

· 基础论著 ·

重组人干扰素 $\alpha 1b$ 与炎琥宁和喜炎平抗呼吸道合胞病毒感染的对照研究

黄可飞 张国成 刘瑞清 邓军霞 黄艳娟 吕香萍 林海波 刘雪 成胜权 许东亮 曹云新
马福成

【摘要】目的 比较重组人干扰素 $\alpha 1b$ 与炎琥宁、喜炎平对呼吸道合胞病毒(RSV)感染小鼠的抗病毒与调节T淋巴细胞亚群的作用。**方法** 将BALB/c小鼠随机分为8组,建立RSV感染小鼠模型,分别给予重组人干扰素 $\alpha 1b$ 腹腔注射(12.5 $\mu\text{g/kg}$)、重组人干扰素 $\alpha 1b$ 雾化吸入(12.5 μg 与25.0 μg)、利巴韦林腹腔注射(123.3 mg/kg)、喜炎平腹腔注射(61.65 mg/kg)、炎琥宁腹腔注射(61.65 mg/kg)连续5 d的干预治疗,同时设RSV感染阳性组和阴性对照组。于第6天摘眼球取血,流式细胞术检测小鼠外周血 $\text{CD}3^+\text{CD}4^+$ 、 $\text{CD}3^+\text{CD}8^+$ 水平;无菌剖取肺组织,光镜、透射电镜下观察小鼠肺组织病理学改变;荧光定量PCR法检测小鼠肺组织RSV载量。**结果** 成功建立RSV感染小鼠模型。光镜及透射电镜下观察RSV感染阳性组小鼠肺组织炎性损伤明显,重组人干扰素 $\alpha 1b$ 与炎琥宁、喜炎平干预治疗后,小鼠肺组织炎性损伤有不同程度恢复,RSV载量显著下降,其中重组人干扰素 $\alpha 1b$ 25.0 μg 雾化吸入组小鼠肺组织炎性损伤程度最轻,RSV载量最低,喜炎平、炎琥宁腹腔注射组次之,各组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与RSV感染阳性组比较,重组人干扰素 $\alpha 1b$ 与炎琥宁、喜炎平干预各组小鼠外周血 $\text{CD}3^+\text{CD}8^+$ 水平升高, $\text{CD}3^+\text{CD}4^+$ 与 $\text{CD}3^+\text{CD}4^+/\text{CD}3^+\text{CD}8^+$ 水平降低,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);其中重组人干扰素 $\alpha 1b$ 25.0 μg 雾化吸入组,调节T淋巴细胞亚群作用显著,喜炎平、炎琥宁腹腔注射组次之,差异均有统计学意义($P < 0.05$),喜炎平与炎琥宁两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 重组人干扰素 $\alpha 1b$ 与炎琥宁、喜炎平均有抗RSV及调节T淋巴细胞亚群作用,其中重组人干扰素 $\alpha 1b$ 25.0 μg 雾化吸入组最为显著。

【关键词】 呼吸道合胞病毒; 干扰素 $\alpha 1b$; 感染; 药物

Comparison of the effects of recombinant human interferon $\alpha 1b$, Yanhuning and Xiyanping against respiratory syncytial virus infection HUANG Ke-fei*, ZHANG Guo-cheng, LIU Rui-qing, DENG Jun-xia, HUANG Yan-xian, LV Xiang-ping, LIN Hai-bo, LIU Xue, CHENG Sheng-quan, XU Dong-liang, CAO Yun-xin, MA Fu-cheng. *Fourth Military Medical University Affiliated Xijing Hospital, Pediatric Virus Research Center, Xi'an 710032, China

