

DOI:10.13350/j.cjpb.221202

• 论著 •

新型冠状病毒感染金黄地鼠模型的建立*

张秋, 范慧芬, 夏云翔, 刘小可, 王如玉, 孙凯丽, 刘元浪, 卢佳**, 李新国**

(武汉生物制品研究所有限责任公司, 生物安全三级实验室, 湖北武汉 430207)

【摘要】 目的 建立新型冠状病毒(SARS-CoV-2)原型株(WIV04)感染的金黄地鼠动物模型。方法 利用WIV04攻毒感染不同周龄段(8、9、16、28周龄)地鼠,观察周期为14 d,每天观察动物状态、监测动物体重,分别于感染后第2、5、7 d采集地鼠组织,检测病毒核酸拷贝数及病毒滴度,组织病变情况及新冠病毒核蛋白在组织中的表达丰度。另设置不同病毒梯度攻毒感染5周龄和8周龄地鼠,第2、5 d取相关组织进行上述指标的检测。结果 地鼠在感染后第2 d体重开始下降,第5~6 d体重降到最低点,第7 d体重开始恢复。感染前期地鼠出现嗜睡、弓背等症状,感染后期恢复至正常状态。感染后第2、5 d,地鼠肺部组织均可检测到病毒核酸,心脏、肝脏、脑组织能检测少量的病毒核酸,感染后第2 d地鼠鼻甲组织中检测到较高病毒滴度。组织病理检查感染地鼠均出现不同程度的肺水肿、肺实质病变,病变组织检测到病毒抗原表达。结论 成功建立了新型冠状病毒SARS-CoV-2攻毒感染金黄地鼠动物模型,感染地鼠出现嗜睡,体重下降等临床特征,肺部组织检测到较高载量的病毒核酸,并有实质性病变。

【关键词】 SARS-CoV-2;金黄地鼠;动物模型;实时荧光定量PCR;病理检测

【中图分类号】 R373.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2022)12-1369-05

[*Journal of Pathogen Biology*. 2022 Dec;17(12):1369-1373, 1380.]

Establishment of syrian golden hamsters model infected with Prototype strain of SARS-CoV-2

ZHANG Qiu, FAN Hui-fen, XIA Yun-xiang, LIU Xiao-ke, WANG Ru-yu, SUN Kai-li, LIU Yuan-lang, LU Jia, LI Xin-guo (*Wuhan Institute of Biological Products Co., Ltd., Biosafety (level 3) Laboratory, Wuhan 430207, China*)

【Abstract】 **Objective** To establish an animal model of golden syrian hamsters infected with novel coronavirus(SARS-CoV-2) prototype strain(WIV04). **Methods** Firstly, Different ages(8,9,16,28 Weeks old)of syrian golden hamsters were infected with SARS-CoV-2 prototype strain. The observation period was 14 days. The weight of animals was monitored every day and the clinical symptoms of animals were observed. Secondly, tissue samples of hamsters were collected on the 2nd, 5th and 7th day post infection(dpi). After the collected tissue samples were processed accordingly, the viral nucleic acid copy and viral titer were detected by QPCR and micro cytopathogenic effect assay respectively. The pathological changes and the expression abundance of SARS-CoV-2 nucleoprotein in lung tissue were detected by HE staining and immunohistochemistry, respectively. In addition, hamsters aged 5 weeks and 8 weeks were infected with different virus gradient challenged doses, and relevant tissues of hamsters were taken on the 2nd and 5th dpi for detection of the above indicators. **Results** The weight of hamsters begin to decline on the 2nd dpi, drop to the lowest point on the 5th to 6th dpi, and begin to recover on the 7th dpi. In the early stage of infection, the hamsters appeared lethargy, hunched back and other symptoms, and recovered to normal state in the later stage of infection. On the 2nd and 5th dpi, viral nucleic acid can be detected in lung tissue, and only a small amount of viral nucleic acid can be detected in heart, liver and brain tissue. And high viral titer can be detected in turbinate tissue on the 2th dpi. Pathological examination of lung tissue shows that infected hamsters have pulmonary edema and lung parenchyma lesions of varying degrees, and viral antigen expression is detected in the diseased tissues. **Conclusion** In this experiment, the golden syrian hamster model infected by SARS-CoV-2 is successfully established. The infected hamsters show clinical features such as lethargy and weight loss. A higher load of viral nucleic acid is detected in the lung tissue, accompanied by substantial lesions.

