

· 基础论著 ·

加味玉屏风散与流感疫苗预防流感的黏膜免疫效应与机制研究

李玉梅 郭永洁 吴中华 金如锋 吴琳群

【摘要】目的 研究维生素C (Vit C) 玉屏风散合剂和流感疫苗预防流感的免疫效应和机制, 探索中西医结合预防流行性感冒的优化方案。**方法** 选取BALB/c小鼠36只, 随机分为对照组、Vit C玉屏风散组和流感疫苗组, 分别给予Vit C玉屏风散合剂连续灌胃14 d, 流感病毒亚单位疫苗肌肉注射免疫小鼠, 而对照组不做任何处理, 模仿人体生理状态; 上述动物连续喂养14 d后取血清、支气管肺泡灌洗液 (BALF) 和肠灌洗液; ELISA法检测肺肠灌洗液中SIgA和IgG的含量, 以及外周血Th1细胞因子 (IL-2、IFN- γ 和TNF- α) 和Th2细胞因子 (IL-4、IL-6和TGF- β) 含量。**结果** VitC玉屏风散上调支气管肺泡灌洗液SIgA和IgG水平 (SIgA: $t = 1.68$, $P > 0.05$; IgG: $t = -0.85$, $P > 0.05$), 对血液Th1和Th2细胞因子水平无显著影响 (t 分别为0.51、0.58、1.55、1.51、0.72和1.21; P 均 > 0.05), 细胞因子呈Th1优势反应 (Th1/Th2 = 1.19); 流感疫苗上调血液中和IgG抗体水平 ($Z = 0.20$, $P > 0.05$), 上调血液IFN- γ 、TNF- α 、IL-6和TGF- β 水平 (t 分别为1.78、0.95、2.05和0.71; P 均 > 0.05) 可显著提高血液IL-2和IL-4水平 (t 分别为2.53和2.29; P 均 < 0.05), 且Th1漂移更加明显 (Th1/Th2 = 1.35)。**结论** VitC玉屏风散可直接激活黏膜免疫防御机制, 促进呼吸道保护性抗体SIgA和IgG的形成, 抵御病毒入侵; 流感疫苗主要激活系统免疫, 上调系统免疫水平, 对入侵体内的流感病毒发挥细胞免疫和体液免疫作用。二者可以优势互补, 通过不同的机制在防治流行性感冒的不同阶段发挥作用。

【关键词】 玉屏风散; 流感疫苗; 黏膜免疫; 系统免疫; 分泌型免疫球蛋白A (SIgA); 免疫球蛋白G (IgG); Th1/Th2细胞因子

Study on immune mechanisms of modified jade-screen powder mixture and influenza vaccine for preventing influenza LI Yu-mei, GUO Yong-jie, WU Zhong-hua, JIN Ru-feng, WU Lin-qun. Basic Medical College of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Corresponding author: GUO Yong-jie, Email: yongjieguo828@yahoo.com.cn

【Abstract】Objective To study on the immune effect and mechanism of vitamin C (Vit C) jade-screen powder mixture and influenza vaccine, and to explore an optimal integrative scheme for the prevention of influenza. **Methods** Total of 36 BALB/c mice were randomly divided into control group, Vit C jade-screen powder group which receiving Vit C jade-screen powder daily for 14 days, and the influenza vaccine group which given a single intramuscular injection of influenza virus vaccine. The levels of SIgA and IgG in serum, bronchoalveolar lavage fluid (BALF) and intestinal lavage, the levels of Th1 and Th2 cytokines in the serum were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** Compared with the control group, the levels of respiratory mucosal protection antibodies, SIgA and IgG were slightly increased in group treated with Vit C jade-screen powder (SIgA: $t = 1.68$, $P > 0.05$; IgG: $t = -0.85$, $P > 0.05$), with no effects on the levels of Th1 or Th2 cytokines in serum. The cytokines exhibited a Th1-dominant reaction (Th1/Th2 = 1.19). The influenza vaccine significantly increased the levels of IgG ($Z = 0.20$, $P < 0.05$) and the levels of Th1 and Th2 cytokines in serum (IFN- γ : $t = 1.78$; TNF- α : $t = 0.95$; IL-6: $t = 2.05$; TGF- β : $t = 0.71$, $P > 0.05$; IL-

