

DOI:10.13350/j.cjpb.220824

• 综述 •

流感病毒动物模型的应用*

徐钰¹, 初冬¹, 彭鹏¹, 张晓田¹, 刘衍¹, 于明远¹, 雷从从¹, 解林红^{1**}, 王铁成^{2**}

(1. 国家林业和草原局生物灾害防控中心, 辽宁沈阳 110034; 2. 中国农业科学院长春兽医研究所)

【摘要】 自1918年以来,人类社会经历了4次流感病毒大流行,由于流感病毒传播能力强、病死率高,每次疫情都造成了大量人员的感染和死亡,对公众健康构成严重威胁。流感病毒基因易发生重组和突变,而导致现有疫苗和药物等失去保护和治疗效果,从而可能引发新一轮流感病毒的流行。近年来禽流感病毒跨物种感染人的事件时有发生,如长期在禽类和野鸟中存在的H5N8亚型高致病性禽流感病毒。应对流感病毒需要不断开发新的疫苗和治疗制剂,对其发病和传播机制进行系统了解,不断完善对流感病毒的认知。新的疫苗和药物在研发过程中,需要进行动物实验,因此,动物模型的选择以及了解动物在实验过程中的优缺点十分重要,本文主要对小鼠、豚鼠、仓鼠、雪貂、猪、猫科和犬科动物、鸡、非人灵长类动物在评估疫苗和药物等制剂中的应用进行阐述。

【关键词】 动物模型; 流感病毒; 疫苗; 药物; 综述

【中图分类号】 R373.13

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2022)08-0982-05

[*Journal of Pathogen Biology*. 2022 Aug.;17(8):982-986, 990.]

Animal model of influenza virus

XU Yu¹, CHU Dong¹, PENG Peng¹, ZHANG Xiao-tian¹, LIU Yan¹, YU Ming-yuan¹, LEI Cong-cong¹, XIE Lin-hong¹, WANG Tie-cheng² (1. *Biological Disaster Control and Prevention Center, NFGA, Shenyang 110034, China*; 2. *Changchun Veterinary Research Institute of Chinese Academy of Agricultural Sciences*)

【Abstract】 Since 1918, four influenza pandemics have occurred in human, each pandemic has resulted in significant human deaths, and it is threat to public healthy due to the ability of the influenza virus to spread and the rate of death. The genes of influenza virus are susceptible to recombination and mutation, which may cause the effects failure in protective and therapeutic of existing vaccines and drugs, and lead to a new influenza virus epidemic. Cross-species infections of avian influenza in human have occurred in recent years, Such as the highly pathogenic H5N8 subtype of avian influenza virus, which has long been exist in poultry and wild birds. Scientists need to constantly develop new vaccines and treatments study the pathogenesis and transmission mechanism, Animal experiments are necessary in the research and development process of new vaccines and drugs. It is very important to select animal models and understand the advantages and disadvantages, the paper mainly expounds the animal models about mice, guinea pigs, hamsters, ferrets, pigs, cats and dogs, chickens, and non-human primates in the evaluation of vaccines and drugs.

【Key words】 animal model; influenza virus; vaccines; medicine; review

***流感病毒属于正粘病毒科成员,根据抗原差异主要分为甲(A)、乙(B)、丙(C)、丁(D)型,根据血凝素(HA)和神经氨酸酶(NA)抗原性不同,又将A型流感病毒进一步分成不同亚型,A型流感病毒的HA抗原共有18个亚型(H1-H18),NA抗原共有11个亚型(N1-N11)^[1,2]。在流感病毒的18个HA亚型中,又包括流感一组(group1):H1、H2、H5、H6、H8、H9、H11、H12、H13、H16、H17和H18和流感二组(group2):H3、H4、H7、H10、H14和H15 2组。在甲型流感病毒感染的动物宿主中,禽类只感染甲型流感病毒,目前已在禽类中分离到禽流感病毒16种HA亚型和9种NA亚型,在蝙蝠体内主要为流感病毒的H17、H18和N10、N11亚型^[3]。禽流感病毒能够感染人类的亚型主要有H5N1、H5N6、H5N8、H7N1、H7N2、H7N4、H7N9、H9N2、H10N8等^[1-2,4-5]。

流感病毒的感染和传播已造成人和家禽等动物较高的发病率和死亡率,已成为全球性的公共卫生安全问题。1658年流行性感冒造成意大利威尼斯城6万人死亡,并蔓延到欧洲大陆

及隔海的英国,1742-1743年,流感引起的疾病涉及东欧90%人口;1837年欧洲发生的流感,柏林感染的死亡人数超过了出生人数;1918年西班牙大流感,全球死亡人数超过1亿;随后的1957年亚洲流感、1968年香港流感,1977年的俄罗斯流感(前苏联),1999年亚欧美洲同时爆发的流感及2009年美洲流感均引发了高发病率和死亡率,同时季节性流感也导致每年65万人的死亡^[6-10]。经过多年努力,人们已对流感病毒有了较为深入的了解,但其传播机制、自然生态、宿主因素和发病机制尚不

