

病毒性眼病动物模型的研究进展

张爽, 陶勇

引用: 张爽, 陶勇. 病毒性眼病动物模型的研究进展. 国际眼科杂志, 2025, 25(8): 1285-1290.

作者单位: (100020) 中国北京市, 首都医科大学附属北京朝阳医院眼科

作者简介: 张爽, 男, 博士研究生, 主治医师, 研究方向: 角膜眼表疾病、病毒性眼病。

通讯作者: 陶勇, 男, 博士研究生, 博士研究生导师, 主任医师, 主任, 研究方向: 葡萄膜炎及发病机制、新型眼部应用材料研发. taoyong@mail.ccmu.edu.cn

收稿日期: 2024-12-27 修回日期: 2025-06-18

摘要

随着多聚酶链式反应的应用和推广, 既往多种病因不明的眼部疾病被证实与病毒感染有关; 从经典的单纯疱疹病毒性角膜炎到目前逐渐被大家认知的巨细胞病毒眼内感染, 各种病毒性眼病愈受到临床重视。眼部病毒感染纷繁复杂, 病毒种类多样, 引起的临床表现不尽相同。由于从病毒性眼病患者获取相应的组织标本具有一定的难度, 建立有效的动物模型是研究其病程特点、发病机制以及药物临床前评价的关键基础。文章基于近年来病毒性眼病相关动物模型的文献资料, 全面总结了不同病毒引起的从眼前节到后节多种疾病的动物模型, 详细地介绍了各种模型的病毒种类、病毒载量以及攻毒方法, 并且从模型稳定性、模型优劣势以及应用情况等多维度进行对比评价, 为后续相关疾病的基础研究以及药物转化提供依据。

关键词: 病毒性眼病; 动物模型; 研究进展

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2025.8.13

Research development of animal models for viral ocular diseases

Zhang Shuang, Tao Yong

Department of Ophthalmology, Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

Correspondence to: Tao Yong, Department of Ophthalmology, Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China. taoyong@mail.ccmu.edu.cn

Received: 2024-12-27 Accepted: 2025-06-18

Abstract

With the application and popularization of the polymerase chain reaction, many ocular diseases with unknown etiology in the past have been confirmed to be related to viral infections; from the classic herpes simplex keratitis to the cytomegalovirus intraocular infection which is gradually recognized by people at present, various viral ocular diseases have received increasing clinical attention.

Ocular viral infections are complicated with various types of viruses causing different clinical manifestations. Since it is difficult to obtain corresponding tissue specimens from patients with viral ocular diseases, establishing an effective animal model is a crucial foundation for studying the characteristics of the disease course, the pathogenesis, and the pre-clinical evaluation of drugs. Based on the literature on animal models related to viral ocular diseases in recent years, this paper comprehensively summarizes the animal models of various diseases from the anterior segment to the posterior segment of the eye caused by different viruses and introduces in detail the types of viruses, viral loads, and the methods of virus challenge on various models; besides, it conducts a comparative evaluation from multiple dimensions such as the model stability, advantages and disadvantages of the models, and their application situations, so as to provide a basis for subsequent basic research on related diseases and drug transformation.

• KEYWORDS: viral ocular disease; animal model; research development

Citation: Zhang S, Tao Y. Research development of animal models for viral ocular diseases. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025, 25(8): 1285-1290.

0 引言

眼部病毒感染具有反复发作的特点^[1]和严重的致盲威胁, 随着病原学检测技术的发展, 既往多种病因不明的疾病被发现与病毒感染有关。由于从病毒性眼病患者获取组织标本具有一定的难度, 相关动物模型是研究其发病机制、影像病理特点以及药物临床前试验的关键基础。眼部的病毒感染主要以疱疹病毒科为主, 包括单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus, HSV)^[2]、巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV)^[3]、水痘-带状疱疹病毒 (varicella-zoster virus, VZV)^[4] 以及腺病毒 (adenovirus, ADV)^[5] 等, 不同病毒的感染部位不尽相同, 可累及从前节到后节的多种部位。本文全面回顾了现阶段已有的病毒性眼病相关的动物模型, 从建模方法、模型特点、模型优劣势、建模稳定性等诸多方面, 阐述相关动物模型的应用现状, 为后续眼部病毒感染相关机制研究以及药物临床前评价提供参考。

1 HSV 性眼病动物模型

HSV 属于疱疹病毒科一员, HSV 感染性疾病可分为原发感染和复发感染两大类^[6], 同样动物模型也主要分为原发性感染模型和复发性感染模型; 潜伏在三叉神经节的 HSV 在特定条件下激活并沿三叉神经第一支至感觉神经末梢远端组织释放, 引起反复发作的角膜炎, 可造成致盲

