

树鼩应用于病毒感染性疾病动物模型的研究进展

周凤梅¹, 李润峰³, 袁 兵², 杨子峰³, 张荣平⁴, 张云辉^{1,2*}

(1. 昆明理工大学医学院, 昆明 650500; 2. 云南省第一人民医院昆明理工大学附属医院, 昆明 650000;
3. 呼吸疾病国家重点实验室/呼吸疾病国家临床研究中心/广州医科大学附属第一医院, 广州 510120;
4. 昆明医科大学, 昆明 650500)

【摘要】 病毒感染是我国传染病致死的主要病因。建立一种能有效模拟人类感染病毒的动物模型, 对病毒性感染性疾病的致病机制和防治研究具有重要意义。树鼩作为灵长类动物的近亲, 是近年建立和发展起来的新型动物模型, 在病毒感染性疾病模型研究中突出优势和潜能。本文从树鼩的分类学、生理学和免疫学等生物学特征方面阐述了其应用于病毒感染性疾病动物模型研究的优势, 并对树鼩在肝炎病毒、单纯疱疹病毒、流感病毒、肠道病毒等多种人类病毒感染性疾病模型应用中的最新研究进展予以比较和概述。

【关键词】 树鼩; 病毒感染性疾病; 动物模型

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2018) 06-0115-06

doi: 10. 3969/j. issn. 1671 - 7856. 2018. 06. 021

Research advances of application of tree shrew as an animal model of viral infectious diseases

ZHOU Fengmei¹, LI Runfeng³, YUAN Bing², YANG Zifeng³, ZHANG Rongping⁴, ZHANG Yunhui^{1,2*}

(1. Medical Faculty of Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China; 2. The First People's Hospital of Yunnan Province & Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology, Kunming 650000; 3. State Key Laboratory of Respiratory Diseases, National Clinical Research Center for Respiratory Diseases, First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120;
4. Kunming Medical University, Kunming 650500)

【Abstract】 Viral infection is the main death cause of infectious diseases in China. The establishment of an animal model to mimic the progression of viral infectious diseases in humans is of great significance to the study of pathogenesis and prevention of viral infectious diseases. As a new animal model established and developed in recent years, tree shrew has showed obvious advantages and potentials compared with other non-human primates and mice which are commonly used as virus-infected animal models. In this paper, the biological advantages of tree shrew as a novel animal model of viral infectious diseases are summarized, including taxonomy, physiology and immunology. In addition, the latest application of tree shrew in the research of many viral infectious diseases such as hepatitis virus, herpes simplex virus, influenza virus and enterovirus infections are compared and summarized.

【Key words】 tree shrew; viral infectious disease; animal model

【基金项目】 国家自然科学基金资助项目(81760379, 81471937); 广州市属高校科研项目(1201410111); 广州市属高校“羊城学者”科研项目(1201561571)。

【作者简介】 周凤梅, 女, 硕士研究生, 研究方向: 树鼩流感动物模型的研究。E-mail: 982318628@qq.com

【通信作者】 张云辉, 女, 教授, 博士生导师, 主要从事呼吸疾病临床研究。E-mail: yunhuizhang3188@126.com

病毒感染性疾病是我国主要传染病之一,常见的有艾滋病、病毒性肝炎、流感、狂犬病等。病毒感染性疾病的发病率很高,约占我国主要传染病发病率的 50% (发病率为 106.38/10 万,致死率为 0.91/10 万),严重威胁国民健康^[1]。病毒感染性疾病的防治需要了解病毒的生物学特性、病原体感染及致病机理,而动物模型是连接人类疾病基础研究和临床应用的重要桥梁,因此,构建灵便有效且与人类有近亲关系的病毒感染模型,对于病毒感染性疾病的防治具有重要意义。目前,在人类病毒感染性疾病研究中已获得广泛应用的非人灵长类动物模型和啮齿类动物模型分别存在价格昂贵和疾病模拟性不足等缺陷,因此急需寻求一种更为理想的病毒学研究动物模型。随着全基因组解析以后进化地位的确立,树鼩已被用于多种病毒性动物模型研究并且优势突显,展示出其作为病毒感染性疾病新型动物模型的巨大潜能。

