



宋国华, 教授, 博士生导师, 实验动物与人类疾病动物模型山西省重点实验室副主任, 兼任中国实验动物学会高校教育工作委员会副主任委员、中国实验动物学会实验动物标准化专业委员会委员、女科技工作者工作委员会委员, 以及山西省实验动物学会副理事长兼秘书长、中共山西省高等院校工委、中共山西省教育厅党组联系的高级专家, 荣获第九届山西省优秀科技工作者。担任《中国实验动物学报》《中国比较医学杂志》《实验动物与比较医学》杂志编委。主要从事实验动物学教学科研工作, 研究方向为实验动物资源的开发与利用、人类疾病动物模型的建立与机制研究。参编《实验动物学》《人类疾病动物模型》等教材7部, 撰写《遗传标记在实验动物遗传质量控制中的应用》专著1部。主持国家自然科学基金2项, 省部级科研项目10项, 省级教改项目4项。荣获山西省科技进步二等奖、三等奖各1项, 山西省高等学校科技进步一等奖1项, 山西省青年科技奖, 山西省教学成果二等奖2项, 中国实验动物学会优秀青年人才奖, 中国实验动物学会科技进步二等奖、三等奖各1项。在 *Molecular Carcinogenesis*, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 等学术期刊发表论文60余篇。

高继萍, 硕士, 山西医科大学实验动物中心实验师。主要研究方向为人类疾病动物模型的建立与机制研究。主持山西省自然科学基金青年项目1项, 参与国家自然科学基金2项。发表SCI论文3篇, 核心期刊论文4篇, 刊于 *Environmental Science and Pollution Research*, *Biological Trace Element Research* 和《中国公共卫生》等期刊, 荣获第十二届中国实验动物科学年会优秀论文协和奖, 第十七届中国北方实验动物科技年会优秀论文一等奖。



利用中国仓鼠制备疾病模型的优势与进展

高继萍¹, 陈朝阳¹, 轩瑞晶¹, 张锐虎¹, 宋国华^{1,2}

1. 山西医科大学实验动物中心, 实验动物与人类疾病动物模型山西省重点实验室, 太原 030001;
2. 山西医科大学附属精神卫生医院, 太原 030001)

[摘要] 中国仓鼠是具有中国特色的实验动物, 在医学和生物学等实验研究中占有重要地位, 广泛用于遗传学、传染病学和组织培养等生命科学研究, 尤其是在糖尿病与口腔癌等动物模型及机制研究方面独具特色。本文就中国仓鼠自被开发以来在疾病动物模型中的应用研究进行综述, 探讨中国仓鼠在生物医学研究中的作用与面临的问题。

[关键词] 中国仓鼠; 生物医学; 动物模型

[中图分类号] Q95-33;R-332 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2021)05-0392-07

Advantages and Progress of Using Chinese Hamsters to Construct Disease Models

GAO Jiping¹, CHEN Zhaoyang¹, XUAN Ruijing¹, ZHANG Ruihu¹, SONG Guohua^{1,2}

(1. Laboratory Animal Center of Shanxi Medical University, Shanxi Key Laboratory of Experimental Animal Science and Human Disease Animal Models, Taiyuan 030001, China; 2. Mental Health Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Correspondence to: SONG Guohua, E-mail: ykdsgh@163.com

[Abstract] Chinese hamsters are experimental animals originally from China. They play an important role

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(31970513); 山西省实验动物资源共享服务平台项目(201605D121019)

[作者简介] 高继萍(1987—), 女, 硕士, 实验师, 研究方向: 人类疾病动物模型。E-mail: 1076584833@qq.com

[通信作者] 宋国华(1973—), 女, 博士, 教授, 研究方向: 人类疾病动物模型。E-mail: ykdsgh@163.com

in experimental research on medicine and biology. They are widely used in life science research, such as genetics, infectious diseases, tissue culture, especially in animal models and mechanism research, such as diabetes and oral cancer. This paper reviews the relevant applied studies of Chinese hamsters in disease animal models since its development, and discusses the advantages and problems associated with the use of these animals in biomedical research.

