

奎秀莹,代解杰. 寨卡病毒母婴传播及动物模型的研究进展[J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(2): 256-261.

Kui XY, Dai JJ. Research progress in mother-to-child transmission of Zika virus and animal models [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2021, 29(2): 256-261.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2021.02.017

寨卡病毒母婴传播及动物模型的研究进展

奎秀莹,代解杰*

(北京协和医学院/中国医学科学院医学生物学研究所,昆明 650118)

【摘要】 寨卡病毒(Zika virus)是属于黄病毒科黄病毒属的一种虫媒病毒,可经过埃及伊蚊和白纹伊蚊叮咬传播,也可通过血液、泪液传播,以及性传播和母婴垂直传播。寨卡病毒一旦感染孕妇,就会有导致胎儿感染的可能。成人多出现一些较轻的临床症状,但胎儿更容易受到中枢神经系统的伤害,继而诱发小头畸形,重症脑部发育缺陷以及一些神经系统性炎症,因此,阻断寨卡病毒的传播及感染迫在眉睫。为了能够对寨卡病毒母婴传播途径有更全面的认识,研究其致病机理,并且找到有效的预防、检测 and 治疗方法,建立成功的动物模型极为关键。文章将对目前已有的寨卡病毒母婴传播在各种动物模型上的研究进展进行综合整理。

【关键词】 寨卡病毒;垂直传播;动物模型

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2021) 02-0256-06

Research progress in mother-to-child transmission of Zika virus and animal models

KUI Xiuying, DAI Jiejie*

(Peking Union Medical College/Chinese Academy of Medical Sciences, Institute of Medical Biology, Kunming 650118, China)

Corresponding author: DAI Jiejie. E-mail: dj@imbcams.com.cn

【Abstract】 Zika virus is an arbovirus of the Flaviviridae family that is transmitted by the bites of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*, by blood and tears, as well as by sexual and vertical mother-to-child transmission. Once a pregnant woman is infected, there is a risk of infection to the fetus. Adults may have some mild clinical symptoms, but fetuses are more vulnerable to central nervous system involvement, which can lead to microcephaly, severe brain defects, and neuroinflammation. Therefore, it is extremely urgent to block the spread and infection of Zika virus. To better understand the mother-to-child transmission route of Zika virus, to study the pathogenic mechanisms, and to discover effective prevention, detection and treatment method, the establishment of reliable animal models is crucial. In this paper, we review the recent progress in mother-to-child transmission of Zika virus in various animal models.

【Keywords】 Zika virus; vertical transmission; animal models

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

寨卡病毒(Zika virus, ZIKV)是一种单股正链RNA病毒,属于黄病毒科黄病毒属,与其他黄病毒类似,寨卡病毒基因组长约 1.1×10^4 bp,只有一个

开放阅读框(open reading frame, ORF),编码3个结构蛋白和7个非结构蛋白,包括5'端的结构蛋白C、prM和E,以及3'端的NS1、NS2a、NS2、NS3、NS4a、

【基金项目】 NSFC-云南联合基金重点支持项目(U1702282),云南省科技人才和平台计划项目(2017HC019)。

Funded by NSFC-Joint Foundation of Yunnan Province(U1702282), Yunnan Province Science and Technology Talent and Platform Plan Project(2017HC019).

