



黄 纓, 医学博士, 高级实验师, 执业兽医资格(兽医全科类), 现任复旦大学实验动物科学部实验动物质量监测和基因操作平台负责人。曾任美国洛克菲勒大学研究助理、英国阿伯丁大学医学院客座讲师。主要从事实验动物微生物质量监测、小鼠胚胎操作或转基因相关操作, 以及疾病动物模型与神经系统疾病发生机制研究等工作, 同时承担复旦大学实验动物学课程教学工作。主持国家自然科学基金青年项目1项, 参与国家自然科学基金、科技部国家新药创制和科技部973计划等多个科研项目。作为第一作者或通信作者在 *Molecular Psychiatry*、*Molecular Brain* 等国内外学术期刊发表学术论文8篇, 并以副主编身份参与编写教材《实验动物学》1部。

供应商来源的实验大鼠和小鼠微生物监测结果分析: 以复旦大学实验动物科学部为例

黄 纓, 韦思羽, 蔡 莉, 强苏静, 李冬婷, 丁玉强

(复旦大学实验动物科学部, 上海 200032)

[摘要] 目的 对供应商来源的实验大鼠、小鼠进行常规微生物监测, 为实验动物设施科学管理提供重要依据, 确保相关实验结果的可靠性。**方法** 以复旦大学实验动物科学部为例, 在2021年4月到2023年4月间, 按照单纯随机抽样原则, 对来自7家供应商的大鼠、小鼠进行微生物质量抽检。具体参照国家标准中SPF级实验动物必须排除的微生物指标及其检测方法进行。**结果** 抽检动物的检测总合格率为80.36%。其中SPF级大鼠抽检合格率为52.63%, SPF级近交系小鼠抽检合格率为82.76%, SPF级远交系小鼠抽检合格率为86.67%, SPF级免疫缺陷小鼠抽检合格率为86.36%。检测不合格的细菌学指标集中在金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌、肺炎克雷伯杆菌和啮齿杆菌H型, 检出率分别为10.76%、3.16%、2.53%和0.63%。不合格的血清学指标为仙台病毒, 发生率为2.53%。此外, 除国家标准规定SPF级小鼠必须排除的微生物指标外, 还在近交系小鼠中检测到阿米巴原虫和肠杆菌属菌株; 在免疫缺陷小鼠中检测到产酸性克雷伯杆菌, 检出率分别为1.15%、2.30%和4.55%。**结论** 供应商来源的大小鼠动物中存在一定的病原体感染发生率, 相关动物设施有必要强化实验动物微生物监测, 确保接收和饲养动物的质量, 这对提高实验结果准确性和保护实验动物从业人员的职业健康具有重要意义。

[关键词] 微生物; 监测; 供应商; 实验动物质量; 大鼠; 小鼠

[中图分类号] Q95-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2023)04-0347-08



Microbiological Monitoring Analysis of Laboratory Rats and Mice from Vendors: Department of Laboratory Animal Science of Fudan University as an Example

HUANG Ying, WEI Siyu, CAI Li, QIANG Sujing, LI Dongting, DING Yuqiang

(Department of Laboratory Animal Science, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: HUANG Ying (ORCID: 0009-0001-4460-4311), E-mail: ying_huang@fudan.edu.cn

[ABSTRACT] **Objective** Conduct routine microbiological monitoring of laboratory rats and mice from vendors to provide an important basis for the scientific management of laboratory animal facility and ensure the reliability of relevant experimental data obtained from laboratory animals. **Methods** Taking the Department of Laboratory Animal Science of Fudan University as an example, between April 2021 and April 2023, rats and mice purchased from 7 vendors were sampled for microbiological quality according to the principle of simple random sampling on the arrival days of animal delivery. Then, surveillance tests were

[第一作者] 黄 纓(1974—), 女, 博士, 高级实验师, 研究方向: 疾病动物模型与神经系统疾病发生机制。E-mail: ying_huang@fudan.edu.cn。ORCID: 0009-0001-4460-4311

conducted to examine the microbiological contaminations according to the national standards of SPF laboratory animals. **Results** The total qualified rate was 80.36%, with 52.63% in SD rat, 82.76% in inbred mice, 86.67% in outbred mice and 86.36% in immunodeficient mice in details. The most frequent bacteria isolated were *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsilla pneumoniae* and *Rodentibacter heylii*, and their detection rates were 10.76%, 3.16%, 2.53% and 0.63%, respectively. Serological assays demonstrated the highest prevalence for virus was Sendai virus, and the detection rate was 2.53%. In addition to the pathogens those must be excluded from SPF rodents, *Entamoeba muris* and *Enterobacter* spp. were also detected in inbred mice, and *Klebsiella oxytoca* was detected in immunodeficient mice, with the detection rates of 1.15%, 2.30% and 4.55%, respectively. **Conclusion** There are certain incidences of pathogen infections in laboratory rats and mice from vendors, and an efficient microbiological monitoring of laboratory animals should be implemented in animal facilities, in order to eliminate pathogen infections in laboratory animals, which is required for improving the accuracy of research results and protecting the occupational health of laboratory animal practitioners as well.

