

普通级封闭群裸鼹鼠种群的建立 及其生物学特性的研究进展

杨文静, 崔淑芳*

(海军军医大学基础医学院实验动物学教研室, 上海 200433)

【摘要】 裸鼹鼠具有抗肿瘤、耐低氧、耐疼痛、寿命长等优势特性, 引起了国内外广泛关注, 其实验动物化及应用推广迫在眉睫。本团队围绕裸鼹鼠实验动物化及标准化开展了系统研究。通过对裸鼹鼠繁殖、遗传、微生物及营养学的研究, 解决了裸鼹鼠繁殖率低下, 遗传背景不明确和携带病原微生物不明等问题, 成功建立了普通级封闭群裸鼹鼠种群, 现种群已繁殖至第6世代。同时对所建立种群生物学特性, 如耐低氧、抗肿瘤、抗衰老等开展了系统研究, 为相关疾病的研究和药物研发提供了新的动物模型材料和研究策略。

【关键词】 裸鼹鼠; 普通级; 封闭群; 耐低氧; 抗衰老

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2018) 04-0518-05

Doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2018.04.018

Establishment of a closed colony of conventional naked mole-rats and progress in research of their biological characteristics

YANG Wenjing, CUI Shufang*

(Department of Laboratory Animal Science, School of Basic Medical Sciences, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

Corresponding author: CUI Shufang. E-mail: youngstar_sf@163.com

【Abstract】 Naked mole-rats (NMR, *Heterocephalus glaber*) are a unique species of rodents exhibiting high longevity, tumor resistance, hypoxia tolerance and pain insensitivity. These features make NMRs widely used mammalian models for biomedical research in aging, cancer, neurobiology and other fields. Their laboratory animalization and application are very important. Thus, our research team carried out a systematic study on the establishment of laboratory animalization and standardization of NMRs. Through the study of reproduction, genetics, microbiology and nutrition of NMRs, the difficulties of low reproductive rate, unclear genetic background and unidentified pathogenic microorganisms have been overcome. The population of the ordinary closed NMRs was successfully established, and the present population has been propagated to the sixth generation. At the same time, the biological characteristics of the population have been systematically studied, such as hypoxia tolerance, tumor resistance and longevity, which will provide new strategies for the prevention and treatment for related diseases.

【Key words】 naked mole-rats; conventional; closed colony; standardization; hypoxia-resistance; longevity

Conflict of interest statement: We declare that we have no conflict of interest statement.

【基金项目】 国家科技支撑计划(No. 2015BAI09B02), 上海市科技创新计划(No. 16140900100, No. 17140900200), 国家自然科学基金(No. 31700923, No. 31702075)。

Funded by the National Sci-Tech Support Plan (No. 2015BAI09B02), Shanghai Committee of Science and Technology (No. 16140900100, No. 17140900200), National Natural Science Foundation of China (No. 31700923, No. 31702075)

【作者简介】 杨文静, 女, 博士, 主要从事实验动物资源开发及神经生物学研究。

【通信作者】 崔淑芳, 女, 教授, 主要从事实验动物资源开发及特性研究。Email: youngstar_sf@163.com

裸鼯鼠分布于非洲东部地区^[1],营真社会性生活^[2]。在动物分类学上属于哺乳纲、啮齿目、滨鼠科、裸鼯鼠属、裸鼯鼠种^[3]。体格大小与小鼠相近^[4],但是全身只有数十根毛发^[5]。裸鼯鼠基因组有 93% 的区域与人类、小鼠、大鼠保持较好的共线性关系^[6]。

裸鼯鼠具有多种独特的生物学特性。例如,裸鼯鼠寿命可达 30 年^[2],是同等体型大小鼠的 5 ~ 10 倍^[7],在整个生命周期中不会出现衰老迹象,其肌肉结构、血管弹性始终良好^[8],具有抗衰老特性;其对癌症具有天生的抗性^[9],不论是从野生环境捕获还是动物园饲养的裸鼯鼠,肿瘤发生率极低,目前仅有数只 20 岁以上的裸鼯鼠被发现产生肿瘤;裸鼯鼠长期生活在氧含量仅有 10% ~ 15% 的环境中,终生具有生理性的耐低氧能力^[10]。此外,裸鼯鼠还具有较强的疼痛耐受能力^[11]。裸鼯鼠这些生物学特性已经引起国内外学者的高度关注。