* **【基金项目】** 国家重点研发计划项目(No. 2021YFC2301700)。

** **【通讯作者】** 解林红, E-mail: xielinhong163@163.com;
王铁成, E-mail: wgcha@163.com

【作者简介】 徐钰(1980-),男,河南开封人,硕士,高级工程师,主要从事野生动物疫源疫病防控。
E-mail: pigeon9137@163.com

清楚。目前虽然研制出多种流感病毒疫苗和药物,在一定时期内有一定的保护和治疗效果,但随着流感病毒在免疫压力等因素影响下,会不断发生基因重组,如发生抗原漂移或转换仍可能会在人或动物中产生新一轮的大流行^[11-13],在不断评估现有疫苗和药物的有效性的同时,新型疫苗和药物均需要在不同动物模型中开展相关实验和临床前研究,但不同动物模型都有不同的优缺点,本文主要在小鼠、豚鼠、雪貂、猪、猫科动物、犬科动物和非人灵长类动物中进行相关讨论。

1 小鼠模型

小鼠(Mice)是研究传染病的首选实验动物。在近交小鼠中,C57BL/6和BALB/c是比较常用的类型,小鼠感染流感病毒后会出现厌食、体重减轻、背毛松散、弓背和细胞因子风暴等临床症状,具体症状和病毒剂量,毒株强弱及小鼠品系等有关^[1]。小鼠肺部感染情况可用血氧饱和度降低、乳酸脱氢酶增加和总蛋白水平进行评估感染情况,小鼠的体重减轻和存活率也是判断感染轻重的一个重要指标。与人类感染流感病毒的发病机制不同,小鼠感染流感病毒后不会出现发烧症状,而是体温不断降低,有些临床症状,如呼吸困难、咳血也不容易在小鼠中观察到^[14-16]。1909年由little培育的DBA小鼠为古老的近交系小鼠,通过亚系间杂交建立了DBA/1和DBA/2小鼠,其中DBA/2小鼠可增强流感病毒的发病症状,和BALB/c小鼠相比体重减轻显著、死亡率更高、更强的细胞因子风暴及肺部的病理损伤。具有人源的跨膜丝氨酸蛋白酶2(TMM-PRSS2)小鼠,也在研究在宿主中流感病毒的发病机制中起到重要作用^[17-19]。

小鼠模型在研究流感病毒传播中的应用有限,只有在某些特定的小鼠品系和流感病毒小鼠适应株才会发生传播,在20世纪60年代,Nguyen等^[14]获得了能够传播流感病毒的小鼠模型,但仅限于H2N2亚型,其它亚型如H1N1、H3N2及H5N2不能发生传播。近期Zangari等^[20]研究表明,C57BL/6幼鼠模型有助于流感病毒的感染传播^[21-22]。

目前用于检测小鼠感染流感病毒后免疫反应的商品化试剂盒已广泛应用,如感染后检测细胞因子和趋化因子有助于观测流感病毒引起的细胞因子风暴,以及Th1、Th2和Th17等细胞因子^[23-24]。在疫苗免疫后,应用特异性小鼠抗体,结合流式细胞分析,ELISA和其它相关技术可以对免疫细胞反应和产生的特异性抗体进行检测,也分别对CD4、CD8和NK细胞在抗流感病毒中的作用进行评估^[25-26]。使用基因敲除或缺陷小鼠模型也阐明了免疫细胞的作用,包括T细胞、NK细胞、单核细胞及IFN信号通路。

小鼠模型在生物医学研究领域具有显著优势,但仍有许多不足之处,如小鼠和人类的免疫系统之间的差异,在外周血中的淋巴细胞和中性粒细胞的数量及toll样受体、防御素(一类富含二硫键的阳离子型多肽,是生物免疫系统中的重要调节分子)及IgG抗体的差异等。通常情况下,除高致病性流感病毒如H5N1、H7N7和H7N9外,小鼠不会自然感染流感病毒,有的需要多次传代获得小鼠适应株,而且,由于流感病毒在小鼠之间传播较差,进行相关传播实验需要其它模型进行^[27]。

2 豚鼠模型

1963年以来,由于豚鼠(*Cavia porcellus*)的肺部解剖结构、生理与免疫系统特征与人类有相似表型的特征,被用来流

感病毒发病机制的相关研究,也是非传染性呼吸道疾病(如哮喘、慢性阻塞性肺病、过敏症)的典型模型,而且豚鼠性情温顺,易于相关实验操作和饲养,相对价格较低,这也为豚鼠作为流感动物模型创造了良好的条件,还有一个主要优势是豚鼠对人、禽流感病毒易感,不需要进行传代适应,减少了构建适应株的实验时间^[28-29]。

近年来,在流感病毒研究中最常用的豚鼠是白化病的Hartley品系,分为品系2和品系13豚鼠。豚鼠感染流感病毒后,病毒主要在上呼吸道复制,在第2或第4d病毒载量最高,不易观察到发生死亡和临床发病症状,如厌食,毛皮褶皱,精神抑郁等。Pica等^[30-31]进行了流感病毒在豚鼠间接触和气溶胶传播试验,主要通过收集鼻洗液检测病毒排出和复制情况,结果表明第2d与感染组接触或相临的健康豚鼠发生了感染,感染与传播组在鼻洗液中的病毒载量可持续8~10d。目前还不清楚为什么流感病毒能够在豚鼠间有效传播,而小鼠间不具备传播流感病毒的能力,流感病毒在小鼠肺部的病毒滴度比在鼻内高,而豚鼠则与之相反,病毒在宿主体内复制部位由唾液酸受体决定传播效率。Sun等^[31-32]发现感染H1N1pdm09(The H1N1 virus caused a flu pandemic in 2009)的豚鼠有打喷嚏的现象,这是否与流感病毒在人际间传播需要咳嗽或打喷嚏相类似还不清楚,如果只是普通呼吸产生的气溶胶是否能够有效传播,仍需验证。豚鼠是一种以声音进行交流的动物,使用高频和低频发声,有可能在感染期诱发咳嗽。Anice等^[33]发现通过空气有效传播的流感病毒能够在感染的豚鼠周边空气中检测并分离到,且病毒滴度要比传染性弱的病毒要高很多。Bouvier等^[1]实验表明鼻洗液中病毒滴度不能准确反映呼吸过程中实际呼出到空气中的病毒数量,Ducatez等^[2]也在感染流感病毒患者空气采样的实验中发现,鼻咽和呼出的病毒量之间缺乏较强的相关性^[15,34]。

