

特邀专稿

“走出去，请进来”，中荷合作构筑高水平动物病毒学科研平台

李震*

上海市农业科学院畜牧兽医研究所，上海 201106

李震. “走出去，请进来”，中荷合作构筑高水平动物病毒学科研平台[J]. 微生物学通报, 2024, 51(12): 4834-4841.

LI Zhen. China's "inviting in and going global" policy supports Sino-Netherlands collaboration in the construction of high-level research platform of Animal Virology[J]. Microbiology China, 2024, 51(12): 4834-4841.

摘要：改革开放政策给广大科研人员学习借鉴世界先进理论和科技创造了机会。作者和科研团队科研人员系该政策受益者和见证者。作者首先介绍了早期赴荷兰乌特勒支大学学习病毒学的先进理论和技术的经历和体会；随之又介绍了如何带领团队与荷兰科学家进一步交流合作，搭建高水平科学研究平台的历程和收获。作者和科研团队通过与荷兰科学家合作，建立了国际上首个猪流行性腹泻病毒(porcine epidemic diarrhea virus, PEDV)反向遗传操作平台，利用该平台进行了广泛深入的科学研究并取得丰硕成果。文章最后对 PEDV 研究进行了简要凝练和展望。

关键词：中荷；合作；动物病毒学

China's "inviting in and going global" policy supports Sino-Netherlands collaboration in the construction of high-level research platform of Animal Virology

LI Zhen*

Institute of Animal Husbandry and Veterinary Science, Shanghai Academy of Agricultural Sciences, Shanghai 201106, China

Abstract: China's policy of reform and opening up has created opportunities for the vast number of scientific and technological personnel to learn the advanced theories and technologies from other countries. The author and his team are witnesses and beneficiaries of

资助项目：上海市农业科学院卓越团队项目(沪农科卓[2022]012)；上海市科技创新行动计划扬帆专项(22YF1440600)

This work was supported by the Shanghai Academy of Agricultural Sciences (SAAS) Program for Excellent Research Team ([2022]012), and the Shanghai Science and Technology Innovation Action Plan Sailing Special Project (22YF1440600).

*Corresponding author. E-mail: zhenli60@163.com

Received: 2024-06-26; Accepted: 2024-08-16; Published online: 2024-08-30

the policy. This article first introduces the author's experience of going to Utrecht University in the Netherlands to study advanced theories and techniques of virology in his early career, then introduces the process of leading the team to exchange and cooperate with Netherlands scientists for building a high-level scientific research platform. Through cooperative research with Dutch scientists, the author's team established the world's first reverse genetic manipulation platform of porcine epidemic diarrhea virus (PEDV). Leveraging this platform, extensive and in-depth research has been carried out, yielding fruitful results. Finally, this article reviews the recent research progress in PEDV and makes an outlook on the future of the research field.

Keywords: Sino-Netherlands; collaboration; Animal Virology

长期以来，“改革开放”是我们党一直坚持的基本国策。“走出去，请进来”则是这项国策的重要特征和举措。“忽如一夜春风来，千树万树梨花开”，通过“走出去”学习、提高，“请进来”交流、合作，上海市农业科学院畜牧兽医研究所基因工程研究室沿乘这股改革东风，建立了高水平的动物冠状病毒科研平台，锻造出具有国际视野的科研团队。值此《微生物学通报》创刊 50 周年之际，回顾梳理一下自己及科研团队这些年合作交流的进步，分享创建高水平科研平台的体会，并对相关研究领域进行简要总结与展望。

1 初赴美丽的“郁金香之国”

美丽的“郁金香之国”——荷兰对我的吸引从 20 世纪 90 年代初开始。1993 年在荷兰管理合作项目(Netherlands Management Cooperation Program, NMCP)的支持下，我陪同荷兰养牛专家 Mike M. Veldman 在山东指导养牛生产。从他那获知荷兰不仅有很先进发达的农牧业，而且是世界上人文、自然环境最有特色的国家之一，所以激发了我的好奇和向往。1999 年来上海工作不久，获得了在职申报国家留学基金的机会，我便毫不犹豫地选择了荷兰作为留学目的地。