但是由于没有实验动物化,裸鼯鼠供给资源的缺失成为深入揭示裸鼯鼠生物学特性与应用推广的瓶颈。正是基于这一原因,本团队开始致力于裸鼯鼠标准化的研究及其资源平台的建设,取得了良好效果。现就近年来围绕裸鼯鼠实验动物化及生物学特性机制研究开展的一系列工作做一系统阐述。

1 普通级封闭群裸鼯鼠种群建立

野生裸鼯鼠是像蜜蜂、蚂蚁等昆虫一样营真社会性生活,每个群落几十只到近百只,大群落方式生活^[12]。目前国际上进行裸鼯鼠饲养工作的机构,如德克萨斯大学健康科学中心、日本 RIKEN 脑研究所等,均模拟野外生存状态进行群落模式饲养。但国外采用的真社会性繁殖方式不利于裸鼯鼠的生活环境、营养、微生物和遗传质量控制,制约着裸鼯鼠封闭群与近交系的建立。为了更好的实现规范化的实验动物裸鼯鼠种群和便于比较应用,就必须有符合国内外实验动物法律法规要求的裸鼯鼠资源。因此,我们先后从国外引进裸鼯鼠,从培育封闭群开始,开启了裸鼯鼠标准化种群研究。

在封闭群裸鼯鼠的建立过程,裸鼯鼠的不育情况非常明显:雄性不育个体的性激素水平、生殖器官脏器系数以及精子数量显著低于可育个体^[13],这也是我们区分裸鼯鼠生育能力及建立选种育种标准,控制妊娠率的重要依据^[14]。此外,我们通过建立裸鼯鼠体味混合技术、择优选择合笼时机以及最佳的配种制

度,克服了裸鼯鼠合笼率低下障碍,最终成功建立了裸鼯鼠非近亲的交配繁殖技术^[15]。通过对裸鼯鼠生活习性等生物学特性、生长发育和饲养繁育规律开展研究,已经掌握了裸鼯鼠一些主要的基础生物学数据^[16]。通过连续对不同代次的裸鼯鼠研究发现,母鼠性成熟的年龄为 228 d 左右,雄鼠约 365 d 左右,母鼠的发情周期为 30 d,发情期可持续 2 ~ 3 d,发情期母鼠通常晚上在睡眠、采食区交配。在制定裸鼯鼠种鼠选种和淘汰标准的基础上,按照实验动物封闭群培育方法,采用非近亲的循环交配法,雌雄 1:1 进行交配。生产率 80% 以上,胎间隔平均 110 d,每窝平均产仔数 10 只,每窝平均离乳数 9 只,离乳成活率平均 85% 以上,现已繁殖到第 6 世代。

参照国家啮齿类实验动物遗传标准,运用微卫星技术对每代裸鼯鼠进行遗传监测^[17]。针对所确立的 25 个高度多态性位点进行 PCR 检测发现,种群平均杂合度为 0.6435,具有较高多态性,所有位点 HWE 的 χ^2 P 值大于 0.05,基因频率趋于平衡状态,符合实验动物封闭群标准。与此同时,采用国家标准《实验动物 微生物学等级及监测》(GB 14922.2-2011)和《实验动物 寄生虫等级及监测》(GB 14922.1-2001)、高通量测序及自己建立的 Q-PCR、间接 ELISA 等方法全面筛查裸鼯鼠微生物与寄生虫携带情况,发现所培育裸鼯鼠不携带普通级啮齿类实验动物所必须排除的微生物与寄生虫,符合普通级实验动物标准。经专家鉴定,成功建立了普通级封闭群裸鼯鼠种群。

