

翟伟,刘栋辉,徐正中,等. 猴结核病的流行与防控 [J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(8): 1077-1083.

ZHAI W, LIU D H, XU Z Z, et al. Prevalence, prevention, and control of tuberculosis in monkeys [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2024, 32(8): 1077-1083.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2024.08.015

猴结核病的流行与防控

翟伟^{1,2}, 刘栋辉^{1,2}, 徐正中¹, 郑成坤², 焦新安², 陈祥^{1*}

(1. 扬州大学江苏省人兽共患病学重点实验室/江苏省动物重要疫病与人兽共患病防控协同创新中心, 江苏扬州 225009; 2. 扬州大学农业农村部农产品质量安全生物性危害因子(动物源)控制重点实验室, 江苏扬州 225009)

【摘要】 非人灵长类(non-human primates, NHPs)是结核病的易感宿主,感染后,结核不仅会在种群中相互传播,也会传播给人类。目前尚无有效的疫苗预防 NHPs 结核。虽然目前的防控方案已经较为成熟,减少了圈养 NHPs 结核病的发病率,但疫情仍有发生。本文总结了世界范围圈养和野生环境下猴结核病的流行病学状况,对当前常用检测方法的优缺点进行分析,并总结当前 NHPs 的防控检测最常见做法。表明结核病对 NHPs 构成极大威胁,以提高 NHPs 饲养工作者、管理者对结核病的认知,为完善当前管理程序提供依据,以期为我国猴结核病的诊断防控提供参考。

【关键词】 猴;结核病;流行病学;预防控制

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2024) 08-1077-07

Prevalence, prevention, and control of tuberculosis in monkeys

ZHAI Wei^{1,2}, LIU Donghui^{1,2}, XU Zhengzhong¹, ZHENG Chengkun², JIAO Xinan², CHEN Xiang^{1*}

(1. Jiangsu Key Laboratory of Zoonosis/Jiangsu Co-Innovation Center for Prevention and Control of Important Animal Infectious Diseases and Zoonoses, Yangzhou University, Yangzhou 225009, China; 2. Key Laboratory of Prevention and Control of Biological Hazard Factors (Animal Origin) for Agrifood Safety and Quality of Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Yangzhou University, Yangzhou 225009, China)

Corresponding author: CHEN Xiang. E-mail: chenxiang@yzu.edu.cn

【Abstract】 Nonhuman primates (NHPs) are susceptible hosts of tuberculosis (TB). After infection, TB not only spreads among monkey populations but can also spread to humans. An effective vaccine to protect NHPs from TB has not been developed. Although prevention and control protocols have matured and reduced the incidence of TB among NHPs in captivity, outbreaks continue to occur. This article summarizes the worldwide epidemiological situation of TB in monkeys in captivity and in the wild, analyzes the advantages and disadvantages of commonly used detection method, and summarizes the most common practices of TB prevention and control in NHPs. Our findings indicate that TB poses a great threat to NHPs, underscoring the importance of raising awareness of TB among NHP breeding workers and managers. Additionally, our result provide a basis for improving current management procedures and offer valuable insights for TB diagnosis, prevention, and control in NHPs in China.

【Keywords】 monkey; tuberculosis; epidemiology; prevention and control

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

【基金项目】 国家重点研发计划(2021YFD1800403), 江苏省农业科技自主创新资金项目(CX(21)1004), 江苏省重点研发计划(现代农业)(BE2021331), 江苏高校优势学科建设工程项目(PAPD)。

Funded by the National Key Research and Development Program of China (2021YFD1800403), the Agricultural Science and Technology Independent Innovation Fund of Jiangsu Province (CX(21)1004), the Key Research and Development Program (Modern Agriculture) Project of Jiangsu Province (BE2021331), the Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions (PAPD).

【作者简介】 翟伟,女,硕士,研究方向:人兽共患病学研究。Email:zhaiw1020@163.com

【通信作者】 陈祥,男,博士,教授,研究方向:人兽共患传染病防控。Email:chenxiang@yzu.edu.cn

结核病是由结核分枝杆菌复合体成员 (*Mycobacterium tuberculosis* complex, MTBC) 感染引起的一种慢性传染病,2022 年全球约有 130 万例患者死于结核病^[1]。所有种类的非人灵长类 (non-human primates, NHPs) 都能发生结核病,其中东半球猴—恒河猴 (*Macaca mulatta*) 被普遍认为易感性最高,类人猿具有中等敏感度,而新大陆猴的结核病相对较少^[2]。食蟹猴 (*Macaca fascicularis*) 被认为对结核病具有相对抗性,能够在亚临床上携带病原,类似于人类的潜伏感染^[3]。食蟹猴的感染过程也更加多变,根据感染菌株、剂量以及途径的不同发展为活动性、慢性或潜伏性结核病。相比之下,恒河猴在低剂量感染下就会出现活动性疾病^[4]。这可能与猕猴种群间不同遗传来源的免疫系统差异有关^[5]。

