

张薇,王牧孜,邓少嫦. 实验动物屏障设施微生物污染防治管理要点 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(7): 117-122.
Zhang W, Wang MZ, Deng SC. Operational management and prevention of contamination in barrier environment facilities of laboratory animals [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(7): 117-122.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.07.015

实验动物屏障设施微生物污染防治管理要点

张 薇¹,王牧孜²,邓少嫦^{2*}

(1.中山大学实验动物中心,广州 510006;2.广东至远生物医药科技有限公司,广州 510006)

【摘要】 实验动物屏障环境设施运行过程中的病原微生物污染严重影响研究人员和动物健康或导致生物安全
全事故,干扰实验结果或导致实验中断。然而,在其长期运行中杜绝污染并非易事,可因管理和操作细节的疏漏而
发生。病原微生物污染是长期困扰实验动物管理者的难题。笔者从事实验动物屏障设施运行管理多年,深感细节
管理在防止病原体微生物污染中的重要性,为此,根据多年的工作经验,结合设施布局、人员管理等细节问题,加以
总结,以供同行探讨和借鉴。

【关键词】 实验动物屏障环境设施;病原微生物;污染;防控

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 07-0117-06

Operational management and prevention of contamination in barrier environment facilities of laboratory animals

ZHANG Wei¹, WANG Muzi², DENG Shaochang^{2*}
(1. Laboratory Animal Center of Sun Yat-sen University, Guangdong 510006, China.
2. Guangdong Zhiyuan Biopharmaceutical Technology Co., Ltd, Guangzhou 510006)

【Abstract】 Laboratory animal barrier contamination by pathogenic microorganisms during the operation of
environmental facilities seriously affects research and animal health or leads to biosafety incidents, interference of
experimental result, or interruption of experiments. However, elimination of contamination during their long-term operation
is difficult, and can occur due to careless management or operational details. Contamination by pathogenic microorganisms
is a major problem for laboratory animal managers. After engaged in laboratory animal barrier facility management for many
years, The author deeply felt the importance of details management to prevent infection by pathogenic microorganism.
Therefore, summarized of the details problem combined facility layout with staff management based on years of working
experience, which in order to be discussed and used for reference.

【Keywords】 laboratory animal barrier environmental facility; pathogenic microbes; contamination; prevention
and control

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

实验动物屏障环境设施运行过程中出现病原微生物污染的问题,影响实验人员和动物健康,轻则干扰实验结果,重则导致实验中断,甚至可能引发生物安全事故。设施病原微生物污染是长期困扰实验动物管理者的难题,笔者从事实验动物屏障设施 (laboratory animal barrier environmental

[作者简介] 张薇 (1964—),女,高级实验师,硕士,研究方向:实验动物学和人类疾病模型。E-mail: zwygqj@163.com
[通信作者] 邓少嫦 (1979—),女,硕士,副研究员,研究方向:实验动物与比较医学、实验动物科技管理。
E-mail: dengshaochang@gdliami.com

facilities) 运行管理多年,深感细节管理在防止病原体微生物污染中的重要性,为此,对硬件设施的设计布局、人员管理等方面的控制关键环节和注意事项加以总结,为提升实验动物设施的管理质量和水平提供参考。

1 硬件设施的设计布局与管理细节

国内屏障设施的建设经过多年的发展,有比较完善、科学的设计布局理念。但仍存在实际运行中或多或少给管理者留下遗憾或缺陷,导致运行管理的困难。

1.1 技术夹层设计合理,方便运行维护维修

据国家标准,屏障设施室内净高和上方技术夹层的总层高不宜低于 $4.2\text{ m}^{[1]}$,其中夹层应预留一人高度便于设施运行过程中对风管、控制阀门等维护和检修。技术夹层高度不够多见于旧楼改造或建筑用途改变,或设计时预留高度不足,导致屏障设施室内高度挤压技术夹层空间,低矮夹层中风管、电源管路等密集拥挤,人员进入困难或无法进入维修,不能及时修复或无法修复故障,导致设施带病运行,环境参数不能达标,存在气流倒灌等污染风险。