【Key words】 SARS-CoV-2; golden syrian hamsters; animal model; quantitative real-time pcr; histopathology**

* **【基金项目】** 国家重点研发计划“公共安全风险防控与应急技术装备”重点专项项目(No. 2020YFC0842100);国家重点研发计划“公共安全风险防控与应急技术装备”重点专项项目(No. 2020YFC0841800)。

** **【通讯作者】** 李新国, E-mail: Lixinguo@sinopharm.com; 卢佳, E-mail: johnsonchau@163.com

【作者简介】 张秋(1993-),女,湖北荆州人,硕士。研究方向:啮齿类小动物感染模型。E-mail:1506886356@qq.com

由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 感染引起的新 型冠状病毒肺炎 (新冠肺炎, COVID-19) 在全球范围 内大规模流行, 该病主要表现为呼吸道症状和多功能 器官损伤^[1]。2020 年 2 月, 世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 与全球传染病防治研究 合作组织共同组建了一个科学咨询小组 (Scientific Advisory Group, SAG) 进行 COVID-19 动物模型的相关研究, 以加快疫苗和治疗剂的研发^[2]。截至 2022 年 6 月, SARS-CoV-2 迅速蔓延至全球 228 个国家和地 区, 确诊病例达到 5.29 亿例, 造成 629.6 万人死亡, 且 感染人数及死亡人数仍在攀升, 防控形势严峻^[3]。建 立合适的动物模型对于了解疾病的发病机制以及候选 疫苗和治疗药物的评价至关重要。

SARS-CoV-2 是一种正单链 RNA 冠状病毒, 属 于 β 冠状病毒。研究表明, 与严重急性呼吸综合征冠 状病毒 (severe acute syndrome coronavirus, SARS-CoV) 一样, SARS-CoV-2 表达的刺突糖蛋白 (Spike glycoprotein, S 蛋白) 在上皮细胞表面被宿主蛋白酶 激活裂解后与宿主人类血管紧张素转换酶 2 (angio- tensin-converting enzyme 2, ACE2) 发生高亲和和相互 作用, ACE2 进一步被宿主蛋白酶如跨膜丝氨酸蛋白 酶裂解, 允许病毒进入宿主上皮细胞进行复制^[4-5]。

金黄地鼠 (又称叙利亚仓鼠) 是一种广泛使用的实 验动物模型, 可支持 SARS-CoV-2 的复制^[6-9]。将能 与 SARS-CoV-2 的 S 蛋白受体结合域相互作用的 ACE2 序列与金黄地鼠的 ACE2 通过生物信息学软件 序列比对, 显示仅有 3~4 个突变, 具有较高相似 度^[10], 表明金黄地鼠可能容易感染 SARS-CoV-2。本 实验用 SARS-CoV-2 感染金黄地鼠, 建立新型冠状病毒 动物模型, 为新冠肺炎发病机制研究以及候选疫苗 和治疗药物的研制奠定基础。

材料与方法

1 材料

1.1 实验动物 5 周龄和 8 周龄金黄地鼠 (简称“地 鼠”) 购于武汉生物制品研究所有限责任公司。动物许 可证: SCXK(鄂)2017-0013。9、16、28 周龄地鼠购于 河北伊维沃生物科技有限公司。动物许可证: SCXK (冀)2020-002。动物饲养在武汉生物制品研究所有限 责任公司生物安全三级实验室 ABSL-3 小动物室。动 物使用许可证: SYXK(鄂)2021-0117。

1.2 病毒株 SARS-CoV-2 原型株 (WIV04) 来源于 武汉生物制品研究所有限责任公司生物安全三级实验 室 (P3 实验室)。

1.3 主要试剂与仪器 4% 多聚甲醛固定液购于武汉

Service bio 公司; 异氟烷购于瑞沃德生命科技公司; 新 型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒购于达安基 因公司; ABS 型小动物麻醉机购于玉研仪器公司; 高 速冷冻离心机为德国 Eppendorf 公司生产; 全自动核 酸提取仪购于达安基因公司; 冷冻型高通量组织研磨 器购于新芝公司; ISOCAGE-N 负压隔离笼购于意大利 TECNIPLAST 公司; CO₂ 细胞培养箱为美国 Thermo 公司生产。

2 方法

2.1 动物感染与标本采集 地鼠分为 8、9、16、28 周 龄感染组, 每组 10 只, 雌雄各 5 只, 共 40 只, 分别感染 SARS-CoV-2 原型株, 攻毒剂量为 2×10^5 CCID₅₀。空 白对照组每组 2 只, 共 8 只, 滴鼻 100 μ L PBS。分别 在感染后第 2、5、7 d 解剖地鼠, 采集相关组织备用。

另设不同攻毒剂量组 (PBS、 2×10^4 CCID₅₀、 2×10^5 CCID₅₀ 和 2×10^6 CCID₅₀ 组), 用以观察不同攻毒 剂量感染情况。选择 5 周龄和 8 周龄地鼠按上述病毒 剂量进行 SARS-CoV-2 攻毒感染, 每组各 6 只, 共 48 只, 给予病毒液体积 100 μ L/只, 在感染后第 2、5 d 解 剖, 取相关组织备用。