猴结核病常是被人传染,其次是猴子之间的传播。动物园以及生态旅游区等场所人流量巨大,且 NHPs 的饲养环境多为半开放式,一旦景区出现感染病例,极易传播给饲养管理人员与游客。由于检测方法的限制,在隔离期间未能检测出潜伏性结核,而导致疫情暴发的情况也时有发生。此外,实验用 NHPs 的需求与日俱增。美国、欧盟和日本等发达国家在新药研发过程中都明确规定了凡是二类以上新药,在进入人体临床研究前必须使用 NHPs 进行临床前研究。因此猴感染结核病不仅会给动物园和实验动物中心的工作人员等带来潜在的健康风险,还会造成巨大的经济损失。

NHPs 的诊断和防控是消灭结核病的重要一环,目前常用诊断猴结核病的方法有结核菌素皮肤实验 (tuberculin skin test, TST)、聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR)、IFN- γ 释放实验 (interferon- γ release assay, IGRA) 等。随着技术的进步和研发的投入,对于疑似感染的 NHPs,遵守多种方法联合运用的原则,即以病原学结果为主,结合流行病史、临床表现、胸部影像等相关的辅助检测及鉴别诊断综合分析后作出诊断。本文通过总结全球范围猴结核病的流行情况和常见的检测防控手段,以期为我国猴结核病的防控提供参考。

1 猴结核病的流行情况

猴结核病在世界范围均有流行,在动物园和实验室饲养的与人类密切接触 NHPs 的结核病发生率远高于野外动物^[6]。结核分枝杆菌是猴等 NHPs 感

染结核病的最常见病原,其次是牛分枝杆菌,而禽分枝杆菌和非结核分枝杆菌等感染 NHPs 并不常见^[7]。此外,随着人口的增长,人类对野生动物栖息地的侵占,物种间接触增加,再加上 NHPs 救援和康复项目的增加,结核病将对灵长类种群构成的风险越来越大^[6]。

1.1 非人灵长类实验动物结核病案例

1990 ~ 1993 年,美国疾病预防控制中心对美国 18 个设施中 23 913 只进口 NHPs 的调查发现,食蟹猴中有 90 例结核分枝杆菌感染病例^[7]。中国实验动物云南灵长类中心对 1551 只猕猴做了结核菌素实验,阳性反应者 31 只,通过 X 射线、细菌学、病理解剖学及病理组织学等检查确诊为结核病^[8]。从菲律宾进口到洛杉矶新伊比利亚西南路易斯安那大学新伊比利亚研究中心进行检疫的 100 只食蟹猴中,一只食蟹猴被推测为类鼻疽,对该动物实施了安乐死,并进行尸检,其肾组织培养和抗原探针鉴定出病原为牛分枝杆菌^[9]。斯坦福大学医学院的恒河猴和食蟹猴中暴发了由牛分枝杆菌引起的结核病^[10]。阳性反应者被安乐死,并进行尸检。在 69 只尸检的猕猴中,有 27 只(8 只恒河猴和 19 只食蟹猴)出现肉眼和组织学病变,且从病料中分离出牛分枝杆菌。后续调查认为是结核菌素检疫未能检测到潜伏性感染,后期潜伏感染重新激活,且未定期对猕猴种群进行常规结核病筛查,造成大规模的传播^[11]。中国出口到美国的 80 只食蟹猴,进口(初级)检疫期间发现结核病。对 5 只猕猴进行尸检,其中 3 只牛分枝杆菌培养阳性(其中 1 只同时感染了石蜡分枝杆菌)。此外,提交的一只 TST 3 级的猕猴样本,鸟分枝杆菌复合体培养呈阳性^[12]。泰国某设施封闭猕猴群体的常规检测中,一只的雄性猕猴被鉴定为 TST 4 级反应。安乐死后肺病变的组织学检查显示特征性的肉芽肿病变,抗酸染色显示阳性。培养样本分离到了结核分枝杆菌^[13]。德国 Max Planck 研究所中 26 只恒河猴,有 11 只发生了典型的活动性肺结核,并在不同器官内出现了大小不等的典型干酪样肉芽肿。通过显微镜和肺、肝标本的培养鉴定为结核分枝杆菌。经证实,此次疫情暴发与一名结核阳性工作人员有关,是通过气溶胶传播导致恒河猴感染结核^[14]。Gorgas Memorial 研究所中的 113 只夜猴 (*Aotus trivirgatus*),有 3 只感染了结核分枝杆菌,组织病理学发现动物的肺、肝和脾中有不同发育阶段的典型结核肉芽肿,分离到的

