

吴云祥,王超,李顺,等. 痘苗病毒 VR-1354 感染 C57BL/6N 和 BALB/C 小鼠模型的构建及差异比较研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2025, 35(2): 94-100.

Wu YX, Wang C, Li S, et al. Construction and comparative study of vaccinia virus VR-1354 infection models in C57BL/6N and BALB/C mice [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(2): 94-100.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.02.009

痘苗病毒 VR-1354 感染 C57BL/6N 和 BALB/C 小鼠模型的构建及差异比较研究

吴云祥^{1,2}, 王超², 李顺^{2*}, 周晓辉^{2*}

(1.上海师范大学生命科学学院,上海 200233;2.上海市公共卫生临床中心实验动物部,上海 201508)

【摘要】 目的 构建痘苗病毒 VR-1354(WR (NIH TC-adapted))感染 C57BL/6N 和 BALB/C 小鼠的模型,并比较 C57BL/6N 小鼠与 BALB/C 小鼠感染模型的差异。方法 按照常规方法,扩增痘苗病毒 VR-1354 并进行浓缩和滴定。分别测定痘苗病毒 VR-1354 对 C57BL/6N 小鼠和 BALB/C 小鼠的半数致死量(LD₅₀)。使用 LD₅₀ 分别感染两种品系小鼠,取对照组及实验组小鼠肺组织,于第 3、7 和 14 天进行苏木素-伊红(HE)染色,同时测量肺组织病毒载量变化。结果 扩增后的痘苗病毒 VR-1354 的滴度为 3×10^8 PFU/mL。痘苗病毒 VR-1354 感染 C57BL/6N 小鼠的 LD₅₀ 为 2.5×10^3 PFU,感染 BALB/C 小鼠的 LD₅₀ 为 2.8×10^3 PFU。使用 2.5×10^3 PFU 痘苗病毒 VR-1354 感染两种品系小鼠后,随着感染时间增加小鼠肺组织病变更严重,但第 7 天后小鼠症状趋于恢复。两种品系小鼠的肺组织病毒载量在第 3 天时开始增加,在第 7 天达到最大值,之后逐渐降低。结论 成功建立痘苗病毒 VR-1354 感染 C57BL/6N 小鼠和 BALB/C 小鼠的感染模型,该病毒可以引起小鼠肺组织的明显病变,包括炎性细胞浸润和肺泡腔液体渗出等。两种品系的小鼠感染模型在发病程度以及易感性方面存在一定差异,C57BL/6N 小鼠对于该病毒的易感性高于 BALB/C 小鼠。

【关键词】 C57BL/6N;BALB/C;VR-1354;感染模型;比较研究

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2025) 02-0094-07

Construction and comparative study of vaccinia virus VR-1354 infection models in C57BL/6N and BALB/C mice

WU Yunxiang^{1,2}, WANG Chao², LI Shun^{2*}, ZHOU Xiaohui^{2*}

(1. Shanghai Normal University, College of Life Sciences, Shanghai 200233, China. 2. Laboratory Animal Department, Shanghai Public Health Clinical Center, Shanghai 201508)

【Abstract】 Objective To construct mouse models of vaccinia virus infection using C57BL/6N and BALB/C mice infected with vaccinia virus VR-1354 (WR (NIH TC-adapted)), and to compare the differences between the models in the two mouse strains. **Methods** Vaccinia virus VR-1354 was amplified, concentrated, and titrated,

[基金项目]国家重点研发计划基础科研条件与重大科学仪器设备研发专项(2023YFF0724800,2023YFF0724801)。

[作者简介]吴云祥(2000—),男,在读硕士研究生,研究方向:感染性动物模型。E-mail:wu13280143870@163.com

[通信作者]周晓辉(1973—),男,博士,研究员,研究方向:实验动物学。E-mail:zhouxiaohui@shphe.org.cn

李顺(1986—),男,博士,副研究员,研究方向:疾病动物学模型构建及应用。E-mail:lishun86@126.com

* 共同通信作者

according to conventional method. The median lethal doses (LD_{50}) of vaccinia virus VR-1354 for C57BL/6N and BALB/C mice were determined, respectively, and mice from the two strains were infected with the respective LD_{50} . Lung tissues from control and experimental mice were removed for hematoxylin and eosin staining on days 3, 7, and 14, and changes in the virus load in the lung tissues were measured at the same times. **Results** The titer of the amplified vaccinia virus VR-1354 was 3×10^8 plaque-forming units (PFU)/mL. The LD_{50} values in C57BL/6N and BALB/C mice were 2.5×10^3 and BALB/C 2.8×10^3 PFU, respectively. After infecting mice from both strains with 2.5×10^3 PFU of vaccinia virus VR 1354, lung tissue lesions worsened with increasing infection time, but the symptoms of the mice tended to recover after day 7. The virus loads in lung tissues began to increase on day 3 in both strains, peaked on day 7, and then gradually decreased. **Conclusions** C57BL/6N and BALB/C mouse models infected with vaccinia virus VR-1354 were established successfully. The virus can cause obvious lesions in mouse lung tissues, including inflammatory cell infiltration and alveolar cavity fluid exudation. The degree of disease onset and susceptibility differed between the two mouse strains, with C57BL/6N mice showing higher susceptibility to this virus than BALB/C mice.

