

郭亚茜,杜晓鹏,朱华. 金黄地鼠生物净化及其应用 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(5): 676-682.

Guo YX, Du XP, Zhu H. Biological purification and application of golden hamster [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(5): 676-682.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.05.015

金黄地鼠生物净化及其应用

郭亚茜,杜晓鹏,朱华*

(中国医学科学院医学实验动物研究所,北京协和医学院比较医学中心,国家卫生健康委员会人类疾病比较医学重点实验室,北京 100021)

【摘要】 金黄地鼠被用于研究人类相关疾病已有 60 多年,广泛应用于新型冠状病毒、代谢性疾病发病机制、疫苗和治疗性药物效果评价的研究中。WTO 规定用于疫苗生产和检定的金黄地鼠必须达到无特定病原体 (specific pathogen free, SPF) 级,而目前国内使用的多为普通级。通过生物净化提升金黄地鼠种群微生物等级势在必行。本文概述了金黄地鼠在新型冠状病毒、代谢性疾病研究中的应用及相关生物净化技术工作进展。

【关键词】 金黄地鼠;生物净化;动物模型

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2023) 05-0676-07

Biological purification and application of golden hamster

GUO Yaxi, DU Xiaopeng, ZHU Hua*

(Institute of Laboratory Animal Sciences, CAMS & Comparative Medicine Center, Peking Union Medical College, PUMC, NHC Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine, Beijing 100021, China)

Corresponding author: ZHU Hua. E-mail: zhuh@cnilas.org

【Abstract】 The golden hamster has been used as an animal model to study human diseases for more than 60 years, such as COVID-19 and metabolic diseases, and for safety evaluation of vaccines and therapeutic drugs. In accordance with the regulations of the WTO, golden hamsters used for vaccine production and verification must have a microbe control grade of specific pathogen free, but conventional animals are commonly used domestically. Therefore, it is imperative to improve the microbial grade of golden hamsters through sterile Cesarean section. In this review, we broadly discuss the applications of golden hamsters in the study of COVID-19 and metabolic diseases, and the research progress of sterile Cesarean section.

【Keywords】 golden hamster; biological purification; animal models

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

金黄地鼠 (Golden hamster; *Mesocricetus auratus*) 又称叙利亚地鼠,属哺乳纲、啮齿目、金黄地鼠科动物,来源于 1930 年从叙利亚 Aleppo 地区捕获的 3 只野生地鼠。世界上育成的金黄地鼠近交系 38 个,部分近交系 8 个,突变系 17 个,封闭群 38 个,目前使用的金黄地鼠大部分属于封闭群。我国使用的金黄地鼠最早由兰春霖于 1947 年从国外引入。

金黄地鼠繁殖能力强、生长发育快、生殖周期

短、有颊囊,已广泛应用于医学及生物学等研究领域,约占地鼠使用总量的 90%。但这些金黄地鼠多为普通级,常有腹泻、肺炎等疾病,严重影响实验结果的可靠性。世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 和世界贸易组织 (World Trade Organization, WTO) 关于疫苗生产和检定规程中明确规定:用于疫苗生产和检定的金黄地鼠必须达到 SPF 级^[1]。进一步提高金黄地鼠的微生物等级,建

【基金项目】 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目 (2022-12M-1-020)。

Funded by CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (CIFMS) (2022-12M-1-020).

【作者简介】 郭亚茜 (1989—),女,主管技师,本科,研究方向:无菌动物技术。Email: GYX409@163.com

【通信作者】 朱华 (1971—),女,主任技师,硕士,研究方向:疾病与肠道微生态。Email: zhuh@cnilas.org

立清洁级、SPF 级甚至无菌级金黄地鼠种群是生命科学事业发展的需求。本文就金黄地鼠的生物学特性及自被开发以来的应用和有关生物净化技术进行综述,为金黄地鼠资源开发利用提供参考。

