



BALB/c 小鼠和雪貂感染 H7N9 禽流感病毒后的肺组织动态病理学变化

邓巍*, 李彦红*, 朱华, 徐艳峰, 陈霆, 李枫棣, 鲍琳琳, 许黎黎, 黄澜,
吕琦, 袁静, 向志光, 高凯, 姚艳丰, 于品, 秦川

(中国医学科学院, 北京协和医学院, 医学实验动物研究所, 卫生部人类疾病比较医学重点实验室,
国家中医药管理局人类疾病动物模型三级实验室, 北京 100021)

【摘要】 目的 了解用 H7N9 禽流感病毒分别感染 BALB/c 小鼠和雪貂后, 其肺部动态病理改变, 为临床诊断、治疗、预防及机制研究提供帮助。方法 BALB/c 小鼠经鼻腔接种 10^6 EID₅₀ (50 μ L) H7N9 禽流感病毒后第 1、2、3、5、7、14、28 天分别安乐死 2~3 只小鼠; 雪貂经鼻腔吸入接种 10^6 EID₅₀ (500 μ L) H7N9 禽流感病毒后第 3、7、14、28 天分别安乐死 1 只雪貂, 分别观察动物的临床特征改变, 肺组织的大体组织形态学变化, HE 染色观察动态病理改变, 免疫组化染色观察病毒分布及肺组织各种炎细胞的浸润情况。结果 感染病毒后的小鼠出现竖毛、嗜睡、死亡等表现, 雪貂表现为打喷嚏、鼻腔分泌物、稀便、嗜睡等; 大体观察小鼠与雪貂肺组织均可见到暗红色病灶; 光镜观察小鼠与雪貂的肺组织均呈现坏死性支气管炎和渗出性间质性肺炎、肺泡炎。感染第 2 天开始出现炎症病变, 7~9 d 炎症病变最严重, 14 d 后逐渐修复吸收, 28 d 基本完全吸收; T、B 淋巴细胞, 巨噬细胞不同程度的表达增多, 以 T 细胞增多为主, 尤其是 CD8⁺ T 细胞两种动物均大量表达。结论 H7N9 禽流感病毒感染可引起 BALB/c 小鼠和雪貂肺组织急性支气管炎和肺炎, 感染后 7~9 d 肺部炎症的组织病理学变化最严重, CD8⁺ T 细胞明显增多, 14 d 后病灶逐渐吸收。该研究可为临床诊断、治疗、预防该病及进行疾病机制研究提供帮助。

【关键词】 H7N9 禽流感病毒; BALB/c 小鼠; 雪貂; 肺组织; 病理学变化

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2014) 01-0013-05

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2014.01.003

Pathological changes of the lungs in mouse and ferret models infected with novel avian-origin human A (H7N9) influenza virus

DENG Wei*, LI Yan-hong*, ZHU Hua, XU Yan-feng, CHEN Ting, LI Feng-di, BAO Lin-lin, XU Li-li,
HUANG Lan, LV Qi, YUAN Jing, XIANG Zhi-guang, GAO Kai, YAO Yan-feng, YU Pin, QIN Chuan

(Key Laboratory of Human Diseases Comparative Medicine, Ministry of Health, Institute of Medical Laboratory Animal Science, Chinese Academy of Medical Sciences; Key Laboratory of Human Diseases Animal Models, State Administration of Traditional Chinese Medicine, Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

【Abstract】 Objective To better understand the dynamic pathological changes in the lungs of mouse and ferret models infected with novel avian-origin H7N9 subtype influenza virus. **Methods** A/Anhui/1/2013 (H7N9) virus was inoculated by intranasal instillation to mice and ferrets. Autopsies of 2-3 mice each time were performed on days 1, 2, 3, 5, 7, 14 and 28 post inoculation (d. p. i.) and 1 ferret on 3, 7, 14 and 28 d. p. i. Clinical signs and gross examination were conducted and histopathological analysis was performed. **Results** Animals developed typical clinical signs including body weight loss (mice and ferrets), ruffled fur (mice), sneezing (ferrets), diarrhea (ferrets) and death (mice). Focal

[基金项目] 科技部应急专项(项目号 KJYJ-2013-01-04)及国家科技重大专项(项目号 2012ZX10004-404, 2012ZX10004-501)。

[作者简介] 邓巍(1975-), 男, 助理研究员, 研究方向: 感染病理研究; 李彦红(1983-), 女, 硕士, 研究方向: 病理学与病理生理学。* 为共同第一作者。

