

DOI:10.14188/j.ajsh.20250507001

寨卡病毒感染 *TLR3* 基因敲除小鼠模型的构建

蔡曾, 鲜巧阳, 苏珊, 龙子文, 张璋, 汤宏斌*

(武汉大学 动物实验中心/ABSL-III 实验室, 湖北 武汉 430062)

摘要: Toll样受体3(Toll-like receptor 3, TLR3)在寨卡病毒(Zika virus, ZIKV)感染介导的炎症反应及神经损伤中具有重要作用,然而,ZIKV感染 *TLR3* 基因敲除小鼠模型的开发相对滞后,其应用潜力尚未被充分挖掘。因此,建立合适的动物感染模型对解析ZIKV致病机制及研发防治策略具有重要意义。本研究成功建立并验证了 *TLR3*-KO小鼠模型,该模型在寨卡病毒系统性感染特征、组织病理损伤模式及免疫应答特征方面均展现出良好的实验适用性,为探究寨卡病毒致病分子机制及抗病毒药物研发提供了可靠的动物实验平台。

关键词: 寨卡病毒;Toll样受体3;小鼠模型

中图分类号: R511

文献标志码: A

文章编号: 2096-3491(2025)04-0324-06

Construction of a *TLR3* gene knockout mouse model infected with Zika virus

Cai Zeng, Xian Qiaoyang, Su Shan, Long Ziwen, Zhang Zhang, Tang Hongbin*

(Center for Animal Experiment/ABSL-III Laboratory, Wuhan University, Wuhan 430062, Hubei, China)

Abstract: Toll-like receptor 3 (TLR3) plays a crucial role in the inflammatory responses and neural damage associated with Zika virus (ZIKV) infection. However, the development of ZIKV infection models utilizing *TLR3* gene knockout mice has been relatively delayed, and their potential applications remain inadequately explored. Therefore, establishing appropriate animal infection models is significantly important for elucidating the pathogenic mechanisms of ZIKV and for developing effective prevention and treatment strategies. In this study, we successfully established and validated a *TLR3* knockout (KO) mouse model. This model demonstrates excellent experimental applicability regarding systemic infection characteristics, histopathological damage patterns, and immune response features of ZIKV, thereby providing a reliable platform for in-depth exploration of the molecular mechanisms underlying ZIKV pathogenesis and the development of antiviral drugs.

Key words: Zika virus; Toll-like receptor 3 (TLR3); mouse model

0 引言

寨卡病毒(Zika virus, ZIKV)在1947年首次从乌干达恒河猴体内分离,是一种单股正链RNA病毒,属于黄病毒科黄病毒属(*Flavivirus*)^[1]。2007年首次暴发大规模ZIKV疫情^[2],2015年,巴西出现大

规模ZIKV感染,人数逾百万,并出现死亡病例^[3]。因此,世界卫生组织在2016年将ZIKV列为国际关注的突发公共卫生事件^[4]。ZIKV主要通过埃及伊蚊(*Aedes aegypti*)和白纹伊蚊(*Aedes albopictus*)叮咬传播^[5]。血液、泪液、母婴及性传播等非蚊媒途径

收稿日期: 2025-05-07 修回日期: 2025-05-12 接受日期: 2025-05-12

作者简介: 蔡曾(1990-),博士,研究方向为病毒学、抗病毒天然免疫调控、医学病毒感染的动物模型构建,E-mail:caiz@whu.edu.cn

* 通讯联系人: 汤宏斌(1971-),教授,研究方向为动物生化及胚胎发育,E-mail:tanghb1971@163.com

基金项目: 国家重点研发计划(2021YFF0702002);湖北省自然科学基金青年项目(2024AFB103)

引用格式: 蔡曾,鲜巧阳,苏珊,等. 寨卡病毒感染 *TLR3* 基因敲除小鼠模型的构建[J]. 生物资源, 2025, 47(4): 324-329.

Cai Zeng, Xian Qiaoyang, Su Shan, et al. Construction of a *TLR3* gene knockout mouse model infected with Zika virus [J]. Biotic Resources, 2025, 47(4): 324-329.

