

## ·综述·

## 戊型肝炎病毒实验感染的动物模型

耿家宝<sup>1</sup> 熊熙<sup>2</sup> 缪幼菡<sup>3</sup> 赵卫峰<sup>1</sup><sup>1</sup> 苏州大学附属第一医院感染病科, 苏州 215000; <sup>2</sup> 东部战区总医院感染病科/肝病中心, 南京 210002; <sup>3</sup> 南通市第三人民医院感染病科, 南通 226000

耿家宝为苏州大学附属第一医院在职博士生, 现在东部战区总医院秦淮医疗区感染科工作

通信作者: 赵卫峰, Email: zhaoweifeng@suda.edu.cn

**【摘要】** 戊型肝炎是由 HEV 引起的常见传染病, 它的动物宿主比较广泛, 在散发性病例发生过程发挥重要作用。研究 HEV 动物宿主、实验感染动物模型, 对戊型肝炎的防控、HEV 致病机制、跨物种传播、疫苗及治疗方案评估等相关研究具有现实意义。本文将对 HEV 常见动物宿主、实验感染动物模型进行综述。

**【关键词】** 戊型肝炎病毒; 动物宿主; 实验感染; 动物模型

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20230728-00012

**Progress in animal models of hepatitis E virus infection**Geng Jiabao<sup>1</sup>, Xiong Xi<sup>2</sup>, Miao Youhan<sup>3</sup>, Zhao Weifeng<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215000, China; <sup>2</sup>Center of Hepatology and Department of Infectious Diseases, General Hospital of Eastern Theater Command, Nanjing 210002, China; <sup>3</sup>Department of Infectious Diseases, Nantong Third People's Hospital, Nantong 226000, China

Geng Jiabao is an on-job doctorate at the First Affiliated Hospital of Soochow University, and is now working in the Center of Hepatology and Department of Infectious Diseases, General Hospital of Eastern Theater Command

Corresponding author: Zhao Weifeng, Email: zhaoweifeng@suda.edu.cn

**【Abstract】** Hepatitis E is a common infectious disease caused by HEV. HEV has a wide range of animal hosts playing an important role in occurrence of sporadic hepatitis E. The study of animal hosts and animal models of HEV infection has important practical significance for the prevention and control of hepatitis E, as well as for understanding the pathogenic mechanisms of HEV, cross species transmission, vaccine and treatment evaluation and other related research. This article reviews the common animal hosts of HEV and animal models of HEV infection.

**【Key words】** Hepatitis E virus; Animal host; Experimental infection; Animal model

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20230728-00012

戊型肝炎常见于卫生条件较差的地区, 戊型肝炎病毒 (hepatitis E virus, HEV) 是引起急性肝炎的首要因素<sup>[1]</sup>。全球每年约 2 000 万新发 HEV 感染者, 总体病死率为 0.5%~4%<sup>[2-4]</sup>。HEV 不仅导致肝内损伤, 还可造成肝外多系统损伤, 如神经系统、血液系统、肾脏、胰腺和关节等<sup>[5]</sup>。部分慢性戊型肝炎可在 1~2 年内发展至肝硬化, 最终导致死亡, 与慢性丙型肝炎相比, 具有更严重的致病性<sup>[6]</sup>。HEV 的动物宿主广泛, 研究其动物宿主、实验感染动物模型, 对戊型肝炎的防控、HEV 致病机制、跨物种传播、疫苗及治疗方案评估等相关研究具有重要意义, 本文对 HEV 常见动物宿主、实验感染动物模型

的研究进展进行综述。

**一、HEV 基因分型**

HEV 是单股正链 RNA 病毒, 基因组全长约 7.2 kb。帕斯拉 HEV 属可分为 8 个基因型, 主要致病基因型为 1~4 型。1 型和 2 型 HEV 仅局限于人群内传播, 可污染水源引起戊型肝炎的暴发流行。3 型和 4 型 HEV 为人畜共患, 在多种动物 (猪、野猪、鹿、兔和猫鼬等) 中均有流行, 可由动物传播给人, 引起散发性戊型肝炎<sup>[7]</sup>。自 2004 年以来, 4 型 HEV 已成为我国流行的主导基因型, 主要在人和动物群中传播, 食用动物粪便污染的水源、食物或未充分煮熟的肉制品、奶制品均可