树鼩是一种形似松鼠的小型哺乳动物,体重一般不超过 300 g,广泛分布于南亚、东南亚及我国南部^[2]。树鼩与人类在生理学、分类学、基因组学及免疫学等生理生化特性方面的相似性高于常用的大鼠、小鼠等啮齿目实验动物。并且树鼩还具有个体小、成本低、易操作和可感染多种病毒等显著优点。因此,与其它实验动物相比,树鼩是一种较为理想的用于病毒学研究的动物模型。本文从分类学、生理学和免疫学等生物学特征方面阐述了树鼩应用于病毒感染性疾病动物模型的优势,并且重点综述了树鼩在多种人类病毒感染性疾病模型应用中的最新研究进展。

1 树鼩作为病毒感染性疾病动物模型的生物学优势

1.1 分类学

树鼩与灵长类动物的近亲关系在其全基因组得到解析后才最终确立。树鼩与其它 29 种哺乳动物的基因组数据系统发育分析比较表明树鼩是其中亲缘关系最接近灵长类动物的一种^[3]。而对中缅树鼩和其他 14 个哺乳类动物(其中包括 6 个灵长类动物)全基因组中的 2117 个单拷贝基因的系统发育比较也表明树鼩与灵长类物种的亲缘关系更近^[4]。此外,树鼩和啮齿类动物的蛋白质序列与人同源比对发现树鼩和人之间的蛋白质相似度较啮齿类动物高,进一步显示树鼩与灵长类动物的亲缘关系高于啮齿类动物。同时,同源比对还发现树鼩的一些重要神经系统和免疫系统信号通路与灵长

类动物具有高度的相似性。树鼩与灵长类之间亲缘关系的确立,不仅为进一步研究树鼩提供了基础数据,更重要的是也为树鼩将来能够补充或替代高成本、长周期的非人灵长类实验动物,成为新型的实验动物提供了坚实的遗传基础。

1.2 生理学

树鼩体型小,成年树鼩 130~210 g,新生仔体重 8~10 g;在人工繁殖条件下无明显繁殖季节,怀孕周期 41~45 d,窝产 2~6 只,哺乳期 35 d 左右,离乳后约 60 d 性成熟;出生 4~6 个月后就达到成年期^[5]。因而,树鼩体小易繁殖的优越生理学特征表明其作为实验动物模型的较易操作性。

1.3 免疫学

1.3.1 淋巴细胞与细胞因子

目前,已经在树鼩中鉴定出 CD4 和 CD3 ϵ 两种重要的 T 淋巴细胞分化分子。CD4 作为 T 细胞的协同受体,在抗病毒免疫中具有重要作用。对树鼩 CD4 (tCD4)全长序列进行扩增和克隆,发现树鼩 CD4 氨基酸序列与人和猕猴的亲缘关系较近^[6],且其氨基酸序列胞外域和胞内域保守性较好,胞外整体结构与 CD4 胞外域相似。此外,CD4 分子胞内域中的 KKTCQC 基序在 T 细胞受体(TCR)介导的信号转导和激活中起重要作用,而在树鼩 CD4 胞内域中也有 KKTCQC 基序的存在,且该基序在树鼩和人类之间是保守的。CD3 表达于 T 淋巴细胞表面可与 T 细胞受体(TCR)结合,参与 T 细胞活化的信号传导。同样,对树鼩的 CD3 ϵ 编码序列进行了全长扩增和克隆,显示树鼩 CD3 ϵ 蛋白胞内域与跨膜域高度保守,且与人和恒河猴 CD3 ϵ 的亲缘关系较近^[7]。特别是树鼩 TCR/CD3 复合物介导的信号转导所需的 CD3 ϵ 细胞质结构域也与人类的 CD3 ϵ 细胞质结构域相似。

