

个模型对了解细菌在宿主中的持久性很重要,并提供了一个可以研究疾病病理并评估治疗和预防效果的模型。然而,在人类中观察到的慢性组织病理学在感染的转基因小鼠中很少观察到。虽然没有小鼠模型真正模拟人类的急性和慢性 Q 热,但慢性 Q 热小鼠模型的发展揭示了贝氏柯克斯体在小鼠中持续存在的重要信息。总之,继续开发人类感染 Q 热的动物模型,对了解 Q 热的发病机制和开发有利于公众健康的疫苗至关重要。

2 豚鼠模型

自 1950 年代初发现这种病原体以来,由于豚鼠 (*Cavia porcellus*) 性情温顺,易饲养和相关实验操作,且肺部解剖结构、生理与免疫系统与人类有相似表型,被用于 Q 热发病机制及病理生理学特征的相关研究。早期研究通常以腹膜内注射作为感染途径,与人类一样,感染后会产生明显的发烧,体重减轻,肝、脾和骨髓中出现感染特征性的肉芽肿^[17]。该模型后来被改进为使用气溶胶传播,使其能更好地反映自然感染的实际情况,与腹腔注射相比,除了发烧和体重减轻外,豚鼠还表现出明显的肺炎,而不太明显的肝变化。Russell-Lodrigue 等^[18]将贝氏柯克斯体液滴核直接输送到肺泡中,研究发现感染高剂量的豚鼠出现呼吸急促、食欲不振和嗜睡,伴有发烧和体重减轻,感染 7 d 后出现融合性全细胞性支气管间质性肺炎,28 d 时恢复为多灶性淋巴组织细胞间质性肺炎,反应的程度和持续时间与递送的微生物剂量相对应。Gregory 等^[19]也观察到了显著的剂量接种反应,还发现豚鼠在临床和组织病理学上都更能表现出呼吸应激,使其成为研究人类疾病有价值的动物模型。在豚鼠模型中,不同菌株引起发热反应的能力差异得到了很好的描述。Moos 和 Hackstadt 在豚鼠腹膜接种中显示了 Nine Mile 和 Priscilla 两种分离株之间的毒力差异,Eldin 等^[8]也证明了 Priscilla 菌株的毒力低于 Nine Mile 分离株。最近一项研究表征了多种贝氏柯克斯体分离株的感染动力学,其中最严重的 Q 热是由 I 组分离株引起的,而感染 VI 组分离株的豚鼠没有明显的毒力^[20]。为评估慢性疾病心内膜炎,研究人员在豚鼠暴露于贝氏柯克斯体之前对其原生主动脉瓣进行电凝,发现先前心脏瓣膜受损的多数豚鼠发展为心内膜炎,死亡率较高^[21]。然而,该模型可能是人类急性 Q 热心内膜炎,但该模型仍可用于评估暴

发期间心脏病患者的预防措施。

自从引入疫苗接种后超敏反应 (post vaccination hypersensitivity, PVH) 以来,豚鼠模型一直是疫苗反应原性研究的黄金标准。Baeten 等^[22]采用豚鼠模型对新型 Q 热候选疫苗或疫苗成分的反应原性潜力进行初步评估,探索了鼻内和腹膜内致敏途径,研究发现通过腹膜内暴露致敏的豚鼠表现出的总体反应比经鼻腔接触致敏的略大,与致敏后 21 d 相比,在第 42 天进行皮肤激发时,反应更明显。同时该模型进一步评估了致敏后不同时间点皮内或皮下使用福尔马林灭活 I 期全细胞疫苗 Coxevac 进行的皮肤试验的差异,证明皮内途径是反应原性激发的最佳途径。最近,类似的豚鼠模型已被用于评估其他 Q 热候选疫苗的反应性,例如转基因福尔马林灭活全细胞疫苗 (whole-cell vaccine, WCV)^[23]。此外,豚鼠也被用于评估其他的超敏反应,包括接触性皮炎、对呼吸道过敏原和刺激物的反应、药物反应以及对其他传染病病原体的反应,表明了该模型的实用性。

