

刘江宁. 猴痘病毒感染动物模型研究及应用进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(6): 137-147.
Liu JN. Research progress on the development and application of animal models for Monkeypox [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(6): 137-147.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.06.021

猴痘病毒感染动物模型研究及应用进展

刘江宁*

(中国医学科学院医学实验动物研究所,北京协和医学院比较医学中心,北京 100021)

【摘要】 2022 年 5 月世界多个国家发生超过百例人猴痘病例,引发世界卫生组织的疫情爆发预警。猴痘病毒与天花病毒同属,临床典型特征为皮疹,死亡率 1%~10%。突发疫情引起了世人的担忧,现有疫苗的有效性、应急药物的筛选,以及猴痘病毒学、免疫学与病理学机制的阐述,均对动物模型提出重大需求。本文就常用的食蟹猴模型、土拨鼠模型、松鼠模型、冈比亚袋鼠模型、睡鼠模型、狨猴模型、小鼠模型和兔模型等,针对模型研制中的动物选择、感染途径与剂量、模型病毒学和病理学特征等进行了详细的评述,并介绍了动物模型在致病与传播研究、药物与疫苗评价中的应用,希望可为研究人员研制及应用动物模型提供参考。

【关键词】 人猴痘;动物模型;病毒复制;病理表现;应用

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 06-0137-11

Research progress on the development and application of animal models for Monkeypox

LIU Jiangning*

(Institute of Laboratory Animal Science, Chinese Academy of Medical Sciences and Comparative Medicine Center, Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

【Abstract】 In May 2022, more than 100 cases of Monkeypox were identified in several countries, triggering an outbreak warning by the World Health Organization. Monkeypox virus and Smallpox virus belong to the same genus, and the typical clinical manifestation is a rash and a mortality rate of 1%~10%. The sudden outbreak of Monkeypox has aroused concern worldwide, and the demand for an animal model for evaluating the efficiency of vaccines and drugs, as well as understanding its mechanisms of virology, immunology, and pathology, is urgent. In this paper, the common models using cynomolgus monkey, prairie dogs, squirrel, Gambian pouched rats, dormouse, marmoset, mouse, and rabbit were reviewed by focusing on the selection of animal species, infection route and dose, and characteristics of virology and pathology. The application of these animal models in studies on pathogenesis, transmission, and the evaluation of vaccines and drugs are introduced to provide references for the development and application of animal models for Monkeypox.

【Keywords】 Monkeypox; animal model; virus replication; histopathology; application

2022 年 5 月,世界上多个国家发生人感染猴痘病毒(Monkeypox)病例,确诊和疑似病例在 1 个月内超过百例,患者主要来自欧洲和美洲^[1-2]。同年 5 月 21 日,世界卫生组织(WHO)发布猴痘病毒疫情

【基金项目】中国医学科学院医学与健康创新工程(2021-1-I2M-035)。
【作者简介】刘江宁(1981—),男,博士,研究员,研究方向:传染病动物模型。E-mail: liujn@cnilas.org

爆发预警。猴痘病毒最早发现于 1958 年,猴痘病毒感染人病例最早于 1970 年发现于刚果^[3],通常在西非和中非国家出现猴痘散发病例,病例通过直接接触感染动物的血液、体液、皮肤或粘膜损伤而被病毒感染。因密切接触感染者的呼吸道分泌物、皮肤损伤或病人污染物可导致人际间的二次传播^[4]。猴痘主要症状为发热、头痛、肌肉疼痛,典型特征为不同程度的皮疹。猴痘通常是一种自限性疾病,持续 14~21 d 多可自愈。猴痘病毒主要包括西非和刚果盆地两个分支,其中西非分支的致死率约 1%,刚果盆地分支的致死率约 10%,儿童、青年和免疫缺陷者感染后致死率较高^[4]。

猴痘病毒属于痘病毒科(Poxviridae),痘病毒为病毒颗粒最大的一类 DNA 双链线性病毒,病毒颗粒呈砖形或椭圆形,大小为 200~400 nm,病毒在感染细胞的细胞质中复制。痘病毒科包括两个病毒亚科:脊椎动物痘病毒亚科(Chordopoxvirinae)和昆虫痘病毒亚科(Entomopoxvirinae)。脊椎动物痘病毒亚科包含 9 个属:正痘病毒属(Orthopoxvirus)、副痘病毒属(Parapoxvirus)、猪痘病毒属(Suipoxvirus)、山羊痘病毒属(Capripoxvirus)、鹿痘病毒属(Cervidopoxvirus)、兔痘病毒属(Leporipoxvirus)、鸡痘病毒属(Avipoxvirus)、雅塔痘病毒属(Yatapoxvirus)和软疣病毒属(Molluscipoxvirus),猴痘病毒、牛痘病毒(Cowpoxvirus)与著名的天花病毒(Smallpox)同属于正痘病毒属。其中,可导致人类疾病的主要是正痘病毒和副痘病毒,包括天花病毒、猴痘病毒、牛痘病毒、骆驼痘病毒(Camelpox virus)和痘苗病毒(Vaccinia virus)^[5]。由于亲缘关系相近,接种天花疫苗可有效抵抗猴痘病毒感染^[6],但自 1980 年停止接种天花疫苗后,猴痘病毒感染病例呈上升趋势^[7-8]。

动物模型是研究传染病的病原学、免疫学和病理学机制的工具,也是评价疫苗、抗体和药物有效性的工具,基于动物模型开展传染病基础研究和防治策略转化是控制疫情扩散和临床救治的基础。传染病动物模型构建的主要难点是非人兽共患病的人类病原的宿主范围窄,导致人类病原对大部分动物的嗜性较差,表现为动物对病原感染不敏感,病原难以在动物体内复制并引发病理损伤。对于猴痘动物模型研制来说,幸运的是,据报道多种动物对猴痘病毒敏感,包括松鼠、树松鼠、跳鼠、冈比亚袋鼠、负鼠、刺猬、土拨鼠、睡鼠、豪猪、家猪、食蚁

兽、象鼩,以及各种非人灵长类动物如恒河猴与食蟹猴等^[8-9],为猴痘动物模型的研制带来了便利,而豚鼠和金黄地鼠等则对猴痘病毒敏感性较差。本文将综述猴痘病毒感染不同物种动物模型的研究进展,并比较不同动物模型的病原学和病理学特征,以及动物模型的应用情况。

1 人猴痘临床表现及诊断

人感染猴痘病毒后的疾病潜伏期为 7~14 d,前 4 d 可出现头痛和疲劳症状,随后出现发热症状,面部出现丘疹、水泡和脓疱,皮疹从面部向全身扩散,包括四肢、手部和脚部,以及生殖器,进而形成结痂病变,并出现淋巴结病。猴痘的并发症包括呕吐和腹泻、结膜炎和角膜瘢痕、败血症、脑炎和支气管肺炎。疾病一般持续 4 周,随后皮疹脱落自愈,常见的后遗症包括持续性细菌感染导致的永久性瘢痕^[10]。孕妇感染后易流产和出现更严重的疾病^[11]。皮肤病变的组织病理学特征为表皮增生、角化细胞球囊变性并伴有包浆内包涵体、表皮内小泡和脓疱,皮肤水肿并伴随淋巴细胞与巨噬细胞浸润,角质细胞内可见痘病毒颗粒^[12]。人感染猴痘病毒与天花病毒最主要的区别之一是前者会导致淋巴结病,但缺乏淋巴结病及其它脏器病理的临床报道。