[Key words] Chinese hamster; Biomedicine; Animal model

中国仓鼠 (Chinese hamster) 属于黑线仓鼠华北亚种 (*Cricetulus barabensis griseus*), 俗称中国地鼠, 是我国独特的啮齿类实验动物之一, 主要分布在华北、东北和内蒙古等地区^[1]。中国仓鼠的特点是背部有一条黑色条纹, 短尾, 有一对易于翻出的颊囊, 而且雄鼠有一对硕大而下坠的睾丸, 染色体数量为22条^[1]。1919年, 我国学者谢恩增首次利用中国仓鼠进行肺炎研究, 但在实验室未能繁育成功^[2]。1948年末, 美国学者从中国引入10对野生中国仓鼠, 之后用于欧、美、日等部分主要实验室^[3]。1980年春, 山西医科大学薄嘉璐教授从北京郊外捕获60只中国仓鼠, 开始进行驯化繁殖^[4-5]。1991年, 山西医科大学建成近交系中国仓鼠群体, 命名为山医群体近交系中国仓鼠, 英文简称为SYB1^[3]。之后, 山西医科大学又相继开展了中国仓鼠实验动物标准化、清洁级近交系中国仓鼠生产供应基地和基本生物学数据共享平台建设等关键技术的研究工作^[6]。中国仓鼠因其自身独特的解剖结构和生物学特性, 成为了一种理想的疾病动物模型, 极大地推动了其在生物医学研究中的应用。

1 糖尿病研究

糖尿病是一种内分泌代谢性障碍疾病, 其中2型糖尿病 (diabetes mellitus type 2, T2DM) 占所有糖尿病确诊患者的90%以上。T2DM的病因受非遗传因素和遗传因素影响, 最佳的T2DM动物模型应属于标准的自发性糖尿病实验动物模型^[7]。通过近亲交配的遗传性糖尿病中国仓鼠模型是理想的T2DM自发动物模型, 其发病症状与人类十分相似。早在1959年, Meier等^[8]已对自发性遗传性糖尿病中国仓鼠的各个脏器进行了病理研究。随后, 以T2DM中国仓鼠模型为基础, 研究者们对糖尿病的发病机制、药物治疗干预等

进行了深入探究。孙淑华等^[9]和田金菊等^[10]研究发现, 自发性T2DM中国仓鼠的血液电解质含量、血糖代谢指标含量、血液相关酶的6项指标及总蛋白含量均增高, 提示自发性T2DM中国仓鼠的糖代谢和蛋白代谢出现异常。Wang等^[11]成功建立了山医群体近交系中国仓鼠自发性T2DM动物模型后, 发现模型组血糖轻度升高, 糖脂代谢改变, 可产生胰岛素抵抗, 而且其抗氧化机制及生物活动规律受损, 骨骼肌和肝脏中糖脂代谢相关基因存在差异性表达。王晨阳^[12]应用蛋白质组学和代谢组学对中国仓鼠自发性T2DM动物模型的小肠组织和血清样本进行了生物信息学分析, 发现糖尿病中国仓鼠的分子生物学特征主要集中在糖脂代谢、胰岛素抵抗、氨基酸代谢紊乱和炎症反应等方面。李国生等^[13]基于T2DM中国仓鼠模型探讨小檗碱对T2DM的治疗作用, 发现小檗碱可显著降低中国仓鼠的血糖血脂水平, 具有改善糖耐量和胰岛素抵抗的作用。吴大兴等^[14]研究应激和动物情绪对中国仓鼠糖尿病发生的影响, 发现二者共同作用导致糖尿病发生。姚树桥等^[15]探讨实验性应激对中国仓鼠糖尿病发作时胰腺内分泌功能和形态的影响, 通过选用震动、旋转和合并限制等方法进行实验性刺激1年, 结果发现慢性实验性应激促使糖尿病发病率增加, 胰岛素敏感性指数降低, 胰腺内分泌功能及形态学发生损伤。

以上研究说明中国仓鼠是较为理想的T2DM动物模型, 可为探索糖尿病的发病机制及药物研制等方面提供基础保障。基于中国仓鼠自发性糖尿病动物模型, 结合蛋白组学和代谢组学等技术, 从分子水平探究糖尿病中国仓鼠抗胰岛素的机制具有重要意义, 并且寻找相关生物标志物及药物靶点是当前的研究目标。