2004 年 8 月，我进入荷兰乌特勒支大学兽

医学院(Faculty of Veterinary Medicine, Utrecht University) 传染病和免疫系(Department of Infectious Disease and Immunology)，在病毒学部(Virology Division)学习进修半年。该病毒学部也是一个大的实验室，有二三十位教授、科研人员和研究生，由国际著名冠状病毒学家 Peter J. M. Rottier 教授领导。他与美国科学家 P.S. Master 等合作在国际上首先建立了鼠肝炎病毒(mouse hepatitis virus, MHV)及猫传染性腹膜炎病毒的反向遗传操作系统^[1-3]。我进实验室时正值肆虐国内外的重症急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS) (国内称非典型肺炎)疫情刚停歇，国际上称该病原为 SARS-CoV。因此，Rottier 教授实验室能够得到更多的科研资助。进实验室后，我加入 MHV 小组做致病机理研究。这个课题的基本思路就是用反向遗传操作手段研究 MHV 嗜性改变。因不同鼠肝炎病毒毒株的细胞嗜性存在差异，这些嗜性差异的分子机制是我初次接触冠状病毒面临的第一个科学问题。

半年学习工作期间，我主要和 Cornelis A M de Haan 博士一起做研究。因我开始对病毒学实验技术不熟悉，开始一两周他带我熟悉各种实验。整个过程我们配合密切，实验开展得非常顺利。紧张的研究工作之余我便抓紧时间掌握病毒

学的相关知识。逐渐地,我开始体会到病毒学研究的魅力所在。但这半年里,我也遇到了一些挑战,主要是实验工作负荷比较大,加之第一次出国的“cultural shock”(文化冲击),对身体和精神产生了一定的压力。其间也有实验室同事好意告知我要学会安排工作,要多出去走走看看,但我还是想把有限的学习机会利用好,把实验工作尽力完成好。我参与的这项研究的科研成果分别于2005年11月和2006年11月在国际学术期刊 *Journal of Virology* 发表^[4-5]。通过这项研究我们发现了MHV的宿主嗜性改变的关键蛋白功能域,这是MHV侵染宿主细胞机制的新发现,也为其他冠状病毒宿主嗜性变异研究提供了重要参考。

在荷兰学习期间,我也关注了实验室的运行管理。教授的职责主要是把握学术研究方向和团队管理。实验室内部行政和后勤管理由科研秘书和行政秘书负责,科研秘书同时负责实验室管理。不同等级的实验单元都有严格的管理要求和记录。各种酶、药品、引物、菌

种、实验中间体等都有专人负责登记入册,井井有条。实验室每年有个“自由讨论”(brain storm),由实验室骨干参加,让大家产生思想碰撞的火花。每年实验室有几次活动,如圣诞节前后的聚餐,森林公园团建等。在我离开实验室前,实验室特意组织了一次保龄球活动。临别之际,实验室送我一本第四版 Janeway 等编著的 *Immuno Biology*,扉页上签着实验室同事的名字或简短留言,激励我学无止境,进一步学习提高,拓宽知识面(图1)。

印象深刻的还有乌特勒支大学博物馆。乌特勒支大学有近400年的历史,名人荟萃;博物馆建有多个展厅,许多具有悠久历史的文献资料、教学用品、标本、仪器设备被陈列在馆内,参观者可以自己设计实验,亲自操作一些实验器材,体验一些科学实验过程。悠久的历史和文化是社会发 展积淀的重要组成部分,因此博物馆特殊的体验感受体现了独特的大学文化传承,很有意义。



图1 在荷兰实验室学习期间的留念 A: 2005年1月乌特勒支大学兽医学院病毒学实验室合影。B: 同事赠送的专业书扉页签名留念

Figure 1 Memories of studying in the Netherlands laboratory. A: Group photo of the virology division in Jan. 2005. B: A title page of *Immuno Biology* with signatures of lab members.