细胞因子(cytokine, CK)是由活化的免疫细胞产生的介导机体炎症及免疫应答反应的一类低分子量可溶性蛋白质,包括白细胞介素(IL)、干扰素(IFN)、肿瘤坏死因子(TNF)、集落刺激因子(CSF)和生长因子(GF)等。其中,干扰素(IFN)是抵抗病毒的第一道防线。基于树鼩的基因组学,Li 等^[8]预测并鉴定出了树鼩中存在的五种 I 型 IFN 亚型(α , β , ω , κ , ϵ 和 δ), II 型 IFN(γ)和两种 III 型 IFN($\lambda 1$, $\lambda 2/3$)。除了半胱氨酸位置和 N-糖基化数量的微小差异外,树鼩 IFN- α 和 IFN- β 的预测结构接近于人类。对树鼩 TNF- α 克隆后发现与人 TNF- α 相似度高达 84.8%^[11]。此外,白介素-7(IL-7)在调节 T 细胞体内平衡和克服慢性病毒感染等方面起重要作用^[9]。树鼩转录本 tsIL7-sv2、tsIL7-sv4 和

tsIL7-sv5 的剪接区域分别与人 IL7 δ 5、IL7 δ 3/4 和 IL7 δ 3/4/5 具有同源性^[10]。树鼩与人在免疫细胞和细胞因子的结构和功能方面的相似性,为树鼩作为病毒感染性疾病模型提供了理论基础。

1.3.2 “眼睛”与“桥梁”

模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRRs) 是天然免疫反应起始阶段识别微生物病原体的“眼睛”,这些受体通过识别病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 来抵御病原微生物对宿主的入侵并激发下游信号通路,从而引发天然免疫反应。在目前已公认的四种 PRRs 中,Toll 样受体 (TLRs) 与病毒感染后引起宿主的天然免疫密切相关。在树鼩中已鉴定出 13 种功能性 TLR (tTLR1-tTLR13),系统进化分析发现树鼩 TLRs 的结构不但保守而且与其它哺乳动物的 TLRs 具有高度相似性。有趣的是,树鼩感染 HCV 后,原代肝细胞中的 tTLR2, tTLR3, tTLR4 和 tTLR8 的 mRNA 转录物发生的变化与人感染 HCV 后肝细胞中的变化相似,这表明树鼩与人可能具有相似的 HCV 感染模式^[12]。

主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 是免疫应答反应中呈递抗原的“桥梁”,有助于 T 细胞受体 (TCR) 的识别并启动免疫应答。研究发现,树鼩和灵长类的 MHC I 类基因结构相似,都有 8 个外显子和 7 个内含子。并且除第 2、5 和 6 外显子分别有 3 bp、9 bp 和 3 bp 的缺失外,树鼩其余的外显子长度与人和恒河猴相同^[4]。树鼩 MHC I 类基因氨基酸序列对比显示其半胱氨酸位点、糖基化位点和 CD8⁺T 细胞结合位点等都非常保守并且与灵长类相同^[13],这表明树鼩 MHC I 类分子可能具备 MHC 分子的经典功能。树鼩与人在 PRRs 和 MHC 分子结构和功能上的相似性,显示出其作为病毒感染性动物模型的巨大优势。

综上,树鼩与人在分类地位和进化程度的亲缘性,以及树鼩在诸多病毒相关免疫因子(如淋巴细胞、细胞因子、PRRs 及 MHC 等)与人类之间存在的相似性,体现了树鼩作为新型病毒感染性实验动物模型的潜在优越性。

2 树鼩在人类病毒感染性疾病中的应用

2.1 肝炎病毒 (Hepatitis viruses)

常见的肝炎病毒包括乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 和丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV),能够引起急性和慢性肝炎,并发展为肝硬化和肝癌等严重的肝脏性疾病,每年大约有 80 ~ 100

万人因此而死亡。因此,建立一种有效的肝炎病毒感染动物模型,对肝炎病毒的致病性研究及药物研发具有重大意义。

2.1.1 乙型肝炎病毒 (HBV)

