

国内外大鼠和小鼠微生物、 寄生虫检测标准的比较

陶凌云, 周 洁, 胡建华, 高 诚
(上海实验动物研究中心, 上海 201203)

[摘要] 本文简要介绍国外大鼠和小鼠微生物和寄生虫检测的指标、方法和频率, 结合我国微生物和寄生虫国家标准中要求的检测项目及实际检测情况提出建议。

[关键词] 微生物; 寄生虫; 标准; 检测; 实验动物

[中图分类号] Q95-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2020)02-0166-07

实验动物作为研究材料或研究条件, 其标准化程度是至关重要的。如果缺乏优质、标准的实验动物, 我们将很难取得准确、可靠、重复性好的科学实验结果。

美国纽约科学院早在 1944 年就率先提出了实验动物标准化问题, 日本也于 1952 年成立实验动物中央研究所, 专门从事实验动物标准化工作^[1]。我国于 1988 年颁布第一部实验动物管理法规——《实验动物管理条例》。1994 年颁布第一套实验动物质量国家标准, 并先后于 2001 年和 2010 年进行了修订。

实验动物质量标准化是实验动物标准化的重要内容之一, 主要包括遗传学质量和微生物学质量。虽然各个国家或组织制定的质量标准内容不完全相同, 但基本要求都是一致的。由于大鼠、小鼠个体小, 生产繁殖快, 饲养管理方便, 质量易于控制, 对其研究最为深入。本文以大鼠、小鼠为代表, 介绍国际实验动物科学协会(International Council of Laboratory Animal Science, ICLAS)、欧洲实验动物学会联盟(Federation of

Laboratory Animal Science Associations, FELASA)、美国杰克逊实验室(JAX)、美国查士瑞华实验室(Charles River Laboratories, CRL)、美国 Taconic Bioscience, Inc 和日本实验动物中央研究所(Central Institute of Experimental Animals, CIEA)这 6 家国际知名机构和公司的大鼠、小鼠微生物和寄生虫检测指标, 并与我国实验动物国家标准(GB 14922.1-2001、GB14922.2-2011)进行分析比较, 为我国实验大鼠、小鼠质量检测提供借鉴。

1 国内外大鼠、小鼠微生物和寄生虫检测指标比较

一些发达国家及地区实验动物机构建议实验动物生产和使用单位在制定健康监测方案时, 不仅要考虑实验动物等级标准, 而且应根据自身实际情况, 制定个性化的健康监测方案^[1]。

ICLAS 主要通过建立标准及资源支持, 促进高质量实验动物的监控与生产^[2]。ICLAS 实验动物质量检测中心 2012 年所规定的微生物和寄生虫检测项目^[3], 与我国实验动物质量检测国家标准(GB14922.1-2001、GB14922.2-2011)规定项目^[4-5]相比, 有一定差别。ICLAS 要求检测的项目更多, 其中小鼠病毒检测项目 14 个、大鼠 6 个(表 1); 小鼠病原菌检测项目 19 个、大鼠 9 个(表 2); 小鼠和大鼠寄生虫检测项目均为 1 个(表 3)。

[收稿日期] 2019-09-04

[基金项目] 上海市科委科技创新行动计划(17140900500)

[作者简介] 陶凌云(1981-), 女, 副研究员, 硕士, 从事实验动物质量检测工作。E-mail: taolinyun@slarc.org.cn

[通信作者] 高 诚(1961-), 男, 研究员, 研究方向: 实验动物质量控制。E-mail: gaochengdgb@126.com

FELASA 每隔几年更新一版最新的啮齿类、家兔繁殖和实验单元的健康监测指导意见^[6]。2014 版 FELASA 指导意见涵盖的病毒检测项目小鼠 13 个、大鼠 12 个(表 1); 病原菌检测项目小鼠 13 个、大鼠 9 个(表 2); 寄生虫要求排除所有体内和体外寄生虫(表 3)。FELASA 强调其指导意见是健康监测的最低要求。