也有报道^[6-8]。孕妇感染尤为危险,病毒可突破胎盘屏障引发小头畸形、脑皮质发育异常、视网膜瘢痕等结构缺陷,甚至导致胎儿宫内死亡^[9]。神经侵袭性是 ZIKV 重要致病特征,可诱发格林-巴利综合征(Guillain-Barré syndrome, GBS)、脑膜脑炎及急性播散性脑脊髓炎等严重并发症^[10]。

Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)是一类广泛存在于免疫细胞和组织的模式识别受体,通过识别病原体(如细菌、病毒)的病原相关分子模式(如脂多糖、病毒 RNA)激活机体免疫应答,是机体先天免疫的“第一道防线”^[11]。参与病原体核酸识别的 TLR(TLR3、TLR7、TLR8 和 TLR9)位于内溶酶体区室内,而其他 TLR 家族成员(TLR1、TLR2、TLR4、TLR5 和 TLR6)位于细胞表面。TLR3 是 Toll 样受体家族成员,主要识别病毒 RNA,通过独特的 β 干扰素 TIR 结构域衔接蛋白(TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β , TRIF)依赖信号通路激活干扰素调节因子 3(interferon regulatory factor 3, IRF3)和核因子 κ B(nuclear factor Kappa-B, NF- κ B),诱导 I 型干扰素(type I interferon, IFN-I)和炎症因子释放,在抗病毒免疫中起核心作用,TLR3 异常可能导致病毒感染易感性或自身免疫紊乱^[12]。ZIKV 进入细胞后,TLR3 识别病毒核酸并诱导 I 型干扰素表达,进而诱导下游干扰素刺激基因(interferon-stimulated gene, ISG)及炎症因子(如肿瘤坏死因子 tumor necrosis factor, TNF)、趋化因子(如 chemokine (C-C motif) ligand 5, CCL5)表达,从而抑制病毒的增殖^[13]。已有研究表明,ZIKV 感染脑类器官后,激活 TLR3,诱导炎症反应、细胞凋亡并导致神经损伤^[14];而在神经胶质细胞中,TLR3 抑制的条件下,ZIKV 复制则减少,且诱导较弱的炎症反应^[15]。这些研究表明,TLR3 在 ZIKV 感染介导的炎症反应及神经损伤中具有重要作用。然而,ZIKV 感染 TLR3 基因敲除小鼠模型的开发相对滞后,其应用潜力尚未充分挖掘,并且目前全球尚无获批的 ZIKV 特效抗病毒药物或疫苗^[16]。因此,建立合适的动物感染模型对解析 ZIKV 致病机制及研发防治策略具有重要意义。

本研究首次采用 TLR3 基因敲除(TLR3 knockout, TLR3-KO)的小鼠构建 ZIKV 感染模型,实验证实,该模型可实现病毒多器官复制(脑及生殖器)并诱发特征性病理改变,为研究 ZIKV 致病机制提供了新型平台。

1 材料和方法

1.1 细胞与病毒

非洲绿猴肾细胞(Vero E6)来源于武汉大学中国典型培养物保藏中心,白纹伊蚊(*Aedes albopictus*)幼蚊细胞(C6/36)、寨卡病毒(SZ-wiv01 株)来自武汉大学生命科学院陈宇教授实验室。

1.2 主要试剂与仪器

DMEM(Dulbecco's modified eagle medium)高糖细胞培养基和 RNA 提取 Trizol 试剂购于 Life Technologies 公司;RNAeasyTM 病毒 RNA 抽提试剂盒购于上海碧云天生物技术股份有限公司, RNA 逆转录试剂盒购于翌圣生物科技(上海)股份有限公司;胎牛血清和磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)、24 孔细胞培养板、T75 细胞培养板均购于 GIBCO 公司;LightCycler 480 Real-time PCR system 购于 Roche 公司;memmert INCO153 二氧化碳培养箱;Thermo LEGEND MACH 1.6R 高速离心机。