[通讯作者] 秦川, 女, 研究员, 博士生导师。Email: qinchuan@pumc.edu.cn

infection observed by gross examination and bronchitis and pneumonia determined by histology were seen in the lung in the mouse and ferret models. Inflammatory reaction was started from 2 d. p. i., most severe on 7–9 d. p. i. and absorbed from 14 to 28 d. p. i.. Lymphocytes and macrophages, especially CD8⁺ lymphocytes were increased in the lungs of infected mouse and ferret models. **Conclusions** Bronchitis and pneumonia can be induced in mice and ferrets inoculated with H7N9 virus. Inflammatory reactions are most severe on 7–9 d. p. i. and absorbed from 14 d. p. i., and infiltration of CD8⁺ lymphocytes is evident. Observation of pathological changes of the lungs in mouse and ferrets models enables detailed studies of the pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention of this illness, and lays foundation for related drug or vaccine evaluation.

【Key words】 H7N9 influenza virus; BALB/c mouse; Ferrets; Lung; Pathology; Pathogenesis; Diagnosis; Treatment; Prevention

2013 年,一种新型禽流感 H7N9 病毒疫情在中国华东地区爆发^[1]。截至 2013 年 10 月 31 日,中国共报告人感染 H7N9 禽流感确诊病例 136 例,其中死亡 45 例^[2,3]。大多数感染病例产生严重的肺炎,很大比例形成急性呼吸窘迫综合征(ARDS),大概 20% 的病例形成呼吸衰竭和多器官功能损伤,通常最终导致死亡^[4]。目前临床上对 H7N9 患者尤其是重症患者疾病的发生发展规律、病程、转归以及发生机制还不十分清楚,因此利用实验动物感染模型观察 H7N9 病毒感染后不同时间点疾病的发展情况,尤其是组织病理学的动态变化,对于阐明 H7N9 发病机制、疾病演变规律有着重要的意义。

本实验采用分离自安徽省经 CDC 确认的 H7N9 禽流感病人毒株分别感染 BALB/c 小鼠和雪貂,研究感染后的肺部组织动态病理改变、毒株动态分布情况及相应的免疫学改变,从而为临床早期明确诊断、机制研究、治疗及预防该病提供理论基础。

1 材料和方法

1.1 病毒

A/Anhui/1/2013(H7N9)毒株分离自中国安徽省,经中国 CDC 确认的 H7N9 禽流感病人, GISAID 登录号为 No. EPI439503-EPI439510。

1.2 动物及病毒感染方法

5 周龄 SPF 级雌性 BALB/c 小鼠 30 只,体重 14~16 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司【SCXK(京)2012-0001】,经鼻腔接种 10⁶ EID₅₀ (50 μL) H7N9 禽流感病毒。

6~12 月龄去势雪貂 5 只,由中国医学科学院医学实验动物研究所提供,经鼻腔吸入接种 10⁶ EID₅₀ (500 μL) H7N9 禽流感病毒。

所有动物在标准生物安全实验室饲养,动物实验在中国医学科学院医学实验动物研究所生物安全三级

实验室中【卫 ABSL3-021】进行。所有的实验方案已被北京协和医学院医学实验动物研究所动物使用和安全委员会批准,批准登记号为: ILAS-PC-2013-009。

1.3 临床观察

从小鼠感染病毒后每天观察小鼠竖毛、弓背等情况,并记录。雪貂病毒感染后每天观察临床症状。

1.4 病理学观察

1.4.1 大体观察

小鼠接种病毒后第 1、2、3、5、7、14、28 天分别安乐死 2~3 只动物,观察肺组织的大体形态学变化;雪貂于接种病毒后第 3、7、14、28 天分别安乐死 1 只动物,观察肺组织的大体组织形态学变化。

1.4.2 组织切片 HE 染色

动物解剖按照标准的实验操作规程进行。取小鼠左肺叶、雪貂肺各叶(左上叶、左下叶、右上叶、右中叶、右下叶、右副叶)在 4% 中性甲醛溶液中固定,石蜡包埋后,切片厚度 4 μm,留作组织学检测。切片经脱蜡,脱水,苏木精和伊红(HE)染色后进行光镜检查。