美国 JAX、CRL 和 Taconic 公司是全球最有实力的实验动物产品和技术服务供应商之一, 他们的健康监测方案具有很高的参考价值。JAX^[7]要求在饲养单元内必须排除的病原体有: 病毒 17 项(表 1)、病原菌 10 项(表 2)、寄生虫 8 项(表 3); CRL^[8-10]健康监测方案涉及病毒检测项目小鼠 19 项、大鼠 15 项(表 1), 病原菌项目分为上呼吸道微生物和胃肠道微生物检测, 大鼠、小鼠上呼吸道细菌检测项目均为 12 项, 胃肠道细菌检测大鼠 3 项、小鼠 8 项(表 2), 寄生虫检测项目大鼠 2 项, 小鼠 1 项(表 3); Taconic^[11]的全球健康监测系统表明, 无病原体小鼠必须排除病毒 20 项、病原菌 21 项、寄生虫 16 项, 无病原体大鼠必须排除病毒 13 项、病原菌 20 项、寄生虫 16 项(表 1、表 2 和表 3)。3 家公司均强调指出要根据实际情况制定适合的健康监测方案。

CIEA^[12]将大鼠、小鼠微生物监测项目分为核心检测项目和备选检测项目。核心检测项目列明小鼠病毒项目 4 种、大鼠病毒项目 4 种(表 1), 小鼠病原菌项目 11 项、大鼠病原菌项目 10 项(表 2), 大鼠、小鼠寄生虫项目均为 5 项(表 3)。

我国实验动物国家标准《实验动物 微生物学等级及监测》(GB14922.2-2011)^[4]、《实验动物 寄生虫学等级及监测》(GB14922.1-2001)^[5]规定实验小鼠病毒检测项目 11 个, 其中必检项目 6 个, 必要时检测项目 5 个, 大鼠病毒检测项目 8 个, 全部为必检项目(表 1); 小鼠病原菌检测项目 15 个, 其中必检项目 8 个, 必要时检测项目 7 个, 大鼠病原菌检测项目 15 个, 其中必检项目 9 个, 必要时检测项目 6 个(表 2); 大鼠、小鼠寄生虫检测项目 7 个, 其中必检项目 5 个, 必要时检测项目 2 个(表 3)。

从以上对比可以看出, 一些病原体如小鼠轮

状病毒、微小病毒、诺如病毒、螺杆菌、CAR 杆菌(Cilia-associated respiratory bacillus)、柠檬酸杆菌(*Citrobacter rodentium*, CBR)、牛棒状杆菌(*Corynebacterium bovis*)等早已被国外机构和公司列入必检范围, 但我国的 SPF 级动物国家标准中却没有列入。小鼠轮状病毒能引起乳鼠流行性腹泻, 主要发生于第 1 胎的哺乳小鼠, 本病发病率高, 病毒传染性很强, 而且病愈小鼠及其亲代母鼠可长期带毒, 对实验鼠群构成严重威胁^[13]; 小鼠诺如病毒在我国的感染率很高, 广东省 2010 年首次检出小鼠诺如病毒, 携带率高达 37.38%^[14], 它可以导致一些先天性免疫缺陷小鼠发生致死性的感染; 小鼠微小病毒(MPV)是鼠脾细胞培养物潜在的污染物, 小鼠感染后通常无临床表现, 但在涉及免疫系统、肿瘤和移植的实验中, 体内外感染 MPV 可影响小鼠体内的免疫调节, 从而对实验研究结果造成严重偏差^[15]; 啮齿类动物螺旋杆菌在全球范围内广泛存在, 该菌对不同品系的大鼠、小鼠均有感染, 对雄性鼠的肝损伤略大于雌性鼠, 大多以慢性感染的潜伏形式存在, 但对于免疫缺陷动物或免疫力降低的正常动物, 可表现为多类炎症、肿瘤甚至死亡^[16], 国外机构和公司均将其列入必须检测项目, 但我国国家标准还未将其纳入必须检测项目; CAR 杆菌多与肺支原体和病毒协同感染, 引起细支气管扩张、化脓性支气管炎、气管炎、肺脓肿、肺不张, 该菌不能在无活细胞的人工培养基上生长, 因此该菌的检测具有一定困难, 菌株的差异使 PCR 方法在我国也无法开展^[17]。本文所列六大机构和公司除 FELASA 外, 其余 5 家均将 CAR 杆菌列入检测方案中, 而我国没有将其列为实验动物检测项目, 对该菌的研究基本为空白, 缺乏病原学、流行病学资料。