黑猩猩是唯一对 HBV 易感且具有免疫活性的非人类宿主,其感染病毒亚型与接种亚型一致。然而,黑猩猩感染 HBV 后症状较人类轻,很少出现肝炎症状,慢性率也较人类低^[14],且资源匮乏、成本较高等这些都制约了其在生物医学方面的应用^[15]。转基因小鼠模型是将 HBV 基因转入到小鼠受精卵细胞核内,使其在小鼠体内复制表达。但该模型对 HBV 抗原处于免疫耐受状态,不发生肝脏炎症反应,且小鼠本身的遗传背景与人类之间存在一定的差异性^[16],限制了其在 HBV 的研究范围。早期研究证实树鼩在体内和体外均可感染 HBV^[17]。庞其方等^[18]用 HBV 阳性患者血清感染树鼩后 HBsAg 呈阳性,且在电镜下观察到了病毒颗粒。Walter 等^[17]用 HBV 感染树鼩原代肝细胞后检测到了病毒 DNA,同时在上清液发现有 HBsAg 和 HBeAg 的存在。Wang 等^[19]以 HBV 接种的新生期树鼩可发展为慢性感染,且表现出与人相似的自限性肝炎。以上研究证实树鼩对 HBV 易感,可作为 HBV 感染的新型动物模型。树鼩与其它 HBV 感染研究模型的比较具体见表 1。

2.1.2 丙型肝炎病毒 (HCV)

黑猩猩是目前为止除人以外唯一对 HCV 易感的物种。虽然已经证实 HCV 可以在黑猩猩体内复制,且复制效率和对 HCV 的免疫应答与人体相似,但黑猩猩感染 HCV 后的肝脏病变较弱,且无慢性肝炎症状^[20],阻碍了其在肝硬化和肝细胞癌致病机理等方面的研究。转基因小鼠通过模仿人的肝脏环境,使其对 HCV 易感,但转基因小鼠与人之间的体内环境和病理机制存在本质差异,在 HCV 感染机制方面的研究也有一定的局限。近期研究称 HCV 可在树鼩原代肝细胞和活体上有效复制和感染^[21]。Zhao 等^[22]以 HCV 阳性病人血清感染树鼩原代肝细胞后,在肝细胞及培养上清中检测到负链 RNA,持续培养两周后仍可检测出病毒 RNA。Feng 等^[21]构建树鼩体内感染模型,在其肝组织中检测出了 HCV RNA,免疫组化还发现了 4 种 HCV 特异性蛋白 (core, E2, NS3/4 及 NS5A),同时发现与人相似的轻微肝炎症状。树鼩原代肝细胞及活体均可支持 HCV 有效感染、复制和传播,并发生与人相似的炎症反应,证明树鼩可作为一种潜在的丙型肝炎动物模型。树鼩与其它 HCV 感染常用研究模型的比较具体见表 2。

表 1 HBV 常用动物模型及其优缺点

Tab. 1 Advantages and disadvantages of commonly used animal models of HBV infection

动物模型 Animal models	与人类相似性 Similarities to humans	临床症状 Clinical symptoms	优点 Advantages	缺点 Disadvantages
黑猩猩 Cimpanzee	与人类基因具有高度相似性	出现了与人相似的肝组织病变,但未见严重的肝炎症状,很少发展为肝硬化和肝癌	自然感染 HBV; 与人的临床参数接近	慢性肝炎不发展为肝纤维化和肝硬化; 濒危物种, 伦理限制
转基因小鼠 Transgenic mice	与人类生物学差异性大	出现慢性肝脏损伤,但不能引起肝炎病变	遗传背景清晰, 容易获得	不能自然感染 HBV; 无 HBV 受体; 对 HBV 抗原处于耐受状态
树鼩 Tree shrew	与人的亲缘关系较近	表现出与人相似的急性自限性肝炎; 很少发展为慢性肝炎症状	自然感染 HBV, 肝组织病变与人类发展一致	感染率低, 稳定性差

表 2 HCV 常用动物模型及其优缺点

Tab. 2 Advantages and disadvantages of commonly used animal models of HCV infection