1.4.3 免疫组织化学染色

石蜡组织切片常规脱蜡至水,微波修复,3% H₂O₂ 消除内源性过氧化物酶,山羊血清封闭,加抗 H7N9 禽流感病毒核蛋白质单克隆抗体(IRR Ltd, Catalogue No: FR-51),抗炎症细胞表面分子 CD3 (MCA2690, AbD-serotec, UK), CD4 (MCA4635, AbD-serotec, UK), CD8 (250596, Abbiotec, USA), CD19 (553783, BD Pharmingen, USA), F4/80 (MCA497G, AbD-serotec, UK) 等抗体,4℃ 过夜,加相应二抗,DAB 显色,脱水透明封片,光镜下检测。

2 实验结果

2.1 一般观察

攻毒第 3 天,小鼠出现竖毛现象,第 4~14 天的

竖毛率均达到 100%，并伴精神萎靡，嗜睡等；攻毒后的雪貂出现打喷嚏、鼻腔分泌物、稀便、嗜睡及食欲下降等临床表现。

2.2 病理学变化

2.2.1 动物解剖组织大体观察

小鼠与雪貂在肺组织表面及切面均可见到暗红色病灶，其他组织未见明显异常(图 1, 彩插 6)。

2.2.2 BALB/c 小鼠的肺组织病理学动态变化

感染后第 1 天小鼠肺间质管扩张充血(图 2A-b 箭头所示)，第 2 天开始出现局灶轻度间质性肺炎，肺间质血管周围水肿，炎细胞浸润；支气管及细支气管上皮细胞变性坏死性改变(图 2A-c 箭头所示)；第 3 天除支气管及细支气管上皮细胞变性坏死性改变，可见间质性肺炎的范围扩大(图 2A-d)。第 3 天病毒抗原免疫组化显示其大部分位于支气管上皮细胞，少量在肺泡上皮细胞(图 2B-a)。

感染后第 5 天支气管及细支气管上皮细胞可见变性坏死；间质性肺炎范围及程度进一步扩大，出现肺泡炎(图 2A-e 箭头所示)；第 7 天可见重度间质性肺炎和弥漫性肺泡炎(图 2A-f)。第 5 天病毒抗

原检测其分布在支气管，肺间质，少量在肺泡(图 2B-b)；第 7 天时，病毒在肺泡区域广泛存在(图 2B-c)。

感染后第 14 天肺组织呈吸收恢复改变，可见大量新生的细支气管上皮(图 2A-g 箭头所示)，部分肺泡腔内仍可见未吸收的渗出物(浆液、纤维素、红细胞)；第 28 天肺组织炎症大部分被吸收，少部分肺泡腔内可见未吸收的浆液及细胞成分(图 2A-h)。第 14 天病毒抗原检测其在支气管，细支气管，肺泡间质均表达，但明显较前减少(图 2B-d)。第 28 天免疫组化显示仅在肺泡极少量表达。图 2 见彩插 6。

2.2.3 小鼠肺组织炎症分布总结

小鼠肺组织在感染病毒第 1 天出现局部充血；第 2、3 天除局部充血，还出现间质性肺炎，感染小鼠平均炎症面积为 10% 和 20%；第 5 天、7 天、9 天炎症病变加重，表现为局部充血，间质性肺炎，肺泡炎，且平均病变面积逐步增大为 20%、70%、73%；第 14 天、28 天炎症开始吸收，修复，平均病变面积逐步减少，分别为 52% 和 22%(表 1)。

表 1 小鼠肺部炎症变化情况

Tab. 1 Inflammatory changes of the lungs in mice inoculated with H7N9 virus

感染时间 Infection time	局灶充血 Focal congestion	间质性肺炎 Interstitial pneumonia	肺泡炎 Pulmonary alveolitis	吸收、修复性改变 Absorptive and reparative changes	平均炎症病变面积/% Mean area of inflammatory lesions
1 d	+	-	-	-	0
2 d	+	+	-	-	10
3 d	+	+	-	-	20
5 d	+	+	+	-	20
7 d	+	+	+	-	70
9 d	+	+	+	-	73
14 d	+	+	+	+	52
28 d	+	+	+	+	22

注：平均炎症病变面积为每只小鼠病变面积的平均值。

Note: Mean inflammation area = mean value of the inflammation area of all mice in a group

2.2.4 病毒感染小鼠肺组织免疫细胞表面分子染色结果

小鼠肺组织免疫分子染色结果显示 F4/80 阳性的巨噬细胞，CD8⁺T 细胞主要位于支气管周围，肺间质，少量 CD19⁺B 细胞主要位于肺组织的周围区域(图 2C)。