3 仓鼠模型

叙利亚仓鼠(*Mesocricetus auratus*)是另一种用于流感病毒发病机制、传播和疫苗效果研究的动物模型,因为其易于处理、繁殖能力强且饲养成本相对低廉^[35]。而且该模型是对人类流感(H5N1、H9和H3N2)以及其它流感病毒易感。有研究表明^[35,36],叙利亚仓鼠可通过气溶胶感染传播季节性流感H3N2和H1N1pdm09,而H5N1可以通过血液途径全身感染,引起肺部病变。Sadeghi等^[37]进行了流感病毒H3N2和H1N1感染传播实验,每种病毒使用3组仓鼠,第1d每组2只攻毒后,第2d把另外一只放在临近笼子旁,在后续实验中都从鼻洗液中检测到了病毒复制,其中感染H3N2的仓鼠中检测到了血清阳转,抗体滴度分别为,1:16,1:256和1:128^[34,35]。

仓鼠也是研究流感疫苗效果的重要动物模型。仓鼠体温与人类接近,约为37℃,可用于研究冷适应流感病毒疫苗的评估。Nguyen等^[14,38-40]实验表明仓鼠接种灭活的H3N2流感疫苗后可抵抗流感病毒攻击,且能够增强对灭活流感病毒疫苗的抗体反应。

仓鼠还没有被广泛应用于流感病毒相关研究,因为虽然仓鼠感染流感病毒后在呼吸道的病毒滴度很高,但仍不会表现出体重减轻及其它临床症状,而且仓鼠的相关免疫试剂较少,也限制了其在流感动物模型中的使用。

4 雪貂模型

流感病毒是在1933年由Smith等^[41]从流感患者喉清洗液中分离出来,经过滤除菌后接种到2只雪貂的鼻孔内。Smith和他的同事曾试图通过脑内、睾丸内和腹腔接种途径感染多种动物,如豚鼠、小鼠、兔子、仓鼠、刺猬和猴子,但是均没有发病症状,偶然机会选择雪貂并且将过滤的病毒直接接种到了呼吸道易感的粘膜上皮,到第3 d,2只接种的雪貂都出现了流感疾病的症状,症状为发烧、不适、厌食、打喷嚏、打哈欠、流涕和鼻塞,症状持续3~10 d,之后雪貂恢复正常。随后应用雪貂模型进行流感病毒的研究不断兴起^[42-44],而且不久发现,小鼠可以通过不断适应感染流感病毒。

雪貂对从人类、鸟类和猪中分离出的许多甲型流感病毒以及乙/B型流感病毒自然敏感,用季节性甲型H1N1、H3N2和B型流感病毒接种雪貂会导致上呼吸道感染,表现为发热、鼻塞、不适和厌食,类似人类的流感。其中雪貂感染流感后的一个显著症状是打喷嚏,与人类复杂的流感病毒一样,重构的1918年流感病毒和高致病性A/H5N1接种雪貂后,可引起下呼吸道更为严重的病理学损伤,这种严重的症状主要和雪貂呼吸道的受体分布有关^[45-47]。在人类中很少有感染流感病毒后引起脑炎或脑部感染的报告,而在雪貂中,用HPAI H5N1接种后经常出现中枢神经系统的感染,这种情况在接种人类季节性流感病毒中也较为常见。Plourde等^[48]应用不同致死率的2种HPAI H5N1接种雪貂后,在体重减轻、病毒滴度及呼吸道病理学没有显著差异,但应用A/Vietnam/1203/2004接种10只雪貂后,均表现出癫痫、斜颈和瘫痪等明显神经症状后全部死亡,剖检后从嗅球、大脑皮层、小脑和脑干都检测到了较高滴度的病毒,且在這些部位病理学损伤广泛存在^[49]。应用A/Hong Kong/483/1997接种的雪貂中,只有20%(2/10)死亡,未观察到神经症状,在中枢神经系统中未检测到活病毒,组织病理学损伤仅见于嗅觉系统。因此,雪貂模型中HPAI H5N1感染的致死性是呼吸道病理损伤,至少因于中枢神经系统中病毒复制及发生的神经障碍,这区别于人感染H5N1,大多数患者死于进行性呼吸衰竭,并发多器官功能障碍^[50]。

