

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 XQ, Tang CC, Zou QJ. Research progress of SARS-CoV-2-susceptible laboratory animals [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(2): 128-134.  
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2021.02.020

# SARS-CoV-2 易感实验动物研究进展

周小青<sup>1,2</sup>, 唐成程<sup>1,2</sup>, 邹庆剑<sup>1,2\*</sup>

(1.五邑大学生物科技与大健康学院,广东 江门 529020; 2.江门市大健康国际创新研究院,广东 江门 529000)

**【摘要】** 由 SARS-CoV-2 导致的 COVID-19 从 2020 年开始在全球蔓延,虽然各国采取了广泛措施以应对疫情,仍然造成了全球大流行,引发了严重的国际公共卫生问题。目前虽然 SARS-CoV-2 病毒的源头和中间宿主尚不清楚,但是在动物模型的基础上,我国的新冠疫苗研发处于世界领先地位,获得了多种有效疫苗。合适的实验动物对 SARS-CoV-2 和 COVID-19 的基础研究和药物研发都具有重要意义,本文就疫情爆发以来各种 SARS-CoV-2 易感实验动物的感染情况和病理特征进行归纳总结,分析了不同实验动物的应用范围,为选择合适的易感实验动物以开发 COVID-19 疫苗和药物提供一定的参考依据。

**【关键词】** SARS-CoV-2; COVID-19; 易感实验动物

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2021) 02-0128-07

## Research progress of SARS-CoV-2-susceptible laboratory animals

ZHOU Xiaqing<sup>1,2</sup>, TANG Chengcheng<sup>1,2</sup>, ZOU Qingjian<sup>1,2\*</sup>

(1. School of Biotechnology and Health Science, Wuyi University, Jiangmen 529020, China.

2. International Healthcare Innovation Institute, Jiangmen 529000)

**【Abstract】** COVID-19 (Coronavirus disease 2019) caused by SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2) began to spread globally in 2020. Although all countries took extensive measures to fight the epidemic, it still caused a global pandemic and posed serious international public health concerns. At present, the source and intermediate host of SARS-CoV-2 are not yet known, but vaccine research and development in our country are in a leading position globally, and a variety of effective vaccines have been obtained. Appropriate experimental animal models are of great significance to basic research and drug development for SARS-CoV-2 and COVID-19. This article summarized the infection and pathological characteristics of various SARS-CoV-2-susceptible animal models developed since the outbreak of the epidemic and analyzed the potential applications of different experimental animals. It aimed to provide a reference for selecting appropriate experimental animals for the development of novel COVID-19 vaccines and drugs.

**【Keywords】** SARS-CoV-2; COVID-19; susceptible laboratory animal

由新型冠状病毒 SARS-CoV-2 导致的新冠肺炎 (COVID-19) 目前正在全球蔓延,波及范围达全球 200 多个国家和地区。截止 2020 年 12 月 25 日,全

球累计确诊 7977 多万例,死亡人数超 174 万例。疫情爆发后,全世界的科学家们快速报道了一系列针对 SARS-CoV-2 和 COVID-19 的研究,包括 SARS-

[作者简介]周小青(1988—),女,博士,讲师,研究方向:大动物模型和基因治疗。E-mail:wyuchemzxq@126.com

[通信作者]邹庆剑(1982—),男,博士,副教授,研究方向:大动物模型与干细胞治疗。E-mail:wyuchemzjq@126.com

CoV-2 病毒基因组序列<sup>[1-2]</sup>, COVID-19 临床症状<sup>[3-4]</sup>, 动物模型<sup>[5]</sup>, 治疗方案<sup>[6]</sup>和疫苗研发<sup>[7]</sup>等。我们与 SARS-CoV-2 病毒的战斗还在继续, 其源头和宿主、传播途径、致病机理和危害性等一系列复杂问题还有待进一步的深入研究, 更为重要的是相应药物以及抗体和疫苗的开发。虽然目前全世界范围内正在进行多项临床试验, 但是与此同时, 开展有关 SARS-CoV-2 和 COVID-19 的基础研究也至关重要。对不同的模式生物体进行临床前研究, 可以帮助人们更好地了解 SARS-CoV-2 病毒并测试治疗药物的安全性和有效性。有效的新冠肺炎动物模型, 不仅能帮助我们了解新冠肺炎的发病机制和病理特征, 同时也有助于针对新冠肺炎的药物及疫苗的研发。本文就疫情爆发以来各种 SARS-CoV-2 易感实验动物的感染情况和病理特征进行归纳总结, 分析了不同实验动物的应用范围, 为选择合适的易感实验动物以开发 COVID-19 疫苗和药物提供一定的参考依据。