3 非人灵长类动物模型

非人灵长类动物 (non-human primates, NHP) 是重要的动物模型,与人类亲缘关系密切,解剖以及生理结构与人类相似,具有很高的免疫学相似性,常用于疫苗和治疗方法的临床前研究,以确定疗效,受到了科学工作者的青睐^[24]。从历史上看,猕猴一直是通过气溶胶接种模拟 Q 热的首选 NHP。在 20 世纪 70 年代后期,Gonder 等^[25]构建了 Q 热的 NHP 模型,这些 NHP 感染后开始出现发热、厌食、呼吸困难等临床疾病迹象,发热持续 5 d 左右,在第 7 天和第 14 天之间检测到菌血症;血液学分析显示血清天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate transaminase, AST)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 和总胆红素升高;放射学图像显示肺炎随着时间的推移越来越严重,尸检可见亚急性肝炎。Waag 等^[26]在比较食蟹猴 (*Macaca fascicularis*) 和恒河猴 (*Macaca mulatta*) 作为急性 Q 热模型的研究中重现了这些发现,考虑到食蟹猴明显的放射学变化,认为这是更好的模型。Waag 等^[27]随后使用该模型比较了 CMR 疫苗与全细胞 (Q fever vaccine, Q-Vax) 疫苗,评估了 CMR 疫苗的功效率和免疫原性,发现该疫苗与 Q-Vax 疫苗具有相当的保护作用,表明该疫苗可以在不同疫苗接种剂量和给药方案后提供保护。最

近,研究人员将大颗粒贝氏柯克斯体气溶胶直接输送到下呼吸道,被感染的 NPH 出现了发烧和肺炎,脾和肺组织有明显的组织病理学改变,可作为传统 NHP 气溶胶暴露技术的可行替代方案,用于研究原发感染部位肺的发病机制,并有助于开发新的疫苗^[19]。此外,使用普通绒猴(*Callithrix jacchus*)开发了吸入性 Q 热模型,受感染的绒猴表现为自限性发热性疾病,体重减轻,肝酶活性紊乱,特有的细胞激活,感染高峰期产生大量 $\text{INF-}\gamma$,研究证明了绒猴以剂量依赖性方式感染贝氏柯克斯体,其可以被认为是研究吸入性 Q 热发病机制或制定医学对策的合适模型^[28]。就与人类急性疾病的相似性而言,暴露于气溶胶的 NPH 提供了人类 Q 热的极好模型。然而,由于 NPH 数量少、价格昂贵、操作复杂及需要特别的饲养环境(包括笼具),同时需要有经验的人员进行操作,使得 NPH 模型在 Q 热的研究中受限。

4 无脊椎动物模型

哺乳动物感染模型成本高,繁殖时间长并可能引发伦理问题。黑腹果蝇、秀丽隐杆线虫和大蜡螟等昆虫,体积小,成本低,遗传上易于控制,像哺乳动物一样拥有复杂的先天免疫系统,适用于疾病的初步研究,可作为哺乳动物感染模型一种有价值的替代方案^[29]。Dot/Icm IV 型分泌系统(type-IV secretion system, T4SS)及其分泌因子已被描述为贝氏柯克斯体关键毒力决定因素之一,其在感染期间将细菌效应蛋白输送到宿主细胞质中,这是建立成熟空泡以允许细胞内复制所必需的^[30]。有研究表明 T4SS 转座子突变体不能在细胞内复制,然而 T4SS 此前并未涉及到整个生物体的感染^[31]。Norville 等^[32]使用大蜡蛾(*Galleria mellonella*)的幼虫感染模型证明了 T4SS 对于幼虫的毒力和血细胞内的复制是必需的,进一步研究发现贝氏柯克斯体对四环素敏感,在感染贝氏柯克斯体后给幼虫多西环素治疗,显著地延长了幼虫的死亡时间。这是第一个非哺乳动物体内感染贝氏柯克斯体的模型,该模型适用于快速鉴定突变表型和筛选新型抗菌药物。随着研究的深入,大蜡蛾模型已用于不同的研究目的,例如研究贝氏柯克斯体 NMI 和 NMII 菌株之间的毒力差异、鉴定贝氏柯克斯体 NMII 的毒力基因、研究贝氏柯克斯体细胞内生长并确定潜在的毒力因子或感染期间贝氏柯克斯体的转录组。大蜡蛾模型可用来揭示节肢动物抗菌剂和贝氏柯克

