

# 甲型流感病毒对人与实验动物神经系统影响的研究进展

丁相荣<sup>1</sup>, 霍姝芮<sup>2</sup>, 代解杰<sup>1</sup>

(1. 中国医学科学院/北京协和医学院医学生物学研究所, 昆明 650118; 2. 昆明医科大学, 昆明 650500)

**[摘要]** 流感作为一种高度传染性疾病, 主要影响呼吸系统, 常导致肺部并发症, 但它也会导致多种罕见却严重的神经系统并发症, 包括格林-巴利综合征、横贯性脊髓炎、脑膜脑炎等。近年来, 多个国家和地区相继报告了甲型流感病毒引起的神经系统并发症病例, 逐渐引起国际关注。然而该并发症的发病机制尚不清楚, 相关病例及动物实验科学研究较少, 无特定疗法。本文围绕人与实验动物感染甲型流感病毒后神经系统并发症的研究进展进行归纳总结, 以期对甲型流感病毒引起的神经系统性疾病有一个全面的认识和理解。

**[关键词]** 甲型流感病毒; 神经系统并发症; 动物实验

**[中图分类号]** R-332; Q95-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2023)02-0180-06



## Research Progress on Influenza A Virus and Nervous System Disease of Human and Experimental Animals

DING Xiangrong<sup>1</sup>, HUO Shurui<sup>2</sup>, DAI Jiejie<sup>1</sup>

(1. Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Kunming 650118, China; 2. Kunming Medical University, Kunming 650500, China)

Correspondence to: DAI Jiejie (ORCID: 0000-0002-4242-9089), E-mail: dj@imbcams.com.cn

**[ABSTRACT]** Influenza is a highly contagious disease that mainly affects the respiratory system and often leads to lung complications. Also it can cause a variety of very rare and serious neurological complications, including Guillain-Barre syndrome, transverse myelitis, meningoencephalitis and others. In recent years, neurological complications caused by influenza A virus have been reported in many countries and regions, and gradually attracted international attention. However, the pathogenesis of this complication remains unclear, and there are few related cases and animal experimental studies, and no specific treatment. Therefore, the authors summarized the study of neurological complications caused by influenza A virus in human and laboratory animals, in order to have a comprehensive understanding of the neurological diseases caused by influenza A virus.

**[Key words]** Influenza A virus; Neurological complications; Animal experiment

神经系统由中枢神经系统和周围神经系统两部分组成。中枢神经系统是人体中最重要的部分, 通常被称为身体的控制中心<sup>[1]</sup>。血-脑屏障、血-脑脊液屏障以及脑脊液-脑屏障能阻止嗜神经性病毒通过脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 或血源性扩散等途径渗透入脑脊液或脑组织, 进而保护中枢神经系统<sup>[2]</sup>。尽管如

此, 一些病毒仍能进入中枢神经系统并引起疾病。在美国, 每年由病毒引起的中枢神经系统感染病例的数量远超过由酵母菌、霉菌、细菌以及原生动物的感染病例的总和<sup>[3]</sup>。甲型流感病毒 (influenza A virus, IAV) 作为人兽共患病原体, 具有变异率高、传染性强、危害性大以及可引起全球大流行等特点, 一直以

**[基金项目]** 云南省科技人才和平台计划项目“中国医学科学院医学生物学研究所实验树鼯标准化与应用研究省创新团队”(2017HC019)

**[第一作者]** 丁相荣 (1997—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 人类疾病动物模型及机制研究。E-mail: dxr00912@163.com

**[通信作者]** 代解杰 (1961—), 男, 博士生导师, 研究方向: 人类疾病动物模型建立与比较医学。E-mail: dj@imbcams.com.cn。ORCID: 0000-0002-4242-9089

来都是关注的重点对象<sup>[4]</sup>。虽然其主要感染目标是肺部,但也可导致急性或慢性神经系统并发症,包括热性惊厥、雷氏综合征、脑膜炎/脑炎、横贯性脊髓炎、格林-巴利综合征(Guillain-Barre syndrome)等<sup>[5]</sup>,故增加了神经退行性疾病的长期风险<sup>[6]</sup>。根据其直接感染中枢神经系统的能力,可将流感病毒分为嗜神经性流感病毒与非嗜神经性流感病毒。在人类中传播的大都为非嗜神经性流感病毒,包括H1N1病毒(1918年西班牙流感和2009年猪流感)、H2N2病毒(1957—1958年亚洲流感)和H3N2病毒(1968年香港流感)。本文在阐述人与实验动物感染甲型流感病毒后引起的神经系统并发症类型的基础上,进一步对目前研究甲型流感病毒相关性并发症所使用的实验动物种类、相关并发症的发病特点及分子机制进行归纳总结,以期对甲型流感病毒相关性中枢神经系统并发症的研究和治疗提供相关资料。

