chongqing Municipality, 2012-2021 [J]. Pract Prev Med, 2023, 30(2): 148-151.

[3] 姜福富, 覃纲, 李嘉燕, 等. 特发性肺纤维化急性加重期患者 NLRP3 炎症小体、炎症因子、蛋白酶表达水平及其临床价值 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(20): 4974-4977.
Jiang FF, Tan G, Li JY, et al. Expression and clinical value of NLRP3 inflammasome, inflammatory factors and protease in

patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Chin J Gerontol, 2022, 42(20): 4974-4977.

[4] Atwood CE, Bhutani M, Ospina MB, et al. Optimizing COPD acute care patient outcomes using a standardized transition bundle and care coordinator: a randomized clinical trial [J]. Chest, 2022, 162(2): 321-330.

[5] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南 (2020 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(12): 1023-1048.
Asthma group of Chinese Throacic Society. Guidelines for bronchial asthma prevent and management (2020 edition) [J]. Chin J Tubere Respir Dis, 2020, 43(12): 1023-1048.

[6] Singla A, Reuter S, Taube C, et al. The molecular mechanisms of remodeling in asthma, COPD and IPF with a special emphasis on the complex role of Wnt5A [J]. Inflamm Res, 2023, 72(3): 577-588.

[7] 肖梦珂, 贾岩龙. 基于二氧化硅、百草枯、博莱霉素建立 3 种大鼠肺纤维模型的差异蛋白质组学分析 [J]. 肿瘤基础与临床, 2021, 34(1): 5-10.
Xiao MK, Jia YL. Differential proteomics analysis of the lung tissues in three rat pulmonary fibrosis models induced by silicon dioxide, paraquat or bleomycin [J]. J Basic Clin Oncol, 2021, 34(1): 5-10.

[8] 王志超, 冯凡超, 武琦, 等. 三种方法气管灌注博来霉素诱导小鼠肺纤维化的比较 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(5): 51-57.
Wang ZC, Feng FC, Wu Q, et al. Comparison of three methods to establish a mouse model of pulmonary fibrosis induced by intratracheal instillation of bleomycin [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(5): 51-57.

[9] 陈广瑞, 李俭, 梁笛, 等. 肺纤维化大鼠模型造模方法的优化 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(2): 201-207.
Chen GR, Li J, Liang D, et al. Optimization of modeling method for pulmonary fibrosis rat model [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(2): 201-207.

[10] Jenkins RG, Moore BB, Chambers RC, et al. An official American thoracic society workshop report: use of animal models for the preclinical assessment of potential therapies for pulmonary fibrosis [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2017, 56(5): 667-679.

[11] 臧凝子, 庞立健, 李品, 等. 特发性肺间质纤维化急性加重大鼠模型造模方法研究 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(6): 3064-3070.
Zang NZ, Pang LJ, Li P, et al. Study on the modeling method of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in rats [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2020, 35(6): 3064-3070.

[12] 臧凝子, 庞立健, 李品, 等. 基于 Th1/Th2 细胞因子失衡理论探讨中药复方清络饮对 AE-IPF 大鼠的疗效及作用机制 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(7): 4182-4191.
Zang NZ, Pang LJ, Li P, et al. Study on the effects and mechanism of Qingluo Decoction in curing AE-IPF based on theory of Th1/Th2 cytokine imbalance [J]. Chin J Tradit Chin

