



长爪沙鼠资源开发利用进展

李长龙, 杜小燕, 陈振文

(首都医科大学基础医学院实验动物学系, 北京 100069)

【摘要】 长爪沙鼠是源于我国的“多功能”实验动物资源,在某些研究领域发挥重要作用。随着研究深入,越来越多的长爪沙鼠生物学特性将被发现,这些将使长爪沙鼠资源利用更加多元化。本文对长爪沙鼠的开发研究历程及在分类学、寄生虫学、脑缺血、脂质代谢、神经性疾病和肿瘤学等研究中的应用作简要概述。

【关键词】 长爪沙鼠;资源开发和利用;开发进程

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2014) 06-0106-05

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2014.06.020

Advances in development and application of Mongolian gerbil resource

LI Chang-long, DU Xiao-yan, CHEN Zhen-wen

(Department of Laboratory Animal Science, School of Basic Medical Sciences,
Capital Medical University, Beijing 100069, China)

【Abstract】 Mongolian gerbil is a multifunctional laboratory animal resource with Chinese characteristics. It has many advantages for some research fields, and play an important role. The more biological characteristics of Mongolian gerbils discovered with in-depth research will promote diverse application of this resource. In this paper, we reviewed the development of application of Mongolian gerbils in taxonomy, parasitology, microbiology, cerebral ischemia, lipid metabolism, neurological diseases, and cancer researches.

【Key words】 Mongolian gerbil; Laboratory animals; Resource development; Resource application

1 长爪沙鼠的分类及基本生物学特性

1.1 长爪沙鼠的分类

长爪沙鼠(*Meriones unguiculatus*)又称蒙古沙鼠(Mongolian gerbil)、沙土鼠、黄耗子等,属哺乳纲,啮齿目动物。我国东北、内蒙古及毗邻俄罗斯等的荒漠草原地带是长爪沙鼠主要分布地区^[1]。从分类学方面,一致认为长爪沙鼠是啮齿类动物并属于沙鼠亚科,但是沙鼠亚科是鼠科还是仓鼠科还存在一些不同意见。在1867年,Alston鉴定长爪沙鼠时依据下颌骨的性状将其归为鼠科(*Muridae*)动物^[2]。在1918年,Miller和Gidley认为长爪沙鼠所在的沙鼠亚科应归属仓鼠科(*Cricetidae*)^[3];上世纪70~80年代,学者发现长爪沙鼠与仓鼠科动物具有相似的

牙齿排列,据此认为长爪沙鼠是仓鼠科动物^[4]。我国出版物均将长爪沙鼠归为是仓鼠科^[1,5],同样在中国生物多样性信息系统(Chinese Biodiversity Information System, CBIS)和中国农业有害生物信息系统(Chinese Agriculture Pests Information system, CAPIS)也将长爪沙鼠划归仓鼠科动物。随着分子生物学的快速发展,特别是线粒体基因序列被应用到进化研究中,使长爪沙鼠的分类学研究获得新的方法。近年来不断有学者利用线粒体基因或控制区序列分析长爪沙鼠进化的报道^[6-9],发现长爪沙鼠与鼠科动物具有较近进化关系^[8-10]。目前,包括美国NCBI等数据库和一些文献认为长爪沙鼠(Taxonomy ID: 10047)及其所在沙鼠亚科是鼠科的一个分支。因此认为,长爪沙鼠应属哺乳纲,啮齿目,鼠科(*Muri-*

