·论著·

百蕊颗粒对呼吸道合胞病毒感染肺组织中Th1/Th2细胞平衡及相关细胞因子表达的影响

严磊,张亚莉,李琳,李波,朱晓萍
(贵州医科大学附属医院,贵州省儿童医学中心儿童呼吸科,贵阳 550001)

摘要 目的 探讨百蕊颗粒对呼吸道合胞病毒(RSV)感染肺组织中辅助性T细胞(Th)1/Th2细胞平衡及其相关细胞因子表达的影响。**方法** 选取2021年6月至2023年6月间我院收治的80例RSV感染的肺炎患儿,随机分为对照组和试验组。对照组给予常规对症治疗,试验组给予常规对症联合百蕊颗粒治疗。检测患儿外周血Th1、Th2细胞及相关细胞因子水平。将48只幼龄大鼠随机分为空白组、RSV组、百蕊颗粒低、高剂量组。制备RSV感染大鼠肺炎模型并给予百蕊颗粒治疗。测定大鼠肺系数和肺组织RSV载量;检测大鼠肺损伤、肺组织Th1、Th2细胞及相关细胞因子水平。**结果** 与对照组相比,试验组患儿总有效率提高,外周血Th1细胞及血清γ干扰素(IFN-γ)、白细胞介素(IL)-2、肿瘤坏死因子α(TNF-α)水平升高,Th2细胞及血清IL-4、IL-5、IL-13水平降低($P < 0.05$)。与空白组相比,RSV组大鼠肺组织病理损伤严重,肺系数、肺组织病毒载量、Th2细胞及IL-4、IL-5、IL-13水平升高,Th1细胞及IFN-γ、IL-2、TNF-α水平降低($P < 0.05$);与RSV组相比,百蕊颗粒低、高剂量组大鼠肺组织病理损伤减轻,肺系数、肺组织病毒载量、Th2细胞及IL-4、IL-5、IL-13水平降低,Th1细胞及IFN-γ、IL-2、TNF-α水平升高($P < 0.05$)。**结论** 百蕊颗粒能够调节RSV感染肺组织中Th1/Th2细胞平衡及相关细胞因子表达。

关键词 百蕊颗粒;呼吸道合胞病毒;肺炎;Th1/Th2细胞平衡
中图分类号 R725.6 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2026)01-0069-06
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20260105.1541.008
DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2026.01.012

Effects of Bairui granules on Th1/Th2 cell balance and expression of related cytokines in lung tissue infected with respiratory syncytial virus

YAN Lei, ZHANG Yali, LI Lin, LI Bo, ZHU Xiaoping
(Department of Pediatric Respiratory, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guizhou Children's Medical Center, Guiyang 550001, China)

Abstract Objective To explore the effect of Bairui granules on T helper (Th) 1/Th2 cell balance and expression of related cytokines in lung tissues infected with respiratory syncytial virus (RSV). **Methods** Eighty pediatric patients with RSV pneumonia admitted to our hospital between June 2021 and June 2023 were randomly divided into control and trial groups. The control group received routine symptomatic treatment whereas the trial group received routine symptomatic treatment in combination with Bairui granules. Th1 and Th2 cells and related cytokines were detected in the peripheral blood of pediatric patients. In addition, 48 young rats were randomly divided into the blank, RSV, and low- or high-dose Bairui granule groups. In this study, a rat model of RSV-infected pneumonia was established and treated with Bairui granules. The lung cofficient and RSV load in rat lung tissues were measured, and lung injury, Th1 and Th2 cells, and related factor levels in lung tissues were detected. **Results** Compared with the control group, the total effective rate in the trial group was improved; Th1 cells in the peripheral blood and serum levels of interferon (IFN)-γ, interleukin (IL)-2, and tumor necrosis factor (TNF)-α were increased, whereas Th2 cells and serum levels of IL-4, IL-5, and IL-13 were decreased ($P < 0.05$). Compared with the blank group, rats in the RSV group showed severe pathological damage to the lung tissue, increased lung cofficient, viral load, Th2 cells, IL-4, IL-5, and IL-13 levels, and decreased Th1 cells and IFN-γ, IL-2, and TNF-α levels ($P < 0.05$). Compared with the RSV group, rats in the low- and high-dose Bairui granule groups showed reduced lung tissue damage, lower lung cofficient, decreased viral load, reduced Th2 cell, IL-4, IL-5, and IL-13 levels, as well as increased Th1 cell, IFN-γ, IL-2, and TNF-α levels ($P < 0.05$). **Conclusion** Bairui granules can regulate Th1/Th2 cell balance and expression of related cytokines in RSV-infected lung tissues.

