

苗晋鑫, 宋韶鹤, 王峥, 等. COVID-19 动物模型研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(7): 120-126.  
Miao JX, Song SH, Wang Z, et al. Research progress of COVID-19 animal model [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(7): 120-126.  
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2020.07.017

# COVID-19 动物模型研究进展

苗晋鑫<sup>1</sup>, 宋韶鹤<sup>2</sup>, 王 峥<sup>1</sup>, 苗明三<sup>1\*</sup>

(1.河南中医药大学, 中医药科学院, 郑州 450046; 2.河南中医药大学第一附属医院, 药学部 郑州 450000)

**【摘要】** 2019 冠状病毒病 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 是一种新的传染病, 由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 引起的一种呼吸道疾病, 在全球范围内暴发流行, 其高传染率和死亡率威胁全球。为加速 COVID-19 急性传染病的研究, 多种实验动物被调查研究, 结果发现非人灵长类、小鼠、叙利亚仓鼠、雪貂和家猫都能支持 SARS-CoV-2 的复制, 其中有些动物显示了不同程度的病理变化及临床症状。COVID-19 动物模型在研究 SARS-CoV-2 传播、发病机制及测试药物和疫苗等具有重要意义。本文对近半年来 COVID-19 动物模型制备情况及各种动物模型的特征与使用范围进行总结分析, 为将来优化及选择 COVID-19 动物模型提供理论参考依据。

**【关键词】** 冠状病毒; 动物模型; SARS-CoV-2; COVID-19; 传染病

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2020) 07-0120-07

## Research progress of COVID-19 animal model

MIAO Jinxin<sup>1</sup>, SONG Shaohe<sup>2</sup>, WANG Zheng<sup>1</sup>, MIAO Mingsan<sup>1\*</sup>

(1. Academy of Chinese Medical Sciences, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China.  
2. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000)

**【Abstract】** COVID-19 is a respiratory disease caused by a new coronavirus named severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Since the first confirmed COVID-19 case, it has spread as a pandemic globally in a short time, resulting in a contagion with numerous deaths. To accelerate research on COVID-19 systematically, a variety of laboratory animals have been investigated, indicating that non-human primates, mice, Syrian hamsters, ferrets, and domestic cats support replication of SARS-CoV-2. Among them, some animals present different degrees of pathological changes and clinical symptoms in response to SARS-CoV-2 infection. COVID-19 animal models would be of great significance to study the mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and pathogenesis, as well as testing drugs and vaccines. This is a summary of the preparation of COVID-19 animal models in the past 6 months. We investigated the characteristics and scope of each animal model to provide a theoretical reference for future optimization and selection of COVID-19 animal models for specific purposes.

**【Keywords】** coronavirus; animal model; SARS-CoV-2; COVID-19; infectious disease

COVID-19 是一种新的传染病, 由严重急性呼吸  
系统综合症冠状病毒 2 (severe acute respiratory  
syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 引起的一种呼  
吸道疾病。在 SARS-CoV-2 跨大洲的快速传播过程