地鼠用异氟烷将其麻醉后采用滴鼻的方式进行攻 毒, 每日称量体重, 观察地鼠的状态。

2.2 组织病毒核酸载量检测 对地鼠相关组织进行 处理, 称取 50 mg, 加入 1 mL PBS 和适量钢珠, 通过 冷冻型高通量组织研磨器充分匀浆 (4 $^{\circ}$ C, 50 Hz), 匀 浆后的组织在 4 $^{\circ}$ C 条件下以 10 000 r/min 离心 10 min, 取上清, 按照核酸检测试剂盒说明书提取 RNA, 通过全自动核酸提取仪测定病毒 RNA 载量。

2.3 组织病毒滴度检测 采用微量细胞病变法 (mi- cro cytopathogenic effect assay) 检测组织中活病毒含 量。取 100 μ L 组织匀浆后上清液作 10 倍梯度稀释, 混匀后取 100 μ L 悬滴加至 96 孔板细胞培养液中, 置 于 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 培养箱中培养 3~5 d。通过 karber 法计算组织病毒滴度。

2.4 肺组织 HE 染色检查及免疫组化 (Immunohis- tochemical, IHC) 检测 取地鼠组织, 经 4% 多聚甲醛 固定后石蜡包埋、切片, 切片用苏木精和伊红染色, 观 察组织病理变化。另取地鼠肺组织切片进行 IHC 检 测, 观察肺组织新冠病毒 N 蛋白 (Nucleoprotein) 分布 情况。

2.5 统计学分析 数据分析由 GraphPad Prism 8. 4.0 软件完成。其中体重统计学差异分析采用单因素 方差分析、t tests 检验方法。

结 果

1 不同周龄地鼠感染 SARS-CoV-2 情况

1.1 体重变化情况 不同周龄地鼠攻毒感染后每日称量体重,结果如图1A-D。感染后第2 d,地鼠体重均明显下降,开始出现嗜睡,驼背姿势等轻微临床特征;感染后第6~7 d,地鼠体重开始上升;感染后第14 d,地鼠体重多恢复正常。对比分析显示,8、9、16、28周龄地鼠感染后体重下降至最低值时对应的体重变化平均值分别为3.8%、4.6%、5.6%、5.3%(图1E)。不同周龄不同性别的地鼠感染后体重变化对比见图1F,结合体重变化曲线和P值分析,雄性地鼠比雌性更容易感染 SARS-CoV-2。

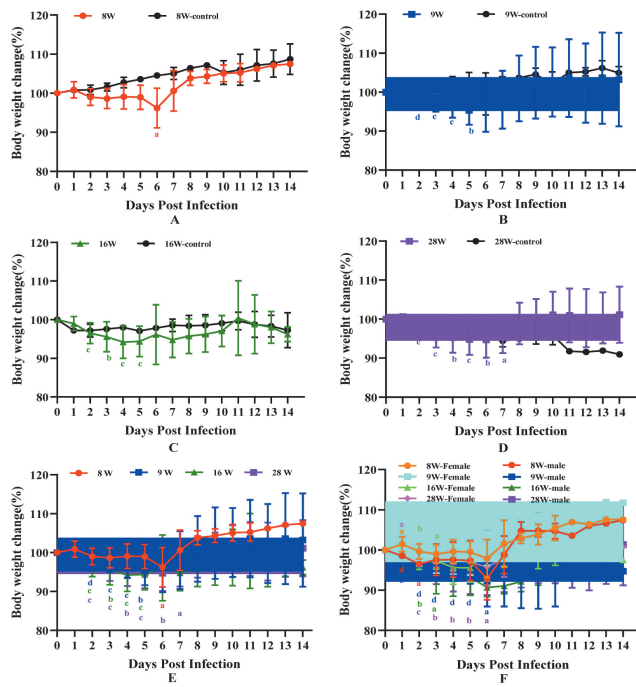


图1 SARS-CoV-2 感染金黄地鼠的体重变化
A 8周龄金黄地鼠感染新冠病毒体重变化 B 9周龄金黄地鼠感染新冠病毒体重变化 C 16周龄金黄地鼠感染新冠病毒体重变化 D 28周龄金黄地鼠感染新冠病毒体重变化 E 不同周龄金黄地鼠感染新冠病毒体重变化比较 F 不同性别不同周龄金黄地鼠感染新冠病毒体重变化比较。与相应组攻毒前体重显著性比较(P值):^a $P < 0.05$; ^b $P < 0.01$; ^c $P < 0.001$; ^d $P < 0.0001$ 。

图1 SARS-CoV-2 感染金黄地鼠的体重变化

A Body weight changes of golden hamster infected with SARS-CoV-2(8W) B Body weight changes of golden hamster infected with SARS-CoV-2(9W) C Body weight changes of golden hamster infected with SARS-CoV-2(16W) D Body weight changes of golden hamster infected with SARS-CoV-2(28W) E Comparison of body weight changes of hamsters infected with 2019-nCoV in different weeks F Comparison of body weights of hamsters of different genders or weeks infected with 2019-nCoV. Compared of significance with their body weight before challenge: ^a $P < 0.05$; ^b $P < 0.01$; ^c $P < 0.001$; ^d $P < 0.0001$.