国外有一部分机构的屏障设施,其技术夹层设计在屏障设施外相邻的普通走廊,风管等主要管路及关键部件安装顶部,支管穿越间隔墙体进入屏障设施顶部技术夹层,解决顶部夹层管道密集层高不足的问题,方便人员进入维护维修,且节省空间。近年来,国内有屏障设施将技术夹层布局在与污物走廊相邻水平位置,形成独立水平技术夹层走廊,风管等布局与前者相似,这种布局也可以很好的解决层高不足问题,但会占用有效水平空间。在实际设计布局中,可借鉴国内外的设计布局经验,结合具体情况选择,以解决设施技术夹层高度不够导致运行维护维修困难及其产生的次级问题。

1.2 屏障设施保持良好的密闭性

屏障设施内的环境参数是否达到国家标准,与其密闭性关系密切。屏障设施系统密闭性差,常见于送排风管接口、彩钢板拼接处、门窗、技术夹层缝隙等,主要原因是施工质量或日久老化等;除增加运行能耗外,最直接的影响是压差不稳定或不能达到国家标准^[2](相通区域最小静压差 $\geq 10\text{ Pa}$)或形成负压气流倒灌导致污染,甚至导致昆虫、野鼠入侵,造成更大生物安全隐患。因此,在施工中应严

控质量关,拼接缝隙严格密封牢固,且运行中定期维护检修,保障屏障设施的密闭性。

1.3 洁净单元房送排风调节阀门设置和排风口过滤装置

根据国家标准^[1]屏障设施洁净区送排风的设计宜“上送下排”,排风口应设置调节阀门和过滤装置。单元房送风支管和排风口均应设置风阀,一是调节单元房风量、压差,二是必要时可关闭排风和送风支管风阀,形成单元密闭空间,有利于单元隔离消毒和控制污染扩散;排风口设置过滤装置,可防止排风管粉尘堆积或堵塞或滋生微生物,甚或导致逆行污染。

屏障设施内各单元房间或区域的送排风管没有独立控制风阀,无法独立关闭送排风而形成局部负压隔离空间,一旦单元房间或局部区域出现污染,不能做到局部封闭消毒隔离和全面彻底消毒,极易造成污染扩散。因此,对进入每个单元房间的分支送风管、排风口应安装风阀,一旦出现污染,可以达到局部彻底消毒目的。

1.4 设置进入屏障设施的大型物品传递通道

对于屏障设施大型物品的消毒,目前比较通用的方法是屏障设施通过缓冲间传递大型物品,大型物品经表面擦拭消毒后放置缓冲间,在缓冲间紫外线照射消毒后传递进入屏障设施内^[3]。这种消毒方法的突出缺点是,设施在运行过程中传入大型物品困难,不易做到全面彻底消毒,尤其是物品隐蔽部位消毒不彻底,埋下交叉污染的隐患。因此,在设施布局时应考虑大型物品传递的密闭熏蒸消毒专用通道或大型传递消毒仓,以达到彻底消毒目的,减少大型物品传递过程中的污染风险。

1.5 设置进入屏障设施的物品传递渡槽

屏障设施没有配置渡槽,导致日常不能高压灭菌的小件物品不易做到彻底消毒,如拖鞋等塑料物品。或许经传递窗消毒传递可以解决,但紫外线照射存在死角,易受灰尘、有机残留物等影响,受到紫外线照射的病原微生物存在暗复活和光复活现象^[4-6],而物品浸泡在渡槽消毒液中 $30\sim 60\text{ min}$ 的消毒覆盖面更广,优于紫外线的消毒。