1 金黄地鼠生物学特性

雌性金黄地鼠通常 8 ~ 10 周龄时达到生殖成熟,此时平均体重为 90 ~ 100 g^[2]。性周期 4 ~ 5 d,属全年发情动物,发情持续时间 4 ~ 12 h,一般分为 4 期:动情前期(约 3 h)、动情期(约 12 h)、动情后期(约 4 h)和动情间期(约 76 h)^[3]。金黄地鼠子宫类型为 Y 型双子宫。妊娠期 15 ~ 17 d(平均 16 d),是妊娠期最短的哺乳类实验动物。每年可产 7 ~ 8 胎,每胎 6 ~ 8 只。幼仔出生时仅 2 ~ 3 g,出生后生长发育快,3 ~ 4 d 耳壳开始突出体外,并逐渐张开,4 日龄开始长被毛,12 日龄可爬出窝外觅食,14 日龄睁眼。一边觅食一边靠母鼠乳汁哺育,哺乳期 19 ~ 21 d。前期体重迅速增加达到生长转折点(5 周龄)后,体重增长逐渐变缓慢^[4]。

2 金黄地鼠在人类疾病研究中的应用

2.1 新冠肺炎研究

金黄地鼠是研究病毒性疾病的理想小动物模型。研究表明,一些人类特有的病毒可以感染金黄地鼠并引起类似的病理改变^[5]。新型冠状病毒(SARS-CoV-2)是通过与人肺部细胞的 ACE2 受体结合,引发感染机制。金黄地鼠凭借其具有与人类相同的病毒发病机制、免疫反应以及能够传播病毒的特点,成为比小鼠更理想的 SARS-CoV-2 动物模型^[6]。与小鼠 ACE2 相比,SARS-CoV-2 的 spike 蛋白与金黄地鼠 ACE2 的相互作用更有效。Chan 等^[7]发现金黄地鼠与人类的 ACE2 高度相似,在界面上仅有 3 ~ 4 个突变。Imai 等^[8]又进一步评估了 SARS-CoV-2 分离株在金黄地鼠中的复制能力和发病机制,发现 SARS-CoV-2 分离株在金黄地鼠肺部有效复制,鼻内感染可造成严重的肺部病理病变,与 SARS-CoV-2 引起的人类肺部感染特征相同。金黄地鼠感染 SARS-CoV-2 后可诱导中和抗体产生,并对随后的 SARS-CoV-2 再次感染起到保护作用。Sia 等^[9]研究发现 SARS-CoV-2 可以通过气溶胶在金黄地鼠之间传播,这对于研究 SARS-CoV-2 的传播动力学具有重要意义。

SARS-CoV-2 感染者除肺部症状外,还有部分伴

发消化道症状^[10-11]。肠道菌群作为消化道最大和重要的功能器官,参与了这些症状的发生发展。Tang 等^[12]研究发现,SARS-CoV-2 感染者肠道菌群发生显著改变,益生菌及抑炎菌丰度降低,条件致病菌丰度增加,同时这些菌群的变化与疾病严重性密切相关。此外,研究人员通过比对新冠病毒感染者与健康对照者的肠道菌群发现 23 种菌群丰度与 COVID-19 疾病的严重程度显著相关^[13]。Chan 等^[7]研究发现金黄地鼠感染 SARS-CoV-2 后,除肺部发生病变外,在肠道也检测到病毒 N 蛋白。这些研究结果表明肠道菌群失衡可能与新冠病毒感染发病相关。而金黄地鼠可成为研究新冠病毒感染与肠道微生态相关性的良好模型。

2.2 代谢性疾病

代谢性疾病是指葡萄糖、蛋白质及脂质在体内代谢异常引起的一类疾病。金黄地鼠是最早被用作动脉粥样硬化研究的动物模型。1987 年,Nistor 等^[14]发现给予金黄地鼠高胆固醇饮食(3%胆固醇)会使其血清胆固醇和 LDL 浓度及 LDL/HDL 比值增加。10 个月金黄地鼠出现胆固醇晶体沉积、钙沉积和坏死,与人的临床表现类似。江春迎等^[15]用高脂饲料喂饲法复制金黄地鼠动脉粥样硬化模型。通过血样分析发现不仅脂质代谢发生紊乱,还伴有糖代谢、氨基酸代谢紊乱及炎症和氧化应激的出现。金黄地鼠与其他啮齿类动物相比脂蛋白合成、加工、配体结合和循环利用等脂蛋白代谢过程更接近于人类,是较为理想的 II 型糖尿病动物模型。朱颖等^[16]利用金黄地鼠成功建立胰岛素抵抗和 II 型糖尿病模型,成模率可达 80%,且病理特征与人类类似。