动物模型 Animal models	与人类相似性 Similarities to humans	临床症状 Clinical symptoms	优点 Advantages	缺点 Disadvantages
黑猩猩 Cimpanzee	与人类基因序列具有较好的同源性	肝脏病变轻微, 慢性肝炎不发展为肝纤维化和肝硬化	自然感染 HCV; 病理损伤及免疫学改变与人类相似	缺乏慢性肝病; 繁育难度高, 伦理限制
转基因小鼠 Transgenic mice	与人类生物学差异性大	肝脏脂肪变性和肝细胞癌变	转基因技术成熟; 体型小, 易获得	不能自然感染 HCV; 物种差异性大; 对 HCV 抗原处于耐受状态
树鼩 Tree shrew	与人的亲缘关系较近	轻微肝炎症状和暂时性病毒血症	自然感染 HCV; HCV 受体与人同源性高; 肝脏病变过程与人类一致	病毒复制及表达水平不高

2.2 单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus, HSV)

单纯疱疹病毒是人类容易感染的病原体之一, 一经感染将终身潜伏在体内, 而且容易复发, 严重危害人类健康。目前常用小鼠和家兔等啮齿类动物来研究 HSV 感染的致病性^[23], 但小鼠和家兔感染的潜伏期与人类不同^[24], 且感染 HSV 后的免疫反应与人类也有一定的差异性^[25], 因而研究人员试图建立 HSV 树鼩感染模型。Darai 等^[26]发现幼龄树鼩对 HSV 具有易感性且感染后检测发现肝脏发生严重的病理组织学变化, 出现了类似疱疹肝炎症状, 肝脏和脾脏可检测出高滴度的 HSV 病毒。Li 等^[24]用 HSV-1 17 + 毒株接种后树鼩出现了类似于人感染 HSV 的脑炎症状, 如: 共济失调、站立不稳、倾斜等异常行为, 并在树鼩脑组织中检测到了 HSV-1 DNA, 进一步证实树鼩对 HSV 易感。以上结果说明树鼩可作为研究 HSV 感染机制和致病性的潜在动物模型。

2.3 流感病毒 (Influenza virus)

流感病毒是一种急性的高传染性病毒, 如甲型 H1N1 流感病毒、新近暴发的 H7N9 流感病毒等, 可随季节性暴发流行, 给人类的健康和财产带来了很

大的危害。对于流感病毒的动物模型, 先前已报道关于雪貂和小鼠的研究。不过雪貂虽敏感, 却不易获得; 而小鼠必须连续传代方可适应。树鼩的人/禽流感病毒受体分布比较接近人, 且有较好的行为表象一致性和致病机制同源性。朱宇同等^[27]对树鼩通过鼻腔接种 A、B、C 三种流感病毒, 发现流感病毒 A3 型、新 A1 型或 B 型可成功感染树鼩, 出现规律排毒和抗体增加等现象, 并且大多数感染的树鼩伴随有上呼吸道感染、体温曲线不规律等症状。YANG 等^[28]发现树鼩感染 H1N1 流感病毒后表现出轻度或中度的呼吸道感染症状, 并在其上呼吸道检测到了 H1N1 的复制, 表明树鼩可感染流感病毒, 为树鼩作为流感病毒研究的实验模型提供良好的佐证。

2.4 肠道病毒 (Enterovirus)

肠道病毒 EV71 是造成儿童手足口病 (hand, food and mouth disease, HFMD) 的主要病原体之一, 会对婴幼儿的生命健康造成较大的威胁。已有报道, 大部分肠道病毒可感染食蟹猴、恒河猴或猕猴等非人灵长类动物, 但是感染后的病理症状明显不足。EV71 静脉注射食蟹猴后, 感染动物虽然表现

