

李进春,尹家祥. Q 热动物模型研究概况 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(4): 123-128.

Li JC, Yin JX. Overview of Q fever research in animal models [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(4): 123-128.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.04.015

Q 热动物模型研究概况

李进春,尹家祥*

(大理大学公共卫生学院,大理 671000)

【摘要】 Q 热是由贝氏柯克斯体感染所致的一种人兽共患病,在自然界中广泛传播。动物模型是研究传染病的病原学、发病机制以及评价疫苗有效性的工具。近年来,无脊椎动物、啮齿动物和非人灵长类动物等多种动物模型已被用于 Q 热的相关研究。本文对 Q 热不同动物模型的研究现状进行了综述,讨论了不同模型的优缺点,总结了未来建模工作的需求和标准。

【关键词】 贝氏柯克斯体;Q 热;动物模型;人兽共患病

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 04-0123-06

Overview of Q fever research in animal models

LI Jinchun, YIN Jiaxiang*

(School of Public Health, Dali University, Yunnan 671000, China)

【Abstract】 Q fever is a zoonotic disease caused by *Coxiella burnetii* infection, which is widespread in nature. Animal models are important to study the etiology and pathogenesis of infectious diseases and evaluate the effectiveness of vaccines. In recent years, various animal models, such as invertebrates, rodents, and non-human primates, have been used to study Q fever. This article summarizes the research status of Q fever animal models, discusses the advantages and disadvantages of these models, and summarizes the requirements and standards of future modeling studies.

【Keywords】 *Coxiella burnetii*; Q fever; animal model; zoonoses

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Q 热(query fever)是一种世界范围内广泛分布的人兽共患病,起初在澳大利亚昆士兰的肉类加工者中发现,因当时原因不明,所以被称为“Q 热”。贝氏柯克斯体是 Q 热的病原体,它是一种严格的细胞内革兰氏阴性细菌,对恶劣的环境具有较强抵抗力^[1]。野生动物、家畜和蜱是主要的宿主^[2]。动物感染后通常无明显症状,但这种病原体可使孕期动物发生流产、死胎和不育等生殖障碍。人类最常见的感染方式是通过吸入含有病原体的气溶胶,特别是那些由胎盘衍生物形成的气溶胶^[3]。人类 Q 热

可为急性或慢性,急性型表现为自限性发热性疾病,通常与肺炎或肝炎有关,而慢性 Q 热最常表现为心内膜炎,若未得到恰当治疗可导致死亡^[4]。近年来,随着人群大范围流动和聚集以及家畜贸易的流通,Q 热病例呈现急剧上升趋势,对人类公共卫生健康和畜牧养殖业发展造成了严重危害。

人类疾病动物模型是生物医学科学研究中建立的具有人类疾病模拟性表现的动物实验对象和材料,使用人类疾病动物模型是现代医学研究中极为重要的实验方法和手段^[5]。新冠肺炎疫情流行

【基金项目】 国家自然科学基金(81860565);云南省“兴滇英才支持计划”项目(YNWR-MY-2019-008);云南省高校自然疫源性疾病预防控制科技创新团队(云教发[2020]102号)。