猴痘病毒的实验室诊断主要采用实时荧光定量 PCR 法检测病毒 DNA^[13-14],采用猴肾细胞(Vero 或者 Vero E6)进行分离培养,并辅助以电镜观察^[15]。免疫学检测方法包括 ELISA 检测病毒特异的 IgG 和 IgM,以及免疫组化方法检测病毒抗原^[16]。临床检测可见白细胞增多、轻度至中度的低蛋白血症和血小板减少^[17]。

2 猴痘动物模型

非人灵长类动物对猴痘病毒天然敏感,此外,地松鼠、冈比亚袋鼠、睡鼠和绳松鼠等啮齿类动物在猴痘病毒从非洲向美洲的传播中起到了中间宿主作用,这些动物将病毒传播至圈养的美国土拨鼠,从而导致人感染猴痘病毒疫情的发生^[18]。因此,非人灵长类动物和啮齿类动物常被用于猴痘感染动物模型的研究。

2.1 非人灵长类动物模型

2.1.1 食蟹猴模型

最具有猴痘特征的是静脉感染食蟹猴(*Macaca fascicularis*)为代表的非人灵长类动物模型^[19]。但

是, 静脉感染方式绕过了潜伏期和原发性病毒血症阶段, 人工导致了继发性病毒血症, 直接导致主要器官和皮肤感染病毒。而在临床上, 猴痘病毒被普遍认为是通过密切接触或吸入液滴。由于静脉感染途径不同于临床感染途径, 且没有潜伏期, 不适用于评价抗气溶胶暴露感染的疫苗和药物^[20]。Goff 等^[20]与 Zaucha 等^[21]先后采用气溶胶感染途径, 建立了猴痘病毒感染食蟹猴模型。动物感染后出现皮肤和黏膜损伤、轻度厌食、发热、咳嗽和流鼻涕症状, 随后出现呼吸困难, 9~17 d 死亡。感染动物的肺、脾内病毒滴度最高, 同时可从肝、肾和肾上腺内分离到病毒。动物尸检均见肺重、充血和实变, 出现深红色的小叶斑驳水肿、肺失张和坏死, 偶尔可见纤维蛋白性胸膜炎和内脏胸膜多灶性白色斑块样增厚, 组织病理学表现为支气管肺炎、肺水肿、坏死性血管炎, 可观察到坏死性淋巴结炎和淋巴滤泡坏死, 巨噬细胞和中性粒细胞浸润的脾炎, 上皮细胞肿胀、坏死、溃疡和增生, 可见胞质包涵体。此外, 可观察到胃肠道、气管、喉部、纵膈、扁桃体、胸腺、生殖系统和肝的病变(见表 1)。食蟹猴模型的特点是模拟临床症状, 但静脉感染对病毒剂量要求高, 且与自然感染途径不吻合, 气溶胶感染模型较好的解决了该问题, 适合于阻断型疫苗和药物的评价。

2.1.2 狨猴模型

食蟹猴模型对猴痘病毒的感染剂量要求高, 研究报道中使用的感染剂量一般超过每只 10^4 PFU, 甚至达到每只 10^6 PFU^[20], 如此高的感染剂量不同于自然感染方式。Mucker 等^[22]发现狨猴(*Callithrix jacchus*)对猴痘病毒十分敏感, 分别采用不同剂量的猴痘病毒静脉注射感染狨猴后, 发现接种超过 48 PFU 即可导致部分动物死亡, 而超过 510 PFU 可导致动物全部死亡。动物感染后出现嗜睡、活动度下降和皮肤红斑等症状, 部分动物全身出血, 并出现淋巴结病。动物感染后 3 d 出现明显的病毒血症, 上皮细胞、肝、粘膜和淋巴结可检测到病毒。尸检可见外周淋巴结增大并呈深红色、皮下水肿、肝和肺病变, 以及膀胱、睾丸、肾、胃、结肠和结膜等出血, 多个组织可见广泛的巨噬细胞浸润(见表 1)。狨猴模型与睡鼠模型类似, 均出现了严重的出血症状, 与出血型天花类似。狨猴模型的特点是对猴痘病毒十分敏感, 低剂量致死, 且可出现出血症状, 适合于研究感染机制和重症机制。

2.2 啮齿类动物模型

2.2.1 土拨鼠模型

土拨鼠(*Cynomys ludovicianus*)被认为是 2003 年美国感染猴痘病毒疫情的中间宿主^[18], 由于其对猴痘病毒的易感性, 被不同的研究团队用于构建动物模型。Xiao 等^[23]分别通过滴鼻和腹腔注射两种途径, 对土拨鼠感染西非分支的猴痘病毒, 感染 4 d 后动物出现嗜睡和厌食症状, 唇部和舌部出现水泡, 伴随鼻塞和脓性鼻涕, 并在 8~14 d 内死亡, 其中滴鼻感染动物存活时间较长。感染 5~6 d 后咽部和血液可检测到病毒, 肝和脾内病毒滴度最高, 肾和肺内较低, 滴鼻感染动物的病毒滴度相对较低。尸检可见肺水肿、出血和坏死, 滴鼻感染动物肺部病变相对严重, 腹腔注射感染动物脾呈中度至重度坏死和肝小叶坏死, 脂肪组织呈多灶性坏死(见表 1)。

Hutson 等^[24]通过滴鼻和皮内注射两种途径, 分别对土拨鼠感染西非分支和刚果盆地分支的猴痘病毒, 6~12 d 后, 动物头部、四肢和躯干出现典型的黄斑、水泡和脓疱, 部分动物死亡。血液、口、鼻和眼部分泌物、粪便中可检测到病毒, 除血液外, 上述样品均可分离到病毒。尸检时病变部位、心、肺、肝、脾、肾、皮肤、淋巴结和脑内可检测到病毒, 但未进行组织病理学观察。在该模型中, 动物在囊泡和脓疱病变、口腔病变、呼吸道症状、嗜睡和厌食等方面与人感染猴痘病毒症状相似。此外, 猴痘病毒与天花病毒的典型区别之一是前者感染会导致淋巴结病, 土拨鼠模型虽然未出现淋巴结病, 但可在淋巴结中检测到猴痘病毒(见表 1)。

土拨鼠模型的特点是可出现典型的猴痘症状, 且高剂量排毒, 适用于发病机制和病毒传播研究。

2.2.2 松鼠模型

松鼠是猴痘病毒的敏感物种之一^[9]。Marennikova 等^[25]和 Hutson 等^[26]分别采用滴鼻、经口和皮肤划痕等方式对成年普通松鼠(*Sciurus vulgaris*)感染猴痘病毒。滴鼻和经口感染的动物疾病进程快于皮肤划痕感染动物, 症状包括发热、活动度下降、厌食、鼻炎、咳嗽和呼吸困难, 7~8 d 后死亡率达 100%, 但动物未出现皮肤病变。