Fig. 1 Body weight changes of golden hamster at different weeks infected with SARS-CoV-2

1.2 部分器官组织病毒核酸载量 不同周龄地鼠攻毒感染后肺组织病毒核酸载量见如图2。肺组织中的病毒核酸载量呈现先增后降的趋势,感染后第2、5 d的病毒核酸载量高于第7 d。其中,8、9周龄地鼠在感

染后第2 d肺组织病毒核酸载量达到峰值,在8周龄地鼠的其他器官组织中检测到的病毒核酸载量均值低于检测限值(limit of detection, LOD, 2.7 lg copies/mL),在9周龄地鼠的心脏、脾、肾组织中能检测到较低载量的病毒;16和28周龄地鼠肺组织病毒核酸载量在感染后第5 d达到峰值,肝脏组织中也检测到病毒核酸。

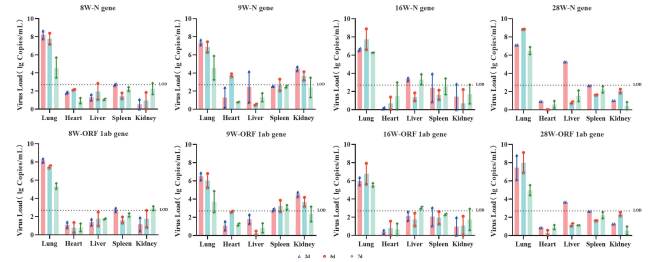


图2 不同周龄金黄地鼠攻毒感染后肺组织中病毒核酸载量(拷贝数)比较

Fig. 2 Results of viral nucleic acid copies in lung tissue of golden hamsters at different ages after challenged

1.3 部分器官组织病毒含量 不同周龄不同采样时间点地鼠组织病毒含量检测结果见图3。不同周龄地鼠在感染后第2、5 d均能在肺组织中检测到病毒,第7 d在9周龄地鼠检测到较低含量的病毒。16、28周龄感染地鼠肝脏组织中能检测到少量病毒,心脏、脾脏和肾组织中均未检测到病毒。

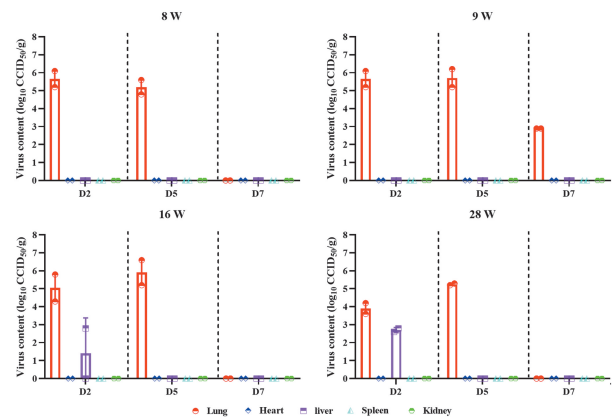


图3 不同周龄金黄地鼠感染 SARS-CoV-2 后不同时间组织中病毒含量检测

Fig. 3 Detection of virus load in golden hamster tissues at different sampling sites and weeks of ages

1.4 肺组织病理变化及新型冠状病毒N蛋白的表达丰度和分布情况 HE染色观察不同周龄地鼠肺组织病变情况,结果见图4A。不同周龄地鼠的肺组织在不同时间点(第2、5 d)均出现不同程度的肺水肿和肺实质病变,肺泡上皮细胞坏死脱落,呼吸性细支气管末端透明膜形成,间质内弥漫性细胞浸润,甚至出现支气管壁及支气管腔内大量中性粒细胞浸润,支气管管壁血

管扩张充血等。感染后第5 d肺部病变损伤程度比第2 d更严重,说明病毒感染后对组织可能造成不可修复的损伤。免疫组化检测新型冠状病毒N蛋白的表达丰度及分布情况,结果如图4B。感染后第2、5 d均能在支气管上皮细胞和肺实变区域中检测到病毒抗原N蛋白。