[基金项目]北京市自然科学基金重点课题(No. 7141002);国家科技支撑计划项目(No. 2011BAI15B01-32)。

[作者简介]李长龙(1976-),男,副研究员,博士,研究方向:实验动物遗传, E-mail: li-changlong@126.com

[通讯作者]陈振文(1959-),男,教授,博导,研究方向:实验动物遗传育种, E-mail: czwen@ccmu.edu.cn

dae), 沙鼠亚科 (*Gerbillinae*), 沙鼠属 (*Gerbillus*)。

1.2 基本生物学特性

长爪沙鼠具有一些独特的生物学特性,是一种“多功能”并正在开发的实验用动物资源^[11]。在 1811 和 1867 年 Illiger 和 Alston 分别描述和鉴定了长爪沙鼠及其形态特性^[2];在 1935 年 Ka-auga 描述了长爪沙鼠的生活习性^[12]。长爪沙鼠平均成年体重,雌性 55.6 g,雄性 67.2 g;繁殖特性为一雌一雄长期同居的方式;妊娠期为 24d 左右,胎产 4~9 只,出生重 2.8~3.2 g,4 周龄断乳,63~84d 性成熟^[13-15]。

2 长爪沙鼠在人类医学实验研究中的应用

长爪沙鼠在医学研究领域的应用已有近 200 年的历史^[12]。分别在 1935 和 1948 年,日本北里研究所从中国东北捕获长爪沙鼠和开始实验驯化。在 1954 年, Schwentkre 将之引入美国,后进入欧洲和世界其他国家和地区。目前在欧美和日本均有商品化的长爪沙鼠出售,美国加利福尼亚大学已培育 WJL/uc(癫痫发作易感型)和 STR/uc(癫痫发作抵抗型)近交系,日本也报道了育成癫痫品系 MGS/ldr 并保有 MGS/Sea、Mon/JmsGbs、KWL、Hos 等 4 个品系^[16]。长爪沙鼠有特殊的解剖学、生理学和行为学性状,对于脑缺血、代谢性疾病、肿瘤、神经性疾病和传染性疾病以及生物制品生产等方面具有极为重要的价值。

2.1 寄生虫实验动物模型

在国内研究中,最开始长爪沙鼠被用于立丝虫模型的建立。1977 年国内学者利用长爪沙鼠建立周期型马来丝虫的模型,感染率达到 74%,并且与人自然状态感染相似^[17]。但是,马来丝虫在长爪沙鼠体内传代至 28 代时开始出现感染率下降并逐渐失去对长爪沙鼠感染能力^[18]。长爪沙鼠也适合建立阿米巴虫模型,滋养体接种盲肠内后 20d,75% 个体出现感染,其中 44% 的动物盲肠发生病变,表现为粘膜表面糜烂,肠壁中巨噬细胞和淋巴细胞浸润^[19]。长爪沙鼠贾第虫模型是通过肠道灌注贾第虫包囊悬液建立,被感染长爪沙鼠的小肠绒毛上皮细胞坏死并脱落,绒毛长度缩短,肠腺长度增加^[20]。将西伯利亚棘球绦虫和多房棘球绦虫的泡状蚴接种长爪沙鼠能增生出大量泡状蚴蔓延到腹腔内各脏器损害宿主健康并危及生命^[21]。另外,长爪沙鼠还可以感染包虫、吸虫、类圆线虫、血矛线虫等其他寄生

虫^[22-23]。近期猫弓蛔虫模型研究结果显示,在长爪沙鼠的接重量为 Wister 大鼠 10% 时,其感染率为 Wister 大鼠的 8.5~7.9 倍。说明长爪沙鼠适合建立猫弓蛔虫感染模型^[24]。

2.2 微生物实验动物模型

长爪沙鼠对汉坦病毒(流行性出血热病毒)十分敏感,特别是其长爪沙鼠的肾胚细胞对汉坦病毒敏感性高、适应多种毒株、病毒在细胞内繁殖快和病毒易于分离等特点,疫苗生产的理想材料。浙江省疾病预防控制中心利用长爪沙鼠肾胚细胞发明了首例野鼠型流行性出血热疫苗,获 1997 年国家科技进步一等奖,该疫苗应用广泛,对我国预防流行性出血热发挥了重要作用^[25]。在 1998 年, Watanabe 和 Honda 分别利用长爪沙鼠在单独使用幽门螺旋杆菌的条件下成功诱发出胃癌,该模型具有人类相似的发病阶段和特性^[28-29]。Shimizu (1999) 报道,幽门螺旋杆菌和致癌剂共同作用长爪沙鼠课题大大提高胃腺癌模型成功率^[30]。Gaddy (2013) 发现幽门螺旋杆菌配合高盐饲料也可以提高长爪沙鼠胃癌模型建立效率^[31]。目前,长爪沙鼠已公认为是幽门螺旋杆菌感染首选动物模型。报道显示长爪沙鼠也对沙门氏菌、李斯特菌的感染敏感^[26-27]。