与小鼠不同,雪貂可不经适应感染多种人类流感病毒分离株,并且能够传播给其它雪貂,无论是关在同一个笼子里(通常指“接触传播模型”)或物理屏障隔开,此屏障能够允许气流从受感染的雪貂到暴露的雪貂,称为直接或间接接触(或者称为气溶胶、呼吸液滴或空气传播)。暴露的雪貂可通过临床症状(发烧、流涕、打喷嚏或嗜睡)以及鼻洗液或咽拭子中病毒复制情况,来监测是否发生了传播感染。也可以经过23周检测血清阳转情况,即在受感染的雪貂血清中证明特异性抗HA(human influenza virus hemagglutinin)抗体来确认暴露雪貂的感染传播^[51]。流感病毒可以在雪貂间传播,感染流感的雪貂也易传播至人,洛克菲勒研究所(Francis,1934年)的一名实验室工作人员在对受感染的雪貂进行检查等操作后,出现了流感样症状,将他的鼻洗液接种健康雪貂鼻腔后,诱发了雪貂流感疾病^[52]。1940年,Andrewes和Glover进行了一系列实验,以调查A型流感病毒在不同距离雪貂之间的“空中传播”(Andrewes和Glover,1941)^[53]。他们观察到,同笼雪貂很容易将病毒传染给另一只雪貂,而并排放置在密闭的金属笼中的雪貂则不会发生感染,但是改为开放式钢丝网笼中,即使将暴露的雪貂放在受感染的雪貂上1.5 m的地方也会经常检测到病毒

的传播,当动物室的窗户被打开改善通风时,则不会发生传播^[15]。

雪貂模型在流感病毒的相关研究中也有一定的局限性,用于分析疫苗接种后的免疫反应缺少相关的试剂,体型偏大,成本较高,实验中使用的雪貂数量有限,结果可能存在一定的误差,且在应用雪貂模型研究高致病性流感病毒的过程中需要在高级生物安全实验室中进行,操作较复杂。

5 猪模型

猪(Swine)是甲型流感病毒的天然宿主,因其上呼吸道有丰富的SA α 2,6和下呼吸道中的SA α 2,3受体,使其成为禽流感和人流感病毒重组事件中的“混合器”。而且猪和人类在基因组序列、解剖学和生理学方面具有显著的相似性,因此猪也是研究流感的发病机制与传播能力,评估流感疫苗的首选动物模型。

Barnard^[54]的一项研究报告表明,猪在感染流感病毒后会出现发烧、咳嗽、食欲不振和呼吸困难等临床症状。而且猪易感H5N1高致病性禽流感,感染乙/B型流感猪会呈现流感样症状和肺部病变。猪适合评估流感疫苗的效果,由于猪先天性和适应性免疫反应与人相似,感染流感病毒后炎症因子(IL-6、IFN- γ 、IFN- α 、TNF- α 和IL-10)升高,也观察到CD4⁺和/或CD8⁺T细胞应答反应对流感病毒清除的重要作用^[55-56]。

虽然猪适宜进行流感病毒研究,但由于其价格高、实验后续工作如:动物尸体处理、废弃物无害化处理等较复杂,因此限制了在研究领域中的应用。近年来,建立了微型/迷你猪动物模型,克服了常规猪尺寸方面带来的限制,而且与普通猪在基因序列、受体分布和对甲型流感病毒的易感性方面没有显著差异,可能成为流感病毒研究的一个替代模型。

6 猫科和犬科动物模型

在1999年从犬中分离出H3N8马流感病毒后,犬和猫被认为是流感病毒的天然宿主,随后,不同亚型流感病毒相继在犬和猫中检测到,如2004年在亚洲和美国的家犬种群中发现了H3N2禽流感病毒,2016年在美国猫中检测到H7N2。

犬能够不经适应感染禽流感病毒主要是因为其下呼吸道有大量的SA α -2,3受体。实验感染后,犬主要临床表是2 d内出现结膜炎,并且体温升高,至第7 d症状消失,到目前为止还没发现犬感染流感病毒后能够传播给其它动物,但也应对犬流感进行持续监测,因为流感病毒可能适应犬并传播给人类。犬猫是人类的伴侣动物,且数量不断增加,它们与人类的密切接触对流感病毒的传播具有潜在风险^[21,57-58]。

2004年,Keawcharoen等^[59]研究表明猫感染高致病性H5N1病毒后会出现严重和致死性临床特征,并且可通过直接接触传播。主要临床症状为发热、结膜炎、嗜睡和呼吸苦难等,并可以从呼吸道、消化道、肝、肾、心、脑及淋巴结中分离出病毒,而且病毒不仅通过呼吸道也会在粪便中传播。尽管猫对流感病毒具有易感性,并且部分研究也利用猫流感病毒模型进行了相关发病机制研究,但对疫苗和药物的研究相对较少。

7 鸡模型

鸡呼吸道中存在高丰度的SA α 2,3受体,是研究流感病毒的理想动物模型。同时具有成本低,物种特异性试剂相对较多,也可以进行基因改造,为理解流感病毒的发病机制提供了新的实验动物。鸡感染流感病毒通常会出现咳嗽、流鼻涕、呼

吸窘迫,腹泻、嗜睡和死亡的症状^[60]。应用鸡模型发现 H5N1 亚型流感病毒引起的高致病性是由病毒更广泛的组织嗜性引起的。

鸡也被用来评估疫苗的免疫效果,Steel 等^[61]的一项研究中显示,接种含有非结构蛋白 1(M1)的减毒活疫苗可以保护鸡免受高致病性禽流感 H5N1 病毒(A/Viet Nam/1203/04)的攻击,并能对异源高致病性流感病毒(A/egret/Egypt/01/06)提供较高的保护水平^[62-64]。

鸡模型在研究流感病毒中应用广泛,但对人类流感病毒不敏感,所以不是研究人类流感病毒的理想动物模型。

8 非人灵长类动物模型

非人灵长类动物(Non-human primates, NHP)与人类有着密切的遗传关系,加上解剖学、生理学和免疫学特征也与人类有较大的相似性,应用这种动物模型研究季节性和高致病性流感病毒具有重要意义。目前恒河猴(rhesus, *Macaca mulatta*)、食蟹猴(*cynomolgus*, *Macaca fascicularis*)、猪尾猕猴(pig-tailed, *Macaca nemestrina*)、非洲绿猴(African green monkeys, *Chlorocebus aethiops*)和狨猴(marmosets, *Callithrix jacchus*)等已应用于流感病毒研究。