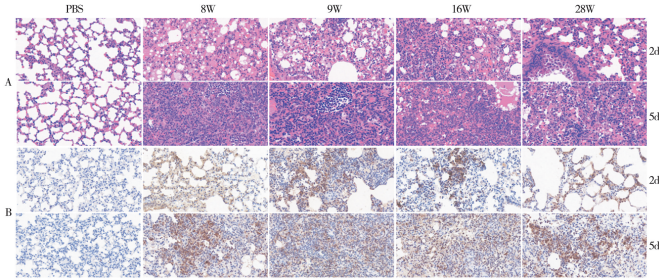
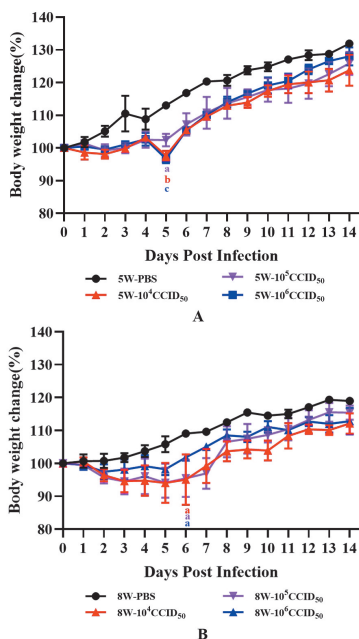


图4 不同周龄金黄地鼠肺组织 HE 染色(A)和 IHC 检测(B)
Fig. 4 Results of HE staining(A) and IHC(B) in lung tissue of golden hamsters at different ages

2 不同剂量 SARS-CoV-2 感染地鼠情况

2.1 体重变化情况 不同剂量 SARS-CoV-2 感染 5、8 周龄地鼠的体重变化如图 5A、B。5 周龄地鼠不同剂量攻毒感染后体重均缓慢下降,第 5 d 体重降至最低点,以低、高剂量病毒感染组地鼠体重变化更为显著;感染后第 6 d,各攻毒组体重均开始上升。8 周龄地鼠低、中剂量组感染后体重逐渐下降,感染后第 6 d 体重开始上升。



注:与金黄地鼠感染前体重比较,^a $P < 0.05$; ^b $P < 0.01$; ^c $P < 0.001$ 。
图5 不同剂量 SARS-CoV-2 感染后金黄地鼠体重变化
Notes: Compared with their body weight before challenge, ^a $P < 0.05$; ^b $P < 0.01$; ^c $P < 0.001$;

Fig. 5 Body weight changes of SARS-CoV-2 infected with golden hamsters in different challenge doses

2.2 肺组织病毒核酸载量 不同攻毒剂量感染后 5、8 周龄地鼠不同取材时间点的肺组织病毒核酸载量见图 6。两组地鼠在感染后第 2 d 肺组织病毒核酸载量均可达到 10^8 copies/mL 以上,感染后第 5 d 病毒核酸载量略有下降。

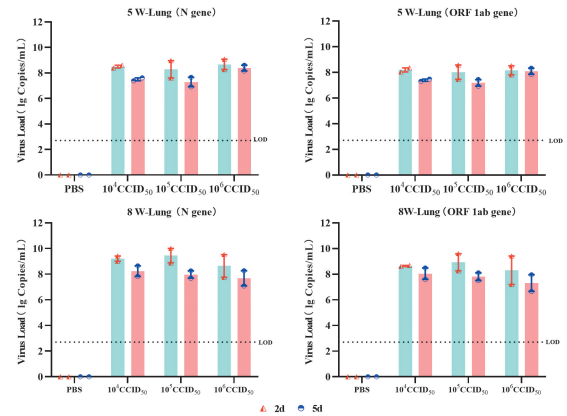


图6 不同攻毒剂量感染不同周龄金黄地鼠肺组织的病毒核酸载量(拷贝数)比较
Fig. 6 Results of viral RNA copies in lung tissue of golden hamster at different age and different challenge doses

2.3 部分器官组织病毒含量 5、8 周龄地鼠感染病毒后不同取材时间点部分器官组织病毒含量检测结果见图 7。感染后第 2 d,在地鼠肺部、鼻甲组织中均能检测到较高含量病毒(10^{5-7} CCID₅₀/g);感染后第 5 d,肺组织中检测到病毒,但含量相比于第 2 d 明显下降。攻毒剂量为 10^6 CCID₅₀ 的 5 周龄地鼠在感染后第 5 d 鼻甲组织中检测到病毒,其他攻毒剂量组未检出病毒。