[Key words] Microbiology; Monitoring; Vendor; Laboratory animal quality; Rat; Mouse

病原体感染会对实验动物健康造成很大损害,也会给科学研究的分析带来不确定性。部分感染实验动物的病原体还可同时感染人,因此致病微生物的存在会给实验动物从业人员(包括所有使用实验动物的研究人员和接触实验动物的饲养人员、管理人员)带来健康风险和生物安全隐患^[1-2]。实验动物微生物监测是指利用有效实验方法对实验动物微生物状态进行检测^[3],是实验动物行业管理中一个非常重要的环节,目前已有一系列的法律、法规和标准加以规范性约束和指导^[4]。生物医学研究使用的实验动物中,有相当数量是购自具有一定生产规模和严格管理措施的实验动物供应商。为了更好地对研究者使用的实验动物进行质量评估,保证所用实验动物的健康质量以及减少潜在生物危害风险,复旦大学实验动物科学部对近3年来购自不同供应商的实验大鼠、小鼠,在购入当天进行随机抽样检测,旨在为加强设施内实验动物的微生物质量管理提供依据。

1 材料与方法

1.1 动物标本来源及抽样方法

所有动物检测标本均随机抽取于2021年4月—2023年4月复旦大学实验动物科学部从7家实验动物供应商购入的实验大鼠、小鼠。这些供应商均具备实验动物生产许可证,其中4家位于上海,其余3家分别位于江苏、浙江和北京。

1.2 动物抽样包装、标本采集与检测项目

在收到订购动物的当天,单纯随机抽样,然后将所抽取的动物按SPF级别进行包装后,运送至标本采

样实验室。参照国家标准GB 14922.1—2001《实验动物 寄生虫学等级及监测》及GB 14922.2—2011《实验动物 微生物学等级及监测》,挑选SPF级大鼠、小鼠必须排除项目,包括细菌、病毒和寄生虫指标。

1.3 检测方法与结果判定

体外寄生虫及体内蠕虫、原虫指标的检测和结果判定分别参照国家标准GB/T 18448.1—2001《实验动物 体外寄生虫检测方法》、GB/T 18448.6—2001《实验动物 蠕虫检测方法》、GB/T 18448.9—2001《实验动物 肠道溶组织内阿米巴检测方法》和GB/T 18448.10—2001《肠道鞭毛虫和纤毛虫检测方法》进行。

细菌学指标检测分别参照GB/T 14926.1—2001《实验动物 沙门菌检测方法》、GB/T 14926.6—2001《实验动物 支气管鲍特杆菌检测方法》、GB/T 14926.9—2001《实验动物 鼠棒状杆菌检测方法》、GB/T 14926.12—2001《实验动物 嗜肺巴斯德杆菌检测方法》、GB/T 14926.13—2001《实验动物 肺炎克雷伯杆菌检测方法》、GB/T 14926.14—2001《实验动物 金黄色葡萄球菌检测方法》和GB/T 14926.17—2001《实验动物 绿脓杆菌检测方法》进行标本采集和培养接种。采集气管分泌物或回盲肠部内容物,接种于特定培养基/板后(表1),37℃培养24 h,然后根据所检测指标的菌落生长特点(表1),再挑选可疑菌落接种于特定培养板(购自上海科玛嘉微生物技术有限公司、北京陆桥技术股份有限公司),放置于细菌培养箱(购自德国Mettler公司,型号IN110)之中,进行37℃增菌培养。24 h后提取菌落DNA,并利用细菌16S rDNA序列特点结合分子生物学技术,对细菌进行种属鉴

表1 SPF级大鼠、小鼠必须排除细菌培养及相对应的菌落特征汇总

Table 1 Colony characteristics and Gram nature of bacteria excluded in SPF mice/rats on nutrient agar plates

细菌 Bacteria	采样 动物 Animal	革兰染色 Gram staining	培养 物质 Sample	第一天接种 Inoculation on day 1					第二天再接种 Inoculation on day 2	
				培养基 Culture medium	37 °C 培养 24 h 后的典型菌落特点 Colony characteristics after 24 h at 37 °C				培养基 Culture medium	37 °C培养 24 h 后是否 β-溶血 β-Hemolytic reaction after 24 h at 37 °C
					直径 Diameter/ mm	颜色/色泽 Color/luster	溶血性 Hemolysis	其他 Other		
支气管鲍特杆菌 <i>Bordetella bronchiseptica</i>	大鼠	-	呼吸道分泌物	血平板	1	灰白色	轻微 α-溶血	/	血平板	否
				DHL 平板	2	无色半透明	/	/		
鼠棒状杆菌 <i>Corynebacterium kutscheri</i>	大鼠、小鼠	+	呼吸道分泌物	血平板	1	白色无光泽	γ-溶血	触之较硬,不易乳化	血平板	否
嗜肺巴斯德杆菌 <i>Pasteurella pneumotropica</i>	大鼠、小鼠	-	呼吸道分泌物	血平板	0.5 ~ 1	灰白色或露滴样	γ-溶血,或轻微 α-溶血	聚集时质地似奶油	血平板	否
沙门菌 <i>Salmonella</i> spp.	大鼠、小鼠	-	回盲肠部内容物	DHL 平板	2	无色半透明,带黑心或全黑	/	表面光滑湿润	血平板	否
金黄色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	大鼠、小鼠	+	回盲肠部内容物	高盐甘露醇	1	黄色凸起	/	周边培养基从红色变黄色	血平板	是(白或金黄圆形凸起菌落)
肺炎克雷伯菌 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	大鼠、小鼠	-	回盲肠部内容物	DHL 平板	1 ~ 5	淡粉色,大而隆起	/	光滑湿润,呈黏液脓汁状	血平板	否
绿脓杆菌 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	大鼠、小鼠	-	回盲肠部内容物	NAC 液	1 ~ 3	浑浊均匀生长	/	菌落扁平,可产绿色色素	NAC 平板	/

