

敷胸膏对呼吸道合胞病毒肺炎幼鼠肺组织病理改变及血清炎症因子的影响

郑伯浩, 张海婴, 胡金鹏, 邱功瀚, 韩颖

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(82004423)

作者单位: 110847 沈阳, 辽宁中医药大学中医儿科学专业研究生(郑伯浩, 邱功瀚, 韩颖); 辽宁中医药大学国际教育学院(张海婴); 110122 沈阳, 中国医科大学(胡金鹏)

作者简介: 郑伯浩(2000—), 男, 辽宁中医药大学 2023 级硕士研究生在读。研究方向: 中西医结合治疗儿科疾病

通信作者: 张海婴, E-mail: 86223187@163.com

【摘要】 目的 观察敷胸膏对呼吸道合胞病毒肺炎幼鼠不同时相下的肺组织以及血清中白细胞介素-6 (IL-6), IL-33 和 γ 干扰素 (IFN- γ) 的影响。**方法** 选取雄性幼龄 SD 大鼠 54 只, 随机分为正常组、模型组和敷胸膏组 3 组, 每组 18 只。呼吸道合胞病毒滴鼻感染幼龄鼠, 在合胞病毒感染后的第 3、5、7 天取各组幼鼠血清、肺组织, 苏木精-伊红染色观察病理改变, 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法测定幼鼠肺血清中 IL-6、IL-33 及 IFN- γ 的变化。**结果** 与正常组相比, 模型组幼鼠 IL-6、IL-33 含量随着时间的变化逐渐升高 ($P < 0.01$), IFN- γ 含量随着时间的变化逐渐降低 ($P < 0.01$)。模型组幼鼠肺泡壁有不同程度的增厚, 出现间质性水肿以及炎细胞浸润。与模型组相比, 敷胸膏组幼鼠 IL-6、IL-33 含量随着时间的变化逐渐降低 ($P < 0.01$), IFN- γ 含量随着时间的变化逐渐升高 ($P < 0.01$)。敷胸膏能够缓解呼吸道合胞病毒肺炎幼鼠肺泡壁的增厚程度, 降低间质性水肿, 减少炎细胞浸润。**结论** 敷胸膏能够降低呼吸道合胞病毒肺炎幼鼠血清中 IL-6、IL-33 的含量, 升高血清中 IFN- γ 的含量, 缓解呼吸道合胞病毒肺炎幼鼠肺组织的损伤程度。

【关键词】 呼吸道合胞病毒; 敷胸膏; 白细胞介素-6; 白细胞介素-33; γ 干扰素; 大鼠

doi: 10.3969/j.issn.1674-3865.2024.03.006

【中图分类号】 R725.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3865(2024)03-0210-05

Effect of Fuxiong cream on pathological changes in lung tissue and inflammatory factors in serum of young rats with respiratory syncytial virus pneumonia ZHENG Bohao, ZHANG Haiying, HU Jinpeng, QIU Gonghan, HAN Ying. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China

【Abstract】 Objective To observe the effects of Fuxiong cream on the lung tissue and serum levels of