NHP 不经适应许多禽和人甲型流感病毒易感,感染后可在鼻腔和呼吸组织中检测到病毒载量,临床症状有的不明显或仅表现轻度感染,包括结膜炎,精神倦怠,食欲减退和流涕等。NHP 模型可以用于研究 H5N1 流感病毒感染及发病机制研究。Fukuyama 等^[65]用老年食蟹猴来研究 H7N9 感染的严重程度及老年人易感的机制研究。2013 年,Moncla 等^[66]证明人类流感病毒分离株可以在普通猕猴之间感染和传播,但并非所有的 NHP 都能通过空气传播,如恒河猴。

NHP 在抵御 H1N1 流感中表明 T 细胞交叉反应可快速清除病毒和异源保护。Darricarrere 等^[67]使用 NHP 模型基于 HA 干细胞的流感疫苗可诱导针对 H1 和 H3 的广泛交叉反应性中和抗体的能力。最近开发的基于流式细胞术的检测方法检测食蟹猴中的流感特异性 T 和 B 细胞,将有助于研究该模型对流感病毒的免疫反应^[68-70]。

目前虽然使用 NHP 进行流感病毒发病机制及疫苗和抗病毒药物的评估,但出于伦理考虑,价格高昂、操作复杂及需要特别的饲养环境(包括笼具),需要有经验的人员进行操作,同时在使用数量上也受到限制,使得此模型的较难在流感病毒的研究中应用。

9 展望

新药、疫苗等制剂进入临床实验前,需要先通过动物进行有效性和安全性实验评估,动物模型在流感病毒研究中具有至关重要的作用,特别是药物、疫苗的病理毒理的评价,而且在流感病毒致病、感染传播等方面的研究,动物模型也是必不可少的。在病毒研究方面,理想的动物模型在多个方面模拟人类感染病毒和发病症状的模型,包括发病率,病毒载量,典型的临床症状,宿主免疫反应和死亡率,但因为物种特性的原因,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应疫苗、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。随着科研工作的不断推进,已经构建了几百种动物模型,其中啮齿类动物(包括转基因动物)、猫科、鼬科、犬科、非人灵长类、骆驼科动物及其它潜在宿主动物在各类病

原的研究中被广泛应用。

在人类对抗各类病原体的过程中,动物模型的应用为疫苗、药物和病原体的研究等提供了重要的科学数据。但出于伦理道德,动物福利等方面考虑,选择合适的动物种类和数量,创造良好的动物生活环境,选取合适的实验方法(包括安乐死等),减少动物的实验过程中的痛苦,按照国家动物福利相关规定和要求进行实验也是每一个科研工作人员应履行的职责。

【参考文献】

- [1] Bouvier NM, Lowen AC. Animal models for influenza virus pathogenesis and transmission [J]. *Viruses*, 2010, 2(8): 1530-1563.
- [2] Ducatez MF, Webster RG, Webby RJ. Animal influenza epidemiology [J]. *Vaccine*, 2008, 26(Suppl 4): D67-9.
- [3] 高福, 刘欢. 流感病毒躲也躲不过的敌人[M]. 科学普及出版社, 2019.
- [4] Lecce M, Perrone PM, Bonalumi F, et al. 2020-21 Influenza vaccination campaign strategy as a model for the third COVID-19 vaccine dose? [J]. *Acta Biomed*, 2021, 92(S6): e2021447.
- [5] Sirawan A, Berry A, Badra R, et al. Avian influenza surveillance at the human-animal interface in Lebanon, 2017 [J]. *East Mediterr Health J*, 2020, 26(7): 774-778.
- [6] Gavrilov VI, Solov'eva AI, Vialuskina SD. Elaboration of a model of chronic influenza infection in a line of non-primate animal cells [J]. *Vopr Virusol*, 1970, 15(1): 14-20.
- [7] Stohr K. The WHO global influenza program and its animal influenza network [J]. *Avian Dis*, 2003, 47(3 Suppl): 934-938.
- [8] Zhang Y, Zhao C, Hou Y, et al. Pandemic threat posed by H3N2 avian influenza virus [J]. *Sci China Life Sci*, 2021, 64(11): 1984-1987.
- [9] Widdowson MA, Bresee JS, Jernigan DB. The Global Threat of Animal Influenza Viruses of Zoonotic Concern; Then and Now [J]. *J Infect Dis*, 2017, 216(suppl_4): S493-S498.
- [10] Zhai SL, Zhang H, Chen SN, et al. Influenza D virus in animal species in Guangdong Province, Southern China [J]. *Emerg Infect Dis*, 2017, 23(8): 1392-1396.
- [11] Habib GL, Yousuf H, Narula J, et al. Call to action; cardiologists should promote influenza vaccination [J]. *Neth Heart J*, 2021, 29(11): 545-550.
- [12] Oladunni FS, Oseni SO, Martinez-Sobrido L, et al. Equine influenza virus and vaccines [J]. *Viruses*, 2021, 13(8): 1657.
- [13] Unwin RJ. The 1918 influenza pandemic; back to the future? [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2021, 46(5): 639-646.
- [14] Nguyen TQ, Rollon R, Choi YK. Animal models for influenza research; Strengths and weaknesses [J]. *Viruses*, 2021, 13(6): 1011.
- [15] Thangavel RR, Bouvier NM. Animal models for influenza virus pathogenesis, transmission, and immunology [J]. *J Immunol Methods*, 2014(410): 60-79.
- [16] 孙海伟, 史馨瑾, 陈艳艳, 等. A 型流感病毒感染 BALB/c 小鼠炎症模型的建立[J]. *中国实验动物学报*, 2019, 27(5): 571-576.
- [17] Chan L, Alizadeh K, Alizadeh K, et al. Review of influenza virus vaccines: The qualitative nature of immune responses to infection and vaccination is a critical consideration [J]. *Vaccines (Basel)*, 2021, 9(9): 979.