抗酸杆菌鉴定为结核分枝杆菌。流行病学和空间分析证实,最有可能的传播源是一名结核阳性工作人员,结核分枝杆菌通过气溶胶传播导致夜猴感染结核^[15]。韩国用于移植研究的食蟹猴中发现结核病例,所有猴子在检疫期间均呈结核抗体阴性;然而,在接受同种异体肾移植的两只食蟹猴身上观察到疑似结核的大体病变。其中 1 只猴子的肺组织经 PCR 检测结核分枝杆菌呈阳性。剩下的动物中又有 2 只检测出结核分枝杆菌。该实验猴群在隔离检疫期间,未能检测到潜伏性结核,导致后期结核暴发^[16]。

多年来,对 NHPs 和动物护理人员采取严格的检疫程序和常规结核菌素检测,减少了这种经典人兽共患病在生物医学研究设施中的流行。但依然有圈养的 NHPs 结核病暴发的事件发生,可能有多种原因,患有潜伏性结核病的动物在检疫期间未能被筛查出来,后期被重新激活导致二次传播,在群体中暴发疾病;与携带结核病的人类直接或间接接触被感染,或居住的环境中存在结核分枝杆菌等,都有可能导致 NHPs 感染上结核。少量的分枝杆菌即可感染高度易感的个体,并且一次意外接触就足以建立感染。

1.2 动物园非人灵长类结核病案例

都柏林动物园隔离区中狮尾猕猴 (*Macaca silenus*)、赤猴 (*Erythrocebus patas*) 和马来亚长臂猿 (*Hylobates syndactylus*) 患了结核病,感染均由牛分枝杆菌引起^[17]。巴西圣罗保的 Parque Estoril 动物园,一只成年红脸蜘蛛猴 (*Ateles paniscus*),尸检和组织病理学发现淋巴结、胸膜壁层、内脏胸膜、肺、肝、脾和肾均有肉芽肿。分离到的抗酸杆菌鉴定为结核分枝杆菌。猕猴感染结核的可能原因,一是因未进行全面检疫导致引进阳性结核猕猴,二是结核阳性游客与猕猴接触致其感染^[18]。无锡市动物园 42 只猕猴群体中先后发病死亡 4 只。根据临床症状、剖检和病理组织学检查诊断为结核病^[19]。孟拉吉大港动物园猴群发生结核病。发病猴共 46 只,表现出反应迟钝、消瘦的症状。TST 检测有 7 只猴呈阳性。在一个月内有结核菌素阳性猴死亡,剖检发现肺存在结节。通过抗酸染色和组织病理学检查,在其肺样品的染片中观察到结核分枝杆菌^[20]。中国某动物园 84 只恒河猴暴发严重传染病,TST 结果显示没有猴子呈阳性反应。随后用 TB-IgG 和 TB-DOT 两种商品化快速胶体金免疫分析试剂盒检测结核

分枝杆菌特异性 IgG 水平,分别有 29 例和 39 例血样检测呈阳性。影像学检查显示 14 只猴子有特征性影像学改变。通过上述三种方法确定的阳性个体被安乐死,组织病理学分析显示肺、肝、脾和肠中有典型的肉芽肿和干酪样坏死。从肺叶中分离的致病性分枝杆菌通过实时荧光定量 PCR 和 DNA 测序鉴定为结核分枝杆菌^[21]。中国武汉动物园一只北豚尾猴 (*Macaca leonina*) 死亡。对死亡动物进行尸检、组织病理学诊断和抗酸染色。采用多重 PCR 方法证实感染了结核分枝杆菌。对其他存活的北豚尾猴进行 MTBC 血清抗体间接酶联免疫吸附实验检测。一只血清检测呈阳性的北豚尾猴被实施了安乐死,尸检结果为结核分枝杆菌感染^[22]。

由于动物园处于一个半开放的环境,增加了 NHPs 感染结核的概率,感染来源主要包括外来动物未能进行全面的隔离检疫,携带病原感染园内易感动物造成结核病的暴发;结核阳性游客或携带病原工作人员与猕猴接触致其感染等。