Tesh 等^[27]应用地松鼠(*Spermophilus tridecemlineatus*)进行了猴痘病毒感染模型的探索研究。腹腔注射或滴鼻感染后, 动物均在 4~5 d 出现嗜睡和厌食症状, 并在 5~7 d 内死亡, 未见皮肤损

伤、呼吸窘迫或其它症状。感染 3 d 后可在血液中检测到病毒,其中肝和脾内病毒滴度最高,肾和肺内其次,心和脑内最低。组织病理学改变主要为肝细胞变性或坏死,细胞质中可见包涵体,脾出现中度至明显的坏死,肺实变和间质性肺炎,淋巴结局灶性坏死等(见表 1)。与土拨鼠模型相比,地松鼠感染后的存活时间更短,病变程度更重,提示其适用于研究人感染猴痘病毒重症的发病机制。

研究人员曾在刚果民主共和国发现 1 只濒死的绳松鼠(*Funisciurus* sp.),在其体内分离到猴痘病毒^[28]。随后,在绳松鼠、太阳松鼠和非人灵长类动物血清内检测到病毒抗体,其中绳松鼠的血清阳性率最高^[29],流行病学研究推测绳松鼠与几起人猴痘病毒疫情相关^[30]。因此,Palendysz 等^[31]分别采用皮内注射和滴鼻途径对绳松鼠感染猴痘病毒,动物出现皮肤和口腔痘样病变和脓疱、鼻涕等症状,部分动物死亡。大部分动物可检测到病毒血症,皮内注射可导致皮肤和口腔部位较高的病毒含量,而滴鼻感染后病毒主要分布于唇部和舌部,肺、脾和唾液腺可检测到病毒,动物口腔排毒。组织病理学改变为上皮增生和坏死,皮内中性粒细胞和巨噬细胞浸润,肺水肿和间质性肺炎,肾、心脏和胃可见炎症(表 1)。绳松鼠模型表现出与感染途径无关的较强排毒能力,因此,绳松鼠有可能作为病毒的放大宿主,增加了猴痘病毒向人类更可能接触的其他物种动物传播的可能性,适用于病毒学和传播研究。

2.2.3 冈比亚袋鼠

2003 年,由于进口了几种啮齿类动物,猴痘病毒传播至美国,最初感染了圈养的北美土拨鼠,随后传播至人类,当时在环尾鼠(*Hybomys* sp.)、树松鼠(*Heliosciurus* sp.)、冈比亚袋鼠(*Cricetomys gambianus*)、睡鼠(*Graphiurus kelleni*)、帚尾豪猪(*Atherurus* sp.)和绳松鼠(*Funisciurus* sp.)等 6 种非洲啮齿类动物体内分离到了活病毒^[18],其中,冈比亚袋鼠存在持续性病毒感染^[32]。Palendysz 等^[33]使用冈比亚袋鼠进行了猴痘病毒滴鼻感染实验,动物无明显症状,而皮内注射感染后动物出现嗜睡、厌食和体重减轻等症状,并出现皮肤损伤和口腔水泡。两种感染途径均可在眼、鼻、口和颈部浅表淋巴结检测到病毒,动物的口、鼻、肛和结膜部位排毒。皮内注射感染可在唾液腺、肺、小肠、睾丸、卵巢、脑、皮肤、舌和腹股沟淋巴结中分离到滴度较高的病毒,颌下淋巴结和肾内含活病毒。滴鼻感染后

肺、脾、食管和肾内病毒核酸阳性,但未分离到活病毒(见表 1)。冈比亚袋鼠较强的排毒能力,提示其可能为潜在的猴痘病毒传播宿主,适用于病毒传播研究。Huston 等^[34]分别用西非分支和刚果盆地分支猴痘病毒经皮内注射感染冈比亚袋鼠,结果与前者研究结果一致,动物症状较轻,绝大多数动物存活,且排出大量活病毒,验证了其作为潜在传播动物的可能性。遗憾的是,两个研究团队均没有观察动物组织病理学改变。

2.2.4 睡鼠模型

虽然土拨鼠和松鼠是较为理想的猴痘病毒感染动物模型,但由于这两种动物每年仅繁育 1 胎,因此导致动物供应有限,部分实验用动物来自野外栖息地捕获,动物的微生物背景和健康状况难以控制。睡鼠是产自非洲的一种体型与小鼠相似的啮齿类动物,也是 2003 年非洲猴痘病毒传播至美国的疑似元凶之一^[18]。Schultz 等^[35]使用非洲睡鼠建立了猴痘病毒感染模型,足垫注射感染后,动物在 7~11 d 内死亡。滴鼻感染剂量每只大于 200 PFU 时致死率也达到 100%,且动物感染 3 d 后出现脱水和结膜炎症状,可在鼻腔灌洗液、脾、肝、肺和血液中检测到病毒,其中肝内病毒滴度最高。尸检可见消化道出血、肝肿大和淋巴结病,组织病理学表现为鼻炎、淋巴结坏死、肝细胞坏死、多器官出血,多组织胞浆内可见病毒包涵体(见表 1)。猴痘病毒感染睡鼠模型的许多表现与天花病人类似,尤其是出血型的天花病。出血型天花病人占比为 10%,但死亡率接近 100%^[36],睡鼠模型的多器官出血特性使其适用于做为研究天花出血机制的参比模型,且由于睡鼠的繁育特点,以及对猴痘病毒的敏感性,可批量用于评价疫苗和药物的有效性。

2.2.5 小鼠模型

除上述特色的动物模型之外,Osorio 等^[37]对猴痘病毒改造并引入荧光标记,随后通过灌胃感染 BALB/c 小鼠和 SCID 免疫缺陷小鼠,实时观察了病毒在小鼠体内的分布。BALB/c 小鼠感染后,5 d 出现竖毛、厌食和或动物下降等症状,10 d 后恢复正常,可在腹腔内一过性的观察到病毒复制,偶尔可在腋窝淋巴结观察到病毒, BALB/c 小鼠仅表现为症状较轻的自限性感染。SCID 小鼠感染后初期症状与 BALB/c 小鼠相似,但在 9 d 内死亡,可在卵巢、肠肌壁和足部皮肤观察到病毒,肺、心、肝、肾和胰腺中也可观测到病毒。主要组织病理学表现为