斯体相关的生物学信息,然而该宿主系统缺乏在秀丽隐杆线虫模型或黑腹果蝇中发现的遗传延展性。黑腹果蝇(*Drosophila melanogaster*)是研究宿主—病原体相互作用和先天免疫的一个强大、可遗传延展的模型,Bastos 等^[33]使用黑腹果蝇模型,发现成年果蝇对贝氏柯克斯体的 NMII 克隆 4 菌株敏感,能够在成年果蝇中感染和复制,揭示了与 Q 热发病机制有关的宿主和细菌因素。尽管黑腹果蝇和大蜡螟具有与哺乳动物相似的先天免疫系统,但模型缺乏适应性免疫反应,不太适合疫苗的研究和开发,只能用于毒力的初步筛选。

5 小结

随着科研工作的不断推进,小鼠、豚鼠、非人灵长类等多种动物模型在 Q 热及其致病生物贝氏柯克斯体的研究中被广泛应用,这些动物模型为深入了解 Q 热的病原学、免疫学和病理学机制以及为加快 Q 热药物和疫苗的研发提供了重要的科学数据。尽管 Q 热动物模型的临床表现、病理变化与人类有一定的相似性,但动物和人体在遗传背景、生理特性、免疫状态等方面存在差异,从动物研究中得出的结论不能简单地转移到人类研究上。因物种特性的原因,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映疫苗、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。理想的动物模型应尽可能最大化模拟人类 Q 热临床表现、疾病过程、病理生理变化、免疫学反应等疾病特征,也应便于控制疾病的发生发展,以利于研究的开展,然而目前尚未有一个模型可以完全模拟人类 Q 热的发生和疾病进程。建立啮齿动物、非人灵长类动物、无脊椎动物等在内的多样化动物模型体系,才能更加有效地认识人类 Q 热的发生发展规律。此外,为了更好地模拟人类的基因多样性和复杂微生物环境,使用基因工程技术导入来自人类的基因片段或直接将来自人体的细胞/组织移植入小鼠,建立人源化或多基因靶点小鼠模型,为 Q 热发病机制的多维分析、新药开发 and 安全性评价提供支持,可能是未来 Q 热动物模型研究的重要方向。

参考文献:

- [1] 王秀明,张凡,王棋,等. Q 热的流行病学特征及其预防控制[J]. 中华卫生杀虫药械, 2022, 28(6): 562-565.
WANG X M, ZHANG F, WANG Q, et al. Epidemiological