- [7] 王海云, 连俊兰, 傅大治. 盛丽先儿科临证医方集解[M]. 杭州: 浙江大学出版社, 2019: 209-210.
- [8] 金昕, 侯瑞芳, 杨雪蓉, 等. 从多种中医辨证角度探索中医经典古籍对肥胖症病机的认识[J]. 上海中医药杂志, 2023, 57(2): 79-83.
- [9] 刘珍秀, 秦利, 黄怡文, 等. 中药复方治疗肥胖症疗效的随机对照试验 Meta 分析[J]. 上海中医药杂志, 2023, 57(2): 26-34.
- [10] 周慧敏, 胡旭. 单纯性肥胖症的中医药临床治疗进展[J]. 湖北中医杂志, 2018, 40(5): 61-63.
- [11] 李亦龙, 尚铂昊, 王建辉, 等. 荷叶活性成分及其药理功能研究进展[J]. 食品与机械, 2022, 38(12): 218-225.
- [12] 冯孔龙. 多甲氧基黄酮及陈皮油降脂减肥作用研究[D]. 广州: 华南农业大学, 2018.
- [13] 刘嘉平, 王博, 张晓伟, 等. 绞股蓝皂苷饮食干预小鼠肥胖及肠道菌群研究[J]. 中国食品学报, 2022, 22(7): 88-96.
- [14] 王文炎, 陈瑞, 梁凤霞. 半夏泻心汤治疗胰岛素抵抗性肥胖的理论探讨[J]. 世界中医药, 2021, 16(20): 3054-3057.
- [15] 徐美玲, 苏东雪, 周建玲, 等. 香薷解热颗粒对不同肥胖模型小鼠脂质代谢和慢性炎症的影响[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(5): 1307-1315.
- [16] Kojta I, Chacińska M, Blachnio-Zabielska A. Obesity, bioactive lipids, and adipose tissue inflammation in insulin resistance [J]. Nutrients, 2020, 12(5): 1305.
- [17] Koh HE, Cao C, Mittendorfer B. Insulin clearance in obesity and type 2 diabetes [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(2): 596.
- [18] Lei X, Seldin MM, Little HC, et al. C1q/TNF-related protein 6 (CTRP6) links obesity to adipose tissue inflammation and insulin resistance [J]. J Biol Chem, 2017, 292(36): 14836-14850.

(收稿日期: 2023-08-30)

interleukin-6(IL-6), interleukin-33(IL-33), and interferon-gamma(IFN- γ) in rats with respiratory syncytial virus(RSV) pneumonia at different time points. **Methods** Totally 54 young SD rats were randomly divided into three groups: normal group, model group, and Fuxiong cream group, with 18 rats in each group. RSV was intranasally administered to induce pneumonia in the rats, and serum and lung tissue samples were collected from each group at 3, 5, and 7 days after infection. Hematoxylin-eosin staining(HE staining) was used to observe pathological changes, and ELISA was used to measure the levels of IL-6, IL-33, and IFN- γ in mouse serum and lung tissue. **Results** Compared with the normal group, the levels of IL-6 and IL-33 in the model group gradually increased over time($P < 0.01$), while the level of IFN- γ gradually decreased($P < 0.01$). The lung tissue of the model group rats showed varying degrees of thickening of the alveolar wall, interstitial edema, and inflammatory cell infiltration. Compared with the model group, the levels of IL-6 and IL-33 in the Fuxiong cream group gradually decreased over time($P < 0.01$), while the level of IFN- γ gradually increased($P < 0.01$). Fuxiong Cream could alleviate the degree of alveolar wall thickening, reduce interstitial edema, and decrease inflammatory cell infiltration in rats with RSV pneumonia. **Conclusion** Fuxiong Cream can reduce the levels of IL-6 and IL-33 in the serum of rats with RSV pneumonia, increase the level of IFN- γ , and alleviate lung tissue damage in the young rats with RSV pneumonia.

【Keywords】 Respiratory syncytial virus; Fuxiong cream; Interleukin-6; Interleukin-33; Interferon-gamma; Rat

呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)是全球婴幼儿住院的主要原因之一,临床上以支气管炎和肺炎为主,可能引发严重并发症和后遗症。2岁以下的儿童是RSV严重疾病的高风险群体,发病率在出生后3个月左右达到高峰,随后逐渐下降^[1]。

在RSV感染引起的气道炎症中,白细胞介素-33(interleukin 33, IL-33)发挥了极其重要的作用,中和IL-33可以明显减少过敏性炎症的发生^[2],研究发现,RSV感染后IL-6释放增多^[3]。然而,RSV肺炎中的 γ 干扰素(interferon gamma, IFN- γ)受到了抑制作用,其主要是由于RSV通过损害转录复合物形成所必需的蛋白质的相互作用来抑制其信号传导^[4]。