## 1 热性惊厥

热性惊厥是流感病毒感染最常见的神经系统并发症。有研究报告,在因流感住院的人群中,热性惊厥的发病率占神经系统并发症的80.6%;而热性惊厥在甲型流感病毒感染者中的发病率为8.4%,显著高于乙型流感病毒感染者中4.6%的发病率,并常见于6月龄至5岁儿童,伴有发热但没有中枢神经系统感染<sup>[7-8]</sup>。Sawires等<sup>[9]</sup>发现与四月份相比,在甲型流感高峰期(秋冬季)热性惊厥的发病率增加了48%,而在乙型流感高峰期(秋冬季)热性惊厥发病率只增加了31%,进一步证实甲型流感较乙型流感更易引起热性惊厥。与未被感染者相比,甲型流感病毒感染者更容易发生局部癫痫<sup>[10]</sup>。然而,大多数热性惊厥患儿预后良好,很少发生长期神经发育并发症和后遗症<sup>[11]</sup>;只有当癫痫与更严重的神经系统并发症(如脑炎或脑病)相关时,才会影响预后<sup>[12]</sup>。

## 2 流感相关性脑病

流感相关性脑病是流感病毒感染后第二常见的神经系统并发症,一般与突然出现的高热、严重抽搐、快速进展的昏迷以及2或3日内死亡有关,死亡率约为30%。流感相关性脑病在日本高发,偶发于欧洲和北美,患者多为幼儿,高峰年龄为1~3岁<sup>[13]</sup>。流感相关性脑病的临床表现范围广,致病机制尚不明确。细胞因子风暴被认为是导致流感相关性脑病的重要原因

之一<sup>[14]</sup>。这是一种不受控制的全身炎症反应<sup>[15]</sup>。在一些病例中,流感病毒可能通过周围神经感染中枢神经系统,或通过受损的血脑屏障诱导中枢神经系统发生细胞因子风暴<sup>[16]</sup>。细胞因子对免疫系统中的病毒清除和细胞间交流极其重要,但过多的细胞因子可能会导致严重的免疫病理损伤<sup>[17]</sup>。与此相一致的是,Daiva等<sup>[18]</sup>发现与未感染流感病毒或无神经系统疾病的患者相比,流感相关性脑病患者的血清白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-10和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$ 水平显著升高。体外细胞实验结果显示,禽流感病毒H7N9和大流行性H1N1都可以感染分化的人类神经元细胞和星形胶质细胞,其中H7N9能诱导细胞中IL-8、IL-6、趋化因子(C-C motif)配体2、TNF- $\alpha$ 和 $\beta$ 干扰素(interferon- $\beta$ , IFN- $\beta$ )等促炎细胞因子的表达,而且星形胶质细胞相比神经元细胞更敏感,但H1N1感染对细胞因子的表达没有明显影响。血-脑屏障在控制病毒入侵中枢神经系统方面具有重要作用,而星形胶质细胞过度表达IL-8会增加血-脑屏障对病毒感染的通透性。此外,感染H7N9的星形胶质细胞在感染后期仍能诱导细胞因子的表达,这可能是促炎级联反应中自分泌/旁分泌反馈与其他感染细胞串扰的结果<sup>[19]</sup>。

在动物实验中也观察到类似结果。Gefei等<sup>[20]</sup>通过分离感染禽流感H5N1病毒和人H1N1病毒的小鼠星形胶质细胞和小胶质细胞,建立了小鼠体外模型,并经研究发现,流感病毒受体SA $\alpha$ 2,3Gal和SA $\alpha$ 2,6Gal在小鼠星形胶质细胞和小胶质细胞中均匀分布。这首次证明H5N1和H1N1流感病毒都能感染小鼠星形胶质细胞和小胶质细胞,并能在体外诱导细胞病变、细胞凋亡并产生促炎细胞因子,有助于流感病毒导致神经损伤机制的研究。类似结果在雪貂模型中也得到证实。Kirsty等<sup>[21]</sup>通过接种H5N1病毒和H1N1病毒,建立了流感病毒感染的雪貂模型;观察发现,接种H1N1的雪貂大脑中IL-6和IL-8表达显著上调,嗅球中TNF- $\alpha$ 、IL-6和IL-8的表达也显著上调;而接种H5N1的雪貂中,仅在少量脑干小神经元和小胶质细胞中检测到TNF- $\alpha$ 表达,在少数小神经元或小胶质细胞以及细胞类型不明的脑膜细胞中检测到IL-6的表达,IL-8在少数脑干内皮细胞以及嗅球、小脑和脑膜细胞中表达。这些数据表明,在H5N1和H1N1病毒感染期间,中枢神经系统中的促炎细胞因子反应增强。Wang等<sup>[22]</sup>通过鼻内滴注甲型流感WSN/33(H1N1)病毒,建立了流感小鼠模型,研究发现感染H1N1的小鼠肺和脑中