【作者简介】 奎秀莹(1995—),女,硕士,研究方向:人类疾病动物模型的建立及疾病机理。Email: 2659634944@qq.com

【通信作者】 代解杰(1961—),男,研究员,博士生导师,研究方向:人类疾病动物模型的建立与应用。Email: dj@imbcams.com.cn

NS4b 和 NS5^[1-2]。寨卡病毒引起的疾病是一种虫媒传染性疾病,在人群中的传染率极高,一旦感染该病毒,一部分人即出现头痛、发热、关节疼痛等多种病症^[3],有的还会引起神经系统性疾病,其可经白纹伊蚊和埃及伊蚊叮咬传播,因而这一病毒的传播更加迅速^[4-5]。寨卡病毒早在 1947 年就被发现,但直到 2015 年美洲大爆发后其对胎儿健康发育的破坏性影响才被公认^[6]。到 2016 年,南美洲和中美洲已有 31 个国家和地区报道了这一虫媒病毒的传播^[7]。同年 2 月,中国、日本和韩国也陆续报道了寨卡病毒的感染病例,这标志着寨卡病毒已蔓延至全球^[8]。经过对感染病毒者的追踪调查以及多项研究,发现寨卡病毒还可通过血液、泪液传播、性传播以及母婴传播^[9-11],研究者对被感染的埃及伊蚊后代进行实验室检测后,发现其后代的多个内脏器官以及唾液腺中都有寨卡病毒 RNA 的存在,同样证实了寨卡病毒可经母婴垂直传播^[12]。一旦孕妇感染上该病毒也就意味着新生婴儿有极大概率会携带这一病毒,并且婴儿的神经系统、身体发育也会受到严重阻碍,即寨卡病毒的垂直传播会导致神经前体细胞感染和脑实质破坏^[13]。

目前已有大量的研究发现寨卡病毒的感染可导致机体出现从轻度发热到重度神经系统紊乱甚至婴儿死亡等症状^[14-15]。早前人们得出结论,寨卡病毒感染孕妇,胎儿比较突出的先天性寨卡综合征(congenital Zika syndrome, CZS)症状为小头畸形、脑部发育不全、眼部异常以及关节挛缩等^[16-18],而顺利出生的婴儿则常伴有癫痫、发育迟缓和视力障碍^[19]。近期有文献报道,有些出现先天性寨卡综合征的婴儿在影像学上未观察到脑成像异常,因而,在判定婴儿是否有先天性寨卡综合征时,还需关注除影像学外的其他症状^[20]。从各个地区的不同病例身上也发现孕妇感染寨卡病毒后,母体和胎儿均会表现出发烧、结膜炎、皮疹等症状^[21],多个病例均证实寨卡病毒可以通过母婴垂直传播感染胎儿,并且能够导致胎儿出现比成年人更严重的病症,实验观察到胎儿多表现出中枢神经系统紊乱,生长受限,头部发生小头畸形等^[22-23],以及一些眼部疾病,常见的包括视网膜局灶性色素斑点和脉络膜视网膜萎缩^[24],严重者甚至会导致孕妇流产和胎儿死亡^[25-26]。

为了能够更细致地研究寨卡病毒垂直传播的全过程,探究病毒在母婴之间的传播路径,寻找阻

断寨卡病毒母婴传播的突破口,很多研究人员都在致力于妊娠期间寨卡病毒动物模型的建立,希望能够较大幅度地模拟寨卡病毒在人类身上的垂直传播过程,以便开展病毒感染胎儿的相关研究。一个成功的动物模型能够在研究病毒感染分子机制、药物治疗以及疫苗研发等多个方面起到不可替代的作用。在已有的研究中,很多研究者发现不同的动物感染寨卡病毒后,动物的表现有很多相似之处,同时也存在一定的差异。