敷胸膏是我院儿科的一种院内制剂,已在治疗小儿肺炎方面应用多年,并深受患儿及其家长的好评。尽管其临床效果显著,但其具体的治疗机制尚未明确。

因此,本研究旨在通过观察敷胸膏对RSV肺炎幼鼠不同时相的肺组织损伤以及血清中IL-6、IL-33和IFN- γ 的含量变化,以期为敷胸膏治疗小儿RSV肺炎的相关作用机制提供进一步的理论依据。

1 材料与方法

1.1 主要试剂与药品

RSV Long株(辽宁中医药大学附属医院病毒室)、敷胸膏(大黄粉等)(辽宁中医药大学附属医院门诊中草药局提供)、苏木精-伊红染色剂、IL-6酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay,

ELISA)试剂盒(货号:2A101H, SAB公司)、IL-33 ELISA试剂盒(货号:KE10054, proteintech公司)、IFN- γ ELISA试剂盒(货号:220107, SAB公司)。

1.2 动物模型的构建及分组

选取SPF级雄性SD大鼠54只,3~4周龄,体重50~60g,大鼠购自辽宁省长生生物公司,动物使用许可证号:SYXK(辽)2019-0004。本实验已通过辽宁中医药大学伦理委员会批准(批号:21000042021114)。

54只SD大鼠按随机数字表法分为正常组、模型组和敷胸膏组3组,每组各18只。按照人与动物换算公式,换算出动物的给药剂量^[5]。实验前用大剪刀将小鼠后背毛剪短,再用脱毛剂将毛脱掉,暴露皮肤以使用药。适应性喂养1d后,对幼鼠进行RSV感染幼鼠造模。乙醚麻醉后经鼻腔接种RSV Long株,每只0.05 mL。将药物贴敷于小鼠腹部表皮,每日1次,正常组、模型组贴敷等量不含毒的生理盐水。于实验第3、5、7天,幼鼠经麻醉后眼眶取血,静置后以3 000 r/min离心10 min(离心半径15 cm),分离血清。随后处死幼鼠,采集肺组织样本。

1.3 苏木精-伊红染色

获取未经支气管肺泡灌洗的右肺组织,4%多聚甲醛固定,石蜡包埋,将蜡块由切片机切成5 μ m的薄片,脱蜡,染色,脱水,封固,光镜下观察肺组织病理学的改变。

1.4 ELISA测定

用9孔配置标准品,稀释标准品,浓度从2 000 ng/L递减至0 ng/L。在各孔中加入血清100 μ L,37 $^{\circ}$ C孵育1.5 h。洗涤,接着加入生物素-

偶联素工作液, 37 °C 孵育 1 h, 洗涤, 再加入链酶亲和素 hrp 工作液, 37 °C 孵育 30 min。洗涤, 最后加底物溶液, 37 °C 孵育 10~20 min, 加终止液后, 使用酶标仪并设定波长为 450 nm 测量各孔 OD 值。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用重复测量方差分析。计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同时相下各组幼鼠肺组织病理切片比较

正常组织未见异常变化。模型组幼鼠感染第 3 天后肺组织上皮细胞结构轻微受损, 肺泡壁略微增厚, 周围血管少量扩张充血, 细胞质中出现病毒包涵体, 感染第 5 天, 肺组织上皮细胞结构受损, 肺泡壁增厚, 周围血管扩张充血, 出现单核细胞和淋巴细胞浸润, 感染后第 7 天, 上述症状加重, 肺泡腔内出现单核细胞。敷胸膏组感染幼鼠第 3 天, 肺组织上皮细胞结构完好, 肺泡壁无明显增厚, 周围血管无明显扩

张充血。感染第 5 天, 肺组织上皮细胞结构轻微受损, 肺泡壁略有增厚, 周围血管轻微扩张充血, 偶尔出现单核细胞和淋巴细胞浸润。感染后第 7 天, 上述症状有所加重, 但程度较轻。见图 1(封三)。