2 合作建立 PEDV 反向遗传操作平台

2005 年初回国后，我联合同事积极申请上海市政府提供的引智资金，邀请 Rottier 教授来研究所做学术报告和业务指导(图 2)。同时，我们也抓紧考虑同 Rottier 教授团队建立合作关系。因我们所当时有团队在研究传染性胃肠炎病毒(transmissible gastric enteritic virus, TGEV)和猪流行性腹泻病毒(porcine epidemic diarrhea virus, PEDV)这 2 种猪冠状病毒。相较于 TGEV, PEDV 给我国养猪业造成的损失更为严重。该病原对不同月龄的猪均可造成感染，但初生仔猪更易感，感染后死亡率达 90%以上。由于初生仔猪主动免疫不太容易执行，该病防控极具挑战性。我们和 Rottier 教授很快便决定迎难而上，开展 PEDV 的基因工程疫苗及相关分子机制的研究。2008 年，我们分别得到上海市政府的国际合作项目及荷兰皇家艺术科学院(Royal Netherlands

Academy of Arts and Sciences)科技项目的支持。合作的首要目标是建立 PEDV 的反向遗传操作平台。因此，我与邹勇、李春华等数位同事于 2009–2011 年分赴荷兰实验室开展这项研究。经过近 3 年的协力攻关，终于在 2012 年成功建立了基于 RNA 定点重组的 PEDV 的反向遗传操作平台，该成果发表在 2013 年第 8 卷第 8 期的 *PLoS One*^[6]，利用这项技术构建了毒力致弱的重组 PEDV。通过拯救 E 基因移位以及标记基因嵌入的重组 PEDV，证明了 PEDV 基因组内结构基因排列位次的可塑性及 PEDV 作为外源基因表达载体的可能性。

这项合作研究成果填补了 PEDV 反向遗传操作技术的国际空白，同时也把我们国内团队的科学研究带向国际前沿。年轻科技骨干开阔了眼界，提升了科研能力。Rottier 教授在中荷交流合作中贡献突出，荣获 2011 年度“上海市白玉兰纪念奖”(图 3)。这不仅是 Rottier 教授个人的荣誉，也是对整个合作团队业绩的认可。

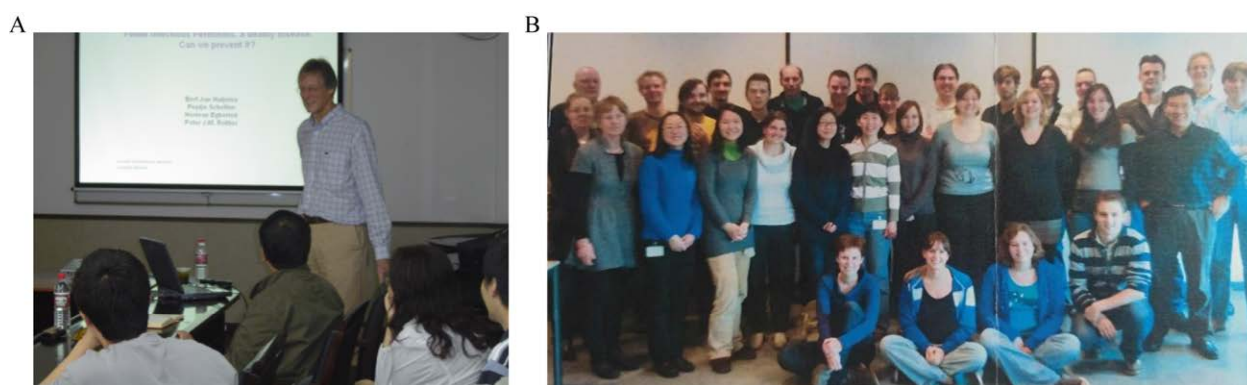


图 2 中荷双方合作交流 A: 2008 年 11 月 Rottier 教授来上海农科院开展学术交流并做学术报告. B: 2011 年作者(站立右 3)和中方合作者之一李春华研究员(站立左 5)在荷兰乌德勒支大学兽医学院与实验室同事合影

Figure 2 Academic exchanges between lab members from Chinese and Netherlands sides. Professor Rottier made an academic report in Shanghai in Nov. 2008 (A). Group photo including the author (standing the third from the right) and another Chinese collaborator Chunhua Li (standing the fifth from the left) made in 2011 in the lab of Utrecht University (B).