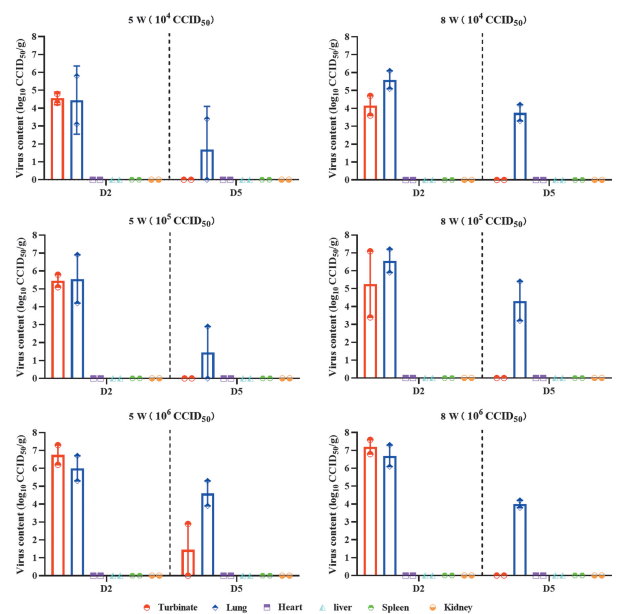


图7 不同剂量 SARS-CoV-2 感染不同时间金黄地鼠组织中病毒含量检测
Fig. 7 Detection of virus load in golden hamster tissues at different doses and different time points

2.4 肺组织病理变化及新型冠状病毒 N 蛋白的表达丰度和分布情况 感染不同剂量病毒的 5、8 周龄地鼠均出现不同程度的肺实质病变,支气管壁及支气管腔内大量中性粒细胞浸润,细支气管管壁增厚,肺泡上皮细胞坏死脱落,支气管管壁血管扩张充血等症状,病变组织检测到病毒抗原表达(图 8 和图 9)。

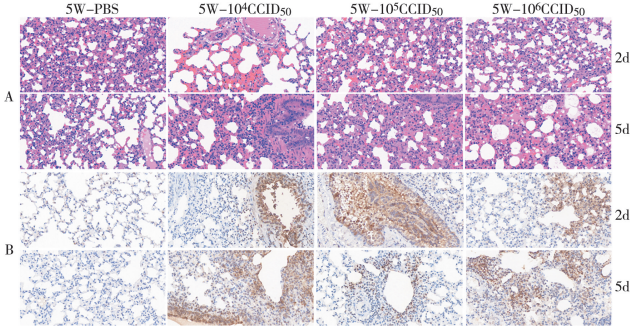


图 8 不同剂量 SARS-CoV-2 感染 5 周龄金黄地鼠肺组织 HE 染色(A)和 IHC 检测(B)

Fig. 8 HE and IHC results in lung tissue of 5W golden hamsters with different challenge doses

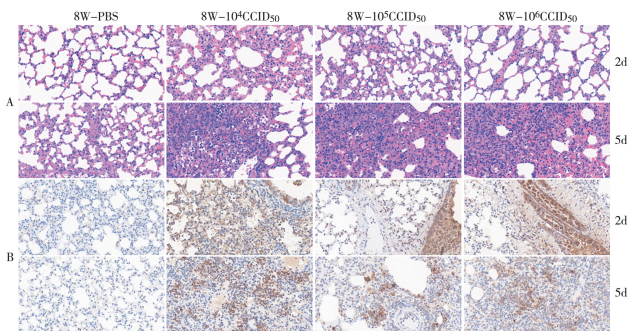


图 9 不同剂量 SARS-CoV-2 感染 8 周龄金黄地鼠肺组织 HE 染色(A)和 IHC 检测(B)

Fig. 9 HE and IHC results in lung tissue of 8W golden hamsters with different challenge doses

讨论

自 2019 年底开始新冠肺炎疫情在世界范围内爆发。为控制病情,WHO 积极促进 SARS-CoV-2 动物模型的开发。近期一项研究通过对 400 多种脊椎动物的 ACE2 进行比较结构分析来预测 SARS-CoV-2 的宿主范围,数据显示预测的易感性与实验观察到的易感性之间存在差异。感染的易感性可能是几个因素的函数,包括 ACE2 遗传组成、器官 ACE2 特异性表达和其他宿主因素^[11]。金黄地鼠的 ACE2 与人类相比仅有 3~4 个突变点,较高相似度在一定程度上反映金黄地鼠高度易感 SARS-CoV-2。

金黄地鼠对病毒、细菌等病原微生物极其敏感性,常用于感染性疾病的相关研究^[12],如被用于建立冠状病毒、流感病毒、腺病毒等呼吸道病毒感染模型^[10,13,14]。由于金黄地鼠容易感染 SARS-CoV-2,并

无需提前适应,与其他 SARS-CoV-2 感染的动物如雪貂和非人类灵长类动物模型^[4,15]相比实验操作相对简便,有助于以相对较低的成本快速评估候选疫苗或抗病毒疗法。