2.2.5 雪貂的组织病理学动态变化

感染 3 d 雪貂肺组织支气管上皮空泡变性，可见局灶性间质性肺炎。(图 3A-a&b) 免疫组化显示支气管上皮广泛存在病毒抗原，部分肺泡上皮也可以检测到病毒抗原(图 3B-a)。图 3 见彩插 7。

感染 7 d 雪貂肺组织可见支气管炎、肺泡炎、间质性肺炎，部分炎症病灶扩大融合，部分小血管周围炎细胞呈“套袖”样渗出，支气管上皮细胞坏死脱落，管腔内炎细胞及浆液渗出，支气管周围炎细胞浸润；部分肺泡腔内炎细胞渗出，肺泡上皮细胞坏死脱落(图 3A-c&d)。免疫组化显示支气管上皮、肺泡上皮和肺间质均含大量病毒抗原(图 3B-b)。

感染 14 d 雪貂肺组织炎症呈吸收改变，仍可见少量的融合炎症病灶，部分支气管上皮细胞仍可见空泡变性，局灶肺组织内炎症反应仍明显，可见支气管上皮变性坏死，周围肺泡腔可见炎性渗出(图 3A-

e&f)。感染 14 d 病毒抗原免疫组化显示在局部的支气管上皮和肺泡上皮细胞仍可见阳性染色(图 3B-c)。

感染 28 d 雪貂肺组织的肺泡腔内炎性渗出基本被吸收,肺组织炎症主要呈局灶性间质性肺炎改变,局灶区域可见血管及支气管周围炎细胞浸润,仍有部分支气管上皮空泡变性(图 3A-g, h)。感染 28 d 病毒抗原染色可见支气管上皮基本完全吸收,肺泡间质可见少量未完全吸收的阳性着色(图 3B-d)。

2.2.6 雪貂肺组织炎症病变范围分布

雪貂肺组织在感染病毒后,左下叶、右中叶、右下叶第 3 天便出现炎症改变,左上叶、右上叶、右副叶第 7 天发现炎症病变。右上、右中叶第 7 天病变面积达到最大值,其中右中叶达到 100%,左上、右副叶在第 28 天病变面积最大分别为 40% 和 60%,左下叶在第 7 天、14 天病变面积相同,均为 50%。肺组织各叶平均病变范围以右中叶最大为 65%,右下叶最小 20%;按时间第 7 天平均病变最重为 44%,第 3 天面积最小为 16%,其次是第 28 天 26%(表 2)。

表 2 雪貂肺组织炎症变化情况(%)

Tab. 2 Inflammatory changes of the lungs in ferrets inoculated with H7N9 virus.

病变部位 Lesion site	3 d	7 d	14 d	28 d	Average
左上叶 Left upper lobe	0	30	20	40	22.5
左下叶 Left lower lobe	40	50	50	10	37.5
右上叶 Right upper lobe	0	50	20	10	20
右中叶 Right middle lobe	40	100	60	60	65
右下叶 Right lower lobe	10	10	50	10	20
右副叶 Right accessory lobe	0	20	20	60	25
平均炎症病变面积 Mean area of inflammation	16	44	38	26	

注:平均炎症病变面积 = 左上叶病变面积 $\times 0.2$ + 左下叶病变面积 $\times 0.2$ + 右上叶病变面积 $\times 0.2$ + 右下叶病变面积 $\times 0.2$ + 右中叶病变面积 $\times 0.15$ + 右附叶病变面积 $\times 0.05$ (按每个肺叶面积所占比例计算)。

Note: Mean inflammation area = area of inflammation in the left upper lobe $\times 0.2$ + area of inflammation in the left lower lobe $\times 0.2$ + area of inflammation in the right upper lobe $\times 0.2$ + area of inflammation in the right middle lobe $\times 0.15$ + area of inflammation in the right lower lobe $\times 0.2$ + area of inflammation in the right accessory lobe $\times 0.05$ (Calculation is based according to the proportion of each lung area).

