

银黄清肺胶囊对鼻病毒作用的体外实验研究

屈金艳^{1*}, 张奉学², 李艳波¹, 张婵娟¹, 赵立军¹, 文复权¹

¹湖南安邦制药股份有限公司, 湖南 长沙

²广州中医药大学热带医学研究所, 广东 广州

收稿日期: 2023年3月28日; 录用日期: 2023年7月7日; 发布日期: 2023年7月17日

摘要

目的: 观察银黄清肺胶囊对鼻病毒导致细胞病变的抑制作用。方法: 以利巴韦林为对照药, 接种鼻病毒R14型于HEL细胞, 采用细胞病变抑制法(CPE), 观察银黄清肺胶囊体外对呼吸道鼻病毒作用。结果: 银黄清肺胶囊在5.0 mg/mL和2.5 mg/mL浓度下均能完全抑制鼻病毒R14型对HEL细胞的病变, 对鼻病毒R14型无预防作用, 其疗效为抑制作用 > 治疗作用 > 预防作用。病毒直接杀伤作用试验中发现, 5.0 mg/mL与1.0 mg/mL的银黄清肺胶囊对病毒的滴度无明显抑制作用。结论: 银黄清肺胶囊对鼻病毒有较好的抑制作用, 以及一定的治疗作用, 其对病毒的抑制作用不是通过对病毒直接杀伤作用实现的, 可能与改变受体细胞膜通道或与病毒竞争性结合膜受体, 从而影响病毒的入侵过程以发挥抑制病毒复制的作用有关。

关键词

银黄清肺胶囊, 鼻病毒, 体外

Experimental Study on the Effect of Yinhuang Qingfei Capsule on Rhinovirus *in Vitro*

Jinyan Qu^{1*}, Fengxue Zhang², Yanbo Li¹, Chanjuan Zhang¹, Lijun Zhao¹, Fuquan Wen¹

¹Hunan Anbang Pharmaceutical Co., Ltd., Changsha Hunan

²Institute of Tropical Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong

Received: Mar. 28th, 2023; accepted: Jul. 7th, 2023; published: Jul. 17th, 2023

Abstract

Objective: To observe the inhibitory effect of Yinhuang Qingfei Capsule on cytopathic effect in-

*通讯作者。

文章引用: 屈金艳, 张奉学, 李艳波, 张婵娟, 赵立军, 文复权. 银黄清肺胶囊对鼻病毒作用的体外实验研究[J]. 生物医学, 2023, 13(3): 309-317. DOI: 10.12677/hjbm.2023.133036

duced by Rhinovirus. **Methods:** Using ribavirin as a control drug, Rhinovirus R14 was inoculated into HEL cells, and cytopathic inhibition (CPE) was used to observe the effect of Yinhuang Qingfei Capsule on respiratory Rhinovirus *in vitro*. Yinhuang Qingfei Capsule can completely inhibit the pathological changes of Rhinovirus 14 to HEL cells at the concentrations of 5.0 mg/mL and 2.5 mg/mL, and has no preventive effect. The curative effect is inhibition > therapeutic effect > preventive effect. In the direct killing test of the virus, it was found that 5.0 mg/mL and 1.0 mg/mL of Yinhuang Qingfei Capsule had no significant inhibitory effect on the titer of the virus. **Conclusion:** Yinhuang Qingfei Capsule has a good inhibitory effect on Rhinovirus and a certain therapeutic effect. Its inhibitory effect on the virus is not achieved by direct killing of the virus, and may be related to changing the receptor cell membrane channel or competing with the virus to bind to the membrane receptor, thereby affecting the invasion process of the virus to play a role in inhibiting viral.