导致戊型肝炎的发生<sup>[8-9]</sup>。5~8 型 HEV 为近些年新发现基因型,5 型和 6 型 HEV 的动物宿主为野猪,7 型和 8 型 HEV 的动物宿主为骆驼,已有通过食用骆驼肉和奶制品导致 7 型 HEV 传播给人的报道<sup>[10]</sup>,5、6 和 8 型 HEV 是否能感染人尚需进一步研究。

## 二、HEV 动物宿主及实验感染动物模型

### 1. 兔

2009 年,Zhao 等<sup>[11]</sup>首次从甘肃地区兔血清中检出 HEV RNA,其基因序列与 1 型、2 型、3 型、4 型 HEV 相似性分别为 73%~77%、70%~76%、75%~82% 和 71%~77%,兔群中 HEV RNA 和 HEV IgG 流行率分别为 7.5% (25/335) 和 57.0% (191/335)。随后,多个国家和地区学者相继报道兔是 HEV 的天然动物宿主,兔群中存在 HEV 抗体及 RNA 的流行,并证实兔 HEV (rabbit HEV, rHEV) 属于基因 3 型<sup>[12]</sup>,rHEV 可跨物种传播给猪、非人灵长类动物和人<sup>[13-14]</sup>。

实验感染 rHEV 后,兔可出现病毒血症、粪便排毒、肝功能异常、血清抗体转换、病理损伤(淋巴细胞病浸润、肝细胞坏死等)等急性肝炎的相关表现,肝损伤的严重程度与接种病毒量正相关,部分兔表现为慢性感染<sup>[15]</sup>。另一项研究提示,感染 rHEV 后,部分兔还可出现类似慢性戊型肝炎患者的临床病程及肝外损伤,如 ALT、AST 异常,试验期间(9 个月)持续/间断粪便排毒,肝脏病理提示慢性炎症、纤维化,但感染猪 HEV (swine HEV, sHEV) 的兔,粪便排毒时间较短,且肝功能无明显异常<sup>[16]</sup>。

不同基因型/亚型 HEV 对兔的易感性、致病性不同,分别用人源 HEV (human HEV, hHEV)-3b、hHEV-4a、hHEV-4d、hHEV-4h、sHEV-4d、sHEV-4h、rHEV、8 型 HEV 感染兔,结果提示只有 hHEV-4d、sHEV-4d、rHEV 成功感染,出现病毒血症、血清 HEV 抗原阳性、粪便排毒、ALT 增高、肝脏病理损伤等急性肝炎表现,其中 1 只兔感染 rHEV 后表现为慢性感染;与 rHEV 相比,hHEV-4d、sHEV-4d 对兔的感染性和致病性相对较弱;hHEV-3b、8 型 HEV 仅引起部分兔隐性感染,分别表现为 3/5 和 1/5 兔血清中 HEV 抗体阳转;hHEV-4a、hHEV-4h、sHEV-4h 未能感染兔<sup>[7]</sup>。另一项研究提示,兔对 sHEV-3 易感,但感染后促炎细胞因子、ALT 无明显异常,肝脏病理仅有轻微损伤<sup>[18]</sup>。分别用不同型别 HEV 感染兔,结果显示兔对 5 型、7 型 HEV 不易感,对 8 型 HEV 易感,感染后出现粪便排毒和 HEV IgG 抗体的血清学转换,但该抗体不能保护兔不再感染 rHEV,提示 8 型 HEV 抗原与 rHEV 不同<sup>[19]</sup>。

兔不仅可作为 HEV 急性感染动物模型,也可作为垂直传播和孕期感染动物模型。与孕妇相似,孕兔感染 rHEV 后可呈现不良妊娠结局,6 只孕兔感染 HEV 3 d 后出现粪便排