Keywords Bairui granules; respiratory syncytial virus; pneumonia; Th1/Th2 cell balance

作者简介: 严磊(1993-),男,医师,硕士.
通信作者: 朱晓萍,E-mail:zxp_1963819@163.com
收稿日期: 2024-11-08
网络出版时间: 2026-01-06 10:02:08

呼吸道合胞病毒（respiratory syncytial virus，RSV）是婴幼儿病毒性肺炎和毛细支气管炎的常见病原[1]。RSV可激活机体免疫应答，诱导促炎性细胞因子表达。初始CD4⁺辅助性T细胞（T helper cell，Th）0细胞可分化为Th1和Th2细胞。Th1细胞通过分泌γ干扰素（interferon γ，IFN-γ）、白细胞介素（interleukin，IL）-2和肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor α，TNF-α）抑制炎症水平，Th2细胞则分泌IL-4、IL-5和IL-13促进炎症反应[2]。据报道，Th1/Th2细胞失衡可诱导全身炎性细胞因子表达失调，在RSV感染肺炎中发挥重要作用[3]。RSV感染肺炎患儿外周血Th1细胞比例和Th1/Th2值均低于健康人群[4]；而调节Th1/Th2细胞平衡能显著改善RSV感染大鼠肺部炎症[5]。

百蕊颗粒有清热、消炎及解毒功效，广泛用于气管炎和肺炎的治疗中[6]。研究[7]已证实百蕊颗粒能降低流感病毒感染小鼠血清炎症水平，然而其能否治疗RSV感染尚无报道。基于此，本研究拟探讨百蕊颗粒对RSV感染肺组织中Th1/Th2细胞平衡及相关细胞因子表达的影响，以期为中药治疗RSV感染提供依据。

1　材料与方法

1.1　材料

1.1.1　一般资料：选取2021年6月至2023年6月间贵州医科大学附属医院儿童呼吸科收治的80例确诊为RSV感染的肺炎患儿作为研究对象，并随机分为对照组和试验组，每组40例。纳入标准：符合《儿童呼吸道合胞病毒感染诊断、治疗及预防专家共识》[8]中对RSV下呼吸道感染的诊断标准；通过鼻咽部脱落细胞检测确认为RSV阳性；患儿年龄≤5岁；病程≤4 d。排除标准：合并其他病原体感染；心脏、肝脏、肾脏功能障碍；支气管肺发育不良；就诊前7 d进行过对症治疗。本研究通过贵州医科大学附属医院伦理委员会批准（20230121），患儿及家属均对本研究知情同意。

1.1.2　RSV病毒：RSV-Long毒株购自中国预防医学科学院病毒学研究所，RSV病毒传代后于-80 ℃冰箱保存。

1.1.3　实验动物：48只4周龄体重为60~70 g的SPF级雄性SD大鼠购自贵州中医药大学实验动物研究所，适应性饲养1周后进行实验。本研究获得贵州医科大学附属医院伦理委员会批准（20230227）。

1.1.4　药物和试剂：百蕊颗粒（国药准字Z20090694）购自安徽九华华源药业有限公司；苏木素-伊红（hematoxylin eosin，HE）染色试剂盒、IFN-γ、IL-2、TNF-α、IL-4、IL-5、IL-13 酶联免疫吸附试验（enzyme linked immunosorbent assay，ELISA）试剂盒均购自上海碧云天生物技术股份有限公司。