- Med Pharm, 2021, 36(7): 4182-4191.
- [13] 臧凝子. 基于肺热络瘀病机理论中药复方干预 AE-IPF 的作用机制研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学; 2018.
- Zang NZ. Study on the mechanism of traditional Chinese medicine compound in the intervention of AE-IPF based on the theory of lung heat and blood stasis [D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine; 2018.
- [14] Chen SS, Yin ZF, Chen T, et al. Development of a non-infectious rat model of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. J Thorac Dis, 2017, 9(1): 96-105.
- [15] Kimura T, Nojiri T, Hosoda H, et al. Exacerbation of bleomycin-induced injury by lipopolysaccharide in mice; establishment of a mouse model for acute exacerbation of interstitial lung diseases [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2015, 48(4): e85-e91.
- [16] Jia K, Wu J, Li Y, et al. A novel pulmonary fibrosis murine model with immune-related liver injury [J]. Anim Model Exp Med, 2023, 6(3): 274-282.
- [17] Chen T, Qiu H, Zhao MM, et al. IL-17A contributes to HSV₁ infection-induced acute lung injury in a mouse model of pulmonary fibrosis [J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(2): 908-919.
- [18] Chen T, He X, Zhou NY, et al. C-type lectin Mincle initiates IL-17-mediated inflammation in acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Biomedicine Pharmacother, 2023, 159: 114253.
- [19] 陈忠意. 老年慢性阻塞性肺疾病患者灵性健康的影响因素及其干预研究 [D]. 无锡: 江南大学; 2022.
- Chen ZY. Study on the influencing factors and intervention of spiritual health in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease [D]. Wuxi: Jiangnan University; 2022.
- [20] 刘迪, 张洪春. 慢性阻塞性肺疾病基因工程动物模型研究进展 [J]. 中国生物工程杂志, 2020, 40(4): 59-68.
- Liu D, Zhang HC. Advances in genetically engineered animal models of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Chin Biotechnol, 2020, 40(4): 59-68.
- [21] 刘迪, 张洪春. 慢性阻塞性肺疾病动物模型的造模方法 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(3): 108-114.
- Liu D, Zhang HC. Methods for animal models of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(3): 108-114.
- [22] 张迪, 夏艺, 范丽, 等. 慢性阻塞性肺疾病大鼠模型的建立与评价 [J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(2): 230-235.
- Zhang D, Xia Y, Fan L, et al. Establishment and evaluation of rat models of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2020, 28(2): 230-235.
- [23] Halpin DMG, Criner GJ, Papi A, et al. Global initiative for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. the 2020 GOLD science committee report on COVID-19 and chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021, 203(1): 24-36.
- [24] Kaleem Ullah M, Malamardi S, Siddaiah JB, et al. Trends in the bacterial prevalence and antibiotic resistance patterns in the acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in hospitalized patients in south India [J]. Antibiotics (Basel), 2022, 11(11): 1577.
- [25] Li J, Li Y, Lu X, et al. Dynamic characteristics of sequential acute exacerbations and risk windows in AECOPD rats induced by cigarette-smoke and exposure to *Klebsiella pneumoniae* [J]. Biol Pharm Bull, 2018, 41(10): 1543-1553.
- [26] 李素云, 乔翠霞, 李建生, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰湿证模型的建立与评价 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(3): 585-590.
- Li SY, Qiao CX, Li JS, et al. Establishment and evaluation of phlegm-dampness syndrome model of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2012, 27(3): 585-590.
- [27] 李建生, 周红艳, 乔翠霞, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰热证模型的建立与评价 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(7): 553-556.
- Li JS, Zhou HY, Qiao CX, et al. Establishment and evaluation of model of chronic obstructive pulmonary diseases with phlegm syndrome during acute exacerbation period [J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2010, 16(7): 553-556.
- [28] 刘圣金, 王瑞, 吴德康, 等. 矿物药青礞石对 AECOPD 痰热证大鼠肺组织 NF- κ B 表达及血清中相关因子的干预作用 [J]. 中成药, 2017, 39(2): 404-407.
- Liu SJ, Wang R, Wu DK, et al. The intervention effects of Chloriti lapis chloriti on the expression of NF- κ B in lung tissue and related factors in serum of AECOPD rats with phlegm-heat syndrome [J]. Chin Tradit Pat Med, 2017, 39(2): 404-407.
- [29] Huang Q, Yang H, Zhang C, et al. Xiaoqinglong Decoction protects the lungs of AECOPD mice through the AMPK/mTOR signaling pathway [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 9865290.
- [30] 张甜甜, 田王斌, 李媛媛, 等. 烟熏联合不同细菌建立大鼠慢性阻塞性肺疾病急性加重期动物模型 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2018, 32(8): 743-746.
- Zhang TT, Tian WB, Li YY, et al. Establishment of rat models of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease by fumigation combined with different bacteria [J]. J Chin Pract Diagn Ther, 2018, 32(8): 743-746.
- [31] 李杰, 王林洋, 程涓, 等. 清热化痰法对 AECOPD 痰热证大鼠模型病理肺组织的影响 [J]. 天津中医药大学学报, 2016, 35(1): 31-35.
- Li J, Wang LY, Cheng J, et al. The influence of clearing heat and dispersing phlegm method on the pathological lung tissue of AECOPD rat model (syndrome of phlegm and heat) [J]. J Tianjin Univ Tradit Chin Med, 2016, 35(1): 31-35.
- [32] 祁海燕, 封继宏, 李美凤, 等. 肺宁颗粒对 AECOPD 大鼠肺组织肺保护作用 and 血清 TLR4, NF- κ B, SOD 水平的影响 [J]. 陕西中医, 2016, 37(11): 1557-1559.
- Qi HY, Feng JH, Li MF, et al. Effects of feining granule on lung protection and serum TLR4, NF- κ B and SOD levels in AECOPD rats [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2016, 37(11): 1557