毒,其中 2 只流产,3 只死亡;胎盘中可检出 HEV RNA、HEV 抗原,幼兔出生 3 个月后可出现 HEV 抗体阳转,而对对照组无流产、死亡,胎盘中亦未检出 HEV RNA 及抗原,血清中无 HEV 抗体产生,提示兔可用于孕期感染 HEV 致病性和垂直传播相关研究<sup>[20]</sup>。兔感染其他基因型 HEV 是否导致不良妊娠结局,尚需进一步研究。rHEV 感染兔后,可穿过血脑屏障导致神经系统损伤<sup>[21]</sup>。

正常免疫状态下,仅部分兔感染 rHEV 后出现慢性感染,具体机制尚待阐明。为了建立免疫缺陷慢性感染模型,He 等<sup>[22]</sup>用环孢素抑制免疫力后,分别用 rHEV、hHEV-3、hHEV-4 感染兔,均获成功并表现为慢性感染,分别从肝、肾、小肠、尿液、脑脊液中检出 HEV RNA、HEV 抗原,肝脏病理表现为典型的慢性纤维化。兔模型还可用于急慢性感染过程中疫苗有效性的评估,兔在接种 HEV239 疫苗后,HEV 抗体阳转,可有效保护不再感染 sHEV 和 rHEV,而未接种疫苗组均出现 HEV 感染<sup>[23]</sup>,在使用免疫抑制剂前接种 HEV239 疫苗,然后用环孢素抑制兔的免疫力,仍可保护其不再感染 HEV<sup>[22]</sup>。兔模型还可用于抗病毒治疗效果评估,相关研究表明利巴韦林对急/慢性 HEV 感染均有较好的抗病毒效果<sup>[19, 22, 24]</sup>。最近的一项研究表明,索磷布韦同样具有抗病毒作用,且索磷布韦联合利巴韦林抗 HEV 效果优于索磷布韦单药<sup>[25]</sup>。

兔模型是目前研究 HEV 致病性、跨物种传播、垂直传播、肝外系统损伤和孕期感染致病性较好的动物模型,但其缺点是对部分基因型,尤其 1、2 型 HEV 不易感,基因修饰困难,缺少物种特异性抗体和商品试剂。

### 2. 非人灵长类动物

非人灵长类动物虽然不是 HEV 的天然宿主,但对 1~4、5、7~8 型 HEV 均易感<sup>[26-27]</sup>,感染后可出现黄疸、精神萎靡、病毒血症、粪便排毒、ALT 增高、血清 HEV 抗体转换等典型急性肝炎表现,提示非人灵长类动物是研究 HEV 跨物种传播、致病机制较为理想的动物模型<sup>[28]</sup>。据报道,虽然多种非人灵长类动物(如食蟹猴、恒河猴、猪尾猴、长尾黑颞猴、松鼠猴、赤猴和猫猴等)对 HEV 易感,感染后可出现病毒血症、粪便排毒、ALT 异常、血清 HEV 抗体转换等急性肝炎表现,但也有隐性感染的报道,不同动物类别的实验结果不尽相同,建立标准化非人灵长类实验感染动物模型仍需进一步研究。此外,多项研究结果表明,经口途径易导致感染失败,且所需的 HEV 病毒量是经静脉感染的 10 000 倍,故实验感染 HEV 大多选用经静脉感染的方式<sup>[29]</sup>。

由于非人灵长类动物的胎盘构成、孕期激素水平变化、孕期的长短与人较为相似,故可用于孕期感染相关研究。为了探讨 HEV 垂直传播方式,Yu 等<sup>[30]</sup>用 sHEV-4 感染 3 只孕

期恒河猴,其中 1 只出现早产、死胎,从死胎的肝、肾、脾、小肠中均检出 HEV RNA,不良妊娠结局的出现可能与母体黄体酮水平较低、先天性免疫功能、免疫状态改变等因素有关。另一项早期研究结果提示,孕期恒河猴感染 HEV 后,与非孕期恒河猴相比,血清生化指标、肝脏病理均未见明显差异,未见妊娠不良结局<sup>[31]</sup>。非人灵长类动物孕期感染是否导致不良结局和不良结局的发生概率,仍需大样本研究证实。