出与人感染相似的病毒血症、震颤、脑水肿以及共济失调等典型症状^[29],但不会出现发烧症状且即使使用不同毒性的毒株感染食蟹猴也不能观察到明显的神经毒力作用。EV71 感染恒河猴后虽然引起手足口皮疹症状,却不能引起典型的神经系统症状^[30]。王文广等^[31]对 3 个月龄的树鼩进行 EV71 感染实验,发现其体温、白细胞和淋巴细胞水平均有升高趋势;继续感染两周后,部分树鼩出现了急性松弛性瘫痪,并有尿潴留症状,组织病理学检查发现在脑、心、肺、脾、肾等部位伴随有相应的病理变化,表明 EV71 病毒可感染幼龄树鼩。柯萨奇病毒(Coxsackievirus, CV) A 组 16 型(CA16)属于小核糖核酸家族的肠道病毒属,是手足口病的另一种主要病原体。在 CA16 感染猕猴模型的研究中,感染的猕猴手足口部出现了疱疹并伴随发热症状,同时观察到典型的病毒血症和多种组织病毒载量上升等类似 CA16 感染人类的临床症状^[32],但其病理变化较弱,且不能够产生有效的中和抗体反应,因而极大阻碍了该模型的广泛应用。李建平等^[33]用 CA16 感染树鼩后,在其多种器官以及中枢神经系统和粪便中发现高载量病毒,同时肺、肾等组织中也出现细胞损伤和炎性细胞浸润等病理反应,说明树鼩对 CA16 具有敏感性,适合发展为研究 CA16 的潜在动物模型。

2.5 其他病毒

另外,在基孔肯雅(chikungunya, CHIK)、登革病毒(dengue virus, DENV)及 EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)等其它病毒方面也有树鼩相关模型的研究。基孔肯雅病是由 CHIK 病毒引起的一种人兽共患病,主要流行于非洲和东南亚地区。张海林等^[34]用 CHIK 病毒感染树鼩后出现了病毒血症,并产生了高滴度的血凝抑制抗体;此外在脑、肺、肝、脾、肾等内脏中检测到了病毒,并发现有发炎和出血现象,表明树鼩对 CHIK 病毒较为敏感,可作为本病毒的实验动物模型应用于有关研究中。登革病毒属于黄病毒科(Flaviviridae)黄病毒属(Flavivirus)中的一个血清型亚群,主要通过埃及伊蚊和白蚊伊蚊等媒介传播,由该病毒引起的登革热已成为继疟疾之后全球传播最广的第二大虫媒疾病。姜黎明在构建登革病毒树鼩模型的研究中,发现感染树鼩有发烧、死亡、病毒血症和氨基酸转移酶偏高等现象,这些症状表明树鼩可作为 DENV 的新模型的候选动物,为未来建立成熟的登革热动物模型提供科

学依据。EB 病毒是疱疹病毒科嗜淋巴细胞病毒属的成员。在最近报道的 EB 病毒感染树鼩的研究中,发现 EB 病毒的拷贝量及其抗体都有不同程度的增加,同时观察到树鼩肝、脾和肠系膜淋巴结肿大,此外出现了脾小体增生,在肝脏和肠系膜淋巴结中有炎性细胞浸润等炎症反应^[35],表明树鼩作为 EBV 动物模型的潜能。

综上,树鼩作为一种新的模式动物,不仅繁殖快、体型小,易操作、成本低,且能够感染多种与人类疾病相关的病毒并呈现出与人类感染病毒相似的疾病病程,因而是一种用于病毒学研究较为理想的动物模型。

3 展望

综上所述,树鼩全基因组的解析及分类和进化地位的确立,加之树鼩与人类有着相似的生理生化及免疫学等生物学特性,这都为树鼩成为研究人类病毒感染性疾病的新实验动物奠定了坚实的基础。但一种实验动物模型的应用,需要建立在清晰的遗传背景、规模化的繁殖及稳定的遗传成分等基础之上,而这些缺陷也是目前树鼩在致病机制研究与药物及疫苗研发应用中遇到的瓶颈。另外,目前市场上针对树鼩专有的检测试剂盒仍然十分缺乏,在很大程度上制约了树鼩在医学生物学领域的研究。因此,树鼩模型研究中的缺陷问题亟需解决。可喜的是,近年来世界上一些国家已经开展了树鼩实验动物化的研究并取得了一定的进展,我国也正努力建立相应的纯化品系,使树鼩的饲养及繁殖规模化和标准化,并试图研发树鼩专有的特异性检测试剂盒^[36]。因而树鼩将有望发展为一种新颖而完善的病毒感染性疾病动物模型,并广泛应用于医学动物实验中,尤其在探讨人类疾病致病机制和开发新型治疗药物等方面发挥更大作用。