各个物种根据对 SARS-CoV-2 的敏感性, 可分为易感实验动物和不易感实验动物。目前已经确定的易感实验动物有 *hACE2* 人源化小鼠, 仓鼠, 雪貂, 猫和非人灵长类等, 不易感的实验动物有野生型小鼠, 兔子, 猪, 犬等。

## 1 小鼠

小鼠作为经典的模式生物, 一直是临床前研究的首选实验动物。不过前期研究表明, 野生型小鼠 (C57BL/6 或 BALB/c 等) 对 SARS-CoV-2 不易感, 而对 SARS 病毒 (SARS-CoV) 易感的 *hACE2* 遗传修饰人源化小鼠在感染 SARS-CoV-2 后, 表现出不同程度的新冠肺炎临床症状<sup>[8-18]</sup>。目前使用的 *hACE2* 遗传修饰人源化小鼠主要有以下几种:

### 1.1 *hACE2* 转基因小鼠

Bao 等<sup>[14]</sup>构建了由小鼠 *ACE2* (*mACE2*) 启动子启动表达人 *ACE2* (*hACE2*) 基因的表达载体, 然后通过显微注射的方法获得了 *hACE2* 转基因小鼠。将 SARS-CoV-2 病毒接种到 *hACE2* 转基因小鼠后, 可观察到小鼠明显的体重下降以及间质性肺炎, 可见巨噬细胞聚集在肺泡腔内, 且大量巨噬细胞和淋巴细胞浸润肺泡间质。检测接种了 SARS-CoV-2 病毒小鼠的多个组织器官, 发现小鼠的肺部有高水平的病毒载量, 且支气管上皮细胞、巨噬细胞和肺泡上皮中均可观察到病毒抗原。

### 1.2 *hACE2* 基因敲入小鼠

Sun 等<sup>[15]</sup>利用 CRISPR/Cas9 基因编辑技术, 在野生型小鼠中敲入人的 *ACE2* 基因, 制备了表达人 *ACE2* 的基因敲入小鼠。与野生型 C57BL/6 小鼠相比, 幼龄和老龄的 *hACE2* 敲入小鼠在鼻内感染 SARS-CoV-2 后, 肺、气管和大脑中均保持高病毒载量。虽然未观察到死亡病例, 但在感染 SARS-CoV-2 的 *hACE2* 敲入小鼠中可观察到间质性肺炎和细胞因子升高。

### 1.3 非转基因小鼠

Sun 等<sup>[16]</sup>利用鼻吸的方法将腺病毒介导的 Ad5-*hACE2* 转导至野生型小鼠 (C57BL/6 或 BALB/c 小鼠) 和相关基因敲除小鼠 (I 型干扰素受体缺陷小鼠或干扰素通路关键基因 *STAT1* 敲除小鼠), 建立了肺部表达 *hACE2* 基因的小鼠。无独有偶, Hassan 等<sup>[17]</sup>也通过鼻吸的方法将编码人类 *ACE2* 的腺病毒载体转导到 BALB/c 小鼠中, 成功的在小鼠肺组织中表达了 *hACE2*。此类非转基因小鼠在感染 SARS-CoV-2 后出现肺炎, 肺部保持高滴度的病毒复制, 且出现体重减轻和严重肺病理等现象。此方法不需要转基因或者基因敲入技术, 可以缩短动物模型建模时间, 同时规避传统基因修饰技术的影响。

以上三种小鼠 (表 1) 皆能在不同程度上感染 SARS-CoV-2, 且表现出体重下降和肺病理等类人性的临床症状, 不过鉴于这些小鼠都是经过 *hACE2* 人源化修饰, 且啮齿类动物和哺乳类动物天然存在某些差异, 因此小鼠更适合 SARS-CoV-2 病毒的致病机制和机理等基础研究。