【作者简介】 李进春(1997—),男,硕士研究生,研究方向:自然疫源性疾病预防流行病学研究。E-mail:ljc2021314@163.com

【通信作者】 尹家祥(1971—),男,博士,教授,研究方向:自然疫源性疾病预防流行病学研究。E-mail:chinayjx@hotmail.com

期间,中国医学科学院医学实验动物研究所率先建立了 COVID-19 转基因小鼠模型和恒河猴模型,两种动物模型首次阐明了 SARS-CoV-2 病毒的致病性,加深了对 COVID-19 病因学和病理学的认知,促进了抗病毒药物和疫苗的研发^[6]。由此可知,动物模型在生物医学研究中发挥着关键作用。贝氏柯克斯体在细胞内有一个特定的生命周期,在此期间,它在宿主免疫系统的吞噬细胞中繁殖,使得对这种细菌的研究变得困难。近年来,为了深入了解 Q 热的病原学、免疫学和病理学机制以及加快药物和疫苗的研发,小鼠、豚鼠和非人灵长类动物等多种动物模型已被用于 Q 热的研究。尽管没有合适的动物模型能够完全模拟人类的疾病过程,但每个模型都打开了了解 Q 热的一扇重要窗口。本文从不同的动物模型出发,综述了 Q 热动物模型研究现状及其优缺点,总结了未来建模工作的需求和标准,以期为 Q 热相关研究中动物模型的建立和选择提供参考。

1 小鼠模型

小鼠(Mice)性格温顺易饲养,数量充足,易获得和使用,且小鼠与人类在基因水平上高度同源,表现出许多相同的疾病和条件,是一个成熟的实验模型。BALB/c、SCID、C57BL/6 等小鼠已被广泛应用于贝氏柯克斯体感染和评估各种 Q 热候选疫苗的功效,包括氯仿-甲醇残基(chloroform-methanol residue, CMR)疫苗和脂多糖肽模拟疫苗。其中 BALB/c 小鼠于 1985 年引进我国,为常用的近交系小鼠品系,可较好地复制人类某些疾病,其在接种贝氏柯克斯体时通常会表现出与人类相似的肝炎和间质性肺炎^[7]。在用小鼠建立疾病模型时,小鼠品系的选择是重要的考虑因素。不同品系的小鼠对贝氏柯克斯体感染的敏感性不同,实验时需要高剂量的这种细菌来诱导器官病变,其中 BALB/c 和 C57BL/6 小鼠通常只表现出轻微和短暂的感染迹象,没有死亡,而 A/J 小鼠对感染最敏感,死亡率高于 BALB/c 和 C57BL/6 小鼠,被认为是评价贝氏柯克斯体免疫应答和疫苗效力的最佳小鼠模型^[8]。一般来说,小鼠对贝氏柯克斯体具有抵抗力,被感染后不久就能有效清除该病原体,不会表现出明显发热性疾病,但 SCID 小鼠缺乏功能性 T 细胞和 B 细胞,具有清晰稳定的免疫缺陷状态,SCID 小鼠出现不适的临床症状、细菌负荷和组织学结果更强

烈,且发生得更早,宿主的免疫缺陷增强了 Q 热的严重程度,可作为研究宿主免疫缺陷的 Q 热动物模型^[7]。SCID 小鼠已被用来模拟各种免疫系统成分在控制小鼠贝氏柯克斯体感染中的作用,研究发现干扰素- γ (interferon-gamma, IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、T 细胞和 B 细胞在抗贝氏柯克斯体应答中扮演着重要角色^[9]。此外,SCID 小鼠也被用来评估缺乏单个 T4SS 效应器的菌株的毒力潜力^[10]。

在动物中,感染途径和贝氏柯克斯体菌株可能决定了 Q 热的主要表现,从 20 世纪 60 年代起,已经使用腹膜、鼻腔和气管内途径描述了几种动物模型。在鼻腔接种过程中,只有一小部分贝氏柯克斯体进入小鼠的肺部,大部分仍留在鼻腔内,而腹腔接种可以迅速进入血液循环,进行全身传播,累及心、肺、淋巴结和骨髓等多个器官。Andoh 等^[11]通过腹膜内接种感染小鼠,发现免疫功能正常的小鼠症状不明显并存活下来,只出现了轻微的间质性肺炎,没有心脏或肾受累,而 SCID 小鼠出现急性临床症状并死亡,伴有巨噬细胞浸润、肾小球肾炎和局灶性钙化的心包炎。与其他接种途径不同,气管内接种更接近于人类感染贝氏柯克斯体的自然途径。Hu 等^[12]使用非侵入性气溶胶输送装置将贝氏柯克斯体直接输送到 BALB/c 小鼠的肺部,并与腹膜内途径感染的小鼠比较,发现气管内途径感染的小鼠在第 3 天和第 7 天表现出更高的细菌载量和更严重的心脏和肺部病变。同时,在第 12 天,气管内途径感染的小鼠血清中 IFN- γ 和 IL-12p70 的水平显著高于腹膜内途径感染的小鼠。同样 Miller 等^[13]通过气溶胶激发、口服强饲和腹膜内注射向免疫活性小鼠递送了 ST16、ST20 和 ST8 三种贝氏柯克斯体分离菌株,发现口服途径暴露的小鼠不仅免疫应答和细菌负荷减少,且传播效率也较低。此外,与 ST16 分离株相比,ST8 分离株感染后的小鼠体重减轻、脾肿大、脾细菌负荷和细胞因子诱导更大^[14]。