1.2　方法

1.2.1　患儿治疗：对照组患儿进行常规对症治疗。当患儿血氧饱和度<96%时进行面罩吸氧；痰多难咳或痰鸣时使用排痰机排痰；体温>38.5 ℃时口服退热药；喘息或气道分泌物增多时雾化吸入异丙托溴铵溶液和布地奈德混悬剂。疗程7 d。试验组患儿在对照组基础上口服百蕊颗粒（0~<3岁，2.5 g/次，3次/d；≥3岁，5 g/次，3次/d）。疗程7 d。

1.2.2　观察指标：

1.2.2.1　流式细胞术检测　收集1 mL患儿外周血，加入红细胞裂解液裂解，以300 *g*离心10 min后收集沉淀，获得外周血单个核细胞。细胞中加入佛波酯和离子霉素刺激4 h后收集细胞。加入CYC-CD4室温孵育20 min，加入Cytofix/Cytoperm液4 ℃放置20 min，分别加入PE-IL-4、FITC-IFN-γ及同型对照抗体4 ℃避光孵育30 min，重悬细胞后用流式细胞仪检测。通过Cell Quest Pro软件进行数据采集和分析，IFN-γ⁺和IL-4⁺的散点图分别表示Th1、Th2细胞。

1.2.2.2　ELISA检测　收集4 mL患儿外周血，1 000 *g*离心5 min后分离血清，使用ELISA试剂盒检测血清IFN-γ、IL-2、TNF-α、IL-4、IL-5、IL-13水平。通过酶标仪检测450 nm处吸光度值，代入标准曲线计算上述细胞因子水平。

1.2.3　患儿临床疗效评估：参照《儿童社区获得性肺炎管理指南》[9]中的评定标准。显效，憋喘、咳嗽症状消失，肺部啰音消失；有效，憋喘、咳嗽症状减轻，肺部啰音范围减小；无效，憋喘、咳嗽症状及肺部啰音均无改善或恶化。总有效率=（显效+有效）例数/总例数×100%。

1.2.4　动物分组及模型制备：将48只4周龄大鼠随机分为空白组、RSV组、百蕊颗粒低剂量组和百蕊颗粒高剂量组，每组12只。采用RSV滴鼻制备RSV感染大鼠肺炎模型。除空白组外，其余各组大鼠两侧鼻

孔均给予80 μL RSV（滴度为1×10^7 PFU/mL）滴鼻，空白组给予等量生理盐水，1次/d，连续滴鼻3 d。造模后，百蕊颗粒低、高剂量组大鼠分别给予1.35 g/kg、5.4 g/kg百蕊颗粒灌胃；空白组、RSV组大鼠给予等量生理盐水灌胃，1次/d，连续灌胃5 d。治疗结束后测量大鼠体重；随后颈椎脱臼处死大鼠，剥离全肺并称重，计算肺系数。肺系数（%）=肺重/体重×100。收集剩余大鼠肺组织备用。

1.2.5　指标检测：

1.2.5.1　实时定量PCR检测　取大鼠肺组织，提取组织总RNA，使用Prime Script™RT reagent Kit with gDNA Eraser试剂盒将RNA反转录为cDNA，SYBR Green试剂盒进行PCR扩增反应。以RSV特异性基因质粒构建标准曲线，通过Sequence Detection System软件分析各样本循环阈值，依据标准曲线计算样本中RSV基因拷贝数，代表肺组织RSV病毒载量。RSV引物序列：正向5'-TTAGTGACATTGATTTGCTAGTTGA-3'，反向5'-TTAGTGACATTGATTTGCTAGTTGA-3'。

1.2.5.2　HE染色　取大鼠肺组织，制备厚度约5 μm的石蜡切片并进行HE染色。通过光学显微镜观察肺组织病理损伤。

1.2.5.3　流式细胞术检测　取大鼠肺组织，匀浆后通过200目滤网收集细胞沉淀，利用淋巴细胞分离液分离淋巴细胞。制备淋巴细胞悬液，通过流式细胞术检测肺组织Th1、Th2细胞比例。方法同1.2.2.1。