**【基金项目】** 河南省应急攻关项目 (201100312300); 郑州市应急攻关项目 (ZZKJ2020004); 国家国际科技合作基地专项 (2016-65); 河南中医药大学科研启动经费 (RSBSJJ2018-36)。

**【作者简介】** 苗晋鑫 (1986—), 男, 医学博士, 助理研究员, 从事转基因疾病动物模型及肿瘤防治研究。E-mail: jinjin.miao@yahoo.com

**【通信作者】** 苗明三, 男, 博士, 教授, 从事中药药理学研究。E-mail: miaomingsan@163.com

中,已经发现多种突变,其中两个突变(D614G 和 S943P)的变异病毒株具有较高的传染性<sup>[1]</sup>。全球疫情仍在持续蔓延,给人类生命和身心健康带来严重威胁,同时对中国和世界经济带来巨大影响,给全球公共卫生安全带来巨大挑战。中国科学家、临床医护研究人员和基础科研人员等联合世界科学家快速报道了一系列针对 COVID-19 的研究,包括临床特点<sup>[2-3]</sup>、SARS-CoV-2 的致病原<sup>[4]</sup>、病毒基因组测序<sup>[5-6]</sup>、经验性的诊疗方案<sup>[7]</sup>、抗 SARS-CoV-2 药物和疫苗的研发<sup>[8]</sup>等。然而,COVID-19 的发病机制不完全清楚,仍然没有针对 SARS-CoV-2 特异的治疗方法以及药物和疫苗。目前 COVID-19 的基础研究集中在致病机制、抗 SARS-CoV-2 药物及疫苗的开发。动物模型的发展有助于深入了解其发病机制,以及加快药物和疫苗的研发,对于阻止 COVID-19 流行蔓延至关重要。本文就近半年来 COVID-19 动物模型制备情况及各种动物模型的特征与使用范围进行总结分析,为将来优化及选择 COVID-19 动物模型提供理论参考依据。

## 1 非人灵长类 COVID-19 动物模型

非人灵长类(non-human primates, NHP)动物在遗传学上与人亲缘关系极其相近,解剖学、生理学与病理学等与人相似。NHP 动物模型一直作为实验研究的金标准,是开展药物和疫苗临床前的最后一步。Yu 等<sup>[9]</sup>在正式期刊报道第一篇关于恒河猴感染 SARS-CoV-2 的文章,10<sup>6</sup> TCID<sub>50</sub>/mL HB-01 SARS-CoV-2 病毒株通过气管内感染青年与老年恒河猴,发现青年与老年恒河猴体重减轻和虚弱的临床症状;青年与老年动物都在呼吸道感染后 3 d 病毒载量最高;与青年恒河猴相比,SARS-CoV-2 在老年恒河猴引起更严重的弥漫性间质性肺炎与人肺病理学相似。研究提示,动物年龄可能影响病毒感染后肺疾病的严重程度。Shan 等<sup>[10]</sup>采用 7×10<sup>6</sup> TCID<sub>50</sub>的 IVCAS 6.7512 SARS-CoV-2 病毒株通过气管对恒河猴进行接种实验,在感染后 14 d 出现 7%~8%体重下降;实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)检测发现喉咽感染后 1 d 和 5 d 病毒载量水平高;组织病理学显示弥漫性间质性肺炎。Bao 等<sup>[11]</sup>和 Deng 等<sup>[12]</sup>采用 10<sup>6</sup> TCID<sub>50</sub>/mL 的 SARS-CoV-2/WH-09/human/2020/CHN 病毒株感染恒河猴,得到了与 Yu 相似的实验结果。同时,这两项研究分别发现 SARS-CoV-2 可以通过结膜感染引起较轻微的

COVID-19 症状和被 SARS-CoV-2 感染康复后的猴子近期不会再次感染的特征。另一项研究采用 2.6×10<sup>6</sup> TCID<sub>50</sub>的 nCoV-WA1-2020 SARS-CoV-2 病毒株通过气管内、鼻内、眼和口服联合接种恒河猴,发现受感染的恒河猴出现发烧、呼吸不规则、食欲不振、外观苍白和脱水等症状;所有动物的鼻、咽拭子以及支气管灌洗液均能检测到高水平的病毒载量;肺部 CT 显示明显的渗透特征;肺组织损伤与 COVID-19 患者相似,该动物模型反映了中度 COVID-19 的临床症状和呼吸道病理<sup>[13]</sup>。以上研究显示不同病毒株和病毒感染途径可能影响肺的疾病。

由于恒河猴具有与人类相近的免疫系统,因此它们对于测试疫苗或药物的反应将很有用。中国科研团队首先报道 SARS-CoV-2 疫苗在临床前动物体内的研究结果,在第 0、7 和 14 天给恒河猴接种不同剂量(3 μg、6 μg)的 PiCoVacc 疫苗,在第 22 天对动物接种 SARS-CoV-2,高剂量组(6 μg)在恒河猴感染后 7 d,咽喉、肛门和肺都未检测到病毒,也没有观察到抗体依赖的增强(antibody-dependent enhancement, ADE)现象;肺部组织病理变化显著减少;接种疫苗的恒河猴均未发现发烧和体重减轻等现象;接种疫苗的恒河猴淋巴细胞亚群比例(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>)以及关键细胞因子(TNF-α、IFN-γ、IL-2、IL-4、IL-5 和 IL-6)与对照组相比均没有显著变化<sup>[8]</sup>。此外,第 29 天,疫苗没有引起恒河猴的肝、心、脾、肺、肾和脑等显著病理学特征。研究提示,在恒河猴中 PiCoVacc 疫苗不仅有保护作用,还具有安全性。