注: +, 阳性; -, 阴性; /, 不适合或没有需要特别说明的特性; DHL, 胆硫乳琼脂; NAC, N-乙酰-L-半胱氨酸。
Note: +, positive; -, negative; /, unsuitable or no special characteristics; DHL, deoxycholate hydrogen sulfide lactose; NAC, N-acetyl-L-cysteiner.

定^[5]。针对 16 S 区域的特异性 PCR 引物正向引物序列为 5'-AGAGTTTGATCTGGCTCAG-3', 反向引物序列为 5'-GGTTACCTTGTTACGACTT-3', 对应扩增产物长度为 1.5 kb。

其余检测指标参照 GB/T 14926.50—2001《实验动物酶联免疫吸附试验》原理, 采用 CO₂ 吸入安乐死或戊巴比妥钠 (购自美国 Sigma 公司) 溶液腹腔注射 (1% 剂量, 30 mg/kg 体重) 法深度麻醉动物后, 采集动物血液, 室温静置 30 min 后以 4 000 r/min 速率离心 20 min, 分离得到血清, 再利用商用酶联免疫反应试剂盒 (购自苏州西山生物技术有限公司) 进行针对性检测操作, 并利用酶标仪 (购自德国 Berthold Technologies 公司, 型号 Tristar 5) 扫描结果。

所有阳性标本都会进行二次检测以确认结果, 排

除意外因素产生的假阳性。本研究实验方案经复旦大学实验动物科学部动物伦理委员会审核批准 (202304018Z)。

1.4 图片采集及作图

病原体图片由显微镜 (购自日本 Olympus 公司, 型号 SC180 或 SZ61) 采集拍摄。检测合格率=抽检合格动物数/抽检动物总数×100%。病原体检出率=携带有病原体的动物数/抽检动物总数×100%。通过 GraphPad Prism 8 和 Adobe Photoshop CC 2019 软件进行结果作图。

2 结果

2.1 抽检合格率

近 3 年一共抽检 158 只 SPF 级动物, 其中 SD 大鼠 19 只, 近交系小鼠 87 只, 远交系小鼠 30 只, 免疫缺陷

小鼠22只。检测了SPF级大鼠、小鼠必须排除的全部病原体指标,抽检动物检测总合格率为80.38%。其中,SD大鼠、近交系小鼠、远交系小鼠和免疫缺陷小鼠的抽检合格率分别为52.63%、82.76%、86.67%和86.36%。

2.2 各种病原体检出率

在对抽检动物进行体内外采样后,显微镜下未观察到体外节肢动物,也未发现有蠕虫、纤毛虫或鞭毛虫。

采用培养法及结合分子生物学方法对包括沙门菌、鼠棒状杆菌、金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌、肺炎克雷伯杆菌、嗜肺巴斯德杆菌(包括嗜肺啮齿杆菌和

啮齿杆菌H型)和支气管鲍特杆菌这8种细菌学指标进行检测时,发现有17只动物体内检出金黄色葡萄球菌,5只动物检出绿脓杆菌,4只动物检出肺炎克雷伯杆菌,1只动物体内检测出啮齿杆菌H型,不合格指标的检出率分别为10.76%、3.16%、2.53%和0.63%(表2,图1)。其中,近交系小鼠中,肺炎克雷伯杆菌和金黄色葡萄球菌的检出率分别为2.30%和14.94%;远交系小鼠中,绿脓杆菌的检出率为13.33%;免疫缺陷小鼠中,肺炎克雷伯杆菌和绿脓杆菌的检出率分别为9.09%和4.55%;SD大鼠中,金黄色葡萄球菌和啮齿杆菌H型的检出率分别为21.05%和5.26%(表3)。