- [18] Gu Y, Zuo X, Zhang S, et al. The mechanism behind influenza virus cytokine storm [J]. *Viruses*, 2021, 13(7):1362.
- [19] Sim JLL, Lim CC. Influenza vaccination in systemic lupus erythematosus: Efficacy, effectiveness, safety, utilization and barriers [J]. *Am J Med*, 2021, 135(3):286-296.
- [20] Zangari T, Ortigoza MB, Lokken-Toyli KL, et al. Type I interferon signaling is a common factor driving *Streptococcus pneumoniae* and influenza A virus shedding and transmission [J]. *mBio*, 2021, 12(1):e03589-20.
- [21] Lousa D, Soares CM. Molecular mechanisms of the influenza fusion peptide: Insights from experimental and simulation studies [J]. *FEBS Open Bio*, 2021, 11(12):3253-3261.
- [22] Nuwarda RF, Alharbi AA, Kayser V. An overview of influenza viruses and vaccines [J]. *Vaccines (Basel)*, 2021, 9(9): 501.
- [23] 仇洪影, 周冬生, 杨文慧, 等. 病毒气溶胶传播与感染动物模型研究进展 [J]. *军事医学*, 2021, 45(7):548-552, 557.
- [24] 刘明娅, 戚菲菲, 鲍琳琳. 白细胞介素-37 在流感病毒感染导致的重症肺炎中作用的研究进展 [J]. *中国实验动物学报*, 2021, 29(1):99-103.
- [25] Cuyper F, Schafer A, Skorka SB, et al. Innate immune responses at the asymptomatic stage of influenza A viral infections of *Streptococcus pneumoniae* colonized and non-colonized mice [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):20609.
- [26] Mytle N, Leyrer S, Inglefield JR, et al. Influenza antigens NP and M2 confer cross protection to BALB/c mice against lethal challenge with H1N1, pandemic H1N1 or H5N1 influenza A viruses [J]. *Viruses*, 2021, 13(9):1708.
- [27] Yu W, Zeng M, Xu P, et al. Effect of paeoniflorin on acute lung injury induced by influenza A virus in mice. Evidences of its mechanism of action [J]. *Phytomedicine*, 2021(92):153724.
- [28] Bugybayeva D, Kydyrbayev Z, Zinina N, et al. A new candidate vaccine for human brucellosis based on influenza viral vectors: a preliminary investigation for the development of an immunization schedule in a guinea pig model [J]. *Infect Dis Poverty*, 2021, 10(1):13.
- [29] Mubareka S, Lowen AC, Steel J, et al. Transmission of influenza virus via aerosols and fomites in the guinea pig model [J]. *J Infect Dis*, 2009, 199(6):858-865.
- [30] Pica N, Chou YY, Bouvier NM, et al. Transmission of influenza B viruses in the guinea pig [J]. *J Virol*, 2012, 86(8):4279-4287.
- [31] Sun Y, Bi Y, Pu J, et al. Guinea pig model for evaluating the potential public health risk of swine and avian influenza viruses [J]. *PLoS One*, 2010, 5(11):e15537.
- [32] Roubidoux E K, Schultz-Cherry S. Animal models utilized for the development of influenza virus vaccines [J]. *Vaccines (Basel)*, 2021, 9(7):787.
- [33] Anice C, Lowen, John Steel, Samira Mubareka, et al. Blocking interhost transmission of influenza virus by vaccination in the guinea pig model [J]. *J Virol*, 2009, 83(7):2803-2818.
- [34] Lowen AC, Bouvier NM, Steel J. Transmission in the guinea pig model [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2014(385):157-183.
- [35] Iwatsuki-Horimoto K, Nakajima N, Ichiko Y, et al. Syrian hamster as an animal model for the study of human influenza virus infection [J]. *J Virol*, 2018, 92(4):e01693-17.
- [36] Saito T, Lim W, Suzuki T, et al. Characterization of a human H9N2 influenza virus isolated in Hong Kong [J]. *Vaccine*, 2001, 20(1-2):125-133.
- [37] Sadeghi S, Bandehpour M, Haji Molla Hoseini M, et al. Intranasal administration of immunogenic poly-epitope from influenza H1N1 and H3N2 viruses adjuvanted with chitin and chitosan microparticles in BALB/c mice [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2021, 24(8):1126-1137.
- [38] Mifsud EJ, Tai CM, Hurt AC. Animal models used to assess influenza antivirals [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2018, 13(12):1131-1139.
- [39] Noack K, Bergmann KC, Eckert H, et al. Experimental animal model of airborne influenza infection [J]. *Z Erkr Atmungsorgane*, 1982, 159(2):155-165.
- [40] Sealy JE, Howard WA, Molesti E, et al. Amino acid substitutions in the H5N1 avian influenza haemagglutinin alter pH of fusion and receptor binding to promote a highly pathogenic phenotype in chickens [J]. *J Gen Virol*, 2021, 102(11):001672.
- [41] Smith WA, Laidlaw PP. A virus obtained from influenza patients [J]. *Lancet*, 1933(222):66-68.
- [42] Skarupka AL, Ross TM. Immune imprinting in the influenza ferret model [J]. *Vaccines (Basel)*, 2020, 8(2):173.
- [43] Pulit-Penalosa JA, Jones J, Sun X, et al. Antigenically diverse swine origin h1n1 variant influenza viruses exhibit differential ferret pathogenesis and transmission phenotypes [J]. *J Virol*, 2018, 92(11):e00095-18.
- [44] Fobian K, Fabrizio TP, Yoon SW, et al. New reassortant and enzootic European swine influenza viruses transmit efficiently through direct contact in the ferret model [J]. *J Gen Virol*, 2015, 96(Pt 7):1603-1612.
- [45] Xie C, Su W, Sia SF, et al. A (H1N1) pdm09 influenza virus replicating in ferret upper or lower respiratory tract differed in onward transmission potential by air [J]. *J Infect Dis*, 2021, 225(1):65-74.
- [46] Xu L, Bao L, Deng W, et al. Correction to: The mouse and ferret models for studying the novel avian-origin human influenza A (H7N9) virus [J]. *Virol J*, 2020, 17(1):83.
- [47] 鲍琳琳, 占玲俊, 邓巍, 等. 雪貂感染流感病毒 H3N2 动物模型的建立 [J]. *中国比较医学杂志*, 2011, 21(08):5-9, 86.
- [48] Plourde J R, Pyles J A, Layton R C, et al. Neurovirulence of H5N1 infection in ferrets is mediated by multifocal replication in distinct permissive neuronal cell regions [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e46605.
- [49] 马树杰, 张博, 孔宇飞, 等. A 型流感病毒感染雪貂造模的研究进展 [J]. *中国实验动物学报*, 2019, 27(2):254-260.
- [50] Ryan KA, Slack GS, Marriott AC, et al. Cellular immune response to human influenza viruses differs between H1N1 and H3N2 subtypes in the ferret lung [J]. *PLoS One*, 2018, 13(9):e0202675.
- [51] Holzer B, Morgan SB, Matsuoka Y, et al. Comparison of hetero-subtypic protection in ferrets and pigs induced by a single-cycle influenza vaccine [J]. *J Immunol*, 2018, 200(12):4068-4077.
- [52] Francis T, Stuart-Harris CH. Studies on the nasal histology of epidemic influenza virus infection in the ferret: I. The development and repair of the nasal lesion [J]. *J Exp Med*, 1938, 68(6):789-802.
- [53] Juozapaitis M, Antoniukas L. Influenza virus [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2007, 43(12):919-929.
- [54] Barnard DL. Animal models for the study of influenza pathogenesis and therapy [J]. *Antiviral Res*, 2009, 82(2):A110-22.
- [55] Fraiha ALS, Matos ACD, Cunha JLR, et al. Swine influenza A virus subtypes circulating in Brazilian commercial pig herds from 2012 to 2019 [J]. *Braz J Microbiol*, 2021, 52(4):2421-2430.
- [56] Lorbach JN, Nelson SW, Lauterbach SE, et al. Influenza vaccination of swine reduces public health risk at the swine-human interface [J]. *mSphere*, 2021:e0117020.