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.06.005

基金项目: 上海中医药大学中医临床基础学科建设课题 (No. 12ZLG09)

作者单位: 201203 上海市, 上海中医药大学基础医学院病理教研室

通讯作者: 郭永洁, Email: yongjieguo828@yahoo.com.cn

2: $t = 2.53$; IL-4: $t = 2.29$; $P < 0.05$). The drift of Th1 cytokines was more substantial (Th1/Th2 = 1.35) than that in the Vit C jade-screen powder treatment. **Conclusions** Vit C jade-screen powder directly activates the respiratory mucosal immune mechanism, elevates the levels of protective antibodies SIgA and IgG for defense against viral invasion, influenza vaccine can activate the systemic immune system against invaded virus. They can complement each other through different mechanisms in different stages for the prevention of influenza.

【Key words】 Jade-screen powder; Influenza vaccine; Mucosa immunity; Systemic immunity;

Secretory immunoglobulin A (SIgA); Immunoglobulin G (IgG); Th1/Th2 cytokines.

呼吸道黏膜不仅是流感病毒的感染部位,也是其防御部位。流行性感冒(以下简称流感)病毒侵入上呼吸道后,首先会受到天然免疫系统的监视和清除,即使逃过了非特异性免疫系统,也会被获得性免疫系统加以反应和清除^[1-2]。近年来暴发流行的严重急性呼吸道综合征(severe acute respiratory syndromes, SARS)、甲型H1N1流感以及高致病性禽流感由于其致病性强,不但可以在黏膜部位引发过度的免疫反应,而且还可以突破黏膜免疫防御屏障,向下呼吸道蔓延,引起广泛的肺泡炎症和呼吸爆发,造成严重的急性肺损伤,临床表现为重症肺炎和急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)^[3-5]。因此,迅速建立人群免疫屏障,阻断流感病毒蔓延,减少和降低其危害显得尤为重要。中西医具有不同方法预防流感,西医主要针对的是病源,而疫苗接种是最为有效的办法;而中医更强调的是扶正固本,提高机体免疫力,其代表方剂为玉屏风散^[6-7],维生素C(Vit C)也通常用于预防流行性感冒和呼吸道感染的辅助药物。本研究比较Vit C玉屏风散和流感疫苗预防流感的免疫效应和机制,从而为最大程度从中西医结合角度互通有无,全面预防流行性感冒、制定优化方案奠定理论基础。

材料与方法

一、材料

1. 实验动物: BALB/c小鼠共36只, SPF级, 6~8周龄, 雌性, 体重(20 ± 2) g, 购自国家啮齿类实验动物种子中心上海分中心, 实验动物质量合格证号: 2008001624261, 上海中医药大学动物实验中心预适应喂饲3 d。清洁级动物实验环境: 温度(20 ± 1) °C; 照明, 明暗各12 h; 湿度: 60%~70%。

2. 试剂与器材: 小鼠分泌型免疫球蛋白A(secretory immunoglobulin A, SIgA)和免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG) ELISA检测试剂

盒, 小鼠细胞因子IL-2、IFN- γ 、TNF- α 、IL-4、IL-6和TGF- β ELISA检测试剂盒均购自上海杰飞生物科技有限公司; 主要仪器有酶标仪(Bio-Teck, ELx800, 美国)、小型离心机(Centrifuge 5415D, Eppendorf, 德国)、37 °C恒温水浴箱(1003, GFL, 德国)以及移液器(Eppendorf, 德国)等。