Huang 等<sup>[32]</sup>用 sHEV-4 感染 2 只恒河猴后,出现慢性感染,粪便及血清中 HEV RNA 持续阳性(分别为 272 和 650 d),提示恒河猴可作为研究 HEV 慢性感染动物模型。进一步研究发现,HEV 的清除时间与机体 T 细胞功能密切相关,感染 HEV 前用 CD8 $\alpha$  单克隆抗体进行免疫抑制的恒河猴,其清除病毒的时间比免疫力正常的恒河猴晚 1 周;接受 CD8 $\alpha$  单克隆抗体的恒河猴体内病毒清除可能与中和抗体、CD4<sup>+</sup>T 细胞有关,未接受 CD8 $\alpha$  单克隆抗体的恒河猴肝内 CD8<sup>+</sup>T 细胞浸润和病毒清除同时发生,提示恒河猴对 HEV 的易感性可能与免疫功能多方面因素有关,CD4<sup>+</sup>T 细胞和中和抗体可能是治疗慢性戊型肝炎的潜在靶点<sup>[33]</sup>。用他克莫司对食蟹猴进行免疫抑制 42 d,然后静脉接种 sHEV-3,免疫抑制的食蟹猴均获慢性感染,表现为肝功能轻度异常、持续病毒血症、粪便排毒、肝脏病理学改变(肝细胞气球样变性、轻至重度的脂肪变性、散在肝细胞坏死和小叶灶性炎症),提示食蟹猴可作为研究慢性戊型肝炎的动物模型<sup>[34]</sup>。

非人灵长类动物虽然对基因 1~4 型 HEV 易感,孕期过程与人相似,可用于急性感染、跨物种传播、孕期感染、慢性感染等相关研究,但由于价格昂贵、不易操作、非 HEV 天然宿主、伦理等因素,限制了其在实验中的应用。

### 3. 鼠

鼠 HEV 可感染人引起急性戊型肝炎,免疫抑制人群感染后可表现为慢性肝炎,利巴韦林治疗有效<sup>[35]</sup>。内蒙古沙鼠对 3~5 型、鼠 HEV 易感,感染后可出现病毒血症、粪便排毒,肝组织汇管区淋巴细胞浸润,在跨物种传播、致病性机制、抗病毒治疗、疫苗评估方面具有重要价值,但对 1、7~8 型 HEV 的易感性相对较低<sup>[36-37]</sup>。用泼尼松龙、他克莫司和吗替麦考酚酯对 SD 大鼠进行免疫抑制后,可慢性感染鼠 HEV,但对 hHEV-4 不易感,高剂量组(泼尼松龙 10 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>、他克莫司 7.5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>、吗替麦考酚酯 30 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)血清、粪便、肝组织中 HEV 载量高于低剂量组(泼尼松龙 4 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>、他克莫司 5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>、吗替麦考酚酯 25 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)和免疫功能正常对照组,慢性感染过程伴有 ALT 增高和肝脏病理损伤;停用或减少免疫抑制药物剂量可促进病毒清除;免疫功能正常组大鼠感染后 ALT 未见明显异常,提示感染后的病毒复制

和致病性与机体免疫状态密切相关<sup>[38]</sup>。

免疫缺陷的人肝嵌合小鼠模型是近年来研究的热点之一,因其同时具备免疫功能缺陷和人源肝细胞,可较好地用于构建 HEV 慢性感染模型。分别用 hHEV-3、细胞培养来源 HEV-1、黑猩猩粪便来源 HEV-1、sHEV-4 感染免疫缺陷的人肝嵌合小鼠,均导致慢性感染,而免疫功能正常的小鼠对 sHEV-4 不易感<sup>[39]</sup>;感染后的小鼠肝内可检出 HEV RNA 和 HEV 结构蛋白,且粪便中的病毒载量高于血清,感染 1 型 HEV 小鼠的病毒载量高于感染 3 型的小鼠,并可用于评估不同剂量利巴韦林的抗病毒效果<sup>[40]</sup>。长效 IFN(0.3 mg/kg,8 周)同样具有较好的抗病毒作用,可促进小鼠体内 HEV RNA 和抗原的清除<sup>[41]</sup>。