1.6 高压灭菌器容积配置与实际运行匹配

双扉高压灭菌器是屏障设施内物品消毒传递首选通道,但有屏障设施在设计 and 施工时,没有充分估算实际运行中所需配套物质的日或周的循环供给量,或资金预算不足或承重不够等,导致高压

灭菌器容积过小,屏障内物质补给不足,不得不提高开炉的频率,造成耗时、耗能、耗人力、易损坏的弊端,高压灭菌器的故障频率也随之增加,增加了设施污染的风险。

1.7 集中清洗交叉污染的控制

集中清洗优点是减少清洗设备的配置数量,节省空间、人力、能源等资源^[7];但不同等级笼盒等物资集中清洗分发,存在病原微生物交叉污染风险,主要发生在“集中与分发”两个环节。保持清洗笼具脏进洁出,单向流动,可减少交叉污染;但因洗笼机不能彻底杀灭笼具病原微生物,尤其是耐热芽孢、朊病毒等,仍存在外循环交叉污染风险。因此,清洗完毕分发前、各区域设施接收时有必要对笼具彻底喷雾高效消毒剂(如过氧乙酸等),再进入高压灭菌程序,可较大限度降低集中清洗导致的交叉污染风险,但长期运行仍存在污染隐患,在空间容积和经费预算充足的前提下,分开配置清洗空间和设备将更有利于长效预防交叉污染。

1.8 无菌水系统“无菌状态”的持续性

目前,国内屏障设施常用的无菌水系统主要有反渗透(反渗透+浸没式紫外线或+浓度次氯酸)、超滤(超滤+臭氧发生器+浸没式紫外线)、在线灭菌、微电解无菌水等。长期使用反渗透和超滤过滤膜,输水管道容易滋生病原微生物,而水中微生物滋生不能经过滤完全清除^[8]。微电解无菌水系统、在线灭菌系统可以维持长期无菌^[9-10],但在线灭菌存在耗能较高的缺点;微电解灭菌系统的输水管道布局为循环路径非常重要,尽可能减少死角或管路的并联旁支循环,方能达到循环杀菌的效果。因此,在布局无菌水系统时,要慎重考虑无菌水系统“无菌状态”的持续性。

1.9 屏障设施建筑结构布局分区域或单元独立控制

目前,屏障设施多为传统模式,即洁净走廊的两边布局洁净单元房间,工作人员往返多个房间,若某局部污染,工作人员将成为污染的携带和传播者;或洁净区域内功能室集中布局,如操作室或解剖室等集中在1~2间,因实验操作的需要,动物、人员在功能室交汇,一旦某动物污染,该功能室就成为交叉污染混合器,实验人员、动物成为污染的扩散者,很容易导致整个屏障设施内的污染。有学者跟踪观察某省饲养繁殖区域小鼠肝炎感染污染情况,认为饲养人员流动是导致交叉污染的重要因素

之一,屏障设施饲养人员应拥有各自独立的饲养间,避免繁育单元之间的交叉污染,符合人员单向流动原则^[11]。但做到人员不交叉,没有设施布局的配合,很难完成,除非有与设施单元数量相等的工作人员。在屏障环境生产设施的布局方面,可以借鉴维通利华的经验,布局各自独立且功能完整的繁殖小单元,有独立人流、物流、动物流通道等,人员、物品等做到全进全出,有益于及时控制感染,而互不干扰。

对于小型繁殖设施或用于实验的设施,可进行分区控制布局,洁净区内划分不同区域,区域间设置缓冲室间进行物理隔离;每区域的单元设置独立个操作间或2~3间单元室共同设计一个操作间;如此布局,优点是:(1)为人员执行单向流动提供了硬件条件;(2)硬件结构有利于控制局限污染,局部区域的划分可以快速实现隔离、消毒,有效的防止污染的扩散;(3)动物在同等级前提下可根据来源、品系特点、免疫特点、病原易感性、监测信任度等信息分区安置,从而减少交叉污染。缺点是:占用洁净空间,但从屏障设施长期运行,因污染带来的实验重复、时间浪费、人力和物力资源重复消耗,对动物、环境等消杀投入总体成本计算,这种结构对空间的占用是值得的。因此,在屏障设施的设计布局中充分考虑区域化分控设计,做到送排风、物理间隔空间独立控制,以缓冲间作为分隔或连通的物理介质。