代谢性疾病是最早发现与肠道菌群相关的慢性退行性疾病之一^[17-18]。肠道菌群可通过多种方式参与动脉粥样硬化的进展,如直接参与胆固醇和甘油三酯代谢;其代谢产物 TMAO 促进斑块发育,从而影响动脉粥样硬化^[19];同时还可以通过动脉粥样硬化的风险因素(肥胖、II 型糖尿病、血压等)间接影响动脉粥样硬化的发生和发展^[20]。Qin 等^[21]发现 II 型糖尿病患者肠道菌群中,一些对新陈代谢有益的产丁酸盐细菌减少,条件致病菌数量增加。2018 年 Koh 等^[22]介绍了糖尿病患者肠道菌群中丙酸咪唑浓度较高,可以降低糖耐量,影响信号通路,减少胰岛素受体底物的产生,破坏胰岛素信号,加速糖尿病的发生。

以上结果提示,在新型冠状病毒肺炎、代谢性疾

病的发病机理、菌群与疾病关系研究中,金黄地鼠具有不可替代的作用。但目前,只有少数国家拥有小规模 SPF 级种群,未见无菌金黄地鼠的相关报道。实际应用中多为普通级,常导致腹泻、肺炎等疾病的发生,严重影响了实验结果的准确性和可靠性。建立高等级,特别是无菌级金黄地鼠种群,解决研究工具的可靠性问题,是生命科学事业发展的需求。

3 金黄地鼠生物净化

生物净化是建立高等级动物种群唯一经济有

效的方法。目前国内普遍采用的技术是剖腹产净化,其方法是通过剖腹产手术(子宫摘除术)获得仔鼠后,由同种或异种动物代乳或人工哺乳。

3.1 人工哺乳

人工哺乳是通过剖腹产手术获得仔鼠后,用人工乳经强饲法或自主吮吸法人工饲养的过程。人工哺乳工作费时费力,操作复杂,且离乳率较低(见表 1)。即使成功建立种群,单次净化的成活动物数量有限,需要通过配种方式扩大种群,容易近造成亲繁殖,给远交群带来瓶颈效应。

表 1 人工哺乳情况
Table 1 Artificial feeding

方法 Method	工作内容 Work content	离乳率(%) Survivalrate of weaning pups(%)	技术难点 Technical difficulties
强饲法 Gavage	每 24 h 饲喂 5 ~ 6 次 Feed 5 ~ 6 times every 24 h	5. 7 ^[23]	
	每天刺激排便 3 ~ 4 次 Stimulate defecation 3 ~ 4 times a day	40. 0 ^[24]	损伤食道粘膜 误入气管或刺穿食管 Damage esophageal mucosa Entered the trachea or pierced the
	制作不同规格灌胃针 Make different specifications of gavage needles	65. 0 ^[25]	esophagus by mistake
	配制不同日龄人工乳 Preparation of artificial milk with different age		
	吮吸法 Sucking	每 24 h 饲喂 5 ~ 6 次 Feed 5 ~ 6 times every 24 h	0 ^[24]
每天刺激排便 3 ~ 4 次 Stimulate defecation 3 ~ 4 times a day		0 ^[25]	易吸入气体造成胀气 不易控制人工乳流速、摄入量 Easily inhaled gas causes flatulence Difficult to control the flow rate and
制作不同日龄所需人工乳头 Make artificial nipples for mice of different age		67. 0 ^[26]	intake of artificial milk
配制不同日龄人工乳 Preparation of artificial milk for mice of different			

3.2 代乳净化

代乳净化是指通过剖腹产手术获得仔鼠,使用微生物等级高的母鼠进行代乳哺乳,分同种代乳和

异种代乳。多使用同种代乳,偶见异种代乳。代乳净化方式更接近自然哺乳,不仅离乳率提高,而且获得仔鼠数量也远超人工哺乳(见表 2)。

表 2 同种代乳情况
Table 2 Homologous feeding

供胎母鼠 Donor mice	代乳母鼠 Fostermothers	代乳只数 Number of pups been fostered	离乳只数 Survival number of weaning pups	离乳率(%) Survival rate of weaning pups(%)
金黄地鼠 Golden hamster	金黄地鼠 Golden hamster	473	252	53 ^[27]
ICR 小鼠 ICR mice	ICR 小鼠 ICR mice	140	120	85 ^[28]
KM 小鼠 KM mice	KM 小鼠 KM mice	509	460	90 ^[29]
PAP 转基因小鼠 PAP transgenic mice	ICR 小鼠 ICR mice	66	60	95 ^[30]
AD 转基因小鼠 AD transgenic mice	PD 转基因小鼠 PD transgenic mice	75	55	73 ^[31]
C56BL/6 小鼠 C56BL/6 mice	ICR 小鼠 ICR mice	72	56	77 ^[32]
Wistar 大鼠 Wistar rat	Wistar 大鼠 Wistar rat	158	125	79 ^[33]

