维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253-3626(2006)05-0631-05

普通小鼠和裸小鼠呼吸道合胞病毒感染模型比较

周 娟,胡 敏,王莉佳,崔玉霞,刘雪梅,杨锡强

(重庆医科大学附属儿童医院免疫研究室,重庆 400014)

【摘 要】目的:比较研究 BALB/c 小鼠和裸小鼠呼吸道合胞病毒(RSV)感染模型的特点,建立理想的动物模型。方法:BALB/c 鼠和裸鼠感染 RSV 后不同时间空斑形成实验检测肺组织病毒滴度,计数支气管肺泡灌洗液白细胞总数和分类情况,免疫荧光和免疫组化检测 RSV 抗原,光镜和电镜检查肺组织病理学改变。结果:感染后裸鼠肺组织 RSV 滴度明显高于 BALB/c 鼠,两者都在第 3 天达峰值,带毒时间分别为大于 9 天和 6 天,免疫组化和免疫荧光检测到 RSV 抗原,支气管肺泡灌洗液和肺组织病理学检查表现的以淋巴细胞浸润为主的炎症反应,裸鼠明显重于 BALB/c 鼠。结论:裸鼠和 BALB/c 鼠 RSV 感染特点相似,感染程度更重,有利于抗 RSV 药物效果评价,是较理想的 RSV 感染小鼠模型。

【关键词】呼吸道合胞病毒;小鼠;动物模型

【中国图书分类法分类号】R373.1 【文献标识码】A 【收稿日期】2006-02-23

Comparison between respiratory syncytial virus infected models of common mice and nude mice

ZHOU Juan, et al

(*Immunology Lab, the Children's Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To compare the infection of respiratory syncytial virus in common BALB/c mice and nude BALB/c mice to establish ideal animal model. *Methods:* At various time after RSV infection in BALB/c mice and nude mice, viral titers of lung tissue were assayed by plaque forming experiment, total leukocytes and differential subgroup cells in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were counted. RSV antigens were detected by immunofluorescent assay in BALF and immunohistochemistry in situ of lung tissue, lung histologys were identified by light microscope and electronical microscope assay. *Results*: RSV was isolated from lung tissue of BALB/c mice and nude mice. RSV antigen was detected by immunofluorescent assay in BALF and by immunohistochemistry in situ of lung tissue in both mouse, furthermore the mean light density of RSV antigen was higher in nude mice (0.277 ± 0.085) than in BALB/c mice (0.128 ± 0.031). The viral titers in both mouse peaked at the 3rd day post infection, and higher viral titer in nude mice than BALB/c mice. The viral titers detecting duration in lung tissue of BALB/c mice and nude mice were respectively 6 days and over 9 days after infection. The total leukocyte number in BALF significantly increased in infected BALB/c mice and nude mice compared with the control mice, and the peaks were the 6th day in BALB/c mice and the 9th day in nude mice. The leukocyte subgroups in turn were lymphocyte, macrophage, neutrophil and eosinophil. Interstitial inflammations with vast lymphocytes infiltrating were identified in lung histology of both mouse. On the 6th day, the more severe inflammation was detected than on the 3rd day. Meanwhile the more heavy inflammation was always found in nude mice than BALB/c mice. *Conclusions*: The similar RSV infectious characteristic exists between BALB/c mice and nude mice. But the more severe infection happens in nude mice, which benefits to assess the effect of anti-RSV drugs and is ideal mice model of RSV infection.

【Key words】Respiratory syncytial virus; Mice; Animal model

人呼吸道合胞病毒(human respiratory syncytial virus, RSV)是全球婴幼儿下呼吸道感染首位病毒病原体,几乎所有儿童两岁前感染过至少一次 RSV[1],年龄越小病情越重,再感染率高,与哮喘发生密切相关[2]。免疫缺陷者更易感染,临床症状更为严重,常致死亡[3]。虽然已有许多抗 RSV 制剂和疫苗的研究,但尚无安全有效的防治方法。抗 RSV 制剂的研究需要建立理想的动物模型,但目前已建立的系列感染模型均不够满意。本文比较研究普通 BALB/c 鼠和免疫缺陷裸鼠 RSV 感染特点,试图建立理想动物模型,为研究发病机理和防治措施奠定基础。