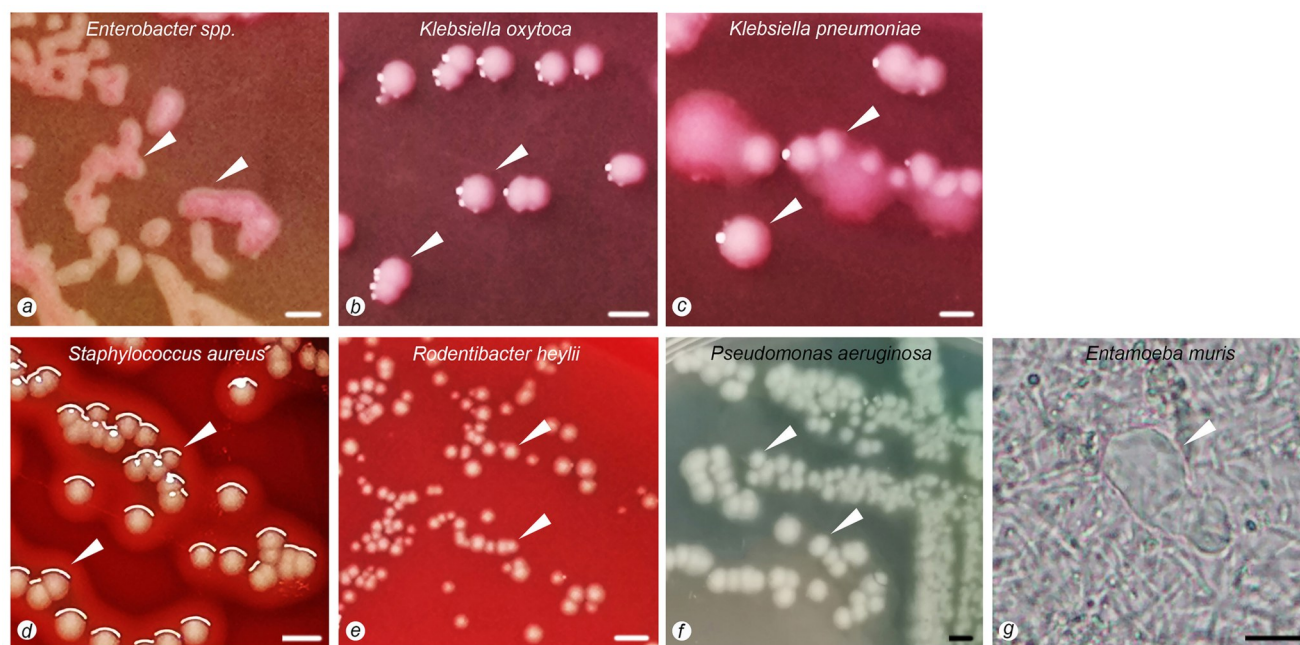
表2 2021—2023年供应商来源的SPF级大鼠、小鼠必须排除的病原体指标检测结果
Table 2 Pathogen test results of SPF mice/rats from vendors during 2021-2023 according to national standards

微生物检测指标 Pathogens tested		检测数 No. of tested animals	合格数 (合格率/%) No. of qualified animals (rate/%)	检出数 (检出率/%) No. of positive animals (rate/%)
寄生虫指标(镜检)Parasites (microscopic examination)				
体外 <i>In vitro</i>	节肢动物 Ectoparasites	158	158 (100)	0 (0)
体内 <i>In vivo</i>	蠕虫 All Helminths	158	158 (100)	0 (0)
	鞭毛虫 Flagellates	158	158 (100)	0 (0)
	纤毛虫 Ciliates	158	158 (100)	0 (0)
细菌学指标(培养/分子生物学方法)Bacteria (culture/molecular biology methods)				
支气管鲍特杆菌 <i>Bordetella bronchiseptica</i> *		19	19 (100)	0 (0)
鼠棒状杆菌 <i>Corynebacterium kutscheri</i>		158	158 (100)	0 (0)
嗜肺啮齿杆菌 <i>Rodentibacter pneumotropicus</i>		158	158 (100)	0 (0)
啮齿杆菌H型 <i>Rodentibacter heylII</i>		158	157 (99.37)	1 (0.63)
沙门菌 <i>Salmonella</i> spp.		158	158 (100)	0 (0)
金黄色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>		158	141 (89.24)	17 (10.76)
肺炎克雷伯杆菌 <i>Klebsiella pneumoniae</i>		158	154 (97.47)	4 (2.53)
绿脓杆菌 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>		158	153 (96.84)	5 (3.16)
病毒等指标(酶联免疫吸附实验)Viruses, etc (ELISA)				
汉坦病毒 Hantavirus *		19	19 (100)	0 (0)
小鼠肝炎病毒 Mouse hepatitis virus #		139	139 (100)	0 (0)
鼠痘病毒 Ectromelia virus #		139	139 (100)	0 (0)
仙台病毒 Sendai virus		158	154 (97.47)	4 (2.53)
小鼠肺炎病毒 Pneumonia virus of mice		158	158 (100)	0 (0)
呼肠孤病毒III型 Reovirus type 3		158	158 (100)	0 (0)
小鼠细小病毒 Minute virus of mice #		139	139 (100)	0 (0)
大鼠细小病毒 Rat parvovirus *	RV 株	19	19 (100)	0 (0)
	H-1 株	19	19 (100)	0 (0)
大鼠冠状病毒 Rat coronavirus *		19	19 (100)	0 (0)
支原体 <i>Mycoplasma</i> spp.		158	158 (100)	0 (0)
泰泽病原体 Tyzzer's organism		158	158 (100)	0 (0)
弓形体 <i>Toxoplasma gondii</i>		158	158 (100)	0 (0)

注: *只有大鼠检测的项目; #只有小鼠检测的项目; 其余项目为大鼠、小鼠都检测的项目。
Note : * tested on rats; #tested on mice; the others tested on rats and mice.