2.2.7 病毒感染雪貂肺组织免疫细胞表面分子染色结果

CD3⁺, CD8⁺ T 细胞在支气管上皮周围,肺间质内大量表达,CD4⁺ T 细胞在肺间质内少量表达(图 3C)。

3 讨论

BALB/c 小鼠感染 H7N9 病毒后呈现坏死性支气管炎和渗出性间质性肺炎、肺泡炎。病理变化过程呈现充血——血管及支气管周围、肺间质炎性渗出——肺泡间隔及肺泡腔炎性渗出——病灶融合——缓慢吸收、修复的过程,炎症渗出出现在感染后第 2 天,在感染后第 7~9 天炎症累及范围最广泛,此后逐渐吸收缩小,感染后第 28 天,仍有部分病灶未完全吸收。从病毒抗原染色分布可见其首先入侵支气管上皮组织,然后到肺间质、肺泡,到第 7 天左右分布最广,而后逐渐减少,到第 28 天仅肺泡间质有少量残存。病毒入侵部位和程度与肺部炎症改变基本相符合。雪貂感染 H7N9 病毒后的病理变化过程与 BALB/c 小鼠类似,呈现坏死性支气管炎和渗出性间质性肺炎、肺泡炎。雪貂肺部炎症累及范围整体较 BALB/c 小鼠小,支气管炎修复过程较 BALB/c 小鼠快,肺泡炎的吸收也较快,但间质性肺炎吸收过程较缓慢。从各肺叶病变范围及程度来看,右肺中叶病变范围最广,超过整个肺叶的 50%,其次为左肺下叶,其余各叶病变范围无明显差异。两种动物感染 H7N9 病毒后形成呼吸系统疾病及肺部病理改变,以及病毒在呼吸系统的检测结果,与临床及最近的一些报道一致^[5-9],但炎症修复过程不同,雪貂支气管炎及肺泡炎吸收修复过程较小鼠快,但间质性肺炎吸收缓慢,可能是由于动物物种、组织结构及产生免疫反应不同、病毒滴度或剂量等不同引起,不过也为临床根据需要选择合适的动物模型提供了有利条件。本实验展现的小鼠和雪貂感染病毒后的动态病理变化过程,为临床诊断、详细研究疾病的发病机制及新药或疫苗评价奠定了良好的基础。

免疫细胞检测结果显示,两种动物模型 CD8⁺ T 细胞均表达增多,提示 CD8⁺ T 细胞在清除流感病毒及其他呼吸道病毒过程中发挥重要的作用,并可以提供短期的保护性细胞免疫防止疾病复发^[10]。当病毒进入体内,由类浆细胞样树突状细胞将其摄取、加工,将病毒抗原呈递给 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞^[11],促进其增殖、活化和迁移^[12]。CD4⁺ T 辅助细胞主要负责通过细胞-细胞相互作用或分泌细胞因子辅助其他免疫细胞识别病毒多肽并结合主要组织相容性复合物 II 类分子^[13]。CD8⁺ 细胞毒 T 细胞可诱导细胞凋亡,识别主要组织相容性复合物 I 类分子表

面的外来抗原,对胞内病原有防卫功能^[13],并具有病毒清除作用^[14],还可分泌一些抗病毒细胞因子等^[13]。当抑制 CD8⁺T 细胞迁移到肺,可使对肺保护作用下降^[15]。巨噬细胞在固有免疫应答过程中发挥重要的作用,支气管上皮细胞、肺泡上皮细胞及肺内皮细胞均是流感病毒感染的靶位^[16],这与研究病毒传播,复制性能及固有免疫有关^[17]。有研究表明雪貂肺组织通过光镜和扫描电子显微镜观察到巨噬细胞和抗原特异性 CD8⁺T 细胞可直接相互作用,使 CD8⁺T 细胞活化^[18-20]。细胞-细胞接触可使流感病毒 RNA 直接从巨噬细胞进入到淋巴细胞^[18],通过内部处理过程将其消除或把病毒基因表达细胞表面,再通过淋巴组织相容性复合物 II 或流感病毒受体转移到邻近的淋巴细胞^[21],这也可能是一些炎症细胞内存在病毒抗原染色阳性的原因。巨噬细胞及淋巴细胞表面表达流感病毒抗原,与组织相容性决定因素相结合,可能会有效刺激病毒特异性效应细胞,比如 CD8⁺细胞毒 T 细胞。局部或循环免疫细胞的活化可能会刺激白介素、干扰素及其他免疫调节介质的产生,从而增强宿主的抗病毒能力^[22]。

本文描述了 BALB/c 小鼠和雪貂感染人禽流感病毒 A(H7N9)后的动态病理改变过程及部分免疫细胞的浸润情况,从而可以帮助我们深入了解该病毒感染病例随时间发展病情动态改变情况,对于临床指导治疗和药物评价提供了理论依据。免疫细胞 CD8⁺T 淋巴细胞和巨噬细胞的表达增多,通过他们之间的相互作用,发挥着清除病毒和病毒复制传播的作用等,为临床研究该病的发病机制提供了帮助。

(本文图 1、2 见彩插 6;图 3 见彩插 7。)