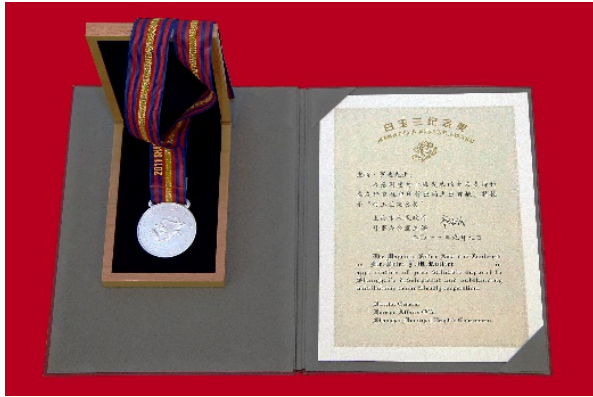


图3 Rottier 教授被授予“上海市白玉兰纪念奖”
Figure 3 Professor Rottier was presented Magnolia Award in 2011.

3 利用合作平台继续深化 PEDV 免疫及侵染机制研究

2010 年突然暴发的 PEDV 疫情^[7]给世界养猪业造成了严重的经济损失。经分子流行病学研究证明,这次疫情由新变异毒株引起^[8]。为此,我们利用新建立的技术合作平台积极开展新疫苗研制及防控机理研究。我们也陆续申报了科技部国际合作项目,以及国家自然科学基金、上海市科技兴农重点攻关等项目。团队利用这个先进的 PEDV 基因组操作技术平台取得了一系列研究成果,如进行了猪流行性腹泻基因工程疫苗研制,并申报了兽医临床试验;经过严谨深入的探索,阐明了附属蛋白 ORF3 在 PEDV 感染增殖过程中发挥作用的机理,发现 ORF3 蛋白可进入感染细胞分泌途径(exocytic pathway)并能够通过抑制细胞凋亡来促进该病毒增殖^[9-12];揭示了 PEDV 细胞培养适应的关键分子机制,发现 S 蛋白 3 个氨基酸改变可使 PEDV 的非细胞适应 DR13 毒株有效侵染 Vero 细胞,该发现为利用临床分离毒株研制细胞培养疫苗提供了新的技术思路^[13]。同时,我们也在 PEDV 的 M 蛋白作用机理^[14-15]、药物防控^[16-17]

及病毒变异机制^[18]等方面进行了深入探索。Rottier 教授为这些研究提供了许多科学、专业的意见或建议。目前,团队仍在利用该技术平台深入研究 PEDV 细胞入侵机制,以及结构蛋白和附属蛋白的作用机理。

为了能使更多青年科技人员得到科学名家指导,2017-2019 年,研究所柔性引进 Rottier 教授作为研究所的客座研究员,每年来实验室进行 2 个月的学术指导。Rottier 教授每次来上海工作,不仅对年轻科技人员认真细致指导,还积极参加学术及相关社会活动。2019 年 10 月,他参加了由科技部组织的在人民大会堂举办的庆祝中华人民共和国成立 70 周年国际专家招待会以及上海市政协组织的“外籍人士走近政协界别委员”活动;2019 年 11 月,他参加了“第二届长三角畜牧兽医科技论坛”并做精彩学术报告;2023 年,他被聘为上海现代农业产业园专家委员会委员,为上海现代农业高质量发展献计献策。通过这些活动,加深了 Rottier 教授对中国科技、教育和文化的了解,也有助于中荷科技文化的互通互鉴。

4 PEDV 研究的主要进展及展望

自 2010 年出现变异 PEDV 毒株并造成全球疫情以来,许多受影响的国家都投入了大量人力和财力进行 PEDV 的相关研究。在病毒分离鉴定、病原学、侵染机制、疫苗研制、免疫机理等方面均取得了很大进展。比较突出的进展包括以下 3 个方面。

(1) 研究技术手段的突破。除了我们合作团队建立的基于 RNA 重组的反向遗传操作系统以外,还有团队建立了基于 BAC 载体的以及基于体外连接的 PEDV 反向遗传学操作技术^[19-20]。这些技术平台的建立促进了病毒结构和非结构蛋白的功能研究,为更加深入地阐明 PEDV 的

致病机制及研发新型疫苗提供了更加有效的技术手段^[21-22]。

(2) PEDV 免疫肠道-乳腺-IgA 轴理论的提出^[23]。该理论是指猪的肠道病原采取胃肠道免疫可以激发怀孕母猪乳腺产生分泌性 IgA (secretory IgA, sIgA); sIgA 被初生仔猪摄取可以获得针对胃肠道病原的被动免疫保护。因受技术条件的限制，尚未获得完全符合此设计概念的理想疫苗和免疫方案^[24]。但已有大量研究和临床实践证明该理论的客观性。将来根据该理论研制高效能 PEDV 疫苗无疑是亟须尝试的努力方向。