IL-6、TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  表达, 以及病毒复制活性和血管通透性等, 在感染期的第 1~6 天均显著升高。

上述基于患者人群、细胞模型和动物模型的研究结果均表明, 细胞因子在流感病毒相关性中枢神经系统并发症的发展中起到重要作用<sup>[14]</sup>。其中, 促炎细胞因子在免疫反应和中枢神经系统正常功能中起着至关重要的作用, 与神经炎症有关, 可能导致神经精神疾病, 如认知障碍和神经行为改变。而在流感病毒感染期间, TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  等促炎细胞因子表达上调<sup>[23]</sup>, 其中 IL-1 $\beta$  不仅是细胞因子风暴的组成部分, 还促进 T 细胞和中性粒细胞向感染部位转运, 诱导内皮细胞和上皮细胞产生 IL-6、TNF- $\alpha$  等第二波细胞因子。因此, 当感染 H3N2、H1N1 以及 H7N9 病毒时, 过量的 IL-1 $\beta$  可使疾病恶化, 导致严重后果<sup>[17]</sup>。不仅如此, 促炎细胞因子还可能通过增加血-脑屏障的通透性, 引起神经元、神经胶质细胞的凋亡以及血管内皮损伤, 导致急性脑水肿以及坏死<sup>[18]</sup>。然而, 目前常用于研究甲型流感相关神经系统性疾病的小鼠和雪貂模型都有其局限性, 而树鼩对流感病毒敏感, 其 N-乙酰神经氨酸 ( $\alpha$ , 2-3 和  $\alpha$ , 2-6 唾液酸) 受体分布与人类相似, 并已有研究表明树鼩在流感研究中具有适用性<sup>[24-25]</sup>。此外, 有研究发现树鼩的一些免疫系统信号通路及重要神经系统与灵长类动物具有高度同源性, 而且除了 N-糖基化数量和半胱氨酸位置的微小差异外, 树鼩 IFN- $\beta$  和 IFN- $\alpha$  的预测结构与人类相近<sup>[26]</sup>。因此, 树鼩可能为甲型流感病毒神经疾病免疫性致病机制及细胞因子抑制剂类药物的研究提供更理想的动物模型。

除细胞因子风暴外, 其他因素也可能导致流感相关性脑病。(1) 遗传背景: 日本的一项研究发现, 在流感相关性脑病患者的血清和脑脊液中几种细胞因子浓度以及血清转氨酶和乳酸脱氢酶水平升高, 并伴有全身血管损伤以及多器官衰竭, 表明血管或血管内膜损伤以及高血红蛋白血症可能在流感相关性脑病的发病机制中发挥重要作用。而日本常发生以血管损伤或全身炎性反应为特征的川崎病, 这可能是由于其具有促进高红细胞血症发展或全身炎性反应的遗传背景, 这也解释了为什么在日本流感相关性脑病的发病率高于其他国家<sup>[27]</sup>。(2) 代谢紊乱: 姚敏等<sup>[28]</sup>通过接种 A 型流感病毒株 (Aichi/2/68) 构建了新生鼠、幼年鼠以及成年鼠的流感小鼠模型, 并发现病毒感染后, 小鼠脑组织中的总脂、游离肉毒碱明显升高, 短链肉毒碱明显减少, 长链肉毒碱略微增加, 提示流感病毒感