Corresponding author: ZHANG Guo-cheng, Email: zhangguoc@hotmail.com

【Abstract】Objective To investigate and compare the effects of recombinant human interferon $\alpha 1b$, Yanhuning and Xiyanping on antagonizing respiratory syncytial virus (RSV) and regulating T lymphocyte subsets in RSV infected mice. **Methods** BALB/c mice were divided into eight groups randomly and the RSV infected-mouse model was established. Groups were given inhaled recombinant human interferon $\alpha 1b$ of 12.5 μg and 25.0 μg , intraperitoneal injection of recombinant human interferon $\alpha 1b$ (12.5 $\mu\text{g/kg}$), ribavirin (123.3 mg/kg), Xiyanping (61.65 mg/kg) and Yanhuning (61.65 mg/kg), respectively in five consecutive days. RSV infection positive and negative control groups were also set. The eyeball blood of mice was taken in the sixth day and the levels of $\text{CD}3^+\text{CD}4^+$, $\text{CD}3^+\text{CD}8^+$ in peripheral blood were tested by flow cytometry. The lung histopathology of sterile sectional lung tissue was observed by light microscopy and transmission

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.06.004

基金项目: 国家“十一五”科技支撑项目子课题 (No. 077BA107A12)

作者单位: 710032 西安市, 第四军医大学附属西京医院儿科病毒研究室(黄可飞、张国成、刘瑞清、邓军霞、黄艳娟、吕香萍、林海波、刘雪、成胜权、许东亮), 病理科(马福成); 第四军医大学基础医学部免疫学教研室(曹云新)

通讯作者: 张国成, Email: zhangguoc@hotmail.com

electron microscope, and the fluorescence quantitative PCR was used to test the RSV load. **Results** The mouse model of RSV infection was successfully established. Significant inflammatory injury in RSV-infection positive mice's lungs was observed under light microscope and transmission electron microscopy. After treatments of recombinant human interferon $\alpha 1b$, Yanhuning or Xiyanping, the mice lung tissue showed recovery of inflammation with different degrees and RSV load significantly decreased. Wherein, the group of inhaled recombinant human interferon $\alpha 1b$ 25.0 μg had the lightest degree of damage and the lowest RSV load. Intraperitoneal injected Xiyanping and Yanhuning groups were less effective. There were statistically significant differences between each group ($P < 0.05$). Compared to RSV-infection positive group, the $CD3^+CD8^+$ level in the peripheral blood was increased, while $CD3^+CD4^+$ and $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$ levels were decreased in recombinant human interferon $\alpha 1b$, Yanhuning and Xiyanping treated group with significant difference ($P < 0.05$). Wherein, the group with inhaled 25.0 μg recombinant human interferon $\alpha 1b$ showed regulations of T lymphocyte subsets significantly, followed by Xiyanping and Yanhuning intraperitoneal injected groups with significant differences ($P < 0.05$). There was no significant difference between Xiyanping and Yanhuning group ($P > 0.05$). **Conclusions** Recombinant human interferon $\alpha 1b$, Xiyanping and Yanhuning all played a role in anti-RSV effects and T lymphocyte subsets regulation. Among these treatments, the group with inhaled recombinant human interferon $\alpha 1b$ 25.0 μg had the most significant effect.

【Key words】 Respiratory syncytial virus; Interferon $\alpha 1b$; Infection; Drugs

呼吸道合胞病毒 (respiratory syncytial virus, RSV) 是全球婴幼儿及老年人下呼吸道感染的主要病毒之一, 也是支气管哮喘发生的重要病因。干扰素与炎琥宁、喜炎平虽已用于RSV感染的治疗^[1-4], 包括雾化吸入及肌注给药, 但尚缺乏严格的对照研究的实验资料及依据。本研究比较重组人干扰素 $\alpha 1b$ 与炎琥宁、喜炎平均有抗RSV及调节T淋巴细胞亚群作用, 其中重组人干扰素 $\alpha 1b$ (25.0 μg) 雾化吸入组最为显著, 现报道如下。

材料与方法

一、动物与细胞

选取64只清洁级雌性BALB/c小鼠, 体重18~22 g, 购自第四军医大学实验动物中心 (合格证号SCXK (军) 2007-007); RSV A亚型Long株由首都儿科研究所提供; Hep2细胞由本实验室保存。