2.2 不同时相下各组幼鼠血清 IL-6 和 IL-33 含量比较

幼鼠血清 IL-6 和 IL-33 含量的组别 * 时间交互效应有统计学意义 ($P < 0.05$), 随着时间的延长, 模型组 IL-6 和 IL-33 含量呈逐渐上升趋势, 并在第 7 天达到最高值。相对而言, 敷胸膏组 IL-6 和 IL-33 含量随着时间的延长逐渐降低, 并在第 7 天达到最低值, 但仍略高于正常组。见表 1。

2.3 不同时相下各组幼鼠血清 IFN- γ 含量比较

幼鼠血清 IFN- γ 含量的组别 * 时间交互效应有统计学意义 ($P < 0.05$), 随着时间的延长, 模型组 IFN- γ 含量呈逐渐下降的趋势, 并在第 7 天达到最低值。相对而言, 敷胸膏组 IFN- γ 含量随着时间的延长逐渐升高, 并在第 7 天达到最高值, 但仍略低于正常组。见表 2。

表 1 不同时间各组 IL-6 和 IL-33 含量的比较 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

组别	n	IL-6			F _{时间}	P _{时间}
		3 d	5 d	7 d		
正常组	6	15.46 ± 0.83	15.46 ± 0.97	15.55 ± 1.02	0.013	0.988
模型组	6	28.56 ± 1.06 ^a	31.26 ± 1.18 ^a	33.02 ± 0.73 ^a	25.283	0.000
敷胸膏组	6	26.20 ± 1.24 ^{ab}	24.08 ± 0.96 ^{ab}	21.40 ± 1.23 ^{ab}	48.028	0.000
F _{组别}		260.89	346.67	459.61		
P _{组别}		0.00	0.00	0.00		

组别	n	IL-33			F _{时间}	P _{时间}
		3 d	5 d	7 d		
正常组	6	14.41 ± 1.12	15.65 ± 1.24	14.66 ± 0.92	8.880	0.060
模型组	6	30.91 ± 1.52 ^a	34.26 ± 1.19 ^a	36.19 ± 1.91 ^a	18.474	0.000
敷胸膏组	6	26.77 ± 0.89 ^{ab}	23.97 ± 1.21 ^{ab}	19.21 ± 1.58 ^{ab}	65.298	0.000
F _{组别}		304.03	354.77	332.05		
P _{组别}		0.00	0.00	0.00		

注: IL-6 和 IL-33 组别 * 时间交互效应的 $F = 31.149, 30.000, P = 0.000, 0.001$ 。与正常组比较, ^a $P < 0.001$; 与模型组比较, ^b $P < 0.01$ 。

表 2 不同时间各组 IFN- γ 含量的比较 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

组别	n	3 d	5 d	7 d	F _{时间}	P _{时间}
正常组	6	20.12 ± 0.93	19.77 ± 0.95	19.97 ± 0.99	0.304	0.744
模型组	6	12.91 ± 0.58 ^a	11.09 ± 0.73 ^a	10.11 ± 0.93 ^a	24.699	0.000
敷胸膏组	6	16.03 ± 0.82 ^{ab}	17.57 ± 0.72 ^{ab}	19.42 ± 0.49 ^b	47.007	0.000
F _{组别}		126.15	186.83	266.46		
P _{组别}		0.00	0.00	0.00		

注: 组别 * 时间交互效应的 $F = 29.152, P = 0.000$ 。与正常组比较, ^a $P < 0.001$; 与模型组比较, ^b $P < 0.01$ 。

3 讨论

RSV 是一种对呼吸系统影响最大的单链 RNA 病毒^[6],它主要感染呼吸道上皮细胞。然而,大部分的气道损伤并非直接由病毒引起,而是由自身免疫反应所介导的,但是严重的 RSV 疾病与免疫反应不足和病毒载量低有关^[7]。在中医理论中,RSV 感染被归为外感热病的范畴,属于肺炎喘嗽。这类病毒感染性疾病常呈现以“温热”为主的典型证候。其发病特性、病因以及证候表现,都与中医概念中的“热”(涵盖风热、温热、湿热)、“毒”以及“瘀”有着紧密的联系。