的严重后果^[1]。目前多种 HSV 性角膜炎的动物模型已被用于研究 HSV 的潜伏特点,包括病毒株的特征、遗传表现、宿主反应以及环境因素的影响等^[7]。

1.1 HSV 病毒株的分类及特点 HSV 主要分为 HSV-1 型和 HSV-2 型 2 种血清型,HSV-1 型主要引起口腔黏膜和眼部的感染,而 HSV-2 主要累及腰部以下区域^[8],因此用于眼部动物模型构建主要是 HSV-1 型。除了动物种属和性别,病毒毒株也会影响动物模型对 HSV-1 感染的易感性。根据不同毒株自然复发释放病毒颗粒的频次不同,HSV-1 毒株可分为高表型再激活毒株,主要包括 McKrae 和 17Syn+ 毒株^[7];低表型再激活毒株,主要包括 F、KOS、SC-16、Rodanus、McIntyre 和 CGA-3 等毒株^[7]。其中 McKrae、17Syn+ 和 KOS 毒株是最常用的建模毒株,感染 KOS 毒株的神经节神经元 HSV-1 DNA 拷贝数显著低于感染 17Syn+ 或 McKrae 毒株^[9]。综上所述,McKrae 和 17Syn+ 更有利于研究 HSV 复发感染机制及相关动物模型建立,但缺点是致死率较高;而 KOS 毒株则偏向于原发感染的动物模型建立,由于病毒更为温和,动物存活率更高。

1.2 HSV 性角膜炎小鼠模型 HSV 性角膜炎原发感染小鼠模型具体造模方法^[10-11]见表 1。若接种 $(4-5) \times 10^4$ PFU 较低浓度的病毒,小鼠存活率较高,但后续眼表检测出的病毒载量较低;若接种 $(1-2) \times 10^{5-6}$ PFU 病毒,小鼠死亡率较高,因此需要事先进行保护性免疫处理,例如腹腔注射含 0.5-1 mL HSV-1 抗体的混合血清^[12],其作用为限制病毒感染小鼠脑部组织,减少致死性脑炎的发生率,除此之外亦可采用 KOS 等低表型再激活毒株。

HSV 性角膜炎复发感染小鼠模型造模方法:原发感染的 HSV 性角膜炎的小鼠模型,不具备自然复发倾向,根据既往的文献报道小鼠模型自然复发率在 3%-27% 不等,绝大多数的研究者报告其复发率小于 10%,因此在初次感染后需要人为诱导病毒复发^[7]。初次感染的建模过程大致相同,为了使得模型稳定,未经腹腔注射保护性血清的小鼠需要观察 2 mo (60 d)^[13]的时间,而经过保护性免疫的小鼠只需观察 5 wk (大于 30 d)^[14],需要确保小鼠无明显的脑炎征象且角膜已经恢复透明,则符合进一步诱导复发的条件。常用的诱导复发手段包括 UV-B 紫外线诱导^[13-14]、系统应用激素和免疫抑制剂^[15]、肾上腺素经角膜离子导入^[16]、组蛋白去乙酰化酶抑制剂^[17]以及热休克诱导^[18]等,具体操作方法见表 2;其中 UV-B 紫外线诱导方法与其他方式相比,具有方便、快捷、高效、显著、可靠等诸多优势,具有 70%-90% 的高诱导成功率^[12],且在小鼠中引起的症状和体征均较为显著;紫外线诱导复发的缺点是紫外线本身对角膜有一定的损伤,容易与病毒引起角膜病变造成混淆,与之相比激素和免疫抑制剂系统应用可以避免对角膜的干扰,且诱导成功率也较高,是继紫外线诱导之外的常用替代方法。

1.3 HSV 性角膜炎新西兰大白兔模型 HSV 性角膜炎兔模型被用于研究 HSV 的潜伏性和复发机制具有更大的优势:与小鼠模型不同,新西兰大白兔感染 HSV 后具有自然复发倾向,且不需要任何额外的条件诱导,这一点证明兔 HSV 性角膜炎的复发感染机制与人类相似^[7];潜伏感染的兔模型泪液中可以检出自然释放的病毒,不同文献报道的兔眼表拭子病毒检出率差异较大,在 1.5%-95% 不等^[7],这与样本量、应用的毒株以及观察的时间长短有密切关系,通常观测时间越长复发频次越高。一些研究为了

提高 HSV 复发概率,给予 HSV 性角膜炎兔模型以额外刺激,例如三叉神经机械刺激或电刺激、穿透性角膜移植术、肾上腺素电离导入或激素和环磷酰胺应用等方法^[7],与小鼠模型类似。

HSV 性角膜炎新西兰大白兔模型构建方法^[19-21]:根据建模得到的疾病种类(角膜上皮炎、角膜基质炎或角膜内皮炎)不同采用不同的操作方法,具体方法见表 1。其中,HSV 性角膜上皮炎和基质炎的兔模型经过多方验证,具有较好的模型稳定性和较高的重复性,广泛用于研究 HSV 复发感染机制和药物试验,而 HSV 性角膜内皮炎的模型仅有 Zheng 等^[19]报道。Zheng 等^[19]将其模型建立的成功归功于前房相关免疫偏离的机制,然而没有其他文献应用和报道此模型,证明其可靠性仍有争议。

