

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 JT, Wang XT, Xu GQ, et al. Research and progress in animal models of coronavirus disease 2019 [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(9): 111-116.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2020.09.020

新型冠状病毒肺炎动物模型的研究进展

杨钧婷¹, 王晓堂¹, 续国强¹, 宋国华^{1,2*}

(1. 山西医科大学实验动物中心, 实验动物与人类疾病动物模型山西省重点实验室, 太原 030001;
2. 山西医科大学附属精神卫生医院, 太原 030001)

【摘要】 新型冠状病毒肺炎(Corona Virus Disease 2019)是一种急性感染性肺炎, 感染患者初始发病多表现为乏力、干咳和发热, 并逐渐出现呼吸困难等更为严重的症状。目前, 新型冠状病毒肺炎的传播途径、发生发展、疫苗研发、治疗手段仍未完全阐明。动物模型在研究人类多种疾病的发病机理中广泛使用。当前, 尚无合适的动物模型能够完全模拟新型冠状病毒肺炎患者的临床表现用于阐明其发病机理。因此, 建立与筛选适用于新型冠状病毒肺炎研究的动物模型至关重要。本文针对有关新型冠状病毒肺炎动物模型的研究现状进行综述, 比较了不同动物模型在新冠肺炎基础研究中的优缺点, 梳理了不同种类的动物在新型冠状病毒肺炎动物模型中的最新研究进展, 以期为深入开发后新冠时代实验动物模型提供参考。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; 实验动物; 动物模型

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2020) 09-0111-06

Research and progress in animal models of coronavirus disease 2019

YANG Junting¹, WANG Xiaotang¹, XU Guoqiang¹, SONG Guohua^{1,2*}

(1. Laboratory Animal Center, Shanxi Key Laboratory of Experimental Animal Science and Human Disease Animal Model, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China.
2. Mental Health School Affiliated to Shanxi Medical University, Taiyuan 030001)

【Abstract】 Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a type of acute infectious pneumonia. The initial symptoms of infected patients are faintness, cough, and fever. Patients may gradually develop more serious symptoms such as dyspnea. COVID-19 transmission route, occurrence and development, vaccine development, and treatment remain to be fully clarified. Animal models are widely used to study the pathogenesis of many human diseases. However, there is no suitable experimental animal model that can completely simulate the clinical manifestations of COVID-19 patients to clarify COVID-19 pathogenesis. Therefore, it is very important to establish and screen suitable animal models for COVID-19 research. This review summarizes the research status of COVID-19 animal models, compares the advantages and shortcomings of different animal models in COVID-19 basic research, and reviews the latest research progress and prospects of different types of COVID-19 animal model. The findings may provide a reference for the further development of animal models for the post-COVID-19 era.

【Keywords】 coronavirus disease 2019; experimental animal; animal model

[作者简介] 杨钧婷(1999—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 人类疾病动物模型。E-mail: yangjunting1999@163.com

[通信作者] 宋国华(1973—), 女, 教授, 博士生导师, 研究方向: 人类疾病动物模型。E-mail: ykdsgh@163.com

新型肺炎病毒感染所导致的肺炎,在全世界范围内快速传播,这无疑对全球公共卫生、医疗体系以及经济发展带来了巨大冲击^[1-2]。2020 年 2 月 7 日,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将新型冠状病毒肺炎英文名称定为 Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)。新型冠状病毒肺炎,又名新冠肺炎,患者大都表现为轻型或普通型,约有 14% 为重症型,5% 为危重型^[3],其传染力极强,可通过飞沫或接触传播,具有较长的潜伏期^[4],患者起初多表现为发热、乏力及干咳等症状,严重者出现以呼吸困难为主的多种并发症,更有甚者可直接导致死亡^[5-7]。由此可知,新型冠状病毒感染的肺炎危害极强,阐明新型冠状病毒的致病机制对该疾病的诊断治疗及药物研发至关重要。

