

陈倩, 鲍琳琳, 王卫. 登革热动物模型研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(5): 120-124, 137.
Chen Q, Bao LL, Wang W. Advances in research on animal models of Dengue virus infection [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(5): 120-124, 137.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2019.05.019

登革热动物模型研究进展

陈倩, 鲍琳琳, 王卫*

(北京协和医学院比较医学中心, 中国医学科学院医学实验动物研究所, 新发再发传染病动物模型研究北京市重点实验室, 卫健委人类疾病比较医学重点实验室, 北京 100021)

【摘要】在过去的几十年间, 随着社会发展和气候变暖等原因, 登革热在全球的流行范围不断扩大、发病率急剧上升, 已成为一个全球性公共卫生问题。建立理想的登革热动物模型对研究登革病毒感染及发病机制至关重要。鉴于登革病毒的种属特异性及特殊的致病机制, 登革病毒感染动物模型的建立面临诸多挑战。登革病毒感染免疫缺陷小鼠, 可产生高水平的病毒复制和严重的临床表现, 如血管通透性增加及血小板下降等; 但部分症状与人类不同, 如出现神经症状。登革病毒感染人源化小鼠模型, 可研究人体对登革病毒的部分免疫反应, 但并不全面和准确。登革病毒可感染非人灵长类动物, 但通常不产生明显的临床症状。因此, 仍需进一步研究各种登革病毒感染模型, 建立更理想的动物模型, 支撑登革病毒发病机制研究及抗病毒药物、疫苗的临床前评价。本文汇集了近年来建立登革病毒感染动物模型的研究进展以及动物模型在病毒发病机制、疫苗评估、药物测试等方面的应用情况, 为登革病毒感染模型的研究和应用提供参考信息。

【关键词】登革热; 登革病毒; 动物模型
【中图分类号】R-33 【文献标识码】A 【文章编号】1671-7856(2019) 05-0120-05

Advances in research on animal models of Dengue virus infection

CHEN Qian, BAO Linlin, WANG Wei*

(Comparative Medicine Center, Peking Union Medical College (PUMC); Institute of Laboratory Animal Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS); Beijing Key Laboratory for Animal Models of Emerging and Reemerging Infectious; NHC Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine, Beijing 100021, China)

【Abstract】An increase in the global population and climate warming over the past few decades has increased the global epidemic and incidence of Dengue fever, which is now a global public health problem. It is essential to establish ideal animal models of Dengue fever to study the infection mechanism and pathogenesis of Dengue virus. In view of the species specificity and specific pathogenesis of Dengue virus, research on animal models of Dengue virus infection faces many challenges. Specifically, immunodeficient mice infected with Dengue virus produce high levels of viral replication and severe disease manifestations, such as increased vascular permeability and thrombocytopenia; however, some symptoms such as neurological symptoms differ from those of humans. The humanized mouse model of Dengue virus infection can study the human immune response to Dengue virus, but it is not comprehensive or accurate. Dengue virus also effectively infects non-human primates, although they do not usually develop significant clinical symptoms. Therefore, it is necessary to improve and establish Dengue virus infection models to support research on the pathogenesis of Dengue virus and the

[基金项目] 国家科技重大专项课题 (2017ZX10304402-001-022); 医学与健康科技创新工程 (2016-I2M-1-019, 2017-I2M-B&R-11); 国家自然科学基金 (81873963)。
[作者简介] 陈倩 (1993—), 女, 硕士研究生, 专业: 动物学。E-mail: qianchen1777@163.com
[通信作者] 王卫 (1981—), 副研究员, 硕士生导师, 研究方向: 病原生物学。Email: wangw@cnilas.org

preclinical evaluation of antiviral drugs and vaccines. This paper brings together the research progress of animal models of Dengue virus infection in recent years, and provides reference information for the research and application of the Dengue virus infection model.