Keywords

Yinhuang Qingfei Capsule, Rhinovirus, *In Vitro*

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

鼻病毒(Rhinovirus, RhV)是引起人类病毒性呼吸道感染最主要的病毒性病原体之一, 上呼吸道感染30%~50%由鼻病毒引起。它不仅能引起普通感冒以及急慢性支气管炎、社区获得性肺炎、急性下呼吸道感染、婴儿病毒性毛细支气管炎等呼吸系统感染疾病[1] [2] [3] [4], 目前很多证据还表明它与哮喘的恶化、慢性阻塞性肺病的急性加重等有关[5] [6], 近年来逐步成为病毒学研究的热点之一。鼻病毒为小RNA病毒, 目前发现至少有100多种亚型, 疫苗的研制难度较大。目前尚没有能有效阻止和治疗RhV感染的药物, 现有的抗RhV感染药物均为对症治疗[7], 干扰素、衣壳蛋白成分、受体阻滞剂等, 暂未达到理想效果[8]。银黄清肺胶囊为由蜜麻黄、葶苈子、浙贝母、苦杏仁、一枝蒿等药味采用现代工艺制成的中药三类新药, 能清热化痰、止咳平喘, 用于慢性支气管炎急性发作之痰热壅肺证[9]。已有研究显示, 其具有体外抗呼吸道合胞病毒、流感病毒作用[10] [11], 并对幼龄大鼠流感病毒肺炎具有较好的保护作用[12]。本研究采用细胞培养技术、MTT染色法及CPE法, 对银黄清肺胶囊在人胚肺二倍体细胞HEL中对RhV14型的作用进行研究, 以观察银黄清肺胶囊在体外对RhV作用, 为进一步研究该药的抗不同类型病毒作用机制提供实验基础。

2. 实验材料

2.1. 药物

银黄清肺胶囊, 为湖南安邦制药股份有限公司提供。药物成份: 北葶苈子、炙麻黄、苦杏仁、浙贝母、枇杷叶、大青叶、石菖蒲、穿山龙、一枝蒿、银杏叶、五味子、枳实、生石膏、甘草。辅料: 淀粉、硬脂酸镁。其性状为硬胶囊, 内容物为黄棕色颗粒, 味苦。生产批号: 201203, 批准文号: 国药准字Z20020075, 规格: 0.15 g/粒, 24粒/盒。

选择利巴韦林为阳性对照药, 由广东肇庆鼎湖药业有限公司生产, 20200825。

2.2. 细胞与病毒

人胚肺二倍体细胞 HEL, 购自武汉典藏中心。经广州中医药大学热带医学研究所传代保种, 实验时为传代 p3 代。

鼻病毒 14 型: 为广州中医药大学热带医学研究所冻存保种, $TCID_{50} = 4.67$ 。

2.3. 仪器与试剂

DMEM (GIBCO 公司, 12800-017); 胎牛血清(美国 GIBCO 公司, 10099-141); 6500 型 CO_2 恒温培养箱(NAPCO); CK-40 倒置显微镜(日本 OLYMOUS); ELx800 酶标仪(美国 Bio-tek)。

3. 方法

3.1. 样品前处理[13]

精密称取样品 1.0262 g, 用足量三蒸水充分浸泡溶胀后置于 $60^\circ C$ 水浴 2 小时后离心, 取上清液后隔水蒸腾浓缩至母液浓度为 500 mg/mL。母液以间歇灭菌法除菌($80^\circ C$ 水浴 30 分钟, 连续 3 日), 离心分装冻于 $-20^\circ C$ 备用。

阳性药物利巴韦林: 精密称取利巴韦林粉末 0.0524 g, 用无菌培养基 DMEM 5.2 mL 充分溶解后, $0.22 \mu m$ 过滤除菌分装冻于 $-20^\circ C$ 备用, 母液浓度为 10 mg/mL。

3.2. 银黄清肺胶囊细胞毒性试验[14]

在 96 孔培养板内, 每孔加入(5×10^3 个/mL)的细胞(HEL), $37^\circ C$ 5% CO_2 培养, 待细胞长成单层后, 另加入系列稀释的不同浓度银黄清肺胶囊(40 mg/mL, 20 mg/mL, 10 mg/mL, 5.0 mg/mL, 2.5 mg/mL, 1.25 mg/mL)。逐日观察细胞病变, 培养 4 d 后则终止实验, 受试样品对细胞的毒性作用通过 MTT 染色法进行测定。并计算出药物的半数毒性浓度(TC_{50})。试验时设阳性药对照、正常细胞对照。见图 1。