【Keywords】 C57BL/6N; BALB/C; VR-1354; infection model; comparative study

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

痘病毒是病毒颗粒最大的 DNA 病毒,也是结构最复杂的一类病毒,其结构包括核心、侧体和包膜等多个部分。在核心区域,除了 DNA 之外,还存在与 DNA 相结合的蛋白。在病毒的外部包被着病毒的蛋白质外壳,部分痘病毒在被释放到胞外时,会额外获得一个包膜^[1]。除了基本的病毒结构以外,痘病毒还存在一些小管元件 (SET)^[2]。大部分痘病毒之间存在保守序列,可以进行免疫交叉反应^[3]。针对痘病毒一些研究表明,痘病毒各种属之间的毒力存在较大差异,毒力相对较强的正痘属痘病毒可以引起人类死亡^[4],而一些毒力弱的痘苗病毒属只能引起轻微的免疫反应^[5]。作为正痘属病毒的猴痘病毒 (Monkeypox virus, MPXV) 自 2022 年以来,在全球范围内多个国家包括中国在内再次出现,猴痘感染人数逐月增加^[6]。在有关猴痘病毒的相关报道中,感染猴痘后会出现发热、头痛和肺炎等症状^[7],严重的还出现脑炎等症状,导致患者死亡^[8]。构建感染动物模型对该病的研究、药物开发和疫苗评估等具有非常重要的意义,猴痘病毒相关感染模型,已经在食蟹猴、小鼠、兔等动物上建立成功^[9],痘苗病毒也已经建立多种品系的小鼠感染模型^[10],其他痘病毒感染模型也已经在陆续的建立当中,但是关于痘苗病毒 VR-1354 (WR (NIH TC-adapted)) 的研究较少,相关动物感染模型报道也较少。C57BL/6N 小鼠与 BALB/C 小鼠是常见的用来制备动物模型的小鼠^[11-12],两种

小鼠都属于近交系小鼠,具有稳定的遗传特征,但两者之间存在一定的差异,两者的免疫细胞与部分细胞因子的表达也存在一定的差异^[13]。使用同一种病原对两种品系的小鼠进行感染时,两种品系的小鼠的病变程度有时并不相同,如使用单纯疱疹病毒 II 型 (HSV II) 腹腔接种 C57BL/6N 小鼠和 BALB/C 小鼠后, C57BL/6N 小鼠表现出明显的脊髓炎病变,但是 BALB/C 小鼠中观察到了脑坏死,并且存活时间短于 C57BL/6N 小鼠^[14]。而 BALB/C 小鼠和 C57BL/6N 小鼠鼻腔给予合成的 dsRNA,可以发现 BALB/C 小鼠的肺部炎症反应强于 C57BL/6N 小鼠,并且两者的免疫细胞的变化以及炎症相关蛋白的表达也不一样^[15]。因此本文拟探讨使用痘苗病毒 VR-1354 感染 C57BL/6N 小鼠和 BALB/C 小鼠后,观察两种品系小鼠之间的发病差异,并建立相关动物感染模型。以期为研究痘病毒的传播途径、致病机理、免疫应答以及疫苗和抗病毒药物的研发提供相应模型基础。

1 材料和方法

1.1 实验材料

1.1.1 病毒

痘苗病毒 VR-1354 (WR (NIH TC-adapted)) 购买自 ATCC 官网。

1.1.2 细胞

Vero 细胞购买自上海酶研生物科技有限公司。

1.1.3 实验动物

63 只 C57BL/6N 小鼠和 47 只 BALB/C 小鼠, SPF 级, 4 周龄, 雌性, 体重 12~14 g, 来源于斯贝福(北京)生物技术有限公司[SCXK(京)2024-0001]。所有小鼠均饲养于上海市公共卫生临床中心实验动物部 P2 级实验室[SYXK(沪)2020-0019]。饲养环境: 室温 22~25 °C, 相对湿度 50%~70%, 昼夜光照恒定 12 h/12 h, 自由进食饮水。本实验获得上海市公共卫生临床中心伦理委员会审批(2024-A036-01), 符合 3R 原则。