1.3 寨卡病毒的扩增

将 C6/36 细胞接种于 T75 细胞培养瓶中,待细胞汇合度达到约 80% 时,按感染复数(multiplicity of infection, MOI)=0.05 感染 ZIKV;随后将 T75 细胞培养瓶置于 37 °C、5% CO₂ 恒温培养箱中培养,待细胞病变度在 70% 左右时,收集细胞培养液上清,4 °C 1 000g 离心 10 min,分装,-80 °C 冻存备用。

1.4 动物模型和病毒感染

无特定病原体(specific pathogen free, SPF)动物级别 TLR3-KO 小鼠由北京唯尚立德生物科技有限公司提供,实验动物生产许可证编号:SCXK(京)2021-0010。在武汉大学动物实验中心的隔离环境中进行纯合子交配,TLR3-KO 小鼠感染实验在动物二级生物安全实验室(ABSL-2)完成,实验室备案编号:鄂卫生安备 ABSL-2[2021]01-05-010,相关动物实验通过武汉大学实验动物福利伦理审查(审查批号:WP20220092)。采用随机数字表法挑选 5~8 周龄小鼠,经尾静脉注射寨卡病毒 SZ-wiv01 株(1×10^5 PFU/只);对照组经尾静脉注射同体积 PBS。在感染后第 3 天、第 5 天、第 7 天、第 12 天采用 CO₂ 安乐死术处死小鼠,收集各组的小鼠脏器组织,一部分组织样本用于固定染色,一部分用试剂盒提取 RNA,采用 One Step PrimeScript RT-PCR kit 进行实时荧光定量聚合酶链式反应(real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR)检测,引物序列见表 1。

表 1 实验所用引物序列

Table 1 Primer sequences used in the experiment

引物名称	引物序列(5'→3')
ZIKV-F	TTGGTCATGATACTGCTGATTGC
ZIKV-R	CCCTCCACGAAGTCTCTATTGC
CCL5-F	ATATGGCTCGGACACCACTC
CCL5-R	CCAATTCTTCTCTGGGTTGG
ISG15-F	CATCCTGGTGAGGAACGAAAGG
ISG15-R	CTCAGCCAGAACTGGTCTTCGT
β -actin-F	ACGGCCAGGTCATCACTATT
β -actin-R	TGGCATAGAGGTCTTTACGGA

1.5 苏木精和伊红染色

在感染病毒后的第3天、第5天、第7天、第12天采用CO₂安乐死术处死对照组及实验组小鼠,收集脑、肝、脾及生殖器官组织,4%多聚甲醛固定,经水洗、脱水和石蜡包埋后进行切片,苏木精和伊红染色(hematoxylin-eosin staining, H&E)观察组织病理学变化。

1.6 统计学方法

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组间的实验数据采用 Student's unpaired *t*-test 或 Two-way ANOVA 进行分析, ns 表示 $p > 0.05$, 无统计学差异; * 表示 $p < 0.05$; ** 表示 $p < 0.01$; *** 表示 $p < 0.001$, 差异具有统计学意义。使用 GraphPad Prism 8 软件生成图表。

2 结果与分析

2.1 检测 *TLR3*-KO 小鼠感染 ZIKV 后脑部病毒载量和炎症因子表达

用 RT-qPCR 检测 *TLR3*-KO 小鼠尾静脉注射 PBS 或 ZIKV 后,第3天、第5天、第7天、第12天脑部 *ZIKV*、*ISG15*、*CCL5*、*TNF- α* 的 mRNA 水平,每个组织样本设置3个平行孔,结果见图1。图1(a)显示,与 PBS 组小鼠相比,实验组雄鼠脑组织在第3天和第5天可以检测到 ZIKV 病毒基因,雌鼠脑组织在第3天、第5天、第7天、第12天均可以检测到 ZIKV 病毒基因,这表明实验组小鼠脑部均成功感染 ZIKV。TLR3 受体识别病毒 RNA 后,可以激活下游干扰素及炎症因子表达。图1(b)显示, *TLR3*-KO 小鼠感染 ZIKV 后,实验组雄鼠脑组织 *ISG15* 在第3天约上调至对照组水平的3倍,第5天约上调至对照组水平的1.5倍,第7天约上调至对照组水平的2倍。实验组雌鼠脑组织 *ISG15* 在第3天、第5天、第7天约上调至对照组水平的2倍,第12天回复至对照组水平。图1(c)显示, *TLR3*-KO 小鼠感染 ZIKV 后,实验组脑组织 *CCL5* 基因表达水平与 *ISG15* 类