二、主要药品、试剂与实验器材

重组人干扰素 $\alpha 1b$ 注射液 (商品名: 运德素, 北京三元基因工程有限公司产品, 50 μg : 1 ml/支, 批号: 20120823); 炎琥宁 (哈药集团三精加滨药业有限公司产品, 批号: 201108132); 喜炎平 (江西青峰药业有限公司产品, 批号: 20120704); PerC-P/Cy5标记抗小鼠CD3单克隆抗体、PE标记抗小鼠CD4单克隆抗体、EITC标记抗小鼠CD8单克隆抗体及同型对照、红细胞裂解液均购自BD公司。雾化器为德国百瑞有限公司生产。

三、实验方法

1. 细胞培养、RSV悬液制备及病毒滴度测定: 按照本实验室已往报道的方法^[2]。

2. RSV感染小鼠模型建立及分组: 将64只BALB/c小鼠随机分为8组, 分别为阴性对照组、RSV感染阳性组、重组人干扰素 $\alpha 1b$ (12.5 $\mu g/kg$) 腹腔注射组、重组人干扰素 $\alpha 1b$ (12.5 μg) 雾化吸入组、重组人干扰素 $\alpha 1b$ (25.0 μg) 雾化吸入组、利巴韦林123.3 mg/kg腹腔注射组、喜炎平61.65 mg/kg腹腔注射组、炎琥宁61.65 mg/kg腹腔注射组。除阴性对照组外, 其余7组小鼠均给予1%戊巴比妥钠腹腔注射 (3 ml/kg), 待小鼠麻醉后经小鼠鼻腔滴入, RSV悬液 (病毒滴度 $TCID_{50} = 10^{-4.6}$) 100 μl , 连续2 d。第3天观察小鼠情况显示小鼠烦躁不安, 呼吸急促, 精神萎靡, 类似咳嗽、打喷嚏症状, 表明RSV感染小鼠模型建立成功。

3. 药物干预措施: 用0.9%氯化钠稀释1支50 $\mu g/ml$ 的重组人干扰素 $\alpha 1b$ 注射液至25 $\mu g/3 ml$ 与12.5 $\mu g/3 ml$, 分别加入简易雾化器, 将对应组小鼠放入5 L透明玻璃圆瓶中, 保持空气通畅, 连接雾化器进行雾化吸入, 15 min/次, 2次/d, 连续5 d, 其余腹腔注射组, 按重组人干扰素 $\alpha 1b$ 12.33 $\mu g/kg$ 、利巴韦林123.3 mg/kg、喜炎平61.65 mg/kg、炎琥宁61.65 mg/kg连续腹腔注射5 d, 各组药物均按应用剂量稀释至0.2 ml生理盐水中。

4. 标本采集和检测: 在药物干预的第6天对各组小鼠进行摘眼球取血, 抗凝处理后送至本校基础医学部免疫学教研室, 采用美国FACSCalibur流式

胞仪检测外周血的CD3⁺CD4⁺与CD3⁺CD8⁺水平,并计算CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺。摘眼球取血后,脱颈处死小鼠,无菌剖取小鼠左肺,切取支气管周1 mm³肺组织,分别进行固定、脱水、浸透、包埋、定位、修块、超薄切片和染色等步骤,透射电镜观察小鼠肺组织超微结构改变^[2]。余肺组织浸入10%福尔马林溶液充分固定24 h后,送至西京医院病理科,制成HE染色切片后,光镜下观察小鼠肺组织病理学改变^[2],无菌剖取小鼠右肺,荧光定量RT-PCR法检测小鼠肺组织RSV载量^[2]。

四、统计学处理

应用SPSS 16.0软件对所得数据进行统计学分析。数据符合正态分布且方差齐性者,多组间比较采用One-Way ANOVA法,组间两两比较采用LSD法;数据不符合正态分布者,多组间比较采用Kruskal-Wallis检验,组间两两比较采用Mann-Whitney U检验;以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、光镜下小鼠肺组织的病理学改变

光镜下(图1)可见阴性对照组小鼠肺组织小支气管、细支气管腔内无分泌物及炎性细胞渗出;肺泡壁薄,厚度均匀;未见毛细血管充盈扩张,未见炎性细胞浸润;肺泡腔内干净,无异常物质。

