

模型名称：人冠状病毒肺炎寒湿疫毒袭肺证小鼠病证结合模型

英文名称：A integrative mouse pneumonia model: infected by human coronavirus, evaluation following TCM(Traditional Chinese Medicine) theories and syndrome of cold-dampness Pestilence attacking the lung

申请单位：中国中医科学院中药研究所

近年来，包括新型冠状病毒（COVID-19）在内的病毒传染性疾病由于新发突发、传染性大、烈度强，在世界范围内给民众生命健康和经济财产造成了巨大损失，急需有效的防治措施。此次 COVID-19 重大疫情中，国家卫健委、中医药管理局联合发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》中将中医药治疗列为独立的治疗手段。为建立体现中医药特点的动物模型用于防治中药的研究，中国中医科学院中药研究所完成了冠状病毒肺炎寒湿疫毒袭肺证小鼠病证结合模型的研究。2020 年 3 月 4 日向中国实验动物学会动物模型鉴定与评价委员会申请鉴定（受理编号：TCM（IN）--2020-001）。委员会组织来自国内从事传染病动物模型、中医临床和基础研究的专家进行了书面评审、网络答辩，并请申请者按照专家们的意见进行修改，专家们再次核实。现将模型内容和评价结果公示如下：

一、研究内容简介

1、动物模型中医证候依据

参照国家卫健委、中医局联合发布的《新型冠状病毒感染肺炎诊疗方案》、《北京市新型冠状病毒感染的肺炎中医药防治方案》以及《新型冠状病毒肺炎中医药诊疗手册》。

2. 模型的制备

Balb/c 小鼠，雌雄各半。随机分为正常对照组、229E 感染模型组和中医寒湿证组。中医寒湿证组小鼠每天置于 $90\pm3\%$ 相对湿度，无风，温度 $4\pm2^{\circ}\text{C}$ 的人工气候箱中造模，5 天后中医寒湿证组随机分为寒湿证模型组、寒湿疫毒袭肺证模

型组。

3、实验结果

3.1 中医寒湿证表现

3.1.1 行为表征

寒湿疫毒袭肺证模型组，造模第 1-6 天小鼠表现为活动度减少、易激惹、皮毛潮湿缠结、大便颜色变浅黏腻，体现以湿为主的特点；造模第 7-8 天，小鼠表现为扎堆不动、活动度大幅下降、不再出现厮打表现、皮毛不泽干枯、大便颜色变深变干。体重降低,进食量和饮水量减少，与临床中医症候表现类似。

3.1.2 血清中胃泌素(GAS)、胃动素(MTL)含量

寒湿疫毒袭肺证模型组血清中胃泌素(GAS)降低、胃动素(MTL)含量增加，与临床表现类似。

3.2 冠状病毒肺炎疾病表现

3.2.1 肺组织病理变化

肉眼下观察：寒湿疫毒袭肺证模型组小鼠肺组织有明显暗红色，肺组织较小、易碎；镜下观察：寒湿疫毒袭肺证模型组小鼠肺内组织有大面积片状出血性红染，病变似毛玻璃样；肺泡急性衰亡；肺间质内有大量不同程度渗出性炎症，本次模型组小鼠炎细胞及其它细胞较小，细胞破碎较多，各种细胞成倍分裂，有部分细胞失去原有的模样。肺间质有明显大面积瘀血，组织水肿，及间质粘液渗出。肺内细支气管周围有明显炎性渗出，腔内有脱落物，细支气管有变性，呈玻璃样变，表现为内膜消失，红染一片，周围有大量渗出液。小鼠肺组织 CT 检查肺部主要表现为斑点状阴影。与临床表现类似。

3.2.2 肺组织中 HCoV-229E 核酸

寒湿疫毒袭肺证模型组肺组织中 HCoV-229E 核酸检测阳性，且呈高表达。与临床相似。

3.2.3 肺组织炎性细胞因子含量

寒湿疫毒袭肺证模型组肺组织中 IL-6、IL-10、TNF- α 、INF- γ 明显增高，与临床相似。

3.2.4 外周全血免疫细胞百分比

寒湿疫毒袭肺证模型组外周全血 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞及 B 细胞百分比降低，与临床相似。

3.2.5 其它脏器病理组织学检查

小鼠心、肝、脾、肾、胃、十二指肠等脏器组织细胞病变，心肌组织细胞有大面积炎性渗出，间质有瘀血，肌组织有肿大。肝脏中央静脉扩张、瘀血，肝细胞有大面积肿胀增大；脾内淋巴小结与红髓区有大面积增生，并明显瘀血，巨核细胞出现。肾脏部分肾小球内有瘀血，肾曲管有明显肿胀，集合管内有瘀血，未见明显的蛋白管型。胃十二指肠黏膜有大面积脱落，有大量粘液渗出，十二指肠黏膜间质有水肿炎症。

3.3、实验验证及应用

验证药物包括《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》推荐的复方 6 个，武汉疫区指定用药 4 个，各省诊疗方案推荐用药 10 个，其他 3 个。结果显示：通过本模型试验评价，模型组各指标稳定、可控、有良好的重复性；所试各药物对寒湿疫毒袭肺证小鼠有明显疗效，但对疾病不同环节各自有侧重。

二、专家评审意见

申请者结合中医药临床经验，建立了模拟中医临床症候的人类新冠病毒动物模型，并用于多个中药筛选，获得了较好的研究结果，为中药防治包括新冠病毒在内的病毒传染性疾病提供了体现中医药特点的实验动物模型，具有很好实用价值。申请材料编写规范，科学合理，操作性较强。答辩思路清晰。补充修改后的材料满足相关要求。

依据动物模型的创新性、应用价值和公认程度，专家经过书面评审、网络答辩和对修改材料进行复核，5 人 5 票，一致同意通过该模型的鉴定和评价。按照

中国实验动物学会制定的《中国实验动物学会实验动物鉴定与评价管理管理办法（试行）》，授予中医症候动物模型 B 级。