为进一步提高我国金黄地鼠等级,刘殿峰等^[34]通过剖腹产净化,使用 SPF 级金黄地鼠进行代乳,繁育建立了清洁级金黄地鼠种群。张华琼等^[1]使用国外引入的 SPF 级金黄地鼠作为代乳母鼠,采用剖腹产净化后代乳方式,率先在国内培育出 SPF 金黄地鼠种群,剖腹产存活率稳定在 40% 以上。但未见有建立无菌级金黄地鼠种群的报道。

在没有高级别同种代乳母鼠时,也可以选择异种代乳。张锐虎等^[35]、乔欣等^[36]、卢领群等^[37]、潘思丹等^[38]、柏熊等^[39]对不同动物的异种代乳进行研究(见表 3)。成功建立了相应的高级别动物种群。

通过表 3 可以看出,ICR 小鼠因母性良好、性情温顺、易于发情、产仔率高、哺乳能力强和能较好地呵护幼仔等优点,可以在异种代乳中广泛应用。

对于异种代乳过程中常出现的代乳母鼠拒哺、食仔等现象,均进行了相关地探讨。布氏田鼠的净化过程中,在代乳 18 ~ 21 d,仔鼠陆续出现死亡,研究者通过固定合笼时间、扩大代乳母鼠和供胎母鼠数量,选择分娩相隔时间近的仔鼠实施代乳等方法,缩短两种动物妊娠期和哺乳期的时间差,缩小种间差异,显著提高异种代乳的离乳率。在东方田鼠净化中,由于 ICR 代乳母鼠体型较小、乳汁量小,不能满足东方田鼠仔鼠整个哺乳期的需求;SD 大鼠体型较大、乳汁量充足,但初期即采用 SD 大鼠代乳,会因为体型差异大而拒绝哺乳甚至将其踩死。故将东方田鼠仔鼠代乳分 2 个阶段进行:1 ~ 5 日龄,仔鼠吮吸力弱、乳汁的需求量小,由 ICR 母鼠代乳;6 ~ 15 日龄,仔鼠逐渐长大、乳汁需求量大,由 SD 母鼠进行代乳。

表 3 不同动物异种代乳情况
Table 3 Heterogeneous feeding in different animals

供胎母鼠 Donor mice	代乳母鼠 Fostermothers	代乳只数 Number of pups been fostered	离乳只数 Survival number of weaning pups	离乳率(%) Survival rate of weaning pups(%)
中国地鼠 Chinese hamster	ICR 小鼠 ICR mice	104	56	53 ^[35]
长爪沙鼠 Meriones unguiculatus	ICR 小鼠 ICR mice	212	124	58 ^[36]
长爪沙鼠 Meriones unguiculatus	ICR 小鼠 ICR mice	48	46	95 ^[37]
布氏田鼠 Brandt's voles	ICR 小鼠 ICR mice	38	6	15 ^[38]
东方田鼠 Microtus fortis	ICR 小鼠和 SD 大鼠 ICR mice and SD rats	186	125	67 ^[39]

3.3 影响代乳成功率的因素

为提高剖腹产代乳净化的成功率,胡秀兰等^[40]、隋世燕等^[41]对金黄地鼠、小鼠剖腹产手术适宜时间、技术方法及代乳母鼠的选择等影响代乳成功率的因素进行研究。

3.3.1 母鼠的选择

代乳母鼠选择经产、母性好、不食仔、温顺、健康无疾病的母鼠。待净化母鼠选择经产 2 ~ 3 胎、有良好繁育史、遗传背景清晰、个体大、健康的母鼠,特别是不能有可以通过胎盘屏障垂直传播的疾病。代乳母鼠合笼时间应早于待净化母鼠 1 ~ 2 d,以保证代乳母鼠提前分娩,做好代乳准备。