1.3 野生非人灵长类结核病案例

肯尼亚马赛马拉野生动物保护区的几只野生狒狒被观察到无精打采,瘦弱无力。TST 检测呈阳性。安乐死后进行尸检,肺、脾和气管支气管淋巴结出现多结节干酪化灶。病料中分离到牛分枝杆菌。后期流调发现感染途径是食用了屠宰场感染牛分枝杆菌牛的内脏^[23-24]。山东省某公园共 13 只猕猴,短期内死亡 3 只,通过剖检、X 射线及实验室诊断为结核分枝杆菌感染^[25]。2008 年,罕园园等^[26]用 PCR 检测了 33 份野生猕猴的外周血,检测标本中有 4 份为阳性,为结核分枝杆菌。巴西南里奥格兰德州的一个公共广场圈养的成年黑角悬猴 (*Sapajus nigritus*) 中有一只出现过急性呼吸困难,随后死亡。另外两只黑角悬猴由于出现呼吸道疾病的临床症状,被抓到野生动物筛查中心接受治疗,其表现冷漠、厌食最终死亡。在尸检时,气管支气管淋巴结明显肿大,切面有干酪样貌,从肺部样品中分离到了结核分枝杆菌变种。由于人类与黑角悬猴密切接触,被认为是黑角悬猴感染结核病的传播源^[27]。泰国野生动物繁育中心有食蟹猴感染结核病,被安置在泰国东部察城府塔卡普区 Krabok-Koo 野生动物繁育中心的团伙笼(每个笼 5 ~ 13 只)中,暴露在自然环境中,通过 IGRA 与 TST 联合筛查,39 只猴子中有 14 只被确定为潜伏性结核病和活性结核病。支气管灌洗收集和培养,经抗酸

杆菌染色和单管多重 PCR 法证实,为结核分枝杆菌感染。这些猴子与 1 只自然感染结核病的猴子同笼或在其附近的笼子里,导致感染结核分枝杆菌^[28]。2018 ~ 2022 年,在泰国 6 个野生恒河猴、23 个普通长尾恒河猴和 6 个缅甸长尾恒河猴种群的 1836 只短尾猕猴中暴发结核病。通过 PCR 验证了猕猴中存在结核分枝杆菌感染^[29]。

由于野外 NHPs 受到人类活动的干扰增多,患结核病概率也增大,并且 NHPs 是群居动物,一旦有个体感染上结核,很容易就传染给群体中的其他个体,造成结核病暴发,并且野外猴群难以获得诊断与治疗。因此使用方便快捷、准确的筛查程序检测结核病是降低猴群感染风险的重要组成部分。

圈养的实验动物通常生活在极为严格的封闭环境中,但还会有结核分枝杆菌感染的事件发生,这可能与隔离检测和日常监测的方法不完善有关,同时工作人员的操作与健康也可能是引发感染的重要因素。而动物园中的 NHPs 群体感染结核大多是由人类传染的。因此,动物园中 NHPs 要尽量减少与人类的直接接触,增加玻璃防护或其他防护设备。野生动物的监测和防控也需加以重视,更简单、快捷、方便的检测方法依然是重点,只有及时发现、加强防控才能使猴结核所造成的危害更低。

2 猴结核病的诊断

2.1 细菌学检测方法

为确认结核分枝杆菌实验呈阳性结果,通常使用较明确的诊断方法,如胸部 X 线片检查或更具侵入性的方法,如支气管肺泡灌洗和胃抽吸,以获取抗酸染色培养中的分枝杆菌分离或通过 PCR 扩增结核特异性核酸的样本。虽然结核分离培养被认为是诊断的“金标准”,但不适合在常规监测中进行大规模筛查,且检测时限较长。

2.2 免疫学检测方法

2.2.1 结核菌素皮肤实验

检测对结核菌素抗原的迟发性超敏反应,自 20 世纪 40 年代以来一直是 NHPs 结核病筛查和生前诊断的主要方法,也是目前美国疾病控制和预防中心批准的唯一一种用于初级进口检疫中动物结核病检测的方法^[30-31]。

在 NHPs 中,引发阳性 TST 反应所需的抗原浓度高于人类。虽然哺乳动物旧结核菌素满足这种较高浓度的要求,但是一种相当粗糙的培养滤液制

剂,含有许多分枝杆菌物种共同的抗原,包括那些与结核病无关的抗原。因此 TST 的特异性较低,假阳性反应并不少见^[32]。麻疹或真菌感染等疾病伴发或接种脊髓灰质炎、麻疹或黄热病疫苗都可能会导致假阴性 TST 反应^[33]。同时,TST 检测方法的灵敏性也较为有限,潜伏感染很难被检出^[11]。