RSV感染阳性组小鼠肺组织小支气管、细支气管腔内大量分泌物及炎性细胞渗出;肺泡壁明显增厚,厚度不均,满视野可见大量炎性细胞浸润;肺泡毛细血管明显扩张充血,肺泡腔内可见粉红色水肿液生成。

其余各组小鼠肺组织相比于RSV感染阳性组小鼠肺组织病理学炎性损伤均有不同程度减轻,其中重组人干扰素 $\alpha 1b$ (25.0 μg)雾化吸入组效果最为明显,可见小支气管、细支气管腔内分泌物及炎性

细胞渗出较少,未见毛细血管充盈扩张;利巴韦林腹腔注射组炎性损伤明显,可见肺泡壁明显增厚,厚度不均,可见大量炎性细胞浸润;肺泡毛细血管明显扩张充血,肺泡腔内可见粉红色水肿液生成。

二、透射电镜下小鼠肺组织的病理学改变

透射电镜(图2)下观察阴性对照组小鼠肺组织可见,肺泡隔宽度适中,无充血、水肿,肺泡腔大小正常,腔内无异物。RSV感染阳性组可见典型肺实变表现,肺泡隔显著增厚,充血表现明显,肺泡腔显著缩小,腔内可见坏死、脱落的碎片,可见大量水肿液。其余各组小鼠肺组织均有不同程度的炎性改变,肺泡隔明显增厚,肺组织充血,可见凋亡细胞及细胞碎片,其中重组人干扰素 $\alpha 1b$ (25.0 μg)雾化吸入组较其他药物干预组炎性损伤程度减轻,可见肺泡隔略增厚,肺泡腔大小基本正常;细胞凋亡现象不明显。

三、荧光定量PCR检测小鼠肺组织的RSV载量

如表1所示,RSV感染阳性组小鼠肺组织RSV载量检测结果最高,与其他各组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。按重组人干扰素 $\alpha 1b$ 腹腔注射组、利巴韦林腹腔注射组、重组人干扰素 $\alpha 1b$ (12.5 μg)雾化吸入组、炎琥宁腹腔注射组、喜炎平腹腔注射组、重组人干扰素 $\alpha 1b$ (25.0 μg)雾化吸入顺序比较,小鼠肺组织RSV载量检测结果依次减低,除喜炎平、炎琥宁两组比较差异无统计学意义外,其他各药物干预组间比较均有统计学意义($F = 62.8$, $P < 0.05$)。

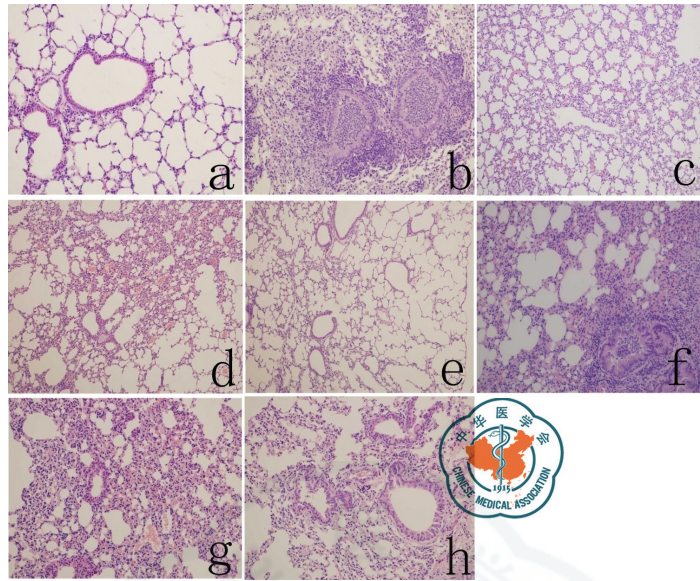
四、流式细胞术检测小鼠外周血CD3⁺CD4⁺与CD3⁺CD8⁺水平

本研究结果显示(表2),与RSV感染阳性组比较,其余各组小鼠外周血CD3⁺CD8⁺水平均升高,CD3⁺CD4⁺与CD3⁺CD4/CD3⁺CD8⁺水平均降低,各药物干预组与RSV感染阳性组比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 各组小鼠肺组织RSV载量 ($\bar{x} \pm s$)