染会影响脑组织中脂肪在线粒体中的氧化与代谢。(3) 病毒入侵中枢神经系统: 在雪貂和小鼠流感模型中已观察到流感病毒通过三叉神经、迷走神经、嗅觉神经、面神经、舌咽神经以及前庭蜗神经而扩散到中枢神经系统的证据<sup>[29-30]</sup>, 这与 Park 等<sup>[31]</sup>的研究结果相一致。Park 等<sup>[31]</sup>的小鼠模型研究结果表明, 流感病毒通过周围神经入侵中枢神经系统, 导致流感相关性脑病如脑炎的发病。Emmie 等<sup>[32]</sup>利用雪貂作为研究 1918 年 H1N1 西班牙大流感的动物模型, 发现周围和中枢神经系统均存在活性病毒的复制。但流感病毒是否入侵脑实质仍是一个争议性话题。在许多病例报告中, 患者的脑脊液中无法检测到流感病毒抗原; 然而也有研究报告, 在极少数患者的脑脊液或脑组织中可检测到流感病毒。Dou 等<sup>[33]</sup>在一名因甲型流感 H3N2 病毒感染而表现为急性脑炎的老年人的脑脊液中检测到 H3N2 病毒 RNA。Mak 等<sup>[34]</sup>在一名因感染禽流感病毒 H5N1 而导致脑炎并发梗阻性脑积水的 2 岁儿童的脑脊液中也检测到病毒 RNA。无论是季节性还是大流行性非嗜神经性甲型流感病毒通常都无法入侵神经系统, 但其仍与神经系统疾病有关; 而嗜神经性甲型流感病毒通常是高致病性禽流感病毒, 具有进入中枢神经系统并复制的能力<sup>[35]</sup>。

### 3 神经退行性疾病

帕金森病是一种神经衰弱疾病, 其可以影响 1%~2% 的 55 岁以上人口。根据流行病学研究以及临床描述, 病毒是导致帕金森病的诱因之一。而与帕金森病相关的最常见病毒是流感病毒。已知 1918 年 H1N1 病毒引起的西班牙流感、1957—1958 年 H2N2 病毒引起的亚洲流感、1968 年 H3N2 病毒引起的香港流感和 2009 年 H1N1 病毒引起的猪流感等的爆发均与具有帕金森病特征的脑炎有关<sup>[36]</sup>。动物实验为流感引起的帕金森疾病研究提供了有力证据。例如, 感染 H5N1 的小鼠表现出包括运动迟缓、 $\alpha$  突触核蛋白磷酸化和聚集水平升高、黑质紧致 (SNpc) 多巴胺能神经元表型丧失以及小胶质细胞活化在内的帕金森病病理损伤<sup>[37]</sup>。有研究发现, 甲型流感病毒 H1N1 感染不仅扰乱了人类多巴胺能神经元的蛋白质稳态, 还显著增加了小鼠体内  $\alpha$ -突触核蛋白水平, 这可能是因为 H1N1 通过阻断蛋白质降解途径而破坏蛋白质平衡, 进而导致  $\alpha$ -突触核蛋白在人类多巴胺能神经元和小鼠大脑中聚集, 说明细胞蛋白平衡可能在某种程度上补偿了错误折叠的  $\alpha$  突触核蛋白<sup>[38]</sup>。此外, Hosseini 等<sup>[39]</sup>的小鼠实验结

果也显示, 甲型流感病毒感染能增强小鼠海马体内神经胶质细胞的激活状态及其密度, 引起神经炎症, 导致海马神经元形态和认知缺陷的改变, 以及持久的病毒特异性神经元连接改变。该研究还发现, 感染非神经嗜性 H3N2 的阿尔兹海默病模型小鼠 (APP/PS1) 表现出更明显的认知障碍和淀粉样蛋白  $\beta$  斑块负荷, 表明非嗜神经性 H3N2 感染作为外周免疫刺激, 可能通过小胶质细胞过度激活加重阿尔兹海默病症状<sup>[6]</sup>。流感病毒感染可以通过激活大脑中的星形胶质细胞和小胶质细胞引发炎症级联反应, 从而增加发生神经精神性疾病和神经退行性疾病的可能性<sup>[39]</sup>。

#### 4 格林-巴利综合征

格林-巴利综合征是一种“经典”神经免疫性疾病, 是典型的感染后周围神经系统综合征<sup>[40]</sup>。在西方国家, 60%~70% 的格林-巴利综合征病例的病因不明, 这种不明原因的病例数量在冬季达到高峰, 而患者在发病前通常感染呼吸系统疾病或流感<sup>[40]</sup>。Valerie 等<sup>[41]</sup> 报告, 由不明原因导致的格林-巴利综合征每月发病率与报告的流感样疾病呈正相关, 但频率较低 (1996—2004 年的 405 例格林-巴利综合征患者中仅有 3.5% 与流感有关); 大多数病例集中在流感高发季节, 尤其是甲型流感病毒 H3N2 (1996—1997 年和 1999—2000 年流行), 涉及甲型流感病毒感染的格林-巴利综合征病例与研究其他病例不同, 甲型流感引起格林-巴利综合征病例从感染到发作的时间较长 (中位数为 15 d), 并且无抗神经节苷脂抗体的应答。