## 2 仓鼠

Chan 等<sup>[19]</sup>首次使用叙利亚仓鼠进行 COVID-19 研究, 结果发现感染 SARS-CoV-2 后, 这些仓鼠表现出呼吸急促、体重减轻和肺泡损伤并伴有广泛的细胞凋亡, 与人类的临床症状相比, 较为符合人类轻度至中度疾病的发展过程。Sia 等<sup>[20]</sup>的研究工作也表明叙利亚仓鼠可以感染 SARS-CoV-2, 并出现相似的症状。比较有趣的是, 研究还发现 SARS-CoV-2 可通过直接接触和气溶胶的方式从已感染的仓鼠传播到幼年仓鼠, 而通过污染物传播的效率反而较低。Imai 等<sup>[21]</sup>的研究工作表明 SARS-CoV-2 分离株可以在仓鼠肺中有效复制, 在鼻内感染后引起严重的病理性肺损伤, 且肺损伤与受 SARS-CoV-2 感染的人肺具有共同的特征, 包括严重的双肺多发磨玻璃影以及浸润影, 甚至严重时期的肺实变。

仓鼠感染 SARS-CoV-2 后,表现出轻度至中度肺炎的临床症状,且感染的仓鼠可通过直接接触和气溶胶的方式传播给幼年仓鼠;另外仓鼠相对其他大动物模型来说成本比较低,可大规模饲养。因此仓鼠可用于 SARS-CoV-2 传播和感染途径的研究。

### 3 雪貂

由于呼吸系统的组织结构和解剖结构与人相似,雪貂早已被应用于模拟人类呼吸道疾病和呼吸道病毒传播的研究,包括流感病毒、呼吸道合胞病毒、禽流感病毒和 SARS-CoV 等<sup>[22-32]</sup>。Shi 等<sup>[25]</sup>在接种了 SARS-CoV-2 的雪貂上呼吸道和下呼吸道器官中观察到 SARS-CoV-2 的有效复制,并在气管和肾脏中检测到病毒 RNA。不过感染 SARS-CoV-2 后的雪貂除了体温略有升高之外,并没有出现更明显的临床症状,更没有出现严重疾病或者死亡的现象。Kim 等<sup>[26]</sup>的研究工作同样表明,受 SARS-CoV-2 感染的雪貂表现出体温升高和病毒复制,但没有出现死亡个例。Park 等<sup>[27]</sup>在雪貂感染模型中评估了不同种抗病毒药物对 SARS-CoV-2 感染的抗病毒作用,结果发现尽管大多数药物治疗均能稍微减轻感染雪貂的临床症状,但除了恩曲他滨-替诺福韦能稍微降低病毒滴度外,其余几种药物并未起到降低病毒滴度的作用。此外,用硫唑嘌呤处理的免疫抑制的雪貂表现出延迟的病毒清除和较低的血清中和滴度,导致感染时间延长。

雪貂虽然能感染 SARS-CoV-2,但没有明显的临床症状,且雪貂也不是常规的模式生物,不过雪貂可以填补 SARS-CoV-2 感染小型哺乳类动物的这一空白领域,有望开发更多易感动物模型。

### 4 猫

先前有关 SARS 病毒的研究工作表明,家猫可以感染 SARS-CoV 并将病毒传播给其他猫<sup>[32]</sup>,因此猫也被用来研究对 SARS-CoV-2 的易感性。Shi 等<sup>[25]</sup>对猫接种了 SARS-CoV-2 并分别在感染后第 3 天和第 6 天进行检测,发现可以在猫的不同组织中检测到病毒 RNA,并且感染后的猫组织病理学显示在鼻、气管黏膜上皮和肺部都出现了大量病变。这表明 SARS-CoV-2 可以在猫体内有效复制,并且年幼的猫比年老的猫更容易受到感染。值得注意的是,同另一项类似研究<sup>[33]</sup>一致的是,与接种猫同笼的未接种猫也感染了 SARS-CoV-2,表明该病毒可以

通过空气传播途径在猫之间进行传播。

猫和雪貂类似,仅出现 SARS-CoV-2 感染却没有明显临床症状,不过同一笼猫出现了 SARS-CoV-2 的空气传播,这为家养动物也感染和传播新冠病毒提供了警醒。