2.2.2 IFN- γ 释放实验

IGRA 已成为一种基于细胞免疫原理检测早期结核病感染的强有力的技术,具有很高的敏感性和特异性,是目前诊断结核分枝杆菌感染的有效工具,也是诊断结核病的重要辅助工具。

在人类中,两种 IGRA 被美国食品药品监督管理局批准,以帮助诊断结核分枝杆菌感染,包括 Quantiferon-TB Gold In-Tube 实验(QFT)和 T-SPOT.TB 试验(T-Spot)。QFT 曾被用来检测豚尾狒狒(*Papio Ursinus*)中的结核分枝杆菌感染和猕猴中的堪萨斯分枝杆菌感染^[34-35]。QFT 在检测潜伏性结核病感染方面具有更高的灵敏度。曾被用来检测食蟹猴的结核病感染情况^[28]。NHPs 商用 IFN- γ 释放法检测试剂盒(PRIMAGAM™ Non-Human Primate *M. tuberculosis* Interferon-Gamma Kit)于 2007 年被美国农业部批准作为食蟹猴和猕猴结核病的检测方法。PRIMAGAM™ 实验测量 IFN- γ 对牛分枝杆菌和禽分枝杆菌纯化蛋白衍生物的反应,具有良好的敏感性(68%)和良好的特异性(97%)。但不能准确地区分潜伏性结核和活动性结核病,也不能区分再激活和再感染。IGRA 检测野生动物物种的效用将受到运输时间、条件和温度的影响^[36]。因此 IGRA 在实际诊断和检疫中主要用于种群的初步筛查,以及 TST 的辅助诊断方法。

随着技术的进步,一种检测和监测人类活动性肺结核病的定量快速血清学实验在检测猕猴的活动性肺结核病中展现出巨大的前景^[37]。更先进的成像系统正电子发射计算机断层影像技术已在 NHPs 中得到应用^[38]。但是很多诊断技术除了专门的研究中心和实验室外,动物园和野生动物保护基地通常不提供这些设备。联合使用多种测试可以提高筛查和监测项目的总体敏感性和特异性,但这样也使得检测流程更为繁琐。因此,开发更适宜的检测手段是十分必要的。

3 猴结核病的防控

20 世纪 70 年代,美国疾病预防控制中心对

NHPs 的进口施加了限制,并要求灵长类动物进口商对 NHPs 进行检疫^[39]。这些限制在 20 世纪 80 年代和 90 年代初得到加强,制定了对 NHPs 进行结核病筛查的指导方针。2000 年欧洲动物园和野生动物兽医协会起草了关于 NHPs 共患病的准则被国际兽疫局在《国际动物卫生法》中采用^[40]。主要涉及出口前卫生认证和抵达后检疫,并根据结核病和其他在 NHPs 中流行的人兽共患病准则进行检疫。中国对动物疫病实行预防为主的方针。动物防疫活动主要包括动物疫病的预防、控制、诊疗、净化、消灭和动物、动物产品的检疫,以及病害动物产品的无害化处理。

3.1 猴结核的检疫与监测

引进新动物之前,必须采取有效的预防措施和程序,以防止结核病从新动物传播到群落。检疫的基本组成部分包括隔离进口动物、兽医健康观察、身体检查、重要人兽共患疾病的诊断测试和相关人员的保护。对动物进行具体检查,包括在供应商设施进行结核病检测、仔细追溯来源和繁殖者,将有助于防止感染分枝杆菌的个体被引入。动物的生活史和现有的健康状况文件可能会影响检疫过程的持续时间和范围。通常,关于动物来源的信息越少,检疫程序就越长、越严格^[41]。

3.2 疑似或确定感染结核病猴的处理

当临床诊断 NHPs 患有结核病时,应立即处死,尸体送往病理科进行尸检。剩下的 NHPs 应接受全程隔离或处死,且检疫期限延长至 90 d。在此期间,进行 5 次 TST。如果结核阳性 NHPs 对研究项目有很大价值,并且隔离后可以最大限度地减少结核分枝杆菌向其它 NHPs 或人类的传播,那么可以延迟杀死该动物。饲养过结核阳性 NHPs 的笼子和房间必须进行消毒。所有先前接触的人员都要再次接受结核菌素检测,只有指定人员才能进出相应房间,并且穿戴足够的防护用品。