表彰他在血吸虫病防治研究方面的卓越贡献^[20]。

5 结语

大学教师要牢记习总书记嘱托,把课程思政和立德树人作为教育事业根本。寄生虫学专业教师作为课程思政长期育人的践行者,要结合专业实际,把真实鲜活的思政元素融入课程整体规划,把发掘提炼出的思政元素,像“海群生药盐”一样融入课堂教学,使学生在听课过程中潜移默化地领悟,耳濡目染地体会,摒弃生搬硬套和空喊口号的形式主义做法。医学生作为未来寄生虫病防控的主力军,担负着祖国强大民族富强的重任,教育学生向老前辈学习,不负韶华,学好医学科学知识;运用我国成功经验和现代科技手段,做好新现与再现寄生虫病、人兽共患病、食源性寄生虫病以及输入性寄生虫病的监测与防治;以白求恩医生为榜样,发扬大公无私、救死扶伤的人道主义精神,树立“人类命运共同体”和“One Health”理念,投身援助“一带一路”沿线国家以及非洲等贫穷国家寄生虫病防控工作中去,为在全世界彻底消除寄生虫病,保障人类健康做出贡献!

【参考文献】

- [1] 张大良. 课程思政:新时期立德树人的根本遵循[J]. 中国高教研究, 2021(1):5-9.
- [2] 诸欣平, 苏川. 人体寄生虫学[M]. 第9版. 北京:人民卫生出版社, 2018.
- [3] 孙德建. 我国消除淋巴丝虫病的历史见证[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2019, 37(4):383-387, 394.
- [4] 杨维中, 贾萌萌. 中国消除传染病的历史进程与展望[J]. 中国流行病学杂志, 2021, 42(11):1907-1911.
- [5] 洪式闯. 西安交通大学医学部官网, <http://www.med.xjtu.edu.cn/info/1156/9420.htm>.
- [6] 王鹏. 钟惠澜:让瘟疫远离人类[J]. 纵横杂志, 2007(9):39-43.
- [7] 冯兰洲:与微小生物斗争一生[OL]. 科普中国, 2018-11-22. https://www.sciencenet.cn/person/jcrs/201811/t20181122_832197.shtml.

tps://www.kepuchina.cn/person/jcrs/201811/t20181122_832197.shtml.