### 5 非人灵长类:

非人灵长类(non-human primates, NHP)动物一直被认为是临床前实验的金标准,因为其在亲缘关系上与人类非常接近,且无论是生理结构还是解剖病理结构等都与人类十分类似。在此之前,NHP 动物已被广泛应用于 SARS 病毒和 MERS 病毒的研究工作,结果显示恒河猴、食蟹猴和非洲绿猴等均能在不同程度上表现出病毒感染后的临床症状,包括发热,腹泻和肺炎等<sup>[34-39]</sup>。目前 NHP 动物在 SARS-CoV-2 病毒的研究工作中同样占据了重要位置。

#### 5.1 恒河猴

Yu 等<sup>[40]</sup>首次在正式刊物上报道了恒河猴感染 SARS-CoV-2 的研究工作,青年恒河猴和老年恒河猴同时通过气管感染 SARS-CoV-2 病毒,14 d 后检测发现,老年恒河猴的鼻咽拭子,肛门拭子和肺的病毒复制明显比青年恒河猴更为活跃,且能在肺泡上皮细胞和巨噬细胞中检测到病毒抗原。感染后的恒河猴都表现出典型的间质性肺炎,可观察到肺泡间隔增厚,以及炎症和水肿;尤其是老年恒河猴还出现了弥漫性严重的间质性肺炎,与人肺的病理特征相似。这说明 SARS-CoV-2 引起的老年恒河猴的间质性肺炎比青年恒河猴更为严重,揭示 SARS-CoV-2 病毒感染后肺疾病的严重程度可能和年龄有关。Deng 等<sup>[41]</sup>研究工作也证实了同样的结果;同时还发现 SARS-CoV-2 感染后康复的恒河猴再次暴露在 SARS-CoV-2 病毒环境中并不易再次感染,这一结果同样得到了另一项 SARS-CoV-2 感染恒河猴的研究工作的证实<sup>[42]</sup>。Munster 等<sup>[43]</sup>在 SARS-CoV-2 感染的恒河猴中发现所有恒河猴的鼻子和喉咙以及支气管肺泡灌洗液中可检测到高病毒载量,同时大多数恒河猴表现出肺部浸润,水肿,肺泡充血和透明膜等,都是大多数人类 COVID-19 病例中观察到的典型中度疾病特征。

#### 5.2 食蟹猴

Rockx 等<sup>[44]</sup>对感染了 SARS-CoV-2 的食蟹猴进行检测发现,尽管所有感染的食蟹猴都产生了 SARS-CoV-2 特异性抗体,但均没有表现出明显的临