通过鼻内感染 SARS-CoV-2,金黄地鼠在感染后前期表现出轻度至中度疾病症状,并伴有渐进性体重减轻。感染两周后,金黄地鼠康复。在感染后第 2、5、7 d,金黄地鼠肺组织中均能检测到病毒,病毒含量整体趋势呈现先增后降,且感染后第 2、5 d 病毒核酸载量高于第 7 d。基于这些数据,14 d 的实验观察周期可根据相应实验要求进行调整。HE 染色和 IHC 检测结果显示感染地鼠均出现不同程度的肺水肿和肺实质病变,并在病变组织中检测到较高的病毒抗原 N 蛋白表达丰度。SARS-CoV-2 感染金黄地鼠情况反映了 COVID-19 感染人类的一些人口统计学差异。由于周龄较大的金黄地鼠感染后期体重变化趋势不稳定,可能与自身生理状态有一定联系。据相关研究报道,SARS-CoV-2 感染金黄地鼠后的组织病理学变化揭示了明显的年龄依赖性差异。与老年的金黄地鼠相比,年轻金黄地鼠年龄依赖性发生更早,免疫细胞加入更强^[16]。通过不同周龄金黄地鼠攻毒感染实验证明较小周龄的金黄地鼠比较大周龄金黄地鼠更容易感染 SARS-CoV-2,且雄性地鼠比雌性地鼠更易感。结合上述数据,后续动物感染实验可选择 8 及 8 周龄以下的雄性地鼠用于建立感染 SARS-CoV-2 的动物模型。在不同攻毒剂量的 SARS-CoV-2 感染金黄地鼠实验中,整体趋势表现为感染后第 5 d 体重下降至最低点,且 5 周龄地鼠感染后体重恢复速度比 8 周龄地鼠要快;感染第 2 d 的地鼠肺组织和鼻甲组织均检测到较高含量的病毒,说明病毒在上呼吸道和下呼吸道均开始大量复制,且在相同攻毒剂量下,5 周龄地鼠鼻甲组织检测到的病毒含量高于 8 周龄鼠。

由 SARS-CoV-2 变异株引起的新冠肺炎仍在流行,变异株 D614G、Beta 毒株(B. 1. 351)和 Delta 毒株(B. 1. 617. 2)相继在全球肆虐和蔓延,2021 年 11 月初在博茨瓦纳和南非发现的 Omicron 毒株(B. 1. 1. 529)被 WHO 定义为新的关注变异体(Variant of Concern, VOC)^[17]。Omicron 是迄今为止出现的突变最严重的变异株,这些突变可能导致较大的构象改变,使其表现出强大的免疫逃避和病毒感染能力。虽然 Omicron 表现出高传播性的倾向,但其仍需要 ACE2 作为其受体^[18]。动物感染模型的发展有助于进一步了解其致病机制,监测其流行性并加快变异株靶向疫苗和治疗性抗体的开发。

(下转 1380 页)

- [J]. Appl Environ Microbiol, 2021, 87(13): e0046621.
- [7] 程梅, 吕思颖, 熊雄, 等. 两种菊酯类杀虫剂对冈田绕眼果蝇成虫的室内毒力测定[J]. 医学动物防制, 2019, 35(6): 575-577.
- [8] 王莉君, 马培玉, 马元芬, 等. ABC转运子介导果蝇杀虫剂抗药性的研究进展[J]. 中国病原生物学杂志, 2020, 15(8): 991-994.
- [9] Charbel AK, Nabil N, Georges N. Beauvericin potentiates the activity of pesticides by neutralizing the ATP-binding cassette transporters in arthropods[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 10865.
- [10] Carmona-Antonanzas G, Carmichael SN, Heumann J, et al. A Survey of the ATP-binding cassette(ABC) gene superfamily in the Salmon Louse(Lepeophtheirus salmonis). [J]. PLoS One, 2015, 10(9): e0137394.
- [11] Xiao LF, Zhang W, Jing TX, et al. Genome-wide identification, phylogenetic analysis, and expression profiles of ATP-binding cassette transporter genes in the oriental fruit fly, *Bactrocera dorsalis* (Hendel) (Diptera; Tephritidae) [J]. Comp Biochem Physiol Part D Genomics Proteomics, 2018(25): 1-8.
- [12] Jeong CB, Kim DH, Kang HM, et al. Genome-wide identification of ATP-binding cassette (ABC) transporters and their roles in response to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in the copepod *Paracyclops nana* [J]. Aquat Toxicol, 2017(183): 144-155.
- [13] Peng YC, Zhao J, Sun Y, et al. Insights into chlorantraniliprole resistance of *Chilo suppressalis*: Expression profiles of ATP-binding cassette transporter genes in strains ranging from low to high-level resistance[J]. J Asia Pacific Entomol, 2021, 24(2): 224-231.
- [14] 吴有刚, 金京, 杨胜祥, 等. 昆虫抗药性产生机制[J]. 生物安全学报, 2019, 28(3): 159-169.
- [15] Luo L, Sun YJ, Wu YJ. Abamectin resistance in *Drosophila* is related to increased expression of P-glycoprotein via the dEGFR and dAkt pathways[J]. Insect Biochem Mol Biol, 2013, 43(8): 627-634.
- [16] Hodges LM, Markova SM, Chinn LW, et al. Very important pharmacogene summary: ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein) [J]. Pharmacogenet Genomics, 2011, 21(3): 152-161.
- [17] Kim JH, Moreau JA, Zina JM, et al. Identification and interaction of multiple genes resulting in DDT resistance in the 91-R strain of *Drosophila melanogaster* by RNAi approaches[J]. Pestic Biochem Physiol, 2018, 151: 90-99.
- [18] Sun H, Buchon N, Scott JG. Mdr65 decreases toxicity of multiple insecticides in *Drosophila melanogaster* [J]. Insect Biochem Mol Biol, 2017(89): 11-16.
- [19] 黄琳, 王金仙, 廖德君, 等. 冈田绕眼果蝇丝氨酸蛋白酶抑制蛋白生物信息学分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2020, 15(10): 1165-1170.
- [20] 郑明辉, 叶昌林, 李先春, 等. 结膜吸吮线虫海藻糖酶筛选及其生物信息学分析[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2020, 32(1): 60-68.