参 考 文 献

- [1] Novel influenza A virus A (H7N9), China, 2013. European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm, 2013.
- [2] [Http://online.wsj.com/article/SB10001424127887323477604579005404243872152.html](http://online.wsj.com/article/SB10001424127887323477604579005404243872152.html).
- [3] [Http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/EN_GIP_20130604CumulativeNumberH5N1cases.pdf](http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/EN_GIP_20130604CumulativeNumberH5N1cases.pdf).
- [4] World Health Organisation (WHO) Western Pacific Region. Transcript of press conference in Beijing - The China-WHO joint mission on H7N9 assessment 2013 [updated 24 April 2013; cited 2013 6 May]. http://www.wpro.who.int/china/topics/h7n9_influenza/transcript_20130424/en/index.html.
- [5] Gao R, Cao B, Hu Y, et al. Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus [J]. N Engl J Med. 2013, 368(20):1888 - 1897.
- [6] Belsler JA, Gustin KM, Pearce MB, et al. Pathogenesis and transmission of avian influenza A (H7N9) virus in ferrets and mice [J]. Nature. 2013, 501(7468):556 - 559.
- [7] Watanabe T, Kiso M, Fukuyama S, et al. Characterization of H7N9 influenza A viruses isolated from humans [J]. Nature. 2013, 501(7468):551 - 555.
- [8] Zhu H, Wang D, Kelvin DJ, et al. Infectivity, transmission, and pathology of human H7N9 influenza in ferrets and pigs [J]. Science. 2013, 341(6142):183 - 186.
- [9] Mok CK, Lee HH, Chan MC, et al. Pathogenicity of the novel A/H7N9 influenza virus in mice [J]. MBio 2013, 4(4):e00362 - 13.
- [10] Webby RJ, Andraensky S, Stambas J, et al. Protection and compensation in the influenza virus-specific CD8⁺T cell response [J]. PANS, 2003, 100(12):7235 - 7240.
- [11] Fonteneau JF, Gilliet M, Larsson M, et al. Activation of influenza virus-specific CD4⁺ and CD8⁺T cells: a new role for plasmacytoid dendritic cells in adaptive immunity [J]. Blood. 2013, 101(9):3520 - 3526.
- [12] Ray SJ, Franki SN, Pierce RH, et al. The collagen binding alpha beta 1 integrin VLA-1 regulates CD8 T cell-mediated immune protection against heterologous influenza infection [J]. Immunity, 2004, 20(2):167 - 179.
- [13] Thomas PG, Keating R, Hulse-Post DJ, et al. Cell-mediated protection in influenza infection [J]. Emerg Infect Dis. 2006, 12(1):48 - 54.
- [14] Topham DJ, Tripp RA, Doherty PC. CD8⁺T cells clear influenza virus by perforin or Fas-dependent processes [J]. J Immunol. 1997, 159(11):5197 - 5200.
- [16] Peiris JSM, Cheung CY, Leung CY, et al. Innate immune responses to influenza A H5N1: friend or foe? [J]. Trends Immunol. 2009, 30(12):574 - 584.
- [17] Lee SM, Dutry I, Peiris JS. Macrophage heterogeneity and responses to influenza virus infection [J]. J Leukoc Biol. 2012, 92(1):1 - 4.
- [18] Werdelin O, Braendstrup O, Pedersen E. Macrophage-lymphocyte clusters in the immune response to soluble protein antigen in vitro. I. Roles of lymphocytes and macrophages in cluster formation [J]. J Exp Med, 1974, 140(5):1245 - 1259.
- [19] Nielsen MH, Jensen H, Braendstrup O, et al. Macrophage-lymphocyte clusters in the immune response to soluble protein antigen in vitro. II. Ultrastructure of clusters formed during the early response [J]. J. Exp. Med. 1974, 140(5):1260 - 1272.
- [20] Braendstrup O, Werdelin O, Shevach EM, et al. Macrophage-lymphocyte clusters in the immune response to soluble protein antigen in vitro. VII. Genetically restricted and nonrestricted physical interactions [J]. J Immunol. 1979, 122(4):1608 - 1613.
- [21] Pernis B. Internalization of lymphocyte membrane components [J]. Immunol. 1985, 6(2):45 - 49.
- [22] Mock DJ, Domurat F, Roberts NJ, et al. Macrophages are required for influenza virus infection of human lymphocytes [J]. J Clin invest. 2013, 79(2):620 - 624.

[收稿日期] 2013-10-15