1 寨卡病毒感染孕期小鼠

有研究显示,寨卡病毒感染未怀孕小鼠,或一些妊娠期间免疫能力强的雌鼠时,会出现病毒无法复制或没有临床症状的现象,说明小鼠的天然免疫系统可以阻挡部分病毒的侵入^[27]。但对于大多妊娠期间的雌鼠,其免疫功能都会受到一定影响,这也就减弱它们身体抵抗病毒入侵的能力,以致于雌鼠在妊娠期间易出现各种疾病。Miner 等^[28]的实验表明,在怀孕雌鼠胚胎期第 6.5 天和第 7.5 天进行皮下注射寨卡病毒,胚胎期第 13.5 天有胎儿死亡,并被母体吸收,剩下部分胎盘残留,未死亡的将雌鼠施以安乐死后,取出的胎盘可见到明显的胎盘颜色发白,组织坏死,胎儿的冠臀长度相比对照而言也有缩小。为确定母体中的寨卡病毒是否侵入到胎儿体内,研究者们还对胎儿进行了病毒检测,结果显示,在胎儿头部及体内有高水平的寨卡病毒核酸并且其核酸有复制能力。在 Cugola 等人^[29]的研究中发现,接种过寨卡病毒的雌鼠产下的小鼠有显著的全身生长迟缓和宫内生长受限的现象,大脑皮层出现畸形,细胞数目减少且皮层厚度也下降,qPCR 检测结果证实,小鼠大脑内的病毒核酸量远高于身体的其它组织。此外,他们还观察到小鼠眼部与正常小鼠相比存在一些异常,这与人类感染寨卡病毒后新生儿的眼部畸形症状较为相似^[24]。野生型 C57BL/6 小鼠是个能够稳定传代的品系,目前有较多研究者利用该品系小鼠进行实验。在 Yockey 等^[30]的实验中,他们用寨卡病毒感染怀孕的野生型 C57BL/6 雌鼠,利用电子显微镜可观察到胎儿的大脑皮层和小脑中存在寨卡病毒,尽管在 RT-PCR 的检测中未检测到病毒颗粒。通过腹腔注射的方式接种病毒,可在脑室区的胶质细胞中检测到病毒^[31]。而通过直接接种病毒至母体羊水或子宫中的方法感染时,能够看到自然流产、脊髓缺损、

运动神经元和眼部畸形,或是存活的小鼠颅内钙化的显著临床症状^[32-33]。

Yockey 等^[30]的实验则证实了寨卡病毒感染怀孕雌鼠的阴道后,病毒能够经黏膜感染小鼠,并导致胎儿的感染,野生型小鼠和缺乏 I 型干扰素的小鼠感染后均会出现胎儿生长受限以及脑内病毒水平较高的现象,缺乏 I 型干扰素的小鼠胎儿症状尤为显著,有的雌鼠甚至会流产。有研究表明,寨卡病毒对小鼠体内 I 型干扰素信号通路中的关键中心体小鼠 STAT2 的拮抗能力较弱,导致病毒的外周感染受阻^[34-35]。因而研究人员利用 C57BL/6 小鼠进行了两组实验,一组是 I 型干扰素受体基因敲除的小鼠和野生小鼠杂交,之后采用皮下注射的方式进行病毒感染,另一组是在病毒感染之前对受精的小鼠加入 I 型干扰素受体抗体,感染结果显示,两组实验小鼠均出现垂直传播现象,胎儿都有宫内生长受限的症状^[36],基因敲除后的小鼠表现更为明显,还有胎盘损伤、胎儿发白及头部感染等现象^[28]。在近期研究中,研究人员还发现利用 RT-PCR 进行病毒核酸检测时,I 型干扰素缺陷的雌鼠体内胎盘中的病毒含量要远高于胎儿体内,然而胎儿已出现较显著的生长受限以及头部畸形的临床症状了^[37],这一结果表明寨卡病毒在怀孕雌鼠体内通过胎盘传播感染的概率极高,并且对胎儿有较强的致病性。利用寨卡病毒感染小鼠进行体内成像,追踪病毒在小鼠体内的感染路径,也能清晰地看到寨卡病毒垂直传播的动态效果^[38]。

在小鼠 I 型干扰素会使寨卡病毒感染受阻的研究基础上,Gorman 等^[39]用同源重组的方式将人 STAT2 等位基因插入到 C57BL/6 小鼠的 STAT2 位点,再对其进行皮下注射寨卡病毒,结果显示,母体血清和脾中含有高浓度的寨卡病毒,胎儿的头部、胎盘以及胎盘与子宫内壁的连接层也可以检测到较高的病毒 RNA。