2 肿瘤研究

中国仓鼠口腔两侧有一对易于翻出的透薄颊囊, 血管丰富, 有致密的微血管网, 伸缩性大, 便于牵出, 是多种恶性肿瘤移植的理想直观部位^[16]。中国仓鼠口腔黏膜可动态模拟人类口腔癌变过程, 因此中国仓鼠口腔颊囊癌模型是进行口腔癌发病机制研究的理想动物模型。皇甫冰^[17]和李莉红^[18]分别在颊囊膜上涂抹二甲基苯并蒽构建了中国仓鼠颊囊黏膜癌前病变和鳞状细胞癌模型, 采用高通量转录组技术、微小RNA (microRNA, miRNA) 测序技术和生物信息学分析方法构建了差异基因表达谱, 该模型可连续动态地观察口腔颊囊黏膜癌前病变, 筛选出的差异基因有望成为肿瘤标志物。卫佳宁等^[19]构建中国仓鼠口腔鳞状细胞癌动物模型, 探究非编码RNA miR-504在癌组织及癌旁舌组织中的表达特征, 发现癌组织中miR-504表达显著上调, 推测其可能通过调控下游靶基因及信号通路影响口腔癌的发生和发展。王晓堂等^[20]首次通过高通量测序构建中国仓鼠口腔鳞状细胞癌长链非编码RNA (long non-coding RNA, LncRNA) 差异表达谱, 为探讨LncRNA调控口腔鳞状细胞癌发生发展的具体调控机制奠定了基础。宋国华团队^[21]目前已经构建了中国仓鼠口腔黏膜癌变不同时期的mRNA和miRNA表达谱, 筛选出差异表达的mRNA和miRNA进入功能鉴定和机制研究阶段, 对寻找有效的口腔黏膜癌早期诊断及恶性进展的生物分子标志具有重要意义。

另外, 中国仓鼠易受多种致癌因素的刺激, 发展为特异肿瘤。刘球等^[22]用雌激素处理中国仓鼠, 发现3个月后中国仓鼠会发生垂体前叶腺瘤。Fukuhara等^[23]和Uchida等^[24]通过给予亚硝胺处理或者移植仓鼠胰腺癌细胞PGHAM-1成功构建了胰腺癌动物模型。此外, 乏氧、营养缺乏和低pH影响肿瘤的放疗和化疗效果。李五岭^[25]以中国仓鼠V79细胞为研究对象, 探讨以上因素在体外诱导V79细胞的抗药物阿霉素 (adriamycin, ADR) 作用, 结果表明乏氧、营养缺乏和低pH都能使V79细胞对ADR产生抗性, 从而影响肿瘤化疗效果。

由此可见, 中国仓鼠在肿瘤发病机制和抗癌药物筛选相关研究中有巨大的应用潜力。

3 组织培养研究

目前根据抗药性、抗病毒性、温度敏感性和营养需要, 已建立了许多中国仓鼠突变型细胞株, 这些细胞株已成为诱变和致癌研究的实验工具^[26]。中国仓鼠卵巢 (Chinese hamsters ovary, CHO) 细胞经建系、培养后用于获得大量异源蛋白, 是生物制药的主要生产载体。CHO细胞作为使用最广泛的表达宿主, 具有很多优势: (1) CHO细胞可无血清悬浮培养, 具有大规模生产能力; (2) 通过基因扩增可提高蛋白生产率; (3) 表达产物即重组蛋白经翻译后修饰与人的相应蛋白接近, 对人类病毒感染具有抵抗作用, 产品安全性较高^[27-28]。在过去的几十年里, CHO细胞广泛用于合成一系列重组蛋白, 这些蛋白已经被临床用于治疗许多人类疾病。

另外, 基于CHO细胞进行重组药物和生物制药等方面的研究, 给生物制药行业带来了巨大价值^[29]。Kido等^[30]研究发现, 紫色杆菌素通过控制CHO细胞周期, 提高重组免疫球蛋白G (immunoglobulin G, IgG) 的产量, 提示紫色杆菌素具有单抗生产增强剂的作用。Henry等^[31]提出, 抑制CHO细胞凋亡能够提高生物制药的产量。中国仓鼠肺 (Chinese hamsters lung, CHL) 细胞被广泛用于染色体畸变和遗传毒理研究。许多学者以CHL细胞为研究对象, 探讨三七、黄连素、脂多糖和纳米银等药物及其他材质的细胞毒性和遗传毒性^[32-33]。Liu等^[34]在体外实验中运用CHL细胞证实, 维生素D对环磷酰胺 (cyclophosphamide) 诱导的基因组和DNA损伤有拮抗作用。Yamano-Adachi等^[35]比较CHL-YN细胞与CHO-K1细胞增殖速度, 发现CHL细胞增殖比常规的CHO细胞和普通的哺乳动物细胞快得多, 且IgG蛋白产量高, 认为CHL-YN细胞是用于产生重组蛋白的最佳细胞系。