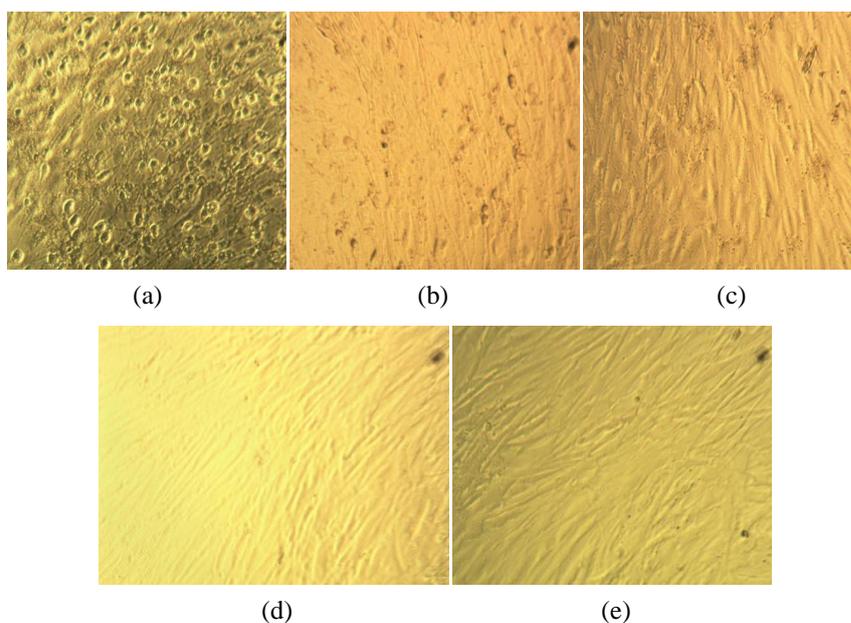


Figure 1. Toxic effect of Yinhuang Qingfei Capsule on human embryo lung diploid cells ((a)~(c) respectively 5.0 mg/mL, 2.5 mg/mL and 1.25 mg/mL of Yinhuang Qingfei Capsule; (d) 2.0mg/mL of ribavirin; (e) normal HEL cells)

图 1. 银黄清肺胶囊在人胚肺二倍体细胞上的毒性作用((a)~(c) 分别为银黄清肺胶囊 5.0 mg/mL、2.5 mg/mL、1.25 mg/mL; (d) 为利巴韦林 2.0 mg/mL; (e) 为正常 HEL 细胞)

3.3. 银黄清肺胶囊体外对鼻病毒 14 型的预防、抑制、治疗作用、直接杀伤作用 [15] [16] [17] [18]

3.3.1. 预防作用模式

常规消化 HEL 细胞，用完全培养基调整接种密度至 5.0×10^5 个/mL，以 0.1 mL/孔接种于 96 孔一次性培养板上， 37°C 、5% CO_2 培养至紧密单层后备用。经前期对银黄清肺胶囊毒性作用的初筛，根据半数毒性浓度(TC_{50})结果分别选取浓度 10 mg/mL、5.0 mg/mL、2.5 mg/mL 和 1.25 mg/mL 作为实验对象。先将稀释好的药物接种于 96 孔细胞板上，每个样品浓度接种 4 个细胞复孔，使样品先与受体细胞作用 24 小时。次日，接种 100 TCID_{50} 病毒悬液 100 μL 继续培养 4 天， 35°C 、5% CO_2 。同时设置阳性药物利巴韦林对照、病毒对照和正常细胞对照，实验结束后以显微镜观察细胞病变法(CPE 法)评价受试样品对病毒的抑制作用。见图 2。

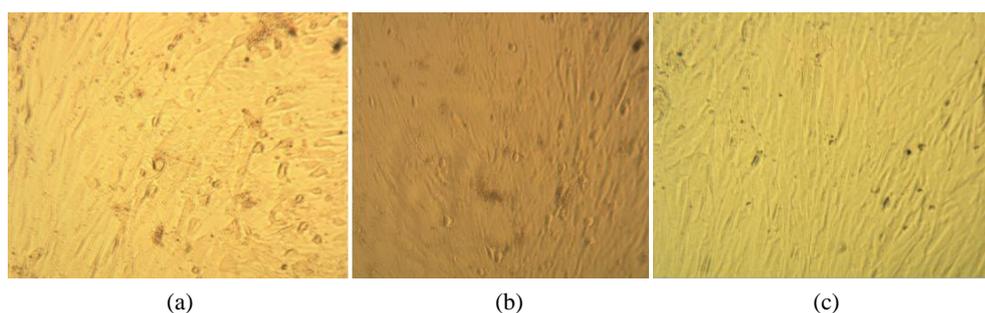


Figure 2. The therapeutic effect of Yinhuang Qingfei Capsule on Rhinovirus in human embryo lung diploid cells ((a) and (b) are 2.5 mg/mL and 1.25 mg/mL of Yinhuang Qingfei Capsule respectively; (c) is 2.0 mg/mL of ribavirin)