#### 5 总结与展望

过去一个世纪以来, 研究人员对流感相关神经性并发症的了解越来越多。随着 2009 年甲型 H1N1 流体的出现和流行, 有关流感神经系统并发症的报告不断增加, 研究人员对其并发症的兴趣剧增<sup>[7]</sup>。目前, 甲型流感病毒的高致病株已被用作流感病毒感染导致人神经系统疾病动物模型的建立及机制研究的有效材料。但甲型流感病毒引起的中枢神经系统并发症的机制和后果尚不清楚, 尤其是其能否入侵中枢神经系统仍是一个争议性话题。尽管有病例报告以及动物实验证明流感病毒能够入侵中枢神经系统, 然而在大多数病例的脑脊液中仍未检测到病毒 RNA, 这种差异仍需临床报告以及动物实验验证。

目前, 细胞因子风暴是最广为接受的一个流感相关中枢神经系统并发症的机制假说, 但其具体作用和

机制仍未阐明。而且流感病毒感染重症并发症带来的高死亡率和严重后遗症迫切需要解决。因此, 寻找和建立合适的流感神经系统并发症的动物模型, 阐明甲型流感病毒与中枢神经系统细胞之间的相互作用, 揭示其发病机制, 对于预防和治疗这种严重的神经系统并发症至关重要, 是推进相关研究进展的关键。目前最常见的用于研究流感相关神经并发症的模型动物是小鼠和雪貂。小鼠是用于流感病毒感染神经病理学评估的首选实验动物, 其大脑解剖和神经评估方法优于雪貂。值得注意的是, 流感病毒受体在人脑和小鼠脑中的表达模式并不完全一样: 在小鼠脑中, 禽流感病毒受体 (AIV-R) 在小脑浦肯野神经细胞中表达, 而人流感病毒受体 (HuIV-R) 在小脑白质和部分脑干中表达; 在人脑中, 包括小脑、脑干、海马体以及大脑皮层等区域的许多神经元和神经胶质细胞同时表达 AIV-R 和 HuIV-R<sup>[42]</sup>。而树鼯作为灵长类动物的近亲, 在生理学、免疫学、分类学以及基因组学等方面与人类的相似性高于常用的小鼠、大鼠等啮齿类实验动物。此外, 树鼯与灵长类动物在一些免疫信号通路、重要神经系统、免疫细胞、细胞因子结构和功能方面具有高度相似性<sup>[26]</sup>。这些特点为树鼯成为神经系统疾病动物模型提供了坚实基础。目前树鼯已用于阿尔兹海默病、帕金森病等多种神经系统疾病的研究, 但尚未见利用树鼯动物模型研究流感病毒相关神经系统疾病的报告。基于本实验室前期研究发现感染 H1N1 A/PR8/34 病毒的树鼯脑部能够发生病理性改变 (尚未发表), 笔者推断树鼯可能是研究流感神经系统并发症的理想模型, 但其可行性还有待进一步研究证实。

#### [作者贡献 Author Contribution]

丁相荣参与讨论确定主体框架, 收集资料, 撰写初稿并修改; 霍姝洵参与讨论, 收集资料; 代解杰指导论文设计, 文章修饰及把关。

#### [利益声明 Declaration of Interest]

所有作者均声明本文不存在利益冲突。

#### [参考文献 References]

- [1] ALAJANGI H K, KAUR M, SHARMA A, et al. Blood-brain barrier: emerging trends on transport models and new-age strategies for therapeutics intervention against neurological disorders[J]. *Mol Brain*, 2022, 15(1):49. DOI: 10.1186/s13041-022-00937-4.
- [2] AMPIE L, MCGAVERN D B. Immunological defense of CNS barriers against infections[J]. *Immunity*, 2022, 55(5): 781-799. DOI: 10.1016/j.immuni.2022.04.012.
- [3] ROMERO J R, NEWLAND J G. Viral meningitis and encephalitis: traditional and emerging viral agents[J]. *Semin*