卵巢严重坏死、中性粒细胞和巨噬细胞浸润,皮肤过度角化、棘皮病和炎症,皮内大疱水肿和气球样变性(表 1)。免疫缺陷小鼠虽然感染后出现全身性疾病,并在多个组织和器官内检测到病毒,但是没有观察到类似于人和猴感染猴痘病毒后的皮疹症状,表明该模型在研究皮疹发生机制方面有所欠缺。随后, *Huston* 等^[38] 分别采用西非分支和刚果盆地分支猴痘病毒,经足垫注射或滴鼻感染了 BALB/c 小鼠和 C57BL/6 小鼠,动物仅在 6 d 后出现了一过性的竖毛、体重下降等症状,足垫注射组动物出现了注射部位水肿,无其它明显的疾病表现。BALB/c 小鼠与 C57BL/6 小鼠相比,对猴痘病毒感染更加敏感,表现为体重下降更明显。*Sergeev* 等^[39] 对 ICR 小鼠经滴鼻感染了猴痘病毒,并与兔和小型猪做了致病力比较。结果发现成年兔与小型猪对病毒感染不敏感,ICR 小鼠感染后 7~13 d 内出现化脓性结膜炎、眼睑炎和竖毛等症状,随后逐渐康复。2~9 d 为病毒复制高峰期,血液、鼻腔粘膜、肺、脾、十二指肠、脑、气管、肝和肾内均可检测到较高的病毒滴度,9 d 后病毒滴度逐渐下降。主要组织病理变化发生在肺部和气管,表现为肺间隔增宽和水肿、毛细血管渗出。电镜观察可见气管和支气管上皮细胞损坏、细胞核变形、血管内皮细胞凋亡等(表 1)。上述研究表明,免疫功能健全的成年小鼠对猴痘病毒敏感性低,不适用于病毒学、免疫学、病理学和药效学研究。

虽然成年小鼠对猴痘病毒敏感性低,但研究发现感染结果可受动物日龄和接种途径的影响。*Marennikova* 等^[9] 发现成年小鼠颅内接种猴痘病毒的死亡率是 100%,与此类似,乳鼠滴鼻感染猴痘病毒的死亡率也是 100%。8 日龄小鼠经足垫注射、腹腔注射和滴鼻接种猴痘病毒后,死亡率也可达 100%,而皮内注射或灌胃感染的致死率分别为 50% 与 40%。随着小鼠日龄增长,对病毒敏感性下降,灌胃感染 14 日龄小鼠的死亡率下降至 14%。但滴鼻感染 15 日龄小鼠的死亡率依然为 100%^[9]。同样,1~3 日龄大鼠滴鼻感染猴痘病毒死亡率达 100%。但是,低日龄大小鼠在评价药物和疫苗有效性方面存在操作和实验设计上的困难,且由于其免疫系统尚未发育完全,限制了其应用范围。

近年来随着技术发展,人源化小鼠成为研究传染病的有力模型。*Huston* 等^[40] 应用 NSG 小鼠分别进行人的外周血单核细胞、造血干细胞和胎肝的移

植,研制了不同类型的人源化小鼠模型,随后对动物滴鼻接种天花病毒。感染后部分动物出现了皮肤病变,主要症状为体重下降,高剂量组发生死亡。病理表现为多灶性合并肝坏死,皮肤呈表皮增生和过度角化,其它多个器官也可见病变。与猴痘病毒较为广泛的宿主范围不同,天花病毒只感染人类,给天花动物模型构建带来困难,人源化小鼠模型是天花动物模型研制的一次成功尝试,也对研究猴痘病毒与人免疫系统互作有一定的借鉴意义。

2.3 兔模型

Sergeev 等^[39] 发现兔对滴鼻接种猴痘病毒不敏感。但是, *Marennikova* 等^[9] 研究发现兔对猴痘病毒的敏感性与日龄和感染途径相关。

静脉接种猴痘病毒可导致成年兔发生急性疾病,出现发热、结膜炎和鼻炎,以及皮肤与粘膜部位广泛的皮疹。皮疹在感染后 5~6 d 出现,并从丘疹进展为脓疱,甚至出血,仅极少数动物死亡。感染之初可从血液中分离到病毒,7 d 后可从部分淋巴结和肾分离到活病毒,甚至部分动物睾丸内也可分离到病毒^[9]。该研究表明静脉接种成年兔是较为成功的猴痘感染动物模型,但由于接种方式不同于自然感染途径,限制了其在病毒入侵机制研究方面的应用。

年幼兔对猴痘病毒更敏感。10 日龄兔经口感染猴痘病毒后,4~6 d 出现症状,包括皮疹、食欲不振和腹泻,皮疹在耳朵内侧、鼻部和唇部出现,继发化脓性结膜炎和鼻炎,皮疹进而扩散至全身,体重下降并在 4~14 d 内死亡。可从感染动物的血液、肺、肝、肾和脾内分离到病毒。10 日龄兔对滴鼻接种同样敏感,表现为厌食和体重下降,动物在 4~5 d 内死亡,但未出现皮疹^[9]。10 日龄兔模型可作为非人灵长类动物模型和土拨鼠模型等的补充,适用于病毒性核病理学研究,以及药物评价,但由于其日龄低、免疫系统尚未发育成熟,限制了其在免疫学研究和疫苗评价方面的应用。

3 猴痘动物模型的应用

猴痘动物模型被应用于药物筛选与评价、西非分支与刚果盆地分支致病力比较研究、猴痘病毒传播研究、疫苗保护效果评价,以及免疫学、病理学等研究,本文主要介绍其在前四个方面的应用情况。

3.1 药物筛选与评价

在感染途径、感染剂量、病毒复制水平和症状

等方面接近临床的动物模型可以用于药物评价,目前,土拨鼠、睡鼠、地松鼠和小鼠模型曾被用于评价猴痘药物。Schultz 等^[35]在构建猴痘病毒感染非洲睡鼠模型的基础上,用该模型评价了西多福韦(Cidofovirb)对猴痘的抗感染效果。作者发现在感染前 4 h 内给予一次西多福韦治疗,可将干预组动物的死亡率降低至 19%,而安慰剂组的死亡率为 100%。Smith 等^[41]应用土拨鼠模型评价了 ST246 对猴痘的治疗效果,对土拨鼠滴鼻接种猴痘病毒后,分别选择感染后 0、3 d 或出现皮疹后 3 个时间点,开始每日给予 ST246 治疗,与安慰剂组相比,0 d 和 3 d 开始给药组动物未出现明显的疾病症状或死亡,而出现皮疹后给药组动物体重依然下降,症状与安慰剂组相似但是相对较轻,且病变很快恢复。但 3 种治疗方式都未能阻止动物排毒。在猴痘药物的动物模型评价方面,Huston 等^[26]进行了较为系统的概括总结。

3.2 不同分支毒株致病力比较

根据临床表现、流行病学特征、地理位置和基因分型,猴痘病毒包含刚果盆地和西非两个分支。其中,刚果盆地分支感染致死率显著高于西非分支,可达到 10%,且可以在人间传播,而西非分支感染症状相对温和,且少见人间传播的报道。针对这一特性,研究人员在构建动物模型的过程中,经常会对两个分支的致病力进行比较研究,以期揭示导致症状差异的发病机制区别。Saijo 等^[42]使用食蟹猴模型比较了两个猴痘病毒分支的致病力,发现刚果盆地分支在感染动物的皮肤、淋巴结和网状内皮系统、生殖泌尿系统、呼吸系统和消化系统中广泛复制,而西非分支仅在皮肤、淋巴结和网状内皮系统中复制,表明刚果盆地分支在内脏器官中的复制效率远高于西非分支,且刚果盆地分支感染猴的肺受到严重影响,胃肠和生殖泌尿器官功能障碍,提示刚果盆地分支的食蟹猴毒力高于西非分支。