利用酶联免疫方法对包括汉坦病毒、小鼠肝炎病毒、鼠痘病毒、仙台病毒、小鼠肺炎病毒、呼肠孤病毒Ⅲ型、小鼠细小病毒、大鼠细小病毒RV株和H-1株、大鼠冠状病毒、支原体、泰泽病原体 and 弓形体这13种指标进行检测时,发现4只动物血清中有仙台病毒抗体存在,检出率为2.53% (表2),而其在SD大鼠中的检出率为21.05% (表3)。

此外,除国家标准中规定的SPF级小鼠必须排除的病原体指标外,还在近交系小鼠中检测到1只动物携带有阿米巴原虫,2只动物携带有肠杆菌属菌株,分别为神户肠杆菌 (*Enterobacter kobei*) 和阴沟肠杆菌 (*Enterobacter cloacae*),并在1只免疫缺陷小鼠中检测到产酸克雷伯杆菌,检出率分别为1.15%、2.30%和4.55% (图1,表3)。



注: a~c分别为肠杆菌、产酸克雷伯杆菌、肺炎克雷伯杆菌在DHL琼脂平板上的生长情况(标尺大小为2 mm); d~e分别为金黄色葡萄球菌、啮齿杆菌H型在血平板上的生长情况(标尺大小为2 mm); f为绿脓杆菌在NAC琼脂平板上的生长情况(标尺大小为2 mm); g为阿米巴原虫在回盲部内容物中的图片(标尺大小为10 μm)。三角箭头代表病原体菌落或虫体。

Note: a-c, Colonies of *Enterobacter* spp., *Klebsiella oxytoca*, and *Klebsiella pneumoniae* growth on DHL agar plates, respectively; d-e, Colonies of *Staphylococcus aureus* and *Rodentibacter heylii* growth on blood plates, respectively; f, Colonies of *Pseudomonas aeruginosa* growth on NAC agar plates; g, Image of *Entamoeba muris* in the ileocecal region. Triangular arrow indicates the bacterial colony or amoeba body. Scale bar=2 mm (a-f), 10 μm (g).

图1 2021—2023年供应商来源的SPF级大鼠、小鼠细菌或寄生虫检测阳性代表图片

Figure 1 Representative images of positive bacteria or parasites detected in SPF mice/rats from vendors during 2021-2023

3 讨论

实验动物作为生命科学重要的研究工具和工作基础,被广泛应用于医学、药学等众多领域。但是实验动物所携带的一些病原微生物或寄生虫,不仅可能对动物本身健康造成伤害,也影响研究结果的准确性和可重复性,部分病原体还会传播给人并导致人体疾病。因此,对实验动物进行日常的微生物检测是非常必要的。

本次监测所抽检的供应商来源实验动物,整体合格率高于80%,且小鼠合格率高于大鼠,被检测出病

原体感染的动物没有呈现明显的临床感染症状。本次检测的病原体中,以金黄色葡萄球菌的检出率最高(10.76%),其中SD大鼠的检出率最高(21.05%),其次为近交系小鼠(14.94%),免疫缺陷小鼠也有发现(4.55%)。金黄色葡萄球菌可引起动物和人的多种化脓性炎症,包括败血症等严重全身感染^[6]。其他检测出的病原体还包括肺炎克雷伯杆菌、绿脓杆菌、啮齿杆菌H型和仙台病毒。肺炎克雷伯杆菌可引起动物或人的严重呼吸道感染^[7-8];本次监测中,这个病原体在2.30%的近交系和9.09%的免疫缺陷小鼠中都有检出。绿脓杆菌可对动物或人造成例如结膜炎、伤口化脓、

表 3 2021—2023 年供应商来源的 SPF 级大鼠、小鼠检出病原体在不同动物群中的分布情况

Table 3 Distribution of pathogens detected in different groups of SPF mice/rats from vendors during 2021-2023