1.2 主要试剂与仪器

qPCR 反应预混 Mix (TaKaRa, RR420A); 病毒 DNA 提取试剂盒(上海翌圣生物有限公司, 19321ES50); 异氟烷(上海雅培制药有限公司, B506); 多聚甲醛固定液(武汉谷歌生物科技有限公司, 163307); DMEM 培养液(Gibco, 1868707)。微量移液枪(Research plus, Eppendorf, 德国); LineGene 9600 Plus 荧光定量 PCR 仪(FQD-96, 杭州博日科技有限公司, 中国); 超微量分光光度计(K5600, 北京凯奥科技发展有限公司, 中国); CO₂ 培养箱(3111, Thermo, 美国); 冷冻离心机(Micro 17R, Thermo, 美国)。

1.3 实验方法

1.3.1 痘苗病毒 VR-1354 病毒扩增

将复苏的 Vero 细胞接种到 T25 细胞瓶内, 加入 5 mL 10% 胎牛血清(fetal bovine serum, FBS) 高糖培养基(Dulbecco's modified eagle medium, DMEM), 置于 37 °C 中培养 2 d。将消化下来的细胞用 5 mL 10% FBS 的 DMEM 重悬, 取 10 μL 细胞悬液, 稀释 10 倍, 使用细胞计数板进行计数, 按每个培养皿 3×10⁵ 细胞进行接种补加 10% FBS 的 DMEM, 至总体积为 5 mL。37 °C 培养 2 d。弃掉细胞培养液, 添加 2% FBS 的 DMEM 至 5 mL, 接种病毒, 置于 37 °C 培养 2 d。弃一部分, 将贴壁细胞刮下, 转移至 15 mL 离心管中, 放置 -80 °C 冰箱保存。

1.3.2 痘苗病毒 VR-1354 病毒浓缩

(1) 收集细胞培养液, 反复冻融 3 次。(2) 将冻融后的培养液 1200 r/min, 15 min 离心, 收集上清, 弃沉淀。(3) 超速离心机按照 30 000 r/min, 80 min, 4 °C 进行离心, 弃去上清, 收集沉淀, 用 500 μL PBS 重悬病毒, 过夜溶解, 将得到的病毒

悬液置于 -80 °C 冰箱进行保存。

1.3.3 痘苗病毒 VR-1354 噬斑实验

(1) 将 Vero 细胞铺至 6 孔板中, 置于 37 °C 中培养, 至细胞长满单层。(2) 待测样品用 2% FBS 的 DMEM 培养基进行连续 10 倍梯度稀释。(3) 吸弃 6 孔板中的培养基, 每孔加入 1000 μL 梯度稀释的待测样品, 于 37 °C 吸附 90 min。(4) 吸附完成后, 每孔用含 2% FBS 的 DMEM 洗 3 次, 洗去未吸附的病毒, 最后加入 500 μL 含 2% FBS、1% 双抗、1% 琼脂糖的 DMEM 培养基。(5) 待加入的琼脂 DMEM 培养基凝固后, 将 6 孔板置于 37 °C 中培养 60 h, 直至形成明显的空斑。每孔加入 250 μL 0.5% 结晶紫染色液, 室温染色过夜。(6) 冲掉琼脂 DMEM 培养基, 计数形成的噬斑数目, 并根据相应的样品稀释倍数计算病毒滴度。

1.3.4 痘苗病毒 VR-1354 感染小鼠的 LD₅₀ 测定

C57BL/6N 小鼠分为 1 个 PBS 组(对照)和 5 个实验组, 共 48 只雌性; BALB/C 小鼠分为 1 个 PBS 组(对照)和 3 个实验组, 共 32 只雌性。其中, 对照组各 8 只, 实验组每组各 8 只。分别将小鼠使用异氟烷麻醉后, 对小鼠进行滴鼻感染, 对照组小鼠使用 40 μL PBS 进行滴鼻。C57BL/6N 小鼠每个实验组小鼠分别攻毒 5×10⁶ PFU、5×10⁵ PFU、5×10⁴ PFU、5×10³ PFU 和 5×10² PFU 的病毒, BALB/C 小鼠每个实验组小鼠分别攻毒 5×10² PFU、2.5×10³ PFU 和 1.25×10⁴ PFU 的病毒。

实验前 3 d, 将饲养于 SPF 区域的小鼠转移至 P2 级实验室, 按照分组对小鼠进行标记, 然后放入独立送风隔离笼(IVC)中正常饲养。实验前将病毒原液按照实验浓度配制好, 全程冰上操作。攻毒完成的小鼠, 放入 IVC 中饲养。