国内外寄生虫检测项目总体一致, 但国外标准的要求更高, FELASA 要求排除所有体外寄生虫和体内寄生虫(追溯到“属”); JAX 也要求排除小鼠的体外寄生虫(跳蚤、虱子、皮毛螨)和体内寄生虫(绦虫、蛲虫、其他蠕虫), 还有机会性原生动植物例如贾第鞭毛虫、锥虫。国外的标准也更为细化, 有些机构特指需要排除四翼无刺线虫、艾美尔球虫、膜壳绦虫属、鼠肉螨、鼠癣螨等。

表 1 SPF 级啮齿类实验大鼠、小鼠病毒学标准对比

Table 1 Comparison of virological standards for SPF rats and mice

疾病和病原体	中国国家标准	ICLAS	FELASA	JAX	Taconic	CRL	CIEA
小鼠肝炎病毒 Mouse Hepatitis virus (MHV)	●	●	●	●	●	●	●
小鼠细小病毒 Minute virus of mice (MVM)	●	●	●	●	●	●	
小鼠微小病毒 Mouse parvovirus (MPV)		●	●	●	●	●▲	
小鼠轮状病毒 Virus of epizootic diarrhea of infant mice (EDIM)		●	●	●	●	●	
大鼠细小病毒 RV 株 Kilham's rat virus (KRV)	▲	▲	▲		▲	▲	
大鼠冠状病毒 Rat coronavirus (RCV)/ 大鼠涎腺炎病毒 Sialodacryoadenitis virus (SDAV)	▲	▲	▲		▲	▲	▲
大鼠微小病毒 Rat minute virus (RMV)		▲	▲		▲	▲	
大鼠细小病毒 Rat parvovirus (RPV)		▲	▲		▲	▲	
大鼠细小病毒 H-1 株 Toolan's H-1 parvovirus (TH-1)	▲	▲	▲		▲	▲	
脑脊髓炎病毒 Encephalomyelitis virus (GD7)	●	●	●	●	●	●▲	
大鼠脑脊髓炎病毒 Rat theilovirus (RTV)			▲		▲	▲	
小鼠肺炎病毒 Pneumonia virus of mice (PVM)	●▲	●	●▲	●	●▲	●▲	
仙台病毒 Sendai virus (SV)	●▲	●▲	●▲	●	●▲	●▲	●▲
淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒 Lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV)	●	●	●	●	●▲	●▲	●▲
小鼠痘病毒 Ectromelia virus (ECTR)	●	●	●	●	●	●	●
汉坦病毒 Hantaan virus (HANT)	●▲	●	▲	●	●▲	●▲	▲
小鼠胸腺病毒 Thymic virus of mice (MTLV)				●	●	●	
小鼠腺病毒 Mouse adenovirus (Mad)	●	●		●			
小鼠腺病毒 FL 株 Mouse adenovirus 1 (MAV1)			●▲		●▲	●▲	
小鼠腺病毒 K87 株 Mouse adenovirus 2 (MAV2)			●▲		●▲	●▲	
小鼠唾液腺巨细胞病毒 Mouse cytomegalovirus (MCMV)				●	●	●	
呼肠孤病毒 III Respiratory enteric orphan virus III (REO3)	●▲	●	●▲	●	●▲	●▲	
K 病毒 Mouse pneumonitis virus (KV)				●	●	●	
乳酸脱氢酶病毒 Lacticdehydrogenase-elevating virus (LDHV)				●	●	●	
鼠诺瓦病毒 Mouse norovirus (MNV)		●	●		●	●	
多瘤病毒 Polyoma virus (POLY)	●	●		●	●	●	
胸腺病毒 Thymic virus (THY)					●		

注: ●代表仅小鼠检测; ▲代表仅大鼠检测

2 国内外大鼠、小鼠微生物和寄生虫检测方法比较

国内实验动物的检测方法主要有: 酶联免疫吸附试验(ELISA)、免疫荧光试验(IFA)、血凝试验(HA)、血凝抑制试验(HAI)、补体结合试验(CF)、免疫酶染色试验(IEA)、斑点免疫试验(DIA)、放射免疫诊断实验(RID)、培养法(Culture test)、聚

合酶链式反应法(PCR test)、镜检法(Microscopy)等, 其中病毒项目首次检测多选用 ELISA 和 IEA, 验证多选用 IFA 和 HAI 等方法。国外机构和公司采用的方法包括多重荧光免疫分析(MFIA)、ELISA、IFA、HAI、乳酸脱氢酶血液生化分析方法或生物化学方法(CHEM)、杂交免疫印迹试验(WB)、PCR、培养法和镜检法等。其中, 病毒项目首次检测多选用 MFIA 或 ELISA,

