

# 2013年~2015年广东地区实验小鼠和大鼠 微生物学及寄生虫学调查

潘金春<sup>1,2</sup>, 赵维波<sup>1,2</sup>, 陈梅玲<sup>1,2</sup>, 吴瑞可<sup>1,2</sup>, 闵凡贵<sup>1,2</sup>,  
黄树武<sup>1,2</sup>, 邝慧文<sup>1,2</sup>, 张 钰<sup>1,2</sup>

(1. 广东省实验动物监测所, 广州 510663; 2. 广东省实验动物重点实验室, 广州 510663)

**【摘要】 目的** 调查2013~2015年广东地区实验小鼠和大鼠的病原携带情况。**方法** 本文涉及的样品主要来源于监督检测的抽样样品和委托检测的送样样品,共收集到广东省12家监督单位和32家委托单位样品。按照国家标准要求的项目及标准外的螺杆菌和小鼠诺如病毒进行检测。**结果** 监督检测和委托检测结果存在较大差异。3年中监督检测的小鼠检出4种病原,包括绿脓杆菌(0.7%)、嗜肺巴斯德杆菌(0.3%)、肺炎克雷伯杆菌(0.7%)和鞭毛虫(1.7%),未检出病毒;大鼠检出1种病原即嗜肺巴斯德杆菌(1.1%),未检出病毒和寄生虫。委托检测的小鼠检出15种病原,包括绿脓杆菌(3.7%)、嗜肺巴斯德杆菌(5.2%)、支原体(1.9%)、金黄色葡萄球菌(0.7%)、肺炎克雷伯杆菌(0.8%)、螺杆菌(45.3%),小鼠肝炎病毒(8.5%)、小鼠脑脊髓炎病毒(7.0%)、小鼠诺如病毒(16.2%)、鼠痘病毒(0.3%)、小鼠细小病毒(0.5%)、仙台病毒(0.1%)、鞭毛虫(11.7%)、蠕虫(1.0%)、体外寄生虫(0.1%)。大鼠检出8种病原,包括绿脓杆菌(3.4%)、嗜肺巴斯德杆菌(8.6%)、支原体(0.9%)、金黄色葡萄球菌(2.9%)、泰泽病原体(4.8%)、大肠杆菌(1.0%)、大鼠细小病毒H-1株(3.0%)、大鼠冠状病毒(1.0%),未检出寄生虫。其中,实验小鼠7种病原,包括绿脓杆菌、嗜肺巴斯德杆菌、螺杆菌、鞭毛虫、小鼠肝炎病毒、小鼠脑脊髓炎病毒和小鼠诺如病毒,大鼠2种病原,包括金黄色葡萄球菌和泰泽病原体,检出范围广、检出率较高,而且存在区域分布特点,即设施污染后能在多次送检的动物中检出这些病原。**结论** 本研究获得广东省实验大小鼠病原流行情况和分布,这些数据的统计为我国实验动物质量标准的制订提供基础数据,同时也为各动物实验设施的质量控制方案制订提供依据。

**【关键词】** 小鼠;大鼠;病原菌;病毒;寄生虫

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2017) 02-0064-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2017.02.012

## Microbiological and parasitological investigation in laboratory mice and rats in Guangdong Province from 2013 to 2015

PAN Jin-chun<sup>1,2</sup>, ZHAO Wei-bo<sup>1,2</sup>, CHEN Mei-lin<sup>1,2</sup>, WU Rui-ke<sup>1,2</sup>,  
MIN Fan-gui<sup>1,2</sup>, HUANG Shu-wu<sup>1,2</sup>, KUANG Hui-wen<sup>1,2</sup>, ZHANG Yu<sup>1,2</sup>

(1. Guangdong Laboratory Animals Monitoring Institute, Guangzhou 510663, China;

2. Guangdong Provincial Key Laboratory of Laboratory Animals, Guangzhou 510663, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate the microbial and parasitic infection in laboratory mice and rats in

[基金项目] 广东省科技计划项目(2013B060400028, 2014A070705003, 2014B070706006, 2015A030302028)。