3. 流感疫苗和接种方法: 流感病毒亚单位疫苗(Influvac® 2012/2013, Abbott Biologicals B.V., The Netherlands, 进口药品注册证号: S20110022, 产品批号: A08): 15 μ g/0.5 ml/人份, 含有的血凝素和神经氨酸酶相当于: Strain: A/California/07/2009(H1N1)型血凝素15 μ g, Strain: A/Victoria/361/2011(H3N2)型血凝素15 μ g, Strain: B/wisconsin/1/2010型血凝素15 μ g。按成年人70 kg体重换算成小鼠接种剂量为1.3 μ l/20 g, 原液稀释100倍, 换算成小鼠接种体积为0.13 ml, 沿小鼠下肢外侧肌肉注射。

4. Vit C玉屏风散合剂: 玉屏风散主要由生黄芪(20 g)、生白术(10 g)和防风(6 g)构成, 按上述方药剂量比例配制, 根据《中药药理研究方法学》^[8], 制成终浓度为0.24 g/ml玉屏风散制剂, 冷却后置冰箱中备用。维生素C注射液: 1 g/5 ml, 上海现代哈森(商丘)药业有限公司生产(国药准字H20053054, 批号: 12052322), 避光低温保存。上述药物临用前按临床成人用药的等效剂量(相当于含玉屏风散生药每人36 g/d, 每人Vit C 1.5 g/d)换算成小鼠等效用量。两者混匀、调整液体体积至0.4 ml, 灌服。

二、方法

1. 动物分组: BALB/c小鼠36只, 随机分为对照组、Vit C玉屏风散组和流感疫苗组, 每组各12只。Vit C玉屏风散组灌胃给药0.4 ml/次, 1次/d, 共14 d; 流感疫苗组按推荐的给药方法一次性肌肉注射; 对照组不做任何处理, 模仿人体生理状态。按SPF级动物饲养环境, 连续喂养14 d。第15天各组小鼠均采血分离血清、收集支气管肺泡灌洗液、

肠道冲洗液, ELISA法检测SIgA和IgG含量。剩余血清标本进行ELISA法检测细胞因子IL-2、IFN- γ 、TNF- α 、IL-4、IL-6和TGF- β 含量。

2. 小鼠血清的收集: 小鼠摘眼球采血, 血液标本采集后1 h内放入3000 r/min (离心半径为10 cm) 的离心机内离心10 min, 移液器收集血清, 置EP管内, -20°C 保存待测。

3. 支气管肺泡灌洗液的采集: 分离小鼠气管, 直至完全暴露胸腔, 从环状软骨上方行气管插管, 1 ml PBS向肺内反复冲洗3次, 保证回收率不小于80%, 将回收的全部灌洗液收集在EP管内, 4°C , 3000 r/min, 10 min离心, 取上清液分装, -20°C 冰箱保存待测。

4. 肠道冲洗液的采集: 开腹暴露小鼠腹腔, 自回盲部末端向前截取小肠10 cm, 1 ml PBS反复冲洗肠腔, 收集冲洗液EP管内, 4°C , 3000 r/min, 10 min离心, 收集上清, -20°C 保存待测。

5. SIgA、IgG及 IL-2、IFN- γ 、TNF- α 、IL-4、IL-6和TGF- β 含量的测定: 按小鼠IELISA试剂盒要求测定: 取稀释后的样品20 μl , 加入96孔板, 随后加入80 μl 样品缓冲液, 20°C 恒温振荡60 min; 洗板后加入100 μl 以HRP标记的抗小鼠IgA抗体, 混匀, 20°C , 30 min; 洗板后加入TMB底物溶液, 混匀, 20°C , 15 min; 加入100 μl 终止液, 混匀, 样品颜色由蓝转黄。于450 nm波长处以酶标仪测定试样吸光度(A)值。根据标准品的标准曲线换算浓度。

三、统计学处理

用SPSS13.0软件进行数据间的统计学处理, 所

有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用两独立样本的 t 检验。对于不服从 t 检验的样本, 则采用Wilcoxon检验进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、不同预防给药对小鼠血清IgG抗体和黏膜SIgA抗体水平的影响