图 2. 银黄清肺胶囊在人胚肺二倍体细胞上对鼻病毒的治疗作用((a) (b)分别为银黄清肺胶囊 2.5 mg/mL、1.25 mg/mL; (c)为利巴韦林 2.0 mg/mL)

3.3.2. 抑制作用模式

常规消化 HEL 细胞，用完全培养基调整接种密度至 5.0×10^5 个/mL，以 0.1 mL/孔接种于 96 孔一次性培养板上， 37°C 、5% CO_2 培养至紧密单层后备用。选取浓度 10 mg/mL、5.0 mg/mL、2.5 mg/mL 和 1.25 mg/mL 作为银黄清肺胶囊的实验浓度。先将稀释好的药物接种于 96 孔细胞板上，每个样品浓度接种 4 个细胞复孔，加样后直接接种 100 TCID_{50} 病毒悬液 100 μL 继续培养 4 天， 35°C 、5% CO_2 。同时设置阳性药物利巴韦林对照、病毒对照和正常细胞对照，实验结束后以显微镜观察细胞病变法(CPE 法)评价受试样品对病毒的抑制作用。见图 3。

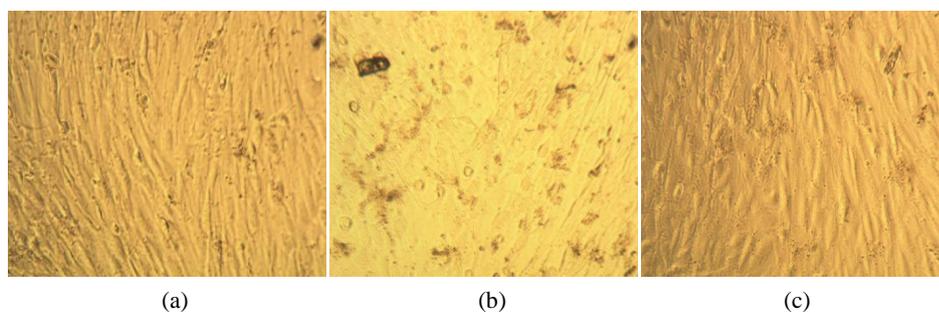


Figure 3. Inhibitory effect of Yinhuang Qingfei Capsule on Rhinovirus 14 on human embryo lung diploid cells ((a) and (b) are 2.5 mg/mL and 1.25 mg/mL of Yinhuang Qingfei Capsule respectively; (c) is 2.0 mg/mL of ribavirin)

图 3. 银黄清肺胶囊在人胚肺二倍体细胞上对鼻病毒 14 型的抑制作用((a) (b) 分别为银黄清肺胶囊 2.5 mg/mL、1.25 mg/mL; (c) 为利巴韦林 2.0 mg/mL)

3.3.3. 治疗作用模式

常规消化 HEL 细胞, 用完全培养基调整接种密度至 5.0×10^5 个/mL, 以 0.1 mL/孔接种于 96 孔一次性培养板上, 37°C 、5% CO_2 培养至紧密单层后备用。先将 100 TCID₅₀ 的病毒悬液攻击 HEL 细胞, 病毒攻击 2 小时后分别加入受试浓度为 40 mg/mL、20 mg/mL、10 mg/mL、5.0 mg/mL、2.5 mg/mL 和 1.25 mg/mL 的银黄清肺胶囊培养基。每个样品浓度接种 4 个细胞复孔, 继续培养 4 天, 33°C ~ 35°C 、5% CO_2 。同时设置阳性药物利巴韦林对照、病毒对照和正常细胞对照, 实验结束后以显微镜观察细胞病变法(CPE 法)评价受试样品对病毒的抑制作用。见图 4。