作者介绍:周 娟(1977-),女,博士研究生,
主要研究方向:小儿感染与免疫性疾病。

基金项目:国家自然科学基金(NO. 30340045)。

维普资讯 http://www.cqvip.com

1 材料和方法

1.1 病毒和细胞培养

Hep-2 细胞接种 RSV 标准 A2 株病毒（购于中国预防医学科学院病毒研究所），含 2% 胎牛血清（FBS）DMEM 培养至病变达 90%~100%，吸取培养液，4℃，3000g 离心 10min 收集上清，-80℃储存备用。

1.2 空斑形成实验测定病毒滴度

3×10^5/ml Vero 细胞接种至 6 孔板，10%FBS 的 1640 培养至单层致密无孔细胞，接种 10 倍倍比稀释的病毒液 100μl，每个浓度设复孔，未感染病毒为对照孔。病毒吸附 2h 后覆盖含 1.5%的琼脂糖凝胶和 2% FBS 的 1640 培养基，培养 5 天，5mg/ml MTT 显色，计数空斑，计算病毒滴度：

$$PFU/ml=\text{稀释度}\times\frac{P1+P2+\cdots+Pn}{n}\times\frac{1}{v}$$

P = 该浓度下各孔空斑数；n = 复孔数；v = 每孔接种病毒液体积(ml)

1.3 实验动物和病毒接种

无特殊病原菌（specific pathogen free, SPF）级 8 ~ 12 周龄、雌性 BALB/c 鼠和裸鼠，购自中国科学院上海实验动物中心，饲养于重庆医科大学 SPF 级动物中心。小鼠随机分组，腹腔注射戊巴比妥钠 0.06mg/g 麻醉后，感染组鼻腔缓慢滴入 2×10^6PFU/ ml RSV A2 株病毒液 50μl，阴性对照组滴入 50μl 2% FBS DMEM。

1.4 病毒分离和滴度分析

感染后不同时间处死小鼠，无菌条件下取左肺、肝脏和脾脏称重，按 10ml/g（wt/vol）加入预冷组织平衡液，匀浆制备肺脏、肝脏和脾脏组织悬液，4℃，2500g 离心 10min，取上清接种于 Hep2 细胞，2% FBS 1640 培养基，37 ℃，5% CO_2 培养，逐日观察细胞病变。同时取肺组织悬液上清空斑形成实验分析肺组织病毒滴度。

1.5 支气管肺泡灌洗液白细胞计数

感染后第 3 天、6 天和 9 天处死小鼠，气管插管，预冷生理盐水 0.5ml 灌洗 2 次，收集支气管肺泡灌洗液（BALF），血球计数仪计数白细胞总数。4℃，1000g 离心 10min，取细胞沉渣涂片，Wright 染色，显微镜下计数 200 个白细胞，按中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞形态学特点分类计数。

1.6 直接免疫荧光实验

取感染后第 3 天小鼠 BALF 离心细胞沉渣涂片，4℃丙酮固定干燥，按 Light Diagnostics Respiratory panel 1 DFA 免疫荧光试剂盒说明书（Chemicon, USA）鉴定 RSV 抗原，荧光显微镜下观察结果。

1.7 肺组织病理学检查

感染后第 3 天、6 天处死小鼠，取未经支气管肺泡灌洗的右肺组织，一部分 4%多聚甲醛固定，常规苏木素 - 伊红（HE）染色，光镜观察形态结构。另一部分立即 2.5%戊二醛固定，送重庆医科大学电镜室包埋、制成超薄切片，透射电镜检查。

1.8 免疫组织化学检查

RSV 抗原免疫组织化学染色 SP 染色试剂盒（北京中杉生物技术公司），一抗是针对 RSV 整个病毒抗原的山羊多克隆抗体（USBiological, USA）。4%多聚甲醛固定肺组织，常规切片，各步操作按试剂盒说明进行，DAB 显色后显微镜下观察。同一标本未滴加一抗的切片作阴性对照。图像分析采用北航真彩色病理图像分析系统 4.0，平均光密度反映染色强弱。