除了以上研究组开发的 NHP 动物模型,其他小组也在努力寻找非人灵长类 COVID-19 动物模型。Lu 等<sup>[14]</sup>采用 3 种 NHP 动物,包括恒河猴、食蟹猴和狨猴进行感染 SARS-CoV-2 的研究。实验感染 12 只恒河猴、6 只食蟹猴和 6 只狨猴,结果发现 100%(12/12)恒河猴、33.3%(2/6)食蟹猴体温升高,但是 6 只狨猴体温保持不变。病毒 RNA 在所有猴子的鼻、口咽、肛拭子和血液中均能检测到。所有恒河猴和食蟹猴显示胸部放射异常。但是在尸检时,2 只狨猴的所有组织中没有检测到病毒。这项研究提示,恒河猴和食蟹猴动物模型可用来感染研究和疗效评价。Rockx 等<sup>[15]</sup>通过气管内和鼻内联合接种年轻和成年两组食蟹猴,结果发现所有动物都产生了 SARS-CoV-2 特异性抗体,但没有观察到临

床症状。但是通过 RT-qPCR 及鼻、咽和直肠拭子病毒培养物检测,这些动物仍被 SARS-CoV-2 感染。年轻动物鼻拭子检测到病毒 RNA 在感染后 2 d 达到峰值,成年动物在感染后 4 d 至 8 d 时被检测到病毒 RNA。四分之一的动物出现病毒排出现象与无症状人类相似,提示该 COVID-19 食蟹猴模型可以模拟无症状者携带病毒特征。该研究还比较了感染 SARS-CoV-2 的动物与感染 SARS-CoV、MERS-CoV 的动物,比较发现食蟹猴在感染过程中,能较早检测到 SARS-CoV-2。

## 2 啮齿类 COVID-19 动物模型

尽管 NHP 动物模型在形态学、生理学、病理学和临床疾病与人有较高的相似性等诸多优势,但是由于价格昂贵、不易得到和数量有限等使用并不广泛。而啮齿类动物由于价格便宜、易获得和使用、数量充足,且可以进行基因修饰等广泛用于动物实验研究。目前,用于 COVID-19 动物模型有人 ACE2 (*hACE2*) 转基因小鼠和叙利亚仓鼠(表 1)。

### 2.1 小鼠 COVID-19 动物模型

Zhou 等<sup>[16]</sup>对 2019-nCoV(现更名 SARS-CoV-2)进行了鉴定和表征,揭示其与 SARS-CoV 具有 79.6% 的相同序列。重要的是,多项研究证明 SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 使用相同的血管紧张素转化酶 2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)受体进入细胞<sup>[16-19]</sup>。在严重呼吸综合症(SARS)研究中,已经开发了多种 *hACE2* 转基因小鼠动物模型<sup>[20-22]</sup>。Bao 等<sup>[23]</sup>采用野生 ICR 小鼠和 *hACE2* 转基因小鼠复制 COVID-19 模型,结果显示 SARS-CoV-2 不感染 ICR 小鼠,易感染 *hACE2* 转基因小鼠。采用  $10^5$  TCID<sub>50</sub>/50  $\mu$ L 的 HB-01 SARS-CoV-2 病毒株通过鼻内接种于 *hACE2* 转基因小鼠。与 SARS 研究不同,临床表现轻微,*hACE2* 转基因小鼠在感染后 5 d 减重 8%,并且出现弓背和外部刺激反应减弱等症状。RT-qPCR 检测肺部病毒在感染后 3 d 达到峰值。感染后 21 d,*hACE2* 转基因小鼠中检测到针对 SARS-CoV-2 S 蛋白的特异性 IgG 抗体。病理组织学显示间质性肺炎,伴有明显的巨噬细胞和淋巴细胞渗入肺泡间质,巨噬细胞积累肺泡腔中。Perlman 利用重组 *hACE2* 的腺病毒载体感染小鼠使小鼠肺细胞表达 *hACE2* 基因,然后再用 SARS-