通过全面筛查裸鼯鼠微生物与寄生虫携带情况,对比不同环境设施条件下裸鼯鼠生长发育和繁殖生产的变化,比较三种不同的饲料配方对裸鼯鼠的血液学指标、生长发育及繁殖性能的影响,筛选具有高特异性和高度多态性的微卫星位点对裸鼯鼠种群进行遗传质量监测,建立了病毒 Q-PCR 检测、寄生虫间接 ELISA 检测、微卫星遗传质量检测等技术方法,制定了裸鼯鼠遗传质量检测、微生物学与寄生虫学检测等技术规范,编制了实验裸鼯鼠的微生物、寄生虫等级监测、封闭群裸鼯鼠遗传质量、环境设施、饲料营养质量控制等五项标准的研究稿,这一工作的完成将使裸鼯鼠质量控制及推广应用有规可循。

2 裸鼯鼠生物学特性及机制研究

2.1 基础生物学特性

参照《裸鼯鼠生物学特性数据采集规程》,系统

采集了包括三个世代 8 个系统的 23 项解剖学数据, 12 项生长繁殖指标, 9 项血液生理学指标, 13 项血液生化指标等数据, 并系统阐述了裸鼹鼠全身各大脏器的解剖学及组织学结构特征, 为裸鼹鼠质量控制及推广使用提供了重要的基础数据。研究中发现, 裸鼹鼠血红蛋白含量和红细胞含量都远远高于同期小鼠, 这也从一方面提示了裸鼹鼠低氧耐受的生理学基础^[18]。

2.2 裸鼹鼠耐低氧特性及机制研究

裸鼹鼠长期生活在地下 2 m 左右的环境中, 由于穴居密度高, 与外界气体交换不顺畅, 洞穴中空气的二氧化碳含量很高, 而氧含量极低 (10% ~ 15%)。这样的空气环境对于其他任何一种哺乳动物来说都可能是致命的, 会导致大脑损伤以及其他各器官系统的病理性改变, 甚至危及生命^[19]。而裸鼹鼠却未见任何缺氧性疾病发生, 说明裸鼹鼠具有极强的耐低氧能力。研究发现, 裸鼹鼠心脏每搏输出量较大^[20], 泵血能力较强; 肺脏导气部非常发达, 各级气管扩张程度远远高于 C57BL/6 J 小鼠; 骨骼肌中肌红蛋白含量约为小鼠的 1.5 倍, 骨骼肌中微血管密度显著高于 C57BL/6 J 小鼠^[21], 从而提高了骨骼肌在低氧条件下的功能, 这些特点使裸鼹鼠更适合低氧环境。

大鼠海马组织糖氧剥夺 12 ~ 24 h 后, 神经元凋亡比例超过裸鼹鼠数倍, 而裸鼹鼠海马组织中神经元凋亡率能够始终保持不变, 表明裸鼹鼠海马组织具有较强的低氧耐受能力^[19]。

裸鼹鼠海马组织 NMDA 受体的水平高出小鼠 7 倍以上, 我们知道 NMDA 受体参与神经系统的多种重要生理功能, 高表达的 NMDA 受体可能是保证裸鼹鼠低氧耐受的机制之一^[22]。进一步检测发现, 离体裸鼹鼠海马组织经 3% 的低氧刺激后, 细胞内 Ca^{2+} 波动幅度只有小鼠的三分之一, 这有助于避免氧浓度波动造成钙超载, 诱发细胞凋亡的风险。这些研究表明裸鼹鼠活体组织具有较强的低氧耐受能力^[23]。

我们在细胞水平研究发现, 体外培养的裸鼹鼠肝星形细胞具有较高的增殖活性及较低的凋亡比例^[24]。并且高浓度的氯化钴 (缺氧损伤诱导剂) 处理后, 其细胞凋亡率与对照组相比差异也不显著。由此可见, 裸鼹鼠成体、组织及细胞水平均保持良好的耐低氧特性, 对裸鼹鼠独特的耐低氧机制进行研究, 可能为制定低氧环境医学保护措施提供一些