2 寨卡病毒感染孕期非人灵长类动物

在灵长类动物中,有不少研究者对恒河猴进行了实验。Dudley 等^[40]对妊娠期分别为 31、38 d(孕中期)的恒河猴接种寨卡病毒后,追踪观察,发现感染后第 2 天就能在血浆、尿液甚至唾液中检测到 10^5 左右的病毒含量,之后的 4 ~ 6 d 逐步增加,母体中的 CD8⁺ T 细胞数量显著高于未怀孕的恒河猴,妊娠 31 d 的恒河猴表现尤为明显,NK 细胞的活性也有

所升高,但这一表现与未怀孕的感染猴体内水平相当,未见突出异常。此外,在胎儿的脑内能够检测到较高水平的寨卡病毒。在 Nguyen 等^[41]的研究中,怀孕恒河猴的血液、尿液中均可检测到寨卡病毒的存在,4 只实验猴中,有 2 只可在唾液中检测到病毒存在,有 1 只可在羊水中检测到,此外,4 只实验猴均表现出明显的血浆病毒血症。超声成像显示,在妊娠最后 1 个月时,胎儿的头围相较于正常胎儿小了一个标准差。进行 qRT-PCR 后,胎儿身体的多个组织中检测出寨卡病毒核酸,包括淋巴、肺、脾、肝等。经组织病理学分析,发现胎儿均表现出轻微至中度严重性不等的化脓性中耳炎,4 只胎儿中有 3 只出现化脓性羊膜炎,另 1 只则出现轻度至中度化脓性肺炎。此外,还有的胎儿出现化脓性肺炎、化脓性淋巴结炎和化脓性肝炎等。眼部组织病理分析还发现有视网膜、脉络膜和视神经的炎症,但未发现胎儿脑内的异常表现。

在更近的妊娠期恒河猴感染实验^[42]中,4 只怀孕恒河猴分别在妊娠 41、50、64 和 90 d 时静脉接种寨卡病毒。其中妊娠 41 d 时接种的实验猴胎儿在接种 7 d 后即死亡,且能在胎儿体内和胎盘中检测到较高的病毒载量。其余 3 只均未见胎儿死亡,根据实验需要安乐死后对婴儿和母体进行进一步的分析。妊娠 64 d 接种的母体会出现间歇性胎盘出血的现象,生产的婴儿生长受限,导致个体相对较小。妊娠 50、90 d 接种的婴儿个体没有明显的小头畸形症状,体型在恒河猴平均范围内,只是生长有所迟缓。在婴儿的多个器官中都检测到寨卡病毒,尤其是脑部存在大量病毒,还观察到脑内出现钙化和神经前体细胞明显减少的现象。这一结论与人类胎儿感染后大脑脑室周围白质钙化相吻合^[43-44]。

近期,另一项用恒河猴建立新生儿寨卡病毒感染模型的研究^[45]表明,在母体和胎儿体内利用 RT-PCR 技术都能检测到较高水平的寨卡病毒 RNA,胎儿头部与正常动物相比虽没有出现畸形,但头围明显缩小,并且胎盘出现异于常见双胎盘的单盘状结构。此外,研究人员还进行了心脏病理学、功能性神经病理学、感觉以及安乐死后的后期神经病理学观察,发现听觉和视觉未见明显异常,但心脏收缩时出现杂音,且胸片也显示心脏肿大,神经方面出现抽搐、运动迟缓和脑内出现不同程度的损伤,包括钙化,炎症,不同神经细胞增加或丢失等情况。

除恒河猴外,用豚尾猴进行寨卡病毒感染实验

也有相似的症状出现。皮下接种人工高剂量寨卡病毒后(每只接种量为 $7 \log_{10}$ PFU, 蚊子叮咬传播一般为 $1 \log_{10}$ PFU $\sim 5 \log_{10}$ PFU^[46-47]), 显微镜观察, 可见胎儿也出现严重的神经系统损伤, 包括脑发育不全、脑室周围白质胶质增生、轴突细胞损伤, 神经前体细胞减少等。此外, 还有豚尾猴的室管膜细胞也显示有损伤现象^[48]。