CoV-2 感染该小鼠模型,发现小鼠体重减轻 20%,并出现翘毛症状,但没有小鼠死亡<sup>[24]</sup>。由于疫情所限,小鼠模型开发不完全,小鼠在遗传水平可操作和完备的免疫学试剂有助于对未来病毒发病机理研究。

### 2.2 叙利亚仓鼠 COVID-19 动物模型

叙利亚仓鼠对病毒、寄生虫等病原微生物极其敏感的特性,使它常用于感染性疾病的研究<sup>[25]</sup>。Chan 等<sup>[26]</sup>最先使用叙利亚仓鼠进行模型制备, $10^5$  PUF 100  $\mu$ L SARS-CoV-2<sup>[27]</sup>鼻内接种叙利亚仓鼠,发现仓鼠被感染后 1~6 d 体重下降约 11%;从感染后 2 d 开始,动物出现了嗜睡、翘毛、驼背以及呼吸急促等症状,并在感染后 7 d 时开始恢复,但没有动物死亡。就临床体征持续时间和随后的恢复而言,与人类发现的轻度至中度疾病发展相似。RT-qPCR 检测发现气道组织中的病毒载量从感染后 2~7 d 逐渐降低,肺组织的病毒载量在感染后 2 d 和 4 d 最高,肠道中在感染后 4 d 最高,这些发现与人上下呼吸道感染的表型非常相似。随后的一项研究,同样显示了相似的研究结果<sup>[28]</sup>。此外,该研究还发现实验感染 SARS-CoV-2 的叙利亚仓鼠通过直接接触能有效地将病毒传播给未接种病毒的仓鼠,这些被传染的动物也发展出了轻度至中度的疾病,与接种动物相似。Sia 等<sup>[29]</sup>研究发现与近期的报告一致,确定仓鼠支持病毒复制,在感染后 7 d 时迅速清除病毒并引起肺细胞增生。值得注意的是,该研究证实 SARS-CoV-2 在叙利亚仓鼠之间传播主要通过气溶胶而不是通过污染物进行的。Boudewijns 等<sup>[30]</sup>比较了感染 BetaCov/Belgium/GHB-03021/2020 (EPI ISL 407976 | 2020-02-03) SARS-CoV-2 病毒株的 C57BL/6 小鼠、*Ifnar1*<sup>-/-</sup>小鼠、*Il28r*<sup>-/-</sup>小鼠、BALB/c 小鼠、SCID 小鼠、叙利亚仓鼠、*STAT2*<sup>-/-</sup>叙利亚仓鼠和 *IL28R-a*<sup>-/-</sup>叙利亚仓鼠,发现小鼠的肺感染 SARS-CoV-2 受到早期 I 型干扰素的限制;叙利亚仓鼠允许 SARS-CoV-2 感染,并确定 STAT2 信号传导在病毒感染中起双重作用,一方面可以加重肺损伤,另一方面又限制了 SARS-CoV-2 全身性的传播。这些研究提示,叙利亚仓鼠可作为很好的 COVID-19 小动物模型研究 SARS-CoV-2 感染及可能的传播途径。