3.3.2 分娩时间的判断

临产前是胎仔生长迅速、体重增长最明显的时期。准确掌握孕鼠分娩时间,及时进行剖腹产手

术,获得足月、健康的仔鼠十分重要。避免由于过早剖腹产,获得体弱早产胎仔,或者错过分娩时间,母鼠自然分娩,导致剖腹产代乳净化失败^[42]。结合推算法、观察法、触诊法、参照同期等方法,综合判断剖腹产手术时机,越接近自然分娩时间越好。

(1)推算法:固定合笼时间,按雌雄比例 1 : 1 进行交配,并准确记录交配时间,根据交配时间结合妊娠期(见表 4)推算预产期范围。

(2)观察法:待净化孕鼠临产时腹部异常膨大,肌肉松弛,提起母鼠可观察到下腹凸起、下垂明显,进食减少,活动增加,烦躁不安,堆积垫料,有明显的坐窝行为。外阴潮红湿润、稍有肿胀,有少量分泌物。

(3)触诊法:触摸后腹,当胎仔头和躯干粗细一致或发现胎仔头部已进入骨盆时即将分娩;触及乳

表 4 啮齿类动物妊娠期

Table 4 Gestation period of rodents

动物 Animal	妊娠期(d) Gestation period(d)	平均妊娠期(d) Mean gestation period(d)
小鼠 Mouse	19 ~ 21	20
大鼠 Rat	19 ~ 23	22
金黄地鼠 Golden hamster	15 ~ 17	16
中国地鼠 Chinese hamster	19 ~ 21	20
长爪沙鼠 Merionesunguiculatus	24 ~ 26	25
布氏田鼠 Brandt's voles	22 ~ 23	22
东方田鼠 Microtus fortis	20 ~ 21	20

房,有膨胀感;乳头周围少毛,并能挤出少量乳汁;触摸耻骨联合,成开口状态。

(4)参照同期:同时期交配的孕鼠出现分娩时,预示其他孕鼠进入分娩期。

3.3.3 仔鼠的选择、代乳

剖宫产手术完成后,选择个体大、手术过程中无外伤的仔鼠,用代乳母鼠的粪便、尿液、垫料等充分混味后放入代乳母鼠原盒内进行代乳,保留 1 ~ 2 只亲仔。观察剖腹产仔鼠腹部有月牙形白色乳液,表示代乳母鼠接受代乳,此时可弃除所有亲仔。

除上述影响因素外,还有很多技术细节需要注意:如全程严格无菌操作。颈椎脱臼处死孕鼠时,避免伤及胎仔。剖宫产手术时要熟练进行各项操作,过程控制在 3 min 内完成,避免离体子宫收缩,导致胎仔不易剥离,缺氧或呛羊水死亡。手术过程中适宜的温度也是剖腹产手术成功的必要条件,需要在 36 ~ 38℃ 环境中进行,除保温外,保持环境安静也很重要。

4 总结

随着生命科学的发展,标准化的实验动物是保障实验结果准确性、可靠性的关键因素。金黄地鼠虽然已广泛应用于新型冠状病毒、代谢性疾病发病机制、疫苗和治疗药物评价等领域,但尚未完全达到实验动物标准化,在一定程度上存在缺陷,影响了其应用效果和使用范围。普通级金黄地鼠,容易受到沙门菌、淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒等侵害,即便是清洁级金黄地鼠也会受到多杀巴斯德杆菌、

支气管鲍特杆菌、泰泽病原体 and 仙台病毒等病原体的侵害,这些病原体不仅影响金黄地鼠正常的繁殖、生产,还严重影响实验的准确性和可重复性,造成动物死亡,干扰实验的顺利进行,引起生物制品的污染,对人类健康产生危害。利用生物净化技术建立高等级尤其是无菌级金黄地鼠种群,让更多的科研工作者合理地开发利用这一宝贵实验动物资源,是相关从业人员今后工作的发展方向之一。

参 考 文 献(References)

[1] 张华琼, 黄麟, 罗素兰, 等. 剖腹产建立 SPF 金黄地鼠种群 [J]. 四川动物, 2005, 24(1): 85-87.
Zhang HQ, Huang L, Luo SL, et al. Establishment of SPF golden *Hamster* colony by cesarean section [J]. *Sichuan J Zool*, 2005, 24(1): 85-87.

[2] Fitzgerald K, Zucker I. Circadian organization of the estrous cycle of the golden hamster [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1976, 73(8): 2923-2927.