LD₅₀ 计算公式: $LD_{50} = X_k - i \times (\sum P - (3 - P_m - P_n) / 4)$ 。其中 X_k 为最高对数剂量, i 为相邻两对数剂量的差值, P 为各剂量组的死亡率, P_m 为最高死亡率, P_n 为最低死亡率。

1.3.5 记录小鼠体重及存活率变化

攻毒完成的小鼠, 连续 14 d 每天称重记录小鼠的体重及存活数, 绘制体重曲线。

1.3.6 BALB/C 小鼠和 C57BL/6N 小鼠的痘苗病毒 VR-1354 LD₅₀ 的检验

实验组小鼠使用 1 个 LD₅₀ (2.5×10³ PFU) 剂量的痘苗病毒 VR-1354 分别感染 15 只 BALB/C

小鼠和 C57BL/6N 小鼠,滴鼻攻毒。两种品系 PBS 组小鼠各 5 只,使用 40 μ L PBS 进行滴鼻。攻毒后连续 14 d 记录小鼠体重变化及生存情况。

1.3.7 小鼠肺取材

(1) 在小鼠感染病毒后第 3、7 和 14 天,各将 5 只小鼠处死,PBS 组于第 7 天处死 5 只小鼠取材。(2) 完整摘取小鼠左右两侧肺,将小鼠最大的肺叶分离,置于多聚甲醛中固定,剩余肺部置于液氮中速冻后,放在 -80°C 冰箱中保存。

1.3.8 肺部病毒载量检测

取部分肺组织,按病毒 DNA 提取试剂盒的步骤提取总 DNA,按 qPCR 方法,检测肺部组织中病毒 DNA 的含量。每个样本上样量为 100 ng DNA。所使用的上游引物序列为 5' GCTAAAAGCGACGTCTTGATT 3',下游引物序列为 5' GTGTCATTTGTAGTTGATGTCA 3'。

1.3.9 小鼠肺部苏木素-伊红(HE)染色分析

将多聚甲醛固定的小鼠肺制成石蜡切片,并进行 HE 染色,观察小鼠肺部病变情况。

1.4 统计学方法

所有实验结果使用 Graphpad Prism 9.5 软件进行统计分析,均采用平均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。每个实验组至少 3 个样本,每个样本的实验进行至少 3 次重复。

2 结果

2.1 痘苗病毒 VR-1354 病毒滴度

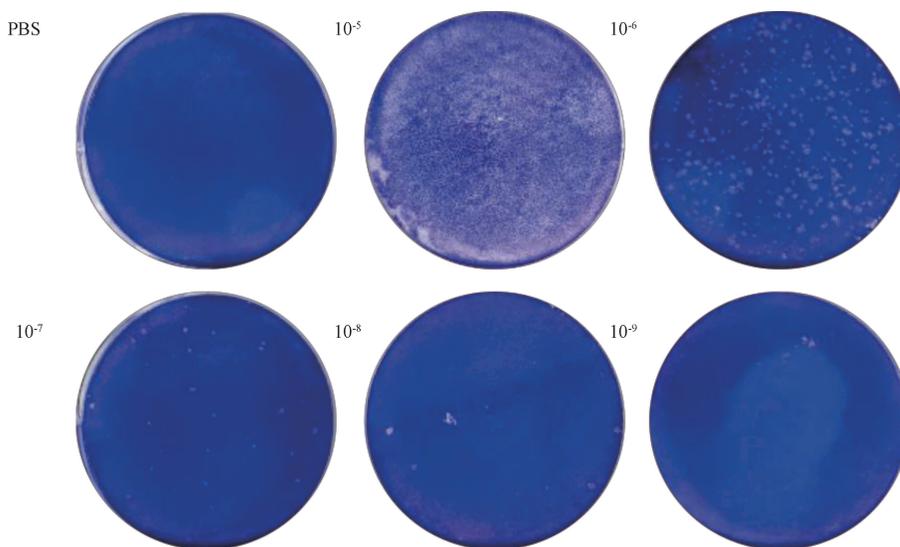
在稀释 10^{-8} 浓度的孔中有 3 个病毒形成的噬斑,且噬斑在其他的孔中成梯度分布,根据计算,病毒浓度为 3×10^8 PFU/mL(图 1)。

2.2 痘苗病毒 VR-1354 的 LD_{50} 测定结果

使用成等比数列梯度稀释的病毒分别感染 C57BL/6N 小鼠和 BALB/C 小鼠后,两种品系小鼠的高浓度病毒感染组的小鼠很快就会死亡,随着感染病毒计量的下降,小鼠的生存明显增加,根据改良寇式计算法计算 LD_{50} ,痘苗病毒 VR-1354 对 C57BL/6N 小鼠的 LD_{50} 为 2.5×10^3 PFU,对 BALB/C 小鼠的 LD_{50} 为 2.8×10^3 PFU(图 2)。