4 传染病学研究

中国仓鼠对多种细菌、病毒和寄生虫高度敏感, 可作为病原感染研究的候选模型动物, 广泛应用于传染病学研究。中国仓鼠最早被用于肺炎

球菌研究,发现其对结核菌的感染效果好,症状出现早,致病明显,效果优于小鼠和豚鼠^[36]。也有研究报告,在中国仓鼠体内发现鼠疫病毒抗体^[37-38]。Ma等^[39]发现,异嗜性白血病病毒相关病毒的宿主细胞系是CHO细胞。高法衡等^[40]运用中国仓鼠经口途径感染牛付结核菌,成功构建了牛付结核菌的动物模型,该模型主要表现为在中国仓鼠肝、脾、肠管感染菌增殖,肠淋巴结发生病变。李存等^[41]构建了稳定表达和分泌型IgA (sIgA)的CHO细胞系,发现在CHO细胞中成功表达了sIgA抗体。Chuan等^[42]和Lu等^[43]发现,中国仓鼠在检测白喉棒状杆菌毒力方面与豚鼠一样敏感且更可靠。贾西等^[44]探究重组人抗狂犬病病毒单抗SO57和SOJB对不同狂犬病病毒株的作用,首先用街毒株SBD肌内注射中国仓鼠,4 h后注射抗体SO57或SOJB,结果显示剂量为100 U/kg的SO57能够完全保护被街毒株攻击的中国仓鼠,而SOJB也具有70%~80%的保护率。

此外,Luo等^[45]使用中国仓鼠构建严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)感染动物模型,探讨马抗SARS-CoV中和性抗体对SARS-CoV感染的防治作用。Luan等^[46]通过分析血管紧张素I转化酶2(angiotensin I converting enzyme 2, ACE2)识别S蛋白关键残基,预测严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)的潜在宿主,发现在哺乳动物中包括宠物猫和犬、穿山甲及仓鼠中都保留来自SARS-CoV和SARS-CoV-2中S蛋白最关键的残基,提示利用中国仓鼠和金黄仓鼠构建SARS-CoV-2感染小动物模型成为可能。Bertzbach等^[47]利用中国仓鼠建立了新型冠状病毒感染模型,研究表明中国仓鼠易受SARS-CoV-2感染,病毒在上呼吸道和下呼吸道可以快速复制,中国仓鼠伴有支气管炎和肺炎,感染后体质量显著下降,且与金黄仓鼠模型相比,中国仓鼠具有显著优势,包括临床症状明显、体积小、遗传数据鲜明。

另外,中国仓鼠具有建立感染巴贝西虫实验模型的潜能。叶莉等^[48]通过腹腔注射含巴贝西

虫的血液感染中国仓鼠,发现病原体可在中国仓鼠体内长期潜伏,且具有典型的蜱传寄生虫病特点。中国仓鼠对杜氏利什曼原虫也非常敏感,是理想的黑热病模型实验动物^[49]。同时,中国仓鼠也是旋毛虫感染较为适宜的模型动物^[50]。由此可见,中国仓鼠在传染病学研究中具有非常重要的作用。

5 其他研究

陈玲等^[51]通过高脂膳食饲养并结合小剂量链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)腹腔注射构建了中国仓鼠的高糖高脂模型,研究发现高脂膳食单纯升高血脂,多次少量STZ可减缓中国仓鼠血糖升高,而且该模型出现一定的氧化应激损伤。郭长焕等^[52]在中国仓鼠背部皮肤植入小室成功构建了微循环观察模型,观察发现其背部皮肤微动脉存在特有的自律运动波。

由于中国仓鼠体外受精完全依赖于自身卵丘细胞及其胞外基质(cumulus oophorus and matrix, COM),因此中国仓鼠是研究COM与受精关系较为理想的动物模型。袁玉英等^[53]采用软骨染色液(阿利新蓝法)和放射免疫法测定中国仓鼠COM中糖胺多糖总量和孕酮含量,并采用精子穿卵实验探究精子的受精能力,结果发现卵子细胞外基质中糖胺多糖和孕酮可引起精子获能,促进顶体反应,从而提高受精能力。

中国仓鼠是研究动物行为的良好动物模型。高桂彬^[54]以雄性中国仓鼠为实验对象,探究不同性格雄性中国仓鼠攻击行为的变化及其与大脑内五羟色胺1a受体(5-hydroxytryptamine 1A receptor, Htr1a)和五羟色胺1b受体(5-hydroxytryptamine 1B receptor, Htr1b)的关联性,研究发现Htr1a mRNA的表达量与不同性格的雄性中国仓鼠攻击行为相关,推测Htr1a可能参与雄性动物攻击行为的脑内调控。