为了研究孕期感染 HEV 的不良结局,Yang 等<sup>[42]</sup>用 sHEV-4 分别在孕早期、孕中期和孕晚期感染 BALB/c 小鼠,感染后均可从肝、脾、肾、结肠、子宫和胎盘中检出 HEV RNA 和 HEV 抗原,其中孕中期感染组的 8 只小鼠有 7 只出现流产,另外 2 组小鼠均正常分娩,并从 3 组小鼠胎肝中检出正、负链 HEV RNA、HEV 抗原,提示该小鼠模型可用于 HEV 致病性、垂直传播和孕期感染不良结局的相关研究。感染 HEV 后流产小鼠体内 Th1/Th2 的比值是未感染 HEV 小鼠的 9.48 倍,Th1/Th2 比值的稳定性可能是导致流产的关键因素<sup>[42]</sup>。

小鼠生长周期短,基因操控相关研究较为成熟,已成为很多复杂生物功能研究的动物模型,可用于大规模实验研究。由于应用广泛,研究免疫反应的商品试剂较多,鼠有望成为研究 HEV 致病机制的理想动物模型。

### 4. 猪

猪是 HEV 最为重要的动物宿主,是散发性戊型肝炎重要的传染源。幼猪感染大多发生在 2~4 月龄期间,感染后可出现短暂的病毒血症期(1~2 周)和较长粪便排毒期(3~7 周)。

猪对 1 和 2 型 HEV 不易感,对 3 和 4 型 HEV 虽然易感,但感染后多表现为亚临床感染,肝功能无明显异常,病理可表现为淋巴细胞、浆细胞浸润性肝炎,部分肝脏病理出现凋亡小体和门脉肝纤维化<sup>[43]</sup>。Jung 等<sup>[44]</sup>用 sHEV-3 感染小型猪后,胰腺和肝脏均出现炎症和细胞程序性死亡,病灶可见大量 HEV 病毒复制。另一项研究发现,HEV 不仅可在体外脑微血管内皮细胞内复制,感染后可穿过血脑屏障感染中枢神经系统,脑组织、脊髓中可检出 HEV RNA 并出现病理损伤,提示猪可用于肝外神经系统损伤研究<sup>[45]</sup>。Cao 等<sup>[46]</sup>用环孢素、硫唑嘌呤、泼尼松龙对猪进行免疫抑制后,成功建立了慢性感染 hHEV-3 的模型,感染期间其血液中 Th1 细胞因子 IL-2、IL-12 和 Th2 细胞因子 IL-4、IL-10 水平下降,血清  $\gamma$ -GT 增高,该慢性模型的建立可用于慢性戊型肝炎致病性及治疗

策略的相关研究。猪作为 HEV 感染动物模型的缺点是:仅对 3 和 4 型 HEV 易感,且感染后多无明显临床病程;孕期猪感染 HEV 后,肝脏损伤轻微,尚未见垂直传播及不良结局。

### 5. 雪貂

2012 年,荷兰学者首次报道了雪貂中存在 HEV 感染,其全基因组与鼠 HEV 的基因相似性为 72.3%,与 1~4 型 HEV、rHEV 和禽 HEV 的基因相似性为 54.5%~60.5%,单独构成一个基因型 (HEV-C2)<sup>[47]</sup>。目前尚无人感染 HEV-C2 的报道,Wistar 鼠、nude 鼠、食蟹猴对 HEV-C2 均不易感,提示 HEV-C2 跨物种传播能力有限。雪貂作为动物模型感染 HEV-C2 后,可表现为亚临床感染、急性肝炎、慢性感染,部分雪貂 ALT 高达 2 000 U/L 以上,提示雪貂可作为 HEV 急、慢性感染的动物模型,在 HEV 致病性、疫苗评估方面具有一定价值<sup>[48]</sup>。