参考文献:

- [1] 中国科学院/云南省动物模型与人类疾病机理重点实验室. 树鼩基础生物学与疾病模型 [M]. 昆明: 云南科技出版社, 2014.
- [2] Elliot O. Bibliography of the tree shrews 1780 - 1969 [J]. Primates, 1971, 12(3-4): 323-414.
- [3] Lindblad-Toh K, Garber M, Zuk O, et al. A high-resolution map of human evolutionary constraint using 29 mammals [J]. Nature, 2011, 478(7370): 476-482.
- [4] Fan Y, Huang ZY, Cao CC, et al. Genome of the Chinese tree shrew [J]. Nat Commun, 2013, 4: 1426.

- [5] Cao J, Yang EB, Su JJ, et al. The tree shrews: adjuncts and alternatives to primates as models for biomedical research [J]. J Med Primatol, 2003, 32(3): 123–130.
- [6] 田巍威,高跃东,郭彦,等. 树鼩 CD4 全长编码序列的克隆及分子特征分析 [J]. 动物学研究, 2012, 33(1): 60–66.
- [7] 李乙江,高跃东,郭彦,等. 树鼩 CD3ε 全长编码序列的克隆及分子特征分析 [J]. 动物学研究, 2010, 31(5): 483–489.
- [8] Li ML, Xu WW, Gao YD, et al. Interferon-lambda3 (IFN-λ3) and its cognate receptor subunits in tree shrews (*Tupaia belangeri*): genomic sequence retrieval, molecular identification and expression analysis [J]. PLoS One, 2013, 8(3): e60048.
- [9] Lundström W, Fewkes NM, Mackall CL. IL-7 in human health and disease [J]. Semin Immunol, 2012, 24(3): 218–224.
- [10] Yu D, Xu L, Liu XH, et al. Diverse interleukin-7 mRNA transcripts in Chinese tree shrew (*Tupaia belangeri chinensis*) [J]. PLoS One, 2014, 9(6): e99859.
- [11] Xu Y, Köck J, Lu Y, et al. Suppression of hepatitis B virus replication in *Tupaia* hepatocytes by tumor necrosis factor alpha of *Tupaia belangeri* [J]. Comp Immunol Microbiol Infect Dis, 2011, 34(4): 361–368.
- [12] Yu D, Wu Y, Xu L, et al. Identification and characterization of toll-like receptors (TLRs) in the Chinese tree shrew (*Tupaia belangeri chinensis*) [J]. Dev Comp Immunol, 2016, 60: 127–138.
- [13] Neefjes J, Jongsma ML, Paul P, et al. Towards a systems understanding of MHC class I and MHC class II antigen presentation [J]. Nat Rev Immunol, 2011, 11(12): 823–836.
- [14] Gagneux P, Muchmore EA. The chimpanzee model: contributions and considerations for studies of hepatitis B virus [J]. Methods Mol Med, 2004, 96: 289–318.
- [15] Harrington M. State of the (research) chimp [J]. Lab Anim (NY), 2012, 41(2): 31.
- [16] 刘凤君,唐红. 乙型肝炎病毒动物模型的研究现状 [J]. 中国实验动物学报, 2006, 14(2): 157–160.
- [17] Walter E, Keist R, Niederöst B, et al. Hepatitis B virus infection of *tupaia* hepatocytes in vitro and in vivo [J]. Hepatology, 1996, 24(1): 1–5.
- [18] 庞其方,万新邦,胥爱源,等. 乙型肝炎病毒(HBV)感染树鼩的实验研究(摘要) [J]. 医学研究通讯, 1981, (9): 11–12.
- [19] 王琦,杨春,苏建家,等. 影响树鼩体内慢性感染乙型肝炎病毒因素的研究 [J]. 中华肝脏病杂志, 2012, 20(9): 654–658.
- [20] Bukh J, Forns X, Emerson SU, et al. Studies of hepatitis C virus in chimpanzees and their importance for vaccine development [J]. Intervirology, 2001, 44(2–3): 132–142.