6 问题与挑战

目前,以中国仓鼠为实验动物构建了与人类疾病非常相似的动物模型,并运用该模型进行相关疾病的发病机制研究已取得初步成果。中国仓鼠在生物医学研究中展现出了巨大的优势和广阔

的应用前景。

由于中国仓鼠的研究历史较短,基础研究资料相对稀缺,国内外应用有局限性,与其他成熟的实验动物比较仍有许多不足。首先,虽然近交系中国仓鼠推动了遗传学、肿瘤学、免疫学等学科的发展,但由于其高度近交,导致隐性有害基因也高度纯合,后代生理功能的稳定性差,影响正常的繁殖,使保种传代比较困难。其次,中国仓鼠尚缺乏成熟、高效和特异的遗传操作技术与方法,目前尚未建立转基因及基因敲除等动物模型。开发转基因中国仓鼠,观察其生物学行为的变化,探究目的基因的生物学功能,揭示调控基因的效果仅仅是开始。另外,缺乏特异性强的诊断试剂,由于中国仓鼠特殊的分类学地位,现有动物和人的诊断试剂不能满足中国仓鼠实验需求,因此急需开发特异性强的检测试剂盒和方法,如制备适合中国仓鼠的特异性高的抗体、引物等。最后,中国仓鼠的肿瘤鉴定及肿瘤发展过程中的阶段性标志物检测也较为困难,极大地限制了中国仓鼠在相关研究领域的应用。

推动中国仓鼠在人类疾病模型中的研究,加强与国内外同行开展开发应用方面的合作,实现中国仓鼠最优化、更广泛的运用迫在眉睫。笔者认为,结合生物学特性数据开展定向培育,建立标准化实验动物的中国仓鼠模型种群,开发新的疾病模型,拓展新的应用,实现中国仓鼠资源共享是我们今后的工作重点。

参考文献:

- [1] YERGANIAN G. Cytogenetic possibilities with the Chinese hamster, *Cricetulus barabensis griseus*[J]. Genetics (Abstract.), 1952, 37: 638.
- [2] HSIEH ET. A new laboratory animal, *Cricetulus griseus* [J]. Nat Med J China, 1919, 5:20-24.
- [3] 刘田福. 中国地鼠山医群体近交系的培育[J]. 实验动物科学与管理, 2003, 20(z1): 22-24. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6179.2003.z1.008.
- [4] 薄家璐, 郭守明, 朱长源, 等. 中国地鼠的驯养与繁殖[J]. 山西医学院学报, 1983, 14(1):1-7.
- [5] 薄家璐, 王济, 张炜芳, 等. 山医群体近交系中国地鼠(*Cricetulus griseus*)的研究: I、驯养与繁殖[J]. 中国实验动物学报, 1993, 1(1): 8-12.
- [6] 续国强, 高继萍, 刘茂林, 等. 近交系中国仓鼠遗传质量标准的建立[J]. 实验动物与比较医学, 2019, 39(4): 305-309. DOI:10.3969/j.issn.1674-5817.2019.04.009.
- [7] 张建红, 刘田福, 宋国华, 等. 中国地鼠糖尿病模型研究现状[J]. 山西医科大学学报, 2003, 34(4):370-372. DOI:10.3969/j.issn.1007-6611.2003.04.043.
- [8] MEIER H, YERGANIAN G A. Spontaneous hereditary diabetes mellitus in Chinese hamster (*Cricetulus griseus*). 1. Pathological findings[J]. Proc Soc Exp Biol Med, 1959, 100(4): 810-815. DOI: 10.3181/00379727-100-24786.
- [9] 孙淑华, 刘德惠, 苏卫, 等. 自发NIDDM中国地鼠血液相关酶及蛋白的变化研究[J]. 中国实验动物学报, 1999, 7(2): 122-124. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.1999.02.013.
- [10] 田金菊, 刘德惠, 孙淑华, 等. 自发NIDDM中国地鼠的血液学性状及血气分析[J]. 中国实验动物学杂志, 1999, 9(4): 231-235. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.1999.04.011.
- [11] WANG L, WANG C Y, ZHANG R H, et al. Phenotypic characterization of a novel type 2 diabetes animal model in a SHANXI MU colony of Chinese hamsters [J]. Endocrine, 2019, 65(1): 61-72. DOI: 10.1007/s12020-019-01940-x.
- [12] 王晨阳. 小肠蛋白质组学结合血清代谢组学分析中国地鼠自发性2型糖尿病动物模型的分子生物学特征[D]. 太原: 山西医科大学, 2020.
- [13] 李国生, 刘栩晗, 朱华, 等. 小檗碱对2型糖尿病中国地鼠的治疗作用[J]. 中国比较医学杂志, 2007, 17(10): 559-562, 567. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2007.10.001.
- [14] 吴大兴, 姚树桥, 邹涛, 等. 应激对中国地鼠糖尿病发生的影响[J]. 心理学报, 2001, 33(4):367-371.
- [15] 姚树桥, 孙海霞, 吴大兴, 等. 实验性应激诱发中国地鼠糖尿病的胰腺形态功能改变[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2002, 18(2): 144-145. DOI: 10.3760/j.issn:1000-6699.2002.02.021.
- [16] 皇甫冰, 庞文彪, 张锐虎, 等. 中国地鼠口腔颊囊黏膜癌模型的建立及癌变的动态观察[J]. 癌变·畸变·突变, 2016, 28(1): 56-59, 65. DOI: 10.3969/j.issn.1004-616x.2016.01.012.
- [17] 皇甫冰. 基于高通量测序的中国地鼠颊囊鳞癌转录组差异表达研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2016.
- [18] 李莉红. 中国地鼠口腔黏膜癌中microRNA差异表达谱建立及其调控网络研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2018.
- [19] 卫佳宁, 续国强, 高继萍, 等. 中国仓鼠口腔鳞癌miR-504的表达特征分析[J]. 实验动物与比较医学, 2019, 39(5): 342-348. DOI: 10.3969/j.issn.1674-5817.2019.05.002.
- [20] 王晓堂, 肖兰飞, 高继萍, 等. 中国地鼠口腔鳞状细胞