Q 热在人类中表现为急性和慢性形式,急性 Q 热一般无特异性的临床表现,而慢性 Q 热通常表现为心内膜炎,如果不治疗,可导致心力衰竭和死亡^[15]。Meghari 等^[16]通过转基因小鼠过量产生细胞因子 IL10 来实现慢性贝氏柯克斯体感染,这种慢性感染的特点是抗体水平高,肉芽肿形成受阻,巨噬细胞无法杀死贝氏柯克斯体,组织中持续存在贝氏柯克斯体感染,与报告的人类慢性 Q 热相似。这

个模型对了解细菌在宿主中的持久性很重要,并提供了可以研究疾病病理并评估治疗和预防效果的模型。然而,在人类中观察到的慢性组织病理学在感染的转基因小鼠中很少观察到。虽然没有小鼠模型真正模拟人类的急性和慢性 Q 热,但慢性 Q 热小鼠模型的发展揭示了贝氏柯克斯体在小鼠中持续存在的重要信息。总之,继续开发人类感染 Q 热的动物模型,对了解 Q 热的发病机制和开发有利于公众健康的疫苗至关重要。

2 豚鼠模型

自 1950 年代初发现这种病原体以来,由于豚鼠 (*Cavia porcellus*) 性情温顺,易饲养和相关实验操作,且肺部解剖结构、生理与免疫系统与人类有相似表型,被用于 Q 热发病机制及病理生理学特征的相关研究。早期研究通常以腹膜内注射作为感染途径,与人类一样,感染后会产生明显的发烧,体重减轻,肝、脾和骨髓中出现感染特征性的肉芽肿^[17]。该模型后来被改进为使用气溶胶传播,使其能更好地反映自然感染的实际情况,与腹腔注射相比,除了发烧和体重减轻外,豚鼠还表现出明显的肺炎,而不太明显的肝变化。Russell-Lodrigue 等^[18]将贝氏柯克斯体液滴核直接输送到肺泡中,研究发现感染高剂量的豚鼠出现呼吸急促、食欲不振和嗜睡,伴有发烧和体重减轻,感染 7 d 后出现融合性全白细胞性支气管间质性肺炎,28 d 时恢复为多灶性淋巴组织细胞间质性肺炎,反应的程度和持续时间与递送的微生物剂量相对应。Gregory 等^[19]也观察到了显著的剂量接种反应,还发现豚鼠在临床和组织病理学上都更能表现出呼吸应激,使其成为研究人类疾病有价值的动物模型。在豚鼠模型中,不同菌株引起发热反应的能力差异得到了很好的描述。Moos 和 Hackstadt 在豚鼠腹膜接种中显示了 Nine Mile 和 Priscilla 两种分离株之间的毒力差异,Eldin 等^[8]也证明了 Priscilla 菌株的毒力低于 Nine Mile 分离株。最近一项研究表征了多种贝氏柯克斯体分离株的感染动力学,其中最严重的 Q 热是由 I 组分离株引起的,而感染 VI 组分离株的豚鼠没有明显的毒力^[20]。为评估慢性疾病心内膜炎,研究人员在豚鼠暴露于贝氏柯克斯体之前对其原生主动脉瓣进行电凝,发现先前心脏瓣膜受损的多数豚鼠发展为心内膜炎,死亡率较高^[21]。然而,该模型可能是人类急性 Q 热心内膜炎,但该模型仍可用于评估暴