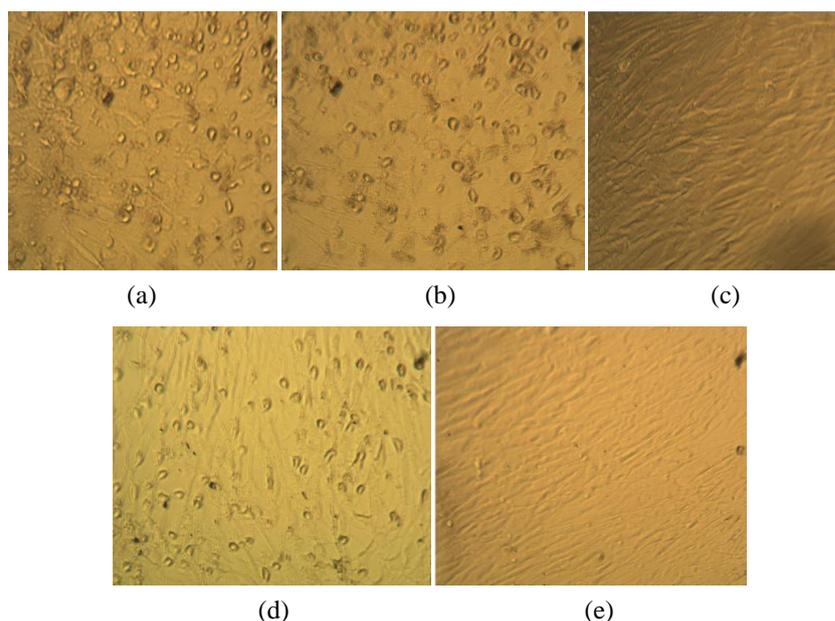


Figure 4. The preventive effect of Yinhuang Qingfei Capsule on Rhinovirus type 14 in HEL cells ((a)~(c) Yinhuang Qingfei Capsule 2.5 mg/mL, 1.25 mg/mL, ribavirin 2.0 mg/mL; (d) virus control, (e) normal HEL cell control)

图 4. 银黄清肺胶囊在 HEL 细胞上对鼻病毒 14 型的预防作用((a)~(c) 依次为银黄清肺胶囊 2.5 mg/mL、1.25 mg/mL、利巴韦林 2.0 mg/mL; (d) 为病毒对照, (e) 为正常 HEL 细胞对照)

3.3.4. 直接杀伤作用模式

选取完全无毒浓度 5 mg/mL、1 mg/mL 的银黄清肺胶囊作为实验对象。将 100 TCID₅₀ 的病毒悬液与等量的受试样品充分混合后, 置 33°C 作用过夜。次日, 将混合物进行 10 倍系列稀释: 10^{-1} ~ 10^{-6} 接种于 96 孔细胞板上, 置 33°C 继续培养 4 天。实验终止时镜下观察 CPE 评价受试样品对病毒滴度的影响。实验过程同时设置利巴韦林对照组、病毒对照组。

3.4. 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件分析数据, 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 多组间比较, 当资料满足正态分布且组间方差齐时, 应用单因素方差分析; 如不满足上述条件则采用非参数检验(秩和检验), 检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

4. 实验结果

4.1. 银黄清肺胶囊在 HEL 细胞上的毒性作用(MTT 染色法)

根据 MTT 染色读取其在 $\lambda 490$ 下的吸光值, 计算银黄清肺胶囊各浓度下对细胞的毒性作用和半数毒

性浓度。

银黄清肺胶囊在 HEL 细胞上的半数毒性浓度为 5.22 mg/mL, 在 2.5 mg/mL 和 1.25 mg/mL 浓度下对 HEL 细胞的毒性作用分别为 14.67%、10.67%。利巴韦林最大实验浓度 2.0 mg/mL 浓度对 HEL 细胞的毒性作用为 33.33%。见表 1。

Table 1. Toxic effects of Yinhuang Qingfei Capsules on HEL cells (MTT staining method)

表 1. 银黄清肺胶囊在 HEL 细胞上的毒性作用(MTT 染色法)

药物名称	实验浓度(mg/mL)	OD ± S	破坏率(%)	TC ₅₀
银黄清肺胶囊	40	0.19 ± 0.01	74.67	5.22 mg/mL
	20	0.18 ± 0.02	76.0	
	10	0.15 ± 0.01	80.0	
	5.0	0.39 ± 0.04	48	
	2.5	0.64 ± 0.09	14.67	
	1.25	0.67 ± 0.02	10.67	
	2.0	0.50 ± 0.12	33.33	
利巴韦林	0.5	0.65 ± 0.08	13.33	>2.0 mg/mL
	0.125	0.75 ± 0.08	0.00	
	0.031	0.88 ± 0.06	0.00	
	细胞对照	0.75 ± 0.001		

4.2. 银黄清肺胶囊在 HEL 细胞上抗鼻病毒 14 型的作用(CPE 法)