**表 1** SARS-CoV-2 感染和疾病的动物模型  
**Table 1** Animal models for SARS-CoV-2 infection and disease

动物模型 Animal model	病毒株、剂量和感染途径 Virus strain, dose and route of challenge	检测到的病毒复制 Viral replication detected in	疾病与病理 Disease and pathology	从动物到动物的传播 Transmission from animal to animal	文献 Reference
恒河猴 Rhesus macaques	nCoV-WA1 - 2020, $4 \times 10^5$ TCID <sub>50</sub> /mL 气管、鼻、口腔和眼联合接种。 nCoV-WA1 - 2020, $4 \times 10^5$ TCID <sub>50</sub> /mL IT, IN, PO and ocular combined inoculation.	咽拭子:1~3 d,鼻拭子:1~3 d,支气管肺泡灌洗:1~5 d,呼吸道。 Throat swabs day 1~3, nose swab day 1~3, bronchoalveolar lavages day 1~5, respiratory tract.	竖毛,食欲下降,弓腰,面色苍白和脱水。多灶性肺病理与人类疾病相似。 Piloerection, reduced appetite, hunched posture, pale appearance and dehydration. Multifocal lung pathology similar to human disease.	-	[13]
食蟹猴 Cynomolgus monkey	BetaCoV/Munich/BavPat1/2020, $10^6$ TCID <sub>50</sub> 气管和鼻内联合接种。 BetaCoV/Munich/BavPat1/2020. $10^6$ TCID <sub>50</sub> IT and IN combined inoculation.	鼻拭子:第 2 天或者第 4 天;喉拭子:第 1 天或第 4 天。 Nasal swab day 2 or day 4. Throat swabs day 1 or day 4.	无临床症状。 No clinical disease.	-	[15]
hACE2 小鼠 hACE2 mice	HB-01 毒株, $10^5$ TCID <sub>50</sub> 鼻内接种。 HB-01 strain. $10^5$ TCID <sub>50</sub> IN inoculation.	肺:第 3 天的病毒滴度最高, $102.44$ TCID <sub>50</sub> /100 $\mu$ L。 Lungs, peak titer $102.44$ TCID <sub>50</sub> /100 $\mu$ L at day 3.	弓背和外部刺激反应减弱,间质性肺炎;支气管上皮细胞、肺泡上皮有病毒抗原。 Decreased arch and external stimuli, interstitial pneumonia. Viral antigen in bronchial epithelial cells and alveolar epithelium have.	-	[23]
叙利亚仓鼠 Syrian hamster	BetaCoV/Hong Kong/VM20001061/2020 毒株, $8 \times 10^4$ TCID <sub>50</sub> 或 $10^5$ PFU 鼻内接种。 BetaCoV/Hong Kong/VM20001061/2020, $8 \times 10^4$ or $10^5$ PFU TCID <sub>50</sub> IN inoculation.	肺:第 2 天的病毒滴度最高, $10^6 \sim 10^7$ TCID <sub>50</sub> /g 组织。鼻甲:2~7 天。 Lungs, peak titer $10^6 \sim 10^7$ TCID <sub>50</sub> /g tissue at day 2. Nasal turbinate day 2~7.	肺细胞、鼻上皮细胞、十二指肠上皮中有病毒抗原;肺病理;体重减轻,嗜睡,多毛,驼背和呼吸急促的症状。 Viral antigen in pneumocytes, nasal epithelial cells, duodenum epithelial. Lung pathology. Weight loss, Symptoms of drowsiness, hairy hair, hunchback, and shortness of breath.	是 Yes	[26,29]
雪貂 Ferrets	NMC-nCoV02 毒株, $105.5$ TCID <sub>50</sub> 鼻内接种。 NMC-nCoV02. $105.5$ TCID <sub>50</sub> IN inoculation.	肺:第 4 天病毒滴度最高, $101.4$ TCID <sub>50</sub> /g 组织;鼻甲:第 4 天病毒滴度最高, $103.23$ TCID <sub>50</sub> /g 组织。 Lungs, peak titer $101.4$ TCID <sub>50</sub> /g tissue at day 4. Nasal turbinate, peak titer $101.4$ TCID <sub>50</sub> /g tissue at day 4.	无临床症状。 No clinical disease.	是 Yes	[31]
猫 Cat	CTan-H 毒株, $10^5$ PFU 鼻内接种。 CTan-H strain. $10^5$ PFU IN inoculation.	鼻甲,肺,软颚:2~7 d。 Nasal turbinate, lung, soft palate day 2~7.	鼻和肺病理。无临床症状。 Nasal, Lung pathology but no clinical disease.	是 Yes	[31]

注:-:没检测。IN:鼻内;IT:气管内;PO:口服。  
Note. -, Not done. IN, intranasal. IT, intratracheal. PO, oral.