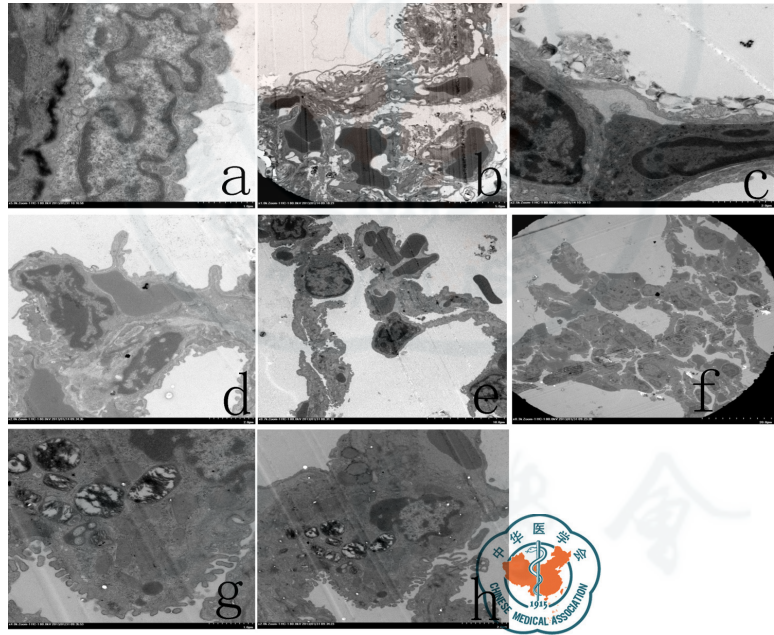
组名	只数	RSV载量
阴性对照组	8	—
RSV感染阳性组	8	95178.25 \pm 13097.17
重组人干扰素 $\alpha 1b$ 腹腔注射组	8	30704.78 \pm 12458.06
重组人干扰素 $\alpha 1b$ (12.5 μg)雾化吸入组	8	6739.85 \pm 2590.18
重组人干扰素 $\alpha 1b$ (25.0 μg)雾化吸入组	8	491.21 \pm 55.27
利巴韦林腹腔注射组	8	15173.07 \pm 2731.50
喜炎平腹腔注射组	8	5768.37 \pm 1973.51
炎琥宁腹腔注射组	8	5889.68 \pm 1488.29
F		62.8
P		< 0.05

注: “—”: 阴性对照组小鼠肺组织RSV载量结果检测阴性



注: a: 阴性对照组; b: RSV感染阳性组; c: 重组人干扰素 $\alpha 1b$ 12.33 $\mu g/kg$ 腹腔注射组; d: 重组人干扰素 $\alpha 1b$ (12.5 μg) 雾化吸入组; e: 重组人干扰素 $\alpha 1b$ (25.0 μg) 雾化吸入组; f: 利巴韦林腹腔注射组; g: 喜炎平腹腔注射组; h: 炎琥宁腹腔注射组

图1 光镜下观察各组小鼠肺组织HE染色切片 (200 \times)



注: a: 阴性对照组; b: RSV感染阳性组; c: 重组人干扰素 $\alpha 1b$ 12.33 $\mu g/kg$ 腹腔注射组; d: 重组人干扰素 $\alpha 1b$ (12.5 μg) 雾化吸入组; e: 重组人干扰素 $\alpha 1b$ (25.0 μg) 雾化吸入组; f: 利巴韦林腹腔注射组; g: 喜炎平腹腔注射组; h: 炎琥宁腹腔注射组