[作者简介] 潘金春(1979-),男,硕士,助理研究员,研究方向:实验动物质量监测和比较医学研究。E-mail: jcp@ sina.com。

[通讯作者] 张钰(1970-),女,研究员, E-mail: zhangyuzh@hotmail.com。

Guangdong province from 2013 to 2015. **Methods** The samples of mice and rats were collected from 12 supervised and 32 entrusting institutions in Guangdong province. The test items and methods were determined according to the national standards, additionally, the test of *Helicobacter* and Murine Norovirus were added in some samples. **Results** There were major differences between the results of supervisory test and commission test. There were 4 pathogens detected in mice during the 3-year supervisory tests, including *Pseudomonas aeruginosa* (0.7%), *Pasteurella pneumotropica* (0.3%), *Klebsiella pneumoniae* (0.7%) and Flagellates (1.7%), and with on virus. Meanwhile, only *Pasteurella pneumotropica* (1.1%) was detected in rats. In contrast, there were 15 pathogens found in commission test of mice, and they were *Pseudomonas aeruginosa* (3.7%), *Pasteurella pneumotropica* (5.2%), *Mycoplasma* spp (1.9%), *Staphylococcus aureus* (0.7%), *Klebsiella pneumoniae* (0.8%), *Helicobacter* (45.3%), MHV (8.5%), TMEV (7.0%), MNV (16.2%), Ect. (0.3%), MVM (0.5%), SV (0.1%), flagellates (11.7%), helminths (1.0%) and ectoparasites (0.1%). At the same time, 8 pathogens were detected in rats, i. e. *Pseudomonas aeruginosa* (3.4%), *Pasteurella pneumotropica* (8.6%), *Mycoplasma* spp (0.9%), *Staphylococcus aureus* (2.9%), Tyzzer's organism (4.8%), *Escherichia coli* (1.0%), H-1 (3.0%) and RCV (1.0%). Some pathogens showed high detection ranges and rates, and had characteristics of regional distribution, which could be tested repeatedly in contaminated facilities, such as *Pseudomonas aeruginosa*, *Pasteurella pneumotropica*, *Helicobacter*, flagellates, MHV, TMEV and MNV in mice, as well as *Staphylococcus aureus* and Tyzzer's organism in rats. **Conclusions** This study investigated the prevalence and contamination of pathogens in mice and rats in Guangdong province from 2013 to 2015, which provides important references for production, administration, application and revision of standards of laboratory animals.

**【Key words】** Mouse; Rat; Pathogenic bacteria; Virus; Parasite

实验动物作为“活的试剂和度量衡”,广泛应用于科学研究。实验动物的质量是保障“活试剂”应用的基础。目前,国内外大小鼠检测的病原在动物感染中往往呈隐性感染,污染设施环境,对实验结果造成干扰,从而导致错误的结论<sup>[1]</sup>。同时,不同时间段实验动物病原的流行情况往往存在差异<sup>[2-4]</sup>。因此,定期监测实验大小鼠的病原感染,了解实验动物的病原的动态流行情况,为我国质量标准的制订提供参考依据,为各实验设施的质量控制提供预防措施,对保障科学研究结果的准确性也具有重要意义。因此,我们对 2013~2015 年期间,广东省实验动物生产、使用单位的实验小鼠和大鼠的微生物和寄生虫进行检测,检测项目和检测方法依据国家标准的要求。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 实验动物:调查的实验动物品种包括小鼠和大鼠,小鼠品系包括 BALB/c、C57BL/6、BALB/c-nu、KM、NIH、ICR、129、C3H 等常规品系以及多种基因工程小鼠,大鼠品系主要为 SD 和 Wistar。小鼠和大鼠都为 SPF 级动物,所有实验动物及样品来源于 2013 年~2015 期间广东地区 12 家监督单位和 32 家委托单位,其中委托单位的小鼠大部分来源于基因工程动物的哨兵小鼠。

### 1.1.2 试剂及设备:

1.1.2.1 病原菌检测试剂: DHL、SP、NAC 等培养基购自北京陆桥和 BD,各种生化管购自法国梅里埃、北京陆桥和杭州天和,各种标准菌株购自 ATCC 和 CMCC,布氏杆菌试管凝集抗原购自中国疾病预防控制中心传染病预防控制所,还有革兰氏染色液等。

1.1.2.2 病毒检测试剂:病毒检测 ELISA 试剂盒购自 Express BIOS,抗原片购自中国医学科学院实验动物研究所。

1.1.2.3 寄生虫检测试剂:弓形虫间接血凝试验检测试剂购自中国农业科学院兰州兽医研究所。

1.1.2.4 其他试剂:DNA 抽提试剂,PCR 试剂,其他主要试剂均采用国产或进口分析纯。

1.1.2.5 仪器设备:生化培养箱、生物安全柜、ATB 梅里埃鉴定仪、离心机、恒温摇床、生物显微镜、酶标仪、酶标洗板机、恒温培养箱、PCR 仪、电泳仪、凝胶成像分析系统、高速冷冻离心机、恒温孵育器、漩涡振荡器、PCR 工作台、冰箱、手术器械、注射器等。