目前,研究者采用全基因组序列分析发现新型冠状病毒与急性呼吸综合征相关的冠状病毒(SARSr-CoV)高度相似^[8]。已有研究证实,新型冠状病毒是具包膜的正链 RNA 病毒,属于 β 冠状病毒属一员,感染人体的途径与其他病毒感染人体的途径相同^[9],其包膜上的刺突蛋白(S 蛋白)需要与细胞表面特异性受体血管紧张素转化酶 2(ACE2)^[10] 结合而启动感染途径。近年来,在深入研究疾病的发病机理以及疗效机理过程中,动物模型的使用是现代生物医学研究中的一个极为重要的实验方法和手段,有助于更高效地认识人类疾病的发生、发展规律和研究防治措施。现如今新冠肺炎已经严重危害人类生命健康,使用动物模型对于研究新冠肺炎具有深远的意义。为了更好、更快地揭开 COVID-19 的“神秘面纱”,急需制备出一种疾病模拟性好且可重现的动物模型用于新冠肺炎发生发展机制的研究,并以此为突破口进一步研制疫苗用于新冠肺炎的预防与治疗。因此,本文梳理了基于不同动物种类所建立的 COVID-19 动物模型,意在为后新冠时代建立更合适的动物模型提供帮助。

1 啮齿类 COVID-19 动物模型

1.1 非转基因动物模型

1.1.1 腺病毒转导 hACE2 新冠致敏小鼠

腺病毒载体因其具有宿主范围广、增殖效率高、无插入致突变性等优点,其被广泛应用于体外基因转导。广州医科大学附属第一医院/呼吸疾病国家重点实验室赵金存教授团队^[11]快速建立起首个新冠肺炎非转基因小鼠模型,用在 CMV 启动子控

制下表达 hACE2 的腺病毒载体转导小鼠的 17CL-1 细胞,通过非转基因的方法使小鼠 17CL-1 细胞中表达 COVID-19 的受体 hACE2 蛋白,突破了小鼠对于新型冠状病毒的天然不致敏性成功构建了 COVID-19 易感的 Ad5-hACE2 小鼠动物模型。研究发现,Ad5-hACE2 小鼠在接种 COVID-19 毒株后表现出体重减轻、病毒于肺部的高度复制以及严重的肺部实变。该动物模型有很好的重复性,克服了小鼠对感染的天然抵抗力,避免了转基因小鼠制作过程中建模时间长,操作难度大等困难,且相比于转基因小鼠模型有更高的病毒复制水平。Ad5-hACE2 致敏小鼠模型可用于深入研究 COVID-19 所致的细胞和组织损伤机制并应用于治疗学,快速评估候选疫苗等方面。但 COVID-19 对于 Ad5-hACE2 小鼠的感染是非致命的,这对于研究重度新冠肺炎有一定的局限性。

1.1.2 叙利亚金黄地鼠

大量研究证实,叙利亚金黄地鼠作为一种实验动物可用于多种疾病的研究,是一种经典的实验动物模型。Chan 等^[12]对叙利亚金黄地鼠进行人为感染操作—鼻腔内接种 β -CoV/香港/VM20001061/2020 毒株(香港新冠肺炎确诊患者体内提取)。研究结果表明 COVID-19 可以通过直接接触或气溶胶这两种传播途径有效地从接种感染的仓鼠传播给幼年仓鼠。接种及自然感染的仓鼠表现出类似于人体轻度感染的症状,呼吸急促^[13]、体重下降、活动减少、嗜睡^[14];进一步研究还发现,在鼻黏膜及下呼吸道上皮细胞出现病毒复制;肺组织实变程度逐渐加深;COVID-19 抗原于肺部、肠道高水平表达;鼻黏膜嗅觉神经元数量减少,这一发现可能解释了少数新冠肺炎患者会出现丧失嗅觉的现象。此外,还有学者指出,新冠肺炎接种仓鼠有可能感染其密切接触仓鼠发生在接种后早期的短时间内,且传播率与鼻液中的传染性病毒有关^[15]。相较于小鼠,金黄地鼠对 COVID-19 的感染更加敏感,是适合于新冠肺炎研究的动物模型,尤其为 COVID-19 可感染神经元细胞提供了新思路;且由于气溶胶途径可有效使 COVID-19 在金黄地鼠中传播,对于研究 COVID-19 的传播动力学也具有重要意义;同时也可用于疫苗评价等方面。