1.4 HSV 性脉络膜视网膜炎小鼠模型 HSV 性脉络膜视网膜炎小鼠模型为经典的 von Szily 模型,其模型效果与临床上急性视网膜坏死类似^[22],按照标准建模方法(表 1)构建后,在接种眼表现为急性角膜葡萄膜炎,无明显的后节炎症,而在对侧眼出现脉络膜视网膜炎,而无明显的前节炎症。

von Szily 模型^[22]的注射眼在感染后的 1-3 d 表现为剧烈的前房反应,对侧眼在接种后的 7-14 d 逐渐发生脉络膜和视网膜的炎性浸润以及视网膜坏死的表现。在感染后 1-3 d,通过免疫组化和多聚酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR) 可在接种眼的虹膜、睫状体和睫状神经节检测到病毒 DNA,而在接种的 7-14 d,可以在对侧眼的脉络膜和视网膜检测到病毒^[23]。Berra 等^[22]的研究表明以 n-3 多不饱和脂肪酸为饮食的小鼠在接种病毒后 6 d,即可在对侧眼发生脉络膜视网膜炎,这种饮食方式会加速疾病的发生发展。部分研究证实可以在睫状神经节和副交感神经分支检测到 HSV-1 抗原,推测病毒通过接种眼的神经走行,逆行感染至睫状神经节,通过副交感神经到达动眼神经 E-W 核,进而蔓延至下丘脑视交叉上核,通过下行感染对侧视神经,从而感染远端脉络膜视网膜炎组织^[24]。von Szily 模型被广泛用于研究 HSV 性脉络膜视网膜炎发病过程中的免疫机制,包括巨噬细胞、T 细胞以及 Fas 和 Fas 配体等免疫因素参与发病过程,同时也被用于相关药物治疗效果的评价,经过多方验证模型稳定可靠,重复率较高。

2 CMV 性眼病动物模型

CMV 可以引起多种眼部组织的感染,在免疫功能缺陷的个体包括骨髓移植术后、艾滋病和器官移植术后长期应用激素和免疫抑制剂的患者,容易引起眼后段的病变,表现为坏死性视网膜炎^[3];在免疫功能正常的个体,CMV 主要引起眼前节组织的病变,表现为角膜内皮炎、伴有眼压升高的前葡萄炎等疾病^[25]。随着近年来 PCR 技术的应用和推广,既往多种病因不明的眼前节疾病如青睫综合征、Fuchs 综合征、角膜移植术后内皮丢失等^[26],被发现与 CMV 感染密切相关,且在亚洲地区更为普遍^[27]。CMV 的眼前节疾病已然成为近 10 多年的研究热点,相继涌现出多种 CMV 前节感染的相关模型;此外 CMV 性视网膜炎具有进展快、致盲性高等特点,其相关动物模型已较为成熟,被用于发病机制研究和药物试验。

2.1 CMV 性眼前节感染动物模型 与 HSV 具有普遍感染性不同,CMV 具有严格的种属特异性,鉴于鼠源性巨细胞病毒 (murine cytomegalovirus, MCMV) 与人类巨细胞病毒

的基因组、细胞和组织亲和力以及免疫应答方面具有高度的相似性,因此多数研究以 MCMV 为基础构建动物模型,其中 MCMV-K181 和 MCMV-Smith 毒株最为常用。

2.1.1 CMV 眼前节感染大鼠模型 2020 年 Lu 等^[28]首次采用大鼠进行 CMV 眼前节感染模型建立,通过体外实验验证了 MCMV-K181 对大鼠角膜内皮细胞的感染性,之后通过前房注射 MCMV 诱导大鼠前节 CMV 急性感染,表现为角膜水肿和前房反应,并通过扫描电镜和透射电子显微镜观察到角膜内皮细胞的面积变大和坏死等微观表现;在此基础上,为了使模型更贴近临床实际情况,Zhang 等^[29]对大鼠 CMV 眼前节感染模型进行改良,具体见表 1 的 CMV 前节感染大鼠模型的建模方法,在模型中通过免疫荧光检查发现 MCMV 可以广泛地感染眼前节组织,包括角膜内皮细胞、虹膜和小梁网细胞等引起角膜内皮炎和高眼压性前葡萄膜炎的临床表现;与此同时此研究着重报道了角膜内皮细胞在角膜共聚焦显微镜、组织病理和透射电子显微镜下等不同维度的病理特点,揭示了线粒体水肿和结构破坏是病毒感染后最显著的微观病理特点。Su 等^[30]后续采用大鼠 CMV 诱导眼前节感染,并以系统性 CMV 感染作为对照,发现前房注射病毒后大鼠出现眼压升高和前节反应,且病毒注射量越高临床表现越重,此外该研究还采用了玻璃体腔注射更昔洛韦和激素等方法进行后续的治疗,证实了抗病毒药和激素在治疗 CMV 前节感染过程中的重要作用。