### 三、结语

随着研究的深入,有越来越多的 HEV 动物宿主被发现,并促进实验感染动物模型的建立。已建立的实验感染 HEV 动物模型,在 HEV 跨物种传播、致病机制、孕期感染不良结局、慢性感染、抗病毒治疗、疫苗评估等方面研究具有重要价值。但各动物模型在多基因型易感性、临床病程典型性、实验可重复性、可操作性、价格等方面尚存在不足之处。相信随着人们对戊型肝炎的日趋重视,将有更多动物宿主被发现和标准化动物模型的建立,促进对戊型肝炎相关方面的研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- Capai L, Falchi A, Charrel R. Meta-analysis of human IgG anti-HEV seroprevalence in industrialized countries and a review of literature[J]. *Viruses*, 2019, 11(1):84. DOI: 10.3390/v11010084.
- Raji YE, Toung OP, Taib NM, et al. Hepatitis E virus: An emerging enigmatic and underestimated pathogen[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2022, 29(1): 499-512. DOI: 10.1016/j.sjbs.2021.09.003.
- Sadeghi F, Golchob Z, Javadian M, et al. Seroprevalence of hepatitis A and hepatitis E viruses among pregnant women in Northern Iran[J]. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2021, 2021: 5130586. DOI: 10.1155/2021/5130586.
- Kamani L, Padhani ZA, Das JK. Hepatitis E: Genotypes, strategies to prevent and manage, and the existing knowledge gaps[J]. *JGH Open*, 2021, 5(10): 1127-1134. DOI: 10.1002/jgh3.12646.
- Ahmed R, Nasheri N. Animal reservoirs for hepatitis E virus within the Paslahepevirus genus[J]. *Vet Microbiol*, 2023, 278: 109618. DOI: 10.1016/j.vetmic.2022.109618.
- Lhomme S, Marion O, Abravanel F, et al. Hepatitis E pathogenesis[J]. *Viruses*, 2016, 8(8): 212. DOI: 10.3390/v8080212.
- Pallerla SR, Schembecker S, Meyer CG, et al. Hepatitis E virus genome detection in commercial pork livers and pork meat products in Germany[J]. *J Viral Hepat*, 2021, 28(1): 196-204. DOI: 10.1111/jvh.13396.
- Wu J, Xiang Z, Zhu C, et al. Extrahepatic manifestations related to hepatitis E virus infection and their triggering mechanisms [J]. *J Infect*, 2021, 83(3): 298-305. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.07.021.
- Wang J, Li N, Zhang H, et al. Detection of hepatitis E virus in the pig livers and retail pork samples collected in selected cities in China[J]. *Foodborne Pathog Dis*, 2021, 18(2): 97-103. DOI: 10.1089/fpd.2020.2837.
- Lee GH, Tan BH, Teo EC, et al. Chronic infection with camelid hepatitis E virus in a liver transplant recipient who regularly consumes camel meat and milk[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(2): 355-357.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.10.048.
- Zhao C, Ma Z, Harrison TJ, et al. A novel genotype of hepatitis E virus prevalent among farmed rabbits in China[J]. *J Med Virol*, 2009, 81(8): 1371-1379. DOI: 10.1002/jmv.21536.
- Ahn HS, Park BJ, Han SH, et al. Prevalence and genetic features of rabbit hepatitis E virus in Korea[J]. *J Med Virol*, 2017, 89(11): 1995-2002. DOI: 10.1002/jmv.24875.
- Sahli R, Fraga M, Semela D, et al. Rabbit HEV in immunosuppressed patients with hepatitis E acquired in Switzerland[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(5): 1023-1025. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.01.025.
- Baylis SA, O'Flaherty N, Burke L, et al. Identification of rabbit hepatitis E virus (HEV) and novel HEV clade in Irish blood donors[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(3): 870-872. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.04.015.
- Cheng X, Wang S, Dai X, et al. Rabbit as a novel animal model for hepatitis E virus infection and vaccine evaluation[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e51616. DOI: 10.1371/journal.pone.0051616.
- Liang C, Zhao C, Liu T, et al. Characterization of chronic hepatitis E virus infection in immunocompetent rabbits[J]. *Viruses*, 2022, 14(6):1252. DOI: 10.3390/v14061252.
- Li S, He Q, Yan L, et al. Infectivity and pathogenicity of different hepatitis E virus genotypes/subtypes in rabbit model[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1): 2697-2705. DOI: 10.1080/22221751.2020.1858178.
- Han SH, Park BJ, Ahn HS, et al. Cross-species transmission of swine hepatitis E virus genotype 3 to rabbits[J]. *Viruses*, 2020, 12(1): 53. DOI: 10.3390/v12010053.
- Zhang W, Ami Y, Suzuki Y, et al. A cross-species transmission of a camel-derived genotype 8 hepatitis E virus to rabbits [J]. *Pathogens*, 2021, 10(11): 1374. DOI: 10.3390/pathogens10111374.
- Xia J, Liu L, Wang L, et al. Experimental infection of pregnant rabbits with hepatitis E virus demonstrating high mortality and vertical transmission[J]. *J Viral Hepat*, 2015, 22(10): 850-857. DOI: 10.1111/jvh.12406.
- Tian J, Shi R, Liu T, et al. Brain infection by hepatitis E virus probably via damage of the blood-brain barrier due to alterations of tight junction proteins[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 52. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00052.
- He Q, Zhang F, Shu J, et al. Immunocompromised rabbit model of