项目 Pathogens	SD 大鼠 SD rats			近交系小鼠 Inbred mice			远交系小鼠 Outbred mice			免疫缺陷小鼠 Immunodeficient mice		
	检测数	检出数	合格率/%	检测数	检出数	合格率/%	检测数	检出数	合格率/%	检测数	检出数	合格率/%
	No. of tested animals	(率/%) No. of positive (rate/%)	Rate of qualified/ %	No. of tested animals	(率/%) No. of positive (rate/%)	Rate of qualified/ %	No. of tested animals	(率/%) No. of positive (rate/%)	Rate of qualified/ %	No. of tested animals	(率/%) No. of positive (rate/%)	Rate of qualified/ %
检出总情况 Summary	19	9 (47.36)	52.63	87	15 (17.24)	82.76	30	4 (13.33)	86.67	22	3 (13.64)	86.36
国家标准规定必须排除病原体 Pathogens required free of animals in national standards												
肺炎克雷伯杆菌 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	19	0 (0)	100	87	2 (2.30)	97.70	30	0 (0)	100	22	2 (9.09)	90.91
金黄色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	19	4 (21.05)	78.95	87	13 (14.94)	85.06	30	0 (0)	100	22	0 (0)	100
绿脓杆菌 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19	0 (0)	100	87	0 (0)	100	30	4 (13.33)	86.67	22	1 (4.55)	95.45
啮齿杆菌 H 型 <i>Rodentibacter heylII</i>	19	1 (5.26)	94.74	87	0 (0)	100	30	0 (0)	100	22	0 (0)	100
仙台病毒 Sendai Virus	19	4 (21.05)	78.95	87	0 (0)	100	30	0 (0)	100	22	0 (0)	100
非国标规定检测病原体 Pathogens unrequired free of animals in national standards												
阿米巴原虫 <i>Entamoeba muris</i>	19	0 (0)	100	87	1 (1.15)	98.85	30	0 (0)	100	22	0 (0)	100
产酸克雷伯杆菌 <i>Klebsiella oxytoca</i>	19	0 (0)	100	87	0 (0)	100	30	0 (0)	100	22	1 (4.55)	95.45
肠杆菌属 <i>Enterobacter</i> spp.	19	0 (0)	100	87	2 (2.30)	97.70	30	0 (0)	100	22	0 (0)	100

胃肠道溃疡和败血症等症状^[7-9]；本次监测中也有 13.33% 的远交系抽检小鼠检测到绿脓杆菌的存在。SD 大鼠中除了检出有金黄色葡萄球菌存在外，还有 5.26% 的动物中检测到啮齿杆菌 H 型感染，21.1% 的动物检测到仙台病毒感染。啮齿杆菌 H 型是属于嗜肺巴斯德杆菌中的一种^[10]，可引起机体的化脓性炎症。仙台病毒则可引起机体的出血性肺部感染，而仙台病毒和啮齿杆菌 H 型的混合感染甚至可引起机体的致命性肺炎^[7]。

此次在多家供应商的动物中都检测出病原体阳性指标，与之前北京地区供应商动物检测结果^[11]比较，虽然不合格指标存在一定差异，但相同病原体（例如仙台病毒和金黄色葡萄球菌）的检出率都要低于北京地区，推测不同病原体的流行情况存在很大的地域或

设施差异性。之前还有研究显示上海市的大鼠全部感染指数高于小鼠^[3]，本次监测结果也显示大鼠的检测合格率明显低于小鼠。目前，实验小鼠的使用量明显高于大鼠，动物供应商更关注小鼠质量控制，这可能是大鼠合格率低于小鼠的主要原因。

本研究观察阶段正好包含新型冠状病毒肺炎在供应商所在地严重流行时期，虽然大量的动物生产人员出现健康异常可能会影响供应商的正常动物生产质量，但考虑到阳性指标检出日期实际上主要集中在 2021 年 4 月到 2022 年 2 月之间，而且在 2022 年上半年上海的新型冠状病毒疫情严重流行时期，复旦大学实验动物科学部也被迫暂停或极大减少了实验动物购买，相应的动物抽检及监测也随之暂停或减少。此外，对于检测出有阳性指标的大小鼠供应商，还会采取暂停数月

从该供应商处购买阳性动物相同品系动物的措施。所以,疫情所带来的不可抗力可能对本次研究相关动物检测的统计及分析结果没有很大影响。免疫缺陷动物由于自身特点,更容易受到病原体的感染并产生严重的临床症状。此次抽检发现免疫缺陷动物的合格率相对较高,可能也是因为供应商对此类动物的质量控制更严格。但需要指出的是,由于机体抗体的产生与T、B细胞的正常功能有很大关联^[12],在监测免疫缺陷动物的一些病原体携带情况时,如果单纯检测血清中抗体的水平,可能会因为动物本身免疫系统问题而出现假阴性结果。因此,在分析检测结果时,一定要结合动物体临床表征来进行综合分析,必要时采用其他检测方法,例如检测组织中特定抗原的水平或是特定核酸的含量,才能更好地反映此类动物的真实健康状况。

此外,少量抽检动物中还检测到有产酸克雷伯杆菌、肠杆菌属菌株和阿米巴原虫的存在。产酸克雷伯杆菌可引起实验动物化脓性中耳炎、肺炎等疾病^[13],并与肠杆菌属细菌、金黄色葡萄球菌等类似,都属于条件性致病菌,是医院患者发生院内感染的主要原因之一^[14-15]。目前对于鼠内阿米巴原虫的致病性研究非常少。同属的内阿米巴属原虫的种类很多,但目前发现能引起人类致病的种类并不多,一般也被认为是条件性致病原体,可导致机体发生腹泻、侵袭性结肠炎、肝脓肿和转移性感染,严重时可致死^[16-17]。实验动物科学研究中,通常会因为实验操作而使整个动物体处于亚健康状态。同时,一些实验动物本身就是免疫缺陷动物,其更容易受到病原体的侵蚀而表现出不良反应。虽然这3种检测到的病原体并不是国家标准规定的SPF级实验动物必须排除类别,但也应引起实验动物从业人员关注。