2.1.2 CMV 眼前节感染小鼠模型 近年来不同研究相继报道 CMV 眼前节感染的小鼠模型,并且采用不同的病毒注射方法(表 1),得到的模型效果也不尽相同。Voigt 等^[31]选用腹腔内注射 MCMV 病毒,模拟免疫正常个体全身感染情况,进而观察眼部的临床表现和免疫反应,此模型模拟了人类全身感染 CMV 后的特点,但在眼部引起的临床表现并不显著,仅在组织学上观察到虹膜、脉络膜和视网膜的轻微炎症,因此作者并未展示小鼠前节照相,仅侧重强调系统性感染 MCMV 后小鼠眼内的免疫反应和病毒在眼部的长期潜伏特点;Liu 等^[32]选取 Balb/c 小鼠前房注射 10^3 、 10^4 、 10^5 、 10^6 PFU 等不同浓度病毒,观察小鼠前节反应情况,并发现在感染 10^6 PFU 后有 80% 的小鼠出现类似青睫综合征的眼部表现以及眼压升高的特点,与大鼠不同由于小鼠眼睛体积小,采用不同类型的影像学检查设备均有难度,因此作者未对临床表现进行详细报道。

2.2 CMV 性视网膜炎动物模型 CMV 性视网膜炎动物模型经过多年验证,已经成熟稳定,广泛用于发病机制和药物疗效验证,CMV 性视网膜炎仅发生于免疫缺陷人群,因此动物模型建立同样需要诱导全身免疫抑制状态。根据病毒接种方式不同,CMV 性视网膜炎动物模型可以采用睫状体上腔注射病毒和全身注射病毒 2 种方式。

2.2.1 CMV 性视网膜炎小鼠模型(睫状体上腔注射病毒)

首先通过肌肉注射醋酸甲泼尼龙悬液 2.0 mg(在接种病毒前 2 d 开始,每 3-4 d 重复 1 次)诱导全身免疫抑制状态,脾脏流式细胞学验证此法可以消除 93% 的 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞^[33],如果联合尾静脉注射抗 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞单克隆抗体,可以消除 99% 以上的 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞^[34],从而成功诱导免疫抑制状态。随后采用睫状体上腔注射病毒的方法造模^[35](表 1),采用此法造模的成功率在 80%-100%,病毒感染 5 d 后播散至内

层视网膜,进展为全层视网膜坏死。此模型造模成功率高,但 CMV 感染的途径与临床中观察到的有所区别。

2.2.2 CMV 性视网膜炎小鼠模型(系统性接种病毒) 与上述睫状体上腔注射病毒相似,采用系统性接种病毒同样需要诱导全身免疫抑制状态,除了激素和单克隆抗体给药,部分文献报道了鼠源性艾滋病病毒感染^[36]或者选取刚出生 3 d 以内的免疫不成熟小鼠接种病毒^[37-39]。若采用标准的激素联合单克隆抗体诱导免疫抑制,可以采用腹腔内接种病毒;若采用刚出生 3 d 以内的免疫不成熟的 Balb/c 小鼠,则需要降低注射病毒量,避免因病毒过量致死^[34,36-41],具体病毒浓度参考表 1。系统性给药经病毒血症,循环至睫状体-脉络膜进入眼内入口,MCMV 可以感染睫状体和虹膜上皮细胞,脉络膜毛细血管内皮细胞和周细胞、RPE 细胞等多种组织和细胞,与临床中观察到的免疫缺陷人群获得 CMV 性视网膜炎的眼内感染途径相似。Xu 等^[34,37-38]对新出生的免疫不成熟小鼠系统性接种 MCMV,研究 CMV 潜伏感染对于眼部组织病变的作用,发现 CMV 早期潜伏感染能够上调多种炎症因子和血管生成因子,引起基底膜代谢废物沉积、脉络膜萎缩、光感受器变性并且加速脉络膜新生血管形成。

3 VZV 动物模型

VZV 属于致病性的人类 α 疱疹病毒科病毒,具有高度嗜神经性,原发感染后潜伏在脊髓背根神经节、颅内神经节(包括三叉神经节及自主神经节等)^[42];由于 VZV 具有严格的种属特异性,人类是唯一的自然宿主,无法感染小鼠等多种常用实验动物。尽管动物实验证明 VZV 可以感染 Wistar 大鼠和棉鼠等动物,并且引起病毒潜伏,但是始终无法再次激活,因此目前没有相关疾病的有效动物模型。既往的研究主要在严重免疫缺陷小鼠中移植人种组织植片,主要包括胎儿胸腺-肝 T 细胞、皮肤和背根神经植片等^[43],暂无眼部相关研究。