2 软件管理的要点与细节

2.1 SOP 规范并具有可操作性

标准作业程序(standard operation procedure, SOP)是将某一事件的标准操作步骤和要求以统一的格式描述出来,用于指导完成该事件。SOP常见问题是:(1)规章制度与SOP混淆;(2)SOP罗列操作依据,文字垒砌,流程繁杂;(3)多个独立目标的操作编辑成一个SOP;(4)拿来主义,没有结合实验动物设施的具体情况。这些问题导致SOP的可操作性差、主观理解各异、操作不规范、不能快速阅读、实际情况与操作存在偏差等。

规章制度是原则性文件,对SOP具有指导性作用,而SOP是以完成一个任务目标的具体操作,无须长篇累述,仅需让操作者明确如何做,流程描述准确、简单、清楚、易懂;SOP的目的指向明确,以完成一个终点目标为一个独立SOP,让每一个操作者

即使是第一次执行,按照 SOP 能准确完成既定目标。SOP 是每个机构经验积累形成的文字程序,其发挥的作用不因人员的变动,而使技术流失或无法运行,是员工或新员工短期培训快速掌握的操作技术^[12]。

SOP 的制定应因地制宜,屏障设施的建设布局均是在遵守国家标准的大框架下构建的,但存在结构细节和配套设备不同,如单走廊结构与双走廊在制定人流、物流、动物物流的 SOP 的侧重细节有所不同,单走廊因洁净走廊与污物走廊混合使用,不可避免地存在一定流线交叉^[13],制定 SOP 时重点考虑预防单元房间、走廊使用过程中的交叉污染因素,重视 SOP 制定中的细节与实际因素的结合。

注重 SOP 的反复提炼、完善、更新,SOP 在投入执行后,要注意收集使用者反馈的信息,在遵守制度原则的框架下,完善 SOP,使其更具目的明确性、可操作性、简洁性、易执行和依从性。同时,在增加新的设备或改变设施布局后应及时补充更新。

2.2 从业人员训练有素

人员既是屏障设施运行过程中防止污染不可或缺的重要主体因素,也是导致交叉污染的重要因素之一。有报道分析我国在 1980~2010 年间人员的操作不当或失误等人为因素是导致实验动物设施感染事件发生的主要原因^[14]。训练有素的工作人员在保障设施正常、安全运行中发挥事半功倍的作用。

在职人员具有不同程度的自学能力,但受家庭琐事等干扰,时间有限;在有限时间内提高上课效率、加深记忆是最佳的解决办法。作者从 2007 年管理中山大学实验动物中心生产屏障设施,针对零基础或不规范操作习惯的技术人员、饲养人员,借鉴翻转课堂(flipped classroom)的方法,采用常规授课+自助授课+讨论提问模式,让培训者参与其中,使培训对象成为授课的主角,变被动学习为主动,提高学习效益,达到事半功倍之效果。

2.3 无菌技术、终末消毒理念在屏障设施运行中运用

“无菌技术”是指在医疗护理操作过程中,保持无菌物品、无菌区域不被污染、防止病原微生物侵入人体的一系列操作技术。该技术是医疗专业中常用的重要的技术操作,是预防手术、侵入性检查治疗等交叉污染的重要手段。借鉴引入到屏障设施人流、物流、动物物流等操作环节中,是防止病原微

生物侵入到屏障设施重要技术操作,可大大降低污染风险。

终末消毒是指传染源(包括患者和隐性感染者)离开有关场所后进行的最后一次彻底消毒,应确保终末消毒后的场所和其中的各种物品不再有病原体的存在。针对实验动物屏障设施发生污染风险时,采用终末消毒方法,可以彻底清除污染病原体。