综上,从供应商购买的实验大鼠、小鼠中,有一定比例的动物存在细菌、病毒或寄生虫感染。为了确保科学研究的顺利进行和相关实验结果的准确性,以及更好保障实验动物从业人员的职业健康,实验动物饲养设施有必要对购入的实验动物进行检测,并设置一定时间的隔离检疫期。及早发现隐患并合理处置是首选的应对方式。同时,也有必要将检测结果反馈给动物供应商,以提醒和督促供应商强化动物的质量控制。通过实验动物使用方和生产供应方的密切合作,才能更好保证科学研究的顺利进行,提高相关生物安全性。

致谢:感谢本部负责订购和接收实验动物的沈园兴老师及黄灵红老师,也感谢中国科学院分子细胞卓越创新中心动物实验技术平台吴宝金老师、陈国元老师和纪文韬老师在本次实验动物检测工作中提供的帮助和建议。

[医学伦理声明 Medical Ethics Statement]

本研究涉及的所有动物采样及检测实验过程严格遵守实验室管理制度,并通过复旦大学实验动物科学部动物伦理委员会审核批准(202304018Z)。

All samples of this study were collected in animals and tested strictly following laboratory regulations, and approved by the Animal Ethics Committee of the Department of Laboratory Animal Science at Fudan University (Approval No. 202304018Z).

[作者贡献 Author Contribution]

黄纓负责实验设计、采样、实验操作、实验指导、文章写作;韦思羽、蔡莉、强苏静和李冬婷负责采样及实验操作;丁玉强负责文章修改及建议。

[利益声明 Declaration of Interest]

所有作者均声明本文不存在利益冲突。

[参考文献 References]

- [1] 袁喆,王纯睿,罗华婷,等. 感染性疾病研究新进展述评及展望[J]. 西部医学, 2023, 38(1): 1-5, 13. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2023.01.001.
YUAN Z, WANG C R, LUO H T, et al. Review and prospect of new progress in research on infectious diseases[J]. Med J West China, 2023, 38(1): 1-5, 13. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2023.01.001.
- [2] LIBERTUCCI J, YOUNG V B. The role of the microbiota in infectious diseases[J]. Nat Microbiol, 2019, 4(1): 35-45. DOI: 10.1038/s41564-018-0278-4.
- [3] 冯丽萍,陶凌云,周洁,等. 上海地区实验动物病原体感染指数分析[J]. 中国实验动物学报, 2016, 24(3):309-312. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2016.03.018.
FENG L P, TAO L Y, ZHOU J, et al. Analysis of laboratory animal pathogen infection indexes in Shanghai area[J]. Acta Lab Animals Sci Sin, 2016, 24(3):309-312. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2016.03.018.
- [4] 罗银珠,闵凡贵,王静,等. 病原微生物防控在实验动物设施管理与生物安全控制中的作用探讨[J]. 实验动物与比较医学, 2021, 41(5): 443-449. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2020.219.
LUO Y Z, MIN F G, WANG J, et al. Prevention and control of pathogenic microorganisms for the management and biosafety control in laboratory animal facilities[J]. Lab Animal Comp Med, 2021, 41(5): 443-449. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2020.219.
- [5] ROSSHART S P, HERZ J, VASSALLO B G, et al. Laboratory mice born to wild mice have natural microbiota and model human immune responses[J]. Science, 2019, 365(6452): eaaw4361. DOI: 10.1126/science.aaw4361.
- [6] AHMAD-MANSOUR N, LOUBET P, POUGET C, et al. *Staphylococcus aureus* toxins: an update on their