表 2 SPF 级啮齿类实验大鼠、小鼠病原菌标准对比

Table 1 Comparison of bacteriological standards for SPF rats and mice

疾病和病原体	中国国家标准	ICLAS	FELASA	JAX	Taconic	CRL	CIEA
沙门菌 <i>Salmonella</i> spp.	●▲	●	●▲	●	●▲	●▲	●▲
支原体 <i>Mycoplasma</i> spp.	●▲			●	●▲	●▲	●▲
肺支原体 <i>Mycoplasma pulmonis</i>		●▲	●▲		●▲	●▲	●▲
鼠棒状杆菌 <i>Corynebacterium kutscheri</i>	●▲	●▲	●	●	●▲	●▲	●▲
牛棒状杆菌 <i>Corynebacterium bovis</i>		●		●	●▲		
泰泽病原体 Tyzzer's organism	●▲			●			●▲
嗜肺巴斯德杆菌 <i>Pasteurella pneumotropica</i>	●▲	●	●▲		●▲	●▲	●▲
多杀巴斯德杆菌 <i>Pasteurella multocida</i>		●▲			●▲	●▲	
肺炎克雷伯杆菌 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	●▲				●▲	●▲	
奥克西托克雷伯杆菌 <i>Klebsiella oxytoca</i>		●▲				●▲	
金黄色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	●▲	●			●▲	●▲	●▲
木糖葡萄球菌 <i>Staphylococcus xylosus</i>		●					
松鼠葡萄球菌 <i>Staphylococcus sciuri</i>		●					
绿脓杆菌 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	●▲				●▲	●▲	●▲
支气管鲍特杆菌 <i>Bordetella bronchiseptica</i>	▲	●▲		●	●▲	●▲	▲
肺炎链球菌 <i>Streptococcus pneumoniae</i>	●▲		●▲		●▲	●▲	▲
念珠状链球菌 <i>Streptobacillus moniliformis</i>	●▲		●▲	●	●▲		
无乳链球菌 <i>Streptococcus agalactiae</i>		●▲					
柠檬酸杆菌 <i>Citrobacter rodentium</i>			●	●	●	●	●
弗氏柠檬酸杆菌 <i>Citrobacter freundii</i>		●					
肝螺旋杆菌 <i>Helicobacter hepaticus</i>		●	●			●	●
胆型螺旋杆菌 <i>Helicobacter bilis</i>			●▲			●	●
幽门螺旋杆菌 <i>Helicobacter typhlonius</i>			●			●	
其他螺旋杆菌 <i>Helicobacter</i> spp. Other species		●	●		●▲	●	
CAR 菌 Cilia-associated respiratory bacillus		●		●	●▲	●▲	
乙型溶血性链球菌 β -hemolytic streptococcus	●▲		●▲		●▲	●▲	
梭状杆菌 <i>Clostridium piliforme</i>		▲	●▲	●	●▲		
肺孢子菌 <i>Pneumocystis</i> spp.			▲		●▲		
假结核耶尔森菌 <i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	●▲						
小肠结肠炎耶尔森菌 <i>Yersinia enterocolitica</i>	●▲						
皮肤病原真菌 Pathogenic dermal fungi	●▲						
大肠埃希菌 0115 a, C, K(B) <i>Escherichia coli</i> 0115 a, C, K(B)	●						
变形杆菌 <i>Proteus</i> spp.					●▲	●▲	
分节丝状菌 Segmented filamentous bacteria (SFB)					●▲		
猪霍乱沙门氏菌 <i>S. choleraesuis</i>		●					
马肯森沙雷菌 <i>Serratia marcescens</i>		●					
洋葱伯克霍尔德菌 <i>Burkholderia cepacia</i>		●					
嗜麦芽黄杆菌 <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		▲					
(ATCC strain)							
嗜水单胞菌 <i>A. hydrophila</i>		▲					