2.3 脑缺血模型

长爪沙鼠群体中约 30%~40% 的个体存在脑动脉 Willis 环变异缺失的特性,是建立脑缺血模型理想动物^[32]。利用长爪沙鼠建立脑缺血模型存在很多优势,首先,长爪沙鼠个体介于大小鼠之间,适合手术操作;第二,模型建立方法简单并损伤程度低,结扎单侧或双侧颈总动脉均能造成不同程度的脑缺血,同时由于损伤程度低,动物术后存活时间长,有利于后期研究工作;第三,方便建立缺血再灌注模型并可以同体对照,建立半脑缺血模型时,可以用另一侧大脑作为对照实验,增加实验准确性^[33]。国内外均有人用双侧或单侧结扎的方法制备了长爪沙鼠脑缺血模型进行脑缺血损伤机制的研究或药物评价^[34]。由于长爪沙鼠 Willis 环变异存在不同类型,因此模型成模率仅约为 30% 左右。Kitagawa (1989) 和 Mayevsky (1992) 分别分析了长爪沙鼠 Willis 环的前后交通支变异类型^[35-36]。杜小燕等^[37] 分析发现最多的 8 种长爪沙鼠脑底动脉前后交通支的缺失变异类型并确认 Willis 环类型具有遗传性。2013 年首都医科大学培育的脑缺血模型高发群体通过国内实验动物专家的鉴定;单侧结扎颈总动脉

(UCO), 脑缺血模型成模率已由普通群体的 40% 上升到了 70% 以上; 双侧结扎颈总动脉(BCO)全脑缺血模型的成模率达 80% 以上。该研究对于提高实验效率、减少动物数量和保障动物福利等方面均有重要意义。

2.4 脂类代谢模型

长爪沙鼠血清总胆固醇中约 24% ~ 30% 是游离胆固醇, 同人类 30% 的比例相似。长爪沙鼠对胆固醇极敏感, 饲喂高胆固醇饲料 1 周, 其血浆总胆固醇将快速升高并伴随大量脂肪在肝脏和肾上腺皮质沉积, 但是不会发生动脉粥样硬化^[38-39]。大、小鼠等实验动物在同样条件下血浆脂质成分没有显著变化^[40]。在高胆固醇饮食建立长爪沙鼠模型中, 辛伐他汀能显著降低血浆总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇和低密度胆固醇的浓度, 说明其内源性胆固醇的合成没有被大量的外源性胆固醇所反馈抑制^[41]。高饱和脂肪酸饮食可以通过增加脂蛋白的颗粒数量建立长爪沙鼠的高脂血症模型, 该实验结果与其他动物相反^[42]。长爪沙鼠对食物中脂肪酸的反应大都与人类相似, 说明长爪沙鼠是一种研究脂质代谢良好的实验动物^[39]。

2.5 神经性疾病模型

长爪沙鼠群体中具有较高频率的自发性癫痫, 是研究自发性癫痫的难得模型动物。突变环境条件是诱导长爪沙鼠自发癫痫的重要因素, 在长爪沙鼠 6 ~ 10 月龄是癫痫的发病率可达 40% ~ 80%, 并持续到整个生存期^[12]。日本国家实验动物中心(NIBIO)已经培育出抗癫痫(MGR)品系^[16]。国内学者也曾利用海人酸诱导, 较大提高了长爪沙鼠的癫痫发病概率^[43]。深入的研究显示, 在癫痫敏感的长爪沙鼠的小胶质细胞中钙离子接头蛋白 1 免疫活性强于癫痫抗性长爪沙鼠, 并且在海马细胞内慢激活迟钾通道被下调^[44-45]。近来, 长爪沙鼠在听神经及海马神经的研究方面也有应用^[46-47]。