[3] Chanut FJA, Williams AM. The Syrian golden *Hamster* estrous cycle: unique characteristics, visual guide to staging, and comparison with the rat [J]. *Toxicol Pathol*, 2016, 44(1): 43-50.

[4] 任东波, 王光新, 郭宗达, 等. 雌雄清洁级金黄地鼠生长发育规律的比较研究 [J]. 经济动物学报, 2007, 11(4): 213-214, 219.
Ren DB, Wang GX, Guo ZD, et al. Comparative study on the rule of growth and development of clean-class female and male *Hamster* [J]. *J Econ Animal*, 2007, 11(4): 213-214, 219.

[5] Walker DL, Padgett BL, ZuRhein GM, et al. Human papovavirus (JC): induction of brain tumors in hamsters [J]. *Science*, 1973, 181(4100): 674-676.

[6] Gruber AD, Firsching TC, Trimper J, et al. *Hamster* models of COVID-19 pneumonia reviewed; how human can they be? [J]. *Vet Pathol*, 2022, 59(4): 528-545.

[7] Chan JF, Zhang AJ, Yuan S, et al. Simulation of the clinical and pathological manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a golden Syrian *Hamster* model: implications for disease pathogenesis and transmissibility [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(9): 2428-2446.

[8] Imai M, Iwatsuki-Horimoto K, Hatta M, et al. Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(28): 16587-16595.

[9] Sia SF, Yan LM, Chin AWH, et al. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters [J]. *Nature*, 2020, 583(7818): 834-838.

[10] Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2 [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(6): 1831-1833.