- [8] 扎根寄生虫研究的“父女双院士”[OL]. 厦门大学百度公众号, <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1689390155333690819&wfr=spider&for=pc>.
- [9] 王兆俊, 熊光华, 管立人. 新中国黑热病流行病学与防治成就[J]. 中华流行病学杂志, 2000(1):52-55.
- [10] 杨义堂. 泰山作证(报告文学)[N]. 大众日报, 2019-9-27(04).
- [11] 史宗俊. 消除丝虫病造福子孙[OL]. 健康中国, 2019-12-01, <https://www.cn-healthcare.com/article/20191201/content-526984.html>.
- [12] 丰俊, 张丽, 夏志贵, 等. 中国消除疟疾:重要里程碑意义及消除后的挑战[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2021, 39(4):421-432.
- [13] 屠呦呦. 百度百科, 2022-3-20, <https://baike.baidu.com/item/屠呦呦/5567206?fr=aladdin>.
- [14] 辜雅峰. 诺贝尔奖邀请沈阳农业大学教授作重要演讲[OL]. 中国新闻网, 2015-12-11, https://www.sohu.com/a/47917872_123753.
- [15] 许静, 胡薇, 杨坤, 等. “十四五”期间我国血吸虫病防治重点及研究方向[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2021, 33(1):1-6.
- [16] 李朝晖, 董兴齐. 血吸虫病治疗药物研究进展[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2009, 21(4):334-339.
- [17] “全国血防先驱”和“全国血防先驱提名”名单[OL]. 光明网, 2018-12-27, https://share.gmw.cn/topics/2018-12/27/content_32253420.htm.
- [18] “全国血防楷模”和“全国血防卫士”名单[OL]. 光明网, 2018-12-27, https://share.gmw.cn/topics/2018-12/27/content_32253421.htm.
- [19] 陈心陶. 百度百科, 2021-12-06, <https://baike.baidu.com/item/陈心陶/4978455?fr=aladdin>.
- [20] 毛守白. 百度百科, 2021-12-02, <https://baike.baidu.com/item/毛守白/3032583?fr=aladdin>.

【收稿日期】 2022-04-17 【修回日期】 2022-06-07

(上接 986 页)

- [57] Frymus T, Belak S, Egberink H, et al. Influenza virus infections in cats [J]. Viruses, 2021, 13(8):1435.
- [58] Martinez-Sobrido L, Blanco-Lobo P, Rodriguez L, et al. Characterizing emerging canine H3 influenza viruses [J]. PLoS Pathog, 2020, 16(4):e1008409.
- [59] Keawcharoen J, Oraveerakul K, Kuiken T, et al. Avian influenza H5N1 in tigers and leopards [J]. Emerg Infect Dis, 2004, 10(12):2189-2191.
- [60] Hemmink JD, Whittaker CJ, Shelton HA. Animal models in influenza research [J]. Methods Mol Biol, 2018(1836):401-430.
- [61] Steel J, Lowen AC, Pena L, et al. Live attenuated influenza viruses containing NS1 truncations as vaccine candidates against H5N1 highly pathogenic avian influenza [J]. J Virol, 2009, 83(4):1742-1753.
- [62] Alqazlan N, Emam M, Nagy E, et al. Transcriptomics of chicken cecal tonsils and intestine after infection with low pathogenic avian influenza virus H9N2 [J]. Sci Rep, 2021, 11(1):20462.
- [63] Wang J, Cao Z, Guo X, et al. Cytokine expression in three chicken host systems infected with H9N2 influenza viruses with different pathogenicities [J]. Avian Pathol, 2016, 45(6):630-639.
- [64] Barjesteh N, Brisbin JT, Behboudi S, et al. Induction of antiviral responses against avian influenza virus in embryonated chicken eggs with toll-like receptor ligands [J]. Viral Immunol, 2015, 28

(4):192-200.

- [65] Fukuyama S, Iwatsuki-Horimoto K, Kiso M, et al. Pathogenesis of Influenza A(H7N9) Virus in Aged Nonhuman Primates [J]. J Infect Dis, 2020, 222(7):1155-1164.
- [66] Moncla LH, Ross TM, Dinis JM, et al. A novel nonhuman primate model for influenza transmission [J]. PLoS One, 2013, 8(11):e78750.
- [67] Darricarrere N, Qiu Y, Kanekiyo M, et al. Broad neutralization of H1 and H3 viruses by adjuvanted influenza HA stem vaccines in nonhuman primates [J]. Sci Transl Med, 2021, 13(583):eabe5449.
- [68] Govorkova EA, Murti G, Meignier B, et al. African green monkey kidney (Vero) cells provide an alternative host cell system for influenza A and B viruses [J]. J Virol, 1996, 70(8):5519-5524.
- [69] Rocchi G, Andreoni G. Multiplication, on monkey kidney cell culture, of an influenza A virus isolated in Rome during an epidemic outbreak of 1965 [J]. G Mal Infett Parassit, 1966, 18(10):657-660.
- [70] Mazzacca G, Bianco AR. Characteristics of the growth of influenza A-PR8 viruses in monkey kidney cell cultures [J]. Riv Ist Sieroter Ital, 1961(36):312-321.

【收稿日期】 2022-02-21 【修回日期】 2022-05-09