1.9 统计分析

SPSS 10.0 软件统计分析，结果用均数 ± 标准差表示，两两组间比较用 t 检验，各组间比较用方差分析。$\alpha=0.05$，$P<0.05$ 认为有显著性差异。

2 结 果

2.1 感染 RSV 后小鼠的一般情况

BALB/c 鼠和裸鼠感染 RSV 后都没有打喷嚏、流涕等卡他症状，部分小鼠呼吸增快，活动度降低。与对照组比较，感染后第 2 天、4 天和 6 天体重都没有显著性差别（表 1）。

表 1 感染 RSV 小鼠与对照小鼠体重（g，$\bar{x}\pm s$）

	例数	第 2 天	第 4 天	第 6 天
BALB/c鼠感染组	8	19.05 ± 0.89	20.42 ± 1.02	21.71 ± 1.23
BALB/c鼠对照组	8	20.41 ± 1.34	22.16 ± 2.14	19.98 ± 1.59
裸鼠感染组	8	19.22 ± 1.83	18.22 ± 2.06	18.99 ± 1.67
裸鼠对照组	8	20.07 ± 20.8	19.87 ± 1.59	19.37 ± 2.89

注：各组之间没有显著性差别

2.2 组织病毒分离

正常 Hep2 细胞呈梭形，接种感染组 BALB/c 和裸鼠肺组织悬液后 2~3 天出现典型病变效应，细胞融合形成圆形、椭圆形合胞体，有拉丝现象（图 1），证明肺组织感染成功。两种小鼠肝脏和脾脏悬液接种均未见典型细胞病变效应。

2.3 间接免疫荧光实验

BALB/c 鼠和裸鼠 BALF 免疫染色细胞浆明亮

维普资讯 http://www.cqvip.com



A 正常 Hep2 细胞；B Hep2 细胞接种 RSV 感染 BALB/c 鼠肺组织匀浆液后，合胞体形成和细胞病变效应

图 1　肺组织病毒分离（×100）

的黄绿色荧光，颗粒状分布，细胞核无荧光，提示 RSV 感染阳性。阴性对照细胞呈暗红色胞浆，其间可见深栗色细胞核。

2.4　空斑形成实验

BALB/c 鼠和裸鼠感染后第 2 天肺内病毒滴度升高，第 3 天达峰值后逐渐降低，裸鼠滴度明显高于 BALB/c 鼠，BALB/c 鼠第 7 天检测不到肺组织病毒滴度，裸鼠第 6 天保持较高滴度，第 9 天仍能测到病毒（图 2）。

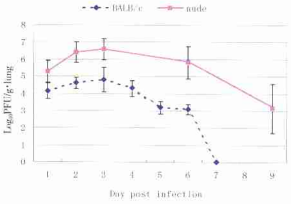


图 2　相同剂量 RSV 感染后 BALB/c 鼠和裸鼠肺组织时间-病毒滴度曲线

2.5　支气管肺泡灌洗液白细胞计数

与对照组 BALB/c 鼠比较，对照组裸鼠 BALF 单核细胞比例增高，中性粒细胞比例明显降低，但两者白细胞总数无显著差别。感染组 BALB/c 鼠和裸鼠白细胞总数都明显高于各自对照组，分类以淋巴细胞为主，对照组以单核细胞为主。随时间推移，白细胞总数和嗜酸性粒细胞比例增高，BALB/c 鼠和裸鼠分别在第 6 天和第 9 天最高（表 2）。

表 2　BALF 白细胞计数及分类计数　（$\bar{x}\pm s$）

实验分组	例数	细胞总数（$\times10^4$）	淋巴细胞（%）	单核细胞（%）	中性粒细胞（%）	嗜酸性粒细胞（%）
BALB/c 鼠对照	4	0.45 ± 0.25	21.65 ± 4.26	58.72 ± 8.46▲	18.74 ± 6.33▲	0.89 ± 0.46
裸鼠对照	4	0.28 ± 0.16	22.38 ± 5.49	70.23 ± 53.21*	6.45 ± 4.28*	0.94 ± 0.57
BALB/c 鼠感染第 3 天	6	7.43 ± 2.36*	77.51 ± 48.23*	13.56 ± 9.02*	7.56 ± 3.89*	1.37 ± 0.98
裸鼠感染第 3 天	4	24.84 ± 10.32▲	70.23 ± 34.56▲	20.31 ± 12.63▲	7.56 ± 4.30▲	1.91 ± 1.76
BALB/c 鼠感染第 6 天	6	18.76 ± 5.14*	76.55 ± 46.36*	12.65 ± 6.74*	9.21 ± 6.54*	1.59 ± 1.03
裸鼠感染第 6 天	6	42.56 ± 14.78▲	75.45 ± 38.79▲	12.65 ± 5.78▲	10.38 ± 7.41	1.51 ± 0.27
裸鼠感染后第 9 天	4	55.49 ± 17.57▲	71.23 ± 40.13▲	15.23 ± 5.49▲	8.94 ± 4.76	4.60 ± 2.37▲