【收稿日期】 2022-08-08 【修回日期】 2022-10-25

(上接 1373 页)

【参考文献】

- [1] Kreye J, Reincke SM, Kornau HC, et al. A therapeutic non-self-reactive SARS-CoV-2 antibody protects from lung pathology in a COVID-19 hamster model[J]. Cell, 2020, 183(4): 1058-1069.
- [2] Hodgson J. The pandemic pipeline[J]. Nat Biotechnol, 2020, 38(5): 523-532.
- [3] WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Web]. World Health Organization, 2022. <https://covid19.who.int/>
- [4] Shi J, Wen Z, Zhong G, et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS Coronavirus 2 [J]. Science, 2020, 368(6494): 1016-1020.
- [5] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor [J]. Cell, 2020, 181(2): 271-280.
- [6] Roberts A, Vogel L, Guarner J, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of golden syrian hamsters [J]. J Virol, 2005, 79(1): 503-511.
- [7] Boudewijns R, Thibaut HJ, Kaptein SJF, et al. STAT2 signaling restricts viral dissemination but drives severe pneumonia in SARS-CoV-2 infected hamsters [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 5838.
- [8] Muñoz-Fontela C, Dowling WE, Funnell SGP, et al. Animal models for COVID-19 [J]. Nature, 2020, 586(7830): 509-515.
- [9] Imai M, Iwatsuki-Horimoto K, Hatta M, et al. Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2020, 117(28): 16587-16595.
- [10] Chan JF, Zhang AJ, Yuan S, et al. Simulation of the clinical and pathological manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a golden syrian hamster model; implications for disease pathogenesis and transmissibility [J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(9): 2428-2446.
- [11] Damas J, Hughes GM, Keough KC, et al. Broad host range of SARS-CoV-2 predicted by comparative and structural analysis of ACE2 in vertebrates [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(36): 22311-22322.
- [12] Miao J, Chard LS, Wang Z, et al. Syrian hamster as an animal model for the study on infectious diseases [J]. Front Immunol, 2019(10): 2329.
- [13] 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.
- [14] Wold WSM, Toth K. Chapter three-syrian hamster as an animal model to study oncolytic adenoviruses and to evaluate the efficacy of antiviral compounds [J]. Adv Cancer Res, 2012(115): 69-92.
- [15] Rockx B, Kuiken T, Herfst S, et al. Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model [J]. Science, 2020, 368(6494): 1012-1015.
- [16] Osterrieder N, Bertzbach LD, Dietert K, et al. Age-dependent progression of SARS-CoV-2 infection in Syrian Hamsters [J]. Viruses, 2020, 12(7): 779.
- [17] He X, Hong W, Pan, X, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant: characteristics and prevention [J]. MedComm(2020), 2021, 2(4): 838-845.
- [18] Zhang X, Wu S, Wu B, et al. SARS-CoV-2 Omicron strain exhibits potent capabilities for immune evasion and viral entrance [J]. Signal Transduct Target Ther, 2021(6): 430.

【收稿日期】 2022-07-16 【修回日期】 2022-10-10