2.4 “人流、动物物流、物流”从严规范管理

屏障设施运行过程中人流、动物物流、物流,是设施得以运行的三大关键环节,也是交叉污染的重要环节。其预防控制主要原则:(1)人流、动物物流(包括气流)执行单向流动;(2)加强动物流入屏障设施的病原微生物检测和设施内动物健康监测;(3)加强垫料、饲料、笼具等配套物质的消毒传递管理;(4)加强人员进入屏障设施的卫生健康和操作规范管理。但是,若在细节方面出现漏洞,仍然会导致感染,功亏一篑。

2.4.1 人流细节管理

生产屏障设施人流细节的管理难点主要在沐浴执行环节,人体皮肤上栖息着各种细菌、真菌、病毒,还有螨虫等小型节肢动物,它们的集合形成皮肤微生物组或皮肤菌群。人体皮肤常居住和临时居住大量的微生物^[15-17],高达 $10^7/\text{cm}^2$,其暂居菌中有致病菌或条件致病菌。因此,进入屏障内人员的沐浴清洁非常重要,这一观点可以从临床术前外科医生洗手预防手术感染的规范要求^[18-20]获得支持,而人流的沐浴环节涉及个人隐私,无法进行实时监控。目前,国内有机构采用的是全进全出,互相监督方法,即人流通道内布局设置多个独立沐浴点,规定沐浴时间,集体进入沐浴达到全进全出,互相监督的目的;有机构将沐浴设置在人流通道之外,人员沐浴更衣后,出沐浴室,再进入人流环节;监督环节在沐浴后。这两种方法可以作为借鉴,但加强人员培训,精炼操作程序,提高人员执行 SOP 依从性是关键。

使用屏障设施人流来源复杂,除工作人员外,有大量的课题组成员、学生等机构外人员,其难点在于:(1)机构外人员操作不熟练、不规范;(2)来源复杂流经多个实验室或接触不同等级实验动物或经济动物等,甚至 1 d 内往返多个不同等级实验室或接触不同等级动物;(3)不理解交叉污染的危害,依从性差。因此,需要设置严格的不流于形式的培

训考试门槛;进入实验室的培训内容、考试题目应具有专业实用性和针对性;采用闭卷理论与操作考试相结合,以加强掌握熟练程度和规范性;采用监督、惩罚与奖励多措并举,以加强该类人员的依从性。

2.4.2 动物流细节管理

新引进动物病原微生物隐性感染是屏障设施污染的主要原因之一^[21]。预防实验动物进入屏障设施导致的污染风险,主要方法是:(1)流入动物的病原微生物检测,符合标准方可进入屏障内;(2)污染动物净化符合标准后进入。即使如此严格,仍发生动物流入屏障导致的污染,其主因是设施检疫室仅布局 1 间,无法定期或必要时进行终末消毒,来源不同的动物在检疫室形成交叉污染;发生污染后,虽然将问题动物撤出,但未及时进行内源性污染的有效拦截,即:未及时对检疫室环境以及问题动物接触到的所有物品、场所进行消毒,未对共居一室的动物隔离检疫,未对接触人员隔离衣、手套、拖鞋进行紧急消毒处理等,这些问题细节终将带来交叉污染。因此,根据设施运行容量需要,布局两个或以上检疫室,且设置动物来源信任名单、来源背景可疑名单,分类检疫;对检疫不合格动物的撤出路径、及其接触的环境、物品、动物、人员等细节制定切实可行的紧急消毒 SOP,方能最大限度拦截外源性和内源性污染。