- characteristics of Q fever and its prevention and control [J]. Chin J Hyg Insectic Equip, 2022, 28(6): 562-565.
- [2] 张培培, 王毓秀, 孙翔翔. Q 热病原学和流行病学特点及其防控 [J]. 中国动物检疫, 2021, 38(1): 81-86.
ZHANG P P, WANG Y X, SUN X X. Etiological and epidemiological characteristics of Q fever and its prevention and control [J]. China Anim Health Insp, 2021, 38(1): 81-86.
- [3] 郭江林. 牛羊 Q 热的诊断与防控 [J]. 中国动物保健, 2023, 25(1): 3-4.
GUO J L. Diagnosis and prevention of Q fever in cattle and sheep [J]. China Anim Health, 2023, 25(1): 3-4.
- [4] 董琳菲, 潘静, 程浩, 等. 感染性疾病 Q 热研究进展 [J]. 北京医学, 2022, 44(10): 917-919.
DONG L F, PAN J, CHENG H, et al. Research progress of Q fever in infectious diseases [J]. Beijing Med J, 2022, 44(10): 917-919.
- [5] DOMÍNGUEZ-OLIVA A, HERNÁNDEZ-ÁVALOS I, MARTÍNEZ-BURNES J, et al. The importance of animal models in biomedical research: current insights and applications [J]. Animals, 2023, 13(7): 1223.
- [6] 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 J T, WANG X T, XU G Q, et al. Research and progress in animal models of coronavirus disease 2019 [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(9): 111-116.
- [7] MELENOTTE C, LEPIDI H, NAPPEZ C, et al. Mouse model of *Coxiella burnetii* aerosolization [J]. Infect Immun, 2016, 84(7): 2116-2123.
- [8] ELDIN C, MÉLENOTTE C, MEDIANNIKOV O, et al. From Q fever to *Coxiella burnetii* infection: a paradigm change [J]. Clin Microbiol Rev, 2017, 30(1): 115-190.
- [9] 李翠玲, 贾义平, 樊祜卿, 等. 伯氏立克次氏体的研究进展 [J]. 中国畜牧业, 2020, 25(24): 40-41.
LI C L, JIA Y P, FAN H Q, et al. Research progress of rickettsia berghei [J]. China Anim Ind, 2020, 25(24): 40-41.
- [10] VAN SCHAİK E J, CASE E D, MARTINEZ E, et al. The SCID mouse model for identifying virulence determinants in *Coxiella burnetii* [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7: 25.
- [11] ANDOH M, NAGANAWA T, HOTTA A, et al. SCID mouse model for lethal Q fever [J]. Infect Immun, 2003, 71(8): 4717-4723.
- [12] HU X, YU Y, FENG J, et al. Pathologic changes and immune responses against *Coxiella burnetii* in mice following infection via non-invasive intratracheal inoculation [J]. PLoS One, 2019, 14(12): e0225671.
- [13] MILLER H K, PRIESTLEY R A, KERSH G J. Transmission of *Coxiella burnetii* by ingestion in mice [J]. Epidemiol Infect, 2020, 148: e21.
- [14] MILLER H K, PRIESTLEY R A, KERSH G J. Comparison of three *Coxiella burnetii* infectious routes in mice [J]. Virulence, 2021, 12(1): 2562-2570.
- [15] 孙红妮, 任虹旭, 贺永超, 等. 贝氏柯克斯体感染致心内膜炎 1 例 [J]. 传染病信息, 2023, 36(1): 90-93.
SUN H N, REN H X, HE Y C, et al. A case of Q fever infection with *Coxiella burnetii* endocarditis [J]. Infect Dis Inf, 2023, 36(1): 90-93.
- [16] MEGHARI S, BECHAH Y, CAPO C, et al. Persistent *Coxiella burnetii* infection in mice overexpressing IL-10: an efficient model for chronic Q fever pathogenesis [J]. PLoS Pathog, 2008, 4(2): e23.
- [17] JODEŁKO A, SZYMAŃSKA-CZERWIŃSKA M, KYCKO A, et al. Evaluation of the possibility of *C. burnetii* transmission by the alimentary route in a guinea pig model [J]. J Vet Res, 2019, 63(3): 311-315.
- [18] RUSSELL-LODRIGUE K E, ZHANG G Q, MCMURRAY D N, et al. Clinical and pathologic changes in a guinea pig aerosol challenge model of acute Q fever [J]. Infect Immun, 2006, 74(11): 6085-6091.
- [19] GREGORY A E, VAN SCHAİK E J, RUSSELL-LODRIGUE K E, et al. *Coxiella burnetii* intratracheal aerosol infection model in mice, guinea pigs, and nonhuman Primates [J]. Infect Immun, 2019, 87(12): e00178-e00119.
- [20] LONG C M, BEARE P A, COCKRELL D C, et al. Comparative virulence of diverse *Coxiella burnetii* strains [J]. Virulence, 2019, 10(1): 133-150.
- [21] BEWLEY K R. Animal models of Q fever (*Coxiella burnetii*) [J]. Comp Med, 2013, 63(6): 469-476.
- [22] BAETEN L A, PODELL B K, SLUDER A E, et al. Standardized guinea pig model for Q fever vaccine reactogenicity [J]. PLoS One, 2018, 13(10): e0205882.
- [23] LONG C M, BEARE P A, COCKRELL D C, et al. Contributions of lipopolysaccharide and the type IVB secretion system to *Coxiella burnetii* vaccine efficacy and reactogenicity [J]. NPJ Vaccines, 2021, 6(1): 38.
- [24] 周小青, 唐成程, 邹剑剑. 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 X Q, TANG C C, ZOU Q J. Research progress of SARS-CoV-2-susceptible laboratory animals [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(2): 128-134.
- [25] GONDER J C, KISHIMOTO R A, KASTELLO M D, et al. *Cynomolgus* monkey model for experimental Q fever infection [J]. J Infect Dis, 1979, 139(2): 191-196.
- [26] WAAG D M, BYRNE W R, ESTEP J, et al. Evaluation of cynomolgus (*Macaca fascicularis*) and rhesus (*Macaca mulatta*) monkeys as experimental models of acute Q fever after aerosol exposure to phase-I *Coxiella burnetii* [J]. Lab Anim Sci, 1999, 49(6): 634-638.
- [27] WAAG D M, ENGLAND M J, TAMMARIELLO R F, et al. Comparative efficacy and immunogenicity of Q fever chloroform: methanol residue (CMR) and phase I cellular (Q-Vax) vaccines in cynomolgus monkeys challenged by aerosol [J]. Vaccine, 2002, 20(19/20): 2623-2634.