1.2 hACE2 转基因小鼠

小鼠作为基础生命科学研究领域的常用物种,遗传背景清晰,研究相对透彻,然而研究人员发现,

COVID-19 病毒和 SARS-CoV 相同,在自然状态下无法与 mACE2 受体结合从而使小鼠感染肺炎,由于这两种冠状病毒感染宿主时共用一扇“门”——ACE2 受体,来启动病毒感染途径传播病毒,hACE2 转基因小鼠“应运而生”。在先前报道的文献中,秦川教授团队^[16]通过显微注射技术,成功建立了 hACE2 转基因小鼠动物模型,在此模型中 hACE2 蛋白可在转基因小鼠的肺、心脏、肾以及小肠表达,与野生型小鼠相比,转基因小鼠对于 SARS 病毒更加易感,而且表现出更接近 SARS 患者的病理变化。近年来随着 CRISPR/Cas9 基因编辑技术的飞速发展,只需对小鼠进行改造,其就可为研究 COVID-19 所用。研究人员利用 CRISPR/Cas9 敲入技术,将完整的 hACE2 cDNA 插入 mACE2 基因中,造成基因的插入失活,导致 mACE2 基因无法正常表达,而插入的 hACE2 基因可在 mACE2 基因的启动子调控下表达;hACE2 基因带有 IRES 位点,将 tdTomato 基因插入到其下游实现共表达;将 Cas9 mRNA、sgRNA 以及靶向构建体一同注射入小鼠受精卵中,可成功构建 hACE2 转基因小鼠 COVID-19 动物模型,对新冠肺炎的研究具有重要的意义^[17]。hACE2 转基因小鼠鼻腔接种 COVID-19 毒株,待其感染后在肺、气管和脑中检测到了持续的高病毒载量,并出现了间质性肺炎,但未观察到死亡现象。hACE2 小鼠动物模型是很好的研究新冠肺炎的发病机制、病理特征、疫苗研发及其效力评估的“有力工具”。如赵荣华等^[18]已成功建立起冠状病毒肺炎寒湿疫毒袭肺小鼠病证结合模型,在该模型中各指标表现均与新冠肺炎患者临床表现一致,适用于分析针对 COVID-19 药物的作用机制以及评价药效。但是小鼠不咳嗽或打喷嚏,所以无法用于 COVID-19 飞沫传播途径的研究。此外还有研究发现,对于 hACE2 转基因小鼠进行胃腔内接种 COVID-19 毒株也会引起感染并可进一步导致肺部病变,这又为研究新冠肺炎的传播途径打开了“新大门”。

2 非人灵长类 COVID-19 动物模型

恒河猴又称普通猕猴,作为非人灵长类动物,该物种是世界各国参与医学生物科学研究的重要品种^[19]。在此次新冠肺炎研究工作中,恒河猴同样做出了巨大的贡献。现如今,COVID-19 仍然在全世界范围内进一步传播,但至今人们尚不清楚新冠肺炎确诊患者在治愈后还是否会再次被 COVID-19