发期间心脏病患者的预防措施。

自从引入疫苗接种后超敏反应 (post vaccination hypersensitivity, PVH) 以来,豚鼠模型一直是疫苗反应原性研究的黄金标准。Baeten 等^[22]采用豚鼠模型对新型 Q 热候选疫苗或疫苗成分的反应原性潜力进行初步评估,探索了鼻内和腹膜内致敏途径,研究发现通过腹膜内暴露致敏的豚鼠表现出的总体反应比经鼻腔接触致敏的略大,与致敏后 21 d 相比,在第 42 天进行皮肤激发时,反应更明显。同时该模型进一步评估了致敏后不同时间点皮内或皮下使用福尔马林灭活 I 期全细胞疫苗 Coxevac 进行的皮肤试验的差异,证明皮内途径是反应原性激发的最佳途径。最近,类似的豚鼠模型已被用于评估其他 Q 热候选疫苗的反应性,例如转基因福尔马林灭活全细胞疫苗 (whole-cell vaccine, WCV)^[23]。此外,豚鼠也被用于评估其他的超敏反应,包括接触性皮炎、对呼吸道过敏原和刺激物的反应、药物反应以及对其他传染病病原体的反应,表明了该模型的实用性。

3 非人灵长类动物模型

非人灵长类动物 (non-human primates, NHP) 是重要的动物模型,与人类亲缘关系密切,解剖以及生理结构与人类相似,具有很高的免疫学相似性,常用于疫苗和治疗方法的临床前研究,以确定疗效,受到了科学工作者的青睐^[24]。从历史上看,猕猴一直是通过气溶胶接种模拟 Q 热的首选 NHP。在 20 世纪 70 年代后期,Gonder 等^[25]构建了 Q 热的 NHP 模型,这些 NHP 感染后开始出现发热、厌食、呼吸困难等临床疾病迹象,发热持续 5 d 左右,在第 7 天和第 14 天之间检测到菌血症;血液学分析显示血清天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate transaminase, AST)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 和总胆红素升高;放射学图像显示肺炎随着时间的推移越来越严重,尸检可见亚急性肝炎。Waag 等^[26]在比较食蟹猴 (*Macaca fascicularis*) 和恒河猴 (*Macaca mulatta*) 作为急性 Q 热模型的研究中重现了这些发现,考虑到食蟹猴明显的放射学变化,认为这是更好的模型。Waag 等^[27]随后使用该模型比较了 CMR 疫苗与全细胞 (Q fever vaccine, Q-Vax) 疫苗,评估了 CMR 疫苗的功效和免疫原性,发现该疫苗与 Q-Vax 疫苗具有相当的保护作用,表明该疫苗可以在不同疫苗接种剂量和给药方案后提供保护。最

近,研究人员将大颗粒贝氏柯克斯体气溶胶直接输送到下呼吸道,被感染的 NPH 出现了发烧和肺炎,脾和肺组织有明显的组织病理学改变,可作为传统 NHP 气溶胶暴露技术的可行替代方案,用于研究原发感染部位肺的发病机制,并有助于开发新的疫苗^[19]。此外,使用普通绒猴(*Callithrix jacchus*)开发了吸入性 Q 热模型,受感染的绒猴表现为自限性发热性疾病,体重减轻,肝酶活性紊乱,特有的细胞激活,感染高峰期产生大量 $\text{INF-}\gamma$,研究证明了绒猴以剂量依赖性方式感染贝氏柯克斯体,其可以被认为是研究吸入性 Q 热发病机制或制定医学对策的合适模型^[28]。就与人类急性疾病的相似性而言,暴露于气溶胶的 NPH 提供了人类 Q 热的极好模型。然而,由于 NPH 数量少、价格昂贵、操作复杂及需要特别的饲养环境(包括笼具),同时需要有经验的人员进行操作,使得 NPH 模型在 Q 热的研究中受限。