(3) 病毒分离培养技术的显著进步。从 PubMed 检索 PEDV 分离培养的文献有近 600 篇；这些研究分离到大量能够体外细胞培养的病毒株；这些研究成果很大程度上改变了以往的 PEDV 体外培养难以适应的观点。如 Oka 等^[25]通过培养基中添加胰酶、磷酸胰蛋白胨肉汤 (tryptone phosphate broth) 组分从 88 份临床病料中分离出 9 株能够细胞体外培养的病毒株。Ge 等^[26]利用悬浮培养的 Vero 细胞从两次猪流行性腹泻 (porcine epidemic diarrhea, PED) 疫情分离出 2 株 PEDV。这些病毒分离技术的突破也为 PEDV 病原研究和疫苗研制提供了关键的生物材料。

虽然近 10 年来 PEDV 研究取得了许多显著的研究成果，但遗憾的是这些成果并未从根本上控制 PEDV。PED 仍是困扰养猪业发展的关键问题之一。因毒株变异频繁且缺乏高效的疫苗，在当前病原净化还不现实的情况下，研制符合肠道-乳腺-sIgA 轴作用机制的新型疫苗、提升临床保护效果仍是最迫切的任务。在这方面许多研究团队已经做了很好的尝试^[27]，其中比较令人期待的研究是通过反向遗传学手段突变病毒基因序列开发弱毒疫苗，克服传统疫苗免疫原性不足或不能诱导 sIgA 产生的问题。部分前

沿团队的探索让我们看到成功的曙光^[28-29]。

国际交流合作不仅让团队取得了达到世界先进水平的科研成果，提高了团队的科学研究水平，同时也培养锻炼了青年科技人员，加深了中荷人民的相互了解和友谊。在新时代国家“一带一路”倡议的背景下，“走出去，请进来”被赋予了新的内涵，“走出去”的目的地也不限于发达国家和地区，“请进来”的对象也不仅是知名教授和专家。毫无疑问，更加广泛、全方位、多层次的国际交流与合作是迅速提升国家科技文化实力及国际影响力的重要路径之一，也有助于解决粮食安全、气候变化、恐怖主义等全球性问题，促进不同国家间的经济合作与发展，增进各国之间的了解和友谊。

我于 2007 年加入《微生物学通报》编委会，见证了《微生物学通报》的成长，《微生物学通报》作为我国微生物学领域的重要中文期刊，经过 50 年的发展已经在学术水平和办刊质量上取得了显著成就，并于 2024 年入选了中国科技期刊卓越行动计划二期的中文领军期刊项目。对于学术期刊而言，国际合作与交流是提升期刊国际影响力的重要途径之一，在期刊未来的发展道路上，《微生物学通报》可以加强国际交流，不断提升自身国际影响力和竞争力的同时推动学术交流和科技进步。

REFERENCES

- [1] KUO L, GODEKE GJ, RAAMSMAN MJ, MASTERS PS, ROTTIER PJ. Retargeting of coronavirus by substitution of the spike glycoprotein ectodomain: crossing the host cell species barrier[J]. *Journal of Virology*, 2000, 74(3): 1393-1406.
- [2] HAIJEMA BJ, VOLDERS H, ROTTIER PJM. Switching species tropism: an effective way to manipulate the feline coronavirus genome[J]. *Journal of Virology*, 2003, 77(8): 4528-4538.
- [3] MASTERS PS, ROTTIER PJM. Coronavirus reverse genetics by targeted RNA recombination[J]. *Current*