此外, 狨猴在感染寨卡病毒后也会出现一些类似于人的症状。Seferovic 等^[49]在用寨卡病毒对怀孕 68、79 d 的狨猴进行肌肉注射感染后, 两组狨猴都出现胎儿死亡, 流产的明显表征, 尸检时也能够检测到胎盘和胎儿中存在极高的病毒 RNA 含量, 明显高于母体肾、淋巴中的载量水平。

因此, 通过开发模拟自然经胎盘传播的非灵长类动物模型^[50], 可以对进一步开发和优化直接胎儿接种模型有较大的启发和帮助, 为解决寨卡病毒发病机制研究中还未解决的关键问题提供研究平台, 并从中寻找阻断寨卡病毒感染相关的方法, 以便更好的指导临床试验^[43]。

3 寨卡病毒感染鸡胚

在人们发现寨卡病毒可导致胎儿出现严重临床症状后, 有研究者采用可有效扩增多种病毒的鸡胚进行了羊膜卵穿刺接种感染试验。他们发现, 鸡胚在接种后的临床症状对寨卡病毒有较强的剂量依赖性, 高剂量的病毒接种可直接导致胚胎死亡, 而相对低剂量的病毒可导致鸡胚生长受限, 脑组织发育受到抑制, 大脑皮层区域脑心室出现较空的状态^[51], 出生的小鸡伴有小头样症状表现, 在中枢神经系统以及身体各个器官中也能够检测到有效的寨卡病毒复制^[52]。鸡胚对寨卡病毒的易感性, 病毒感染后的致死情况以及与人类较类似的神经系统变化等优势提示我们, 可利用鸡胚作为模式动物进行寨卡病毒的胚胎感染机理研究^[53]。然而由于鸡胚在进化关系上与人类稍有距离, 并且其孵育时间过短, 往往在还未见胚胎有明显变化时, 就出现胚胎死亡或者出生的现象, 实验者难以进行某一时段具体研究, 因而可以将鸡胚和其他物种动物模型相互补充, 实现寨卡病毒致病机理从整体到局部的一系列研究。

4 总结与展望

目前全球已有多个实验室建立了各自的寨卡

病毒动物模型, 其中应用较为广泛的就是啮齿类和非人灵长类, 其中, 小鼠和恒河猴还被建立了妊娠期的感染模型。小鼠的研究相对全面且多样化, 包括免疫健全小鼠、I 类/II 类干扰素受体缺乏小鼠以及各类免疫缺陷型小鼠等寨卡病毒感染模型。从实验结果总体来看, 免疫健全的小鼠普遍对寨卡病毒有一定程度的耐受能力, 若建立动物模型将不利于后续对病毒传播能力和致病机制的评价^[54-55]。而缺乏干扰素受体和免疫缺陷型小鼠感染后会出现一些与人类感染后相似的症状, 可以根据不同的研究需求来利用具有相应缺陷型的小鼠模型进行寨卡病毒的分子机制研究, 病毒疫苗和治疗药物的前期评价等。此外, 小鼠的生殖周期相对较短, 利用妊娠期间的小鼠来建立模型可以在较短时间内得到实验所需数据, 由于其体型小的优势, 进行体内病毒感染追踪成像时也更容易操作。

从非人灵长类动物的实验结果可以看出, 妊娠期恒河猴感染寨卡病毒后胎儿所表现出的生长迟缓, 脑部神经细胞损伤、减少, 神经系统损伤, 多个器官和胎盘病毒水平极高, 以及部分育龄较小胎儿死亡等现象, 从临床表现来看, 恒河猴是对病毒入侵胎儿感染机制研究最恰当的材料, 也是病毒疫苗和药物有效性评价不可替代的实验模型。然而, 它们繁殖周期较长, 实验成本高等问题也是很多实验室所面临的实际难题。因此, 在对寨卡病毒的各项研究中, 可以将非灵长类动物用于后期实验, 不仅能够达到实验验证和评价的效果, 还能很大程度上节约时间成本和经济成本。