### 3 雪貂 COVID-19 动物模型

雪貂的上下呼吸道解剖比例和支气管壁粘膜下腺体的密度与人呼吸道状况非常相似,常用于研究呼吸道病毒的实验动物模型<sup>[32-33]</sup>。Shi 等<sup>[31]</sup>分别采用

$10^5$  PFU SARS-CoV-2/F13/environment/2020/Wuhan (F13-E) 和 SARS-CoV-2/CTan/human/2020/Wuhan (CTan-H) 两种 SARS-CoV-2 病毒株通过鼻内接种雪貂。结果显示,感染后的雪貂体温轻微升高,没有出现其他临床症状,不会造成严重疾病或死亡。两种病

毒感染后 8 d 鼻洗液依然能够检测到病毒 RNA;肺间隔和肺泡腔内 II 型肺细胞、巨噬细胞和中性粒细胞的数量增加。Kim 等<sup>[34]</sup>采用 105.5 TCID<sub>50</sub>/mL SARS-CoV-2 NMC-nCoV02 病毒株经鼻内接种雪貂。尽管该动物模型未观察到死亡现象,但是利用 RT-qPCR 在感染后 8 d 的雪貂鼻洗液、唾液、尿液和粪便内可检测到病毒 RNA。重要的是,接触 2 d 后,所有直接接触雪貂的动物都检测到 SARS-CoV-2,而相邻笼中 6 个雪貂也有 2 个检测到病毒。这些研究提示,雪貂能模仿 COVID-19 的传播动物模型。

#### 4 猫 COVID-19 动物模型

Wan 等<sup>[35]</sup>基于病毒的 S 蛋白与 ACE2 蛋白复合体的三维分子结构预测模型,发现 SARS-CoV-2 能有效识别猫等其他动物的 ACE2,这些动物的

ACE2 蛋白与结合病毒的关键残基相同或相似。先前 SARS 的病毒 SARS-CoV 研究表明,家猫能够感染冠状病毒并将其传播给其他猫<sup>[36]</sup>。Shi 等<sup>[31]</sup>为了确定从 COVID-19 患者分离冠状病毒 (CTan-H) 的宿主,经鼻内将 10<sup>5</sup> PFU CTan-H SARS-CoV-2 毒株接种家猫。感染后 3 d,两只猫在鼻甲、软颚、扁桃体、肺、小肠中检测到病毒 RNA,而感染 6 d 在两只动物的鼻甲、软颚、扁桃体,一只动物的气管和另一只动物的小肠中检测到病毒 RNA。对感染后 3 d 和 6 d 的猫组织病理学显示,鼻、气管黏膜上皮和肺部有大量病变。同时,与接种猫同笼的未接种猫也感染了 SARS-CoV-2,表明猫容易受到空气传播的感染<sup>[37]</sup>。需要说明的是,以实验室高剂量病毒感染后的家猫会将 SARS-CoV-2 传播给其他猫,暂时没有证据表明自然状态家猫能感染人类。