### 1.2 方法

1.2.1 采样:监督检测动物采用现场抽样动物,委托检测动物来源各单位送检动物。

1.2.2 检测项目及方法:检测项目根据《实验动物微生物学等级及监测》(GB 14922.2-2011)和《实验动物 寄生虫学等级及监测》(GB 14922.1-

2001)的要求进行。检测方法参照《实验动物微生物学检测方法》(GB/T 14926.1~14926.64-2001)以及《实验动物寄生虫学检测方法》(GB/T 18448.1~18448.10-2001)。部分委托样品增加了螺杆菌和小鼠诺如病毒的检测,其中小鼠诺如病毒采用 ELISA 和 IFA 检测,螺杆菌采用 PCR 方法检测。

1.2.3 统计学方法:对检测结果进行统计分析,以检出率表示。检测结果应用 GraphPad prim5 软件作图。

## 2 结果

### 2.1 病原检测结果

2.1.1 实验大小鼠病原菌检测结果:在监督检测方面,小鼠病原菌检出 3 种病原菌,即 2013 年检出绿脓杆菌,检出率 0.7% (4/588);2015 年检出嗜肺巴斯德杆菌和肺炎克雷伯杆菌,检出率分别 0.3% (2/588),0.7% (4/588);大鼠 2015 年检出嗜肺巴斯德杆菌,检出率为 1.1% (2/175)。这些病原菌各年度检出阳性率没有规律,可能与生产单位即时更换或处理动物有关。2014 年未做小鼠监督检测。

在委托检测方面,小鼠病原菌检出 6 种病原菌,

即绿脓杆菌、嗜肺巴斯德杆菌、支原体、金黄色葡萄球菌、嗜肺巴斯德杆菌和螺杆菌属 (*Helicobacter*, H.),除了嗜肺巴斯德杆菌只在 2014 年检测到外,其它病原菌每年度都能检出,具体检测情况见图 1。从 3 年总体来看,各病原菌的检出率存在一定差异,如嗜肺巴斯德杆菌为 5.2% (45/858)、绿脓杆菌为 3.7% (32/858)、支原体为 1.9% (16/858)、金黄色葡萄球菌为 0.7% (6/858)、肺炎克雷伯杆菌为 0.8% (7/858)、螺杆菌属为 45.3% (92/203)。其中螺杆菌属中,肝螺杆菌阳性率为 28.1% (57/203)、啮齿类螺杆菌为 28.6% (28/203)、*H. typhlonius* 为 8.3% (10/121)。

大鼠病原菌检出 6 种病原菌,即绿脓杆菌、嗜肺巴斯德杆菌、支原体、金黄色葡萄球菌、泰泽病原体和大肠杆菌,其中除泰泽病原体各年度都能检测到外,其他病原菌的检测情况存在差异,具体检测情况见图 2。从 3 年总体来看,各病原菌的检出率存在一定差异,如绿脓杆菌为 3.4% (4/116)、嗜肺巴斯德杆菌为 8.6% (10/116)、支原体为 0.9% (1/116)、金黄色葡萄球菌为 2.9% (3/104)、泰泽病原体为 4.8% (5/104)、大肠杆菌为 1.0% (1/104)。