[11] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected

- pneumonia in Wuhan, China [J]. JAMA, 2020, 323(11): 1061-1069.
- [12] Tang L, Gu S, Gong Y, et al. Clinical significance of the correlation between changes in the major intestinal bacteria species and COVID-19 severity [J]. Engineering (Beijing), 2020, 6(10): 1178-1184.
- [13] He LH, Ren LF, Li JF, et al. Intestinal flora as a potential strategy to fight SARS-CoV-2 infection [J]. Front Microbiol, 2020, 11: 1388.
- [14] Nistor A, Bulla A, Filip DA, et al. The hyperlipidemic hamster as a model of experimental atherosclerosis [J]. Atherosclerosis, 1987, 68(1-2): 159-173.
- [15] 江春迎, 杨康敏, 杨柳, 等. 金黄地鼠动脉粥样硬化发展过程中的 NMR 代谢组学研究 [J]. 药学学报, 2013, 48(4): 495-502.
- Jiang CY, Yang KM, Yang L, et al. A ^1H NMR based metabolomics approach to progression of coronary atherosclerosis in a hamster model [J]. Acta Pharm Sin, 2013, 48(4): 495-502.
- [16] 朱颖, 严晓伟, 陈连凤, 等. 金黄地鼠胰岛素抵抗和糖尿病动物模型的建立 [J]. 中国实验动物学报, 2007, 15(2): 104-107, 71, 73.
- Zhu Y, Yan XW, Chen LF, et al. Establishment of an insulin-resistant and type 2 diabetic model in golden Hamster [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2007, 15(2): 104-107, 71, 73.
- [17] Boulangé CL, Neves AL, Chilloux J, et al. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease [J]. Genome Med, 2016, 8(1): 42.
- [18] Scheithauer TPM, Rampanelli E, Nieuwdorp M, et al. Gut microbiota as a trigger for metabolic inflammation in obesity and type 2 diabetes [J]. Front Immunol, 2020, 11: 571731.
- [19] Jonsson AL, Bäckhed F. Role of gut microbiota in atherosclerosis [J]. Nat Rev Cardiol, 2017, 14(2): 79-87.
- [20] Komaroff AL. The microbiome and risk for atherosclerosis [J]. JAMA, 2018, 319(23): 2381-2382.
- [21] Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes [J]. Nature, 2012, 490(7418): 55-60.
- [22] Koh A, Molinaro A, Ståhlman M, et al. Microbially produced imidazole propionate impairs insulin signaling through mTORC1 [J]. Cell, 2018, 175(4): 947-961.
- [23] 刘连生, 聂嘉伍, 王国良, 等. 金黄仓鼠生物净化研究 [J]. 上海实验动物科学, 1991, 11(1): 1-7.
- Liu LS, Nie JW, Wang GL, et al. Study on biological purification of golden hamster [J]. Shanghai Lab Anim Sci, 1991, 11(1): 1-7.
- [24] 涂新明, 寿克让, 高虹, 等. 无菌小鼠的人工哺乳培育 [J]. 中国实验动物学报, 1999, 7(1): 55-60.
- Tu XM, Shou KR, Gao H, et al. Production of germfree Kun Ming(KM) mice with artificial milk by hand [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 1999, 7(1): 55-60.
- [25] 朱祥宇, 刘君芳, 周淑佩, 等. 无菌大鼠培育的技术创新及其繁育探讨 [J]. 实验动物科学, 2017, 34(1): 57-61.
- Zhu XY, Liu JF, Zhou SP, et al. Technical innovation and breeding research in germ-free rats [J]. Lab Anim Sci, 2017, 34(1): 57-61.
- [26] 王荫槐, 蒋观成, 寿克让. 无菌大鼠的开发与应用研究 [J]. 中国实验动物学杂志, 1995, 5(2): 119-123.
- Wang YH, Jiang GC, Shou KR. Development and application of aseptic rats [J]. Chin J Lab Anim Sci, 1995, 5(2): 119-123.
- [27] 夏放, 张华琼, 黄麟, 等. SPF 仓鼠种群的建立及规模化生产 [J]. 实验动物与比较医学, 2005, 25(3): 165-167.
- Xia F, Zhang HQ, Huang L, et al. Establishment of SPF golden hamsters breeding colony by cesarean [J]. Shanghai Lab Anim Sci, 2005, 25(3): 165-167.
- [28] 范薇, 马静, 蔡进芬, 等. 使用超净工作台实施子宫摘除术净化 ICR 小鼠的研究 [J]. 青海畜牧兽医杂志, 2007, 37(4): 11-12.
- Fan W, Ma J, Cai JF, et al. Study on the purification of ICR mouse strain by hysterectomy *in situ* ation of bacteria free [J]. Chin Qinghai J Anim Vet Sci, 2007, 37(4): 11-12.
- [29] 卢笑丛, 徐国景, 戴涌, 等. 使用超净工作台实施子宫摘除术净化 KM 小鼠的研究 [J]. 中国实验动物学报, 2003, 11(4): 208-210.
- Lu XC, Xu GJ, Dai Y, et al. Study on the purification of Kunming mouse strain by hysterectomy in the situation of bacteria free [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2003, 11(4): 208-210.
- [30] 朱华, 郭亚茜, 杜晓鹏, 等. 无菌 APPswe/PS1 ΔE9 双转基因小鼠模型建立及脑内斑块变化初步观察 [J]. 中国实验动物学报, 2019, 27(4): 521-526.
- Zhu H, Guo YX, Du XP, et al. Establishment of germ free APPswe/PS1 ΔE9 transgenic mice and changes of amyloid plaques in the brain [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2019, 27(4): 521-526.
- [31] 张辰子, 杨林, 夏冠玲, 等. APPswe/PS1 ΔE9 转基因小鼠的剖腹产净化技术研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2013, 23(7): 50-54.
- Zhang CZ, Yang L, Xia GL, et al. Study of decontamination technique among APPswe/PS1 ΔE9 transgenic mice using Caesarian section [J]. Chin J Comp Med, 2013, 23(7): 50-54.
- [32] 张梅英, 秦英, 王太一. 清洁级 C57BL/6 剖腹产和正常产仔鼠成活率和生长的比较观察 [J]. 中国实验动物学杂志, 1999, 9(2): 94-97.
- Zhang MY, Qin Y, Wang TY. Comparative and observation on the survival Rate and growth of cleaning C57BL/6 young mice in Caesarean birth and normal birth [J]. Chin J Comp Med, 1999, 9(2): 94-97.
- [33] 李正昌, 尹才渊, 雷培琪, 等. 封闭群大鼠种群的生物净化研究 [J]. 四川动物, 1993, 12(4): 39-40.
- Li ZC, Yin CY, Lei PQ, et al. Study on biological purification of closed group rat population [J]. Sichuan J Zool, 1993, 12(4): 39-40.
- [34] 刘殿峰, 刘秀霞, 李贵财, 等. 清洁级金黄地鼠种群的建立

[J]. 中国生物制品学杂志, 2008, 21(10): 909-910.