- chronic HEV reveals liver fibrosis and distinct efficacy of different vaccination strategies[J]. *Hepatology*, 2022, 76(3): 788-802. DOI: 10.1002/hep.32455.
- [23] Li M, Li S, He Q, et al. Hepatitis E-related adverse pregnancy outcomes and their prevention by hepatitis E vaccine in a rabbit model[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2019, 8(1): 1066-1075. DOI: 10.1080/22221751.2019.1643260.
- [24] Gong W, Liu L, Li M, et al. Evaluation of antiviral efficacy of Chinese traditional medicine Babao Dan in rabbits infected with hepatitis E virus[J]. *J Gen Virol*, 2018, 99(8): 1036-1043. DOI: 10.1099/jgv.0.001089.
- [25] Liang Z, Shu J, He Q, et al. High dose sofosbuvir and sofosbuvir-plus-ribavirin therapy inhibit hepatitis E virus (HEV) replication in a rabbit model for acute HEV infection[J]. *Antiviral Res*, 2022, 199:105274. DOI: 10.1016/j.antiviral.2022.105274.
- [26] Wang L, Teng J, Lau S, et al. Transmission of a novel genotype of hepatitis E virus from bactrian camels to cynomolgus macaques[J]. *J Virol*, 2019, 93(7): e02014-02018. DOI: 10.1128/JVI.02014-18.
- [27] Li TC, Bai H, Yoshizaki S, et al. Genotype 5 hepatitis E virus produced by a reverse genetics system has the potential for zoonotic infection[J]. *Hepatol Commun*, 2019, 3(1): 160-172. DOI: 10.1002/hep4.1288.
- [28] Liu P, Bu QN, Wang L, et al. Transmission of hepatitis E virus from rabbits to cynomolgus macaques[J]. *Emerg Infect Dis*, 2013, 19(4): 559-565. DOI: 10.3201/eid1904.120827.
- [29] Tsarev SA, Tsareva TS, Emerson SU, et al. Infectivity titration of a prototype strain of hepatitis E virus in cynomolgus monkeys[J]. *J Med Virol*, 1994, 43(2): 135-142. DOI: 10.1002/jmv.1890430207.
- [30] Yu W, Hao X, Li Y, et al. Vertical transmission of hepatitis E virus in pregnant rhesus macaques[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 17517. DOI: 10.1038/s41598-020-74461-7.
- [31] Tsarev SA, Tsareva TS, Emerson SU, et al. Experimental hepatitis E in pregnant rhesus monkeys: Failure to transmit hepatitis E virus (HEV) to offspring and evidence of naturally acquired antibodies to HEV[J]. *J Infect Dis*, 1995, 172(1): 31-37. DOI: 10.1093/infdis/172.1.31.
- [32] Huang F, Yang C, Zhou X, et al. Rhesus macaques persistently infected with hepatitis E shed virus into urine[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(6): 1446-1447. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.12.026.
- [33] Bremer W, Blasczyk H, Yin X, et al. Resolution of hepatitis E virus infection in CD8<sup>+</sup> T cell-depleted rhesus macaques[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(3): 557-564. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.04.036.
- [34] Cardinali NR, Guimarães JR, Melgaço JG, et al. Cynomolgus monkeys are successfully and persistently infected with hepatitis E virus genotype 3 (HEV-3) after long-term immunosuppressive therapy[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0174070. DOI: 10.1371/journal.pone.0174070.