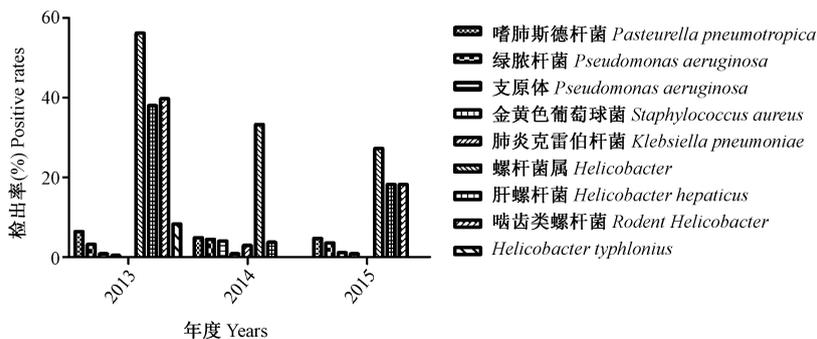


图 1 小鼠委托检测病原菌检出情况

Fig. 1 Testing results of pathogenic bacteria in the mice of request examination

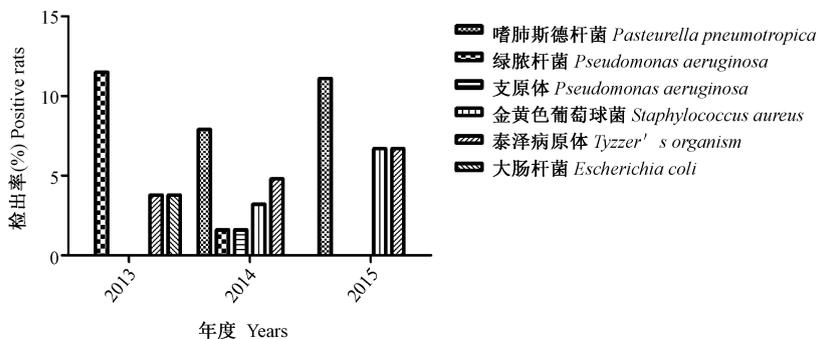


图 2 大鼠委托检测病原菌检出情况

Fig. 2 Testing results of pathogenic bacteria in the rats of request examination

2.1.2 实验大小鼠病毒检测结果:在监督检测方面,实验大鼠、小鼠在 3 年内未检测到病毒;在委托检测方面,小鼠主要检出 6 种病毒,即小鼠肝炎病毒(mouse hepatitis virus, MHV)、小鼠脑脊髓炎病毒(Theiler's mouse encephalomyelitis virus, TMEV)、小鼠诺如病毒(mouse norovirus, MNV)、鼠痘病毒(ectromelia virus, Ect.)、小鼠细小病毒(minute virus of mice, MVM)和仙台病毒(Sendai virus, SV),其中 MHV、TMEV 和 MNV 在 3 个年度中都能检测到,2013 年还另有检出 Ect.、MVM 和 SV,具体检测情况见图 3。从 3 年总体来看,各病毒的检出率存在一定差异,如 MHV 为 8.5% (74/875)、TMEV 为 7.0% (61/875)、MNV 为 16.2% (48/297)、Ect. 为 0.3% (3/875)、MVM 为 0.5% (4/875)、SV 为 0.1% (1/875)。大鼠病毒委托检测只有在 2014 年检测到大鼠细小病毒 H-1 株(rat parvovirus H-1, H-1)和大鼠冠状病毒(rat coronavirus, RCV),其他年度未检测到病毒。H-1 总体检出阳性率为 3.0% (3/99),RCV 总体检出阳性率为 1.0% (1/99)。

2.1.3 实验大小鼠寄生虫检测结果:在监督检测方

面,小鼠寄生虫 2015 年检测出鞭毛虫,检出率为 1.7% (10/588)。在委托检测方面,小鼠寄生虫检出 3 种病原,即鞭毛虫、蠕虫和体外寄生虫,其中鞭毛虫各年度都能检测到,蠕虫在两个年度检测到,体外寄生虫在 2013 年检出,具体检测情况见图 4。从 3 年总体来看,检出阳性率鞭毛虫 11.7% (93/797)、蠕虫 1.0% (8/797)、体外寄生虫 0.1% (1/797)。大鼠监督检测和委托检测都未检测到寄生虫。

2.2 病原的区域性检测结果

对 8 个小鼠和 3 个大鼠实验动物设施进行病原感染跟踪,小鼠设施按 A 到 H 进行编号,大鼠设施按 I 到 K 进行编号。这些设施每年定期进行病原检测,2013 年~2015 年期间每个设施送检大小鼠 2~3 次,对检测结果进行统计。3 年中小鼠感染的 15 种病原中,MVM、SV、体外寄生虫、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯杆菌、Ect. 只在 1 个年度检测出,未出现设施的长期污染情况,然而,嗜肺巴斯德杆菌、绿脓杆菌、螺杆菌、鞭毛虫、MHV、TMEV、MNV 检出范围广、检出阳性率较高,且可在同一设施多个年度反复检测到(图 5)。