**表 1 SARS-CoV-2 易感实验动物比较**  
**Table 1 Comparison of SARS-CoV-2 susceptible laboratory animal**

| 实验动物<br>Laboratory animal                              | 症状<br>Symptoms  | 病毒检出部位<br>Virus detection site   | 优点<br>Advantage   | 缺点<br>Disadvantage   | 参考文献<br>References |
|--|---|--|---|--|--------------------|
| <i>hACE2</i> 转基因小鼠<br><i>hACE2</i><br>transgenic mouse | 体重下降, 间质性肺炎<br>Weight loss,<br>interstitial pneumonia   | 支气管上皮细胞, 巨噬细胞, 肺部组织<br>Bronchial epithelial cells, macrophages, lung tissue                  | 成本相对较低, 人源化 ACE2 受体<br>Relatively low cost, humanized ACE2 receptor                 | 临床症状不明显, 无重症或死亡症状<br>No obvious clinical symptoms, no symptoms of severe illness or death    | [14]               |
| <i>hACE2</i> 基因敲入小鼠<br><i>hACE2</i> knock-in mouse     | 间质性肺炎, 细胞因子升高<br>Interstitial pneumonia, elevated cytokines   | 肺, 气管, 大脑<br>Lungs, trachea, brain   | 成本相对较低, 人源化 ACE2 受体<br>Relatively low cost, humanized ACE2 receptor                 | 临床症状不明显, 无重症或死亡症状<br>No obvious clinical symptoms, no symptoms of severe illness or death    | [15]               |
| 非转基因小鼠<br>Non-transgenic mouse                         | 体重减轻, 严重肺病理<br>Weight loss, severe lung pathology   | 肺部<br>Lungs  | 成本相对较低, 人源化 ACE2 受体<br>Relatively low cost, humanized ACE2 receptor                 | 临床症状不明显, 无重症或死亡症状<br>No obvious clinical symptoms, no symptoms of severe illness or death    | [16-17]            |
| 仓鼠<br>Hamster  | 呼吸急促, 体重减轻, 肺泡损伤, 伴有广泛的细胞凋亡<br>Shortness of breath, weight loss, alveolar damage, extensive apoptosis                 | 肺部<br>Lungs  | 成本低, 较好的临床症状<br>Low cost, good clinical symptoms                                    | 无重症或死亡症状<br>No symptoms of severe illness or death   | [19-21]            |
| 雪貂<br>Ferret   | 体温升高<br>Increased body temperature  | 上呼吸道, 下呼吸道, 气管, 肾<br>Upper respiratory tract, lower respiratory tract, trachea, kidney       | 体型较大, 易感染<br>Larger body, easy to be infected                                       | 无临床症状, 不是常规模式生物<br>No clinical symptoms, not a routine model organism                        | [25-27]            |
| 猫<br>Cat   | 鼻、气管黏膜上皮和肺部出现大量病变<br>A large number of lesions in the nose, tracheal mucosal epithelium and lungs                     | 鼻甲骨, 软腭, 扁桃体, 气管, 肺, 小肠<br>Turbinates, soft palate, tonsils, trachea, lungs, small intestine | 体型较大, 易感染<br>Larger body, easy to be infected                                       | 无临床症状, 不是常规模式生物<br>No clinical symptoms, not a routine model organism                        | [25] [33]          |
| 恒河猴<br>Rhesus monkey                                   | 间质性肺炎, 肺部浸润, 水肿, 肺泡充血, 透明膜<br>Interstitial pneumonia, lung infiltration, edema, alveolar congestion, hyaline membrane | 鼻子, 喉咙, 支气管肺泡上皮细胞, 肛门, 血液<br>Nose, throat, bronchoalveolar epithelial cells, anus, blood     | 与人亲缘关系近, 有一定的临床症状<br>Close relationship with people, have certain clinical symptoms | 成本高, 操作难, 无重症或死亡症状<br>High cost, difficult operation, no symptoms of severe illness or death | [40-43] [45]       |
| 食蟹猴<br>Cynomolgus monkey                               | 肺泡水肿, 透明膜, 白细胞浸润<br>Alveolar edema, hyaline membrane, leukocyte infiltration  | 鼻子, 喉咙, 直肠, 肛门, 血液<br>Nose, throat, rectum, anus, blood                                      | 与人亲缘关系近, 有一定的临床症状<br>Close relationship with people, have certain clinical symptoms | 成本高, 操作难, 无重症或死亡症状<br>High cost, difficult operation, no symptoms of severe illness or death | [44-45]            |
| 狨猴<br>Marmoset   | 无明显症状<br>No obviously clinical symptoms   | 鼻子, 喉咙, 肛门, 血液<br>Nose, throat, Anus, blood  | 与人亲缘关系近<br>Close relationship with people   | 临床症状不明显<br>No obviously clinical symptoms  | [45]               |

床症状,不过解剖发现,一半以上的食蟹猴有肺泡水肿,透明膜和白细胞浸润等症状。通过 RT-qPCR 和鼻拭子、喉拭子以及直肠拭子检测发现,SARS-CoV-2 RNA 在幼年食蟹猴感染后的第 2 天达到峰值,而老年食蟹猴则在第 4 天达到峰值,个别食蟹猴在感染 21 d 后还能检测到病毒 RNA,且部分感染的食蟹猴病毒排出现象和人类无症状感染者情况类似。该研究还比较了 SARS-CoV、MERS-CoV 和 SARS-CoV-2 三种冠状病毒对食蟹猴的感染情况,发现 MERS-CoV 主要感染食蟹猴的 II 型肺细胞,而 SARS-CoV 和 SARS-CoV-2 则同时感染 I 型和 II 型肺细胞,而 I 型肺细胞的损伤可以导致肺水肿和透明膜的形成。