1.2.5.4　ELISA检测　取大鼠肺组织，加入RIPA细胞裂解液裂解组织，12 000 *g*离心10 min后收集上清液，使用ELISA试剂盒检测肺组织IFN-γ、IL-2、TNF-α、IL-4、IL-5、IL-13水平。方法同1.2.2.2。

1.3　统计学分析

采用SPSS 27.0软件进行统计学分析，计数资料以率（%）表示，多组间比较采用χ^2检验；计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用LSD-*t*检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　百蕊颗粒对患儿临床疗效的影响

临床疗效结果显示，对照组和试验组中，显效分别为9例（22.5%）、16例（40.0%），有效分别为13例（32.5%）、18例（45.0%），无效分别为18例（45.0%）、6例（15.0%）。2组患儿均得到有效治疗，但试验组治疗总有效率高于对照组（85.0% vs. 55.0%，$P<0.05$）。

2.2　百蕊颗粒对患儿Th1/Th2细胞平衡及其相关细胞因子表达的影响

流式细胞术、ELISA检测结果显示，与治疗前比较，治疗后2组患儿外周血Th1细胞比例、Th1/Th2值升高，Th2细胞比例降低，血清IFN-γ、IL-2、TNF-α水平升高，IL-4、IL-5、IL-13水平降低（$P<0.05$）；且试验组患儿外周血Th1细胞比例、Th1/Th2值及血清IFN-γ、IL-2、TNF-α水平高于对照组，Th2细胞比例及血清IL-4、IL-5、IL-13水平低于对照组（$P<0.05$）。见图1。

2.3　百蕊颗粒对大鼠肺系数、肺组织病毒载量及肺损伤的影响

检测结果显示，与空白组比较，RSV组大鼠肺系数、肺组织病毒载量升高（$P<0.05$）；与RSV组比较，百蕊颗粒低、高剂量组大鼠肺系数、肺组织病毒载量降低（$P<0.05$）；且百蕊颗粒高剂量组上述效应优于低剂量组（$P<0.05$）。

HE染色结果可见空白组大鼠肺组织结构完整，肺泡腔内无明显水肿、出血和炎症细胞浸润；RSV组大鼠肺组织结构紊乱，肺泡壁增厚，肺泡腔内可见明显水肿、出血和炎症细胞浸润；百蕊颗粒低、高剂量组大鼠肺组织结构基本完整，肺泡腔内可见少量水肿和炎症细胞浸润；且百蕊颗粒高剂量组上述效应优于低剂量组。见图2。