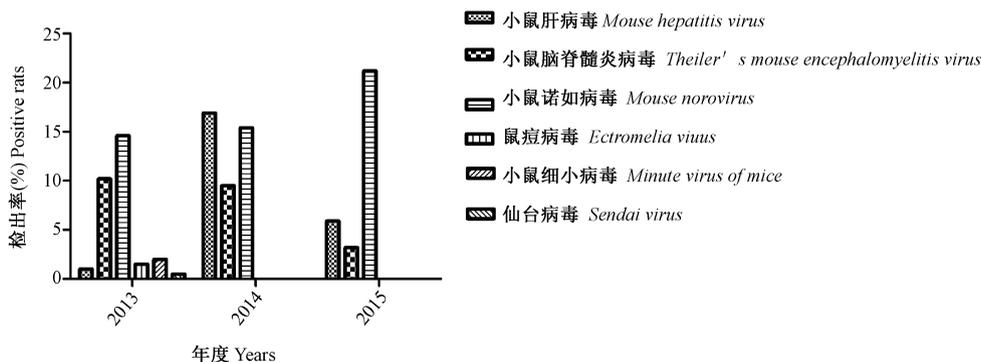


图 3 小鼠委托检测病毒检出情况

Fig. 3 Testing results of virus in the mice of request examination

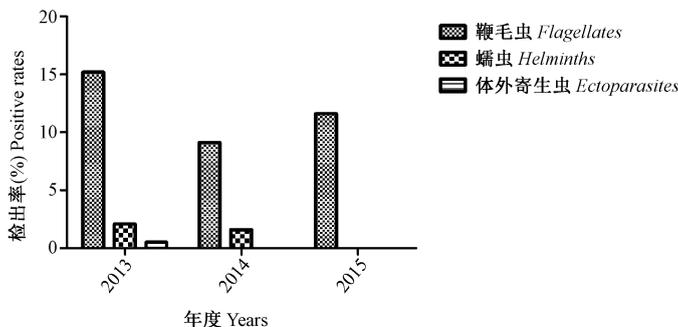


图 4 小鼠委托检测寄生虫检出情况

Fig. 4 Testing results of parasites in the mice of request examination

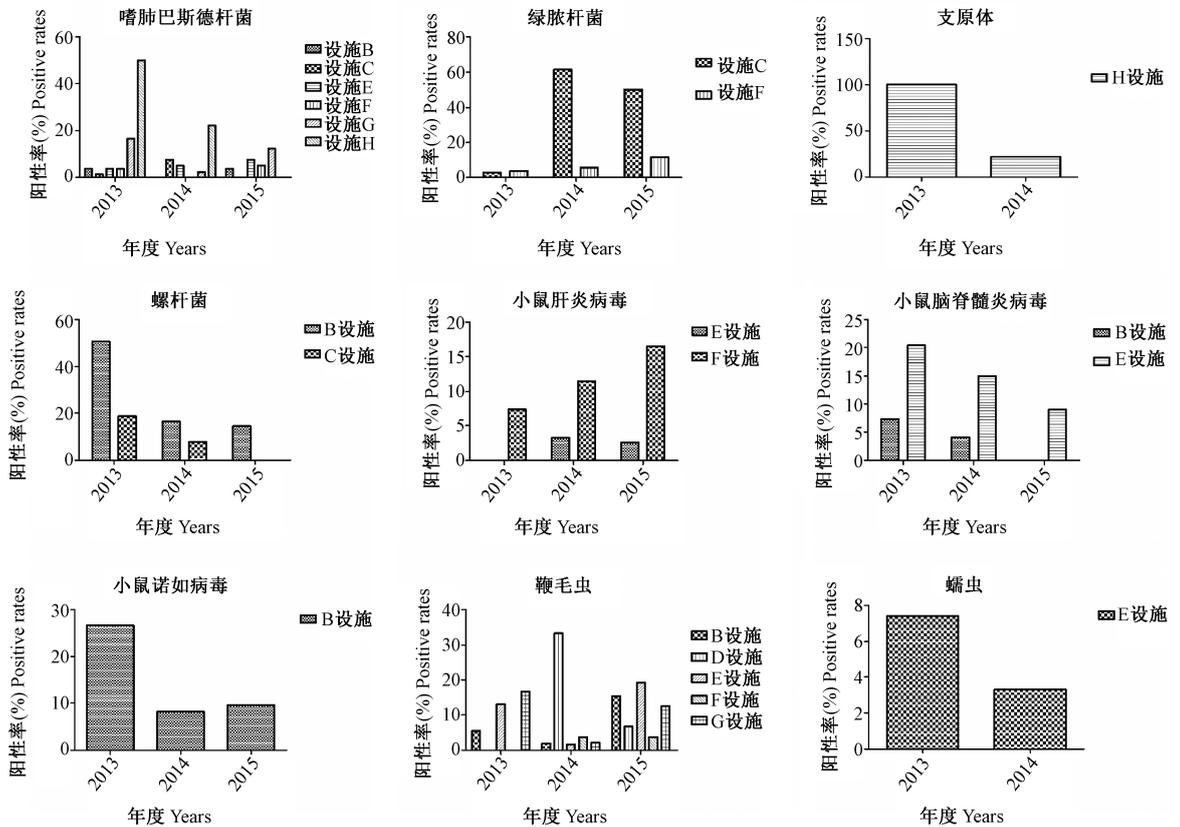


图 5 小鼠病原的区域性检测结果

Fig. 5 The regional testing results of pathogens in mice

3 年中这 3 个大鼠设施可检测到 6 种病原,其中支原体、H-1 只在 1 个设施的 1 个年度检测出,金黄色葡萄球菌、泰泽病原体可在 2 个设施的各 1 个年度检测出,嗜肺巴斯德杆菌和绿脓杆菌的检出频率较高,可在污染设施的不同时间段检出。

### 3 讨论

广东地区 SPF 级小鼠 2013 ~ 2015 年检出病原 15 种,其中病原菌 6 种包括嗜肺巴斯德杆菌、绿脓杆菌、支原体、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯杆菌、螺杆菌,病毒 6 种包括 MHV、TMEV、MNV、Ect.、MVM、SV,寄生虫 3 种包括鞭毛虫、蠕虫、体外寄生虫。全国实验动物的引进主要来自北京和上海,因此,我们选择北京和上海已报道的实验动物感染情况进行比较。三地实验动物的病原感染情况基本一致,病原菌嗜肺巴斯德杆菌、绿脓杆菌、肺炎克雷伯杆菌、支原体、泰泽病原体、金黄色葡萄球菌,病毒 MHV、MVM、SV、TMEV、Ect.,寄生虫鞭毛虫、蠕虫仍然是实验小鼠群体中易检出的病原,但是,也存在多瘤病毒 (POLY)、小鼠肺炎病毒 (PVM) 和呼