2.6 肿瘤模型

沙鼠发生自发性肿瘤的概率约为 8.4% ~ 24%^[48], 通常多见于两年以上沙鼠。最为常发的肿瘤有肾上腺皮质、子宫和皮肤肿瘤等^[49-50]。其中长爪沙鼠是目前唯一的可以自发耳胆脂瘤非人类的动物^[51], 用电耳蜗记录技术, 可有效而无损伤地记录耳胆脂瘤的发生。Matsuoka 和 Suzuki (1995) 研究 158 只长爪沙鼠(80 雄 78 雌)后发现, 自发性肿瘤发生率高达 38.6%, 其中雄性为 27.5%, 雌性 50%。

在雄性沙鼠发现的 22 例肿瘤中, 腹部皮下的皮脂腺癌又占 81.8%, 雌性的卵巢颗粒细胞瘤占到雌性肿瘤总数的 79.4%, 这两种肿瘤在三年龄以上沙鼠肿瘤中占绝对多数, 其他肿瘤发生率低于 5%^[52]。不仅如此, 长爪沙鼠还可通过诱导产生前列腺癌、胃癌和皮肤 B 细胞淋巴瘤^[28, 53-54]。

长爪沙鼠还可以在铅中毒、行为学、营养学、电生理和内分泌、放射生物学和消化系统等方面也有广泛的应用^[54, 55-59]。

参 考 文 献

- [1] 卢耀增. 实验动物学 [M]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社. 1995: 212 - 214.
- [2] Alston ER. On the Classification of the order Glires [J]. Proc Zool Soc London, 1876, 44 (1): 61 - 98.
- [3] Miller G, Gidley J. Synopsis of supergeneric groups of rodents [J]. J Washington Acad Sci. 1918, 8: 431 - 448.
- [4] Pavlinov IY. Current concepts of gerbillid phylogeny and classification [M]. African Small Mammals (C. Denys, L. Granjon, A. Poulet). IRD Editions, Collection Colloques et Seminaires, Paris, France. 2001.
- [5] 韩崇选. 中国农林啮齿动物与科学管理 [M]. 西北农业大学出版社. 2005: 77.
- [6] Chevret P, Dobigny G. Systematics and evolution of the subfamily Gerbillinae (Mammalia, Rodentia, Muridae) [J]. Mol Phylogenet Evol. 2005, 35: 674 - 688.
- [7] Conroy CJ, Cook JA. MitDNA evidence for repeated pulses of speciation within arvicoline and murid rodents [J]. J Mammal Evol. 1999, 6: 221 - 245.
- [8] 李长龙, 卢领群, 郭红刚, 等. 长爪沙鼠线粒体 DNA 控制区全序列测定及分析 [J]. 中国比较医学杂志, 2010, 20(4): 40 - 45.
- [9] 李长龙, 柯贤福, 卢领群, 等. 长爪沙鼠 ATPase8, ATPase6, COX3 基因的克隆及其序列分析 [J]. 中国比较医学杂志, 2011, 21(7): 6 - 12.
- [10] Michaux J, Reyes A, Catzeflis F. Evolutionary history of the most speciose mammals: molecular phylogeny of muroid rodents [J]. Mol Biol Evol. 2001, 18(11): 2017 - 2031.
- [11] 聂金荣, 刘金明, 叶亚玉. 长爪沙鼠的饲养管理与繁殖 [J]. 上海实验动物与科学, 1989, 9(1): 20 - 22.
- [12] 转引自: 崔美芝, 刘恩重, 柳英侠. 长爪沙鼠在医学研究中的应用 [J]. 哈尔滨医科大学学报. 1996, 2(30): 205 - 206.
- [13] 刘寒英, 文瑞成, 戴丽军, 等. 长爪沙鼠生长与繁殖性能的主要指标的测定 [J]. 动物科学与动物医学, 2004, 21(12): 35 - 37.
- [14] 卢静, 乔欣, 石淑静, 等. 长爪沙鼠生长繁育性能的研究 [J]. 中国实验动物学报, 2004, 12(2): 23 - 27.
- [15] 刘金明, 聂金荣. 长爪沙鼠的生长发育 [J]. 上海实验动物科学. 1989, 9(4): 221 - 224.