### 5.3 狨猴

相比于恒河猴和食蟹猴,狨猴用作病毒感染实验的比较少,这可能和其易感程度比较低有关。Lu 等<sup>[45]</sup>选择了非人灵长类动物的 3 个常用品种(恒河猴、食蟹猴和狨猴)进行 SARS-CoV-2 的感染实验,结果发现,恒河猴对 SARS-CoV-2 感染最为敏感,无论是病毒的组织分布,肺部影像变化,还是排毒现象以及各种细胞因子水平和抗体水平变化等,皆和人临床感染的情况类似。其次是食蟹猴,而狨猴对 SARS-CoV-2 感染的敏感性是 3 个品种中最低的。

### 5.4 非人灵长类用于疫苗开发:

除了 SARS-CoV-2 感染实验,恒河猴和食蟹猴还被应用于针对 COVID-19 的疫苗和药物开发。Gao 等<sup>[46]</sup>使用一种纯化的灭活 SARS-CoV-2 病毒候选疫苗--PiCoVacc,分别在不同天数给恒河猴接种疫苗后再接种 SARS-CoV-2 病毒。后期检测发现,接种 PiCoVacc 的恒河猴均未出现发热和体重下降现象;血液生化检测显示接种组与对照组的淋巴细胞亚群和关键细胞因子等指标并无明显差别;心、肝、脾、肺、肾、脑等各器官的组织病理学评估显示没有引起明显的病理变化。这表明 PiCoVacc 疫苗在恒河猴中起到了一定的保护作用的。Wang 等<sup>[47]</sup>开发了一种新型灭活候选疫苗 BBIBP-CorV,此疫苗可诱导包括食蟹猴和恒河猴在内的多种动物模型产生高水平的中和抗体,以提供对 SARS-CoV-2 病毒的保护作用。Yu 等<sup>[48]</sup>开发了一种表达 S 蛋白的 DNA 候选疫苗,并在 35 只食蟹猴中进行了评估,结果发现接种疫苗的食蟹猴都产生了体液免疫和细胞免疫应答;且在后续接种 SARS-CoV-2 后,食蟹猴支气管肺泡灌洗液和鼻黏膜中的病毒载量与对照

组相比明显减少。这表明该疫苗在食蟹猴中具有针对 SARS-CoV-2 攻击的免疫原性和保护作用。Van 等<sup>[49]</sup>五月初在 bioRxiv 上发表了编码 SARS-CoV-2 突触蛋白的腺病毒载体疫苗 ChAdOx1 nCoV-19 在食蟹猴中的研究工作,研究称,与对照动物相比,疫苗接种的食蟹猴支气管肺泡灌洗液和呼吸道组织中的病毒载量显著降低,并且未观察到肺炎。不过随后没多久有报道称接种 ChAdOx1 nCoV-19 疫苗的食蟹猴在接触 SARS-CoV-2 病毒后全部感染并出现了明显症状,说明 ChAdOx1 nCoV-19 疫苗并没有起到该有的保护作用。

### 5.5 非人灵长类用于药物开发

除了疫苗,食蟹猴还被用来测试抗病毒药物。Williamson 等<sup>[50]</sup>在感染 SARS-CoV-2 病毒并出现下呼吸道疾病的食蟹猴身上静脉注射雷姆昔韦,定期检测发现,经雷姆昔韦治疗的食蟹猴没有显示出呼吸道疾病的迹象,并且肺部浸润减少。首次治疗后 12 h,可发现食蟹猴支气管肺泡灌洗液中的病毒滴度出现了显著降低的现象。接种后第 7 天进行尸检时,雷姆昔韦治疗的食蟹猴肺部病毒载量显著降低,并且肺组织的损害明显减少。这意味着瑞姆昔韦对早期感染 SARS-CoV-2 的食蟹猴具有明显的临床治疗效果。

与前面几种实验动物相比,非人灵长类动物因其与人类亲缘关系相近而备受青睐,几乎所有的疫苗和药物在真正应用之前都会经过非人灵长类动物的临床前试验。多项研究表明,恒河猴和食蟹猴不仅可以感染 SARS-CoV-2,还能表现出与人类相似的临床症状,且在疫苗试验中可以产生中和抗体,因此非人灵长类动物非常适合 SARS-CoV-2 疫苗和药物的开发试验。