3.3 动物治疗

按照世界卫生组织的建议,NHPs 发生结核杆菌感染后,需要在隔离和控制条件下经历长达 9 ~ 12 个月甚至更长的联合用药,且无法保证全部治愈,治疗前需确定该菌抗生素敏感性,目前治疗本病的常用药物有异烟肼、利福平、对氨基水杨酸和吡嗪酰胺等^[42]。对不易感染结核病或属于濒危物种的 NHPs,可以进行治疗,直至其恢复健康。

中国是结核高负担国家,因此有必要对进入设

施的所有工作人员进行每年一次的体检,以排除结核感染,同时也应每半年对 NHPs 进行一次结核检测,确认动物状态。对需要进入设施的访客,应出示体检证明,证明无结核感染方可进入。中国动物园协会已明确要求饲养繁育野生动物场馆与公众隔离,饲养管理人员不直接接触野生动物,暂停野生动物对外转运。同时,做好动物饲养地点的防疫,严格防止疫病传播,为饲养管理人员安全提供保障。

NHPs 结核以预防为主,一旦发现有疑似感染者应及时确认,采取严格防控措施控制其扩散。有效的检疫监测程序、饲养方法、生存环境和工作人员的定期健康检查都有助于避免 NHPs 群体中的结核病暴发。由于结核感染的症状不明显,制定合理的筛查制度尤为重要,设施管理者、兽医团队、检测实验室都扮演着极为重要的角色,共同重视、制定和落实防控方案可降低猴群的感染风险。

4 总结

结核病是由 MTBC 感染引起的一种慢性传染病,因其隐匿性强、传播速度快等特点而成为 NHPs 常见疾病之一。有效的结核病筛查方案对于减少感染这种典型人畜共患病的风险至关重要。然而 TST 检测的敏感性和特异性都有所欠缺,随着研究的投入,检测方法也逐渐增多,但大多数都是针对活动性结核,且单一的检测方法无法满足现状,使检测过程更为繁琐。因此快速、便捷、准确、低成本的检测方法依然是研究的重点。严格的防控措施很大程度上降低了猴结核的发病率,防控中的每一个环节都应得到保障与记录,这不仅可以为猴结核的发生提供线索,也可以从中找到现有防控措施的不足之处,继续完备现有的防控措施以减少猴结核的发病率,降低 NHPs 与人之间交叉感染的风险。

参 考 文 献 (References)

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2023 [R]. Geneva: World Health Organization; 2023.
- [2] SANCHEZ C R, HIDALGO-HERMOSO E. *Mycobacterium tuberculosis* sensu stricto in African apes, what is its true health impact? [J]. Pathogens, 2022, 11(5): 484.
- [3] HUNTER L, HINGLEY-WILSON S, STEWART G R, et al. Dynamics of macrophage, T and B cell infiltration within pulmonary granulomas induced by *Mycobacterium tuberculosis* in two non-human primate models of aerosol infection [J]. Front Immunol, 2021, 12: 776913.
- [4] MEDRANO J M, MAIELLO P, RUTLEDGE T, et al.