新思路。

2011 年, Nature 文献报道了华大基因通过基因测序获得的一系列可能与裸鼹鼠低氧耐受相关的基因^[6]。我们进一步运用低氧舱装置控制氧气浓度, 对低氧处理的裸鼹鼠骨骼肌样本运用转录组测序, 进行差异基因的高通量筛选, 获得表达上调基因 1450 个, 下调基因 971 个, 其中可能存在相互作用的基因 24 个^[25]。我们利用流式细胞术及 CCK8 检测法对低氧情况下表达上调较为显著的三个基因 STMN1、JIP1、JNK3 进行了机制研究, 发现 STMN1、JIP1、JNK3 分别被沉默掉之后, 裸鼹鼠肌肉成纤维细胞低氧情况下的增殖速率显著降低, 凋亡比例显著升高^[26]。进一步采用免疫共沉淀等检测发现, 转录因子 HIF1 通过调节 MAPK8IP1 在低氧情况下裸鼹鼠肌肉成纤维细胞的增殖凋亡中发挥关键调控作用^[26]。

2.3 抗肿瘤特性及机制研究

小鼠因其寿命短暂, 繁殖力强, 易患肿瘤而常常在肿瘤发病学研究中作为模式生物。但是利用小鼠开展的肿瘤学研究为抗肿瘤研究提供有的数据有一定的局限性。而裸鼹鼠作为一种寿命长达三十年以上的哺乳动物本身就具有较强的抗肿瘤特性^[27], 以裸鼹鼠为模型研究其抗肿瘤机制, 将为肿瘤的防治提供重要的借鉴。

美国罗彻斯特大学 Andrei Seluanov 团队发现, 裸鼹鼠皮肤成纤维细胞具有明显的“早期接触抑制”现象^[28], 这是否是裸鼹鼠防止细胞过度增殖, 进而防止肿瘤发生的重要机制呢? 进一步研究发现裸鼹鼠成纤维细胞分泌高分子质量的透明质酸 (HMM-HA), 比人类及小鼠 HA 质量高 5 倍。一旦清除 HMM-HA 裸鼹鼠细胞变得容易癌变^[9]。裸鼹鼠这种独特的透明质酸又是否可以应用到肿瘤防治? 这些都是我们未来值得研究的问题。

免疫系统与机体的衰老、肿瘤等疾病的发生与发展有着密不可分的联系^[29], 从免疫学的角度或许可以解释裸鼹鼠抗肿瘤的原因。我们着重研究了裸鼹鼠的固有免疫反应。我们在对裸鼹鼠的免疫器官进行组织学和电镜观察发现其脾脏中巨噬细胞数量较小鼠多, 该结果经流式检测得到了验证。通过对比裸鼹鼠和小鼠巨噬细胞的吞噬功能, 发现裸鼹鼠巨噬细胞的吞噬率高于小鼠^[30]。分别采用 polyI:C 或者 LPS 刺激裸鼹鼠巨噬细胞, IFN- β 或 TNF- α 的表达量较小鼠显著上调^[30]。然而裸鼹鼠

树突状细胞与 NK 细胞对外源刺激物 (LPS、polyI:C 和 D-GalN) 反应不敏感, 主要表现在刺激之后 IFN- β 、TNF- α 等细胞因子变化不显著。这就提示在固有免疫反应的研究中, 裸鼹鼠以巨噬细胞的免疫应答为主。当然, 免疫系统不仅仅是固有免疫, 因此对裸鼹鼠独特的免疫调节机制的研究还有待深入, 其中某些关键分子的发现可能用于人类自身, 这将有助于提高人类的免疫能力, 为预防和治疗肿瘤、老年疾病等提供新的靶点与策略^[31]。