感染。为了探究这一问题,恒河猴 COVID-19 再感染动物模型应运而生。秦川教授团队^[20]和 Chandrashekar 等^[21]均成功建立了恒河猴 COVID-19 感染动物模型及恒河猴 COVID-19 再感染动物模型。在初次感染新冠肺炎恒河猴模型中,出现了类似于人体的轻微症状^[22],轻度食欲下降、活动应答减少,但始终没有观察到发热、体重下降、呼吸窘迫甚至死亡现象;进一步研究得知,病毒可在呼吸道高效复制^[23]、引起肺部实变^[24-25]。在新冠肺炎再感染恒河猴模型中,很少或没有再感染的恒河猴会表现出临床症状,病毒载量相较于初次感染显著减少。由此推测,COVID-19 在初次攻击非人灵长类动物后会触发其体内快速免疫反应,从而保护宿主免于再次感染,但是感染引发的免疫相关性,目前还未从得知,仍需大量的研究证明自然免疫的持久性。另外,秦川教授团队^[26]还通过气管途径接种 COVID-19 毒株,成功建立了与年龄相关的新冠肺炎感染恒河猴动物模型,研究发现与青年猴相比,COVID-19 病毒在老年猴中引起的间质性肺炎更严重,印证了临床上新冠肺炎老年患者病死率高这一特征,对于深入研究新冠肺炎的致病性具有深远的意义。在新冠肺炎的研究工作中,恒河猴动物模型还可用于评估疫苗效力、研发治疗方案等。然而目前报道的非人灵长类动物模型在感染 COVID-19 后只表现出轻微的临床症状,因此还需进一步研究构建、开发具有严重新冠肺炎临床表现的非人灵长类的动物模型。此外,Deng 等^[27]通过结膜途径给恒河猴接种 COVID-19 毒株,发现结膜同样是新冠病毒传播的潜在途径,这为探究 COVID-19 的传播途径提供了新思路。

3 其他哺乳动物 COVID-19 动物模型

3.1 雪貂

已有研究表明,雪貂是适合于研究流感病毒的动物模型,且雪貂 ACE2 已被证实含有关键的 SARS-CoV 结合残基^[28],所以使用雪貂研究新冠肺炎是合适的。Kim 等^[29]对哺乳动物雪貂进行人为感染操作—鼻腔内接种 NMC-nCoV02 毒株(韩国新冠肺炎确诊患者体内提取)。确认雪貂感染新冠肺炎后,为了评估病毒的传播方式,将其分别于同质量、同数量的幼年雪貂进行直接接触和间接接触。研究发现,哺乳动物雪貂在感染新冠肺炎后表现出体温升高、偶尔咳嗽、活动量减少(类似于人体的乏

力)、病毒复制等和人体类似的临床症状^[30-32]; 感染雪貂与未感染幼年雪貂直接接触可以有效地感染新冠肺炎; COVID-19 可以通过多种途径的体液样本感染幼年雪貂。此次建立的新冠肺炎感染和传播的雪貂动物模型对于 COVID-19 具有天然易感性; 感染后可表现出与人体类似的轻微临床症状。但在研究新冠肺炎时仍具有局限性, 该动物模型只表现轻微的临床症状, 并没有出现体重减轻, 甚至死亡, 且肺中的病毒滴度相对较低, 所以无法观察、类比、研究新冠肺炎中度以及重度患者的临床表征特点。考虑到 COVID-19 可以在人群中可以快速传播、雪貂对于 COVID-19 的高易感性等特点, 雪貂动物模型将会是研究 COVID-19 感染与快速传播阶段、评估预防性抗病毒药物以及预防性疫苗效果的“有力武器”。

3.2 猫、犬

家猫家犬是现在大多数家庭最常饲养的宠物, 与人类亲密无间、同吃同住。在新冠肺炎肆虐传播的这段时间内, 研究证实了家养宠物也有感染新冠肺炎的风险。因为猫犬体内的病毒受体 ACE2 与人体中的病毒受体 hACE2 有极大的相似性, 所以对于 COVID-19 具有易感性, 但无明显的与人体类似的临床症状。Zhang 等^[33]首次报道了在自然条件下动物体内产生的针对 COVID-19 的特异性中和抗体。有研究表明, 在受感染猫体内可以检测出 COVID-19 特异性中和抗体, 这对于新冠肺炎的血清学研究——筛选抗 COVID-19 特异性抗体提供了新思路。从预防的角度来看, 对新冠肺炎确诊患者的宠物进行隔离、病毒检测等工作, 这对于如何管理新冠肺炎患者的伴生宠物有很重要的意义^[34]。虽然现有研究表明, 家猫家犬有参与 COVID-19 传播的风险, 但仍需大量的研究工作证实 COVID-19 在人与哺乳动物之间的传播途径。