【Keywords】 Dengue fever; Dengue virus; animal model

理想的登革病毒感染动物模型是登革热防治研究的基础平台之一。研究表明,登革病毒可感染部分实验动物,如实验小鼠和恒河猴等,但要建立动物模型,均存在一些缺陷。例如,登革病毒可感染免疫缺陷小鼠,出现部分重症登革热的临床症状,如出血热、血管渗漏等,但需进一步验证免疫反应的产生情况^[1-3]。登革病毒可在非人灵长类动物(non-human primates, NHP)体内有效复制,并诱发强烈的免疫反应,但不出现明显的临床表现。因此,了解每种登革病毒感染动物模型的优、缺点,扬长避短,努力开展登革热动物模型研究,才能有效支持登革热发病机理、抗病毒药物和疫苗的临床前评价等研究。本文通过介绍登革病毒感染动物模型的最新进展,阐明其制备方法和研究意义,为今后登革病毒感染疾病的预防与控制研究提供基础信息。

1 登革热动物模型研究进展

1.1 小鼠模型

为建立登革病毒感染模型,进行登革热发病机制研究及防治策略评价,科研人员最初使用登革病毒感染免疫健全小鼠。基于干扰素(IFN)对登革病毒复制的影响,又相继使用了 IFN 受体敲除小鼠、I-IFN 受体敲除小鼠、条件性 I-IFN 受体敲除小鼠、及人源化小鼠等。由于动物的免疫系统不尽相同,其临床表现也不同,具体如下。

1.1.1 免疫健全小鼠模型

研究表明,登革病毒可感染野生型小鼠,即免疫健全小鼠,如 A/J、BALB/c、C57BL/6 等品系,虽然只出现暂时的病毒复制^[2]。有报道指出,DENV-2 病毒感染 A/J 小鼠后第 2 天,动物出现轻微的病毒血症,能通过 RT-PCR 方法检测出来^[4]。DENV-2 病毒感染 C57BL/6 小鼠,外周血液中病毒含量呈峰状,感染后第 1 天病毒含量增加,第 3 天达到高峰,第 5 天呈下降趋势。与其他受到感染的动物相比,DENV-2 病毒感染 BALB/c 小鼠后,其血液中病毒滴度相对较低,很难检测出来^[5]。因此,登革病毒在不同品系小鼠内的复制水平不尽相同。此外,小鼠的日龄也会影响登革病毒的感染和复制,登革病毒

颅内接种野生型乳鼠,可表现出外周病毒血症^[6]。因此,登革病毒感染免疫健全小鼠只能建立感染模型,无法建立致病模型。

1.1.2 AG129 小鼠模型

鉴于干扰素(IFN)在抗病毒中的作用,推测 IFN 可抑制登革病毒感染。为此,研究者利用缺乏 IFN α/β 、IFN γ 受体的 AG129 小鼠构建了登革病毒感染模型。登革病毒感染 AG129 小鼠后,病毒复制水平较高,不仅出现病毒血症、血小板减少和血浆渗漏等典型重症登革热的临床症状,还会产生细胞因子风暴引起的免疫病理反应等,因而成为登革病毒感染模型的常用动物。此外,为进一步完善该模型,科研人员还使用登革病毒在小鼠体内进行代及适应,分别建立了 DENV1-DENV4 感染 AG129 小鼠模型。如 Gregg N. Milligan 等建立的 DENV-2 感染 AG129 小鼠的致死模型。他使用一种在 AG129 小鼠体内可产生神经症状的 DENV-2 病毒株 PL046,在蚊子细胞和 AG129 小鼠之间交替传代,模拟虫媒病毒的生命周期,产生的新病毒株命名为 D2S10。该小鼠模型能很好地模拟登革热的临床表现,且不会产生神经症状。由于 AG129 小鼠微弱的固有免疫反应,登革病毒临床株(如 S221 和 D2Y98P 等)也能产生的很好的感染效果。其中以 C0360/94(DENV-3 病毒株)及 703-4(DENV-4 毒株)分别感染 AG129 小鼠,均会产生神经症状^[7-9]。为明确不同血清型病毒对 AG129 小鼠的影响,Vanessa V. Sarathy 在 AG129 小鼠及其他小鼠模型中对 DENV-4(TVP-376)与 DENV-2(D2S10)的易感性进行了比较。发现 TVP-376 病毒株感染小鼠会导致高病毒载量,然而,与 D2S10 和 C0360/94 不同,TVP-376 病毒株感染小鼠不会引起血小板减少^[10-13]。此后,又有报道描述了 DENV-1 非适应株(West Pacific 74)感染 AG129 小鼠模型,采用相同感染方法,可使小鼠致死。然而,West Pacific 74 病毒株可使小鼠产生延迟致死性感染,且血管渗漏不明显,与其他模型具有差异^[14]。