4 ADV 相关眼病动物模型

人类腺病毒(human adenovirus, HADV)分型众多,其中 HADV D 种属的 8、37、53、54、56 和 64 亚型可在眼部引起流行性角结膜炎,具有极强的传染性^[44]。HADV 具有高度的种属特异性,尽管一些动物例如小鼠、仓鼠、大鼠和新西兰大白兔能够感染 HADV,但只能用于研究宿主对病毒的免疫反应,对致病机制基本无法模拟。目前眼部疾病的 HADV 感染模型主要采用腺病毒 5 型(ADV5),应用的动物主要为新西兰大白兔和棉鼠。

4.1 ADV5 新西兰大白兔模型 新西兰大白兔 ADV 感染模型可以较好地模拟人类感染 HADV 后眼部的临床表现,经典的建模方法^[45-47]见表 1。此模型的临床表现与人类流行性角结膜炎相似,可同时出现病毒性结膜炎以及角膜上皮皮下浸润病灶,其缺点为角膜基质内接种引起角膜损伤,干扰疾病严重程度评价,且整体病毒释放时间短(14 d 左右)。随后,为了更有利于治疗方式的评价,不同研究者对模型进行改良,将 ADV5 新西兰大白兔模型(ADV5-NZW 模型)分为病毒复制模型和角膜上皮皮下浸润模型两种类型,其中病毒复制模型直接将角膜进行划痕处理后接种病毒,主要观察指标为眼表泪液中的病毒滴度,用于抗病毒药物的评价^[47-48];而角膜上皮皮下浸润模型则只进行角膜基质内注射病毒,主要观察指标为角膜水肿和混浊程度评分,用于局部抗炎药物的效果评价包括激素、免疫抑制剂和解热镇痛抗炎药物。

表1 不同病毒性眼病动物模型的具体建模方法

病毒	动物模型名称	病毒量(PFU)	具体建模方法	参考文献
HSV	HSV 原发感染小鼠模型	(4-5)×10 ⁴ (1-2)×10 ⁵⁻⁶	25-30G 无菌注射器尖端在小鼠角膜 2 mm×2 mm (或 3 mm×3 mm) 区域进行交叉划痕, 后续对眼表接种病毒 需事先腹腔注射含 0.5-1 mL HSV-1 抗体的混合血清, 其余建模步骤同上	Kuffova 等 ^[11] Yun 等 ^[10] , Stuart 等 ^[12]
	HSV 复发感染小鼠模型	(4-5)×10 ⁴ (1-2)×10 ⁵⁻⁶	初发感染建模同上, 另需 UV-B 紫外线诱导等方法, 具体见表 2	
	HSV 新西兰大白兔模型 (上皮炎)	(1-3)×10 ⁵ 、 (1-2)×10 ⁶	角膜表面接种 25 μL 病毒, 无需进行划痕处理, 接种完毕后关闭眼睑并按摩 20-40 s	Hill 等 ^[21]
	HSV 新西兰大白兔模型 (基质炎)	1×10 ⁵	角膜基质内注射 10 μL 病毒	Anand 等 ^[20]
	HSV 新西兰大白兔模型 (内皮炎)	2.5×10 ⁴	对侧眼前房注射 150 μL 的 3.8×10 ⁶ PFU 灭活病毒, 1 wk 后在模型眼前房注射 100 μL 的 2.5×10 ⁴ PFU 活病毒	Zheng 等 ^[19]
	HSV 脉络膜视网膜炎小鼠模型	2×10 ⁴	对侧眼应用玻璃微量注射器向前房内注射 KOS HSV-1 型毒株	Berra 等 ^[22]
	CMV	CMV 眼前节感染大鼠模型	60	在注射病毒前 1 wk, 结膜下注射地塞米松 (0.2 mL 1 mg 第 1、4、7 d) 和妥布霉素地塞米松滴眼液持续点眼 (每日 4 次), 之后前房注射 3 μL 60 PFU MCMV
CMV 眼前节感染小鼠模型		10 ³ 、10 ⁵	前房注射 10 μL RCMV	Su 等 ^[30]
		10 ⁴	腹腔内注射 MCMV-K181 毒株	Voigt 等 ^[31]
CMV 视网膜炎小鼠模型 (睫状体上腔接种病毒)		10 ⁶	前房注射 1 μL MCMV-Smith 毒株	Liu 等 ^[32]
		5×10 ² 、 5×10 ³	标准激素联合单抗隆抗体诱导免疫抑制, 前房穿刺放出房水, 采用 30G 针头于角膜缘后方平行于角膜缘做巩膜隧道至睫状体上腔, 玻璃微量注射器注射 2 μL MCMV	Duan 等 ^[35]
CMV 视网膜炎小鼠模型 (系统性接种病毒)		5×10 ² 、 5×10 ⁴ 50-200	标准激素联合单克隆抗体诱导免疫抑制, 腹腔内接种病毒 MCMV 采用刚出生 3 d 以内的免疫不成熟的小鼠, 腹腔内接种低载量病毒	Xu 等 ^[34] , Duan 等 ^[40] Xu 等 ^[37-38] , Mccord 等 ^[39]
VZV	动物模型缺乏			
ADV	ADV 新西兰大白兔模型	4×10 ⁵	50 μL 用于角膜基质内注射, 32G 针头在角膜基质内注射形成 5 个均匀分布的水泡; 50 μL 用于眼表接种, 25G 针头围绕中央基质进行交叉划痕, 再滴加病毒接种; 关闭眼睑, 按摩 30 s, 3 h 后用平衡盐溶液冲洗眼表	Gordon 等 ^[45] , Bertzsch 等 ^[46] , Romanowski 等 ^[47]
	ADV5 棉鼠模型	2×10 ²	总量为 50 μL ADV5 病毒, 30 μL 用于基质内注射, 20 μL 用于眼表接种, 具体操作方法同上	Kaneko 等 ^[49]