- Topics in Microbiology and Immunology, 2005, 287: 133-159.
- [4] de HAAN CAM, LI Z, TE LINTELO E, BOSCH BJ, HAIJEMA BJ, ROTTIER PJM. Murine coronavirus with an extended host range uses heparan sulfate as an entry receptor[J]. Journal of Virology, 2005, 79(22): 14451-14456.
- [5] de HAAN CAM, TE LINTELO E, LI Z, RAABEN M, WURDINGER T, BOSCH BJ, ROTTIER PJM. Cooperative involvement of the S1 and S2 subunits of the murine coronavirus spike protein in receptor binding and extended host range[J]. Journal of Virology, 2006, 80(22): 10909-10918.
- [6] LI CH, LI Z, ZOU Y, WICHT O, van KUPPEVELD FJM, ROTTIER PJM, BOSCH BJ. Manipulation of the porcine epidemic diarrhea virus genome using targeted RNA recombination[J]. PLoS One, 2013, 8(8): e69997.
- [7] SUN RQ, CAI RJ, CHEN YQ, LIANG PS, CHEN DK, SONG CX. Outbreak of porcine epidemic diarrhea in suckling piglets, China[J]. Emerging Infectious Diseases, 2012, 18(1): 161-163.
- [8] 施标, 董世娟, 朱于敏, 于瑞嵩, 李震. 中国猪流行性腹泻病毒分子流行病学研究进展[J]. 中国农业科学, 2013, 46(20): 4362-4369.
- SHI B, DONG SJ, ZHU YM, YU RS, LI Z. Advances in study of molecular epidemiology of porcine epidemic diarrhea virus in China[J]. Scientia Agricultura Sinica, 2013, 46(20): 4362-4369 (in Chinese).
- [9] 胡晓霞, 于瑞嵩, 司伏生, 陈冰清, 董世娟, 宋增福, 李震. ORF3 蛋白促进猪流行性腹泻病毒在 Vero 细胞上的增殖[J]. 微生物学通报, 2018, 45(7): 1508-1517.
- HU XX, YU RS, SI FS, CHEN BQ, DONG SJ, SONG ZF, LI Z. ORF3 protein promotes the proliferation of porcine epidemic diarrhea virus on Vero cells[J]. Microbiology China, 2018, 45(7): 1508-1517 (in Chinese).
- [10] SI FS, HU XX, WANG CY, CHEN BQ, WANG RY, DONG SJ, YU RS, LI Z. Porcine epidemic diarrhea virus (PEDV) ORF3 enhances viral proliferation by inhibiting apoptosis of infected cells[J]. Viruses, 2020, 12(2): 214.
- [11] SI FS, CHEN BQ, HU XX, YU RS, DONG SJ, WANG RY, LI Z. Porcine epidemic diarrhea virus ORF3 protein is transported through the exocytic pathway[J]. Journal of Virology, 2020, 94(17): e00808-20.
- [12] 王晨阳, 司伏生, 于瑞嵩, 谢春芳, 董世娟, 宋增福, 李震. 猪流行性腹泻病毒经其附属蛋白抑制细胞凋亡[J]. 微生物学通报, 2020, 47(8): 2484-2494.
- WANG CY, SI FS, YU RS, XIE CF, DONG SJ, SONG ZF, LI Z. Porcine epidemic diarrhea virus inhibits cellular apoptosis *via* their accessory protein[J]. Microbiology China, 2020, 47(8): 2484-2494 (in Chinese).
- [13] CHEN BQ, DONG SJ, YU L, SI FS, LI CH, XIE CF, YU RS, LI Z. Three amino acid substitutions in the spike protein enable the coronavirus porcine epidemic diarrhea virus to infect Vero cells[J]. Microbiology Spectrum, 2023, 11(1): e0387222.
- [14] WANG RY, YU RS, CHEN BQ, SI FS, WANG J, XIE CF, MEN CF, DONG SJ, LI Z. Identification of host cell proteins that interact with the M protein of porcine epidemic diarrhea virus[J]. Veterinary Microbiology, 2020, 246: 108729.
- [15] DONG SJ, WANG RY, YU RS, CHEN BQ, SI FS, XIE CF, LI Z. Identification of cellular proteins interacting with PEDV M protein through APEX2 labeling[J]. Journal of Proteomics, 2021, 240: 104191.
- [16] DONG SJ, YU RS, WANG XT, CHEN BQ, SI FS, ZHOU JM, XIE CF, LI Z, ZHANG DJ. Bis-benzylisoquinoline alkaloids inhibit porcine epidemic diarrhea virus *in vitro* and *in vivo*[J]. Viruses, 2022, 14(6): 1231.
- [17] WANG XT, CHEN BQ, YU RS, SI FS, XIE CF, LI Z, DONG SJ, ZHANG DJ. Magnolol, a neolignan-like drug, inhibits porcine epidemic diarrhea virus replication in cultured cells[J]. Pathogens, 2023, 12(2): 263.
- [18] YU RS, DONG SJ, CHEN BQ, LIU YJ, LI FP, SI FS, XIE CF, LI Z. Antigenicity alternations of variant PEDV S protein disclosed by linear B cell epitope mapping[J]. Viruses, 2022, 14(7): 1371.
- [19] JENGARN J, WONGTHIDA P, WANASEN N, FRANTZ PN, WANITCHANG A, JONGKAEWWATTANA A. Genetic manipulation of porcine epidemic diarrhea virus recovered from a full-length infectious cDNA clone[J]. The Journal of General Virology, 2015, 96(8): 2206-2218.
- [20] BEALL A, YOUNT B, LIN CM, HOU YX, WANG QH, SAIF L, BARIC R. Characterization of a pathogenic full-length cDNA clone and transmission model for porcine epidemic diarrhea virus strain PC22A[J]. mBio, 2016, 7(1): e01451-15.
- [21] 于瑞嵩, 董世娟, 司伏生, 蒋凤英, 谢春芳, 陈冰清, 喻利, 李震. 猪流行性腹泻病毒反向遗传操作技术及其应用[J]. 生物工程学报, 2017, 33(2): 205-216.