- [16] 丁贤明, 钱宝珍, Junichiro M, 等. 长爪沙鼠的遗传多样性分析 [J]. 遗传, 2008, 30(7): 877-884.
- [17] 遵义医学院寄生虫学组. 长爪沙鼠实验感染周期型马来丝虫 [J]. 动物学报, 1977, 2: 219-230
- [18] 陈韶红, 孙德建, 施恒华, 等. 马来丝虫长爪沙鼠动物模型保种衰退期的观察 [J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2002, 22(5): 308-309
- [19] 卢思奇, 郭增柱, 纪爱平, 等. 肠阿米巴病的长爪沙鼠动物模型 [J]. 首都医学院学报, 1991, 12(3): 197-200.
- [20] 吴跃生, 王正仪, 卢思奇, 等. 贾第虫长爪沙鼠动物模型某些问题的研究 [J]. 中华寄生虫学与寄生虫病杂志. 1989, 7(3): 187-190.
- [21] 唐崇扬, 陈晋安, 唐亮, 等. 西伯利亚棘球绦虫和多房棘球绦虫泡状蚴在长爪沙鼠体内发育的比较 [J]. 地方病通报. 2001, 16(3): 5-11
- [22] Inceboz T, Goktay Y, Sagol O, et al. Mesenteric Doppler ultrasonography findings of Echinococcus multilocularis infection: an experimental study [J]. Turkiye Parazitoloj Derg. 2009, 33(2): 151-154.
- [23] Kobayashi I, Kajisa M, Farid AS, et al. Paralytic ileus and subsequent death caused by enteric parasite, *Strongyloides papillosum*, in Mongolian gerbils [J]. Vet Parasitol. 2009, 162(1-2): 100-105.
- [24] De Jesús-Gabino AF, Mendoza-de Gives P, Salinas-Sánchez DO, et al. Anthelmintic effects of *Prosopis laevigata* n-hexanic extract against *Haemonchus contortus* in artificially infected gerbils (*Meriones unguiculatus*) [J]. J Helminthol, 2010, 84(1): 71-75.
- [25] 姚莘莘, 徐芳, 朱函坪, 等. 肾综合征出血热的 4 周龄长爪沙鼠模型 [J]. 中国人兽共患病杂志. 2005, 21(1): 60-61.
- [26] Olson GA, Shields RP, Gaskin JM. Salmonellosis in a gerbil colony [J]. J Am Vet Med Assoc. 1977, 171(9): 970-972.
- [27] Tappe JP, Chandler FW, Westrom WK, et al. Listeriosis in seven bushy-tailed jirds [J]. J Am Vet Med Assoc. 1984, 185(11): 1367-1370.
- [28] Watanabe T, Tada M, Nagai H, et al. Helicobacter pylori infection induces gastric cancer in Mongolian gerbils [J]. Gastroenterology. 1998, 115(3): 642-648.
- [29] Honda S, Fujioka T, Tokieda M, et al. Development of Helicobacter pylori-induced gastric carcinoma in Mongolian gerbils [J]. Cancer Res. 1998, 58(19): 4255-4259.
- [30] Shimizu N, Inada K, Nakanishi H, et al. Helicobacter pylori infection enhances glandular stomach carcinogenesis in Mongolian gerbils treated with chemical carcinogens [J]. Carcinogenesis. 1999, 20: 669-676.
- [31] Gaddy JA, Radin JN, Loh JT, et al. High dietary salt intake exacerbates Helicobacter pylori-induced gastric carcinogenesis [J]. Infect Immun. 2013, 81(6): 2258-2267.
- [32] Kuchinka J, Nowak E, Szczurkowski A, et al. Arteries supplying the base of the brain in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*) [J]. Pol J Vet Sci. 2008, 11(4): 295-299.