4 无脊椎动物模型

哺乳动物感染模型成本高,繁殖时间长并可能引发伦理问题。黑腹果蝇、秀丽隐杆线虫和大蜡螟等昆虫,体积小,成本低,遗传上易于控制,像哺乳动物一样拥有复杂的先天免疫系统,适用于疾病的初步研究,可作为哺乳动物感染模型一种有价值的替代方案^[29]。Dot/Icm IV 型分泌系统(type-IV secretion system, T4SS)及其分泌因子已被描述为贝氏柯克斯体关键毒力决定因素之一,其在感染期间将细菌效应蛋白输送到宿主细胞质中,这是建立成熟空泡以允许细胞内复制所必需的^[30]。有研究表明 T4SS 转座子突变体不能在细胞内复制,然而 T4SS 此前并未涉及到整个生物体的感染^[31]。Norville 等^[32]使用大蜡蛾(*Galleria mellonella*)的幼虫感染模型证明了 T4SS 对于幼虫的毒力和血细胞内的复制是必需的,进一步研究发现贝氏柯克斯体对四环素敏感,在感染贝氏柯克斯体后给幼虫多西环素治疗,显著地延长了幼虫的死亡时间。这是第一个非哺乳动物体内感染贝氏柯克斯体的模型,该模型适用于快速鉴定突变表型和筛选新型抗菌药物。随着研究的深入,大蜡蛾模型已用于不同的研究目的,例如研究贝氏柯克斯体 NMI 和 NMII 菌株之间的毒力差异、鉴定贝氏柯克斯体 NMII 的毒力基因、研究贝氏柯克斯体细胞内生长并确定潜在的毒力因子或感染期间贝氏柯克斯体的转录组。大蜡蛾模型可用来揭示节肢动物抗菌剂和贝氏柯克

斯体相关的生物学信息,然而该宿主系统缺乏在秀丽隐杆线虫模型或黑腹果蝇中发现的遗传延展性。黑腹果蝇(*Drosophila melanogaster*)是研究宿主—病原体相互作用和先天免疫的一个强大、可遗传延展的模型,Bastos 等^[33]使用黑腹果蝇模型,发现成年果蝇对贝氏柯克斯体的 NMII 克隆 4 菌株敏感,能够在成年果蝇中感染和复制,揭示了与 Q 热发病机制有关的宿主和细菌因素。尽管黑腹果蝇和大蜡螟具有与哺乳动物相似的先天免疫系统,但模型缺乏适应性免疫反应,不太适合疫苗的研究和开发,只能用于毒力的初步筛选。

5 小结

随着科研工作的不断推进,小鼠、豚鼠、非人灵长类等多种动物模型在 Q 热及其致病生物贝氏柯克斯体的研究中被广泛应用,这些动物模型为深入了解 Q 热的病原学、免疫学和病理学机制以及为加快 Q 热药物和疫苗的研发提供了重要的科学数据。尽管 Q 热动物模型的临床表现、病理变化与人类有一定的相似性,但动物和人体在遗传背景、生理特性、免疫状态等方面存在差异,从动物研究中得出的结论不能简单地转移到人类研究上。因物种特性的原因,每种动物都有明显的优点和缺点,往往一种动物模型不能完全反映疫苗、药物等在人体内的实际情况,有时需要几种动物模型在不同方面进行评估。理想的动物模型应尽可能最大化模拟人类 Q 热临床表现、疾病过程、病理生理变化、免疫学反应等疾病特征,也应便于控制疾病的发生发展,以利于研究的开展,然而目前尚未有一个模型可以完全模拟人类 Q 热的发生和疾病进程。建立啮齿动物、非人灵长类动物、无脊椎动物等在内的多样化动物模型体系,才能更加有效地认识人类 Q 热的发生发展规律。此外,为了更好地模拟人类的基因多样性和复杂微生物环境,使用基因工程技术导入来自人类的基因片段或直接将来自人体的细胞/组织移植入小鼠,建立人源化或多基因靶点小鼠模型,为 Q 热发病机制的多维分析、新药开发 and 安全性评价提供支持,可能是未来 Q 热动物模型研究的重要方向。