Huston 等^[43]基于土拨鼠模型,比较了西非分支和刚果盆地分支的致病力,作者分别采用滴鼻和皮内注射两种途径,对动物分别接种西非分支和刚果盆地分支病毒,两种病毒感染后大体症状一致,但刚果盆地分支感染动物发热的比例较高、体重下降幅度较大、致死率高^[24]。在此基础上,作者进一步采用不同剂量病毒滴鼻接种土拨鼠,深入比较了两种分支病毒的致病力,发现刚果盆地分支的 LD₅₀ 比西非分支低近百倍。与西非分支相比,刚果盆地分

支感染动物口腔病毒滴度更高,排毒时间更长。后续,作者基于土拨鼠模型深入比较了两个分支毒株感染动物的病毒学和病理学差异,发现可从刚果盆地分支感染动物的粘膜、口咽部淋巴结和脾中相对较早的分离到病毒,两个分支感染动物组织病理学差异不明显,但刚果盆地分支感染动物的脾内发生更多的细胞凋亡^[44]。这些研究表明,刚果盆地分支的体内复制效率高于西非分支,但毒力差异的病理学机制还有待深入研究。

3.3 病毒传播研究

2003 年猴痘病毒自非洲传播至美国,其途径首先是非洲啮齿类动物将病毒传播至美国的土拨鼠,土拨鼠再将病毒传播至人,从而爆发猴痘疫情^[18]。不同于其它动物,土拨鼠是常见的宠物,分布在家庭、宠物店和公园等环境中,猴痘病毒在土拨鼠间的传播风险值得关注。因此,Huston 等^[45]使用土拨鼠模型,对土拨鼠滴鼻接种猴痘病毒后,采用 3 种策略评估了传播风险。第一种策略为间接接触,将未感染动物置于感染动物生活过的笼具和垫料中;第二种策略为密切接触,将未感染动物与感染动物合笼饲养;第三种策略为呼吸道传播,未感染动物与感染动物饲养在 1 英寸间隔且带有通风孔的生物安全柜内,气流单向从感染动物向未感染动物流动,允许呼吸道飞沫传播或空气传播。间接接触组的 3 只未感染动物暴露后均被感染,可从口腔内检测到病毒 DNA,后续在血液中检测到病毒 DNA,动物感染后体重下降,出现腹泻和口腔病变;直接接触组的 3 只未感染动物暴露后均被感染,可从口腔内检测到病毒 DNA,动物腹泻和口腔病变较为严重。呼吸道传播组的未感染动物出现眼部感染,可在眼部和口腔分离到病毒,腹部和腿部出现病变,体重下降。暴露后濒死动物的舌部、脾、皮肤和病变部位都分离到了活病毒,且肝功指标显著提高,提示出现了严重的肝疾病。

3.4 疫苗保护效果评价

天花病毒、猴痘病毒和牛痘病毒均属于痘病毒科的正痘病毒属,研究认为天花疫苗可对猴痘病毒感染提供保护^[6]。1977 年以后未发生过天花病毒自然感染病例,1980 年 WHO 宣布在全球范围内成功消灭了天花,随后,停止了广泛的天花疫苗接种,此后出生的人群(儿童和青年)缺乏对天花病毒和猴痘病毒的免疫力^[6]。Schultz 等^[35]用非洲睡鼠模型研究了天花疫苗对猴痘病毒感染的保护效果,发

表 1 猴痘病毒感染动物模型比较分析

Table 1 Comparison analysis on different animal models of Monkey pox

动物 Animal	感染方式 Inoculation route	病毒复制 Virus replication	病理损伤 Pathological changes	动物症状 Symptoms	参考文献 Reference	
非人灵 长 类 动物 Nonhuman Primates	食蟹猴 Cynomolgus monkey	每 只 $10^4 \sim 1.4 \times 10^5$ PFU, 气 溶胶	未检测到病毒血症; 肺、脾内病毒滴度最 高; 可从肝、肾和肾上腺分离到病毒。	肺重、充血和实变, 深红色小叶斑驳水肿、肺失张和坏死, 纤维蛋白性胸膜炎和内脏胸膜多灶性白色斑块样增厚, 胃肠道病灶; 支气管肺炎、肺水肿、坏死性血管炎; 气管炎、喉炎和纵隔炎; 坏死性淋巴结炎; 巨噬和中性粒细胞浸润脾炎; 扁桃体炎、胸腺炎; 上皮肿胀、坏死、溃疡、增生和胞质包涵体; 坏死性涎腺炎; 消化系统粘膜坏死、糜烂或溃疡; 阴道炎、卵巢炎、子宫炎、附睾炎和睾丸炎; 弥漫性肿大肝细胞病灶。	6~7 d 皮疹、黏膜损伤、轻度厌食、发烧、咳嗽和鼻涕, 白细胞增多; 腹部、胸部、腹股沟、会阴和面部皮疹; 口腔病变或溃疡; 8 d 呼吸困难; 9~17 d 死亡。	[20–21]
	狨猴 Marmoset	每 只 ≥ 48 PFU, 静脉 注射	3 d 出现明显的病毒血症; 上皮细胞、肝、粘膜和淋巴结内可检测到病毒。	白细胞增多, 血小板减少; 外周淋巴结增大呈深红色; 皮下水肿; 肝肿大和弥漫性苍白; 肺叶扁平白色/棕褐色病灶; 淋巴结淋巴细胞耗竭; 肝细胞变性或消失, 嗜酸性胞浆内包涵体; 骨髓白细胞前体减少并坏死; 轻度上皮增生伴空泡变性和多合胞体细胞, 及水泡性和出血性皮炎伴坏死; 肾上腺轻度空泡变性到坏死和出血; 肺、心脏、胃肠道、泌尿生殖系统和脑膜出血和水肿。	嗜睡、活动减少; 面部、下巴、胸部、腹部、腋窝和腹股沟出现红斑性皮疹; 部分动物全身出血; 淋巴结病; 大多数动物死亡。	[22]
		每 只 $10^{5.1}$ PFU, 腹腔 注射	5~6 d 咽部和血液可检测到病毒; 病毒滴度在肝、脾内最高, 肾、脾内较低。	脂肪组织多灶性坏死, 血管炎, 成纤维细胞增生、巨噬和其它炎细胞浸润; 脾中度至重度坏死; 肝小叶坏死, 炎细胞浸润, 病毒抗原阳性包涵体; 肺间隔轻度至重度增宽, 单核细胞浸润。	4 d 嗜睡和厌食; 8~11 d 死亡; 皮肤和粘膜未见损伤。	
	土拨鼠 Prairie dogs	每 只 $10^{5.1}$ PFU, 滴鼻 感染	咽部最早检测到病毒, 随后是血液; 肝、脾、肾和心脏内可检测到少量病毒。	无明显肝或脾病变或坏死, 观察到大量病毒阳性包涵体; 脂肪组织和骨骼肌炎症及坏死, 成纤维细胞和巨噬细胞增生; 淋巴结和胸腺的淋巴坏死, 炎细胞浸润; 肺水肿、出血和坏死。	4 d 嗜睡和厌食; 部分动物 11~14 d 死亡; 唇和舌部水泡, 鼻塞和脓性鼻涕。	[23–24]
	啮 齿 类 动物 Rodents	每 只 $10^{5.1}$ PFU, 皮内 注射	病毒 DNA 最初可在血液检测到, 9~15 d 咽、鼻、结膜和肛拭子检测到病毒 DNA, 可分离到活病毒; 病变部位、心、肺、肝、脾、肾、皮肤、淋巴结、脑和可检测到病毒 DNA。	未检测	6~12 d 头部、四肢和躯干出现典型的黄斑、水泡和脓疱; 部分动物死亡。	
	每 只 $10^{5.1}$ PFU, 腹腔 注射	3 d 后血液内检测到病毒; 病毒滴度在肝、脾内最高, 肾、脾内较高, 心、脑内最低。	肝细胞变性或坏死, 细胞质中可见包涵体; 脾中度至明显的坏死, 包括骨髓淋巴细胞核破裂, 红髓中纤维蛋白样坏死、充血和内皮细胞肿胀、碎裂; 肺间隔多灶性增宽或实变。	4 或 5 d 嗜睡和厌食, 5~7 d 死亡, 未见皮肤损伤、呼吸窘迫或其它症状。		
地松鼠 Ground squirrels	每 只 $10^{5.1}$ PFU, 滴鼻 感染	2~4 d 咽拭子可检测到病毒; 病毒滴度在肝、脾内最高, 肾、脾内较高, 心、脑内最低。	肝多灶性脂肪变性, 弥漫性细胞坏死, 细胞质可见包涵体; 脾中度至重度坏死; 肺实变和间质性肺炎; 淋巴结局灶性坏死。	4 或 5 d 嗜睡和厌食; 2 d 开始死亡; 未见皮肤损伤、呼吸窘迫或其它症状。	[27]	