3.3 蝙蝠肠样有机体

蝙蝠又被称为病毒的“天然储存库”, 其体内可包含各种病毒, 尤其是 RNA 病毒, 对于人类和其他动物来说, 具有巨大的安全隐患^[35-36]。Zhou 等^[37]在有机化合物成功建立人体肠道器官的基础之上, 建立起一种基于成体干细胞的蝙蝠肠上皮器官培养方法——可成功模拟由蝙蝠肠上皮细胞组成的蝙蝠肠道。现有新冠肺炎患者病例显示, COVID-19 感染也会在人体内出现肠道受累的现象^[38-39]。研究人员用肠道接种(样本来自于香港新冠肺炎确诊患

者)的方法来判断蝙蝠肠道是否对 COVID-19 易感。结果显示, 蝙蝠类肠道对 COVID-19 的感染高度敏感, 感染后出现细胞病变效应(CPE)以及病毒的高效复制。虽然肠道感染的途径尚不清楚, 但仍可认为 COVID-19 可通过肠道这一途径进行传播。相较于 Vero E6 细胞, 蝙蝠肠样有机体模型可能会更高效地分离病毒用于后续研究, 也有可能是探索 COVID-19 潜在来源的“新天地”。

4 总结

目前, 研究人员已建立起多种 COVID-19 动物模型, 其中中国科学家做出了卓越的贡献, 为更好的研究新冠肺炎奠定了坚实的基础。中国医学科学院医学实验动物研究所率先成功建立了转基因小鼠模型和恒河猴模型。鉴于应急需求和提供动物模型使用的相关要求, 同时为保障疫苗有效性评价的准确性, 为规范建立动物模型和指导实验动物模型应用, 制定了《实验动物 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)动物模型制备技术规范》。鉴于新冠疫情的严峻形势, 本着为提供临床应急使用疫苗有效性的参考依据, 科学、适用、规范地制定了疫苗保护性的动物模型制备技术规范, 动物模型的制作方法参考标准内容。据已报道文献可知, 新冠肺炎动物模型使用动物种类广且数量多, 大致分为三类, 啮齿类、灵长类和其他哺乳动物(雪貂、猫、犬、蝙蝠)。啮齿类动物在新冠肺炎研究中应用广泛, 成为了经典的构建 COVID-19 动物模型的动物种类。其中研究人员借助 CRISPR/Cas9 基因编辑技术、腺病毒载体系统, 突破了小鼠对于 COVID-19 的天然抵抗性, 使小鼠可对 COVID-19 易感, 且结果重复性较好。啮齿类 COVID-19 动物模型优点主要表现为遗传背景清晰, 大小适中, 繁殖周期短; 伦理问题较少。此外, 还可以表现轻微 COVID-19 临床症状。但是, 目前针对新冠肺炎研究的啮齿类动物模型仍具有局限性, 该动物模型不打喷嚏或咳嗽, 无法研究新冠肺炎的飞沫传播途径; 无法准确复制 COVID-19 的病理机制以及模拟中度及重度新冠肺炎临床表现。非人灵长类动物在新型冠状病毒肺炎的研究中使用较早, 其与人类进化亲缘性最高, 对 COVID-19 天然易感, 实验结果与人类患新冠肺炎的表现较为接近, 但因其饲养条件要求高、实验操作较复杂、成本高、数量有限且存在较多的伦理问题而在新冠肺炎研究中受到限制。其他哺乳动物 COVID-19 模型自

身对新冠肺炎病毒具有天然易感性^[40],感染后表现出轻微症状,可应用于传播途径、疫苗评估等新冠肺炎相关的研究领域。这三类 COVID-19 动物模型在探索新冠肺炎过程中都具有重要的意义,有各自鲜明的特点,可应用于不同的研究领域,所以根据所研究的内容选择具体种类的 COVID-19 动物模型显得至关重要。