图2 透射电镜下观察各组小鼠肺组织的超微结构

表2 各组小鼠外周血T淋巴细胞亚群水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	CD3 ⁺ CD4 ⁺ (%)	CD3 ⁺ CD8 ⁺ (%)	CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺
阴性对照组	8	71.84 \pm 1.18	24.96 \pm 1.30	2.89 \pm 0.19
RSV感染阳性组	8	82.45 \pm 1.68	15.16 \pm 1.34	5.49 \pm 0.66
重组人干扰素 $\alpha 1b$ 腹腔注射组	8	78.51 \pm 0.87	19.16 \pm 0.92	4.11 \pm 0.24
重组人干扰素 $\alpha 1b$ (12.5 μg) 雾化吸入组	8	76.34 \pm 1.66	20.19 \pm 1.21	3.80 \pm 0.30
重组人干扰素 $\alpha 1b$ (25.0 μg) 雾化吸入组	8	74.35 \pm 1.50	22.40 \pm 1.43	3.34 \pm 0.29
利巴韦林腹腔注射组	8	79.11 \pm 1.16	17.60 \pm 1.28	4.52 \pm 0.36
喜炎平腹腔注射组	8	76.38 \pm 1.58	20.72 \pm 1.05	3.70 \pm 0.25
炎琥宁腹腔注射组	8	76.39 \pm 1.11	21.16 \pm 1.04	3.62 \pm 0.22
F		43.308	48.668	42.241
P		< 0.05	< 0.05	< 0.05

重组人干扰素 $\alpha 1b$ (25.0 μg) 雾化吸入组与其余各组比较, 小鼠外周血 $CD3^+CD8^+$ 水平升高, $CD3^+CD4^+$ 与 $CD3^+CD4/CD3^+CD8^+$ 水平降低, 其余各组差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

喜炎平腹腔注射组、炎琥宁腹腔注射组 $CD3^+CD8^+$ 水平高于其他3组 ($P < 0.05$), 但两组间比较无统计学意义 ($P > 0.05$)。重组人干扰素腹腔注射组、重组人干扰素 $\alpha 1b$ (12.5 μg) 雾化吸入组 $CD3^+CD8^+$ 水平高于利巴韦林腹腔注射组 ($P < 0.05$), 但两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。重组人干扰素 $\alpha 1b$ (12.5 μg) 雾化吸入组、喜炎平腹腔注射组、炎琥宁腹腔注射组 $CD3^+CD4/CD3^+CD8^+$ 水平低于重组人干扰素腹腔注射组及利巴韦林腹腔注射组 ($P < 0.05$), 但3组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

讨 论

RSV是婴幼儿下呼吸道感染的重要病原, 其主要病变累及毛细支气管, 亦可累及支气管和肺泡而致RSV肺炎。本研究采用小鼠经鼻滴RSV法建立感染小鼠模型, 这是本实验室已引用多年的技术^[1], 经过光镜、透射电镜下观察小鼠肺组织病理学改变; 荧光定量PCR法检测小鼠肺组织RSV载量, 证实给小鼠经鼻内滴入适当负荷量RSV可以建立RSV下呼吸道感染模型, 为研究抗RSV打下了基础。各组药物剂量均按临床小儿RSV感染药物治疗标准剂量换算所得^[5]。考虑人与小鼠的剂量换算系数为12.33, 即用于人的药物剂量分别为重组人干扰素 $\alpha 1b$ (1 $\mu g/kg$) 肌肉注射、喜炎平 (5 mg/kg) 腹腔注射和炎琥宁 (5 mg/kg) 腹腔注射。

T淋巴细胞是细胞免疫的主要效应细胞, $CD4^+$ T细胞和 $CD8^+$ T细胞在抗病毒感染中分别是重要的杀伤效应细胞和免疫调节细胞: 细胞毒性T细胞可通过排粒作用释放穿孔素和颗粒酶等细胞毒性物质, 溶解靶细胞, 同时还可通过释放细胞因子诱导细胞凋亡^[6-9]; 调节性T被认为能抑制T细胞及B细胞功能, 起到细胞免疫的负调节作用。RSV感染可导致T淋巴细胞亚群异常, 对支气管哮喘的发生发展有重要影响, 而目前尚无特效药物。重组人干扰素 $\alpha 1b$ 与炎琥宁、喜炎平已用于RSV感染治疗, 可促进临床症状和体征恢复, 缩短病程。但尚缺乏严格的对照研究的实验资料及依据。从本实验结果可以看出, 重组人干扰素 $\alpha 1b$ 与炎琥宁、喜炎平干预治疗后, 小鼠肺组织炎性损伤有不同程度恢复, RSV载量显著下降; 重组人干扰素 $\alpha 1b$ (25.0 μg)