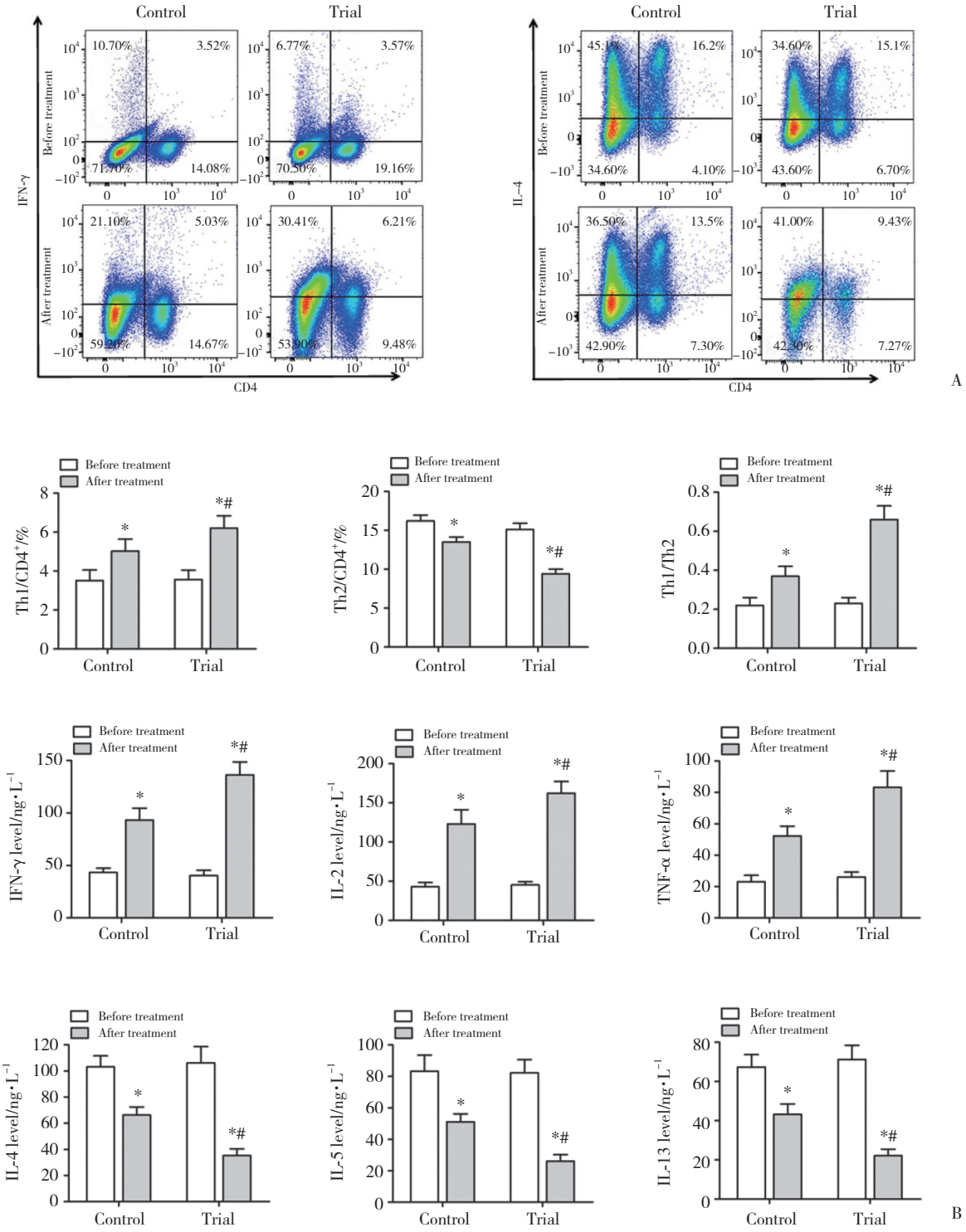
2.4　百蕊颗粒对大鼠Th1/Th2细胞平衡及其相关细胞因子水平的影响

流式细胞术、ELISA结果显示，与空白组比较，RSV组大鼠肺组织Th1细胞比例、Th1/Th2值降低，Th2细胞比例升高，IFN-γ、IL-2、TNF-α水平降低，IL-4、IL-5、IL-13水平升高（$P<0.05$）；与RSV组比较，百蕊颗粒低、高剂量组大鼠肺组织Th1细胞比例、Th1/Th2值升高，Th2细胞比例降低，IFN-γ、IL-2、TNF-α水平升高，IL-4、IL-5、IL-13水平降低（$P<0.05$）；且百蕊颗粒高剂量组上述效应优于低剂量组（$P<0.05$）。见图3。