1.1.3 I 型干扰素受体敲除小鼠

由于 I 型干扰素(I-IFN)对登革病毒复制产生主要影响,因而科研人员开始使用 I 型干扰素受体

敲除小鼠用于登革病毒感染研究。Susana Orozco 等使用 10^5 、 10^6 或 10^7 pfu D2S10 及其衍生毒株 D220, 静脉接种 6~8 周龄的 IFN- α/β 受体敲除的 C57BL/6 小鼠, 并观察至第 14 天, 发现 D220 在 IFN- α/β 受体敲除小鼠中的致死率高于其亲代株。在非抗体依赖性增强的条件下, 与之前使用 D2S10 病毒株感染缺乏 IFN- α/β 和 γ 受体的 AG129 小鼠的模型相比, 使用低剂量感染免疫受损较低的 IFN- α/β 受体敲除小鼠, 并产生登革热类似症状是一种改进^[13]。

1.1.4 条件性敲除 I 型干扰素受体小鼠

缺乏 I 型和 II 型干扰素受体或仅缺乏 I 型 IFN 受体的小鼠对登革病毒株易感, 但感染模型的免疫系统严重受损, 限制了该模型的广泛应用。Roland Züst 等通过条件性敲除部分免疫细胞的 I 型 IFN 受体获得新的模型——条件性敲除 I 型干扰素受体小鼠, 该小鼠具有免疫保护且对登革病毒敏感。如在 CD11c⁺ 树突细胞和 LysM⁺ 巨噬细胞上敲除 IFNAR 后, 小鼠可被登革病毒感染并致死; 而仅在 CD11c⁺ 或 LysM⁺ 细胞上敲除 IFN 受体后, 小鼠易受感染, 但感染一段时间后小鼠体内的病毒血症会被消除, 从感染中完全恢复。与 IFNAR^{-/-} 小鼠相比, 条件性敲除 IFNAR 小鼠对登革病毒感染具有快速且强烈的 CD8⁺ T 细胞反应。此外, 在 CD11c⁺ 或 LysM⁺ 细胞上缺乏 IFNAR 的小鼠也具有足够的免疫活性, 对 DENV-2 亚单位候选疫苗可以产生保护性免疫应答。这些数据表明, 在登革病毒免疫研究和疫苗候选物筛选方面, 条件性 IFNAR 表达缺陷的小鼠是一种改进模型^[15-16]。

1.1.5 人源化小鼠模型

NOD/SCID 等免疫缺陷小鼠缺乏 T 细胞、B 细胞, 且 NK 细胞功能缺陷、抗原呈递细胞发育和功能缺陷, 溶血性补体缺乏, 为人类造血细胞和组织的重建提供了良好的平台^[17]。科研人员将登革病毒的靶细胞或其前体细胞注入免疫缺陷小鼠, 构建人源化小鼠。该动物具有人的部分细胞, 可以使小鼠更好地感染上登革病毒, 并引发人类部分针对登革病毒的特异性免疫应答。Jaiswal 等^[18]表明, 使用脐带血造血干细胞移植的 NOD-scidIL2ry^{null} (NSG) 小鼠支持登革病毒感染。来自 HLA-A2 转基因 NSG 小鼠的人 T 细胞在用登革病毒多肽刺激后可产生 IFN- γ 和 TNF- α 。这些小鼠还产生针对登革病毒包膜蛋白的 IgM 抗体^[18]。使用 DENV-2 临床株感染

人源化 NSG 小鼠(接种了人脐带血 CD34⁺ 细胞)表现出登革热疾病的临床症状(如发热、病毒血症、红斑和血小板减少症等)^[19]。研究还证明, 登革病毒可感染人源化小鼠的骨髓、脾和血液中人的细胞, 使其分泌有效的细胞因子和趋化因子^[20]。

1.2 非人灵长类动物模型

登革病毒感染的自然宿主是人类和伊蚊。虽然非人灵长类动物感染登革病毒后不会产生典型的临床症状, 但也会出现病毒血症及免疫反应, 因此, NHP 动物模型可用于研究感染病毒后的免疫反应, 或评估候选疫苗^[21]。目前, 登革研究常用的 NHP 动物有恒河猴、食蟹猴和新世界猴等^[3, 22]。

1.2.1 恒河猴模型(Rhesus macaques)