注: ●代表仅小鼠检测; ▲代表仅大鼠检测

表 3 SPF 级啮齿类实验大鼠、小鼠寄生虫学标准对比

Table 1 Comparison of parasitological standards for SPF rats and mice

疾病和病原体	中国国家标准	ICLAS	FELASA	JAX	Taconic	CRL	CIEA
弓形虫 <i>Toxoplasma gondii</i>	●▲						
全部蠕虫 All Helminths	●▲		●▲	●			
鞭毛虫 Flagellates	●▲				●▲		
纤毛虫 Ciliates	●▲						
体外寄生虫(节肢动物) Ectoparasites	●▲		●▲	●			●▲
肠寄生原虫 Intestinal protozoa			●▲				●▲
蛲虫 Pinworm			●▲	●			●▲
绦虫 Tapeworms			●▲	●			
卡氏肺孢子虫 <i>Pneumocystis carinii</i>	●▲					▲	●▲
鼠肺孢子虫 <i>Pneumocystis murina</i>		●		●			●▲
兔脑原虫 <i>Encephalitozoon cuniculi</i>	●▲	▲		●	●▲	●▲	
卵泡螨 / 毛囊螨 Follicle mites				●			
四翼无刺虫 <i>Aspiculuris tetraptera</i>					●▲		
艾美尔球虫 <i>Eimeria spp</i>					●▲		
内阿米巴属 <i>Entamoeba spp</i>					●▲		
鼠贾第鞭毛虫 <i>Giardia muris</i>				●	●▲		
膜壳绦虫属 <i>Hymenolepis spp</i>					●▲		
鼠肉螨 <i>Myobia musculi</i>					●▲		
鼠癣螨 <i>Myocoptes musculinus</i>					●▲		
柏氏禽刺螨 <i>Ornithonyssus bacoti</i>					●▲		
鼠鳞虱 <i>Polyplax spinulosa</i>					●▲		
疥螨属 <i>Psorergates simplex</i>					●▲		
拟拉德弗螨 <i>Radfordia affinis</i>					●▲		
啮壳属 <i>Rodentolepis spp</i>					●▲		
管状线虫属 <i>Syphacia spp</i>					●▲		
毛滴虫 Trichomonads					●▲		

注: ●代表仅小鼠检测; ▲代表仅大鼠检测

对可疑或阳性结果会采用其他方法, 如 IFA、WB、PCR 等进行验证。2000 年 Notomi 等建立了一种环介导恒温扩增(Loop-mediated isothermal amplification, LAMP)的核酸扩增新技术^[18], 短短几年, 该技术在病毒的快速检测方面发展迅速, 可对多种病毒进行检测和鉴定, 已经发展成为最有前景的快速诊断手段, 例如: 鼠痘病毒、仙台病毒、小鼠肝炎病毒等的 LAMP 检测方法均已建立^[19-21]。

3 国内外大鼠、小鼠微生物和寄生虫检测频率比较

我国国家标准中 SPF 级动物的检测频率为每

3 个月一次, 检测项目是固定的。而国外机构和公司在检测频率上的设定更为合理、细致。JAX 根据所检病原体的流行性和多发性确定检测频率^[22], 大部分病原体都是 6 周检测一次, K 病毒和乳酸脱氢酶病毒(LDHV)是一年一次, 梭状杆菌(*Clostridium piliforme*)是一个季度一次; CRL 则按照所检病原体的特性制定检测频率, 更为灵活, 每 13 周就会对 3 个不同年龄段的 12~16 只动物进行血清学、细菌学、寄生虫学的检测, 每 4 周从屏障房间内的排风口和垫料中搜集样品进行检测; 在野生啮齿类和实验动物设施中都很常见的螺杆菌属, 每个季度所有的种群都会采用 PCR 的方法检测。

4 讨论

李灵恩等^[23]对 2016 年 1 月—2016 年 12 月来自于美国、德国、日本的 170 批次不同品系的 340 只实验小鼠,以及来自国内各科研单位 119 批次不同品系的 232 只实验小鼠,进行 LCMV、HV、ECT、SV、MHV、MVM、MPV 和 TMEV 共 8 种常见病毒的检测;结果表明,来自国外的实验小鼠检测结果均是阴性,国外引进的小鼠检出率低,而来自国内的小鼠 MHV、SV、TMEV、MPV、MVM 均有一定程度的检出率。该研究结果说明美国、德国、日本等发达国家在实验动物方面拥有较为完善的组织机构和管理应用体系,按照要求定期对动物质量进行严格的检测,且对动物健康及标准参数有明确规定;国内来源的小鼠背景复杂,质量管理水平参差不齐,存在隐性感染的情况。