参考文献:

- [1] 王秀明,张凡,王棋,等. Q 热的流行病学特征及其预防控制[J]. 中华卫生杀虫药械, 2022, 28(6): 562–565.
WANG X M, ZHANG F, WANG Q, et al. Epidemiological

- characteristics of Q fever and its prevention and control [J]. Chin J Hyg Insectic Equip, 2022, 28(6): 562-565.
- [2] 张培培, 王毓秀, 孙翔翔. Q 热病原学和流行病学特点及其防控 [J]. 中国动物检疫, 2021, 38(1): 81-86.
ZHANG P P, WANG Y X, SUN X X. Etiological and epidemiological characteristics of Q fever and its prevention and control [J]. China Anim Health Insp, 2021, 38(1): 81-86.
- [3] 郭江林. 牛羊 Q 热的诊断与防控 [J]. 中国动物保健, 2023, 25(1): 3-4.
GUO J L. Diagnosis and prevention of Q fever in cattle and sheep [J]. China Anim Health, 2023, 25(1): 3-4.
- [4] 董琳菲, 潘静, 程浩, 等. 感染性疾病 Q 热研究进展 [J]. 北京医学, 2022, 44(10): 917-919.
DONG L F, PAN J, CHENG H, et al. Research progress of Q fever in infectious diseases [J]. Beijing Med J, 2022, 44(10): 917-919.
- [5] DOMÍNGUEZ-OLIVA A, HERNÁNDEZ-ÁVALOS I, MARTÍNEZ-BURNES J, et al. The importance of animal models in biomedical research: current insights and applications [J]. Animals, 2023, 13(7): 1223.
- [6] 杨钧婷, 王晓堂, 续国强, 等. 新型冠状病毒肺炎动物模型的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(9): 111-116.
YANG J T, WANG X T, XU G Q, et al. Research and progress in animal models of coronavirus disease 2019 [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(9): 111-116.
- [7] MELENOTTE C, LEPIDI H, NAPPEZ C, et al. Mouse model of *Coxiella burnetii* aerosolization [J]. Infect Immun, 2016, 84(7): 2116-2123.
- [8] ELDIN C, MÉLENOTTE C, MEDIANNIKOV O, et al. From Q fever to *Coxiella burnetii* infection: a paradigm change [J]. Clin Microbiol Rev, 2017, 30(1): 115-190.
- [9] 李翠玲, 贾义平, 樊枯卿, 等. 伯氏立克次氏体的研究进展 [J]. 中国畜牧业, 2020, 25(24): 40-41.
LI C L, JIA Y P, FAN H Q, et al. Research progress of rickettsia berghei [J]. China Anim Ind, 2020, 25(24): 40-41.
- [10] VAN SCHAIK E J, CASE E D, MARTINEZ E, et al. The SCID mouse model for identifying virulence determinants in *Coxiella burnetii* [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7: 25.
- [11] ANDOH M, NAGANAWA T, HOTTA A, et al. SCID mouse model for lethal Q fever [J]. Infect Immun, 2003, 71(8): 4717-4723.
- [12] HU X, YU Y, FENG J, et al. Pathologic changes and immune responses against *Coxiella burnetii* in mice following infection via non-invasive intratracheal inoculation [J]. PLoS One, 2019, 14(12): e0225671.
- [13] MILLER H K, PRIESTLEY R A, KERSH G J. Transmission of *Coxiella burnetii* by ingestion in mice [J]. Epidemiol Infect, 2020, 148: e21.
- [14] MILLER H K, PRIESTLEY R A, KERSH G J. Comparison of three *Coxiella burnetii* infectious routes in mice [J]. Virulence, 2021, 12(1): 2562-2570.
- [15] 孙红妮, 任虹旭, 贺永超, 等. 贝氏柯克斯体感染致心内膜炎 1 例 [J]. 传染病信息, 2023, 36(1): 90-93.