目前由寨卡病毒给人们带来了不小的影响, 尤其是病毒经胎盘垂直传播对新生儿造成的感染, 影响其一生, 对社会造成了较大的负担, 而只有合适的动物模型才能够更清楚地研究病毒如何从母体子宫经胎盘侵入胎儿体内, 从根本上阻断这一方式的传播, 减小病毒对下一代造成的影响。现有的动物模型, 都只能分别从其中一些方面模拟出人类的感染症状, 要想对其垂直传播进行更进一步的研究, 目前仍缺乏一个较合适的动物模型, 这对寨卡病毒的深入研究也是一个较大的阻碍。在未来的研究中, 需要寻找更合适的动物来建立寨卡病毒垂直传播的感染模型, 为探究其垂直传播感染路径及其分子机制, 开发预防性疫苗, 寻找有效的检测办法及治疗方法提供更佳的平台。

参 考 文 献 (References)

- [1] White MK, Wollebo HS, David BJ, et al. Zika virus: an

- emergent neuropathological agent [J]. *Ann Neurol*, 2016, 80(4): 479–489.
- [2] Lindenbach BD, Rice CM. Molecular biology of flaviviruses [J]. *Adv Virus Res*, 2003, 59: 23–61.
- [3] 蒋小武, 孟祥莉, 胡群, 等. 寨卡病毒动物感染模型研究进展 [J]. *中国人兽共患病学报*, 2018, 34(6): 558–562.
Jiang XW, Meng XL, Hu Q, et al. Progress in animal infection models for Zika virus [J]. *Chin J Zoon*, 2018, 34(6): 558–562.
- [4] Routhu NK, Byrareddy SN. Host-Virus Interaction of ZIKA virus in modulating disease pathogenesis [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2017, 12(2): 219–232.
- [5] Yun SI, Lee YM. Zika virus: an emerging flavivirus [J]. *J Microbiol*, 2017, 55(3): 204–219.
- [6] Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM, et al. Zika virus [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(16): 1552–1563.
- [7] Heukelbach J, Alencar CH, Kelvin AA, et al. Zika virus outbreak in Brazil [J]. *J Infect Dev Ctries*, 2016, 10(2): 116–120.
- [8] Deng YQ, Zhao H, Li XF, et al. Isolation, identification and genomic characterization of the Asian lineage Zika virus imported to China [J]. *Sci Chin Life Sci*, 2016, 59(4): 428–430.
- [9] Miner JJ, Diamond MS. Zika virus pathogenesis and tissue tropism [J]. *Cell Host Microbe*, 2017, 21(2): 134–142.
- [10] Song BH, Yun SI, Woolley M, et al. Zika virus: history, epidemiology, transmission, and clinical presentation [J]. *J Neuroimmunol*, 2017, 308: 50–64.
- [11] Russell K, Hills SL, Oster AM, et al. Male-to-female sexual transmission of Zika virus-united states, january-april 2016 [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 64(2): 211–213.
- [12] Li CX, Guo XX, Deng YQ, et al. Vector competence and transovarial transmission of two *Aedes aegypti* strains to Zika virus [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2017, 6(4): e23.
- [13] Valentine GC, Seferovic MD, Fowler SW, et al. Timing of gestational exposure to Zika virus is associated with postnatal growth restriction in a murine model [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 219(4): e401–e409.
- [14] Sarno M, Sacramento GA, Khouri R, et al. Zika virus infection and stillbirths: a case of hydrops fetalis, hydranencephaly and fetal demise [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016, 10(2): e0004517.
- [15] Johansson MA, Mier-y-Teran-Romero L, Reefhuis J, et al. Zika and the risk of microcephaly [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(5): 498.
- [16] Valentine G, Marquez L, Pammi M. Zika virus-associated microcephaly and eye lesions in the newborn [J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2016, 5(3): 323–328.
- [17] Valentine G, Marquez L, Pammi M. Zika virus epidemic: an update [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2016, 14(12): 1127–1138.