- pathogenic properties and potential treatments[J]. *Toxins*, 2021, 13(10):677. DOI: 10.3390/toxins13100677.
- [7] FOX J G, COHEN B J, LOEW F M. *Laboratory animal medicine* [M]. Orlando, Fla.: Academic Press, 1984.
- [8] MARTIN R M, BACHMAN M A. Colonization, infection, and the accessory genome of *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018, 8:4. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00004.
- [9] JURADO-MARTÍN I, SAINZ-MEJÍAS M, MCCLEAN S. *Pseudomonas aeruginosa*: an audacious pathogen with an adaptable arsenal of virulence factors[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(6):3128. DOI: 10.3390/ijms22063128.
- [10] ADHIKARY S, NICKLAS W, BISGAARD M, et al. *Rodentibacter* gen. nov. including *Rodentibacter pneumotropicus* comb. nov., *Rodentibacter heylii* sp. nov., *Rodentibacter myodis* sp. nov., *Rodentibacter ratti* sp. nov., *Rodentibacter heidelbergensis* sp. nov., *Rodentibacter trehalosifermentans* sp. nov., *Rodentibacter rarus* sp. nov., *Rodentibacter mrazii* and two genomospecies[J]. *Int J Syst Evol Microbiol*, 2017, 67(6): 1793-1806. DOI: 10.1099/ijsem.0.001866.
- [11] 魏杰, 黄健, 刘文菊, 等. 2017—2019年北京地区实验动物质量抽检结果分析[J]. *实验动物科学*, 2021, 38(5): 19-27, 58. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6179.2021.05.005.
- WEI J, HUANG J, LIU W J, et al. Analysis of random testing results of laboratory animals in Beijing area from 2017 to 2019 [J]. *Lab Animal Sci*, 2021, 38(5): 19-27, 58. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6179.2021.05.005.
- [12] CANO R L E, LOPERA H D E. *Introduction to T and B lymphocytes* [M/OL].//Autoimmunity: From bench to bedside. Bogota (Colombia): El rosario university press, 2013: 92-111 (2013-07-18)[2023-05-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459471/>.
- [13] BLEICH A, KIRSCH P, SAHLY H, et al. *Klebsiella oxytoca*: opportunistic infections in laboratory rodents[J]. *Lab Anim*, 2008, 42(3):369-375. DOI: 10.1258/la.2007.06026e.
- [14] NEOG N, PHUKAN U, PUZARI M, et al. *Klebsiella oxytoca* and emerging nosocomial infections[J]. *Curr Microbiol*, 2021, 78(4): 1115-1123. DOI: 10.1007/s00284-021-02402-2.
- [15] DAVIN-REGLI A, LAVIGNE J P, PAGÈS J M. *Enterobacter spp.*: update on taxonomy, clinical aspects, and emerging antimicrobial resistance[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2019, 32(4): e00002-e00019. DOI: 10.1128/CMR.00002-19.
- [16] MENDOZA CAVAZOS C, HEREDIA M Y, OWENS L A, et al. Using *Entamoeba muris* to model fecal-oral transmission of *Entamoeba* in mice[J]. *mBio*, 2023, 14(1): e0300822. DOI: 10.1128/mbio.03008-22.
- [17] LEAL DOS SANTOS D, CHAÚQUE B J M, VIRGINIO V G, et al. Occurrence of *Naegleria fowleri* and their implication for health: a look under the One Health approaches[J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2022, 246: 114053. DOI: 10.1016/j.ijheh. 2022. 114053.
- (收稿日期: 2023-05-09 修回日期: 2023-08-03)
(本文编辑: 张俊彦, 富群华, 丁宇菁)
- [引用本文]**
黄纓, 韦思羽, 蔡莉, 等. 供应商来源的实验大鼠和小鼠微生物监测结果分析: 以复旦大学实验动物科学部为例[J]. *实验动物与比较医学*, 2023, 43(4): 347-354. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2023.060.
- HUANG Y, WEI S Y, CAI L, et al. Microbiological monitoring analysis of laboratory rats and mice from vendors: Department of Laboratory Animal Science of Fudan University as an example[J]. *Lab Anim Comp Med*, 2023, 43(4): 347-354. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2023.060.

《实验动物与比较医学》2023年征订启事

《实验动物与比较医学》(CN 31-1954/Q, ISSN 1674-5817) 由上海科学院主管, 上海市实验动物学会和上海实验动物研究中心联合主办, 是我国实验动物科学及比较医学领域创刊最早的一本专业学术期刊。本刊目前是中国科技论文统计源期刊(即中国科技核心期刊), 并被瑞典DOAJ、美国Chemical Abstracts和Ulrichsweb、英国CAB Abstracts和Global Health、波兰ICI World of Journals和ICI Master List、WHO西太平洋地区医学索引(WPRIM)和美国EBSCO数据库, 以及中国核心期刊数据库、中国科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中国学术期刊综合评价数据库、中国期刊网和万方医学网等收录, 2020年入选中国医师协会发布的中国医药卫生“核心期刊”目录。

本刊兼顾理论与实践、普及与提高, 刊登实验动物科学和比较医学领域的研究及应用新成果、新进展、新信息。期刊内容主要涉及人类疾病动物模型、实验动物资源开发与利用、实验动物管理、实验动物福利与伦理、动物实验技术与方法、实验动物医学、比较医学方法研究, 以及以实验动物为基础的生物医药各领域基础与应用研究。设置栏目包括专家论坛、研究论著、综述、经验交流、实践与探索、技术与平台、政策与法规、标准与指南、人物、简报、动态与书讯等。读者对象为生物学、医学、药学、动物学和农学等各领域从事实验动物生产、繁育、检测和管理, 以及应用实验动物进行比较医学研究的广大科技工作者、教育工作者和医学工作者。欢迎订阅!

本刊为双月刊, 大16开, 铜版纸, 彩色印刷; 全年出版6期, 每期定价30元/本, 全年定价180元/套。读者可在各地邮局订阅, 邮发代号为4-789; 也可以联系本刊编辑部购买, 联系电话: 021-50793657。E-mail: bjb50793657@163.com。编辑部地址: 上海市浦东新区金科路3577号(邮编201203)。期刊官网地址: <http://www.slarc.org.cn/dwyx>。

《实验动物与比较医学》编辑部