表 2 COVID-19 动物模型应用比较

Table 2 Comparison of the applications of COVID-19 animal models

动物模型 Animal model	优点 Advantage	缺点 Disadvantages	应用研究领域 Applied research field	文献 Reference
恒河猴 Rhesus macaques	与人类亲缘近,ACE2 氨基酸序列与人相似,对 SARS-CoV-2 易感,老龄恒河猴感染更严重。 Similar to humans. ACE2 amino acid sequence is similar to humans. Susceptible to SARS-CoV-2. Older rhesus monkey infections are more serious.	价格昂贵、数量有限,体重轻微下降,无重症或死亡特征。 Expensive, the quantity is limited. Slight weight loss. No severe or fatal characteristics.	可用于感染研究,用于药物和疫苗的疗效评价和筛选。 Used for infection research, for the evaluation and screening of drugs and vaccines.	[10, 11, 13]
食蟹猴 Cynomolgus monkey	与人类亲缘近。 Similar to humans.	价格昂贵、数量有限,操作较难,无临床症状,部分感染动物出现无症状特征。 Expensive, the quantity is limited. No clinical symptoms. Asymptomatic features in some infected animals.	用于模拟无症状研究。 Used to simulate asymptomatic research.	[15]
hACE2 转基因小鼠 hACE2 transgenic mice	人源化 ACE2 受体,广泛特异试剂。 Humanized ACE2 receptor. A wide range of specific reagents.	成本较高,建模技术要求高,临床症状很少,无重症或死亡特征。 Higher cost, high modeling technology requirements. Few clinical symptoms. No serious or death characteristics.	用于药物和疫苗的疗效评价和筛选。 Used to evaluate and screen the efficacy of drugs and vaccines.	[23]
叙利亚仓鼠 Syrian hamster	成本低、易获得,ACE2 氨基酸序列与人相似,较强的上下呼吸道病毒载量。 Low cost and easy to obtain. ACE2 amino acid sequence is similar to human, and the upper and lower respiratory tract virus load is strong.	特异性试剂有限,无重症或死亡特征。 Specific reagents are limited. No serious or death characteristics.	可用于 SARS-CoV-2 感染和传播途径的研究,用于抗病毒药物和疫苗的评价和筛选。 Used for the study of SARS-CoV-2 infection and transmission routes, for the evaluation and screening of antiviral drugs and vaccines.	[29]
雪貂 Ferrets	出现轻微发烧和打喷嚏特征,体型较大。 Slight fever and sneezing characteristics, larger size.	无临床症状。 No clinical symptoms.	可用于检测病毒载量及免疫反应,用于 COVID-19 传播研究。 Used to detect viral load and immune response, and used in the research of COVID-19 transmission.	[31]
猫 Cat	ACE2 氨基酸序列与人相似,体型较大。 ACE2 amino acid sequence is similar to human. Larger size.	操作较难,无临床症状。 Difficult operation. No clinical symptoms.	用于 SARS-CoV-2 传播研究。 Used for SARS-CoV-2 propagation research.	[31]

## 5 结论与展望

中国学者和世界科学家在近半年内的共同努力下, COVID-19 动物模型开发和制备取得了巨大的进展。研究人员通过非人灵长类、小鼠、叙利亚仓鼠、雪貂、猫和狗<sup>[38]</sup>感染 SARS-CoV-2 复制 COVID-19 实验动物模型, 其中有些动物显示了不同程度的病理变化及临床症状。比较分析 COVID-19 实验动物模型特征(表 2), 非人灵长类和 hACE2 转基因小鼠可用于研究对 COVID-19 治疗方案或药物和疫苗评估。转基因叙利亚仓鼠有助于研究限制全身性病毒传播的分子途径。雪貂和家猫拥相对体型较大的优势, 有利于重复采样监测病毒载量、免疫反应等研究。由于缺乏与 COVID-19 患者完全一致的临床症状、病理变化和死亡现象的动物模型, 研究人员仍在努力探索开发新的动物模型。随着转基因技术不断发展和对 COVID-19 发病机制不断理解, 有望制备对 SARS-CoV-2 更敏感的实验动物模型。现有 COVID-19 动物模型虽然不够完美, 只能显现轻度或中度感染, 它们可能无法帮助科研人员了解更严重的病例, 但这些轻度感染的动物可能用于发病机制、测试药物和疫苗。针对现阶段 COVID-19 动物模型, 作者认为, 根据实验目的选择合适动物模型, 亦可以多种动物模型互补应用, 更好的对 COVID-19 了解及疫苗和药物评价与筛选。

### 参考文献:

[ 1 ] Korber B, Fischer W, Gnanakaran S, et al. Spike mutation pipeline reveals the emergence of a more transmissible form of SARS-CoV-2 [ J/OL ]. bioRxiv, <https://doi.org/10.1101/2020.04.29.069054>, 2020-04-29/2020-07-09.

[ 2 ] 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.

[ 3 ] 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(5): e00187-20.

[ 4 ] Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of V. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 [ J ]. Nat Microbiol, 2020, 5(4): 536-544.

[ 5 ] 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.

[ 6 ] Harcourt J, Tamin A, Lu X, et al. Severe acute respiratory

syndrome coronavirus 2 from patient with 2019 novel coronavirus disease, United States [ J ]. Emerg Infect Dis, 2020, 26(6): 1266-1273.