- Pediatr Infect Dis, 2003, 14(2): 72-82. DOI: 10.1053/spid.2003.127223.
- [4] 兰旭, 邓春青. 甲型流感病毒血凝素研究进展[J]. 中国人兽共患病学报, 2021, 37(6): 563-570. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2021.00.055.  
LAN X, DENG C Q. Research progress in influenza A virus hemagglutinin[J]. Chin J Zoonoses, 2021, 37(6): 563-570. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2021.00.055.
- [5] CHEN Q L, LI P Q, LI S Y, et al. Brain complications with influenza infection in children[J]. J Behav Brain Sci, 2020, 10(3): 129-152. DOI: 10.4236/jbbs.2020.103008.
- [6] HOSSEINI S, MICHAELSEN-PREUSSE K, SCHUGHART K, et al. Long-term consequence of non-neurotropic H3N2 influenza A virus infection for the progression of alzheimer's disease symptoms[J]. Front Cell Neurosci, 2021, 15: 643650. DOI: 10.3389/fncel.2021.643650.
- [7] HAN J Y, HAN S B. Seizures related to influenza in pediatric patients: a comparison with seizures associated with other respiratory viral infections[J]. J Clin Med, 2021, 10(14): 3088. DOI: 10.3390/jcm10143088.
- [8] LEUNG YU M K, LEUNG C P P, WONG W H S, et al. Clinical spectrum and burden of influenza-associated neurological complications in hospitalised paediatric patients[J]. Front Pediatr, 2021, 9: 752816. DOI: 10.3389/fped.2021.752816.
- [9] SAWIRES R, KULDORFF M, FAHEY M, et al. Snotwatch: an ecological analysis of the relationship between febrile seizures and respiratory virus activity[J]. BMC Pediatr, 2022, 22(1): 359. DOI: 10.1186/s12887-022-03222-4.
- [10] KWONG K L, LAM S Y, QUE T L, et al. Influenza A and febrile seizures in childhood[J]. Pediatr Neurol, 2006, 35(6): 395-399. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2006.07.005.
- [11] HAN J Y, HAN S B. Febrile seizures and respiratory viruses determined by multiplex polymerase chain reaction test and clinical diagnosis[J]. Children (Basel), 2020, 7(11): 234. DOI: 10.3390/children7110234.
- [12] EKSTRAND J J. Neurologic complications of influenza[J]. Semin Pediatr Neurol, 2012, 19(3): 96-100. DOI: 10.1016/j.spen.2012.02.004.
- [13] SUGAYA N. Influenza-associated encephalopathy in Japan [J]. Semin Pediatr Infect Dis, 2002, 13(2): 79-84. DOI: 10.1053/spid.2002.122993.
- [14] 雷雨璇, 舒跃龙, 房师松. 流感相关中枢神经系统并发症研究进展 [J]. 病毒学报, 2022, 38(1): 196-204. DOI: 10.13242/j.cnki.bingduxuebao.004088.  
LEI Y X, SHU Y L, FANG S S. Research progress on influenza-related complications of the central nervous system[J]. Chin J Virol, 2022, 38(1): 196-204. DOI: 10.13242/j.cnki.bingduxuebao.004088.
- [15] KHORRAMDELAZAD H, KAZEMI M H, NAJAFI A, et al. Immunopathological similarities between COVID-19 and influenza: investigating the consequences of Co-infection[J]. Microb Pathog, 2021, 152: 104554. DOI: 10.1016/j.micpath.2020.104554.
- [16] MASTROLIA M V, RUBINO C, RESTI M, et al. Characteristics and outcome of influenza-associated encephalopathy/encephalitis among children in a tertiary pediatric hospital in Italy, 2017-2019[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 1012. DOI: 10.1186/s12879-019-4636-5.
- [17] GU Y N, ZUO X, ZHANG S Y, et al. The mechanism behind influenza virus cytokine storm[J]. Viruses, 2021, 13(7): 1362. DOI: 10.3390/v13071362.
- [18] RADZIŠAUSKIENĖ D, VITKAUSKAITĖ M, ŽVINYTĖ K, et al. Neurological complications of pandemic A(H1N1)2009pdm, postpandemic A(H1N1)v, and seasonal influenza A[J]. Brain Behav, 2021, 11(1): e01916. DOI: 10.1002/brb3.1916.
- [19] NG Y P, YIP T F, PEIRIS J S M, et al. Avian influenza A H7N9 virus infects human astrocytes and neuronal cells and induces inflammatory immune responses[J]. J Neurovirol, 2018, 24(6): 752-760. DOI: 10.1007/s13365-018-0659-8.
- [20] WANG G F, ZHANG J, LI W Z, et al. Apoptosis and proinflammatory cytokine responses of primary mouse microglia and astrocytes induced by human H1N1 and avian H5N1 influenza viruses[J]. Cell Mol Immunol, 2008, 5(2): 113-120. DOI: 10.1038/cmi.2008.14.
- [21] SHORT K R, VEERIS R, LEIJTEN L M, et al. Proinflammatory cytokine responses in extra-respiratory tissues during severe influenza[J]. J Infect Dis, 2017, 216(7): 829-833. DOI: 10.1093/infdis/jix281.
- [22] WANG S Y, LE T Q, KURIHARA N, et al. Influenza virus-cytokine-protease cycle in the pathogenesis of vascular hyperpermeability in severe influenza[J]. J Infect Dis, 2010, 202(7): 991-1001. DOI: 10.1086/656044.
- [23] BOHMWALD K, ANDRADE C A, KALERGIS A M. Contribution of pro-inflammatory molecules induced by respiratory virus infections to neurological disorders[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2021, 14(4): 340. DOI: 10.3390/ph14040340.
- [24] LI R F, YUAN B, XIA X S, et al. Tree shrew as a new animal model to study the pathogenesis of avian influenza (H9N2) virus infection[J]. Emerg Microbes Infect, 2018, 7(1): 166. DOI: 10.1038/s41426-018-0167-1.
- [25] KAYESH M E H, SANADA T, KOHARA M, et al. Tree shrew as an emerging small animal model for human viral infection: a recent overview[J]. Viruses, 2021, 13(8): 1641. DOI: 10.3390/v13081641.
- [26] 周风梅, 李润峰, 袁兵, 等. 树鼯应用于病毒感染性疾病动物模型的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(6): 115-120. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2018.06.021.  
ZHOU F M, LI R F, YUAN B, et al. Research advances of application of tree shrew as an animal model of viral infectious diseases[J]. Chin J Comp Med, 2018, 28(6): 115-120. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2018.06.021.
- [27] MORISHIMA T, TOGASHI T, YOKOTA S, et al. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan[J]. Clin Infect Dis, 2002, 35(5): 512-517. DOI: 10.1086/341407.
- [28] 姚敏, 汪晓莺, 董志珍, 等. 甲型流感病毒感染对鼠脑组织线粒体脂代谢功能的影响[J]. 南通大学学报(医学版), 2012, 32(1): 18-21. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7887.2012.01.006.  
YAO M, WANG X Y, DONG Z Z, et al. Effect of influenza A virus infection on function of fat metabolism in mouse brain mitochondria[J]. J Nantong Univ Med Sci, 2012, 32(1): 18-21. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7887.2012.01.006.
- [29] YAMADA M, BINGHAM J, PAYNE J, et al. Multiple routes of invasion of wild-type Clade 1 highly pathogenic avian