- 癌相关的长链非编码RNA 差异表达谱建立及应用[J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(11): 7-15. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2019.11.002.
- [21] XU G Q, LI L H, WEI J N, et al. Identification and profiling of microRNAs expressed in oral buccal mucosa squamous cell carcinoma of Chinese hamster[J]. Sci Rep, 2019, 9(518): 3573-1010. DOI: 10.1038/s41598-019-52197-3.
- [22] 刘球. 溴化钠与咖啡因对雌激素诱发中国地鼠垂体腺瘤的影响[J]. 生理学报, 1963, 15(3):205-210.
- [23] FUKUHARA M, UCHIDA E, TAJIRI T, et al. Reexpression of reduced VEGF activity in liver metastases of experimental pancreatic cancer[J]. J Nippon Med Sch, 2005, 72(3): 155-164. DOI: 10.1272/jnms.72.155.
- [24] UCHIDA E, MATSUSHITA A, YANAGI K, et al. Experimental pancreatic cancer model using PGHAM-1 cells: characteristics and experimental therapeutic trials[J]. J Nippon Med Sch, 2008, 75(6):325-331. DOI: 10.1272/jnms.75.325.
- [25] 李五岭. 乏氧和营养缺乏及低pH诱发中国仓鼠V79细胞抗药性[J]. 北京医科大学学报, 1994, 26(1):23-24.
- [26] 陈经公. 中国仓鼠卵巢细胞培养工艺表征研究[D]. 沈阳: 沈阳农业大学, 2020.
- [27] 刘国奇, 王海涛. 外源蛋白在中国仓鼠卵巢细胞中高效表达的策略[J]. 生物化学与生物物理进展, 2000, 27(5): 496-500. DOI: 10.3321/j. issn: 1000-3282. 2000. 05.011.
- [28] 王登, 刘煜. 用于重组蛋白表达的哺乳动物细胞系的研究进展[J]. 药物生物技术, 2014, 21(5):478-482. DOI:10.19526/j.cnki.1005-8915.2014.05.022.
- [29] 郭景亮. 中国仓鼠卵巢细胞表达外源蛋白研究进展[J]. 生物技术世界, 2016, 13(4):321.
- [30] KIDO M, IDOGAKI H, NISHIKAWA K, et al. Violacein improves recombinant IgG production by controlling the cell cycle of Chinese hamster ovary cells[J]. Cytotechnology, 2021, 73(3): 319-332. DOI: 10.1007/s10616-020-00434-3.
- [31] HENRY M N, MACDONALD M A, ORELLANA C A, et al. Attenuating apoptosis in Chinese hamster ovary cells for improved biopharmaceutical production[J]. Biotechnol Bioeng, 2020, 117(4): 1187-1203. DOI: 10.1002/bit.27269.
- [32] JO H G, PARK C, LEE H, et al. Inhibition of oxidative stress induced-cytotoxicity by coptisine in V79-4 Chinese hamster lung fibroblasts through the induction of Nrf-2 mediated HO-1 expression[J]. Genes Genomics, 2021, 43(1): 17-31. DOI: 10.1007/s13258-020-01018-3.
- [33] 唐娇, 杨颖, 李庆, 等. 利用中国仓鼠肺细胞体外微核试验评价三七提取液的遗传毒性[J]. 癌变·畸变·突变, 2019, 31(5): 397-400. DOI: 10.3969/j. issn. 1004-616x.2019.05.011.
- [34] LIU H Q, FENG X Q, WU S Y, et al. Vitamin D resists cyclophosphamide-induced genomic and DNA damage in CHL cells in vitro and in mice in vivo[J]. Nutr Cancerr, 2019, 71(6): 1030-1039. DOI: 10.1080/01635581.2019.1595050.
- [35] YAMANO-ADACHI N, ARISHIMA R, PURIWAT S, et al. Establishment of fast-growing serum-free immortalised cells from Chinese hamster lung tissues for biopharmaceutical production[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):17612. DOI:10.1038/s41598-020-74735-0.
- [36] TUNG T, WONG S C. Rapid multiplication of *Mycobacterium tuberculosis* in Chinese hamsters[J]. Exp Biol Med, 1940, 43(1): 70-72. DOI: 10.3181/00379727-43-11098.
- [37] YERGANIAN G. The striped-back or Chinese hamster, *Cricetus griseus* 2[J]. J Natl Cancer Inst, 1958, 20(4): 705-727. DOI:10.1093/jnci/20.4.705.
- [38] YEN A C H. Experimental virus infections in Chinese hamster. I. susceptibility to fixed rabies virus[J]. Exp Biol Med, 1936, 34(3): 315-318. DOI: 10.3181/00379727-34-8602c.
- [39] MA R, BI M G, CUI X L. Growth curve of murine xenotropic leukemia virus-related virus grown in Chinese hamster ovary cells[J]. J Chin Med Assoc, 2014, 77(1):44-48. DOI:10.1016/j.jcma.2013.09.005.
- [40] 高法衡, 毕秀纯. 牛付结核菌感染中国地鼠试验[J]. 吉林畜牧兽医, 1980, 1(S1):40.
- [41] 李存, 张宝中, 安小平, 等. 抗禽流感病毒H5N1分泌型IgA在中国仓鼠卵巢细胞中的表达[J]. 生物工程学报, 2011, 27(2): 219-225. DOI: 10.13345/j. cjb. 2011. 02.007.
- [42] CHUAN F, LIM C E. Titration of diphtheria toxin and antitoxin on hamsters[J]. Exp Biol Med, 1930, 28(3): 226-228. DOI:10.3181/00379727-28-5242.
- [43] LU K J, ZIA S H. Use of Chinese hamster for testing the virulence of *C. diphtheriae*[J]. Exp Biol Med, 1935, 33(3):334-337. DOI:10.3181/00379727-33-8364c.
- [44] 贾茜, 徐葛林, 赵伟, 等. 重组人抗狂犬病病毒单抗SO57、SOJB对不同狂犬病病毒毒株中和作用的研究[J]. 病毒学报, 2006, 22(4):256-261. DOI:10.3321/j. issn: 1000-8721.2006.04.003.
- [45] LUO D Y, NI B, ZHAO G Y, et al. Protection from infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus in a Chinese hamster model by equine neutralizing F(ab')₂[J]. Viral Immunol, 2007, 20(3):495-502. DOI:10.1089/vim.2007.0038.
- [46] LUAN J W, LU Y, JIN X L, et al. Spike protein