在日常工作中,要求管理者采用最严格的微生物控制标准排除所有病原体,使用者使用最高级别的实验动物不一定是最合适的。因为,对于动物饲养机构而言,采用最严格的控制措施会浪费很多资源,完全消除这些病原体也是不现实的。对于实验动物使用者而言,实验动物健康监测方案如能根据研究目的来制定,而不是不同的研究项目使用同一种健康监测方案,更为简单有效^[1]。通过健康监测可以防止直接接触的感染,但病原体感染易感实验动物比较难以控制的是间接传播,即空气、饲料、水、用具、节肢动物、野生动物和人;在实验动物环境与设施国家标准中,技术指标多为物理参数,如温度、压差和洁净度等等,化学参数仅有一个氨浓度,生物学参数仅为沉降菌。最近有报道^[24-25]采用 PCR 方法检测 IVC 排风口碎片和盖子过滤材料进行小鼠种群和啮齿类微生物病原体检测比较,检测参数包括细菌、病毒和寄生虫(线虫和螨)。采用宏基因组方法对实验动物环境设施进行生物学参数检测可以反映和评价实验动物环境设施状况,预警动物种群的健康。

随着肿瘤学、免疫学、药品与生物制品的安全性评价及有效药品的筛选等实验推广,裸小鼠以及转基因小鼠的应用越来越多,对其质量检

测要求也越来越高。而传统的间接 ELISA 方法检测血清抗体并不适用这类实验动物,因裸小鼠有免疫缺陷,因此感染病毒后不易产生抗体,用 ELISA 方法检测裸鼠的病毒抗体易产生假阴性。在我们日常检测工作中还发现转基因小鼠存在非特异性抗体增高的现象,即特异性抗原孔吸光度(A)值增高的同时,对照孔的 A 值也同时增高,说明用间接 ELISA 方法检测转基因小鼠病毒抗体的本底值较高,易产生假阳性。作者单位实验室建立的几种小鼠易感病毒环介导等温扩增可视化检测方法就是一种高效、便捷、稳定的直接检测抗原的方法^[20],相比较传统 PCR 而言有着检测更迅速、灵敏,适用于各种实验条件(尤其是县市基层)的快速检测使用等优点,因而有很大应用潜力。

我国国家标准与 ICLAS 以及欧洲、美国和日本的相关机构相比,涉及的检测项目相对较少,近年来流行的影响实验动物及动物实验的一些病原体未能涉及,检测的频率也过于固定(3 个月一次),不够灵活;一些阳性率极低的检测项目,例如大鼠 HV 病毒、小鼠 Ect 病毒,可以适时减少检测频次,根据不同病原体的特性调整监测计划,既能保证动物质量,又可节省经费,使质量检测工作在确保实验动物质量方面起到应有作用。为使我国实验动物标准尽快与国际接轨,保证我国生物医药领域中动物实验结果在国际上具有可比性、得到公认,现有检测标准应参照国际知名机构和公司拓展更多项目,检测方法也应更加多样化,只有采用几种方法联合应用,取长补短,才能提高检测结果的准确性和可靠性。

[感谢上海润诺生物科技有限公司王媛、上海交通大学医学院李焱博士、诺华(中国)生物医学研究有限公司黎明、迪哲(上海)医药有限公司卢晓博士、上海药明康德新药开发有限公司贾敏为本文提供的资料支持]。

参考文献:

- [1] 佟巍. 国内外实验动物病毒检测的比较[J]. 中国比较医学杂志, 2012, 22(11):10-15.
- [2] 李冠民, 邢瑞昌. 国际实验动物科学协会(ICLAS)情况介绍(一)[J]. 中国实验动物学杂志, 2001, 11(2):118-122.
- [3] ICLAS Laboratory Animal Quality Network PEP SPECI-