肠孤病毒 III 型 (Reo-3) 不常见病原的检出。据报道,北京监督检测 (2012 ~ 2013 年数据) SPF 小鼠检出嗜肺巴斯德杆菌、MHV、鞭毛虫和蠕虫<sup>[2]</sup>;军事医学科学院 2008 年报道了对 390 只 SPF 小鼠进行质量检测的结果<sup>[4]</sup>,结果绿脓杆菌、嗜肺巴斯德杆菌、泰泽病原体、SV、MVM、鞭毛虫为阳性;2011 ~ 2012 年度北京使用设施中检出 POLY<sup>[5]</sup>。通过这些数据比较,在监督检测中,北京检测出 MHV 和蠕虫,而广东未检出,但是这两个病原在广东委托检测样品中检出,说明广东地区实验动物设施也存在 MHV 和蠕虫污染。其次,北京地区实验动物新检出 POLY,在广东未检出。在上海 2010 ~ 2014 年期间小鼠监督和委托检测的数据<sup>[3]</sup>显示共检出 14 种病原,其中病原菌 5 种包括支原体、泰泽病原体、肺炎克雷伯杆菌、金黄色葡萄球菌和绿脓杆菌,病毒 6 种包括 Ect.、MHV、SV、PVM、MVM、Reo-3,寄生虫 3 种包括体外寄生虫、鞭毛虫、蠕虫,比广东检出的病原多了泰泽病原体、PVM、Reo-3,少了嗜肺巴斯德杆菌、肺炎克雷伯杆菌、TMEV (螺杆菌和 MNV 为非国标项目,上海未检),其中上海新检出的病原 PVM

和 Reo-3, 在广东未检出。因此, 在动物交换过程中需要引起注意, 防止新的病原引入。

螺杆菌和 MNV 目前是非国标检测项目, 但国外报道小鼠这两种病原的感染率较高<sup>[6,7]</sup>, 同时, 国内也存在较高的感染率。丁聪等<sup>[8]</sup>报道上海的 SPF 级小鼠的螺杆菌感染的检出率为 29.5%, 北京高正琴等<sup>[11]</sup>报道小鼠肝螺杆菌的阳性率为 16.43%<sup>[9]</sup>。刘芹等报道上海地区小鼠 MNV 的感染率为 38.89%, 田胜男<sup>[10]</sup>报道北京地区实验设施实验小鼠的 MNV 感染率达 30.9%<sup>[12]</sup>, 广东小鼠的 MNV 阳性率为 37.38%。上述数据显示, 我国实验动物使用较多的 3 个省市这两种病原的检出率都比较高, 但是这两种病原对开展的实验的影响以及对动物健康的影响还需要进一步评估。