2.3 C57BL/6N 小鼠和 BALB/C 小鼠易感性分析

如图 3 所示,使用 2.5×10^3 PFU 浓度的病毒感染相同周龄的雌性 BALB/C 小鼠和 C57BL/6N 小鼠后,C57BL/6N 小鼠在感染后第 3 天体重开始下降,而 BALB/C 小鼠在第 3 天时体重仍有轻微的升高,并且 C57BL/6N 小鼠的体重下降速度高于 BALB/C 小鼠。两种品系的小鼠都在第 7 天时体重下降最多,C57BL/6N 小鼠的体重下降高于 BALB/C 小鼠。这表明 C57BL/6N 小鼠对于痘

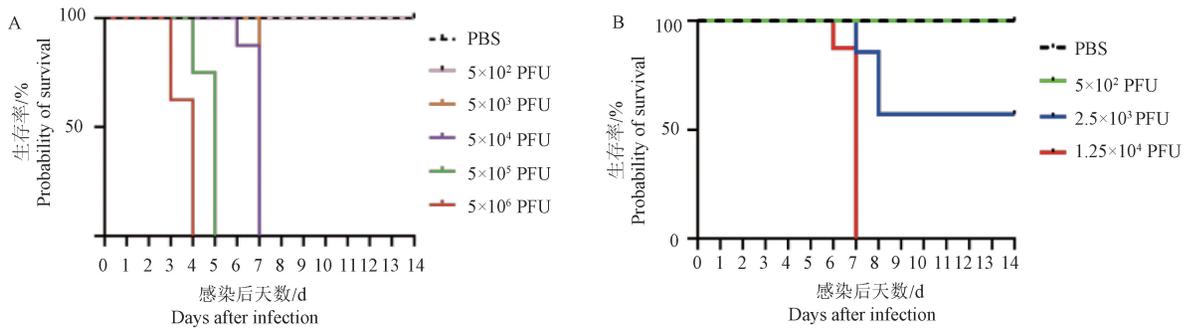


注:从左至右,依次为滴加 PBS 组、稀释 10^5 浓度、稀释 10^6 浓度、稀释 10^7 浓度、稀释 10^8 浓度和稀释 10^9 浓度。

图 1 痘苗病毒 VR-1354 噬斑

Note. From left to right, the groups are as follows: PBS-added group, 10^5 dilution, 10^6 dilution, 10^7 dilution, 10^8 dilution, and 10^9 dilution.

Figure 1 Vaccinia virus VR-1354 plaque



注:A:C57BL/6N 小鼠生存曲线;B: BALB/C 小鼠生存曲线。

图 2 小鼠生存曲线

Note. A, Survival curve of C57BL/6N mice. B, Survival curve of BALB/C mice.

Figure 2 Survival curves of mice

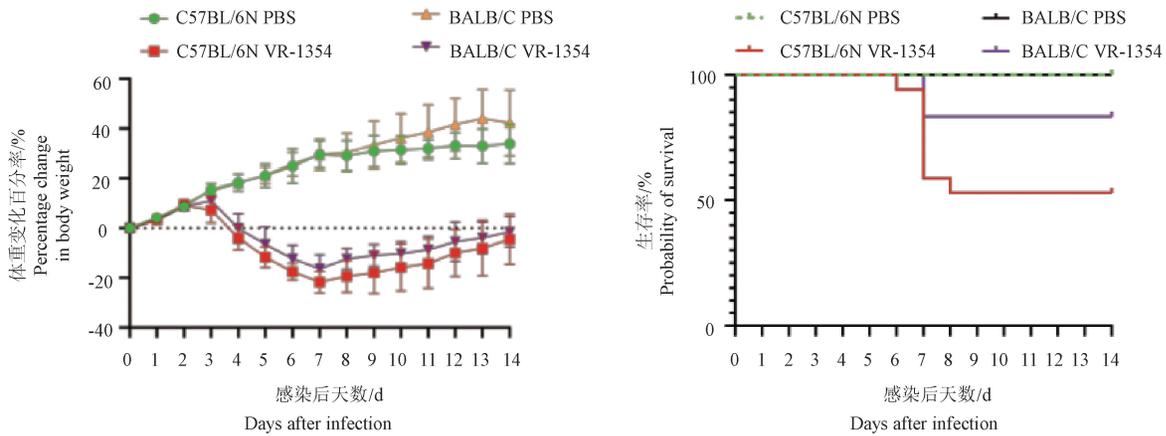


图 3 2.5x10³ PFU 痘苗病毒 VR-1354 感染后 C57BL/6N 小鼠和 BALB/C 小鼠体重曲线和生存曲线

Figure 3 Weight curves and survival curves of C57BL/6N and BALB/C mice following infection with vaccinia virus VR-1354 at 2.5x10³ PFU