续表 1

动物 Animal	感染方式 Inoculation route	病毒复制 Virus replication	病理损伤 Pathological changes	动物症状 Symptoms	参考文献 References
绳松鼠 African rope squirrels	每只 10 ⁶ PFU, 皮内 注射	大部分动物可检测到病毒血症;皮肤和口腔病变部位病毒含量最高;舌部、胃、肺、颌下淋巴结、脾和唾液内可检测到病毒;11~13 d 口腔排毒。	皮肤皮增生和坏死,基底层和深层棘层上皮内脓疱和血管周围多发性淋巴浆细胞炎症,表皮海绵状增生、棘皮病、棘皮松懈和偶尔细胞坏死,导致溃疡;口腔上皮增生、细胞水肿、坏死和溃疡,以及相邻粘膜下层混合炎症,散在嗜酸性胞浆内包涵体;轻度淋巴浆细胞性间质性肺炎,支气管周围相关淋巴组织增生,肺泡隔轻度增厚,水肿和巨噬细胞浸润;肾小管变性以及皮质和肾盂血管周围淋巴和浆细胞炎;多灶性淋巴和浆细胞性心包炎、心肌炎和心内膜炎,心房血管周围淋巴浆细胞浸润。	6 d 皮肤和口腔明显的痘样病变和鼻涕,皮肤丘疹发展到脓疱,再结痂,50%死亡率。	[31]
	每只 10 ⁶ PFU, 滴鼻 感染	大部分动物可检测到病毒血症;唇部和舌部病毒含量最高;肺、膀胱、颌下淋巴结、脾、唾液和脑部可检测到病毒;11~13 d 口部排毒	浅表皮肤中性粒细胞和巨噬细胞浸润,血管反应性内皮细胞和血管壁水肿、纤维蛋白和急性炎症浸润;中度至重度肺泡组织细胞增多症,伴大量多核巨细胞;轻度淋巴浆细胞性间质性肺炎,支气管周围相关淋巴组织增生,肺泡隔轻度增厚,水肿和巨噬细胞浸润;肾小管变性以及皮质和肾盂血管周围淋巴和浆细胞炎症;多灶性淋巴和浆细胞性心包炎、心肌炎和心内膜炎,心房血管周围淋巴浆细胞浸润;淋巴细胞性胃炎和食管炎。	6 d 部分动物眼部病变,8 d 口腔病变,9 d 呼吸频率和鼻涕增加,11~13 d 痘病毒型皮肤病变,死亡率 75%。	
	每只 10 ⁶ PFU, 皮内 注射	7 d 在眼、鼻、口和皮肤内检测到病毒,8~14 d 达高峰并排毒,21 d 消失;唾液腺、肺、小肠、睾丸、卵巢、脑、皮肤、舌和腹股沟淋巴结病毒较高。	未检测	嗜睡、厌食、体重减轻,大量皮肤损伤,口腔内出现水泡。	
冈比亚 袋鼠 Gambian pouched rats	每只 10 ⁶ PFU, 滴鼻 感染	在鼻腔、口腔、颈部浅表淋巴结和皮肤检测到病毒,8~14 d 达高峰并排毒,21 d 后消失;肺、脾、食管和肾病毒核酸阳性,但未分离到活病毒。	未检测	未见皮肤或口腔病变。	[33-34]
	每只 1.4×10 ⁴ PFU, 足垫注射	/	未检测	7~10 d 死亡率 92%。	
睡鼠 Dormouse	每只 2×10 ⁴ PFU, 滴鼻感染	2 d 在鼻腔、脾、肝、肺和血液中检测到病毒,肝内最高;肺内病毒来自病毒血症或淋巴结。	消化道出血、肝肿大和淋巴结病。鼻炎,颌下淋巴结、脾和胸腺的淋巴结坏死,肝细胞坏死,肺、胃和小肠出血,间或鼻腔、胆囊和大脑出血,鼻粘膜上皮细胞可见胞浆内病毒包涵体。	剂量大于 200 PFU 时致死率达到 100%,3 d 后脱水 and 结膜炎。	[34]

续表 1

	动物 Animal	感染方式 Inoculation route	病毒复制 Virus replication	病理损伤 Pathological changes	动物症状 Symptoms	参考文献 References
小鼠 Mouse	成年 BALB/c 小鼠 Adult BALB/c	每只 10 ⁵ PFU, 灌胃感染	病毒一过性的在腹腔 内器官中原位复制, 偶尔可感染腋窝淋 巴结。	未检测	5 d 竖毛、厌食和 活动度下降,10 d 后可康复。	[37]
	成年 SCID 小鼠 Adult SCID mouse	每只 10 ⁵ PFU, 灌胃感染	病毒可在卵巢、肠肌 壁和足部皮肤中检测 到;肺、心、肝、肾和胰 腺中也存在少量 病毒。	卵巢严重坏死,卵巢壁中性粒细胞和巨噬细 胞浸润;肠浆膜轻度增生,伴随下层平滑肌 坏死;皮肤过度角化、棘皮病和炎症,嗜酸性 细胞质内病毒包涵体;皮内大疱水肿、散在 碎片、上皮呈气球样变性。	5 d 后竖毛、厌食 和活动度下降,9 d 内死亡。	
	ICR 小鼠 ICR mouse	每只 10 ^{3.8} ~ 10 ⁵ PFU, 滴鼻感染	2 d 血液、鼻腔、肺、脾 和十二指肠可检测到 病毒;5 d 脑、气管、 肝、肾和血清内检测 到病毒,肺和鼻腔病 毒滴度最高;7 d 脑和 肝病毒急剧增加;9 d 病毒滴度下降。	肺和气管呈局部或弥散性肺间隔增宽、水 肿,毛细血管渗出;电镜可见气管和支气管 上皮细胞损坏,细胞核变形,上皮细胞、粘膜 固有层结缔组织和下层血管内皮细胞可见 病毒颗粒;气管和支气管粘膜的坏死蔓延至 固有层;粘膜及下层毛细血管内皮细胞核浓 缩凋亡,可见病毒颗粒。	7~13 d 出现化脓 性结膜炎、眼睑炎 和竖毛。	[39]
兔 Rabbit	成年兔 Adult rabbit	每只 10 ⁷ PFU, 静 脉 注射	感染初期可从血液中 分离到病毒,7 d 后可 从淋巴结和肾分离到 病毒,部分动物睾丸 可分离到病毒。	未检测	发热、结膜炎、鼻 炎,5~6 d 皮疹, 发展为脓疱,甚至 出血,极少数动物 死亡(1/12)。	[9, 39]
	10 日龄兔 10-day- old Rabbit	每只 10 ⁶ ~ 10 ⁷ PFU, 经 口感染	可从血液、肺、肝、肾 和脾内分离到病毒。	未检测	4~6 d 皮疹、厌食 和腹泻,继发化脓 性结膜炎和鼻炎, 皮疹扩散至全身, 体重下降,4~14 d 内死亡。	
		每只 10 ⁶ ~ 10 ⁷ PFU, 滴 鼻感染	未检测	未检测	厌食和体重下降, 4~5 d 内死亡,但 未出现皮疹。	