登革病毒感染恒河猴模型主要用于登革热疫苗的研发与评价。有研究表明, 表达 DENV-2 的非结构蛋白 NS5 的登革病毒疫苗, 在所有接种的恒河猴体内均诱导产生针对 DENV-2 的中和抗体, 但所产生病毒血症的情况与预期结果不同, 原因尚不清楚。这是在恒河猴模型中首次尝试使用重组疱疹病毒载体疫苗来预防登革热, 并通过此模型来评价疫苗的免疫反应, 在未来的实验中还可进一步探索新免疫原的效力和广度^[23]。Stefan Fernandez 等使用登革病毒感染恒河猴模型, 评估了新的 TDENV PIV 疫苗候选物的免疫原性及其免疫保护作用。结果显示, 具有明矾或佐剂系统的疫苗制剂具有良好的耐受性, 在第二次免疫 1 个月后仍具有对四种血清型登革病毒强烈且持久的中和抗体应答^[24]。

1.2.2 狨猴模型

Ananindeua 等使用 DENV-3 感染黑羽狨((Callithrix penicillata), 测定其病毒载量、IgM 和 IL-6、TNF- α 、IL-2、IFN- γ 、IL-4 等各种细胞因子及血细胞参数, 从而进行其外周血标志物的动力学研究。对标志物的网络分析发现, 在登革病毒感染早期, 黑羽狨体内有两条主要路线具有保护作用, 分别是: α 干扰素/淋巴细胞/血小板, 以及病理性的 IL-2/IL-6/病毒血症/单核细胞/凝血酶原 (PT bond)^[25]。Meng Ling Moi 等在普通狨模型(Callithrix jacchus) 中评估了二次异型登革病毒感染, 先后使用两种血清型登革病毒感染狨猴, 分析其继发感染后的病毒血症模式和抗体反应。结果表明: 继发性感染后, 狨猴的病毒血症和抗体反应与人类一致, 并表明狨猴模型可用于研究登革病毒的原发性和继发性感染^[26]。

1.2.3 东非狒狒模型(Olive baboon, *Papio anubis*)

Iris Valde's 等评估了非人灵长类动物东非狒狒(*Papio anubis*)作为登革热感染模型的可能性。使用 10^3 PFU 和 10^4 PFU 的 2 型登革病毒(DENV-2)分别感染东非狒狒和非洲绿猴,在两种动物体内都检测到较高水平的病毒血症,以及由中和抗体组成的体液免疫反应。虽然感染该病毒的狒狒体内阳性病毒的检出通常比非洲绿猴晚一天,但狒狒为 DENV-2 的实验性感染提供了另一种非人灵长类动物模型^[3]。

2 动物模型的应用

2.1 发病机制中的应用

流行病学研究表明,不同血清型 DENV 导致的继发感染,会增加疾病(DF/DHF)的严重性^[27]。为了解释这种流行病学观察,主要有两个假说:ADE 和“T 细胞抗原原罪(Original Antigenic Sin, OAS;亦称原始抗原过失)”。基于 T 细胞的“抗原原罪”假说表明,继发性登革病毒感染的增强主要由于非保护性交叉反应性 T 细胞的存在。有研究通过使用在 IFN- α / β R^{-/-}小鼠体内表达人 CD8⁺ T 细胞表位而建立的 HLA * B0702 转基因小鼠,比较了血清型特异性和交叉反应性 T 细胞在 DENV 感染后,对机体的保护与在发病机制中的作用。其结果提示,保护性 CD8⁺ T 细胞对 DENV 感染具有保护作用。但交叉反应性 T 细胞在 DHF/DSS 发展的晚期可能具有促进发病的作用。这也说明,交叉反应性 T 细胞在大多数继发感染病例中是保护性的,但是一些未知因素导致其在 DHF/DSS 患者中将 T 细胞的功能从保护性转变为致病性^[28-29]。

通过对登革病毒感染动物模型的研究,使用 DENV1-4 感染 IFN α / β 、IFN γ 受体缺乏的 AG129 小鼠产生的致死性模型可以用来了解登革热的发病机制,但该模型的一个缺点是,在使用小鼠适应性毒株时,会产生神经症状,且即使在这些干扰素受体敲除小鼠中,大多数登革病毒分离株也不会诱导 DHF 样症状,只有一部分登革病毒分离株在此背景下提供致死性感染,说明病毒序列在动物模型建立中具有不同的组织嗜性。人源化小鼠模型的应用可使登革病毒体内感染细胞,并引发人特异性免疫应答反应^[30]。使用这些动物模型可以促进对登革热发病机制的理解与研究^[31]。免疫健全小鼠模型表现出对登革病毒感染具有抗性,因为它们的先天免疫系统能够有效地清