## 6 总结与展望

目前研究的实验动物虽然能在一定的程度上模拟人感染 SARS-CoV-2 病毒后的症状,但是还没有办法完全复制人类临床症状,或多或少存在一定的缺陷(表 1)。有的实验动物能感染 SARS-CoV-2 病毒,可以检测出病毒滴度或者抗体,但是没有表现出临床症状,比如雪貂和猫;有的实验动物感染 SARS-CoV-2 病毒后,只出现了部分临床症状,比如小鼠;有的实验动物感染 SARS-CoV-2 病毒后,不同组织的病毒复制和病毒滴度不一样,比如非人灵长类动物。因此可以根据实验目的和研究对象的不

同,选择合适的实验动物。比如要研究 SARS-CoV-2 病毒的致病机理或针对 COVID-19 的药物研发,可以优先选择能表现出与人类相似症状的实验动物;而在 COVID-19 疫苗研发中,则应优先考虑 SARS-CoV-2 病毒可以在实验动物各组织中进行复制且达到一定水平的病毒滴度。不同实验动物可以根据他们的感染情况和病理特征进行不同目的的试验,从而更好更充分地发挥实验动物的作用。

虽然现有的实验动物不能完全模拟人类临床症状,但依然能发挥一定的作用,推动 SARS-CoV-2 和 COVID-19 的基础研究,以及药物研发和疫苗开发的测试工作。相信随着转基因技术和基因编辑技术的发展,以及对 SARS-CoV-2 和 COVID-19 研究的不断深入,有望获得更为理想的 SARS-CoV-2 易感实验动物,更好的应用于 COVID-19 机制机理研究以及相应疫苗和药物的研发。

#### 参考文献:

- [ 1 ] 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.
- [ 2 ] Harcourt J, Tamin A, Lu X, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 from patient with coronavirus disease, United States [J]. *Emerg Infect Dis*, 2020, 26(6): 1266-1273.
- [ 3 ] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497-506.
- [ 4 ] Khan S, Siddique R, Shereen MA, et al. Emergence of a novel coronavirus, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: biology and therapeutic options [J]. *J Clin Microbiol*, 2020, 58(8): 32161092.
- [ 5 ] Yuan L, Tang Q, Cheng T, et al. Animal models for emerging coronavirus: progress and new insights [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1): 949-961.
- [ 6 ] Jin YH, Cai L, Cheng ZS, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version) [J]. *Mil Med Res*, 2020, 7(1): 4.
- [ 7 ] Gao Q, Bao L, Mao H, et al. Rapid development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2 [J]. *Science*, 2020, 369(6499): 77-81.
- [ 8 ] Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus [J]. *Nature*, 2003, 426(6965): 450-454.
- [ 9 ] 陈云新, 秦川. ACE2 在 SARS 发病中作用的研究进展 [J]. *中国实验动物学报*, 2008, 16(3): 229-232.
- [ 10 ] Yang XH, Deng W, Tong Z, et al. Mice transgenic for human angiotensin-converting enzyme 2 provide a model for SARS coronavirus infection [J]. *Comp Med*, 2007, 57(5): 450-459.
- [ 11 ] McCray PB Jr, Pewe L, Wohlford-Lenane C, et al. Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus [J]. *J Virol*, 2007, 81(2): 813-821.
- [ 12 ] 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.
- [ 13 ] Dinno KH, Leist SR, Schäfer A, et al. A mouse-adapted SARS-CoV-2 model for the evaluation of COVID-19 medical countermeasures [J]. *bioRxiv*, 2020, 2020: 081497.
- [ 14 ] Bao L, Deng W, Huang B, et al. The pathogenicity of 2019 novel coronavirus in hACE2 transgenic mice [J]. *Nature*, 2020, 583(7818): 830-833.
- [ 15 ] 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.
- [ 16 ] 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.
- [ 17 ] Hassan AO, Case JB, Winkler ES, et al. A SARS-CoV-2 infection model in mice demonstrates protection by neutralizing antibodies [J]. *Cell*, 2020, 182(3): 744-753.
- [ 18 ] Lutz C, Maher L, Lee C, et al. COVID-19 preclinical models: human angiotensin-converting enzyme 2 transgenic mice [J]. *Hum Genomics*, 2020, 14(1): 20.
- [ 19 ] 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]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(9): 2428-2446.
- [ 20 ] Sia SF, Yan LM, Chin AWH, et al. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters [J]. *Nature*, 2020, 583(7818): 834-838.
- [ 21 ] 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 U S A*, 2020, 117(28): 16587-16595.
- [ 22 ] Enkirch T, von Messling V. Ferret models of viral pathogenesis [J]. *Virology*, 2015, 479-480: 259-270.
- [ 23 ] 邓巍, 许黎黎, 鲍琳琳, 等. 雪貂感染 H7N9 禽流感病毒动物模型的建立 [J]. *中国比较医学杂志*, 2014, 24(1): 68-71, 14.
- [ 24 ] 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.
- [ 25 ] 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.
- [ 26 ] 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.
- [ 27 ] Park SJ, Yu KM, Kim YI, et al. Antiviral efficacies of FDA-