[28]

NELSON M, SALGUERO F J, HUNTER L, et al. A novel marmoset (*Callithrix jacchus*) model of human inhalational Q fever [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 621635.

[29]

METTERS G, NORVILLE I H, TITBALL R W, et al. From cell culture to cynomolgus macaque; infection models show lineage-specific virulence potential of *Coxiella burnetii* [J]. *J Med Microbiol*, 2019, 68(10): 1419–1430.

[30]

FU M, LIU Y, WANG G, et al. A protein-protein interaction map reveals that the *Coxiella burnetii* effector CirB inhibits host proteasome activity [J]. *PLoS Pathog*, 2022, 18(7): e1010660.

[31]

BEARE P A, GILK S D, LARSON C L, et al. Dot/Icm type IVB secretion system requirements for *Coxiella burnetii* growth in human macrophages [J]. *mBio*, 2011, 2(4): e00175–e00111.

[32]

NORVILLE I H, HARTLEY M G, MARTINEZ E, et al. *Galleria mellonella* as an alternative model of *Coxiella burnetii* infection [J]. *Microbiology*, 2014, 160(Pt 6): 1175–1181.

[33]

BASTOS R G, HOWARD Z P, HIROYASU A, et al. Host and bacterial factors control susceptibility of *Drosophila melanogaster* to *Coxiella burnetii* infection [J]. *Infect Immun*, 2017, 85(7): e00218–e00217.

[收稿日期]

2023–07–03

(上接第 122 页)

[34]

BARSON D, HAMODI A S, SHEN X, et al. Simultaneous mesoscopic and two-photon imaging of neuronal activity in cortical circuits [J]. *Nat Methods*, 2020, 17(1): 107–113.

[35]

TAVAZZI E, BERGSLAND N, PIRASTRU A, et al. MRI markers of functional connectivity and tissue microstructure in stroke-related motor rehabilitation: a systematic review [J]. *Neuroimage Clin*, 2022, 33: 102931.

[36]

赵禹. fMRI 技术在犬科动物认知领域研究的应用 [J]. *中国实验动物学报*, 2022, 30(8): 1107–1113.
ZHAO Y. Progress of research into functional magnetic resonance imaging in the field of domestic dog cognition [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2022, 30(8): 1107–1113.

[37]

CAO X, WANG Z, CHEN X, et al. Changes in resting-state neural activity and nerve fibres in ischaemic stroke patients with hemiplegia [J]. *Brain Topogr*, 2023, 36(2): 255–268.

[38]

OLAFSON E, RUSSELLO G, JAMISON K W, et al. Frontoparietal network activation is associated with motor recovery in ischemic stroke patients [J]. *Commun Biol*, 2022, 5(1): 993.

[39]

FARINELLI M, CEVOLANI D, GESTIERI L, et al. Brain and behaviour in post-acute stroke; reduction in seeking and posterior cingulate neuronal variability [J]. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2020, 42(6): 584–601.

[40]

GAO X, ZHANG M, YANG Z, et al. Nicotine addiction and overweight affect intrinsic neural activity and neurotransmitter activity: a fMRI study of interaction effects [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2023, 77(3): 178–185.

[41]

STEWART J C, DEWANJEE P, SHARIFF U, et al. Dorsal premotor activity and connectivity relate to action selection performance after stroke [J]. *Hum Brain Mapp*, 2016, 37(5): 1816–1830.

[42]

SCHULZ R, BUCHHOLZ A, FREY B M, et al. Enhanced effective connectivity between primary motor cortex and intraparietal sulcus in well-recovered stroke patients [J]. *Stroke*, 2016, 47(2): 482–489.

[43]

YANG J, LI Q. Manganese-enhanced magnetic resonance imaging; application in central nervous system diseases [J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 143.

[44]

USELMAN T W, MEDINA C S, GRAY H B, et al. Longitudinal manganese-enhanced magnetic resonance imaging of neural projections and activity [J]. *NMR Biomed*, 2022, 35(6): e4675.

[收稿日期]

2023–09–19