5 展望

现如今,已构建的多种不同动物种类 COVID-19 动物模型可以很好的模拟轻微及中度感染新冠肺炎患者的临床表现,但都无法模拟重度及致死新冠肺炎患者的临床表征。据文献报道,重症及危重型新冠肺炎患者病情重,病死率高^[41],所以当前急需制备出重症及危重型 COVID-19 动物模型并分析其临床特征,这对于认识 COVID-19 病毒所致新型肺炎的临床规律具有重要的意义。虽然非人灵长类动物可以较高程度模拟人体新冠肺炎的临床表现,但还是与人体本身有所差异,为了更加忠实地模拟人体患新冠肺炎的病理特征,接下来建立人源化免疫系统或人源化器官动物模型是非常有必要的。

参考文献:

[1] 盛方富,李志萌. 重大突发公共卫生事件对经济的冲击,传导及其应对——以新冠肺炎疫情为例 [J]. 企业经济, 2020, (3): 12-20.

[2] Sohrabi C, Alsafi Z, O' Neill N, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) [J]. Int J Surg, 2020, 76: 71-76.

[3] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in china: summary of a report of 72314 cases from the chinese center for disease control and prevention [J]. JAMA, 2020, 323 (13): 1239-1242.

[4] 邱峰,王慧君,张子康,等. 新型冠状病毒 SARS-CoV-2 的实验室检测技术 [J]. 南方医科大学学报, 2020, 40(2): 164-167.

[5] 孙超,范建高. 加强新型冠状病毒肺炎患者肝损伤的临床研究 [J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(2): 153-155.

[6] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China [J/OL]. N Engl J Med, 2020, 382(18): 1708-1720.

[7] Huang CL, Wang YM, Li XW, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. Lancet, 2020, 395(10223): 497-506.

[8] Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from

patients with pneumonia in China, 2019 [J]. N Engl J Med, 2020, 382(8): 727-733.

[9] 陈凯,蒋素文,胡爱荣. 新型冠状病毒肺炎的病原学研究进展 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2020, 40(4): 256-261.

[10] Zhou P, Yang X, Wang X, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [J]. Nature, 2020, 579(7798): 270-273.

[11] Sun J, Zhuang Z, Zheng J, et al. Generation of a broadly useful model for COVID-19 pathogenesis, vaccination, and treatment [J]. Cell, 2020, 182(3): 734-743.

[12] Chan JF, Zhang AJ, Yuan S, et al. Pathogenesis and transmission of SARS-Co V-2 virus in golden hamsters [J/OL]. Nature, (2020-05-14) [2020-05-20]. doi:10.1038/s41586-020-2342-5.

[13] Takayama K. *In vitro* and animal models for SARS-CoV-2 research [J]. Trends Pharmacol Sci, 2020, 41(8): 513-517.

[14] 李峰,李顺,任晓楠,等. 三类病毒性新发传染病动物模型的研发及应用进展概述 [J]. 实验动物与比较医学, 2020, 40(3): 173-182.

[15] Chan JF, Zhang AJ, Yuan S, et al. Simulation of the clinical and pathological manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility [J/OL]. Clin Infect Dis, 2020, (2020-03-26) [2020-05-08]. doi: 10.1093/cid/ciaa325.

[16] 杨秀红,邓巍,童攸,等. 人 ACE2 转基因小鼠对 SARS-CoV 的易感性 [J]. 中国实验动物学报, 2007, 15(6): 453-457, 492-493.

[17] Sun SH, Chen Q, Gu HJ, et al. A mouse model of SARS-CoV-2 infection and pathogenesis [J]. Cell Host Microbe, 2020, 28(1): 124-133.

[18] 赵荣华,孙静,时宇静,等. 宣肺化痰法对冠状病毒肺炎寒湿疫毒袭肺小鼠病证结合模型的干预作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(11): 21-27.

[19] 江鹏亮,汤球,余琛琳,等. 非人灵长类动物模型在医学研究中的应用概况 [J]. 实验动物科学, 2010, 27(6): 59-64.

[20] Deng W, Bao L, Liu J, et al. Primary exposure to SARS-CoV-2 protects against reinfection in rhesus macaques [J]. Science, 2020, 369(6505): 818-823.