表2 HSV 潜伏感染小鼠模型诱导病毒复发方法

小鼠品系	诱导手段	具体方法	参考文献
NIH Swiss-Webster BALB/c C57BL/6	UV-B 紫外线	250 mJ/cm ² UV-B 紫外线 1 min 照射 (峰值波长为 302 nm)	Yin 等 ^[13] , Yun 等 ^[14]
	激素和免疫抑制剂	尾静脉注射环磷酰胺 (5 mg/0.25 mL), 24 h 后尾静脉注射地塞米松 (0.2 mg/0.2 mL)	Higaki 等 ^[15]
	肾上腺素经角膜离子导入	斜面塑料眼杯内置 0.01% 的肾上腺素平衡盐溶液覆盖在角膜上, 阳极置于眼杯电极, 阴极置于小鼠耳朵, 9 V 直流电作用 6 min, 连续应用 3 d	Willey 等 ^[16]
	组蛋白去乙酰化酶抑制剂	腹腔内注射丁酸钠 (NaB/PBS 混悬液) 1 200 mg/kg 100 μL, 24 h 再次注射 600 mg/kg 100 μL	Neumann 等 ^[17]
	热休克	置于限制性容器中 43 °C 水浴 10 min, 后续置于 37 °C 恒温箱中	Sawtell ^[18]

4.2 ADV5 棉鼠模型 与 ADV5-NZW 模型相比, ADV5 棉鼠模型 (ADV5 Cotton Rat 模型) 应用范围较小^[49], 其模型的构建方法与 ADV5-NZW 模型相似, 亦采用基质内注射

和交叉划痕接种的方法, 唯一区别是应用的病毒量稍低, 由于棉鼠的眼球体积较大白兔小, 因此需要采用更细的针头和更为谨慎的操作, 尽管建模难度稍高但优点是此模型

与 ADV5-NZW 模型相比病毒释放时间更长,最长可达 21 d。

5 小结和展望

本文全面总结了目前现有的病毒性眼病相关动物模型,详细阐述了不同模型的建模方法、模型特点以及应用前景等,以供相关研究人员参考。目前 HSV 性眼病相关的动物模型、CMV 性视网膜炎动物模型以及 ADV 性角结膜炎的动物模型均已十分成熟,造模重复率高,已经广泛应用于发病机制研究以及药物评价;而 CMV 性眼前节感染模型近期相继报道,不同的模型不尽相同,仍需进一步完善和提高模型的成功率以及稳定性。除此之外,随着体外类器官模型的发展,角膜类器官^[50]和视网膜类器官^[51]模型均有较大的突破,由于是采用来源性的细胞,其对于研究病毒感染的发病机制和治疗具有一定的优势,尤其是对于无法建立动物模型的病毒例如 VZV 病毒的研究,体外类器官可以弥补相关领域的空缺,也是未来进一步研究的方向。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:张爽论文选题与修改,文献检索,初稿撰写;陶勇选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] 董亚慧,赵格,周庆军.单纯疱疹病毒 I 型在三叉神经节潜伏复发机制的研究.国际眼科杂志,2023,23(5):787-790.

[2] Valerio GS, Lin CC. Ocular manifestations of herpes simplex virus. *Curr Opin Ophthalmol*, 2019,30(6):525-531.

[3] Cai J, Xie ZK, Tang DY, et al. Investigation of the infection route of HIV-associated cytomegalovirus retinitis. *Int J Ophthalmol*, 2025, 18(3):478-486.

[4] Litt J, Cunningham AL, Arnalich-Montiel F, et al. Herpes zoster Ophthalmicus: presentation, complications, treatment, and prevention. *Infect Dis Ther*, 2024,13(7):1439-1459.