- 1559.
- [33] Maglio A, Vitale C, Pelaia C, et al. Severe asthma remissions induced by biologics targeting IL5/IL5r: results from a multicenter real-life study [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2455.
- [34] 何婷, 钱佩瑶, 洪敏, 等. 诱发支气管哮喘动物模型气道重塑特征的方法和评价 [J]. *中国实验动物学报*, 2022, 30(1): 117-123.
- He T, Qian PY, Hong M, et al. Methods and evaluation of airway remodeling characteristics in animal models of bronchial asthma [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2022, 30(1): 117-123.
- [35] Khumalo J, Kirstein F, Scibiorek M, et al. Therapeutic and prophylactic deletion of IL-4Ra-signaling ameliorates established ovalbumin induced allergic asthma [J]. *Allergy*, 2020, 75(6): 1347-1360.
- [36] Aono Y, Suzuki Y, Horiguchi R, et al. CD109 on dendritic cells regulates airway hyperreactivity and eosinophilic airway inflammation [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2023, 68(2): 201-212.
- [37] Gao X, Leung TF, Wong GW, et al. Meteorin- β /Meteorin like/IL-41 attenuates airway inflammation in house dust mite-induced allergic asthma [J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(2): 245-259.
- [38] 张庆, 王刚. 重度哮喘的多维评估 [J]. *临床肺科杂志*, 2023, 28(3): 416-423.
- Zhang Q, Wang G. Multidimensional evaluation of severe asthma [J]. *J Clin Pulm Med*, 2023, 28(3): 416-423.
- [39] Yu QL, Chen Z. Establishment of different experimental asthma models in mice [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(3): 2492-2498.
- [40] 刘洪, 范欣生, 朱悦. 五拗汤对 PM_{2.5} 诱导加重哮喘小鼠模型的效应及 TRPA1 和 TRPV1 表达的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(8): 997-1003.
- Liu H, Fan XS, Zhu Y. Effects of wu'ao decoction on the expressions of TRPA1 and TRPV1 in lung in PM_{2.5} and OVA induced severe asthma mice model [J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2019, 39(8): 997-1003.
- [41] Nikonova A, Shilovskiy I, Galitskaya M, et al. Respiratory syncytial virus upregulates IL-33 expression in mouse model of virus-induced inflammation exacerbation in OVA-sensitized mice and in asthmatic subjects [J]. *Cytokine*, 2021, 138: 155349.
- [42] 何玉敏, 王进燕, 何冰杰, 等. 芍药甘草汤对呼吸道合胞病毒诱发哮喘急性加重小鼠相关炎症因子、Bcl-2 和 Bax 表达及免疫功能的影响 [J]. *中国中医急症*, 2020, 29(6): 1031-1034, 1054.
- He YM, Wang JY, He BJ, et al. Effects of Shaoyao Gancao Decoction on expression of inflammatory factors, Bcl-2 and Bax and immune function in RSV-induced asthma mice [J]. *J Emerg Tradit Chin Med*, 2020, 29(6): 1031-1034, 1054.
- [43] 王稼. 补肾益气方对 RSV 诱发哮喘急性加重小鼠炎症缓解的机制研究 [D]. 上海: 复旦大学; 2014.
- Wang J. Anti-inflammatory effects of BuShen YiQi Formula in RSV-induced asthma exacerbation mice [D]. Shanghai: Fudan University; 2014.
- [44] 冯净净, 陈家君, 施天昀, 等. 白细胞介素-33 抗体治疗呼吸道合胞病毒诱导小鼠哮喘的效果观察 [J]. *微生物与感染*, 2021, 16(1): 2-9.
- Feng JJ, Chen JJ, Shi TY, et al. Anti-interleukin-33 treatment limits acute exacerbation induced by respiratory syncytial virus [J]. *J Microbes Infect*, 2021, 16(1): 2-9.

[收稿日期] 2023-05-25