[21] Chandrashekar A, Liu J, Martinot AJ, et al. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques [J]. Science, 2020, 369(6505): 812-817.

[22] Rockx B, Kuiken T, Herfst S, et al. Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS and SARS in a non-human primate model [J]. Science, 2020, 368(6494): 1012-1015.

[23] Munster VJ, Feldmann F, Williamson BN, et al. Respiratory disease and virus shedding in rhesus macaques inoculated with SARS-Co V-2 [J/OL]. Nature, 2020(2020-05-12) [2020-05-20]. doi: 10.1038/s41586-020-2324-7.

[23] Munster VJ, Feldmann F, Williamson BN, et al. Respiratory disease and virus shedding in rhesus macaques inoculated with

- SARS-CoV-2 [J/OL]. bioRxiv, (2020-03-21) [2020-05-08]. doi:10.1101/2020.03.21.001628.
- [24] Shan C, Yao YF, Yang XL, et al. Infection with novel coronavirus (SARS-CoV-2) causes pneumonia in Rhesus macaques [J]. *Cell Res*, 2020, 30(8): 670-677.
- [25] Munster VJ, Feldmann F, Williamson BN, et al. Respiratory disease in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2 [J/OL]. *Nature*, (2020-05-12) [2020-06-08]. doi:10.1038/s41586-020-2324-7.
- [26] Yu P, Qi F, Xu Y, et al. Age-related rhesus macaque models of COVID-19 [J]. *Animal Model Exp Med*, 2020, 3(1): 93-97.
- [27] Deng W, Bao LL, Gao H, et al. Rhesus macaques can be effectively infected with SARS-CoV-2 via ocular conjunctival route [J/OL]. bioRxiv, (2020-03-30) [2020-05-08]. doi:10.1101/2020.03.13.990036.
- [28] Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus [J]. *J Virol*, 2020, 94(7): e00127-20.
- [29] Kim YI, Kim SG, Kim SM, et al. Infection and rapid transmission of SARS-CoV-2 in ferrets [J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 27(5): 704-709.
- [30] Shi J, Wen Z, Zhong G, et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and different domestic animals to SARS-coronavirus-2 [J]. *Science*, 2020, 368(6494): 1016-1020.
- [31] Gong SR, Bao LL. The battle against SARS and MERS coronaviruses: reservoirs and animal models [J]. *Animal Model Exp Med*, 2018, 1(2): 125-133.
- [32] Park SJ, Kim YI, Park A, et al. Ferret animal model of severe fever with thrombocytopenia syndrome phlebovirus for human lethal infection and pathogenesis [J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4(3): 438-446.
- [33] Zhang Q, Zhang HJ, Huang K, et al. SARS-CoV-2 neutralizing serum antibodies in cats; a serological investigation [J/OL]. bioRxiv, (2020-04-03) [2020-05-08]. doi:10.1101/2020.04.01.021196.
- [34] Sit THC, Brackman CJ, Ip SM, et al. Infection of dogs with SARS-CoV-2 [J]. *Nature*, (2020-05-14) [2020-05-25]. doi:10.1038/s41586-020-2334-5.
- [35] Zhou P, Fan H, Lan T, et al. Fatal swine acute diarrhoea syndrome caused by an HKU2-related coronavirus of bat origin [J]. *Nature*, 556(7700): 255-258.
- [36] Munster VJ, Adney DR, van Doremalen N, et al. Replication and shedding of MERS-CoV in Jamaican fruit bats (*Artibeus jamaicensis*) [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21878.
- [37] Zhou J, Li C, Liu X, et al. Infection of bat and human intestinal organoids by SARS-CoV-2 [J]. *Nat Med*, 2020, 26(7): 1077-1083.
- [38] Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2 [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(6): 1831-1833.
- [39] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China [J]. *JAMA*, 2020, 323(11): 1061-1069.
- [40] 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.
- [41] Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(5): 475-481.

[收稿日期]2020-08-07