- [21] Feng Y, Feng YM, Lu C, et al. Tree shrew, a potential animal model for hepatitis C, supports the infection and replication of HCV in vitro and in vivo [J]. J Gen Virol, 2017, 98(8): 2069–2078.
- [22] Zhao X, Tang ZY, Klumpp B, et al. Primary hepatocytes of *Tupaia belangeri* as a potential model for hepatitis C virus infection [J]. J Clin Invest, 2002, 109(2): 221–232.
- [23] Webre JM, Hill JM, Nolan NM, et al. Rabbit and mouse models of HSV-1 latency, reactivation, and recurrent eye diseases [J]. J Biomed Biotechnol, 2012; 612316.
- [24] Li L, Li Z, Wang E, et al. Herpes simplex virus 1 infection of tree shrews differs from that of mice in the severity of acute infection and viral transcription in the peripheral nervous system [J]. J Virol, 2015, 90(2): 790–804.
- [25] Dasgupta G, Benmohamed L. Of mice and not humans: how reliable are animal models for evaluation of herpes CD8⁺-T cell-epitopes-based immunotherapeutic vaccine candidates [J]. Vaccine, 2011, 29(35): 5824–5836.
- [26] Darai G, Schwaier A, Komitowski D, et al. Experimental infection of *Tupaia belangeri* (tree Shrews) with herpes simplex virus types 1 and 2 [J]. J Infect Dis, 1978, 137(3): 221–226.
- [27] 朱宇同,王维祥,曾子安,等. 流感病毒感染成年树鼩的研究 [J]. 上海实验动物科学, 1986, (1): 23–26.
- [28] Yang ZF, Zhao J, Zhu YT, et al. The tree shrew provides a useful alternative model for the study of influenza H1N1 virus [J]. Virol J, 2013, 10: 111.
- [29] Nagata N, Iwasaki T, Ami Y, et al. Differential localization of neurons susceptible to enterovirus 71 and poliovirus type 1 in the central nervous system of cynomolgus monkeys after intravenous inoculation [J]. J Gen Virol, 2004, 85(10): 2981–2989.
- [30] Zhang Y, Cui W, Liu L, et al. Pathogenesis study of enterovirus 71 infection in rhesus monkeys [J]. Lab Invest, 2011, 91(9): 1337–1350.
- [31] Wang WG, Huang XY, Xu J, et al. Experimental studies on infant *Tupaia belangeri chinensis* with EV71 infection [J]. Zool Res, 2012, 33(1): 7–13.
- [32] Wang J, Zhang Y, Zhang X, et al. Pathologic and immunologic characteristics of coxsackievirus A16 infection in rhesus macaques [J]. Virology, 2017, 500: 198–208.
- [33] Li JP, Liao Y, Zhang Y, et al. Experimental infection of tree shrews (*Tupaia belangeri*) with Coxsackie virus A16 [J]. Zool Res, 2014, 35(6): 485–491.
- [34] 张海林,米竹青,施华芳,等. 树鼩实验感染基孔肯雅病毒的研究 [J]. 病毒学报, 1991, (2): 137–141.
- [35] Wang Z, Yi X, Du L, et al. A study of Epstein-Barr virus infection in the Chinese tree shrew (*Tupaia belangeri chinensis*) [J]. Virol J, 2017, 14(1): 193.
- [36] 江勤芳,匡德宣,全品芬,等. 树鼩规模化繁殖及繁殖群的建立 [J]. 实验动物科学, 2011, 28(6): 35–38.