不同预防给药对小鼠血清IgG抗体和黏膜SIgA抗体水平的影响如表1所示, 可见Vit C玉屏风散可维持血液IgG水平稳定, 同时使支气管肺泡灌洗液中IgG、SIgA水平升高, 提示Vit C玉屏风散主要功能是增强肺内黏膜免疫; 流感疫苗可提高血液中和抗体IgG水平, 对肺肠黏膜冲洗液中的IgG、SIgA水平未见明显影响, 提示流感疫苗主要通过系统免疫发挥作用。

二、不同预防给药对小鼠血清Th1/Th2细胞因子水平及Th1/Th2漂移的影响

表2结果显示, Vit C玉屏风散可维持血液Th1和Th2细胞因子水平, 细胞因子呈Th1优势反应, 提示VitC玉屏风散可激活体内的细胞免疫机制; 流感疫苗可使血液Th1因子(IL-2、IFN- γ 和TNF- α)和Th2因子(IL-4、IL-6和TGF- β)水平同时升高, 以IL-2和IL-4升高具有统计学意义, 且Th1漂移更加显著, 提示体内细胞免疫和体液免疫反应水平均升高, 且以细胞免疫反应占优势, 可能与流感疫苗本身是病毒有关。由于Vit C玉屏风散激发的细胞免疫

表1 不同预防给药对小鼠血清IgG抗体和黏膜sIgA抗体水平的影响 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	血IgG	支气管肺泡灌洗液		肠灌洗液	
		肺IgG	肺sIgA	肠IgG	肠sIgA
对照组	28.85 \pm 3.26	23.28 \pm 3.37	18.93 \pm 1.71	21.55 \pm 4.28 ^a	14.05 \pm 3.22 ^a
Vit C玉屏风组	27.68 \pm 4.56	24.48 \pm 2.93	20.49 \pm 2.28	15.91 \pm 3.46 ^a	11.85 \pm 1.28 ^a
流感疫苗组	32.43 \pm 11.21	22.66 \pm 2.29	18.91 \pm 2.79	19.08 \pm 6.49	13.74 \pm 3.79

注: 对照组与VitC玉屏风组相比(t 检验): 血IgG ($t = 0.56$, $P = 0.5836$); 肺IgG ($t = 0.85$, $P = 0.4057$); 肺sIgA ($t = 1.68$, $P = 0.1119$); 肠IgG ($t = 3.26$, $P = 0.0044$); 肠sIgA ($t = 2.15$, $P = 0.0458$)。对照组与疫苗组相比(t 检验或Wilcoxon检验): 血IgG ($Z = 0.20$, $P = 0.8452$); 肺IgG ($t = 0.48$, $P = 0.6362$); 肺sIgA ($t = 0.02$, $P = 0.9881$); 肠IgG ($t = 0.93$, $P = 0.3684$); 肠sIgA ($t = 0.19$, $P = 0.8540$)

表2 不同预防给药对小鼠血清Th1/Th2细胞因子水平及Th1/Th2漂移的影响

组别	Th1细胞因子 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)			Th2细胞因子 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)			Th1/Th2漂移 (IFN- γ /IL-4)
	IL-2	IFN- γ	TNF- α	IL-4	IL-6	TGF- β	
对照组	308.91 \pm 41.30 ^b	247.65 \pm 53.70	791.17 \pm 194.38	175.52 \pm 65.24 ^b	110.00 \pm 31.26	1122.16 \pm 297.98	1.00
VitC玉 屏风组	292.90 \pm 75.09 ^b	230.41 \pm 78.29	675.52 \pm 215.29	137.43 \pm 36.23 ^b	99.56 \pm 28.44 ^b	943.52 \pm 260.34	1.19
疫苗组	381.47 \pm 67.06 ^a	461.57 \pm 291.00	863.47 \pm 229.00	241.96 \pm 57.61 ^a	142.63 \pm 32.40	1224.05 \pm 274.31	1.35