银黄清肺胶囊其治疗作用在低毒浓度 2.5 mg/mL 时能阻止 85%~90%细胞出现 CPE、在无毒浓度 1.25 mg/mL 时能阻止 60%细胞出现 CPE; 对病毒的抑制作用中在半数毒性浓度 5.0 mg/mL 和低毒浓度 2.5 mg/mL 浓度下均能完全抑制病毒的复制。但对鼻病毒 14 型无预防作用。其疗效分别为抑制作用 > 治疗作用 > 预防作用。见表 2。

Table 2. Effect of Yinhuang Qingfei Capsule on Rhinovirus 14 in HEL cells (CPE method)

表 2. 银黄清肺胶囊在 HEL 细胞上对鼻病毒 14 型的作用(CPE 法)

药物名称	实验浓度 mg/mL	细胞毒性	对病毒的治疗作用	对病毒的抑制作用	对病毒的预防作用
银黄清肺胶囊	10	Θ	Θ	Θ	Θ
	5.0	50%Θ	-	-	++++
	2.5	15~20%Θ	90%-	-	++++
	1.25	-	60~70%-	60%-	++++
利巴韦林	2.0	-	-	-	-
	0.5	-	-	-	-

Continued

	0.125	-	+	+	+
	0.031	-	++++	+++	++++
	100	-	++++	++++	++++
病毒对照 (TCID ₅₀)	10	-	++++	++++	++++
	1	-	++	+	++
	0.1	-	-	-	-

注：“⊖”表示样品对细胞具有毒性作用，造成细胞破碎、固缩等；“-”无毒、无病变；细胞病变程度“-”<10%，“+”25%，“++”50%，“+++”75%，“++++”>90%。

4.3. 银黄清肺胶囊在 HEL 细胞上对病毒的直接杀伤作用(CPE 法)

结果显示：银黄清肺胶囊与病毒混合液作用 12 h 后未能使鼻病毒的感染力明显减弱，其感染滴度与未加药的病毒对照组均在 6.0，而阳性对照药利巴韦林感染滴度为 3.67，银黄清肺胶囊对鼻病毒 14 型无直接杀伤作用。

5. 讨论

鼻病毒是引起人类病毒性呼吸道感染的最常见病原体。现代研究表明，呼吸道上皮细胞是 RhV 感染的靶细胞。RhV 与呼吸道上皮细胞的特异性受体即细胞间黏附因子(Intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)相结合，在呼吸道上皮细胞及局部淋巴组织中复制，引起炎症反应[19] [20]。鼻病毒感染也是 COPD 急性加重的最常见病毒原因，约占病毒急性加重的 60%，它会抑制患者巨噬细胞对细菌的吞噬作用，引起继发性细菌感染，加重病情[21]。

本研究结果显示，银黄清肺胶囊在人胚肺二倍体细胞 HEL 上的半数毒性浓度 TC₅₀ 为 5.22 mg/mL，最小实验浓度 1.25 mg/mL 浓度下对 HEL 细胞的毒性仅为 10.67%。在观察受试样品对鼻病毒 14 型的作用中发现：银黄清肺胶囊和人胚肺二倍体细胞 HEL 共培养再感染病毒 14 型细胞不能抑制病毒感染；其治疗作用模式即先感染病毒再加药物在 2.5 mg/mL 下对病毒有 85%~90%的抑制作用；对病毒的抑制作用中在 5.0 mg/mL 和 2.5 mg/mL 浓度下均能完全抑制鼻病毒 14 型对 HEL 细胞的病变。其疗效分别为同时作用模式 > 治疗作用模式 > 预防作用模式。在对病毒直接杀伤作用中发现，5.0 mg/mL 与 1.0 mg/mL 的银黄清肺胶囊对病毒的滴度无明显抑制作用。