- recognition of mammalian ACE2 predicts the host range and an optimized ACE2 for SARS-CoV-2 infection[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 526(1):165-169. DOI:10.1016/j.bbrc.2020.03.047.
- [47] BERTZBACH L D, VLADIMIROVA D, DIETERT K, et al. SARS-CoV-2 infection of Chinese hamsters (*Cricetulus griseus*) reproduces COVID-19 pneumonia in a well-established small animal model[J]. *Transbound Emerg Dis*, 2021, 68(3): 1075-1079. DOI: 10.1111/tbed.13837.
- [48] 叶莉, 马帅, 王昱佳, 等. 巴西虫感染黑线仓鼠生物学特性的变化[J]. *中国比较医学杂志*, 2016, 26(8):36-41. DOI:10.3969/j.issn.1671-7856.2016.08.005.
- [49] 王照南, 薄家璐, 郭守明. 短尾黑线仓鼠在医学上的应用[J]. *生物学通报*, 1997, 32(3):14-15.
- [50] 张小飞, 刘冉, 崔晓霞, 等. 旋毛虫感染黑线仓鼠及其白化突变系后细胞因子变化比较分析[J]. *中国比较医学杂志*, 2014, 24(08): 11-15, 23. DOI: 10.3969/j.issn.1671.7856.2014.008.003.
- [51] 陈玲, 衡先培, 林青, 等. 中国地鼠高糖高脂动物模型的实验研究[J]. *福建中医学院学报*, 2009, 19(6):54-56. DOI:10.3969/j.issn.1004-5627.2009.06.022.
- [52] 郭长焕, 段重高, 修瑞娟, 等. 中国地鼠微循环观察模型的建立[J]. *中国医学科学院学报*, 1986(2):110.
- [53] 袁玉英, 张振汉, 石其贤. 卵丘细胞及胞外基质诱发中国仓鼠精子顶体反应[J]. *解剖学报*, 1998, 29(4):404-409. DOI:10.3321/j.issn:0529-1356.1998.04.016.
- [54] 高桂彬. *Htr1a* 参与黑线仓鼠攻击行为的脑内调控[D]. 曲阜: 曲阜师范大学, 2019.
- (收稿日期: 2021-01-05 修回日期: 2021-05-16)