广东地区 SPF 级大鼠 2013 ~ 2015 年共检出 8 种病原, 其中病原菌 6 种包括嗜肺巴斯德杆菌、绿脓杆菌、支原体、金黄色葡萄球菌、泰泽病原体、大肠杆菌, 病毒 2 种包括 H-1、RCV。北京 2012 ~ 2013 年 SPF 级大鼠检出细小病毒(25%)、鞭毛虫(8%)、蠕虫(6%)<sup>[2]</sup>, 与广东基本不同。上海 2010 ~ 2014 年期间大鼠监督和委托检测出的病原菌包括支原体、泰泽病原体、嗜肺巴斯德杆菌、金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌, 细毒包括 SV、H-1、KRV, 寄生虫包括鞭毛虫、蠕虫<sup>[3]</sup>, 与之相比, 在广东未检出 SV 和 KRV。H-1 和 KRV 都属于细小病毒, 细小病毒在 3 个省市的实验大鼠中都检测出, 说明该病原对实验大鼠的质量影响还是很重要的。

Charles River 实验室对数年内北美和欧洲实验室的小鼠和大鼠的流行病原进行了调查<sup>[13]</sup>, 统计了超过 50 万只小鼠和 8 万只大鼠的数据, 发现小鼠主要流行的病原是 MNV、细小病毒(包括 NS-1、MPV 和 MVM)、MHV、轮状病毒(EDIM)、TMEV、螺杆菌、嗜肺巴斯德杆菌、蠕虫、蛲虫和原虫(包括多种鞭毛虫、阿米巴、线虫、滴虫等); 大鼠主要流行的病原是腺病毒、汉坦病毒、细小病毒(包括 NS-1、H-1、KRV、RMV、和 RPV)、PVM、RCV、大鼠呼吸道病毒(RRV)、大鼠泰勒病毒(RTV)、Reo-3、SV、CAR 杆菌、螺杆菌、产酸克雷伯杆菌、肺炎克雷伯杆菌、肺炎支原体、嗜肺巴斯德杆菌、金黄色葡萄球菌、链球菌、兔脑原虫、蛲虫和原虫(包括多种鞭毛虫、阿米巴、线虫、滴虫等)。可见国内外实验小鼠和大鼠多种病原检出情况相同, 说明主要病原的流行趋势是一致的。

我们对感染设施进行跟踪, 发现感染病原存在一定的区域流行性, 小鼠病原嗜肺巴斯德杆菌、绿脓杆菌、螺杆菌、鞭毛虫、MHV、TMEV、MNV 可在同一个设施、不同年度反复检测到, 而大鼠病原嗜肺巴斯德杆菌、绿脓杆菌可在同一个设施多次检测到, 说明这些病原污染设施后可能一直存在, 从而形成持续性的污染。因此, 为防止设施的污染, 需要严格把控动物引进, 防止病原的引入。而其他一些病原, 包括小鼠的金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯杆菌、体外寄生虫、Ect、SV, 大鼠的支原体、金黄色葡萄球菌、泰泽病原体、H-1, 都只是在某个年度偶尔检测到, 但是, 大鼠细小病毒, 泰泽病原体、支原体、SV 都是对实验影响较大的病原, 这些病原污染设施后是否持续存在, 目前我们还没有更多的数据支撑。

综上所述, 我国实验动物监督检测的单位主要是实验动物生产单位, 其流行的病原比较单一、病原检出率较低, 小鼠主要检出的是绿脓杆菌、嗜肺巴斯德杆菌、肺炎克雷伯杆菌、鞭毛虫等, 大鼠主要检出的是嗜肺巴斯德杆菌、金黄色葡萄球菌、鞭毛虫等, 大部分属于条件致病病原。从各地报道的检出病原情况, 实验设施中污染的病原主要包括嗜肺巴斯德杆菌、绿脓杆菌、支原体、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯杆菌、螺杆菌、MHV、TMEV、MNV、Ect、MVM、SV、鞭毛虫、蠕虫、体外寄生虫等, 这几年中也检出 PVM、Reo-3、泰泽病原体、POLY。然而新病原螺杆菌和 MNV 在我国的实验动物的感染率较高, 是否需要监管国内外各个实验室的要求不一致。