注：*与 BALB/c 小鼠对照比较 $P\leq0.05$，▲与裸鼠对照比较 $P\leq0.05$

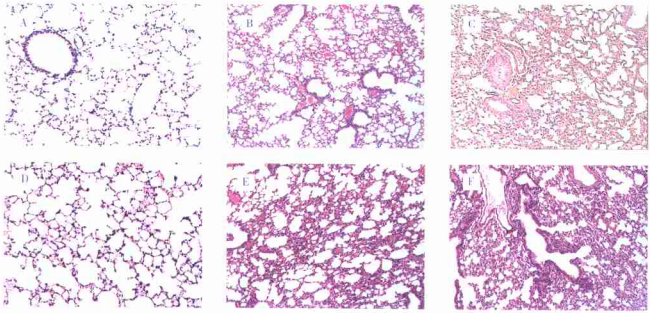
2.6　肺组织病理学检查

2.6.1 光镜检查

对照组细支气管和肺泡结构清晰，无炎症细胞浸润。感染后第 3 天 BALB/c 鼠和裸鼠肺组织有少

维普资讯 http://www.cqvip.com

许炎症细胞浸润，未见明显上皮细胞肿胀和肺泡隔扩张，第 6 天大量炎症细胞浸润，以淋巴细胞为主，其次单核细胞和中性粒细胞，偶见嗜酸性粒细胞，在小气道和血管周围间质成套袖浸润。上皮细胞明显充血肿胀甚至坏死脱落，肺泡隔增宽、断裂，红细胞漏出。裸鼠病理改变比 BALB/c 鼠严重（图 3）。



A 对照 BALB/c 小鼠 B 感染 3 天的 BALB/c 小鼠
C 感染 6 天的 BALB/c 小鼠 D 对照裸鼠 E 感染 3 天的裸鼠 F 感染 6 天的裸鼠

图 3 小鼠肺组织 H.E 染色(×250)

2.6.2 电镜检查

对照组肺组织气血屏障薄而清晰，Ⅰ型肺泡细胞扁平而宽大，内皮结构完整，圆形的Ⅱ型肺泡细胞有短小微绒毛，胞质内较多同心圆样板层小体。感染后第 6 天 BALB/c 鼠和裸鼠气血屏障破坏，Ⅰ型肺泡细胞肿胀明显，含大量吞饮小泡，内皮结构不完整，胞质内可见圆形、椭圆形，直径约 150~200nm 的病毒颗粒（图 4），一些细胞结构完全破坏，脱落于管腔内。Ⅱ型肺泡细胞肿胀变形，线粒体嵴消失，板层小体结构松散，胞质空泡化。



细胞超微结构明显破坏，↑示椭圆型病毒颗粒

图 4 RSV 感染 BALB/c 鼠肺组织电镜检查(×20000)

2.7 免疫组织化学检查

感染组 BALB/c 鼠和裸鼠肺组织 RSV 抗原免疫组化都是棕黄色阳性反应，染色平均光密度强于各自的对照，裸鼠明显强于 BALB/c 鼠，对照未见非特异性染色（表 3）。RSV 抗原主要分布在细支气管、毛细支气管和肺泡上皮细胞胞浆内，毛细血管周围与上皮细胞交界处也有分布。病变轻的上皮细胞完整，阳性染色沿气道壁规则分布；严重感染的上皮细胞坏死脱落，阳性染色分布不均匀，管腔内有形态不规则的脱落阳性上皮细胞。