现对动物接种一次疫苗,4 周后再进行猴痘病毒感染时存活率为 100%,而安慰剂对照组动物死亡率为 100%。传统的天花疫苗和第二代疫苗接种依赖于病毒的复制,此类疫苗虽然效果较好,但存在一定的副反应。第三代疫苗是复制缺陷型的减毒疫苗,但由于天花已经被消灭,无法通过 III 期临床试验来证实其有效性,Hatch 等^[46]用食蟹猴模型评价了第三代天花疫苗对猴痘病毒感染的有效性,从而评估其对天花病毒的有效性,实验证实单次接种第三代疫苗不能完全避免严重/致死性的感染,而加强接种则可有效保护动物。

参考文献:

[1] Kozlov M. Monkeypox goes global; why scientists are on alert [J]. Nature, 2022, 606(7912): 15–16.

[2] Mahase E. Seven monkeypox cases are confirmed in England [J]. BMJ, 2022, 377: o1239.

[3] Jezek Z, Gromyko AI, Szczeniowski MV. Human monkeypox

[J]. J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol, 1983, 27(1): 13–28.

[4] Mahase E. Monkeypox: What do we know about the outbreaks in Europe and North America? [J]. BMJ, 2022, 377: o1274.

[5] Mccollum AM, Damon IK. Human monkeypox [J]. Clin Infect Dis, 2014, 58(2): 260–267.

[6] Jezek Z, Grab B, Szczeniowski MV, et al. Human monkeypox: secondary attack rates [J]. Bull World Health Organ, 1988, 66(4): 465–470.

[7] Nguyen PY, Ajisegiri WS, Costantino V, et al. Reemergence of human monkeypox and declining population immunity in the context of urbanization, Nigeria, 2017–2020 [J]. Emerg Infect Dis, 2021, 27(4): 1007–1014.

[8] Alakunle E, Moens U, Nchinda G, et al. Monkeypox virus in nigeria; infection biology, epidemiology, and evolution [J]. Viruses, 2020, 12(11): 1257.

[9] Marennikova SS, Seluhina EM. Susceptibility of some rodent species to monkeypox virus, and course of the infection [J]. Bull World Health Organ, 1976, 53(1): 13–20.

[10] Jezek Z, Szczeniowski M, Paluku KM, et al. Human

- monkeypox; clinical features of 282 patients [J]. J Infect Dis, 1987, 156(2): 293–298.
- [11] Mbala PK, Huggins JW, Riu-Rovira T, et al. Maternal and fetal outcomes among pregnant women with human monkeypox infection in the democratic republic of congo [J]. J Infect Dis, 2017, 216(7): 824–828.
- [12] Bayer-Garner IB. Monkeypox virus; histologic, immunohistochemical and electron-microscopic findings [J]. J Cutan Pathol, 2005, 32(1): 28–34.
- [13] Li Y, Olson VA, Laue T, et al. Detection of monkeypox virus with real-time PCR assays [J]. J Clin Virol, 2006, 36(3): 194–203.
- [14] Li Y, Zhao H, Wilkins K, et al. Real-time PCR assays for the specific detection of monkeypox virus West African and Congo Basin strain DNA [J]. J Virol Methods, 2010, 169(1): 223–227.
- [15] Keasey S, Pugh C, Tikhonov A, et al. Proteomic basis of the antibody response to monkeypox virus infection examined in cynomolgus macaques and a comparison to human smallpox vaccination [J]. PLoS One, 2010, 5(12): e15547.
- [16] Weaver JR, Isaacs SN. Monkeypox virus and insights into its immunomodulatory proteins [J]. Immunol Rev, 2008, 225: 96–113.
- [17] Huhn GD, Bauer AM, Yorita K, et al. Clinical characteristics of human monkeypox, and risk factors for severe disease [J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(12): 1742–1751.
- [18] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update; multistate outbreak of monkeypox—Illinois, Indiana, Kansas, Missouri, Ohio, and Wisconsin, 2003 [J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2003, 52(27): 642–646.
- [19] Cann JA, Jahrling PB, Hensley LE, et al. Comparative pathology of smallpox and monkeypox in man and macaques [J]. J Comp Pathol, 2013, 148(1): 6–21.
- [20] Goff AJ, Chapman J, Foster C, et al. A novel respiratory model of infection with monkeypox virus in cynomolgus macaques [J]. J Virol, 2011, 85(10): 4898–4909.
- [21] Zaucha GM, Jahrling PB, Geisbert TW, et al. The pathology of experimental aerosolized monkeypox virus infection in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) [J]. Lab Invest, 2001, 81(12): 1581–1600.
- [22] Mucker EM, Chapman J, Huzella LM, et al. Susceptibility of marmosets (*Callithrix jacchus*) to monkeypox virus; a low dose prospective model for monkeypox and smallpox disease [J]. PLoS One, 2015, 10(7): e131742.
- [23] Xiao SY, Sbrana E, Watts DM, et al. Experimental infection of prairie dogs with monkeypox virus [J]. Emerg Infect Dis, 2005, 11(4): 539–545.
- [24] Hutson CL, Olson VA, Carroll DS, et al. A prairie dog animal model of systemic orthopoxvirus disease using West African and Congo Basin strains of monkeypox virus [J]. J Gen Virol, 2009, 90(2): 323–333.
- [25] Marennikova SS, Shelukhina EM, Zhukova OA. Experimental infection of squirrels *Sciurus vulgaris* by monkey pox virus [J]. Acta Virol, 1989, 33(4): 399.
- [26] Hutson CL, Damon IK. Monkeypox virus infections in small animal models for evaluation of anti-poxvirus agents [J]. Viruses, 2010, 2(12): 2763–2776.
- [27] Tesh RB, Watts DM, Sbrana E, et al. Experimental infection of ground squirrels (*Spermophilus tridecemlineatus*) with monkeypox virus [J]. Emerg Infect Dis, 2004, 10(9): 1563–1567.
- [28] Khodakevich L, Jezek Z, Kinzanka K. Isolation of monkeypox virus from wild squirrel infected in nature [J]. Lancet, 1986, 1(8472): 98–99.
- [29] Khodakevich L, Szczeniowski M, Manbu-Ma-Disu, et al. The role of squirrels in sustaining monkeypox virus transmission [J]. Trop Geogr Med, 1987, 39(2): 115–122.
- [30] Hutson CL, Lee KN, Abel J, et al. Monkeypox zoonotic associations: insights from laboratory evaluation of animals associated with the multi-state US outbreak [J]. Am J Trop Med Hyg, 2007, 76(4): 757–768.
- [31] Falendysz EA, Lopera JG, Doty JB, et al. Characterization of Monkeypox virus infection in African rope squirrels (*Funisciurus sp.*) [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2017, 11(8): e0005809.
- [32] Hutson CL, Lee KN, Abel J, et al. Monkeypox zoonotic associations: insights from laboratory evaluation of animals associated with the multi-state US outbreak [J]. Am J Trop Med Hyg, 2007, 76(4): 757–768.
- [33] Falendysz EA, Lopera JG, Lorenzsonn F, et al. Further assessment of monkeypox virus infection in gambian pouched rats (*cricketomys gambianus*) using *in vivo* bioluminescent imaging [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2015, 9(10): e0004130.
- [34] Hutson CL, Nakazawa YJ, Self J, et al. Laboratory investigations of African pouched rats (*cricketomys gambianus*) as a potential reservoir host species for monkeypox virus [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2015, 9(10): e0004013.
- [35] Schultz DA, Sagartz JE, Huso DL, et al. Experimental infection of an African dormouse (*Graphiurus kelleni*) with monkeypox virus [J]. Virology, 2009, 383(1): 86–92.
- [36] Martin DB. The cause of death in smallpox; an examination of the pathology record [J]. Mil Med, 2002, 167(7): 546–551.
- [37] Osorio JE, Iams KP, Meteyer CU, et al. Comparison of monkeypox viruses pathogenesis in mice by *in vivo* imaging [J]. PLoS One, 2009, 4(8): e6592.
- [38] Hutson CL, Abel JA, Carroll DS, et al. Comparison of West African and Congo Basin monkeypox viruses in BALB/c and C57BL/6 mice [J]. PLoS One, 2010, 5(1): e8912.
- [39] Sergeev AA, Kabanov AS, Bulychev LE, et al. The possibility of using the ICR mouse as an animal model to assess antimonkeypox drug efficacy [J]. Transbound Emerg Dis, 2016, 63(5): e419–e430.
- [40] Hutson CL, Kondas AV, Ritter JM, et al. Teaching a new mouse old tricks: Humanized mice as an infection model for Variola virus [J]. PLoS Pathog, 2021, 17(9): e1009633.
- [41] Smith SK, Self J, Weiss S, et al. Effective antiviral treatment of