注: 对照组与VitC玉屏风组相比(t 检验): 血IL-2 ($t = 0.51$, $P = 0.6179$); IFN- γ ($t = 0.58$, $P = 0.5673$); TNF- α ($t = 1.55$, $P = 0.1212$); IL-4 ($t = 1.51$, $P = 0.1512$); IL-6 ($t = 0.72$, $P = 0.4820$); TGF- β ($t = 1.32$, $P = 0.2067$)。对照组与疫苗组相比(t 检验): 血IL-2 ($t = 2.53$, $P = 0.0230$); IFN- γ ($t = 1.78$, $P = 0.0757$); TNF- α ($t = 0.95$, $P = 0.3566$); IL-4 ($t = 2.29$, $P = 0.0357$); IL-6 ($t = 2.05$, $P = 0.0596$); TGF- β ($t = 0.71$, $P = 0.4884$)

是非病毒成分引起, 抗病毒谱更广, 可避免流感疫苗毒株恢复, 故风险更低, 对机体则更加有利。

讨 论

疫苗接种可迅速建立人群免疫屏障, 阻断流行性感冒蔓延, 减少和降低其危害。但疫苗仅针对已知病毒, 临床运用具有一定的滞后性; 由于流感病毒经常发生抗原转变和抗原漂移, 使其抗原性表现很大的变异, 所以根据流感疫情检测预测的疫苗株也难产生最理想的保护效果^[9], 加之潜在的过敏反应、甚至出现严重的不良反应的缺点, 使得疫苗的应用受到限制^[10]。因此, 寻找更广泛、更有效、反应更迅速的预防手段显得尤为重要。

中药起效快, 作用广, 早期运用可以启动广泛的免疫反应, 防治流感具有独特的优势。在历年防治SARS、禽流感、甲型流感的疫情中, 中医药已经建立了一整套诊治思路^[11]。从中医角度讲, “正气存内, 邪不可干”, 扶正固本是提高机体免疫力的关键, 其代表方剂为玉屏风散。2005年我国卫生部发布的《人禽流感诊疗方案(2005版修订版)》中, 玉屏风散已作为中医药预防和治疗人禽流感若干辨证施治的主药^[12]。现代药理研究表明: 玉屏风散不仅可以提高机体非特异性免疫、体液免疫和细胞免疫机能, 而且可以启动免疫调节的保护性应答机制, 同时对流感病毒还具有直接抑制作用^[13-14]。

Vit C通常被用作预防流感和呼吸道感染的辅助药物, 有研究显示, 药理剂量(2.5~20.0 mmol/L)的Vit C不但能杀灭游离的病毒, 而且也能杀灭细胞内的病毒, 有希望成为临床治疗重症流感一种新的、有效且廉价的治疗手段^[15-16]。Vit C与玉屏风散合用临床防治流感和上呼吸道反复感染具有显著效果。

黏膜免疫系统是机体抵御外邪入侵的第一道防线, SIgA是黏膜免疫功能的主要执行者。SIgA通过阻抑黏附、免疫排除、溶解细菌、中和病毒、介导ADCC等机制从而为黏膜表面提供一个免疫屏障外, 还有抗炎、免疫调节和调理作用^[17]。现代研究发现, SIgA不仅可以起到交叉保护作用, 还可作为黏膜免疫疫苗的携带者, 提供安全稳定的疫苗传递系统^[18]。呼吸道分泌液中SIgA含量的高低直接影响呼吸道黏膜对病原体的抵抗力, 已有研究显示, SIgA缺乏或降低而无全身免疫功能异常者容易发生慢性或反复感染性疾病, 如COPD、哮喘、肺结核等均存在黏膜免疫功能异常^[19]。本研究中, Vit C玉