3 讨 论

RSV 是婴幼儿时期最常见下呼吸道感染原，每年住院治疗的 50%~75% 婴幼儿毛细支气管炎和 25%~40% 的肺炎是其直接引起，1 岁内婴儿 RSV 感染率 68.8%，1~2 岁感染率达 82.6%~100%。婴儿期急性 RSV 下呼吸道感染使非特应体质和特应体质儿童发生哮喘危险性都比普通儿童明显增加，是哮喘的独立危险因素[4]，但具体机制仍不清楚，建立合适的动物模型对阐明此机制很重要。RSV 感染后

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 3 肺组织 RSV 抗原免疫组化平均光密度（$\bar{x}\pm s$）

	BALB/c鼠对照组	BABL/c鼠感染组	裸鼠对照组	裸鼠感染组
例数	3	5	3	4
平均光密度	0.013 ± 0.004	0.128 ± 0.031*	0.008 ± 0.003	0.227 ± 0.085▲*

注：* 与对照 BALB/c 小鼠比较 $P<0.05$，▲与对照裸鼠比较 $P<0.05$，*与感染 BALB/c 小鼠比较 $P<0.05$。

保护性免疫仅能维持数月，福尔马林灭活疫苗不能起到保护作用反而加重病情，至今 RSV 仍无安全有效的治疗药物和预防疫苗，脱氧核酶等新型抗 RSV 制剂正在研究中，已在体外无细胞体系和细胞模型中表现抗病毒活性，需要建立恰当的动物模型，进一步在体内研究其抗病毒作用[5]。从 RSV 发现至今，已建立的黑猩猩、猕猴、雪貂、牛、棉鼠、豚鼠和小鼠等感染模型各有优势和局限[6]，除灵长类动物可出现临床症状，其他都是无症状隐性感染[7]。利用小鼠建立模型的优点是它易获得，遗传背景清楚而均一，基因改造技术成熟，已有多种商品化试剂，是目前应用最广泛的实验动物。但小鼠不是 RSV 自然宿主，我们以往实验发现 BALB/c 鼠感染 RSV 没有临床症状，肺内病毒复制水平相对低，病毒滴度下降快，带毒时间短，限制了治疗效果的观察[8]。因此增强小鼠 RSV 易感性才能获得高水平病毒滴度的理想动物模型。

BALB/c 鼠是研究最深入的近交系小鼠之一。裸鼠除先天无胸腺，T 细胞不能正常分化，其他遗传背景与普通 BALB/c 鼠相同，是细胞免疫缺陷的突变型 BALB/c 鼠。我们比较研究两种小鼠的 RSV 感染模型旨在建立病毒持续高水平复制的理想动物模型，在抗 RSV 制剂研究中延长观察时间、增大病毒滴度变化幅度，减少机体免疫应答对病毒清除作用和病毒感染自限性的干扰，客观科学评价治疗的效果。