[5] Rajaiya J, Saha A, Ismail AM, et al. Adenovirus and the Cornea: more than meets the eye. *Viruses*, 2021,13(2):293.

[6] Rowe AM, St Leger AJ, Jeon S, et al. Herpes keratitis. *Prog Retin Eye Res*, 2013,32:88-101.

[7] Webre JM, Hill JM, Nolan NM, et al. Rabbit and mouse models of HSV-1 latency, reactivation, and recurrent eye diseases. *J Biomed Biotechnol*, 2012,2012:612316.

[8] Kollias CM, Huneke RB, Wigdahl B, et al. Animal models of herpes simplex virus immunity and pathogenesis. *J Neurovirol*, 2015,21(1):8-23.

[9] Sawtell NM, Poon DK, Tansky CS, et al. The latent herpes simplex virus type 1 genome copy number in individual neurons is virus strain specific and correlates with reactivation. *J Virol*, 1998,72(7):5343-5350.

[10] Yun HM, Rowe AM, Lathrop KL, et al. Reversible nerve damage and corneal pathology in murine herpes simplex stromal keratitis. *J Virol*, 2014,88(14):7870-7880.

[11] Kuffova L, Knickelbein JE, Yu T, et al. High-risk corneal graft rejection in the setting of previous corneal herpes simplex virus (HSV)-1 infection. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016,57(4):1578-1587.

[12] Stuart PM, Keadle TL. Recurrent herpetic stromal keratitis in mice: a model for studying human HSK. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012:728480.

[13] Yin D, Ling SK, Wang DW, et al. Targeting herpes simplex virus with CRISPR-Cas9 cures herpetic stromal keratitis in mice. *Nat Biotechnol*, 2021,39(5):567-577.

[14] Yun HM, Yin XT, Stuart PM, et al. Sensory nerve retraction and sympathetic nerve innervation contribute to immunopathology of murine recurrent herpes stromal keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022, 63(2):4.

[15] Higaki S, Watanabe K, Itahashi M, et al. Cyclooxygenase (COX)-inhibiting drug reduces HSV-1 reactivation in the mouse eye model. *Curr Eye Res*, 2009,34(3):171-176.

[16] Willey DE, Trousdale MD, Nesburn AB. Reactivation of murine latent HSV infection by epinephrine iontophoresis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1984,25(8):945-950.

[17] Neumann DM, Bhattacharjee PS, Hill JM. Sodium butyrate: a chemical inducer of *in vivo* reactivation of herpes simplex virus type 1 in the ocular mouse model. *J Virol*, 2007,81(11):6106-6110.

[18] Sawtell NM. Quantitative analysis of herpes simplex virus reactivation *in vivo* demonstrates that reactivation in the nervous system is not inhibited at early times postinoculation. *J Virol*, 2003,77(7):4127-4138.

[19] Zheng X, Yamaguchi M, Goto T, et al. Experimental corneal endotheliitis in rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000,41(2):377-385.

[20] Anand BS, Hill JM, Dey S, et al. *In vivo* antiviral efficacy of a dipeptide acyclovir prodrug, val-val-acyclovir, against HSV-1 epithelial and stromal keratitis in the rabbit eye model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003,44(6):2529-2534.

[21] Hill JM, Stern EM, Bhattacharjee PS, et al. The antimicrobial agent C31G is effective for therapy for HSV-1 ocular keratitis in the rabbit eye model. *Antiviral Res*, 2013,100(1):14-19.

[22] Berra A, Tau J, Zapata G, et al. Effects of PUFAs in a mouse model of HSV-1 chorioretinitis. *Ocul Immunol Inflamm*, 2017,25(6):844-854.

[23] Whittum-Hudson JA, Pepose JS. Immunologic modulation of virus-induced pathology in a murine model of acute herpetic retinal necrosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1987,28(9):1541-1548.

[24] Hemady R, Tauber J, Ihley TM, et al. Viral isolation and systemic immune responses after intracameral inoculation of herpes simplex virus type 1 in Igh-1-disparate congenic murine strains. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1990,31(11):2335-2341.

[25] Joye A, Gonzales JA. Ocular manifestations of cytomegalovirus in immunocompetent hosts. *Curr Opin Ophthalmol*, 2018,29(6):535-542.

[26] Zang YX, Peng RM, Ben HZ, et al. Destructive effects on endothelial cells of grafts in cytomegalovirus DNA-positive patients after keratoplasty. *Int J Ophthalmol*, 2023,16(1):53-59.

[27] La Distia Nora R, Putera I, Mayasari YD, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of cytomegalovirus anterior uveitis and endotheliitis: a systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol*, 2022,67(4):1014-1030.