我们选取了黄曲霉素和乌拉坦等化学致癌剂来研究裸鼹鼠抗癌能力。结果发现小鼠在化学诱变 3 个月后开始发生肺肿瘤, 白细胞数目显著下降, 诱变 5 个月后肿瘤发生率高于 50%; 而裸鼹鼠诱变 5 个月后仍然保持健康的生理状态, 血液指标无显著变化。在细胞水平证实在化学致癌因素存在的条件下, 裸鼹鼠细胞能够保持较低水平的慢性炎症因子的分泌, 这就大大降低了细胞由慢性炎症导致癌变的可能性。我们采用 Co60 γ 射线辐照活体动物, 发现在 6 Gy 剂量的辐照条件下, 裸鼹鼠 30 天存活率能够达到 100%, 而小鼠只有 30%。辐照之后小鼠的 T 淋巴细胞 CD4⁺/CD8⁺ 降低显著, 呈现显著的免疫抑制情况, 而裸鼹鼠辐照后 CD4⁺/CD8⁺ 比例升高, 辅助性 T 淋巴细胞和杀伤性淋巴细胞呈现高度激活状态。证明裸鼹鼠具有较高的抗辐射致癌因素攻击能力(待发表)。

此外, 自噬与衰老、癌症、耐低氧均有着密切的关系。因此我们推测自噬可能是裸鼹鼠维持抗衰老、抗肿瘤、耐低氧等生物学特性的重要机制^[32]。我们采用 Western Blot、电镜、免疫组化检测发现, 幼年及成年裸鼹鼠(8 月龄) 肝脏、肺脏、肾脏等器官中^[32] 自噬相关基因(LC3 II) 表达及自噬体数量显著高于同期 C57/BL6J 小鼠。此外, 在饥饿、过氧化氢刺激不利条件下, 裸鼹鼠细胞 LC3 II 表达量显著升高, 同样饥饿处理裸鼹鼠自噬升高幅度是小鼠的 1.5 倍, 并且裸鼹鼠幼年到老年不同阶段, 自噬水平保持稳定, 证明裸鼹鼠自噬调节能力及稳定性显著高于小鼠^[33]。采用自噬抑制剂干预自噬水平, 细胞凋亡率升高, 这些数据说明裸鼹鼠自噬条件有利于裸鼹鼠细胞生存^[32]。目前, 干预自噬调节抑制肿瘤发生是国际上较活跃的研究课题之一, 裸鼹鼠较高的自噬调节能力及稳定性是研究自噬抵抗肿瘤发生的理想模型。借助这种模型我们可能揭示新的自噬调控手段, 甚至有望筛选到用于肿瘤的防治自

噬特异性的药物^[33]。

3 结语

我们近年来围绕裸鼹鼠资源开发与相关生物学特性机制研究方面做了一些工作。尽管取得一定成效, 但距离成规模地保存各级各类标准化裸鼹鼠种群, 系统揭示裸鼹鼠抗肿瘤、耐低氧的机制的目标, 还有很漫长很艰难的路程。凭一己之力, 我们可能永远也走不到终点。因此, 我们由衷期盼更多的科研机构关注与加盟我们平台, 优势互补, 联手攻关。尤其是在机制与应用研究方面, 需要各学科、各专业研究团体的参与。我们坚信, 随着标准化裸鼹鼠资源平台条件建设的不断完善, 裸鼹鼠机制与应用研究的机构不断增加, 裸鼹鼠将在我国生命科学与生物医药研究各领域中发挥出越来越突出的支撑作用。

参 考 文 献(References)