敷胸膏是由大黄、黄芩粉末、玄明粉以及大蒜泥等多种成分混合而成。其制作原理借鉴了《伤寒论》中的承气汤,主要利用大黄和玄明粉(即芒硝硫化后得到的白色粉末)的清肺解毒作用。同时,黄芩作为辅助成分,进一步强化了药效。大蒜泥不仅作为药膏的基质,还具有通经活络、开窍透骨的功效,有助于彻底驱除病邪。小儿 RSV 肺炎的病理基础是“肺毒热”,根据中医“肺与大肠相表里”的理论,肺部的热毒可能会向大肠转移,进而干扰大肠的正常传导功能。因此,敷胸膏中的大黄和玄明粉成分能够泻下阳明腑实,有效化解热毒和痰瘀,实现“釜底抽薪”的治疗效果。

IL-6 是具有促炎和抗炎作用的细胞因子^[8],是评估炎症严重程度的重要指标。IL-6 数值升高后可促使肥大细胞脱颗粒,刺激炎症渗出,加重炎症反应^[9]。IL-6 能够加快血管内皮的损伤过程,激活血小板的功能,对线粒体功能产生损害,从而可能导致器官功能衰退。因此,通过控制 IL-6 的表达,可以有效地预防炎症风暴的发生^[10]。IL-6 信号传导主要依靠三条通路分别是:IL-6/Janus 激酶(Janus kinase, JAK)/信号转换器和转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、Ras/Raf/丝裂原活化蛋白激酶^[11]和磷脂酰肌醇-3-激酶-蛋白激酶 B/汇丝氨酸/苏氨酸激酶^[12-13]。IL-33 是组织源性核细胞因子,在内皮细胞、上皮细胞和成纤维细胞样细胞中大量表达^[14],IL-33 主要通过生长刺激表达基因 2 蛋白和白细胞介素-1 受体辅助蛋白相结合发挥生物学作用^[14-16]。在 RSV 感染的肺炎中,巨噬细胞通过丝裂原活化蛋白激酶信号通路产生 IL-33,其中 c-Jun 氨基末端激酶信号通路占了重要作用^[17],并且 IL-33 可能是 RSV 导致气道高反应性的原因之一^[18]。IL-33 参与炎症细胞活化、趋化和迁移过程,还可通过促进免疫炎症反应而引起组织炎性损伤^[19],有报道发现,IL-33 和肺损伤程度密切相关^[20]。IFN- γ 是 II 型干扰素的唯一成

员,是一种重要的免疫应答分子,在整个免疫应答过程中发挥着关键作用,特别是细胞免疫发挥着至关重要的作用,其主要是由活化的自然杀伤细胞、自然杀伤 T 细胞以及 T 细胞产生^[21]。IFN- γ 具有两个受体,分别是 IFNGR1 和 IFNGR2。这两个受体分别与 JAK1 和 JAK2 相结合,导致 JAK1/2 的激活,从而引起 STAT1 的磷酸化。磷酸化的 STAT1 与 STAT1 形成二聚体结构,参与免疫应答反应^[22]。在急性 RSV 阳性细支气管炎患者中, $\gamma\delta$ T 淋巴细胞产生 IFN- γ 受到抑制^[23],其表达降低可能是婴儿期重症 RSV 疾病发病的重要因素^[24]。

现代研究发现,敷胸膏中的大黄^[25]具有抗炎、抑菌、抗病毒等作用,其中大黄素能够抑制 IL-6 的表达^[26-27]。黄芩具有解热、抗炎等作用^[28],其有效成分黄芩苷能够有效抑制 RSV 活性,同时抑制 IL-6 产生^[29]并促进 IFN- γ 生成^[30]。大蒜具备调节免疫、抗炎等功效,有动物实验表明其主要通过作用于小鼠单核巨噬细胞白血病细胞(RAW264.7),实现抑制炎症介质、调节免疫的效果^[31]。