屏风散可上调支气管肺泡灌洗液中SIgA水平, 而流感疫苗对SIgA水平基本无影响。提示Vit C玉屏风散与流感疫苗相比, 具有独特的促进呼吸道黏膜免疫抗体SIgA形成的能力。结合以往报道的玉屏风散的黏膜免疫效应, 有望在Vit C玉屏风散合剂的剂量与时效方面进行进一步研究。

IgA分泌细胞主要分布于气管、支气管黏膜固有层中, 由于SIgA的合成需要IgA与上皮细胞中的分泌链J链组装, 因此, 越接近肺泡SIgA的合成与分泌能力越低。血液中的IgG抗体可以通过扩散作用到达黏膜表面和肺泡, 同时黏膜中的B细胞也可独立产生IgG抗体。IgG可对肺泡的外来抗原进行免疫清除, 此外还可与炎性细胞如中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞和NK细胞上Fc受体的相互作用, 促进其免疫清除功能, 因此, IgG大量存在于肺泡中, 可防止肺炎的发生^[20]。本研究显示, Vit C玉屏风散可使BALF中IgG含量增加, 但对血中IgG水平无影响。提示Vit C玉屏风散的黏膜免疫应答作用独立于系统免疫应答之外, 而非血液扩散所致。因此, Vit C玉屏风散可直接激活呼吸道黏膜产生保护性抗体(SIgA和IgG), 对进入呼吸道的病毒起免疫防御作用; 由于流感疫苗仅提高血液中和抗体IgG水平, 因此流感疫苗仅对进入体内的流感病毒起到中和作用。

SIgA的表达受细胞因子控制, 来自于黏膜相关淋巴组织中T细胞对SIgA的产生起着关键作用, 这个过程也由Th1/Th2细胞因子的调节。Th细胞按其对抗原应答时分泌的细胞因子不同, 可分为Th1和Th2两个功能亚群。Th1细胞主要分泌IFN- γ 、IL-2和IL-12等细胞因子, 促进细胞免疫应答; Th2细胞主要分泌IL-4、IL-5和IL-10等细胞因子, 促进体液免疫应答。因此, Th细胞的活性对整个免疫应答具有调节作用。本研究显示, Vit C玉屏风散可以有效地维持血液Th1和Th2细胞因子水平, 表明Vit C玉屏风散促进黏膜免疫反应是独立于系统免疫反应之外。此外, Vit C玉屏风散可以促进Th1漂移, 其比率介于对照组合疫苗组之间, 说明Vit C玉屏风散仍然具有促进细胞免疫的作用, 这不仅有利于机体发挥抗病毒免疫作用, 同时还可以避免过度的炎症损伤。流感疫苗可使血液Th1因子和Th2因子水平同时升高, 且向Th1细胞因子漂移, 以IL-2和IL-4升高特别明显。IL-2可诱导T细胞分裂增殖, 增强细胞免疫应答; IL-4可诱导B细胞的增殖分化, 促进抗体产生。提示流感疫苗在体液免疫和细胞免疫应答中皆有促进作用。但免疫反应过高, 可能会造成不良

反应,因此疫苗的剂量要求需准确把握。

综上所述,Vit C玉屏风散可以快速激活黏膜免疫防御机制,促进呼吸道黏膜保护性抗体(SIgA和IgG)的形成,阻止病毒进入肺泡,减轻肺损伤;同时调整系统免疫反应状态,促进细胞免疫优势发展。早期运用,既可以预防流感病毒感染、又利于机体对入侵的流感病毒发挥有效的细胞免疫反应,同时避免过度的炎性损伤。流感疫苗主要激活系统免疫,对入侵体内的流感病毒产生体液免疫和细胞免疫。因此,Vit C玉屏风散与流感疫苗不同的免疫机制,可以在不同的反应时相发挥免疫作用,二者联合用药,能够建立更加全面的免疫防御机制。针对流感病毒感染与致病的途径与特点,层层设防,从而建立既广泛又有具有针对性的预防手段。因此,中西医结合优势互补预防流行性感冒具有广阔的应用前景。