- [18] Adebajo T, Godfred CS, Viens L, et al. Update: interim guidance for the diagnosis, evaluation, and management of infants with possible congenital Zika virus infection—United States, october 2017 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2017, 66(41): 1089–1099.
- [19] Ventura CV, Maia M, Travassos SB, et al. Risk factors associated with the ophthalmoscopic findings identified in infants with presumed Zika virus congenital infection [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2016, 134(8): 912–918.
- [20] Antoniou E, Orovou E, Sarella A, et al. Zika virus and the risk of developing microcephaly in infants: a systematic review [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(11): 3806.
- [21] Hamel R, Liégeois F, Wichit S, et al. Zika virus: epidemiology, clinical features and host-virus interactions [J]. *Microbes Infect*, 2016, 18(7–8): 441–449.
- [22] Zanluca C, Melo VC, Mosimann AL, et al. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil [J]. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2015, 110(4): 569–572.
- [23] Mlakar J, Korva M, Tul N, et al. Zika virus associated with microcephaly [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(10): 951–958.
- [24] de Paula FB, de Oliveira DJR, Prazeres J, et al. Ocular findings in infants with microcephaly associated with presumed Zika virus congenital infection in salvador, brazil [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2016, 134(5): 529–535.
- [25] Sarno M, Sacramento GA, Khouri R, et al. Zika virus infection and stillbirths: a case of hydrops fetalis, hydranencephaly and fetal demise [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016, 10(2): e0004517.
- [26] Brasil P, Pereira JP Jr, Moreira ME, et al. Zika virus infection in pregnant women in rio de janeiro [J]. *N Engl J Med*. 2016, 375(24): 2321–2334.
- [27] Lazear HM, Govero J, Smith AM, et al. A mouse model of Zika virus pathogenesis [J]. *Cell Host Microbe*, 2016, 19(5): 720–730.
- [28] Miner JJ, Cao B, Govero J, et al. Zika virus infection during pregnancy in mice causes placental damage and fetal demise [J]. *Cell*, 2016, 165(5): 1081–1091.
- [29] Cugola FR, Fernandes IR, Russo FB, et al. The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models [J]. *Nature*, 2016, 534(7606): 267–271.
- [30] Yockey LJ, Varela L, Rakib T, et al. Vaginal exposure to Zika virus during pregnancy leads to fetal brain infection [J]. *Cell*, 2016, 166(5): 1247–1256.
- [31] Wu KY, Zuo GL, Li XF, et al. Vertical transmission of Zika virus targeting the radial glial cells affects cortex development of offspring mice [J]. *Cell Res*, 2016, 26(6): 645–654.
- [32] Shi Y, Li S, Wu Q, et al. Vertical transmission of the Zika virus causes neurological disorders in mouse offspring [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3541.
- [33] Cui L, Zou P, Chen E, et al. Visual and motor deficits in grown-up mice with congenital Zika virus infection [J]. *EBioMedicine*, 2017, 20: 193–201.
- [34] Grant A, Ponia SS, Tripathi S, et al. Zika virus targets human STAT2 to inhibit type I interferon signaling [J]. *Cell Host*