RSV 在 BALB/c 鼠和裸鼠都是隐性感染，对小鼠活动度、反应力和体重等一般情况影响较小。小鼠并非 RSV 的适宜宿主，感染主要导致毛细支气管和肺泡的炎症，而上呼吸道感染不明显，所以虽然有典型的肺组织病理学改变，除呼吸增快外，没有卡他症状等其他呼吸道症状。RSV 只特异性定植于小鼠气道上皮粘膜，即使裸鼠感染后也不能在其他组织复制，这与人类感染相同[9]。这种单纯气道感染模型有利于气道途径药物制剂的研究，药物在靶器官浓集，增强疗效；减少其他器官再分布和系统毒副作用，减少不良反应。两种小鼠感染后肺组织病毒滴度高峰都在第 3 天，但裸鼠病毒滴度和抗原表达明显高于 BALB/c 鼠，感染后第 9 天仍能检测到较高水平的病毒滴度，而 BALB/c 鼠第 6 天后就不能检测到病毒滴度，说明裸鼠保留了 BALB/c 鼠 RSV 感染的基本特点，但病毒滴度更高，持续时间更长，发生严重感染，这有利于在药物研究中客观评价治疗对病毒的抑制作用，减少病毒滴度随时间自然下降而限制抗 RSV 效果的观察[10~12]。两种小鼠感染 RSV 后 BALF 白细胞总数都明显增加，分类以淋巴细胞为主，其次是单核细胞和中性粒细胞，少有嗜酸性粒细胞；肺组织都是以淋巴细胞浸润为主的间质性炎症，在第 6 天最明显；裸鼠的炎症反应明显强于 BALB/c 鼠，说明两种小鼠感染 RSV 的炎症类型、发生发展过程是一致的，只是反应强弱的差别。裸鼠的细胞免疫缺陷使其病毒清除能力下降，病毒滴度更高，导致严重的炎症反应，虽然局部炎症细胞数比 BALB/c 鼠高，炎症细胞的类型也与 BALB/c 鼠一致，但这些细胞是否有成熟程度、产生细胞因子等免疫功能或细胞亚群的缺陷，造成机体抗病毒能力的下降尚待进一步研究。两种小鼠的炎症反应高峰时间都滞后于 RSV 滴度高峰，可能是机体产生免疫应答抑制了病毒复制，但同时淋巴细胞、单核细胞等免疫细胞分泌 TNF-α、IL-6、IL-8 等炎症因子，使炎症继续进展，加重肺组织病理改变[6]。所以裸鼠和 BALB/c 鼠有相似的 RSV 感染和炎症反应特点，但裸鼠的病毒滴度更高、持续时间更长、炎症反应更重，增强了对 RSV 的易感性，可以弥补 BALB/c 鼠作为感染模型 RSV 滴度低，下降快，带毒时间短的不足，更具有优势。

综上所述，本研究滴鼻感染 RSV 建立 BALB/c 鼠和裸鼠感染模型，从病毒分离、病毒滴度、病毒抗原检测和组织病理学检查证明感染成功。裸鼠和 BALB/c 鼠遗传背景、RSV 感染形式、炎症类型和发生发展过程一致，既保留 BALB/c 鼠的优点，又有持续高水平病毒滴度，感染更严重、炎症反应更明显，是较理想的小鼠模型，为 RSV 发病机理和防治措施研究奠定基础，有相当的实验应用前景。

（下转第 657 页）

维普资讯 http://www.cqvip.com

3 讨 论

HSP90是真核细胞中广泛存在的一种分子伴侣蛋白，在肿瘤中高表达。许多信号蛋白如类固醇激素受体、受体酪氨酸激酶、丝氨酸/苏氨酸激酶、转录因子和端粒酶都是 HSP90 的效应蛋白[2]，HSP90 与这些蛋白相互作用，维持其正常结构与功能，是肿瘤生长增殖的重要机理。GA 是 HSP90 的特异性抑制剂，可与 HSP90 结合抑制其分子伴侣功能，导致与 HSP90 结合的效应蛋白稳定性下降并在蛋白酶体作用下降解，具有抗癌效应，目前 GA 衍生物 17-AAG 在已进入Ⅱ期临床试验。

端粒酶的异常激活是导致细胞无限增殖和肿瘤发生的重要基础，端粒酶逆转录酶（hTERT）是端粒酶不可缺少的催化亚单位，与端粒酶活性密切相关。HSP90 和 p23 可与端粒酶催化亚基 hTERT 稳定结合，与端粒酶活化有关。不仅端粒酶的组装与活化需要 HSP90 的参与，而且活化后的端粒酶仍需与 HSP90 结合才能保持其活性[1]，这和 HSP90 与其它效应蛋白的结合不一样，其它效应蛋白只在活化过程中需要 HSP90 的参与，活化后则不需要 HSP90 的结合。有资料显示，在人黑色素瘤细胞 JR8 中，GA 和 17-AAG 可抑制 HSP90 与端粒酶活性成分的相互作用[3]。

本实验应用 GA 作用乳腺癌 MDA-MB-435s 细胞后，结果显示，GA 可抑制细胞生长，使细胞阻滞在 G2/M 期，同时细胞端粒酶活性降低。表明 GA 抑制 HSP90 的功能后可抑制端粒酶的活化，降低端粒酶的活性，导致肿瘤细胞的增殖受抑。HSP90 是癌细胞中生长信号转导通路的枢纽，抑制 HSP90 的功能可破坏癌细胞生存的信号通路网络，端粒酶是 GA 作用的重要靶点。GA 抑制端粒酶活性的机理与破坏 HSP90 与 hTERT 的结合，抑制端粒酶的正确组装有关[4,5]，亦可能与 GA 抑制 Akt 的表达导致hTERT 磷酸化程度的下降有关[3]，尚待进一步研究阐明。

（通讯作者：邓华瑜，023-68485478）

参 考 文 献

[1] Holt SE, Aisner DL, Baur J, et al. Functional requirement of p23 and Hsp90 in telomerase complexes[J]. Genes Dev, 1999; 13(7): 817-826.