- [1] Buffenstein R. Negligible senescence in the longest living rodent, the naked mole-rat: insights from a successfully aging species [J]. J Comp Physiol B, 2008, 178(4): 439-445.
- [2] Wilson DE, Reeder DM. Mammal Species of the World (3rd ed) [M]. Johns Hopkins University Press, 2005: 1542-1543.
- [3] Sherman PW, Jennifer J, Richard A. The Biology of the Naked Mole rat [M]. Princeton University Press, 1992: 433-434.
- [4] Henry EC, Dengler-Criss CM, Catania KC. Growing out of a caste-reproduction and the making of the queen mole-rat [J]. J Exp Biol, 2007, 210(Pt2): 261-268.
- [5] Faulkes CG, Abbott DH. The physiology of a reproductive dictatorship: regulation of male and female reproduction by a single breeding female in colonies of naked mole-rats, p 302-334. In: Solomon NG, French JA, editors. Cooperative Breeding in Mammals, 1996, Cambridge and New York (NY): Cambridge University Press.
- [6] Kim EB, Fang X, Fushan AA, et al. Genome sequencing reveals insights into physiology and longevity of the naked mole rat [J]. Nature, 2011, 479(7372): 223-227.
- [7] Jarvis JU, Bennett NC. Ecology and behaviour of the family Bathyergidae, p 66-97. In: Sherman PW, Jarvis JUM, Alexander RD, editors. The Biology of the Naked Mole-Rat [M]. Princeton (NJ): Princeton University Press, 1991.
- [8] 袁子彦, 汤球, 孙伟, 等. 裸鼹鼠与 C57BL/6J 小鼠骨骼肌结构与摄氧能力比较 [J]. 实验动物与比较医学, 2013, 33(6): 487-492.
- [9] Yuan ZY, Tang Q, Sun W, et al. Comparison on structures and aerobic power of skeletal muscle between naked mole rat and C57BL6J mice [J]. Lab Animal Comp Med, 2013, 33(6): 487-492.
- [9] Tian X, Azpurua J, Hine C, et al. High-molecular-mass