3　讨论

RSV是婴幼儿下呼吸道感染的主要病原体，目前缺乏特效药，临床亟需安全有效的治疗手段。百

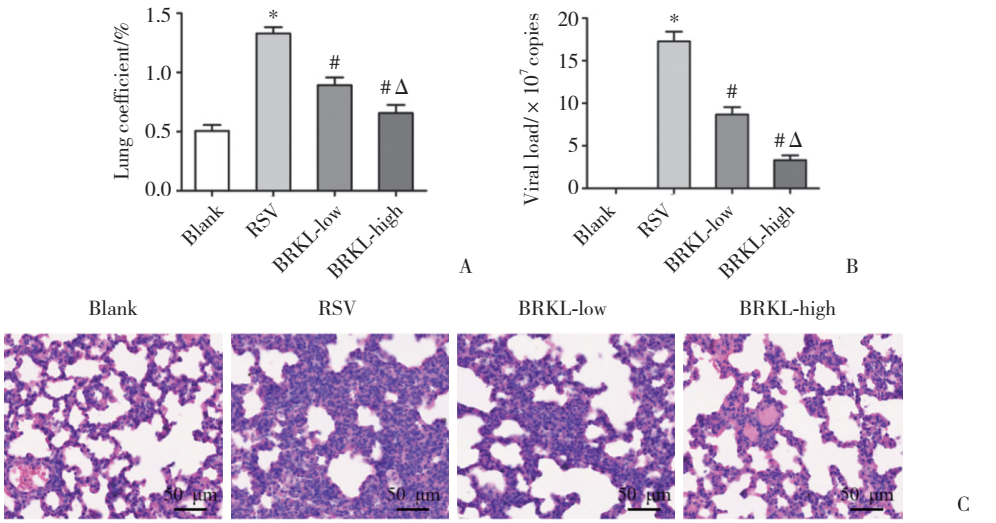
蕊颗粒作为具有清热消炎、化痰止咳功效的临床常用中药，已被证实对流感病毒性肺炎[7]、肺炎支原体肺炎[10]、细菌感染性肺炎[11]均有明确疗效，但其在RSV感染中的作用尚未见报道。本研究通过临床与动物实验双维度证实百蕊颗粒可显著提升RSV感染患儿治疗总有效率，降低大鼠肺组织病毒载量并改善肺组织病理损伤，且高剂量组效果更优，这与百蕊草中黄酮苷、甘露醇等活性成分的抗菌、抗病毒及抗炎特性相符，为RSV感染的中药治疗提供了新的实践依据。



A，Th1/Th2 cells；B，Th1/Th2 cytokines. *$P < 0.05$ vs. before treatment；#$P < 0.05$ vs. control group.

图1　百蕊颗粒对患儿Th1/Th2细胞平衡及相关细胞因子表达的影响

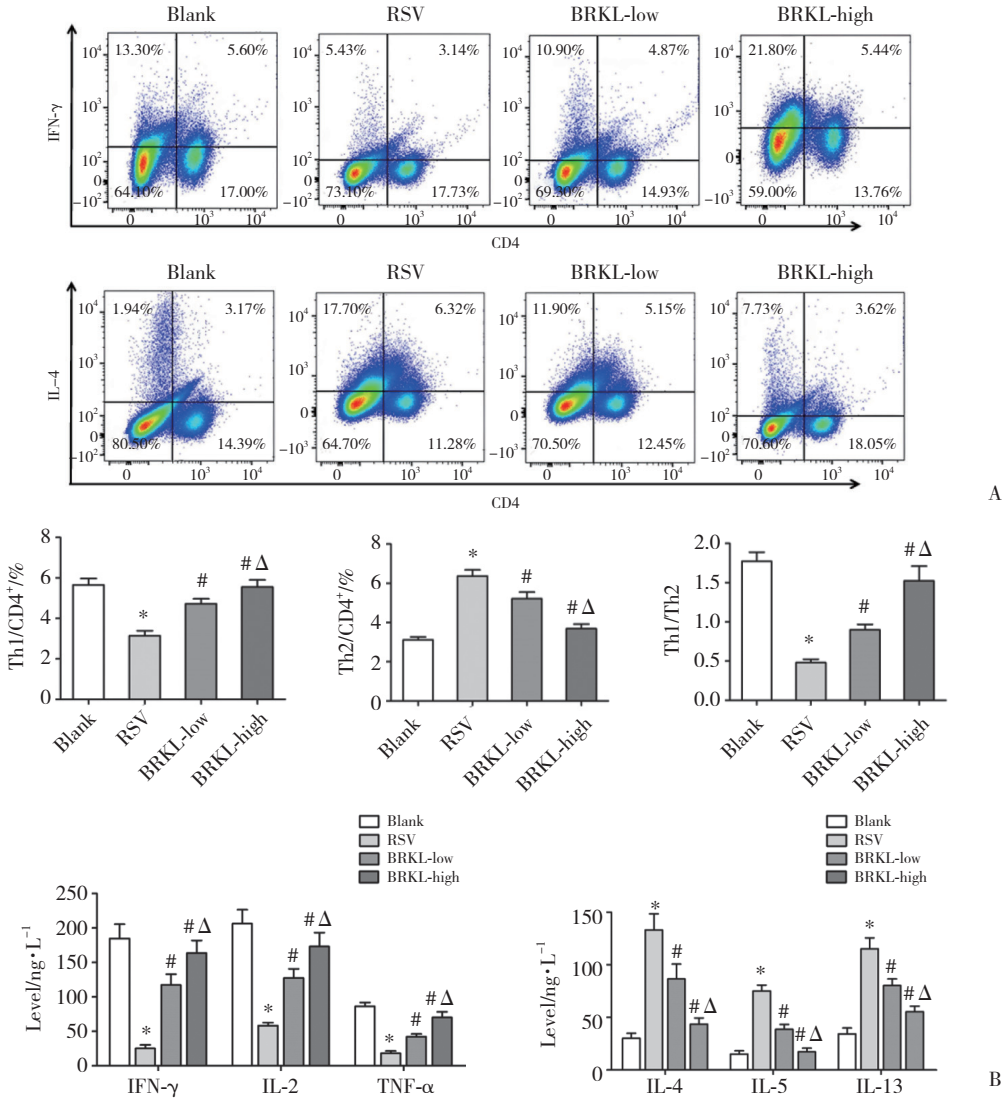
Fig.1　Effects of Bairui granules on Th1/Th2 cell balance and the expression of related cytokines in pediatric patients