- influenza H5N1 virus into the central nervous system (CNS) after intranasal exposure in ferrets[J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 124(4):505-516. DOI: 10.1007/s00401-012-1010-8.
- [30] JANG H, BOLTZ D, STURM-RAMIREZ K, et al. Highly pathogenic H5N1 influenza virus can enter the central nervous system and induce neuroinflammation and neurodegeneration[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(33): 14063-14068. DOI: 10.1073/pnas.0900096106.
- [31] PARK C H, ISHINAKA M, TAKADA A, et al. The invasion routes of neurovirulent A/Hong Kong/483/97 (H5N1) influenza virus into the central nervous system after respiratory infection in mice[J]. *Arch Virol*, 2002, 147(7):1425-1436. DOI: 10.1007/s00705-001-0750-x.
- [32] DE WIT E, SIEGERS J Y, CRONIN J M, et al. 1918 H1N1 influenza virus replicates and induces proinflammatory cytokine responses in extrapulmonary tissues of ferrets[J]. *J Infect Dis*, 2018, 217(8): 1237-1246. DOI: 10.1093/infdis/jiy003.
- [33] DOU Y C, LI Y Q. Influenza A H3N2-associated meningoencephalitis in an older adult with viral RNA in cerebrospinal fluid: case report[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 874078. DOI: 10.3389/fneur.2022.874078.
- [34] MAK G C K, KWAN M Y W, MOK C K P, et al. Influenza A (H5N1) virus infection in a child with encephalitis complicated by obstructive hydrocephalus[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 66(1):136-139. DOI: 10.1093/cid/cix707.
- [35] FROGGATT H M, HEATON N S. Nonrespiratory sites of influenza-associated disease: mechanisms and experimental systems for continued study[J]. *FEBS J*, 2022, 289(14): 4038-4060. DOI: 10.1111/febs.16363.
- [36] SMEYNE R J, NOYCE A J, BYRNE M, et al. Infection and risk of parkinson's disease[J]. *J Parkinsons Dis*, 2021, 11(1):31-43. DOI: 10.3233/JPD-202279.
- [37] JANG H, BOLTZ D, MCCLAREN J, et al. Inflammatory effects of highly pathogenic H5N1 influenza virus infection in the CNS of mice[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(5): 1545-1559. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5123-11.2012.
- [38] MARREIROS R, MÜLLER-SCHIFFMANN A, TROSSBACH S V, et al. Disruption of cellular proteostasis by H1N1 influenza A virus causes  $\alpha$ -synuclein aggregation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(12):6741-6751. DOI: 10.1073/pnas.1906466117.
- [39] HOSSEINI S, WILK E, MICHAELSEN-PREUSSE K, et al. Long-term neuroinflammation induced by influenza A virus infection and the impact on hippocampal neuron morphology and function[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(12): 3060-3080. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1740-17.2018.
- [40] BLACKBURN K M, WANG C. Post-infectious neurological disorders[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2020, 13: 175628642095290. DOI: 10.1177/1756286420952901.
- [41] SIVADON-TARDY V, ORLIKOWSKI D, PORCHER R, et al. Guillain-Barré syndrome and influenza virus infection[J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(1):48-56. DOI: 10.1086/594124.
- [42] KIM M, YU J E, LEE J H, et al. Comparative analyses of influenza virus receptor distribution in the human and mouse brains[J]. *J Chem Neuroanat*, 2013, 52: 49-57. DOI: 10.1016/j.jchemneu.2013.05.002.
- (收稿日期:2022-09-02 修回日期:2022-12-17)  
(本文编辑:张俊彦,富群华,洪怡,丁宇菁)