- hyaluronan mediates the cancer resistance of the naked mole rat [J]. *Nature*, 2013, 499(7458): 346–349.
- [10] Larson J, Park TJ. Extreme hypoxia tolerance of naked mole-rat brain [J]. *Neuroreport*, 2009, 20(18): 1634–1637.
- [11] Park TJ, Comer C, Carol A, et al. Somatosensory organization and behavior in naked mole-rats: II. Peripheral structures, innervation, and selective lack of neuropeptides associated with thermoregulation and pain [J]. *J Comp Neurol*, 2003, 465(1): 104–120.
- [12] Jarvis JU. Eusociality in a mammal: cooperative breeding in naked mole-rat colonies [J]. *Science*, 1981, 212(4494): 571–573.
- [13] Faulkes CG, Trowell SN, Jarvis JU, et al. Investigation of numbers and motility of spermatozoa in reproductively active and socially suppressed males of two eusocial African mole-rats, the naked mole-rat (*Heterocephalus glaber*) and the Damaraland mole-rat (*Cryptomys damarensis*) [J]. *J Reprod Fertil*, 1994, 100(2): 411–416.
- [14] Clarke FM, Faulkes CG. Dominance and queen succession in captive colonies of the eusocial naked mole-rat, *Heterocephalus glaber* [J]. *Proc Biol Sci*, 1997, 264(1384): 993–1000.
- [15] 孙伟, 汤球, 赵善民, 等. 裸鼹鼠的人工饲养繁育初步研究 [J]. *实验动物与比较医学*, 2013, 33(4): 296–300.
- Sun W, Tang Q, Zhao SM, et al. Preliminary study on breeding and management of naked mole rat in an artificial environment [J]. *Lab Animal Comp Med*, 2013, 33(4): 296–300.
- [16] 赵善民, 崔淑芳. 裸鼹鼠生物学特性的研究进展 [J]. *实验动物与比较医学*, 2013, 33(5): 400–405.
- Zhao SM, Cui SF. Advances in the study of biological characteristics of naked mole rats [J]. *Lab Animal Comp Med*, 2013, 33(5): 400–405.
- [17] 林丽芳, 王洪, 赵善民, 等. 裸鼹鼠生化位点的初步研究 [J]. *实验动物与比较医学*, 2013, 33(6): 477–480.
- Lin LF, Wang H, Zhao SM, et al. Preliminary studies on biochemical loci of naked mole rat [J]. *Lab Animal Comp Med*, 2013, 33(6): 477–480.
- [18] 赵善民, 肖邦, 余琛琳, 等. 裸鼹鼠骨骼标本的制作及其形态学观察 [J]. *实验动物与比较医学*, 2013, 33(6): 493–498.
- Zhao SM, Xiao B, Yu CL, et al. Making of skeleton specimens and morphological observations in naked mole rat [J]. *Lab Animal Comp Med*, 2013, 33(6): 493–498.
- [19] Nathaniel TI, Saras A, Umesiri FE, et al. Tolerance to oxygen nutrient deprivation in the hippocampal slices of the naked mole rats [J]. *J Integr Neurosci*, 2009, 8(2): 123–136.
- [20] 赵善民, 孙伟, 汤球, 等. 裸鼹鼠血液生理生化及尿常规值的测定 [J]. *实验动物与比较医学*, 2013, 33(6): 469–472.
- Zhao SM, Sun W, Tang Q, et al. Measurement of haematology, serum biochemistry and routine urinalysis of naked mole rat [J]. *Lab Animal Comp Med*, 2013, 33(6): 469–472.
- [21] 张璐, 袁子彦, 赵善民, 等. 裸鼹鼠生长发育指标及主要脏器系数正常参考值测定 [J]. *实验动物与比较医学*, 2013, 33(6): 473–476.
- Zhang L, Yuan ZY, Zhao SM, et al. Measurement on growth and development indicators and organ coefficient in naked mole rats [J]. *Lab Animal Comp Med*, 2013, 33(6): 473–476.
- [22] Peterson BL, Park TJ, Larson J. Adult naked mole-rat brain retains the NMDA receptor subunit GluN2D associated with hypoxia tolerance in neonatal mammals [J]. *Neurosci Lett*, 2012, 506(2): 342–345.
- [23] Larson J, Park TJ. Extreme hypoxia tolerance of naked mole-rat brain [J]. *Neuroreport*, 2009, 20(18): 1634–1637.
- [24] 肖邦, 李莉, 余琛琳, 等. 氯化钴诱导低氧对裸鼹鼠肝星形细胞增殖及凋亡的影响 [J]. *实验动物与比较医学*, 2016, 36(1): 66–71.
- Xiao B, Li L, Yu CL, et al. Influence of cobalt chloride induced hypoxia on proliferation and apoptosis of hepatic stellate cells in naked mole rat [J]. *Lab Animal Comp Med*, 2016, 36(1): 66–71.
- [25] Xiao B, Li L, Xu C, et al. Transcriptome sequencing of the naked mole rat (*Heterocephalus glaber*) and identification of hypoxia tolerance genes [J]. *Biol Open*, 2017, 6(12): 1904–1912.
- [26] Xiao B, Wang S, Yang G, et al. HIF-1 α contributes to hypoxia adaptation of the naked mole rat [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(66): 109941–109951.
- [27] Gladyshev VN, Zhang G, Wang J. The naked mole-rat genome: understanding aging through genome analysis [J]. *Aging (Albany NY)*, 2011, 3(12): 1124.
- [28] Seluanov A, Hine C, Azpurua J, et al. Hypersensitivity to contact inhibition provides a clue to cancer resistance of naked mole rat [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(46): 19352–19357.
- [29] Buffenstein R. The naked mole-rat: a new long-living model for human aging research [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2005, 60(11): 1369–1377.
- [30] Cheng J, Yuan Z, Yang W, et al. Comparative study of macrophages in naked mole rats and ICR mice [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(57): 96924–96934.
- [31] Peavy DL, Pierce CW. Cell-mediated immune responses in vitro. III. Elimination of specific cytotoxic lymphocyte responses by 3H-thymidine suicide [J]. *J Immunol*. 1975, 115(6): 1521–1524.
- [32] Zhao S, Lin L, Kan G, et al. High autophagy in the naked mole rat may play a significant role in maintaining good health [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 33(2): 321–32.
- [33] Zhao S, Li L, Wang S, et al. H₂O₂ treatment or serum deprivation induces autophagy and apoptosis in naked mole-rat skin fibroblasts by inhibiting the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(26): 43593–43594.