- YU RS, DONG SJ, SI FS, JIANG FY, XIE CF, CHEN BQ, YU L, LI Z. Advances in reverse genetics to treat porcine epidemic diarrhea virus[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2017, 33(2): 205-216 (in Chinese).
- [22] YU RS, DONG SJ, CHEN BQ, SI FS, LI CH. Developing next-generation live attenuated vaccines for porcine epidemic diarrhea using reverse genetic techniques[J]. Vaccines, 2024, 12(5): 557.
- [23] LANGEL SN, PAIM FC, LAGER KM, VLASOVA AN, SAIF LJ. Lactogenic immunity and vaccines for porcine epidemic diarrhea virus (PEDV): historical and current concepts[J]. Virus Research, 2016, 226: 93-107.
- [24] 陈冰清, 葛艳, 司伏生, 董世娟, 李震. 猪流行性腹泻病毒诱导的猪肠道-乳腺-sIgA 轴以及免疫机制探讨[J]. 微生物学通报, 2021, 48(11): 4240-4249.
- CHEN BQ, GE Y, SI FS, DONG SJ, LI Z. Gut-mammary-sIgA axis and immunologic mechanisms induced by porcine epidemic diarrhea virus[J]. Microbiology China, 2021, 48(11): 4240-4249 (in Chinese).
- [25] OKA T, SAIF LJ, MARTHALER D, ESSEILI MA, MEULIA T, LIN CM, VLASOVA AN, JUNG K, ZHANG Y, WANG QH. Cell culture isolation and sequence analysis of genetically diverse US porcine epidemic diarrhea virus strains including a novel strain with a large deletion in the spike gene[J]. Veterinary Microbiology, 2014, 173(3/4): 258-269.
- [26] GE FF, YANG DQ, LI X, JU HB, SHEN HX, LIU J, ZHAO HJ, WANG J. Novel method for isolation of porcine epidemic diarrhea virus with the use of suspension Vero cells and immunogenicity analysis[J]. Journal of Clinical Microbiology, 2021, 59(2): e02156-20.
- [27] 李震, 陈冰清, 董世娟. 猪流行性腹泻疫苗研究进展[J]. 上海畜牧兽医通讯, 2021(6): 1-7.
- LI Z, CHEN BQ, DONG SJ. Research progress of porcine epidemic diarrhea vaccine[J]. Shanghai Journal of Animal Husbandry and Veterinary Medicine, 2021(6): 1-7 (in Chinese).
- [28] NIU XY, LIU MD, YANG SM, XU JY, HOU YJ, LIU DX, TANG QY, ZHU H, WANG QH. A recombination-resistant genome for live attenuated and stable PEDV vaccines by engineering the transcriptional regulatory sequences[J]. Journal of Virology, 2023, 97(12): e0119323.
- [29] NIU XY, WANG QH. Prevention and control of porcine epidemic diarrhea: the development of recombination-resistant live attenuated vaccines[J]. Viruses, 2022, 14(6): 1317.