systemic orthopoxvirus disease: ST-246 treatment of prairie dogs infected with monkeypox virus [J]. J Virol, 2011, 85(17): 9176-9187.

[42] Saijo M, Ami Y, Suzuki Y, et al. Virulence and pathophysiology of the Congo Basin and West African strains of monkeypox virus in non-human primates [J]. J Gen Virol, 2009, 90(9): 2266-2271.

[43] Hutson CL, Carroll DS, Self J, et al. Dosage comparison of Congo Basin and West African strains of monkeypox virus using a prairie dog animal model of systemic orthopoxvirus disease [J]. Virology, 2010, 402(1): 72-82.

[44] Hutson CL, Carroll DS, Gallardo-Romero N, et al. Comparison of monkeypox virus clade kinetics and pathology within the prairie dog animal model using a serial sacrifice study design [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 965710.

[45] Hutson CL, Carroll DS, Gallardo-Romero N, et al. Monkeypox disease transmission in an experimental setting: prairie dog animal model [J]. PLoS One, 2011, 6(12): e28295.

[46] Hatch GJ, Graham VA, Bewley KR, et al. Assessment of the protective effect of Imvamune and Acam2000 vaccines against aerosolized monkeypox virus in cynomolgus macaques [J]. J Virol, 2013, 87(14): 7805-7815.

[收稿日期] 2022-06-05

综述：左心疾病相关肺动脉高压动物模型

肺动脉高压是多种原因导致的以肺动脉压力和肺血管阻力进行性升高为特征的心肺血管疾病。其中，右心导管检测平均肺动脉压 ≥ 25 mmHg 且肺动脉楔压 >15 mmHg 的肺动脉高压被定义为左心疾病相关肺动脉高压(PH-LHD)。根据世界卫生组织分类,PH-LHD 属于第 2 大类肺动脉高压,亦是最为常见的一种类型。来自德国慕尼黑大学及柏林洪堡大学的研究者们总结归纳了目前用于 PH-LHD 研究的三大类模型:压力负荷诱导左心衰竭引起的 PH-LHD、缺血性心衰诱导的 PH-LHD、代谢紊乱伴随的 PH-LHD。

压力负荷诱导左心衰竭的造模方式主要包括主动脉束带术、主动脉缩窄术、肺静脉束带术及左心房狭窄。主动脉束带术是目前最常见的研究 PH-LHD 的方法,其操作简单,可重复性强,多适用于大鼠。主动脉缩窄术是另一种常见的 PH-LHD 诱导方式,主要适用于小鼠。这两种方法均易造成急性左心衰甚至死亡,且仅能诱导轻、中度 PH-LHD。肺静脉束带术是最常见的研究大动物 PH-LHD 的方法,造模时间长,操作具有一定难度。前面三种术式均可用于诱导射血分数保留的心力衰竭相关肺动脉高压。左心房狭窄的疾病动物模型可用于模拟二尖瓣病变引起的 PH-LHD,多适用于大鼠。缺血性心衰诱导的 PH-LHD 则主要用于模拟射血分数降低的心力衰竭相关肺动脉高压。该模型既可适用于大、小鼠等啮齿类动物,也可适用于猪,多用于诱导中、重度 PH-LHD。文中还介绍了单纯高脂饮食、高脂饮食或奥氮平联合压力负荷诱导左心衰及肥胖 ZSF1 大鼠联合 Sugen 5416 等多种方式诱导的伴有代谢综合征的 PH-LHD 啮齿类模型,这些模型造模时间大多较长,且多引起轻度 PH-LHD。

综上所述,本文全面概括了目前用于模拟 PH-LHD 的动物模型及其优点和局限性。加深对 PH-LHD 动物模型的了解将有利于研究者选择合适的动物模型,从而助力 PH-LHD 的机制探索等临床前研究的顺利开展。

该研究成果发表于《动物模型与实验医学(英文)》期刊(*Animal Models and Experimental Medicine*, 2022, 5(3):197-206; <https://doi.org/10.1002/ame2.12214>)。