- MEN LIBRARY 2012[DB/OL]. <https://iclas.org/animal-quality-network/performance-evaluation-program-for-diagnostic-laboratories-pep>
- [4] GB/T14922.2-2011 实验动物微生物学等级及监测[S].
- [5] GB/T14922.1-2001 实验动物寄生虫学等级及监测[S].
- [6] FELASA working group on revision of guidelines for health monitoring of rodents and rabbits. FELASA recommendations for the health monitoring of mouse, rat, hamster, guinea pig and rabbit colonies in breeding and experimental units[J]. *Lab Anim*, 2014, 48(3):178-192.
- [7] Lists the organisms that are excluded from all Jackson Laboratory animal rooms[DB/OL]. <https://www.jax.org/jax-mice-and-services/customer-support/customer-service/animal-health/list-of-agents-monitored>
- [8] Microbiology Culture of Charles River in 2019[DB/OL]. <https://www.criver.com/sites/default/files/resource-files/microbiology-culture.pdf>
- [9] Mouse Serology Profiles of Charles River in 2019[DB/OL]. <https://www.criver.com/sites/default/files/resource-files/mouse-serology-profiles.pdf>
- [10] Rat Serology Profiles of Charles River in 2019[DB/OL]. <https://www.criver.com/sites/default/files/resource-files/rat-serology-profiles.pdf>
- [11] Taconic's International Health Monitoring SystemTM. A worldwide standard of microbiological testing for laboratory mice and rats[DB/OL]. <https://www.taconic.com/quality/animal-health/ihms-testing-program/>
- [12] CIEA Microbiological monitoring test item for mice and rats [DB/OL]. <https://www.iclasmonic.jp/en/microbiology/inspection/mouse.html>
- [13] 李嘉琦, 刘晓, 熊新宇等. 轮状病毒感染成年小鼠的研究[J]. *中国实验动物*, 2004, 12(4): 239-241.
- [14] 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):163-168.
- [15] 王淑菁, 林欢, 付瑞等. 同时检测小鼠微小病毒(MVM)和小鼠细小病毒(MPV)的荧光定量PCR的建立及应用[J]. *实验动物科学*, 2018, 35(4):29-32.
- [16] Cacioppo LD, Turk ML, Shen Z, et al. Natural and experimental *Helicobacter pullorum* infection in Brown Norway rats[J]. *J Med Microbiol*, 2012, 61(9):1319-1323
- [17] 张丽芳. 实验动物细菌学监测工作中存在的问题及建议[J]. *中国比较医学杂志*, 2011, 21(8):74-78.
- [18] 赵丽娟, 周洁, 高诚. 环介导等温扩增技术及其应用[J]. *实验动物与比较医学*, 2014, 34(2):162-166.
- [19] 周洁, 陶凌云, 赵丽娟, 等. 鼠痘病毒环介导等温扩增可视化检测方法的建立[J]. *实验动物与比较医学*, 2018, 38(5):343-349.
- [20] 周洁, 赵丽娟, 陶凌云, 等. 仙台病毒 RT-LAMP 可视化检测方法的建立[J]. *中国实验动物学报*, 2016, 24(3):293-298.
- [21] 袁文, 刘忠华, 张钰. 小鼠肝炎病毒逆转录环介导等温扩增检测技术的建立[J]. *中国实验动物学报*, 2009, 17(5):354-358.
- [22] Breeding Services Health Report[DB/OL]. <https://www.jax.org/jax-mice-and-services/customer-support/customer-service/animal-health/health-status-reports>.
- [23] 李灵恩, 张帆, 熊华萱, 等. 国内外实验小鼠 8 种病毒检出情况分析[J]. *畜牧与兽医*, 2018, 50(3):97-99.
- [24] Bauer BA, Besch-Williford C, Livingston RS, et al. Influence of rack design and disease prevalence on detection of rodent pathogens in exhaust debris samples from individually ventilated caging systems [J]. *J Am Assoc Lab Anim Sci*, 2016, 55(6):782-788.
- [25] Dubelko AR, Zuwannin M, McIntee SC. PCR Testing of filter material from IVC lids for microbial monitoring of mouse colonies[J]. *J Am Assoc Lab Anim Sci*, 2018, 57(5): 477-482.

Comparison of Microbiological and Parasitological Monitoring of Rats and Mice

TAO Lingyun, ZHOU Jie, HU Jianhua, GAO Cheng
(Shanghai Laboratory Animal Research Center, Shanghai 201203, China)

[Abstract] This article introduces common health monitoring recommendations for microbiological and parasitological detection of mice and rats in China and abroad. The content includes the monitoring items, methods and frequency. The authors put forward some suggestions for the solution of problems in infectious agents to monitor of mice and rats in China.

[Key words] Microbiology; Parasitology; Standard; Monitoring; Laboratory animal