似,实验组雄鼠与雌鼠的 *CCL5* 基因表达水平在第3天、第5天、第7天约上调至对照组水平的4~5倍,雌鼠脑组织 *CCL5* 基因表达水平在第12天仍维持在对照组水平2倍左右。图1(d)显示, *TLR3*-KO 小鼠感染 ZIKV 后,雄性小鼠脑部炎症因子 *TNF- α* 表达与实验组相比,下调约50%,而雌鼠则没有显著性差异。上述实验数据表明,尽管 ZIKV 感染 *TLR3*-KO 小鼠后可以激活 *ISG15*、*CCL5* 基因表达,但炎症因子 *TNF- α* 表达受到抑制。

2.2 检测 *TLR3*-KO 小鼠感染 ZIKV 后生殖器中病毒载量和炎症因子表达

用 RT-qPCR 检测 *TLR3*-KO 小鼠尾静脉注射 PBS 或 ZIKV 后,第3天、第5天、第7天、第12天生殖器 *ZIKV*、*ISG15*、*CCL5*、*TNF- α* 的 mRNA 水平,每个组织样本设置3个平行孔,结果见图2。图2(a)显示,与 PBS 组小鼠相比,实验组雄鼠生殖器在第3天、第5天、第7天可以检测到 ZIKV 病毒基因,雌鼠生殖器在第3天、第5天、第7天、第12天均可以检测到 ZIKV 病毒基因,且病毒基因表达量高于雄鼠,这表明实验组小鼠生殖器均成功感染 ZIKV。图2(b)~图2(d)显示, *TLR3*-KO 小鼠感染 ZIKV 后,与对照组相比,实验组雄鼠睾丸 *ISG15* 基因、*CCL5* 基因水平均没有显著性差异,而 *TNF- α* 基因则下调了50%左右。与对照组相比,实验组雌鼠卵巢中的 *ISG15* 基因表达水平没有显著性差异, *CCL5* 基因则在第3、5、7、12天显著上调约6~8倍,而 *TNF- α* 基因下调了50%~60%。上述实验数据表明, ZIKV 感染 *TLR3*-KO 小鼠生殖器后,仅 *CCL5* 基因表达可以激活,但干扰素下游 *ISG15* 基因没有激活,且炎症因子 *TNF- α* 表达受到抑制。

2.3 *TLR3*-KO 小鼠感染 ZIKV 后组织病变分析

TLR3-KO 小鼠感染寨卡病毒未出现死亡现象。感染 ZIKV 后第3天 *TLR3*-KO 雄性小鼠和雌性小鼠的脑及生殖器组织 H&E 染色结果见图3。结果显示,对照组小鼠脑、生殖器组织结构正常,无炎症细胞浸润。实验组 *TLR3*-KO 小鼠脑部局部出现炎症细胞浸润,结构紊乱。雄性小鼠睾丸组织结构松散,且出现明显的炎症细胞浸润。实验组 *TLR3*-KO 雌性小鼠卵巢出现炎症细胞浸润,结构被明显破坏。上述实验结果表明, *TLR3*-KO 小鼠感染 ZIKV 后,脑组织及生殖器均出现炎症细胞浸润,组织结构损伤。