苗病毒 VR-1354 的易感性略高于 BALB/C 小鼠。同时从两种品系小鼠的生存曲线也可以看出,在相同剂量病毒的感染下,痘苗病毒 VR-1354 对于 C57BL/6N 小鼠的致死性高于 BALB/C 小鼠。

2.4 C57BL/6N 小鼠与 BALB/C 小鼠肺组织病毒载量检测

使用 2.5x10³ PFU 浓度的病毒分别感染 C57BL/6N 小鼠与 BALB/C 小鼠后,检测不同时间点的肺组织病毒载量。如图 4 结果显示在感染后第 3 天,C57BL/6N 小鼠肺部组织病毒载量明显高于 BALB/C 小鼠,在第 7 天时,两种小鼠肺组织病毒载量都有明显的增加,并且 BALB/C 小鼠略高于 C57BL/6N 小鼠。第 14 天时,两种品系的小鼠肺部病毒大部分都已被清除,只有少量病毒残留,C57BL/6N 小鼠的病毒残留量略高于 BALB/C 小鼠。

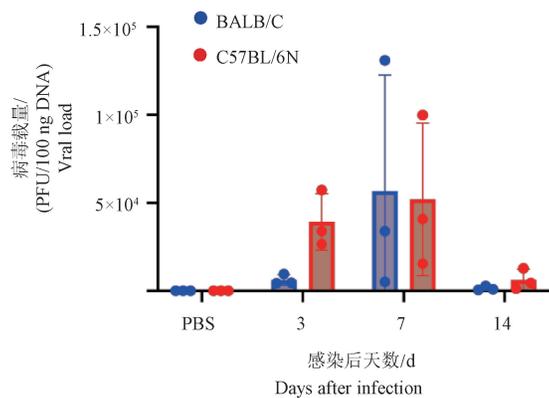


图 4 2.5x10³ PFU 痘苗病毒 VR-1354 感染后肺部病毒载量变化

Figure 4 Changes in lung viral load after infection with vaccinia virus VR-1354 at 2.5x10³ PFU

2.5 C57BL/6N 小鼠与 BALB/C 小鼠肺部病变分析

如图 5 所示,使用 2.5x10³ PFU 浓度的病毒

感染两种品系的小鼠后,两种品系的小鼠都出现了严重的肺部病变且发病情况有所差异。C57BL/6N 小鼠在感染后第 3 天肺部组织血管周围出现了细胞坏死和轻微的炎细胞浸润, BALB/C 小鼠的肺部组织也出现同样的症状,但是主要表现在气管和支气管周围(黑色箭头与黄色箭头)。感染后第 7 天,两种小鼠肺泡腔内都出现了严重的液体渗出, C57BL/6N 小鼠在靠近胸膜的位置(红色箭头), BALB/C 小鼠的胸膜附近几乎未发现渗出现象(黄色箭头)。两种小鼠的气管和支气管周围均出现严重的液体渗出, 细胞坏死以及炎细胞浸润(棕色箭头), 部分气管与支气管周围出现纤维素样渗出(褐色箭头)。感染后第 14 天,两种小鼠的气管及支气管附近都已发展成为混合炎细胞浸润灶, 部分渗出已被吸收(白

色箭头和紫色箭头)。BALB/C 小鼠胸膜附近可见肺泡腔内液体渗出(淡棕色箭头), 以及渗出被吸收后的含铁血黄素沉积(深蓝色箭头)。C57BL/6N 小鼠胸膜附近的渗出也被吸收, 残余肺泡腔内的渗出少于 BALB/C 小鼠(蓝色箭头)。

3 讨论

本研究在两种品系的小鼠感染模型中都观察到毛发粗糙、消瘦的症状, 严重的甚至出现小鼠无法睁眼的现象。部分小鼠的肺部组织血管中有大量淋巴细胞聚集, 几乎充满整个血管, 部分血管周围出现了疏松水肿带, 这些均可能是炎症反应引起的。在猴痘病毒报道中, 消化道黏膜病变也是常见的现象之一^[16], 在后续的实验, 还将开展两种品系小鼠的黏膜病变差异相关研究。前人的研究发现感染猴痘病毒的小鼠会出现鼻甲附近的化脓性鼻炎, 产生的脓液会进入呼吸道的内部进而阻塞鼻腔^[17], 这与本研究中小鼠肺部组织的病理变化类似, 并且本实验中也检测到了肺部病毒的大量增殖。有实验证明小鼠肺巨噬细胞的聚集可以有效地阻止痘苗病毒在肺部的扩增^[18], 本研究的肺部病理切片观察到了巨噬细胞数量的增加, 这也与相关的报道几乎一致。