2.4.3 物流细节管理

维持屏障设施基本运行的配套物品主要有饲料、垫料、笼具等,大部分可经双扉高压灭菌器传递。用于实验的屏障设施,需要传递的实验仪器、试剂等种类繁多,需要分类消毒传递;且物品无论是经高压灭菌、传递窗、渡槽、熏蒸通道传递,均应进行首次拦截消毒与二次清洁消毒,即:喷雾消毒进入屏障设施外勤区域的物品,减少病原微生物对屏障设施外勤区域的污染;不能高压灭菌的物品需再次进行清洁消毒剂擦拭或清洗,减少有机物对化学消毒剂、紫外线消毒的干扰,保障后续消毒的有效性,降低后续传递环节的污染风险。

3 总结

屏障环境设施条件下运行过程中,可以感染大小鼠等实验动物的病原微生物很多,引起感染的因素或单因素或多因素^[22]。预防控制污染的关键环节是人流、物流、动物流过程中防御污染的细节控

制。如:不同等级、区域人员交叉流动;屏障内的工作人员出现手套破损或口罩带断裂处理不当,忽视疑似污染问题等细节,均可导致污染的发生。实验动物屏障环境设施长期运行,维持洁净状态并非易事^[3],病原微生物污染的控制是该行业共同的难题,污染会在悄无声息之中发生或暴发流行,无法做到未卜先知;《黄帝内经》曰:“上工治未病,不治已病”,无论是疾病或交叉污染,防患于未然是首选;预防污染的环节涉及建设布局、运行管理的各个细节,在设施布局、人员管理、SOP 的制定、监督检查中要充分考虑预防污染的细节因素,并加以整合融入,注重设施硬件、软件管理细节的互补,尽可能做到预防污染的全覆盖,最大限度地降低、减少污染发生或扩散的风险。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国住房和城乡建设部. 实验动物国家标准《GB 50447-2008 实验动物设施建筑技术规范》: GB 50447-2008 [S]. 2008.
- [2] 全国实验动物化标准委员会. 实验动物国家标准《实验动物环境与设施 GB14925-2010》: GB 14925-2010 [S]. 2010.
- [3] 彭丽娜,王朝霞. 高校实验动物屏障设施微生物监控管理 [J]. 实验动物与比较医学, 2018, 38(2): 154-159.
- [4] 矫彩山,孙晓宇,邓国政. 紫外线消毒中的光复活作用 [J]. 环境科学与管理, 2006, 31(9): 125-128.
- [5] Lazarova V, Savoye P, Janex ML, et al. Advanced wastewater disinfection technologies: state of the art and perspectives [J]. Water Sci Technol, 1999, 40(4-5): 203-213.
- [6] 尤作亮,张金松,刘茜. 饮用水紫外消毒技术 [J]. 城镇供水, 2004, 1(1): 61-63.
- [7] 郑琳琳,舒加乐,徐汪节,等. 实验动物设施洗笼机配置调研及安装设计 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(9): 92-96.
- [8] Kurtz DM, Feeney WP. The influence of feed and drinking water on terrestrial animal research and study replicability [J]. ILAR J, 2020, 60(2): 175-196.
- [9] 张薇,唐彬,赵勇,等. 微电解无菌水系统在实验动物屏障设施中应用的跟踪监测 [J]. 实验动物与比较医学, 2022, 42(2): 117-121.
- [10] 张薇,唐彬,黎福荣,等. 微电解水用于 SPF 级实验动物饮用水初探 [J]. 实验动物与比较医学, 2018, 38(5): 394-398.
- [11] 刘香梅,张钰,赵维波,等. 广东省屏障设施小鼠群中小鼠肝炎病毒感染情况 [J]. 中国比较医学杂志, 2009, 19(10): 72-74.
- [12] 王金恒,范昌发,刘佐民. 屏障设施实验动物生产管理 SOP 的制定和实施 [J]. 实验动物科学, 2010, 27(3): 32-33.
- [13] 杨九祥. 实验动物设施屏障环境设计与建造要点 [J]. 洁净与空调技术, 2021, 7(4): 92-96.