3 讨论

非人灵长类动物、豚鼠、小鼠等是研究 ZIKV 感

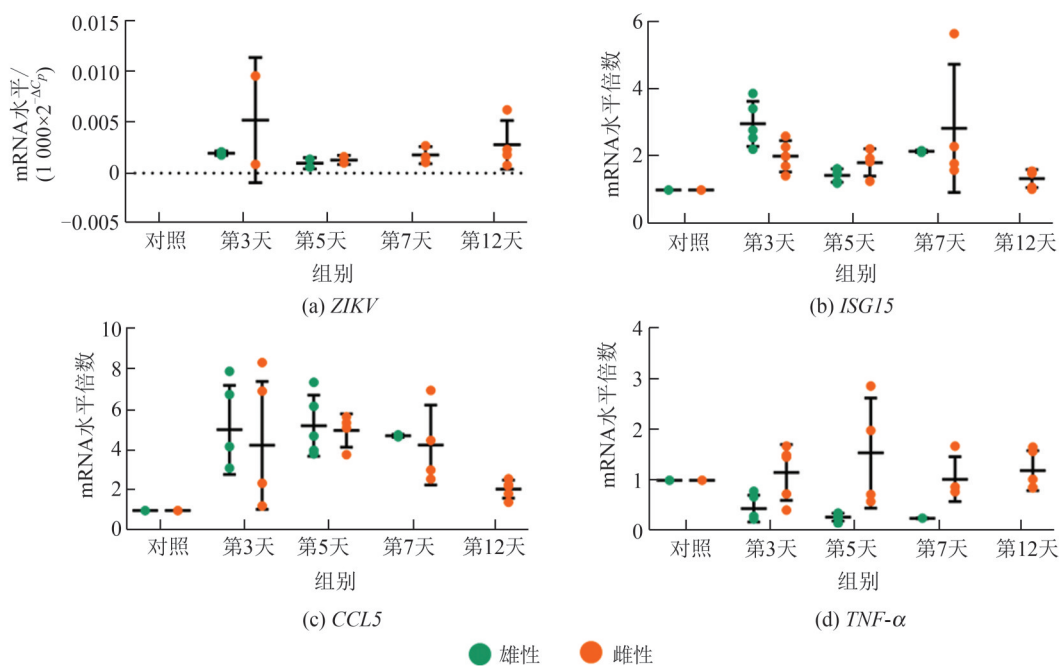


图1 *TLR3*-KO 小鼠感染 ZIKV 后脑部 ZIKV 基因及细胞因子的表达

Figure 1 Expression of ZIKV gene and cytokines in the brain of *TLR3*-KO mice infected with ZIKV

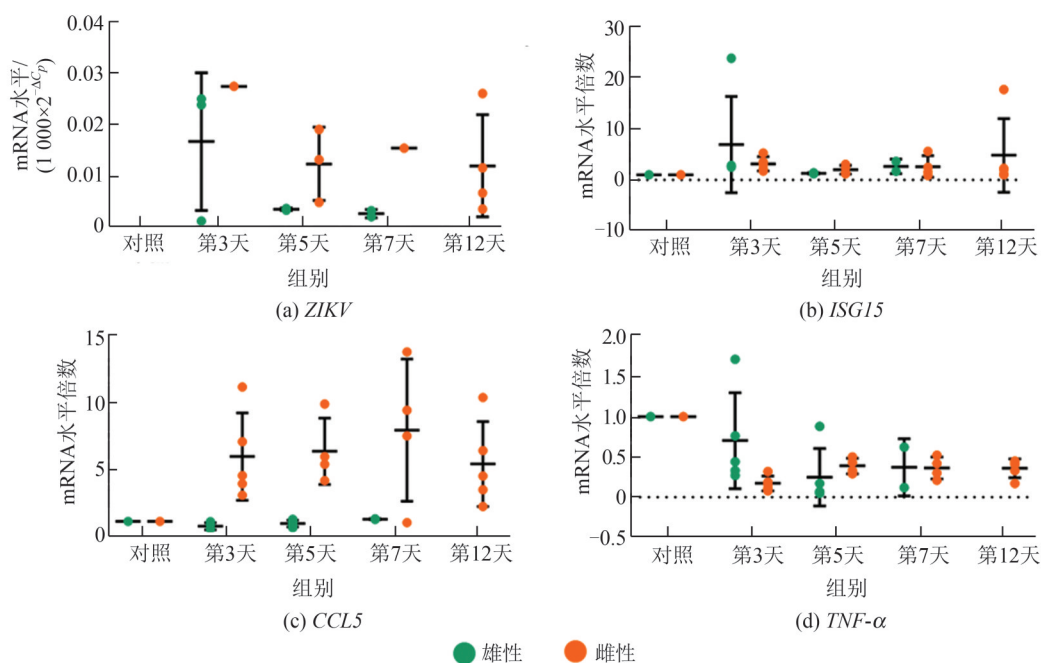


图2 *TLR3*-KO 小鼠感染 ZIKV 后生殖器 ZIKV 基因及细胞因子的表达

Figure 2 Expression of ZIKV gene and cytokines in the genitals of *TLR3*-KO mice infected with ZIKV