- [35] Sridhar S, Yip C, Lo K, et al. Hepatitis E virus species C infection in humans, Hong Kong[J]. *Clin Infect Dis*, 2022, 75(2): 288-296. DOI: 10.1093/cid/ciab919.
- [36] Zhang W, Ami Y, Suzaki Y, et al. Mongolia gerbils are broadly susceptible to hepatitis E virus[J]. *Viruses*, 2022, 14(6): 1125. DOI: 10.3390/v14061125.
- [37] Xu LD, Zhang F, Chen C, et al. Revisiting the mongolian gerbil model for hepatitis E virus by reverse genetics[J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(2): e0219321. DOI: 10.1128/spectrum.02193-21.
- [38] Sridhar S, Wu S, Situ J, et al. A small animal model of chronic hepatitis E infection using immunocompromised rats[J]. *JHEP Rep*, 2022, 4(10): 100546. DOI: 10.1016/j.jhepr.2022.100546.
- [39] Collignon L, Verhoye L, Hakze-Van der Honing R, et al. Study of hepatitis E virus-4 infection in human liver-chimeric, immunodeficient, and immunocompetent mice[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 819877. DOI: 10.3389/fmicb.2022.819877.
- [40] Sayed IM, Verhoye L, Cocquerel L, et al. Study of hepatitis E virus infection of genotype 1 and 3 in mice with humanised liver [J]. *Gut*, 2017, 66(5): 920-929. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311109.
- [41] Sari G, Mulders CE, Zhu J, et al. Treatment induced clearance of hepatitis E viruses by interferon-lambda in liver-humanized mice [J]. *Liver Int*, 2021, 41(12): 2866-2873. DOI: 10.1111/liv.15033.
- [42] Yang C, Hao X, Li Y, et al. Successful establishment of hepatitis E virus infection in pregnant BALB/c mice[J]. *Viruses*, 2019, 11(5): 451. DOI: 10.3390/v11050451.
- [43] Kureljušić B, Aleksić-Kovačević S, Savić B, et al. Morphological and immunophenotypic characteristics of the liver of swine naturally infected with hepatitis E virus[J]. *Vet Ital*, 2021, 57(4): 287-295. DOI: 10.12834/VetIt.1813.9553.3.
- [44] Jung S, Seo DJ, Yeo D, et al. Experimental infection of hepatitis E virus induces pancreatic necroptosis in miniature pigs[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 12022. DOI: 10.1038/s41598-020-68959-3.
- [45] Tian D, Li W, Heffron CL, et al. Hepatitis E virus infects brain microvascular endothelial cells, crosses the blood-brain barrier, and invades the central nervous system[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(24): e2201862119. DOI: 10.1073/pnas.2201862119.
- [46] Cao D, Cao QM, Subramaniam S, et al. Pig model mimicking chronic hepatitis E virus infection in immunocompromised patients to assess immune correlates during chronicity[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(27): 6914-6923. DOI: 10.1073/pnas.1705446114.
- [47] Raj VS, Smits SL, Pas SD, et al. Novel hepatitis E virus in ferrets, the Netherlands[J]. *Emerg Infect Dis*, 2012, 18(8): 1369-1370. DOI: 10.3201/eid1808.111659.
- [48] Li TC, Yang T, Yoshizaki S, et al. Ferret hepatitis E virus infection induces acute hepatitis and persistent infection in ferrets [J]. *Vet Microbiol*, 2016, 183: 30-36. DOI: 10.1016/j.vetmic.2015.11.014.