[2] Bagatell R, Whitesell L. Altered Hsp90 function in cancer: a unique therapeutic opportunity [J]. Mol Cancer Ther, 2004; 3(8): 1021-1030.

[3] Haendeler J, Hoffmann J, Rahman S, et al. Regulation of telomerase activity and anti-apoptotic function by protein protein interaction and phosphorylation[J]. FEBS Lett, 2003; 536(1-3): 180-186.

[4] Forsythe HL, Jarvis JL, Turner JW, et al. Stable Association of hsp90 and p23, but Not hsp70, with Active Human Telomerase [J]. J Biol Chem, 2001; 276(19): 15571-15574.

[5] Villa R, Folini M, Porta CD, et al. Inhibition of telomerase activity by geldanamycin and 17-allylamino, 17-demethoxygeldanamycin in human melanoma cells[J]. Carcinogenesis, 2003; 24(5): 851-859.

（上接第 635 页）

参 考 文 献

[1] Black CP. Systematic Review of the Biology and Medical Management of Respiratory Syncytial Virus Infection[J]. Respiratory Care, 2003; 48(3): 209-233.

[2] Holt PC, Sly PD. Interactions between RSV infection, asthma and atopy: unraveling the complexities [J]. J Exp Med, 2002; 196(10): 1271-1275.

[3] Meissner HC, Rennels MB, Pickering LK, et al. Risk of severe respiratory syncytial virus disease, identification of high risk infants and recommendations for prophylaxis with palivizumab[J]. Pediatr Infect Dis J, 2004; 23(3): 284-285.

[4] Oddy wH, de Merk NH, Sly PD, et al. The effects of respiratory infections, atopy and breastfeeding on childhood asthma [J]. Eur Respir J, 2002; 19(5): 899-905.

[5] Zhao C-A, Zhao X-D, Yu H-G, et al. Inhibition of respiratory syncytial virus replication in cultured cells by RNA cleaving DNAzyme [J]. Chin J Pediatr, 2003; 41(8): 594-598.

[6] Schmidt AC, Johnson TR, Peter JM, et al. Respiratory syncytial virus and other pneumoviruses: a review of the international symposium-RSV 2003[J]. Virus Research, 2004; 106: 1-13.

[7] McArthur-Vaughan K, Gershwin LJ. A rhesus monkey model of respiratory syncytial virus infection[J]. J Med Primatol, 2002; 31(2): 61-73.

[8] Lian G-L, Yu H-G, Zhao X-D, et al. Establishment of respiratory syncytial virus infection model in mice[J]. J Xi' an Jiaotong University (Medical Sciences), 2003; 24(4): 329-332.

[9] Ogra PL. From chimpanzee coryza to palivizumab: changing times for respiratory syncytial virus[J]. Pediatr Infect Dis J, 2000; 19(8): 774-779.

[10] Ottolini MG, Curtis SR, Mathews A, et al. Palivizumab is highly effective in suppressing respiratory syncytial virus in an immunosuppressed animal model[J]. Bone Marrow Transplant, 2002; 29(2): 117-120.

[11] Nguyen H, Hay J, Mazzulli T, et al. Efficient generation of respiratory syncytial virus (RSV)-neutralizing human MoAbs via human peripheral blood lymphocyte (hu-PBL)-SCID mice and scFv phage display libraries[J]. Clin Exp Immunol, 2000; 122(1): 85-93.

[12] Ottolini MG, Porter DD, Hemming VG, et al. Effectiveness of RSVIG prophylaxis and therapy of respiratory syncytial virus in an immunosuppressed animal model[J]. Bone Marrow Transplant, 1999; 24(1): 41-45.