- Microbe, 2016, 19(6): 882–890.
- [35] Kumar A, Hou S, Airo AM, et al. Zika virus inhibits type-I interferon production and downstream signaling [J]. EMBO Rep, 2016, 17(12): 1766–1775.
- [36] Richner JM, Himansu S, Dowd KA, et al. Modified mRNA vaccines protect against Zika virus infection [J]. Cell, 2017, 169(1): 176.
- [37] Jaeger AS, Murrieta RA, Goren LR, et al. Zika viruses of African and Asian lineages cause fetal harm in a mouse model of vertical transmission [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2019, 13(4): e0007343.
- [38] Wang T, Li P, Zhang Y, et al. *In vivo* imaging of Zika virus reveals dynamics of viral invasion in immune-sheltered tissues and vertical propagation during pregnancy [J]. Theranostics, 2020, 10(14): 6430–6447.
- [39] Gorman MJ, Caine EA, Zaitsev K, et al. An immunocompetent mouse model of Zika virus infection [J]. Cell Host Microbe, 2018, 23(5): 672–685.
- [40] Dudley DM, Aliota MT, Mohr EL, et al. A rhesus macaque model of Asian-lineage Zika virus infection [J]. Nat Commun, 2016, 7: 12204.
- [41] Nguyen SM, Antony KM, Dudley DM, et al. Highly efficient maternal-fetal Zika virus transmission in pregnant rhesus macaques [J]. PLoS Pathog, 2017, 13(5): e1006378.
- [42] Coffey LL, Keesler RI, Pesavento PA, et al. Intraamniotic Zika virus inoculation of pregnant rhesus macaques produces fetal neurologic disease [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 2414.
- [43] Chimelli L, Melo ASO, Avvad PE, et al. The spectrum of neuropathological changes associated with congenital Zika virus infection [J]. Acta Neuropathol, 2017, 133(6): 983–999.
- [44] Zare MM, Poretti A, Huisman TA, et al. Neuroimaging findings of congenital Zika virus infection: a pictorial essay [J]. Jpn J Radiol, 2017, 35(3): 89–94.
- [45] Steinbach RJ, Haese NN, Smith JL, et al. A neonatal nonhuman primate model of gestational Zika virus infection with evidence of microencephaly, seizures and cardiomyopathy [J]. PLoS One, 2020, 15(1): e0227676.
- [46] Roundy CM, Azar SR, Rossi SL, et al. Variation in aedes aegypti mosquito competence for Zika virus transmission [J]. Emerg Infect Dis, 2017, 23(4): 625–632.
- [47] Costa-da-Silva AL, Ioshino RS, Araújo HR, et al. Laboratory strains of aedes aegypti are competent to Brazilian Zika virus [J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0171951.
- [48] Adams WKM, Nelson BR, Stencel BJE, et al. Congenital Zika virus infection as a silent pathology with loss of neurogenic output in the fetal brain [J]. Nat Med, 2018, 24(3): 368–374.
- [49] Seferovic M, Sánchez SMC, Tardif SD, et al. Experimental Zika virus infection in the pregnant common marmoset induces spontaneous fetal loss and neurodevelopmental abnormalities [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 6851.
- [50] Adams WKM, Stencel BJE, Kapur RP, et al. Fetal brain lesions after subcutaneous inoculation of Zika virus in a pregnant nonhuman primate [J]. Nat Med, 2016, 22(11): 1256–1259.
- [51] Goodfellow FT, Tesla B, Simchick G, et al. Zika virus induced mortality and microcephaly in chicken embryos [J]. Stem Cells Dev, 2016, 25(22): 1691–1697.
- [52] Guerbois M, Fernandez SI, Azar SR, et al. Outbreak of Zika virus infection, Chiapas State, Mexico, 2015, and first confirmed transmission by aedes aegypti mosquitoes in the Americas [J]. J Infect Dis, 2016, 214(9): 1349–1356.
- [53] 黄燕霞, 张萍. 寨卡病毒感染动物模型研究进展 [J]. 热带医学杂志, 2018, 18(2): 260–263.
- Huang YX, Zhang P. Progress in animal models for Zika virus infection [J]. J Trop Med, 2018, 18(2): 260–263.
- [54] Lazear HM, Lancaster A, Wilkins C, et al. IRF-3, IRF-5, and IRF-7 coordinately regulate the type I IFN response in myeloid dendritic cells downstream of MAVS signaling [J]. PLoS Pathog, 2013, 9(1): e1003118.
- [55] Rossi SL, Tesh RB, Azar SR, et al. Characterization of a novel murine model to study Zika virus [J]. Am J Trop Med Hyg, 2016, 94(6): 1362–1369.

[收稿日期] 2020–08–20