银黄清肺胶囊是由麻黄、葶苈子、大青叶、银杏叶、一枝蒿、枇杷叶等 14 味中药经现代提取制剂工艺制备而成的天然复方制剂。已有研究结果显示，该药药味以及主要成分具有抗病毒作用。不同剂量组麻黄提取物(2.56 mg/mL、3.2 mg/mL、4 mg/mL、5 mg/mL，4 个剂量组)在感染 8 小时内，对呼吸道合胞病毒侵入和吸附过程均有明显的抑制作用[22]。大青叶、其水提液以及其主要有效成分靛玉红对甲型流感病毒、单纯性疱疹病毒、柯萨奇病毒、巨细胞病毒、呼吸道合胞病毒、登革病毒、乙型脑炎病毒、腮腺炎病毒等有明显的抑制感染和抑制增殖作用[23] [24] [25]。银杏叶的有效成分槲皮素既有抗病毒感染活性，又有抗复制活性，可以拮抗钙离子通道，使病毒受体复合物不能进入细胞，中断其生活周期，从而引起病毒死亡，它对甲型流感病毒(H₁N₁)、登革病毒 2 型(DV₂)、柯萨奇 B 病毒(CVB₃)以及呼吸道合胞病毒(RSV-A)等均有抑制作用[26] [27] [28]。一枝蒿抗病毒作用的主要有效成分为一枝蒿酮酸[29] [30]。银黄清肺胶囊 HPLC 指纹图谱研究以及 HPLC-Q-TOF-MS/MS 研究结果显示，麻黄碱、靛玉红、槲皮素、一枝蒿酮酸等为该药的药效物质基础成分[31] [32]。

从以上可知, 银黄清肺胶囊对鼻病毒有较好的抑制作用, 其对病毒的抑制作用不是通过对病毒直接杀伤作用实现的, 推断可能与改变受体细胞膜通道或与病毒竞争性结合膜受体从而影响病毒的入侵过程, 以发挥抑制病毒复制的作用有关。这为今后更广泛地应用该药治疗呼吸道感染提供了药理依据, 也为进一步探索其抗病毒作用机制提供思路。

基金项目

湖南省科技厅: 湖南省经典名方工程技术研究中心(2018TP2034)。

参考文献

- [1] 周豪, 夏冬, 夏志强, 等. 鼻病毒全球研究现状分析[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2018, 32(4): 411-415.
- [2] Vandini, S., Biagi, C., Fischer, M. and Lanari, M. (2019) Impact of Rhinovirus Infections in Children. *Viruses*, **11**, Article No. 521. <https://doi.org/10.3390/v11060521>
- [3] 梁改丽, 王琰华, 王潇健, 张庆. 婴幼儿呼吸道合胞病毒和人鼻病毒感染所致急性下呼吸道感染特征及预后分析[J]. 武警医学, 2022, 33(10): 857-861, 865.
- [4] Wang, K., Xi, W., Yang, D., et al. (2018) Erratum to Rhinovirus Is Associated with Severe Adult Community-Acquired Pneumonia in China. *Journal of Thoracic Disease*, **10**, E861. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.11.11>
- [5] Kennedy, J.L., Pham, S. and Borish, L. (2019) Rhinovirus and Asthma Exacerbations. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, **39**, 335-344. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2019.03.003>
- [6] 刘丹丹, 李伟, 王忠, 等. 鼻病毒对慢性阻塞性肺疾病急性加重期的作用[J]. 河北医药, 2018, 40(22): 3386-3389.
- [7] 于靓靓, 李琳, 沙浩东. 抗鼻病毒抑制剂研究进展[J]. 广州化工, 2013, 41(22): 17-19.
- [8] 李丽娟, 刘思危, 孙凌霄, 王一民, 刘颖梅, 王金祥, 任亚莉, 刘波, 潘建亮, 刘菲菲, 宋丽斯, 王传, 曹彬. 成人鼻病毒肺炎临床特征和混合感染病原学特点分析[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2020, 19(5): 451-456.
- [9] 杨亿然, 刘俊, 柏正平. 银黄清肺胶囊治疗尘肺病合并 AECOPD 的临床观察[J]. 云南中医中药杂志, 2022, 43(9): 33-35.
- [10] 彭志, 卢芳国, 屈金艳, 等. 银黄清肺胶囊含药血清体外抗呼吸道合胞病毒实验研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2016, 36(2): 40-43.
- [11] 李湘兰, 卢芳国, 易登峰, 等. 银黄清肺胶囊含药血清体外抗流感病毒实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(5): 1107-1109.
- [12] 邱瑜, 张思, 张妙红. 银黄清肺胶囊对幼龄大鼠流感病毒肺炎的保护作用及机制研究[J]. 中南药学, 2018, 16(9): 1240-1243.
- [13] 金修哲, 何雷, 程朝朝, 张春杰, 余祖华, 韩海锋, 杨丹芳, 梅京京, 李银聚. 6 种中药成分对猪传染性胃肠炎病毒的体外抑制作用[J]. 中国农业科学, 2016, 49(11): 2234-2244.
- [14] 黎燕, 陈利红, 周红. 金莲清热颗粒抑制甲型流感病毒(A/PR/8/34 H1N1 株)活性的体外细胞病变实验研究[J]. 宁夏医学杂志, 2022, 44(8): 716-719.
- [15] 丁香, 岳冀蓉, 董碧蓉, 冷晓. 姜黄素抗人巨细胞病毒感染的体外实验研究[J]. 生物医学工程学杂志, 2022, 39(6): 1158-1164.
- [16] 叶凌风, 吴松斌, 熊东林, 李容珍. 毛花苷丙体外抑制单纯疱疹病毒 I 型及对病毒合成基因表达的影响[J]. 中南药学, 2022, 20(11): 2559-2564.
- [17] 王一铭, 刘建波, 冯力. 瑞德西韦在体外抑制猪流行性腹泻病毒复制的研究[J]. 中国预防兽医学报, 2022, 44(8): 810-816.
- [18] 谢佩芳, 李慧, 马钦海, 李洪梅, 李芳, 邵榆岚, 方越, 沈智丽, 李蓉涛, 杨子峰, 赵金存, 董书维, 杨洪军, 夏雪山. 新冠肺脾气虚方对体外新冠病毒增殖及炎症因子表达的影响[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(3): 460-469.
- [19] 王双利, 李渠北. 鼻病毒 C 感染与支气管哮喘研究进展[J]. 儿科药理学杂志, 2022, 28(4): 54-58.
- [20] Blaas, D. and Fuchs, R. (2016) Mechanism of Human Rhinovirus Infections. *Molecular and Cellular Pediatrics*, **3**, Article No. 21. <https://doi.org/10.1186/s40348-016-0049-3>
- [21] Sabroe, I., Ho, A. and Dockrell, D.H. (2019) Human Rhinovirus Inhibits Macrophage Phagocytosis of Bacteria in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. More Than a Common Cold. *American Journal of Respiratory and Critical*