除全部病毒,但通过使用小鼠适应性毒株或不同的人工感染途径,例如颅内或腹腔注射,可增强毒株的致病力,使该模型能用于发病机制的研究及治疗药物和疫苗的测试^[6, 32-33]。

2.2 疫苗研究中的应用

虽然非人灵长类动物模型(NHP)不会产生登革热的典型症状,但仍可用于研究病毒感染后的免疫反应以及评估候选疫苗。其中,东非狒狒在遗传和生理上与人类非常相似,在病毒血症期间能够提供足够的血液来测试评估登革热疫苗的参数,因而已广泛用于评价新型疫苗的有效性^[3]。目前有研究使用恒河猴模型来评价减毒活疫苗候选物的抗体反应及保护作用,以及候选 TDENV PIV 疫苗制剂的免疫原性和保护效力,因此可用该模型进行疫苗的临床前研究^[24]。

2.3 抗病毒药物测试中的应用

Natalia Frias-Staheli 等证明,人源化小鼠易受登革病毒临床分离株感染,产生病毒特异性的适应性免疫应答,并对抗病毒药物治疗有反应。虽然需要对该模型进一步改进,但已证明,人源化 BLT 小鼠是研究登革病毒感染和发病机制及抗病毒药物和候选疫苗临床前测试的合适模型^[34]。有研究表明,可使用骨髓细胞亚群 Ifnar 表达缺失的模型小鼠(LysM Cre⁺ Ifnar1/f1)筛选新的治疗性药物;该模型出现包括血管渗漏,血液浓缩,血小板减少和肝损伤等病理表现,可以很好地再现部分人类感染登革病毒后的疾病症状,从而为药物的研发提供理论基础^[35]。

3 讨论

随着登革病毒感染率和发病率不断上升,登革热的防治已迫在眉睫。虽然研究者们一直致力于探究登革热的感染机制,研发抗病毒药物与预防性疫苗,但一直没有很好的动物模型能够完全再现人类感染登革病毒后的临床症状及病理变化。现有登革病毒感染小鼠模型及非人灵长类动物模型表现出部分典型的病毒血症、抗体反应及临床与病理表现,可用于登革热致病机理、疫苗及抗病毒药物的测试与研究,但这些动物模型仍具有对病毒不敏感、病毒复制水平低、病理表现异化或临床表型不明确等缺点,还需要继续深入研究,推动动物模型不断成熟和完善,从而支撑登革热致病机制和多价疫苗的研究。

参考文献:

- [1] Sarathy VV, Infante E, Li L, et al. Characterization of lethal Dengue virus type 4 (DENV-4) TVP-376 infection in mice lacking both IFN-alpha/beta and IFN-gamma receptors (AG129) and comparison with the DENV-2 AG129 mouse model [J]. J Gen Virol, 2015, 96(10): 3035-3048.
- [2] Zompi S, Harris E. Animal models of Dengue virus infection [J]. Viruses, 2012, 4(1): 62-82.
- [3] Valdes I, Gil L, Castro J, et al. Olive baboons: a non-human primate model for testing Dengue virus type 2 replication [J]. Int J Infect Dis, 2013, 17(12): e1176-1181.
- [4] Huang KJ, Li SY, Chen SC, et al. Manifestation of thrombocytopenia in Dengue-2-virus-infected mice [J]. J Gen Virol, 2000, 81(Pt 9): 2177-2182.
- [5] Paes MV, Pinhao AT, Barreto DF, et al. Liver injury and viremia in mice infected with Dengue-2 virus [J]. Virology, 2005, 338(2): 236-246.
- [6] Runtuwene LR, Konishi E, Yamanaka A, et al. Dengue transmission model by means of viremic adult immuno-competent mouse [J]. Parasit Vectors, 2014, 7: 143.
- [7] Shresta S, Sharar KL, Prigozhin DM, et al. Murine model for Dengue virus-induced lethal disease with increased vascular permeability [J]. J Virol, 2006, 80(20): 10208-10217.
- [8] Zellweger RM, Prestwood TR, Shresta S. Enhanced infection of liver sinusoidal endothelial cells in a mouse model of antibody-induced severe Dengue disease [J]. Cell Host Microbe, 2010, 7(2): 128-139.
- [9] Tan GK, Ng JK, Trasti SL, et al. A non mouse-adapted Dengue virus strain as a new model of severe Dengue infection in AG129 mice [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2010, 4(4): e672.
- [10] Sarathy VV, White M, Li L, et al. A lethal murine infection model for Dengue virus 3 in AG129 mice deficient in type I and II interferon receptors leads to systemic disease [J]. J Virol, 2015, 89(2): 1254-1266.
- [11] Milligan GN, Sarathy VV, Infante E, et al. A Dengue virus type 4 model of disseminated lethal infection in AG129 mice [J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0125476.
- [12] Sukupolvi-Petty S, Brien JD, Austin SK, et al. Functional analysis of antibodies against Dengue virus type 4 reveals strain-dependent epitope exposure that impacts neutralization and protection [J]. J Virol, 2013, 87(16): 8826-8842.
- [13] Orozco S, Schmid MA, Parameswaran P, et al. Characterization of a model of lethal Dengue virus 2 infection in C57BL/6 mice deficient in the alpha/beta interferon receptor [J]. J Gen Virol, 2012, 93(Pt 10): 2152-2157.
- [14] Milligan GN, Sarathy VV, White MM, et al. A lethal model of disseminated Dengue virus type 1 infection in AG129 mice [J]. J Gen Virol, 2017, 98(10): 2507-2519.
- [15] Zust R, Toh YX, Valdes I, et al. Type I interferon signals in macrophages and dendritic cells control Dengue virus infection; implications for a new mouse model to test Dengue vaccines [J]. J Virol, 2014, 88(13): 7276-7285.
- [16] Tang WW, Grewal R, Shresta S. Influence of antibodies and T cells on Dengue disease outcome: insights from interferon receptor-deficient mouse models [J]. Curr Opin Virol, 2015, 13: 61-66.
- [17] Bente DA, Melkus MW, Garcia JV, et al. Dengue fever in humanized NOD/SCID mice [J]. J Virol, 2005, 79(21): 13797-13799.
- [18] Jaiswal S, Pearson T, Friberg H, et al. Dengue virus infection and virus-specific HLA-A2 restricted immune responses in humanized NOD-scidIL2ry^{null} mice [J]. PLoS One, 2009, 4(10): e7251.
- [19] Mota J, Rico-Hesse R. Humanized mice show clinical signs of Dengue fever according to infecting virus genotype [J]. J Virol, 2009, 83(17): 8638-8645.
- [20] Mota J, Rico-Hesse R. Dengue virus tropism in humanized mice recapitulates human Dengue fever [J]. PLoS One, 2011, 6(6): e20762.
- [21] Guirakhoo F, Pugachev K, Zhang Z, et al. Safety and efficacy of chimeric yellow fever-Dengue virus tetravalent vaccine formulations in nonhuman primates [J]. J Virol, 2004, 78(9): 4761-4775.
- [22] Robert Putnak J, Collier BA, Voss G, et al. An evaluation of Dengue type-2 inactivated, recombinant subunit, and live-attenuated vaccine candidates in the rhesus macaque model [J]. Vaccine, 2005, 23(35): 4442-4452.
- [23] Bischof GF, Magnani DM, Ricciardi M, et al. Use of a recombinant γ -2 herpesvirus vaccine vector against Dengue virus in rhesus monkeys [J]. J Virol, 2017, 91(16): 1-10.
- [24] Fernandez S, Thomas SJ, De La Barrera R, et al. An adjuvanted, tetravalent Dengue virus purified inactivated vaccine candidate induces long-lasting and protective antibody responses against Dengue challenge in rhesus macaques [J]. Am J Trop Med Hyg, 2015, 92(4): 698-708.
- [25] Ferreira MS, de Castro PH, Silva GA, et al. Callithrix penicillata: a feasible experimental model for Dengue virus infection [J]. Immunol Lett, 2014, 158(1-2): 126-133.
- [26] Moi ML, Takasaki T, Omatsu T, et al. Demonstration of marmosets (*Callithrix jacchus*) as a non-human primate model for secondary Dengue virus infection: high levels of viraemia and serotype cross-reactive antibody responses consistent with secondary infection of humans [J]. J Gen Virol, 2014, 95(Pt 3): 591-600.
- [27] Guzman MG, Harris E. Dengue [J]. Lancet, 2015, 385(9966): 453-465.
- [28] Elong Ngono A, Chen HW, Tang WW, et al. Protective role of cross-reactive CD8 T cells against Dengue virus infection [J]. EBioMedicine, 2016, 13: 284-293.
- [29] Zellweger RM, Tang WW, Eddy WE, et al. CD8⁺ T cells can mediate short-term protection against heterotypic Dengue virus reinfection in mice [J]. J Virol, 2015, 89(12): 6494-6505.