我们研究发现,模型组肺组织较正常组肺组织出现了明显的上皮细胞结构受损,肺泡壁增厚,周围血管扩张充血,出现单核细胞和淋巴细胞浸润且随着时间的延长逐渐加重,在 ELISA 试验中,模型组的 IL-6 和 IL-33 的含量较正常组出现了明显的上升,并且随着时间的延长其含量逐渐上升,在第 7 天达到最高值,模型组的 IFN- γ 含量与正常组相比出现了明显的抑制作用,随着时间的延长,抑制作用变得更明显,在第 7 天达到最低值,这与之前的研究相一致^[4,18,32]。与模型组相比,敷胸膏组能够明显地保护肺组织的损害,并且能够抑制 IL-6 以及 IL-33 的表达($P < 0.01$),促进 IFN- γ 的表达($P < 0.01$)。有研究发现,IFN- γ 可通过 STAT1 依赖性途径,以及多功能肽酶 2 影响 IL-33 的表达水平^[33]。此外,IFN- γ 还可通过 JAK/STAT 信号通路,细胞因子信号转导抑制因子 1(suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1)和 SOCS3 之间的相互负调控作用,进而影响 IL-6 的表达水平^[34-35]。

4 结论

敷胸膏可能通过 JAK/STAT 信号通路促进 IFN- γ 的分泌,从而抑制 IL-33、IL-6 等炎症因子的表达,减轻呼吸道炎症反应,从而抑制肺炎的发展。

参考文献

- [1] Bianchini S, Silvestri E, Argentiero A, et al. Role of respiratory syncytial virus in pediatric pneumonia[J]. Microorganisms,