[28] Lu Q, Sun BJ, Zhou YP, et al. Pathogenic effects and pathogenesis processes *in vitro* & *in vivo* in murine cytomegalovirus infected rat corneal endothelial cells. *Ocul Immunol Inflamm*, 2022, 30(4):809-820.

[29] Zhang S, Zang YX, Lu Q, et al. Establishing an animal model of cytomegalovirus keratouveitis in rats: broad infection of anterior segment tissue by cytomegalovirus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021,62(13):22.

[30] Su CC, Gao CM, Peng FT, et al. Host immune response and associated clinical features in a primary cytomegalovirus eye infection model using anterior chamber inoculation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022,63(5):18.

[31] Voigt V, Andoniou CE, Schuster IS, et al. Cytomegalovirus establishes a latent reservoir and triggers long-lasting inflammation in the eye. *PLoS Pathog*, 2018,14(5):e1007040.

[32] Liu X, Wang HD, Ma L, et al. Construction of a mouse model of Posner-Schlossman syndrome by anterior chamber infection with

cytomegalovirus. *Exp Eye Res*, 2022,218:109009.

[33] Zhang M, Xin H, Roon P, et al. Infection of retinal neurons during murine cytomegalovirus retinitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005,46(6):2047-2055.

[34] Xu J, Liu X, Mo J, et al. Inflammation and outer blood-retina barrier (BRB) compromise following choroidal murine cytomegalovirus (MCMV) infections. *Mol Vis*, 2018,24:379-394.

[35] Duan Y, Ji Z, Atherton SS. Dissemination and replication of MCMV after supraciliary inoculation in immunosuppressed BALB/c mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1994,35(3):1124-1131.

[36] Oh JJ, Carter JJ, Dix RD. A mouse model that mimics AIDS-related cytomegalovirus retinitis: insights into pathogenesis. *Pathogens*, 2021,10(7):850.

[37] Xu JX, Liu XL, Zhang XY, et al. Ocular cytomegalovirus latency exacerbates the development of choroidal neovascularization. *J Pathol*, 2020,251(2):200-212.

[38] Xu JX, Liu XL, Zhang XY, et al. Retinal and choroidal pathologies in aged BALB/c mice following systemic neonatal murine cytomegalovirus infection. *Am J Pathol*, 2021,191(10):1787-1804.

[39] McCord JL, Han JYS, Staudt RE, et al. Immune responses drive chorioretinitis and retinal pathology after neonatal CMV infection. *Sci Adv*, 2024,10(47):eadn6379.

[40] Duan Y, Hernandez R, Pang L, et al. Spread of murine cytomegalovirus to inner ocular structures following disruption of the blood-retina barrier in immunosuppressed BALB/c mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1996,37(5):935-940.

[41] Zinkernagel MS, McMenamin PG, Forrester JV, et al. T cell responses in experimental viral retinitis: mechanisms, peculiarities and implications for gene therapy with viral vectors. *Prog Retin Eye Res*, 2011,30(4):275-284.

[42] Kennedy PGE, Gershon AA. Clinical features of Varicella-zoster virus infection. *Viruses*, 2018,10(11):609.

[43] Oliver SL, Yang E, Arvin AM. Varicella-zoster virus glycoproteins: entry, replication, and pathogenesis. *Curr Clin Microbiol Rep*, 2016,3(4):204-215.

[44] Jonas RA, Ung L, Rajaiya J, et al. Mystery eye: Human adenovirus and the Enigma of epidemic keratoconjunctivitis. *Prog Retin Eye Res*, 2020,76:100826.

[45] Gordon YJ, Romanowski E, Araullo-Cruz T. An ocular model of adenovirus type 5 infection in the NZ rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1992,33(3):574-580.

[46] Bertzbach LD, Ip WH, Dobner T. Animal models in human adenovirus research. *Biology (Basel)*, 2021,10(12):1253.

[47] Romanowski EG, Hussein ITM, Cardinale SC, et al. Filociclovir is an active antiviral agent against ocular adenovirus isolates *in vitro* and in the Ad5/NZW rabbit ocular model. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021,14(4):294.

[48] Romanowski EG, Yates KA, Paull JRA, et al. Topical astodimer sodium, a non-toxic polyanionic dendrimer, demonstrates antiviral activity in an experimental ocular adenovirus infection model. *Molecules*, 2021,26(11):3419.

[49] Kaneko H, Mori, Suzuki O, et al. The cotton rat model for adenovirus ocular infection; antiviral activity of cidofovir. *Antiviral Res*, 2004,61(1):63-66.

[50] Swarup A, Phansalkar R, Morri M, et al. Single-cell transcriptomic analysis of corneal organoids during development. *Stem Cell Reports*, 2023,18(12):2482-2497.

[51] Cowan CS, Renner M, de Gennaro M, et al. Cell types of the human retina and its organoids at single-cell resolution. *Cell*, 2020,182(6):1623-1640.