染的理想动物模型。由于野生型小鼠不易感染 ZIKV,因此多采用干扰素通路关键基因缺陷型品系小鼠构建感染模型,例如, I 型干扰素受体缺陷型 A129 小鼠, ZIKV 感染的 A129 小鼠致死性具有年龄依赖性,3 周龄的小鼠病毒易感性更高,在感染病毒后可引起 100% 的致死率^[17],因此更适合用于模拟婴幼儿 ZIKV 感染模型;*IRF3-IRF5-IRF7* 基因条件性敲除的 C57BL/6 小鼠对 ZIKV 高度敏感,敏感性

比 A129 小鼠更高,并且小鼠在感染 ZIKV 后,表现出后肢无力、麻痹等神经系统症状^[18];以及 I / II 型干扰素双受体缺失的 AG129 小鼠,该模型的小鼠在感染 ZIKV 后,表现为体重减轻、神经系统损伤、病毒血症,甚至死亡,可用于判定 ZIKV 的毒性和病毒宿主相互作用的分子机制研究^[19]。尽管上述模型为解析 ZIKV 的致病机制奠定了基础,但新的动物模型有待开发。

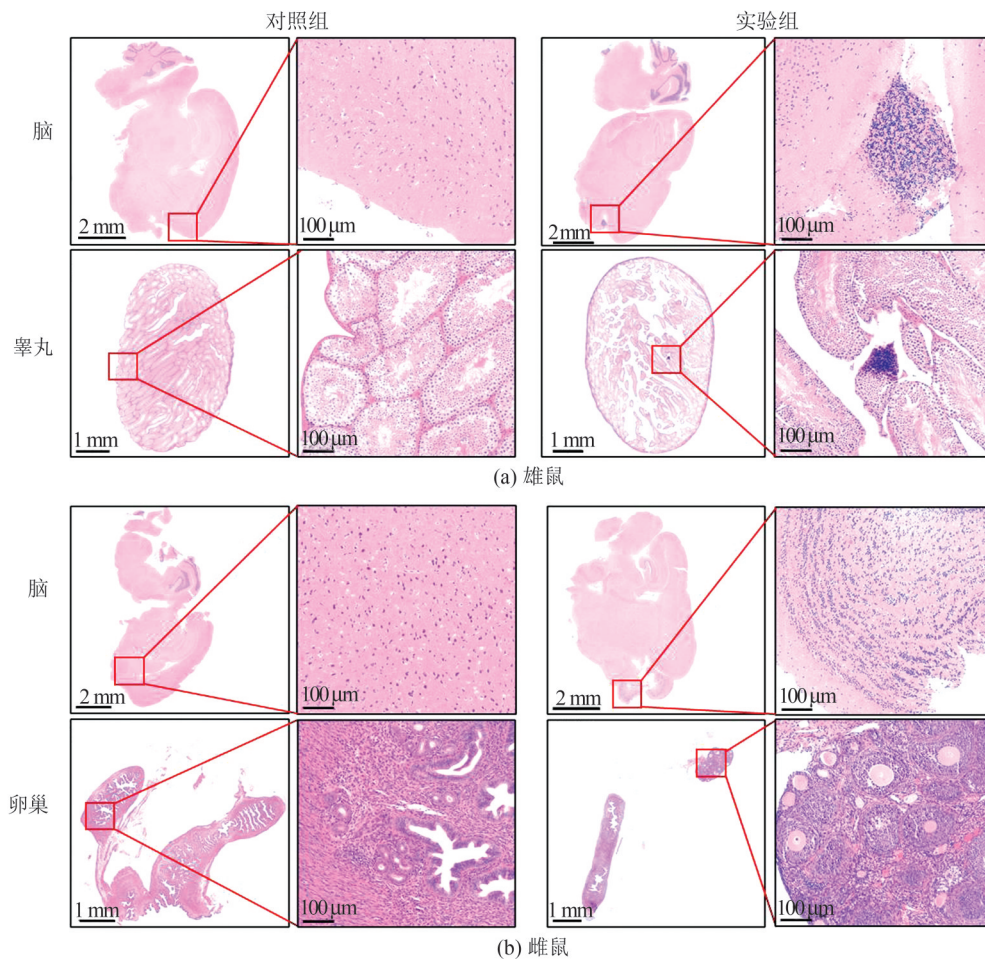


图3 *TLR3*-KO小鼠感染ZIKV后第3天的脑及生殖器组织的H&E染色

Figure 3 H&E staining of *TLR3*-KO mice infected with ZIKV

*TLR3*是机体识别ZIKV、介导细胞因子表达、发挥抗病毒功能的重要模式识别受体之一^[20]。但在脑类器官中,ZIKV感染后,活化的*TLR3*是诱导炎症反应、细胞凋亡并导致神经损伤的关键因素^[14]。而另一方面,神经胶质细胞中的*TLR3*在被抑制的条件下,ZIKV复制反而减少,且诱导较弱的炎症反应^[15]。因此,*TLR3*在机体感染ZIKV后,发挥的功能仍有待进一步探究。然而,目前仍缺乏*TLR3*受体敲除的小鼠模型,亟待建立和评估ZIKV感染的*TLR3*-KO小鼠模型。