[14] 刘艳, 武桂珍, 王琬. 实验动物设施感染案例分析及控制对策 [J]. 中国公共卫生管理, 2012, 28(2): 128-129.

[15] Edmonds-Wilson SL, Nurinova NI, Zapka CA, et al. Review of human hand microbiome research [J]. J Dermatol Sci, 2015, 80(1): 3-12.

[16] Fredricks DN. Microbial ecology of human skin in health and disease [J]. J Investig Dermatol Symp Proc, 2001, 6(3): 167-169.

[17] Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body [J]. PLoS Biol, 2016, 14(8): e1002533.

[18] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 医院管理国家标准《病区医院感染管理规范》: WS/T 510 - 2016 [S]. 2016.

[19] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中华人民共和国卫生行业标准《医务人员手卫生规范》: WS/T313 - 2019 [S]. 2019.

[20] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中华人民共和国国家卫生健康委员会公告 [J]. 中国卫生法制, 2020, 28(2): 24.

[21] 乔彦华, 姚紫彤, 孙泉, 等. 屏障设施条件下控制大鼠感染仙台病毒的措施 [J]. 中国兽医杂志, 2019, 55(8): 113-115.

[22] 马春艳, 耿志宏, 刘伟. 浅谈生物安全实验室安全事故的预防 and 有效控制 [J]. 实验动物科学与管理, 2006, 23(4): 37-40.

[收稿日期]2022-08-11

(上接第 99 页)

[13] 姜丽平, 李龙婕, 宫德正, 等. 碘乙酸钠诱导原代大鼠软骨细胞凋亡 [J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(2): 247-253.

[14] Rockel JS, Bernier SM, Leask A. Egr-1 inhibits the expression of extracellular matrix genes in chondrocytes by TNFalpha-induced MEK/ERK signalling [J]. Arthritis Res Ther, 2009, 11(1): R8.

[15] Jiang C, Luo P, Li X, et al. Nrf2/ARE is a key pathway for curcumin-mediated protection of TMJ chondrocytes from oxidative stress and inflammation [J]. Cell Stress Chaperones, 2020, 25(3): 395-406.

[16] 丁童, 周彦鹏, 冯立平. 长链非编码 RNA MEG3 靶向下调 miR-21 对 IL-1 β 诱导的软骨细胞凋亡及炎症反应的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(4): 515-523.

[17] Liu YR, Yang L, Xu QQ, et al. Long noncoding RNA MEG3 regulates rheumatoid arthritis by targeting NLRC5 [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(8): 14270-14284.

[18] 刘振峰, 梁治权, 邓迎杰, 等. 骨性关节炎中 lncRNA MEG3 的表达及其与 VEGF 的相关性分析 [J]. 中国医药导报, 2018, 15(16): 8-12.

[19] Wang A, Hu N, Zhang Y, et al. MEG3 promotes proliferation and inhibits apoptosis in osteoarthritis chondrocytes by miR-361-5p/FOXO1 axis [J]. BMC Med Genomics, 2019, 12(1): 201.

[20] Lin JY, Kuo WW, Baskaran R, et al. Swimming exercise stimulates IGF1/PI3K/Akt and AMPK/SIRT1/PGC1 α survival signaling to suppress apoptosis and inflammation in aging hippocampus [J]. Aging, 2020, 12(8): 6852-6864.

[21] Liu W, Chen Q, Liu Z, et al. Zihuai recipe alleviates cyclophosphamide-induced diminished ovarian reserve via suppressing PI3K/AKT-mediated apoptosis [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 277: 113789.

[22] 林健静, 曾晖, 肖德明, 等. 白藜芦醇激活 PI3K/Akt 信号通路对软骨细胞细胞外基质合成的影响 [J]. 中国矫形外科杂志, 2017, 25(13): 1220-1224.

[收稿日期]2023-01-31