- Approved drugs against SARS-CoV-2 infection in ferrets [J]. *mBio*, 2020, 11(3): e01114-e01120.
- [28] Zhang Q, Shi J, Deng G, et al. H7N9 influenza viruses are transmissible in ferrets by respiratory droplet [J]. *Science*, 2013, 341(6144): 410-414.
- [29] Imai M, Watanabe T, Hatta M, et al. Experimental adaptation of an influenza H5 HA confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets [J]. *Nature*, 2012, 486(7403): 420-428.
- [30] Herfst S, Schrauwen EJ, Linster M, et al. Airborne transmission of influenza A/H5N1 virus between ferrets [J]. *Science*, 2012, 336(6088): 1534-1541.
- [31] van den Brand JM, Haagmans BL, Leijten L, et al. Pathology of experimental SARS coronavirus infection in cats and ferrets [J]. *Vet Pathol*, 2008, 45(4): 551-562.
- [32] Martina BE, Haagmans BL, Kuiken T, et al. Virology: SARS virus infection of cats and ferrets [J]. *Nature*, 2003, 425(6961): 915.
- [33] Halfmann PJ, Hatta M, Chiba S, et al. Transmission of SARS-CoV-2 in domestic cats [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(6): 592-594.
- [34] Gretebeck LM, Subbarao K. Animal models for SARS and MERS coronaviruses [J]. *Curr Opin Virol*, 2015, 13: 123-129.
- [35] Meauliffe J, Vogel L, Roberts A, et al. Replication of SARS coronavirus administered into the respiratory tract of African Green, rhesus and cynomolgus monkeys [J]. *Virology*, 2004, 330(1): 8-15.
- [36] Qin C, Wang J, Wei Q, et al. An animal model of SARS produced by infection of *Macaca mulatta* with SARS coronavirus [J]. *J Pathol*, 2005, 206(3): 251-259.
- [37] Greenough TC, Carville A, Coderre J, et al. Pneumonitis and multi-organ system disease in common marmosets (*Callithrix jacchus*) infected with the severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus [J]. *Am J Pathol*, 2005, 167(2): 455-463.
- [38] Falzarano D, de Wit E, Feldmann F, et al. Infection with MERS-CoV causes lethal pneumonia in the common marmoset [J]. *PLoS Pathog*, 2014, 10(8): e1004250.
- [39] de Wit E, Rasmussen AL, Falzarano D, et al. Middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) causes transient lower respiratory tract infection in rhesus macaques [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(41): 16598-16603.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] Munster VJ, Feldmann F, Williamson BN, et al. Respiratory disease in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2 [J]. *Nature*, 2020, 585(7824): 268-272.
- [44] 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.
- [45] Lu S, Zhao Y, Yu W, et al. Comparison of nonhuman primates identified the suitable model for COVID-19 [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 19, 5(1): 157.
- [46] Gao Q, Bao L, Mao H, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2 [J]. *Science*, 2020, 369(6499): 77-81.
- [47] Wang H, Zhang Y, Huang B, et al. Development of an inactivated vaccine candidate, BBIBP-CorV, with potent protection against SARS-CoV-2 [J]. *Cell*, 2020, 182(3): 713-721.
- [48] Yu J, Tostanoski LH, Peter L, et al. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques [J]. *Science*, 2020, 369(6505): 806-811.
- [49] van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccination prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques [J]. *bioRxiv*, 2020, 2020: 093195.
- [50] Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2 [J]. *bioRxiv*, 2020, 2020: 043166.

[收稿日期]2020-08-05