#### 【引用本文】

丁相荣, 霍姝浓, 代解杰. 甲型流感病毒对人与实验动物神经系统影响的研究进展[J]. *实验动物与比较医学*, 2023, 43(2): 180-185. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2022.142.

DING X R, HUO S R, DAI J J. Research progress on influenza A virus and nervous system disease of human and experimental animals[J]. *Lab Anim Comp Med*, 2023, 43(2): 180-185. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2022.142.

\*\*\*\*\*

## 《实验动物与比较医学》2023年征订启事

《实验动物与比较医学》(CN 31-1954/Q, ISSN 1674-5817)由上海科学院主管,上海市实验动物学会和上海实验动物研究中心联合主办,是我国实验动物科学及比较医学领域创刊最早的一本专业学术期刊。本刊目前是中国科技论文统计源期刊(即中国科技核心期刊),并被瑞典DOAJ、美国Chemical Abstracts和Ulrichsweb、英国CAB Abstracts和Global Health、波兰ICI World of Journals和ICI Master List数据库,以及中国核心期刊数据库、中国科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中国学术期刊综合评价数据库、中国期刊网和万方医学网等收录,2020年入选中国医师协会发布的中国医药卫生“核心期刊”目录。

本刊兼顾理论与实践、普及与提高,刊登实验动物科学和比较医学领域的研究及应用新成果、新进展、新信息。期刊内容主要涉及人类疾病动物模型、实验动物资源开发与利用、实验动物管理、实验动物福利与伦理、动物实验技术与方法、实验动物医学、比较医学方法研究,以及以实验动物为基础的生物医学各领域基础与应用研究。设置栏目包括专家论坛、研究论著、综述、经验交流、实践与探索、技术与平台、政策与法规、标准与指南、人物、简报、动态与书讯等。读者对象为生物学、医学、药学、动物学和农学等各领域从事实验动物生产、繁育、检测和管理,以及应用实验动物进行比较医学研究的广大科技工作者、教育工作者和医学工作者。欢迎订阅!

本刊为双月刊,大16开,铜版纸,彩色印刷;全年出版6期,每期定价30元/本,全年定价180元/套。读者可在各地邮局订阅,邮发代号为4-789;也可以联系本刊编辑部购买,联系电话:021-50793657。E-mail:bjb50793657@163.com。编辑部地址:上海市浦东新区金科路3577号(邮编201203)。期刊官网地址: <http://www.slarc.org.cn/dwyx>。

《实验动物与比较医学》编辑部