- [33] Bramanti P, Arcadi FA, Di Bella P, et al. Effects of felbamate on brain polyamine changes following transient cerebral ischemia in the Mongolian gerbil [J]. Acta Neural Scand, 2000, 102(5): 309-317.
- [34] Choi S, Kim KW, Choi JS, et al. Angiogenic activity of beta-sitosterol in the ischaemia/reperfusion-damaged brain of Mongolian gerbil [J]. Planta Medica. 2002, 68(4): 330-335.
- [35] Kitagawa K, Matsumoto M, Handa N, et al. Prediction of stroke-prone gerbils and their cerebral circulation [J]. Brain Res, 1989, 479(2): 263-269.
- [36] Mayevsky A, Breuer Z. Brain vasculature and mitochondrial responses to ischemia in gerbils. 1. Basic anatomical patterns and biochemical correlates [J]. Brain Res, 1992, 598(1-2): 242-250.
- [37] Du XY, Zhu XD, Dong G, et al. Characteristics of circle of Willis variations in the mongolian gerbil and a newly established ischemia-prone gerbil group [J]. ILAR J. 2011, 52(1): E1-7.
- [38] Samuel G, Walter PC. Serum lipoprotein pattern of the hypercholesteremic gerbil [J]. Am J Physiol, 1961, 701(1): 27-28.
- [39] 钟民涛, 黄敏, 王钜. 长爪沙鼠脂代谢的研究进展 [J]. 实验动物科学与管理. 2006, 23(1): 42-46.
- [40] 钟民涛, 黄敏, 卢静, 等. 长爪沙鼠速发型高脂血症模型的初步建立 [J]. 中国实验动物学报, 2006, 14(3): 217-221.
- [41] 李长龙, 郭红刚, 石巧娟, 等. 长爪沙鼠高胆固醇血症模型的建立及辛伐他汀的作用 [J]. 中国比较医学杂志. 2010, 20(8): 47-52.
- [42] Nicolosi RJ, Marlett JA, Hegsted DM. Influence of dietary unsaturated and saturated fat on the plasma lipoproteins of Mongolian gerbils [J]. Atherosclerosis. 1981, 38(3-4): 359-371.
- [43] 李胜利, 乔欣, 王钜. 海人酸致沙鼠癫痫模型初探 [J]. 实验动物科学与管理. 2006, 23(4): 16-18.
- [44] Lee CH, Hwang IK, Lee IS, et al. Differential immunoreactivity of microglial and astrocytic marker protein in the hippocampus of the seizure resistant and sensitive gerbils [J]. J Vet Med Sci. 2008, 70(12): 1405-1409.
- [45] Lee SM, Kim JE, Sohn JH, et al. Down-regulation of delayed rectifier K^+ channels in the hippocampus of seizure sensitive gerbils [J]. Brain Res Bull. 2009, 80(6): 433-442.
- [46] Happel MF, Niekisch H, Castiblanco Rivera LL, et al. Enhanced cognitive flexibility in reversal learning induced by removal of the extracellular matrix in auditory cortex [J]. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014, 111(7): 2800-2805
- [47] Schaeffers AT, Teuchert-Noodt G, Bagorda F, et al. Effect of postnatal methamphetamine trauma and adolescent methylphenidate treatment on adult hippocampal neurogenesis in gerbils [J]. Eur J Pharmacol. 2009, 616(1-3): 86-90.
- [48] Benitz KF, Kramer AW Jr. Spontaneous tumors in the Mongolian gerbil [J]. Lab Anim Care. 1965, 15(4): 281-294.