- 2020,8(12):2048.
- [2] Warren KJ, Poole JA, Sweeter JM, et al. Neutralization of IL-33 modifies the type 2 and type 3 inflammatory signature of viral induced asthma exacerbation[J]. *Respir Res*, 2021, 22(1):206.
- [3] Arnold R, Humbert B, Werchau H, et al. Interleukin-8, interleukin-6, and soluble tumour necrosis factor receptor type I release from a human pulmonary epithelial cell line (A549) exposed to respiratory syncytial virus. *Immunology*[J]. 1994, 82(1):126-133.
- [4] Senft AP, Taylor RH, Lei W, et al. Respiratory syncytial virus impairs macrophage IFN-alpha/beta- and IFN-gamma-stimulated transcription by distinct mechanisms[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2010, 42(4):404-414.
- [5] 张海婴. 外敷清肺通络膏干预 RSV 大鼠肺炎 TLR4 信号通路机制研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2015.
- [6] Russell CD, Unger SA, Walton M, et al. The human immune response to respiratory syncytial virus infection[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2017, 30(2):481-502.
- [7] Shang Z, Tan S, Ma D. Respiratory syncytial virus: from pathogenesis to potential therapeutic strategies[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(14):4073-4091.
- [8] Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, et al. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1813(5):878-888.
- [9] 冯卉, 马进. 双黄连颗粒联合西药治疗对小儿支气管肺炎炎症因子水平的影响[J]. *中国妇幼健康研究*, 2017, 28(10):1294-1296.
- [10] 邱成英, 朱道谋. 小儿肺热咳喘口服液联合布地奈德雾化吸入对婴幼儿呼吸道合胞病毒肺炎 Th17 细胞的影响以及临床疗效分析[J]. *中国病毒病杂志*, 2020, 10(1):71-74.
- [11] Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, et al. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation[J]. *Biochem J*, 2003, 374(Pt 1):1-20.
- [12] Kaur S, Bansal Y, Kumar R, et al. A panoramic review of IL-6: Structure, pathophysiological roles and inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem*, 2020, 28(5):1153-27.
- [13] Masjedi A, Hashemi V, Hojjat-Farsangi M, et al. The significant role of interleukin-6 and its signaling pathway in the immunopathogenesis and treatment of breast cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108:1415-1424.
- [14] Cayrol C, Girard JP. Interleukin-33 (IL-33): A nuclear cytokine from the IL-1 family[J]. *Immunol Rev*, 2018, 281(1):154-168.
- [15] Liu X, Hammel M, He Y, et al. Structural insights into the interaction of IL-33 with its receptors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(37):14918-14923.
- [16] Lingel A, Weiss TM, Niebuhr M, et al. Structure of IL-33 and its interaction with the ST2 and IL-1RAcP receptors—insight into heterotrimeric IL-1 signaling complexes[J]. *Structure*, 2009, 17(10):1398-1410.
- [17] Qi F, Bai S, Wang D, et al. Macrophages produce IL-33 by activating MAPK signaling pathway during RSV infection[J]. *Mol Immunol*, 2017, 87:284-292.
- [18] Saravia J, You D, Shrestha B, et al. Respiratory syncytial virus disease is mediated by age-variable IL-33[J]. *PLoS Pathog*, 2015, 11(10):e1005217.
- [19] Gaurav R, Poole JA. Interleukin (IL)-33 immunobiology in asthma and airway inflammatory diseases [J]. *J Asthma*, 2022, 59(12):2530-2538.
- [20] 王静, 汤昱, 赵二要, 等. 血清 SP-D、IL-17、IL-33 与重症肺炎患儿肺损伤程度的关系及判断预后的价值[J]. *医学研究杂志*, 2022, 51(6):89-92.
- [21] 戴静雯, 周萍萍, 李素, 等. 抗病毒免疫中干扰素与炎症信号通路的交互调控; 防御反应与维持稳态[J]. *微生物学报*, 2022, 62(10):3709-3721.
- [22] Platanius LC. Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling[J]. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5(5):375-386.
- [23] Aoyagi M, Shimojo N, Sekine K, et al. Respiratory syncytial virus infection suppresses IFN-gamma production of gamma-delta T cells[J]. *Clin Exp Immunol*, 2003, 131(2):312-317.
- [24] Aberle JH, Aberle SW, Dworzak MN, et al. Reduced interferon-gamma expression in peripheral blood mononuclear cells of infants with severe respiratory syncytial virus disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 160(4):1263-1268.
- [25] 金丽霞, 金丽军, 栾仲秋, 等. 大黄的化学成分和药理研究进展 [J]. *中医药信息*, 2020, 37(1):121-126.
- [26] 金兰. 大黄的药理作用及临床应用进展 [J]. *中国医药指南*, 2013, 11(11):487-488.
- [27] Liu FJ, Gu TJ, Wei DY. Emodin alleviates sepsis-mediated lung injury via inhibition and reduction of NF-kB and HMGB1 pathways mediated by SIRT1[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2022, 38(3):253-260.
- [28] 郑勇凤, 王佳婧, 傅超美, 等. 黄芩的化学成分与药理作用研究进展 [J]. *中成药*, 2016, 38(1):141-147.
- [29] Qin S, Huang X, Qu S. Baicalin induces a potent innate immune response to inhibit respiratory syncytial virus replication via regulating viral non-structural 1 and matrix RNA[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:907047.
- [30] Chu M, Xu L, Zhang MB, et al. Role of baicalin in anti-influenza virus as a potent inducer of IFN-gamma[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:263630.
- [31] Shang A, Cao SY, Xu XY, et al. Bioactive compounds and biological functions of garlic (*Allium sativum* L.) [J]. *Foods*, 2019, 8(7):246.
- [32] Arnold R, König B, Galatti H, et al. Cytokine (IL-8, IL-6, TNF-alpha) and soluble TNF receptor-I release from human peripheral blood mononuclear cells after respiratory syncytial virus infection[J]. *Immunology*, 1995, 85(3):364-372.
- [33] Kopach P, Lockett V, Pickering EM, et al. IFN-gamma directly controls IL-33 protein level through a STAT1- and LMP2-dependent mechanism[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(17):11829-11843.
- [34] Qi YF, Huang YX, Wang HY, et al. Elucidating the crosstalk mechanism between IFN-gamma and IL-6 via mathematical modelling[J]. *BMC Bioinformatics*, 2013, 14:41.
- [35] Brysha M, Zhang JG, Bertolino P, et al. Suppressor of cytokine signaling-1 attenuates the duration of interferon gamma signal transduction in vitro and in vivo[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(25):22086-22089.