《中华人民共和国生物安全法》: 总则

《中华人民共和国生物安全法》由中华人民共和国第十三届全国人民代表大会常务委员会第二十二次会议于2020年10月17日通过, 自2021年4月15日起施行。

第一章 总则

第一条 为了维护国家安全, 防范和应对生物安全风险, 保障人民生命健康, 保护生物资源和生态环境, 促进生物技术健康发展, 推动构建人类命运共同体, 实现人与自然和谐共生, 制定本法。

第二条 本法所称生物安全, 是指国家有效防范和应对危险生物因子及相关因素威胁, 生物技术能够稳定健康发展, 人民生命健康和生态系统相对处于没有危险和不受威胁的状态, 生物领域具备维护国家安全和持续发展的能力。

从事下列活动, 适用本法: (1) 防控重大新发突发传染病、动植物疫情; (2) 生物技术研究、开发与应用; (3) 病原微生物实验室生物安全管理; (4) 人类遗传资源与生物资源安全管理; (5) 防范外来物种入侵与保护生物多样性; (6) 应对微生物耐药; (7) 防范生物恐怖袭击与防御生物武器威胁; (8) 其他与生物安全相关的活动。

第三条 生物安全是国家安全的重要组成部分。维护生物安全应当贯彻总体国家安全观, 统筹发展和安全, 坚持以人为本、风险预防、分类管理、协同配合的原则。

第四条 坚持中国共产党对国家生物安全工作的领导, 建立健全国家生物安全领导体制, 加强国家生物安全风险防控和治理体系建设, 提高国家生物安全治理能力。

第五条 国家鼓励生物科技创新, 加强生物安全基础设施和生物科技人才队伍建设, 支持生物产业发展, 以创新驱动提升生物科技水平, 增强生物安全保障能力。

第六条 国家加强生物安全领域的国际合作, 履行中华人民共和国缔结或者参加的国际条约规定的义务, 支持参与生物科技交流合作与生物安全事件国际救援, 积极参与生物安全国际规则的研究与制定, 推动完善全球生物安全治理。

第七条 各级人民政府及其有关部门应当加强生物安全法律法规和生物安全知识宣传普及工作, 引导基层群众性自治组织、社会组织开展生物安全法律法规和生物安全知识宣传, 促进全社会生物安全意识的提升。相关科研院校、医疗机构以及其他企业事业单位应当将生物安全法律法规和生物安全知识纳入教育培训内容, 加强学生、从业人员生物安全意识和伦理意识的培养。新闻媒体应当开展生物安全法律法规和生物安全知识公益宣传, 对生物安全违法行为进行舆论监督, 增强公众维护生物安全的社会责任意识。

第八条 任何单位和个人不得危害生物安全。任何单位和个人有权举报危害生物安全的行为; 接到举报的部门应当及时依法处理。

第九条 对在生物安全工作中做出突出贡献的单位和个人, 县级以上人民政府及其有关部门按照国家规定予以表彰和奖励。

(《实验动物与比较医学》编辑部摘录)