- Characterizing the spectrum of latent *Mycobacterium tuberculosis* in the *Cynomolgus* macaque model: clinical, immunologic, and imaging features of evolution [J]. *J Infect Dis*, 2023, 227(4): 592–601.
- [5] SIBLEY L, DAYKIN-PONT O, SARFAS C, et al. Differences in host immune populations between rhesus macaques and cynomolgus macaque subspecies in relation to susceptibility to *Mycobacterium tuberculosis* infection [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 8810.
- [6] KEET D F, KRIEK N P, BENGIS R G, et al. The rise and fall of tuberculosis in a free-ranging chacma baboon troop in the Kruger National Park [J]. *Onderstepoort J Vet Res*, 2000, 67(2): 115–122.
- [7] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tuberculosis in imported nonhuman primates-United States, June 1990-May 1993 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 1993, 42(29): 572–576.
- [8] 严清明, 赛白, 许定泽, 等. 猕猴结核病 31 例 [J]. 上海实验动物科学, 1993, 13(2): 108–109.
- YAN Q M, SAI B, XU D Z, et al. 31 cases of tuberculosis in rhesus monkeys [J]. *Lab Anim Comp Med*, 1993, 13(2): 108–109.
- [9] HASSELSCHWERT D L, OSTROWSKI S R. An atypical case of *Mycobacterium bovis* in a *Cynomolgus* macaque (*Macaca fascicularis*) imported from the Philippines [J]. *Contemp Top Lab Anim Sci*, 1999, 38(6): 36–38.
- [10] KANAUIA G V, GARCIA M A, BOULEY D M, et al. Detection of early secretory antigenic target-6 antibody for diagnosis of tuberculosis in non-human primates [J]. *Comp Med*, 2003, 53(6): 602–606.
- [11] GARCIA M A, BOULEY D M, LARSON M J, et al. Outbreak of *Mycobacterium bovis* in a conditioned colony of rhesus (*Macaca mulatta*) and cynomolgus (*Macaca fascicularis*) macaques [J]. *Comp Med*, 2004, 54(5): 578–584.
- [12] PANARELLA M L, BIMES R S. A naturally occurring outbreak of tuberculosis in a group of imported cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) [J]. *J Am Assoc Lab Anim Sci*, 2010, 49(2): 221–225.
- [13] PAYNE K S, NOVAK J J, JONGSAKUL K, et al. *Mycobacterium tuberculosis* infection in a closed colony of rhesus macaques (*Macaca mulatta*) [J]. *J Am Assoc Lab Anim Sci*, 2011, 50(1): 105–108.
- [14] MÄTZ-RENSING K, HARTMANN T, WENDEL G M, et al. Outbreak of tuberculosis in a colony of Rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) after possible indirect contact with a human TB patient [J]. *J Comp Pathol*, 2015, 153(2/3): 81–91.
- [15] OBALDÍA N 3rd, NUÑEZ M, MONTILLA S, et al. Tuberculosis (TB) outbreak in a closed *Aotus* monkey breeding colony: Epidemiology, diagnosis and TB screening using antibody and interferon-gamma release testing [J]. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 2018, 58: 1–10.
- [16] CHOI E W, LEE K W, KIM T M, et al. *Mycobacterium tuberculosis* infections in cynomolgus monkey transplant recipients and institution of a screening program for the prevention and control of tuberculosis [J]. *BMC Vet Res*, 2016, 12(1): 289.
- [17] WILSON P, WEAVERS E, WEST B, et al. *Mycobacterium bovis* infection in primates in dublin zoo: epidemiological aspects and implications for management [J]. *Lab Anim*, 1984, 18(4): 383–387.
- [18] ROCHA V C, IKUTA C Y, GOMES M S, et al. Isolation of *Mycobacterium tuberculosis* from captive *Ateles paniscus* [J]. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 2011, 11(5): 593–594.
- [19] 徐嘉泽, 孙志明, 徐禄, 等. 一起猕猴结核病的诊治报告 [J]. 养殖与饲料, 2011, 6: 39–40.
- XU J Z, SUN Z M, XU L, et al. Diagnosis and treatment of tuberculosis in rhesus monkeys [J]. *Anim Breed Feed*, 2011, 6: 39–40.
- [20] KHAN M S I, RUME F I, CHOWDHURY M M M, et al. Occurrence of tuberculosis in rhesus macaque from Chittagong zoo in bangladesh: a public health concern [J]. *Chin J Zoon*, 2014, 30(9): 909–912.
- [21] GONG W, YANG Y, LUO Y, et al. An alert of *Mycobacterium tuberculosis* infection of rhesus macaques in a wild zoo in China [J]. *Exp Anim*, 2017, 66(4): 357–365.
- [22] CHEN Y, YAN Y, GAO Y, et al. An outbreak of tuberculosis in endangered northern pig-tailed macaques (*Macaca leonina*) and Milu Deer (*Elaphurus davidianus*) from a zoo in China [J]. *Vet Med Sci*, 2023, 9(2): 992–998.
- [23] TARARA R, SULEMAN M A, SAPOLSKY R, et al. Tuberculosis in wild olive baboons, *Papio cynocephalus* Anubis (Lesson), in Kenya [J]. *J Wildl Dis*, 1985, 21(2): 137–140.
- [24] SAPOLSKY R M, ELSE J G. Bovine tuberculosis in a wild baboon population: epidemiological aspects [J]. *J Med Primatol*, 1987, 16(4): 229–235.
- [25] 吕仁序, 王洪国, 邵芹. 猕猴肺结核病的防制 [J]. 中国兽医杂志, 1999, 35(2): 33–34.
- LYU R X, WANG H G, SHAO Q. Prevention and treatment of pulmonary tuberculosis in macaques [J]. *Chin J Vet Med*, 1999, 35(2): 33–34.
- [26] 罕园园, 高家红, 罗志武, 等. 猕猴结核分枝杆菌 PCR 检测方法的建立与初步应用 [J]. 中国比较医学杂志, 2008, 18(9): 78–82, 89.
- HAN Y Y, GAO J H, LUO Z W, et al. Establishment of touchdown PCR method for detection of *Mycobacterium* from *Rhesus* monkey and its preliminary application [J]. *Chin J Comp Med*, 2008, 18(9): 78–82, 89.
- [27] EHLERS L P, BIANCHI M V, ARGENTA F F, et al. *Mycobacterium tuberculosis* var. tuberculosis infection in two captive black capuchins (*Sapajus nigritus*) in Southern Brazil [J]. *Publ Braz Soc Microbiol*, 2020, 51(4): 2169–2173.
- [28] WARIT S, BILLAMAS P, MAKHAO N, et al. Detection of tuberculosis in cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*) using a supplementary monkey interferon gamma releasing assay