参考文献

- 1 张万菊,张骞. 粘膜免疫抵御病毒侵袭的研究进展. 病毒学报,2009,25(3):235-237.
- 2 Pearay L Ogra. Recent developments in adaptive and innate mechanisms of mucosal immunity. *Current Molecular Medicine*,2005,5(6):547-547.
- 3 吴学玲,蒋进军. 呼吸窘迫综合症--危重医学的重点. 中华急诊医学杂志,2011,20(4):341-344.
- 4 吕进,王希良. 流感病毒感染介导的免疫病理损伤研究进展. 生物化学与生物物理进展,2009,36(8):961-967.
- 5 李玉梅,卫洪昌. ALI/ARDS抗炎治疗研究的策略与展望. 中国病理生理杂志,2009,25(4):813-816.
- 6 宋美卿. 玉屏风散的现代研究进展. 中国中医药信息杂志,2010,17(S1):93-94.
- 7 徐培平,丁伟,赵昉,等. 中药预防流感作用与黏膜免疫相关性研究. 中国免疫学杂志,2012,28(11):992-998.
- 8 陈奇. 中药药理研究方法学. 3版. 北京:人民卫生出版社,2011:1103-1105.
- 9 刘志辉,姜涛,秦鄂德,等. 流感疫苗研制的新策略. 生物工程学报,2012,28(5):550-556.
- 10 张伟伟,李亮,朱凤才,等. 甲型H1N1流行性感冒疫苗研究进展及不良反应监测. 中国疫苗和免疫,2010,16(3):275-278.
- 11 李银平. 预防禽流感中西医结合是出路. 中国中西医结合急救杂志,2006,12(6):329-330.
- 12 苗蔚. 卫生部发布《人禽流感诊疗方案(2005版修订版)》. 中华医学杂志,2005,85(49):3516-3516.
- 13 Song J, Li J, Zheng SR, et al. Anti-inflammatory and immunoregulatory effects of Yupingfeng powder on chronic bronchitis rats. *Chin J Integr Med*,2013,19(5):353-359.
- 14 Hou LJ, Xin HT. Progress in immunopharmacologic study of Yupingfeng powder. *Chin J Integr Med*,2000,6(2):157-160.
- 15 程璘令,刘雅雅,李冰,等. 药理剂量维生素C杀灭流感病毒的体外研究. 中华结核和呼吸杂志,2012,35(7):520-523.
- 16 Huang YL, Loke SH, Hsu CC, et al. (+)-Vitisin A inhibits influenza A virus-induced RANTES production in A549 alveolar epithelial cells through interference with Akt and STAT1 phosphorylation. *Planta medica*,2008,74(2):156-162.
- 17 Favre L, Spertini F, Cortes B. Secretory IgA possesses intrinsic modulatory properties stimulating mucosal and systemic immune responses. *J Immunol*,2005,175(5):2793-2800.
- 18 Ichiro T, Tomonori N, Jun K, et al. The mucosal immune system for secretory IgA responses and mucosal vaccine development. *Inflamm Regen*,2010,30(1):40-47.
- 19 张培,陈文慧. 玉屏风散防治反复上呼吸道感染作用机制研究进展. 现代中西医结合杂志,2010,19(22):2852-2853.
- 20 孟庆志,张权,程明亮,等. 苗药香囊对小鼠肺泡灌洗液及肺组织中免疫球蛋白的影响. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2012,6(3):178-181.
- 21 Bermejo-Martin JF, Garcia-Arevalo MC, De Lejarazu, et al. Predominance of Th2 cytokines, CXC chemokines and innate immunity mediators at the mucosal level during severe respiratory syncytial virus infection in children. *Eur Cytokine Netw*,2007,18(3):162-167.

(收稿日期:2013-09-08)

(本文编辑:孙荣华)

李玉梅,郭永洁,吴中华,等. 加味玉屏风散与流感疫苗预防流感的黏膜免疫效应与机制研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2013,7(6):816-820.