A, lung coefficient; B, viral load; C, HE staining (×200). *P < 0.05 vs. blank group; #P < 0.05 vs. RSV group; ΔP < 0.05 vs. BRKL-low group.

图2　百蕊颗粒对大鼠肺系数、肺组织病毒载量和肺损伤的影响

Fig.2　Effects of Bairui granules on lung coefficient, lung tissue virus load, and lung injury in rats



A, Th1/Th2 cells; B, Th1/Th2 cytokines. *P < 0.05 vs. blank group; #P < 0.05 vs. RSV group; ΔP < 0.05 vs. BRKL-low group.

图3　百蕊颗粒对大鼠Th1/Th2细胞平衡及相关细胞因子水平的影响

Fig.3　Effects of Bairui granules on Th1/Th2 cell balance and the levels of related cytokines in rats

免疫应答紊乱是RSV感染后机体发病的重要因素。既往研究[12]显示RSV感染会诱导Th1/Th2细胞失衡并向Th2方向偏移。Th2细胞分泌的IL-4、IL-5、IL-13等炎性细胞因子会加重气道黏膜损伤与肺部炎症；而Th1细胞分泌的IFN-γ、IL-2可通过增强细胞免疫促进病毒清除以减轻炎症水平[13]。促进Th1细胞分化并抑制Th2细胞分化已被证实是缓解RSV所致肺部炎症的关键途径[14]。本研究发现RSV感染患儿和大鼠模型中均存在Th1细胞比例及Th1相关细胞因子（IFN-γ、IL-2、TNF-α）水平降低，Th2细胞比例及Th2相关细胞因子（IL-4、IL-5、IL-13）水平升高的失衡状态；而百蕊颗粒可显著逆转这一趋势，不仅提高Th1/Th2比值，还同步调节相关细胞因子水平，且调节效应呈剂量依赖性。这与调节Th1/Th2细胞平衡可改善RSV感染的研究[15]结论一致，进一步完善了中药干预RSV感染的免疫机制理论。

综上所述，百蕊颗粒对RSV感染的肺炎具有显著疗效，其机制可能是通过调节机体Th1/Th2细胞平衡及其相关细胞因子表达发挥作用。然而，本研究不足之处在于未深入探讨百蕊颗粒中具体活性成分（如黄酮苷、甘露醇）调节Th1/Th2细胞平衡的分子通路，无法明确其核心作用靶点。今后将通过分子对接等技术深入挖掘百蕊颗粒活性成分调控Th1/Th2细胞平衡的关键通路，为百蕊颗粒的临床应用提供更充分的理论支持。

参考文献：

[1] 朱紫微，崔振泽，单玉霞，等. 定喘汤治疗呼吸道合胞病毒感染的毛细支气管炎的代谢组学研究[J]. 中国医科大学学报，2023，52（9）：775-780，790. DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2023.09.002.