在多种病毒的感染模型中都发现了 C57BL/6N 小鼠与 BALB/C 小鼠之间存在较为显著的差异。当使用单纯疱疹病毒感染两种品系的小鼠诱导脑炎发生时, BALB/C 小鼠的死亡率显著高于 C57BL/6N 小鼠^[19]。使用登革热病毒感染两种品系的小鼠后, C57BL/6N 小鼠的干扰素- γ 水平显著高于 BALB/C 小鼠, 并且白介素-4 的上调水平也高于 BALB/C 小鼠^[20]。呼吸道感染是痘病毒常见的感染方式之一, 除呼吸道感染外, 痘病毒还可以通过接触等方式进行传播^[21]。本研究的相关数据表明, 使用痘苗病毒 VR-1354 感染 C57BL/6N 小鼠和 BALB/C 小鼠来模拟自然状态下的痘病毒感染模型是可行的, 并且在感染后存在一定的差异, 主要表现在 C57BL/6N 小鼠的体重下降速度高于 BALB/C 小鼠, 且 C57BL/6N 小鼠的 LD₅₀ 低于 BALB/C 小鼠, 因此对于痘苗病毒 VR-1354, C57BL/6N 小鼠的易感性强于 BALB/C 小鼠。

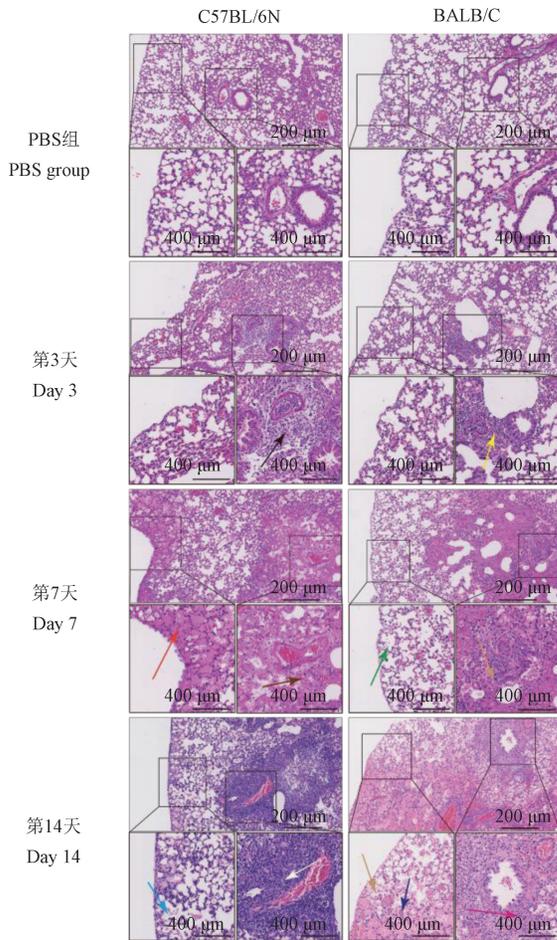


图 5 2.5×10³ PFU 痘苗病毒 VR-1354 感染后不同天数的肺部变化

Figure 5 Changes in the lungs of mice at different days post-infection with vaccinia virus VR-1354 at 2.5×10³ PFU

在猴痘病毒的有关报道中,临床患者以及部分病毒感染模型中都出现了肺炎的症状^[22],本研究的结果中也可以发现明显的肺部病变,且两种品系的小鼠感染模型的肺部病变存在差异,这种差异可能是两种品系小鼠体重减轻以及死亡率不同的主要影响因素之一。两种小鼠肺部病毒载量变化差异也可以佐证这一观点。综上,本研究成功构建了痘苗病毒 VR-1354 感染 C57BL/6N 小鼠与 BALB/C 小鼠的模型。在这两个品系小鼠模型中肺部组织病变明显、病毒载量显著增加。由于两种品系小鼠模型之间临床症状与病理变化存在一定的差异,因此在使用相关模型时,可以依据研究的具体需要进行选择。

参考文献:

- [1] JACOBS B L, LANGLAND J O, KIBLER K V, et al. Vaccinia virus vaccines: past, present and future [J]. Antivir Res, 2009, 84(1): 1-13.
- [2] FISCHER U, BARTULI J, GRIMM C. Structure and function of the poxvirus transcription machinery [J]. Enzymes, 2021, 50: 1-20.
- [3] YANG L, CHEN Y, LI S, et al. Immunization of mice with vaccinia virus Tiantan strain yields antibodies cross-reactive with protective antigens of monkeypox virus [J]. Virol Sin, 2023, 38(1): 162-164.
- [4] DOU Y M, YUAN H, TIAN H W. Monkeypoxvirus: past and present [J]. World J Pediatr, 2023, 19(3): 224-230.
- [5] SHCHELKUNOV S N, YAKUBITSKIY S N, SERGEEV A A, et al. Effect of the route of administration of the vaccinia virus strain LIVP to mice on its virulence and immunogenicity [J]. Viruses, 2020, 12(8): 795.
- [6] KEEBAYOON A, MUNGMUNPUNTIPANTIP R, WIWANITKIT V. China and monkeypox: correspondence [J]. Anim Model Exp Med, 2022, 5(5): 485-486.
- [7] ELSAYED S, BONDY L, HANAGE W P. Monkeypox virus infections in humans [J]. Clin Microbiol Rev, 2022, 35(4): e0009222.
- [8] PETERSEN E, KANTELE A, KOOPMANS M, et al. Human monkeypox: epidemiologic and clinical characteristics, diagnosis, and prevention [J]. Infect Dis Clin North Am, 2019, 33(4): 1027-1043.
- [9] MUCKER E M, SHAMBLIN J D, RAYMOND J L, et al. Effect of monkeypox virus preparation on the lethality of the intravenous *Cynomolgus* macaque model [J]. Viruses, 2022, 14(8): 1741.
- [10] FERREIRA J M S, SANTOS ABRAHÃO J, DRUMOND B P, et al. Vaccinia virus: shedding and horizontal transmission in a murine model [J]. J Gen Virol, 2008, 89(12): 2986-2991.
- [11] ROJAS-RUIZ A, BOUCHER M, GILL R, et al. Lung stiffness of C57BL/6 versus BALB/c mice [J]. Sci Rep, 2023, 13: 17481.
- [12] CHEN X, CHENG C, CHENG W, et al. Different responses to identical trauma between BALB/C and C57BL/6 mice [J]. Med Sci Monit, 2021, 27: e928676.
- [13] BREDA J, BANERJEE A, JAYACHANDRAN R, et al. A novel approach to single-cell analysis reveals intrinsic differences in immune marker expression in unstimulated BALB/c and C57BL/6 macrophages [J]. FEBS Lett, 2022, 596(20): 2630-2643.
- [14] KINJO T, TSUHAKO K, SIRIRUNGSU W, et al. Experimental myelitis caused by herpes simplex virus type 2 in C57BL/6N and BALB/cN mice [J]. Int J Exp Pathol, 1997, 78(6): 401-409.
- [15] MALM TILLGREN S, NIETO-FONTARIGO J J, CERPS S, et al. C57BL/6N mice have an attenuated lung inflammatory response to dsRNA compared to C57BL/6J and BALB/c mice [J]. J Inflamm (Lond), 2023, 20(1): 6.
- [16] MITJÀ O, OGOINA D, TITANJI B K, et al. Monkeypox [J]. Lancet, 2023, 401(10370): 60-74.
- [17] STABENOW J, BULLER R M, SCHRIEWER J, et al. A mouse model of lethal infection for evaluating prophylactics and therapeutics against Monkeypox virus [J]. J Virol, 2010, 84(8): 3909-3920.
- [18] RIVERA R, HUTCHENS M, LUKER K E, et al. Murine alveolar macrophages limit replication of vaccinia virus [J]. Virology, 2007, 363(1): 48-58.
- [19] CANIVET C, UYAR O, RHÉAUME C, et al. The recruitment of peripheral blood leukocytes to the brain is delayed in susceptible BALB/c compared to resistant C57BL/6 mice during herpes simplex virus encephalitis [J]. J NeuroVirology, 2019, 25(3): 372-383.
- [20] BYRNE A B, GARCÍA A G, BRAHAMIAN J M, et al. A murine model of dengue virus infection in suckling C57BL/6 and BALB/c mice [J]. Anim Model Exp Med, 2020, 4(1): 16-26.
- [21] ALTINDIS M, PUCA E, SHAPO L. Diagnosis of monkeypox virus - an overview [J]. Travel Med Infect Dis, 2022, 50: 102459.
- [22] ZAHMATYAR M, FAZLOLLAHI A, MOTAMEDI A, et al. Human monkeypox: history, presentations, transmission, epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention [J]. Front Med (Lausanne), 2023, 10: 1157670.

[收稿日期]2024-12-02