SUN H N, REN H X, HE Y C, et al. A case of Q fever infection with *Coxiella burnetii* endocarditis [J]. Infect Dis Inf, 2023, 36(1): 90-93.
- [16] MEGHARI S, BECHAH Y, CAPO C, et al. Persistent *Coxiella burnetii* infection in mice overexpressing IL-10: an efficient model for chronic Q fever pathogenesis [J]. PLoS Pathog, 2008, 4(2): e23.
- [17] JODEŁKO A, SZYMAŃSKA-CZERWIŃSKA M, KYCKO A, et al. Evaluation of the possibility of *C. burnetii* transmission by the alimentary route in a guinea pig model [J]. J Vet Res, 2019, 63(3): 311-315.
- [18] RUSSELL-LODRIGUE K E, ZHANG G Q, MCMURRAY D N, et al. Clinical and pathologic changes in a guinea pig aerosol challenge model of acute Q fever [J]. Infect Immun, 2006, 74(11): 6085-6091.
- [19] GREGORY A E, VAN SCHAIK E J, RUSSELL-LODRIGUE K E, et al. *Coxiella burnetii* intratracheal aerosol infection model in mice, guinea pigs, and nonhuman Primates [J]. Infect Immun, 2019, 87(12): e00178-e00119.
- [20] LONG C M, BEARE P A, COCKRELL D C, et al. Comparative virulence of diverse *Coxiella burnetii* strains [J]. Virulence, 2019, 10(1): 133-150.
- [21] BEWLEY K R. Animal models of Q fever (*Coxiella burnetii*) [J]. Comp Med, 2013, 63(6): 469-476.
- [22] BAETEN L A, PODELL B K, SLUDER A E, et al. Standardized guinea pig model for Q fever vaccine reactogenicity [J]. PLoS One, 2018, 13(10): e0205882.
- [23] LONG C M, BEARE P A, COCKRELL D C, et al. Contributions of lipopolysaccharide and the type IVB secretion system to *Coxiella burnetii* vaccine efficacy and reactogenicity [J]. NPJ Vaccines, 2021, 6(1): 38.
- [24] 周小青, 唐成程, 邹庆剑. SARS-CoV-2 易感实验动物研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(2): 128-134.
ZHOU X Q, TANG C C, ZOU Q J. Research progress of SARS-CoV-2-susceptible laboratory animals [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(2): 128-134.
- [25] GONDER J C, KISHIMOTO R A, KASTELLO M D, et al. *Cynomolgus* monkey model for experimental Q fever infection [J]. J Infect Dis, 1979, 139(2): 191-196.
- [26] WAAG D M, BYRNE W R, ESTEP J, et al. Evaluation of cynomolgus (*Macaca fascicularis*) and rhesus (*Macaca mulatta*) monkeys as experimental models of acute Q fever after aerosol exposure to phase-I *Coxiella burnetii* [J]. Lab Anim Sci, 1999, 49(6): 634-638.
- [27] WAAG D M, ENGLAND M J, TAMMARIELLO R F, et al. Comparative efficacy and immunogenicity of Q fever chloroform: methanol residue (CMR) and phase I cellular (Q-Vax) vaccines in cynomolgus monkeys challenged by aerosol [J]. Vaccine, 2002, 20(19/20): 2623-2634.

[28]

NELSON M, SALGUERO F J, HUNTER L, et al. A novel marmoset (*Callithrix jacchus*) model of human inhalational Q fever [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 621635.