[ 7 ] 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.

[ 8 ] Gao Q, Bao L, Mao H, et al. Rapid development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2 [ J ]. Science, 2020; eabc1932.

[ 9 ] 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.

[ 10 ] Shan C, Yao YF, Yang XL, et al. Infection with novel coronavirus (SARS-CoV-2) causes pneumonia in Rhesus macaques [ J/OL ]. Cell Res, <https://www.nature.com/articles/s41422-020-0364-z>, 2020-07-07/2020-07-09.

[ 11 ] Bao L, Deng W, Gao H, et al. Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques [ J/OL ]. bioRxiv, <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.13.990226>, 2020-03-13/2020-07-09.

[ 12 ] Deng W, Bao L, Gao H, et al. Ocular conjunctival inoculation of SARS-CoV-2 can cause mild COVID-19 in Rhesus macaques [ J/OL ]. bioRxiv, <https://doi.org/10.1101/2020.03.13.990036>, 2020-03-13/2020-07-09.

[ 13 ] Munster VJ, Feldmann F, Williamson BN, et al. Respiratory disease and virus shedding in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2 [ J/OL ]. bioRxiv, <https://doi.org/10.1101/2020.03.21.001628>, 2020-03-21/2020-07-09.

[ 14 ] Lu S, Zhao Y, Yu W, et al. Comparison of SARS-CoV-2 infections among 3 species of non-human primates [ J ]. bioRxiv, <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.031807>, 2020-04-08/2020-07-09.

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

[ 17 ] Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus; implications for virus origins and receptor binding [ J ]. The Lancet, 2020, 395(10224): 565-574.

[ 18 ] Li W, Moore MJ, Vasileva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus [ J ]. Nature, 2003, 426(6965): 450-454.

[ 19 ] 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.

[ 20 ] 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.

[ 21 ] 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.
- [22] 杨秀红, 邓巍, 童攢, 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.
- [23] Bao L, Deng W, Huang B, et al. The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice [J/OL]. *Nature*, <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2312-y>, 2020-05-07/2020-07-09.
- [24] Cohen J. Mice, hamsters, ferrets, monkeys. Which lab animals can help defeat the new coronavirus? [J/OL]. *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.abc2335>, 2020-04-13/2020-07-09.
- [25] 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.
- [26] 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, ciaa149.
- [27] To KK, Tsang OT, Chik-Yan Yip C, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva [J]. *Clin Infect Dis*, <http://doi.org/10.1093/cid/ciaa149>, 2020-02-12/2020-07-09.
- [28] Sia SF, Yan LM, Chin AWH, et al. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 virus in golden Syrian hamsters [J/OL]. *Nature*, <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-20774/v>, 2020-04-01/2020-07-09.
- [29] Sia SF, Yan LM, Chin AWH, et al. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters [J/OL]. *Nature*, <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2342-5>, 2020-05-14/2020-07-09.
- [30] Boudewijns R, Thibaut HJ, Kaptein SJF, et al. STAT2 signaling as double-edged sword restricting viral dissemination but driving severe pneumonia in SARS-CoV-2 infected hamsters [J/OL]. *bioRxiv*, <https://doi.org/10.1101/2020.04.23.056838>, 2020-04-24/2020-07-09.
- [31] Shi J, Wen Z, Zhong G, et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2 [J]. *Science*, 2020, 369(6494): 1016-1020.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] Martina BE, Haagmans BL, Kuiken T, et al. Virology: SARS virus infection of cats and ferrets [J]. *Nature*, 2003, 425(6961): 915.
- [37] Halfmann PJ, Hatta M, Chiba S, et al. Transmission of SARS-CoV-2 in domestic cats [J/OL]. *N Engl J Med*, <http://doi.org/10.1056/NEJMc2013400>, 2020-05-13/2020-07-09.
- [38] Sit THC, Brackman CJ, Ip SM, et al. Infection of dogs with SARS-CoV-2 [J/OL]. *Nature*, <http://doi.org/10.1038/s41586-020-2334-5>, 2020-05-14/2020-07-09.

[收稿日期]2020-05-16