本研究构建了*TLR3*基因敲除小鼠(*TLR3*-KO)ZIKV感染模型。感染后小鼠组织结构损伤,但未出现死亡。病毒基因检测显示,尾静脉注射感染的小鼠在感染后第3天至第12天,其脑组织及生殖器中均可检出ZIKV基因,且相较于雄鼠,雌鼠病毒基因持续维持高水平。已有研究表明,母婴传播是ZIKV传播的重要途径^[21-22],因此,本研究*TLR3*-KO雌鼠生殖器中ZIKV维持高复制的现象,可能是导致孕鼠胎儿感染ZIKV的关键原因之一。此外,感染小鼠脑组织中*ISG15*、*CCL5*基因的mRNA表达

水平显著性上调,而炎症因子*TNF-α*表达在雄鼠中被抑制,但在雌鼠中保持在本底水平。与脑部免疫反应不同,实验组睾丸中*ISG15*、*CCL5*的表达维持在本底水平,没有被激活表达,而在雌鼠卵巢组织中,*CCL5*表达被显著激活。病理学观察表明:实验组脑部出现局部炎症细胞浸润;睾丸组织结构松散并伴有显著炎症反应。卵巢组织出现大量炎症细胞浸润,组织结构损伤。

值得注意的是,本研究小鼠模型与既往小鼠模型呈现部分表型差异:如I/II型干扰素双受体缺失的AG129小鼠通常表现为严重的神经系统症状(如弓背、震颤、运动障碍等)^[19]。而本研究中采用的*TLR3*-KO小鼠经尾静脉感染ZIKV后,虽出现生殖器病理损伤及脑部免疫细胞浸润,但免疫反应雌雄小鼠表型不一。已有研究报道,ZIKV感染脑类器官后,激活*TLR3*,诱导炎症反应、细胞凋亡并导致神经损伤^[14]。而在神经胶质细胞中,*TLR3*抑制的条件下,ZIKV复制则减少,且诱导较弱的炎症反应^[15],这与本研究中的实验结果类似。本研究建立的*TLR3*-KO小鼠ZIKV感染模型,可为体内深入研究