雾化吸入对RSV感染小鼠在免疫调节、肺组织病理学改变、肺组织病毒载量测定均较其他药物有明显效果。重组人干扰素 $\alpha 1b$ (12.5 μg) 雾化吸入组与重组人干扰素 $\alpha 1b$ 腹腔注射组在肺组织病理学改变上两组差异并不明显, 但优于喜炎平腹腔注射组、炎琥宁腹腔注射组; 炎琥宁抗RSV感染作用优于喜炎平, 这可能与其中药成分的浓度有关。与RSV感染阳性组比较, 重组人干扰素 $\alpha 1b$ 与炎琥宁、喜炎平干预各组小鼠外周血 $CD3^+CD8^+$ 水平升高, $CD3^+CD4^+$ 与 $CD3^+CD4/CD3^+CD8^+$ 水平降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 其中重组人干扰素 $\alpha 1b$ 25.0 μg 雾化吸入组, 调节T淋巴细胞亚群作用显著, 喜炎平、炎琥宁腹腔注射组次之, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 喜炎平与炎琥宁两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究结果还显示上述各组药物的抗RSV及调节T淋巴细胞亚群作用均强于利巴韦林腹腔注射。

另外, 重组人干扰素 $\alpha 1b$ (25.0 μg) 雾化吸入及重组人干扰素 $\alpha 1b$ (12.5 μg) 雾化吸入干预采取给药时间与方法均相同, 但在干预RSV感染小鼠的免疫调节、肺组织病理学改变、肺组织病毒载量的检测结果却有显著差异, 可见重组人干扰素 $\alpha 1b$ 雾化吸入在对RSV感染小鼠的抗病毒作用中存在剂量-效应关系。但本试验只研究了两种剂量, 关于重组人干扰素 $\alpha 1b$ 雾化吸入对RSV感染小鼠的治疗最佳剂量, 还有待于进一步的研究。

参 考 文 献

- 1 周田, 张国成. 糖皮质激素对呼吸道合胞病毒反复感染小鼠肺组织病理改变的影响. 中国实用儿科杂志, 2012, 10(12): 732-734.
- 2 刘瑞清, 张国成, 黄可飞, 等. 重组人干扰素 $\alpha 1b$ 对呼吸道合胞病毒感染小鼠外周血T淋巴细胞亚群及肺组织病理学的影响. 现代生物医学进展, 2013, 13(9): 1639-1644.
- 3 邵毅清. 喜炎平注射液对儿童呼吸道合胞病毒肺炎的疗效分析. 当代医学, 2012, 18(17): 134-135.
- 4 李智文. 炎琥宁治疗呼吸道合胞病毒肺炎100例观察. 中国临床实用医学, 2010, 4(6): 93-95.
- 5 黄继汗, 黄晓辉, 陈志阳, 等. 药理实验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(9): 1069-1072.
- 6 Watarai H, Seine-Kondo E, Shigeura T, et al. Development and function of invariant natural killer T cells producing T(h)2- and T(h)17-cytokines. PLoS Biol, 2012, 10(2): e1001255.
- 7 方青, 刘水平. 呼吸道合胞病毒感染的免疫应答效应. 国际生物制品学杂志, 2013, 36(2): 78-82.
- 8 Dou Y, Zhao Y, Zhang ZY, et al. Respiratory syncytial virus infection induces higher toll-like receptor-3 expression and

TNF- α production than human metapneumovirus. PLoS One,2013,8(9):e73488.

cell subsets produce immunomodulatory IL-10 during respiratory syncy virus infection. J Immunol,2011,187(6):3145-3154.

9 Weiss KA, Christiaansen AF, Fulton RB, et al. Multiple CD4⁺ T

(收稿日期: 2013-10-12)

(本文编辑: 孙荣华)

黄可飞, 张国成, 刘瑞清, 等. 重组人干扰素 α 1b与炎琥宁和喜炎平抗呼吸道合胞病毒感染的对照研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7(6): 810-815.