[2] 陈奕帆，王雨欣，顾雨菲，等. 支气管哮喘气道炎症损伤中免疫失衡的研究进展[J]. 中国医科大学学报，2023，52（4）：371-374. DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2023.04.016.

[3] YUAN XH，LI YM，SHEN YY，et al. Clinical and Th1/Th2 immune response features of hospitalized children with human rhinovirus infection[J]. J Med Virol，2020，92（1）：26-33. DOI：10.1002/jmv.25587.

[4] 尚曼曼，王世岩. RSV下呼吸道感染肺炎患儿miR-145水平与细胞免疫指标及Th1/Th2平衡的关系[J]. 实验与检验医学，2023，41（5）：606-608，628. DOI：10.3969/j.issn.1674-1129.2023.05.020.

[5] 黄燕，徐超，崔振泽，等. 定喘汤对呼吸道合胞病毒感染大鼠体内免疫网络平衡因子的影响研究[J]. 中医儿科杂志，2018，14（2）：10-15. DOI：10.16840/j.issn1673-4297.2018.02.03.

[6] 周永康，杨军强，赵瑞萍，等. 百蕊颗粒辅助治疗儿童重症肺炎150例临床观察[J]. 中医儿科杂志，2023，19（6）：41-44. DOI：10.16840/j.issn1673-4297.2023.06.09.

[7] 邓玉荣，孙建辉，郝莉雨，等. 百蕊颗粒抗小鼠流感病毒性肺炎作用及机制研究[J]. 中国药物警戒，2023，20（11）：1249-1255. DOI：10.19803/j.1672-8629.20230321.

[8] 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心，中华医学会儿科学分会呼吸学组，中国医师协会呼吸医师分会儿科呼吸工作委员会，等. 儿童呼吸道合胞病毒感染诊断、治疗和预防专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志，2020，35（4）：241-250. DOI：10.3760/cma.j.cn101070-20200225-00243.

[9] 陆权. 儿童社区获得性肺炎管理指南（试行）（上）[J]. 中华儿科杂志，2007，45（2）：83-90. DOI：CNKI：SUN：ZHEK.0.2007-02-001.

[10] 李雯，石花，赵伟伟，等. 百蕊颗粒联合阿奇霉素和布地奈德雾化吸入治疗MP感染合并CVA患儿的疗效及对肺功能的影响[J]. 现代生物医学进展，2020，20（8）：1553-1556. DOI：10.13241/j.cnki.pmb.2020.08.034.

[11] 任灵，李彦彦. 百蕊颗粒联合益替欣（头孢替唑钠）治疗儿童细菌感染性疾病的临床观察[J]. 心理月刊，2019，14（10）：6-8. DOI：10.19738/j.cnki.psy.2019.10.003.

[12] KHAN IU，AHMAD F，ZHANG SR，et al. Respiratory syncytial virus F and G protein core fragments fused to HBsAg-binding protein（SBP）induce a Th1-dominant immune response without vaccine-enhanced disease[J]. Int Immunol，2019，31（4）：199-209. DOI：10.1093/intimm/dxy078.

[13] ZHENG HT，ZHAO QY，DING Y，et al. Investigation of the relationships among respiratory syncytial virus infection，T cell immune response and intestinal flora[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci，2023，27（6）：2671-2678. DOI：10.26355/eurrev_202303_31804.

[14] WU XR，ZHOU X，HU YX，et al. Neutralization of nerve growth factor（NGF）inhibits the Th2 response and protects against the respiratory syncytial virus（RSV）infection[J]. Immunol Res，2017，65（3）：721-728. DOI：10.1007/s12026-017-8909-z.

[15] 闫智慧，王亚坤，孙伟，等. 呼吸道合胞病毒性肺炎患儿Th1/Th2细胞因子表达及临床意义[J]. 中国医药导报，2023，20（15）：99-101，105. DOI：10.20047/j.issn1673-7210.2023.15.21.

（编辑　于　溪）