实验大小鼠的质量对科学研究至关重要, 提高标准对科学研究是有利的。但是, 我国的实验动物行政许可是核准制, 标准在行政许可中具有重要作用, 过高的标准将对行政许可的实施带来困难。我们的数据中也显示, 标准要求的很多病原在实际检测中多年不能检出, 如何寻求一个平衡, 既不降低实验动物质量, 又能达到管理的要求是我们亟需解决的问题。目前北京、广东、江苏等省市建立有自己的地方标准委员会, 充分发挥地方标准的特点, 在修订国家标准基础上与地方标准相结合方式, 将有可能解决这个平衡。

#### 参考文献:

- [1] 孙倩. 实验动物学基础 [M]. 北京: 北京科学技术出版社. 2005:97.

- enable retargeting and provide resistance to neutralising antisera [J]. *J Gene Med*, 2008, 10(10): 400-411.
- [25] Büning H, Ried MU, Perabo L, et al. Receptor targeting of adeno-associated virus vectors [J]. *Gene Ther*, 2003, 10(14): 1142-1151.
- [26] Buie LKK, Rasmussen CA, Porterfield EC, et al. Self-complementary AAV virus (scAAV) safe and long-term gene transfer in the trabecular meshwork of living rats and monkeys [J]. *Invest Ophthalmol Visual Sci*, 2010, 51(1): 236-248.
- [27] Buening H. Efficient and selective AAV2-mediated gene transfer directed to human vascular endothelial cells [J]. *Mol Ther*, 2001, 4(3): 174-181.
- [28] Aydemir F, Salganik M, Resztak J, et al. Mutants at the 2-fold interface of adeno-associated virus type 2 (aav2) structural proteins suggest a role in viral transcription for AAV capsids [J]. *J Virol*, 2016, 90(16): 7196-7204.

[修回日期]2016-11-15

## (上接第 69 页)

- [2] 岳秉飞. 北京实验动物质量监督检测概况 [R]. 广州:中国食品药品检定研究院, 2015.
- [3] 魏晓锋. 上海地区实验动物质量检测现状 [R]. 广州:上海市实验动物质量监督检验站, 2015.
- [4] 隋丽华, 范薇, 杨敬, 等. 实验动物微生物、寄生虫抽样调查及分析 [J]. *实验动物与比较医学*, 2008, 28(4): 259-262.
- [5] 佟巍, 张丽芳, 向志光. 北京地区 2011~2012 年度实验小鼠 POLY 病毒感染情况调查与分析 [J]. *中国比较医学杂志*, 2013, 23(112): 40-43.
- [6] Chichlowski M, Hale LP. Effects of Helicobacter infection on research: the case for eradication of Helicobacter from rodent research colonies [J]. *Comp Med*. 2009, 59(1): 10-17.
- [7] Hsu CC, Wobus CE, Steffen EK, et al. Development of a microsphere-based serologic multiplexed fluorescent immunoassay and a reverse transcriptase PCR assay to detect murine norovirus 1 infection in mice [J]. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005, 12(10): 1145-1151.
- [8] 丁聪, 冯洁, 谢建云, 等. 应用 PCR 方法调查实验大小鼠螺杆菌感染情况 [J]. *扬州大学学报(农业与生命科学版)*, 2012, 33(2): 6-9.
- [9] 高正琴, 张强, 贺争鸣, 等. 肝螺杆菌多重 PCR 检测方法的建立及应用 [J]. *中国人兽共患病学报*, 2008, 24(10): 891-895.
- [10] 袁文, 张钰, 刘忠华, 等. 广东省实验小鼠自然感染鼠诺如病毒的调查 [J]. *中国比较医学杂志*, 2010, 20(2): 78-82.
- [11] 刘芹, 魏晓锋, 田立立, 等. 上海地区小鼠诺瓦克病毒的检测分析及病毒分离 [J]. *中国实验动物学报*, 2014, 22(2): 80-85.
- [12] 田胜男. 小鼠诺如病毒检测方法的研究 [D]. 北京:北京协和医学院, 2014.
- [13] KR Pritchett-Corning, J Cosentino, CB Clifford. Contemporary prevalence of infectious agents in laboratory mice and rats [J]. *Lab Animals*, 2009, 43: 165-173.

[修回日期]2016-07-20