Care Medicine, **199**, 1451-1452. <https://doi.org/10.1164/rccm.201812-2283ED>

- [22] 朱欣, 李闻文. 麻黄水提液抑制呼吸道合胞病毒作用实验研究[J]. 实用预防医学, 2012, 19(10): 1555-1557.
- [23] 袁铭铭, 张文, 熊晓丽, 钟瑞建, 吴良发. 大青叶的化学成分及药理作用研究进展[J]. 药品评价, 2022, 19(16): 1019-1022.
- [24] 王法琴, 金莹莹. 基于网络药理学探讨大青叶治疗病毒性呼吸道感染作用机制及物质基础[J]. 亚太传统医药, 2022, 18(5): 159-166.
- [25] 赖金伦, 刘玉辉, 刘畅, 陈颖钰, 郭爱珍, 胡长敏. 中药靛玉红作用机理及其临床应用研究进展[J]. 中兽医医药杂志, 2017, 36(1): 76-79.
- [26] 李聪, 胡强, 张燕翔, 王超. 槲皮素的药理学活性研究进展[J]. 湖北中医杂志, 2018, 40(6): 63-64.
- [27] 李乾胜, 曹灿, 李玲玲, 冯静, 巫晓慧, 崔瑛. 以 C-C 基序趋化因子配体 2 (CCL2) 为受体挖掘治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)潜在中药单体化合物[J]. 世界中医药, 2021, 16(3): 415-425.
- [28] 刘晟文, 刘建英. 槲皮素药理学作用的研究进展[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2020, 13(1): 104-106.
- [29] 曹雪琴, 王文文, 李晶, 刘潇, 阿吉艾克拜尔·艾萨. 新疆特有药用植物一枝蒿的研究进展[J]. 西北药学杂志, 2021, 36(2): 345-348.
- [30] 毛艳, 刘荣昌, 丁曼, 贺金华. 基于网络药理学和指纹图谱的一枝蒿抗乙肝病毒质量标志物预测分析[J]. 天然产物研究与开发, 2022, 34(5): 864-873.
- [31] 周卿意骏, 卿志星, 蔡萍, 等. 基于 HPLC-Q-TOF-MS/MS 技术的银黄清肺胶囊体外物质基础研究[J]. 中草药, 2016, 47(20): 3586-3593.
- [32] 周卿意骏, 张水寒, 高尚, 等. 银黄清肺胶囊 HPLC 指纹图谱研究[J]. 中草药, 2015, 46(9): 1314-1320.