[29]

METTERS G, NORVILLE I H, TITBALL R W, et al. From cell culture to cynomolgus macaque; infection models show lineage-specific virulence potential of *Coxiella burnetii* [J]. *J Med Microbiol*, 2019, 68(10): 1419–1430.

[30]

FU M, LIU Y, WANG G, et al. A protein-protein interaction map reveals that the *Coxiella burnetii* effector CirB inhibits host proteasome activity [J]. *PLoS Pathog*, 2022, 18(7): e1010660.

[31]

BEARE P A, GILK S D, LARSON C L, et al. Dot/Icm type IVB secretion system requirements for *Coxiella burnetii* growth in human macrophages [J]. *mBio*, 2011, 2(4): e00175–e00111.

[32]

NORVILLE I H, HARTLEY M G, MARTINEZ E, et al. *Galleria mellonella* as an alternative model of *Coxiella burnetii* infection [J]. *Microbiology*, 2014, 160(Pt 6): 1175–1181.

[33]

BASTOS R G, HOWARD Z P, HIROYASU A, et al. Host and bacterial factors control susceptibility of *Drosophila melanogaster* to *Coxiella burnetii* infection [J]. *Infect Immun*, 2017, 85(7): e00218–e00217.

[收稿日期] 2023–07–03

(上接第 122 页)

[34]

BARSON D, HAMODI A S, SHEN X, et al. Simultaneous mesoscopic and two-photon imaging of neuronal activity in cortical circuits [J]. *Nat Methods*, 2020, 17(1): 107–113.

[35]

TAVAZZI E, BERGSLAND N, PIRASTRU A, et al. MRI markers of functional connectivity and tissue microstructure in stroke-related motor rehabilitation: a systematic review [J]. *Neuroimage Clin*, 2022, 33: 102931.

[36]

赵禹. fMRI 技术在犬科动物认知领域研究的应用 [J]. *中国实验动物学报*, 2022, 30(8): 1107–1113.
ZHAO Y. Progress of research into functional magnetic resonance imaging in the field of domestic dog cognition [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2022, 30(8): 1107–1113.

[37]

CAO X, WANG Z, CHEN X, et al. Changes in resting-state neural activity and nerve fibres in ischaemic stroke patients with hemiplegia [J]. *Brain Topogr*, 2023, 36(2): 255–268.

[38]

OLAFSON E, RUSSELLO G, JAMISON K W, et al. Frontoparietal network activation is associated with motor recovery in ischemic stroke patients [J]. *Commun Biol*, 2022, 5(1): 993.

[39]

FARINELLI M, CEVOLANI D, GESTIERI L, et al. Brain and behaviour in post-acute stroke; reduction in seeking and posterior cingulate neuronal variability [J]. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2020, 42(6): 584–601.

[40]

GAO X, ZHANG M, YANG Z, et al. Nicotine addiction and overweight affect intrinsic neural activity and neurotransmitter activity: a fMRI study of interaction effects [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2023, 77(3): 178–185.

[41]

STEWART J C, DEWANJEE P, SHARIFF U, et al. Dorsal premotor activity and connectivity relate to action selection performance after stroke [J]. *Hum Brain Mapp*, 2016, 37(5): 1816–1830.

[42]

SCHULZ R, BUCHHOLZ A, FREY B M, et al. Enhanced effective connectivity between primary motor cortex and intraparietal sulcus in well-recovered stroke patients [J]. *Stroke*, 2016, 47(2): 482–489.

[43]

YANG J, LI Q. Manganese-enhanced magnetic resonance imaging; application in central nervous system diseases [J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 143.

[44]

USELMAN T W, MEDINA C S, GRAY H B, et al. Longitudinal manganese-enhanced magnetic resonance imaging of neural projections and activity [J]. *NMR Biomed*, 2022, 35(6): e4675.

[收稿日期] 2023–09–19