(mIGRA) [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 16759.

[29] MEESAWAT S, WARIT S, HAMADA Y, et al. Prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* complex among wild *Rhesus* macaques and 2 subspecies of long-tailed macaques, Thailand, 2018–2022 [J]. Emerg Infect Dis, 2023, 29(3): 551–560.

[30] KENNARD M A, SCHROEDER C R, TRASK J D, et al. A cutaneous test for tuberculosis in primates [J]. Science, 1939, 89(2315): 442–443.

[31] BALANSARD I, CLEVERLEY L, CUTLER K L, et al. Revised recommendations for health monitoring of non-human primate colonies (2018): FELASA working group report [J]. Lab Anim, 2019, 53(5): 429–446.

[32] BRAMMER D W, O’ROURKE C M, HEATH L A, et al. *Mycobacterium kansasii* infection in squirrel monkeys (*Saimiri sciureus sciureus*) [J]. J Med Primatol, 1995, 24(4): 231–235.

[33] STALEY E C, SOUTHERS J L, THOEN C O, et al. Evaluation of tuberculin testing and measles prophylaxis procedures used in rhesus macaque quarantine/conditioning protocols [J]. Lab Anim Sci, 1995, 45(2): 125–130.

[34] PARSONS S D, DE VILLIERS C, GEY VAN PITTIUS N C, et al. Detection of *Mycobacterium kansasii* infection in a rhesus macaque (*Macaca mulatta*) using a modified QuantiFERON-TB Gold assay [J]. Vet Immunol Immunopathol, 2010, 136(3/4): 330–334.

[35] PARSONS S D, GOUS T A, WARREN R M, et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection in chacma baboons (*Papio ursinus*) using the QuantiFERON-TB gold (in-tube) assay [J]. J Med Primatol, 2009, 38(6): 411–417.

[36] NEHETE P N, NEHETE B P, WILKERSON G K, et al. Effects of relocation on immunological and physiological measures in female squirrel monkeys (*Saimiri boliviensis boliviensis*) [J]. PLoS One, 2021, 16(2): e0240705.

[37] ZHOU Z, VAN HOOIJ A, VERVENNE R, et al. Quantitative rapid test for detection and monitoring of active pulmonary tuberculosis in nonhuman primates [J]. Biology, 2021, 10(12): 1260.

[38] STAMMES M A, BAKKER J, VERVENNE R A W, et al. Recommendations for standardizing *Thorax* PET-CT in non-human primates by recent experience from macaque studies [J]. Animals, 2021, 11(1): 204.

[39] DEMARCUS T A, TIPPLE M A, OSTROWSKI S R. US policy for disease control among imported nonhuman primates [J]. J Infect Dis, 1999, 179(1): S281-S282.

[40] MONTALI R J, MIKOTA S K, CHENG L I. *Mycobacterium tuberculosis* in zoo and wildlife species [J]. Rev Sci Tech, 2001, 20(1): 291–303.

[41] BUSHMITZ M, LECU A, VERRECK F, et al. Guidelines for the prevention and control of tuberculosis in non-human primates: recommendations of the European Primate Veterinary Association Working Group on Tuberculosis [J]. J Med Primatol, 2009, 38(1): 59–69.

[42] SIBLEY L, WHITE A D, SARFAS C, et al. Determination of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of isoniazid, rifampicin, pyrazinamide and ethambutol in a cross-over *Cynomolgus* macaque model of *Mycobacterium tuberculosis* infection [J]. Pharmaceutics, 2022, 14(12): 2666.

[收稿日期] 2023-12-21