TLR3 基因介导的 ZIKV 感染所致组织损伤(特别是生殖器损伤)的致病机制及新型治疗策略提供重要工具。

参考文献

- [1] Tsang T K, Rojas D P, Xu F, et al. Estimating transmissibility of Zika virus in Colombia in the presence of surveillance bias[J]. *Nature Communications*, 2025, 16(1): 4299.
- [2] Lanciotti R S, Kosoy O L, Laven J J, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007[J]. *Emerging Infectious Diseases*, 2008, 14(8): 1232-1239.
- [3] Foy B D, Kobylinski K C, Chilson Foy J L, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA [J]. *Emerging Infectious Diseases*, 2011, 17(5): 880-882.
- [4] World Health Organization. Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations [EB/OL]. [2025-04-05]. <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/1st-emergency-committee-zika/en/>.
- [5] Lim A, Shearer F M, Sewalk K, et al. The overlapping global distribution of dengue, chikungunya, Zika and yellow fever[J]. *Nature Communications*, 2025, 16(1): 3418.
- [6] Besnard M, Lastere S, Teissier A, et al. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014 [J]. *Euro Surveillance*, 2014, 19(13): 20751.
- [7] Zanoluca C, Melo V C, Mosimann A L P, et al. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil [J]. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 2015, 110(4): 569-572.
- [8] Russell K, Hills S L, Oster A M, et al. Male-to-female sexual transmission of Zika virus-United States, January-April 2016 [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2017, 64(2): 211-213.
- [9] Yopez J B, Murati F A, Pettito M, et al. Ophthalmic manifestations of congenital Zika syndrome in Colombia and Venezuela[J]. *JAMA Ophthalmology*, 2017, 135(5): 440-445.
- [10] Kayesh M E H, Kohara M, Tsukiyama-Kohara K. Toll-like receptor response to Zika virus infection: progress toward infection control[J]. *NPJ Viruses*, 2025, 3(1): 20.
- [11] Kawai T, Akira S. TLR signaling[J]. *Seminars in Immunology*, 2007, 19(1): 24-32.
- [12] Duan T H, Du Y, Xing C S, et al. Toll-like receptor signaling and its role in cell-mediated immunity [J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 812774.
- [13] Gomes J A, Sgarioni E, Boquett J A, et al. Investigation of the impact of AXL, TLR3, and STAT2 in congenital Zika syndrome through genetic polymorphisms and protein-protein interaction network analyses [J]. *Birth Defects Research*, 2023, 115(16): 1500-1512.
- [14] Plociennikowska A, Frankish J, Moraes T, et al. TLR3 activation by Zika virus stimulates inflammatory cytokine production which dampens the antiviral response induced by RIG-I-like receptors[J]. *Journal of Virology*, 2021, 95(10): e01050-20.
- [15] Pereira H V F S, Dos Santos S P, Amâncio A P R L, et al. Neurological outcomes of congenital Zika syndrome in toddlers and preschoolers: a case series[J]. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 2020, 4(5): 378-387.
- [16] Alharbi M, Alshammari A, Alsabhan J F, et al. A novel vaccine construct against Zika virus fever: insights from epitope-based vaccine discovery through molecular modeling and immunoinformatics approaches[J]. *Frontiers in Immunology*, 2024, 15: 1426496.
- [17] Lazear H M, Govero J, Smith A M, et al. A mouse model of Zika virus pathogenesis[J]. *Cell Host & Microbe*, 2016, 19(5): 720-730.
- [18] Cugola F R, Fernandes I R, Russo F B, et al. The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models [J]. *Nature*, 2016, 534(7606): 267-271.
- [19] Sumathy K, Kulkarni B, Gondu R K, et al. Protective efficacy of Zika vaccine in AG129 mouse model [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 46375.
- [20] Gumpangseth N, Villarroel P M S, Diack A, et al. IF-ITMs exhibit antiviral activity against Chikungunya and Zika virus infection via the alteration of TLRs and RLRs signaling pathways [J]. *Scientific Reports*, 2025, 15(1): 15769.
- [21] 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 X Y, Dai J J. Research progress in mother-to-child transmission of Zika virus and animal models[J]. *Acta Laboratorium Animalis Scientia Sinica*, 2021, 29(2): 256-261.
- [22] Abdelbasset M, Saron W A A, Ma D L, et al. Differential contributions of fetal mononuclear phagocytes to Zika virus neuroinvasion versus neuroprotection during congenital infection[J]. *Cell*, 2024, 187(26): 7511-7532.