Liu DF, Liu XX, Li GC, et al. Establishment of clean golden *Hamster* population [J]. Chin J Biol, 2008, 21(10): 909-910.

[35] 张锐虎, 王晨阳, 王璐, 等. 中国地鼠的剖宫产净化 [J]. 实验动物科学, 2020, 37(4): 1-4, 9.

Zhang RH, Wang CY, Wang L, et al. Caesarian purification of Chinese *Hamster* [J]. Lab Anim Sci, 2020, 37(4): 1-4, 9.

[36] 乔欣, 李胜利, 焦昆, 等. ICR 母鼠代乳在长爪沙鼠剖腹产净化中的应用 [J]. 实验动物科学, 2011, 28(2): 37-39, 43.

Qiao X, Li SL, Jiao K, et al. Foster nursing by ICR mice in the cleaning of gerbils through cesarotomy [J]. Lab Anim Sci, 2011, 28(2): 37-39, 43.

[37] 卢领群, 宋晓明, 戴方伟, 等. 长爪沙鼠的生物净化技术 [J]. 中国比较医学杂志, 2014, 24(4): 62-66.

Lu LQ, Song XM, Dai FW, et al. Biological cleaning technologies for Mongolian gerbils [J]. Chin J Comp Med, 2014, 24(4): 62-66.

[38] 潘思丹, 张曼, 施海霞, 等. 布氏田鼠剖腹产净化技术的建立 [J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(3): 352-354.

Pan SD, Zhang M, Shi HX, et al. Study on cesarean section purification method of Brandt's vole [J]. Chin J Health Lab Technol, 2014, 24(3): 352-354.

[39] 柏熊, 王晓东, 谢建云, 等. 东方田鼠种群的生物净化方法 [J]. 实验动物与比较医学, 2011, 31(3): 215-217.

Bai X, Wang XD, Xie JY, et al. Biological purification method of *MICROTUS fortis* population [J]. Lab Anim Comp Med, 2011, 31(3): 215-217.

[40] 胡秀兰, 陈均华, 胡政. 金黄地鼠剖腹产子宫摘取适宜条件的研究 [J]. 河南职工医学院学报, 2006, 18(6): 429-430.

Hu XL, Chen JH, Hu Z. Study on the optimum conditions of Caesarean operation for golden *Hamster* [J]. J Henan Med Coll Staff Work, 2006, 18(6): 429-430.

[41] 隋世燕, 王林刚, 赖仲辉, 等. 小鼠剖腹产净化方法研究 [J]. 大理学院学报, 2010, 9(10): 46-49.

Sui SY, Wang LG, Lai ZH, et al. Studies on purification method of Caesarean section in mouse [J]. J Dali Univ, 2010, 9(10): 46-49.

[42] 王荫槐, 王钜. 悉生动物学 [M]. 沈阳: 辽宁大学出版社; 2007.

Wang YH, Wang J. Gnotobiotic animals [M]. Shenyang: Liaoning University Press; 2007.

[收稿日期] 2022-11-11

《中国比较医学杂志》稿约

国内刊号 CN 11-4822/R 国际刊号 ISSN 1671-7856 邮局代号 82-917

一、杂志介绍

本刊是由中国实验动物学会与中国医学科学院医学实验动物研究所主办的全国性高级学术刊物(月刊)。征稿的范围是与人类生命与健康密切相关的实验动物与动物实验等生命科学各分支学科,重点刊载比较医学成果和进展。栏目设置包括研究报告、综述与专论、研究快报、研究简讯、技术与方法、经验交流、学术动态、国外研究进展、学术信息、简讯等栏目。要求来稿数据可靠、文字简练、观点明确、论证合理,有创新、有突破、有新意。

本刊是中国学术期刊综合评价数据库来源期刊、被《中国科技论文统计源期刊》(中国科技核心期刊)、《中文核心期刊要目总览》、中文生物医学期刊文献数据库(CMCC)、中国生物医学期刊数据库等数据库收录。

二、投稿要求及注意事项

文稿内容要具有创新性、科学性和实用性,论点明确,资料可靠,文字通顺精练,标点符号准确,用词规范,图表清晰。文章正文字数在 5000 字左右。

投稿网址: <http://zgswdw.cnjournals.com/zgbjyxzz/ch/index.aspx>

期待您的来稿!