

上海地区实验动物病原体感染指数分析

冯丽萍,陶凌云,周洁,谢建云,林金杏,冯洁,王胜昌,魏晓锋,高诚*

(上海实验动物研究中心,上海 201203)

【摘要】 目的 探索测算感染指数的最佳方法,以便更加科学的反映实验动物的感染状况。**方法** 感染指数,也称感染度,它是对实验动物质量监测的定性指标。通过加工汇总实验动物的病原体感染率,综合反映某一特定实验动物群体的病原体感染状态或趋势的一种指标。**结果** 总体上,小鼠病原体感染指数略有下降,而大鼠的病原体感染指数则逐年上升。分别比较各类病原体感染指数发现,小鼠中寄生虫感染指数较高,而大鼠中细菌感染指数最高。**结论** 感染指数分析揭示了实验动物质量的基本状况,需要加强对小鼠寄生虫的监测,而大鼠的细菌检测需要投入更多关注。小鼠病原体感染情况得到控制,大鼠各类病原体的控制情况均逐年趋于严重。

【关键词】 实验动物;感染指数;质量监控

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2016)03-0309-04

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2016.03.018

Analysis of laboratory animal pathogen infection indexes in Shanghai area

FENG Li-ping, TAO Ling-yun, ZHOU Jie, XIE Jian-yun, LIN Jin-xing,
FENG Jie, WANG Sheng-chang, WEI Xiao-feng, GAO Cheng*

(Shanghai Laboratory Animal Research Center, Shanghai 201203, China)

【Abstract】 Objective To more intuitively understand the quality control for laboratory animals and further achieving a more scientific and reasonable management of laboratory animals, the infection index as evaluation criteria was introduced. Then the best way to calculate infection index was explored in order to more scientifically reflect the infection status of laboratory animals. **Methods** Infection index, also called the degree of infection, is a qualitative indicator of monitoring laboratory animal quality. After arranging, analyzing, processing and gathering the data from laboratory animal quality monitoring, the index reflects synthetically the pathogen infection status or trend of a particularly investigated experimental animal population or the development of certain experimental animals. **Results** In general, the pathogen infection index of mice was slightly decreased, while the pathogen infection index of rats roughly increased year by year. In comparing infection index by different pathogens, the parasite infection index of mice was found to be higher than bacteria and virus infection indexes, while the bacteria infection index of rats was higher than parasite infection index and virus ones. **Conclusions** The infection index model intuitively reflects the quality control status of laboratory animals. The analysis also reveals that the parasite monitoring of the mice and the bacteria detection of rat needs to be reinforcement. In addition, the index of infection reveals that the pathogen infection of mice is well under control, while that of rats tends to be more serious year by year.

【Key words】 Laboratory animal; Infection index; Quality monitoring

Corresponding author: GAO Cheng, Email: gaochengdgb@126.com

[基金项目]上海市科学技术委员会科研计划项目(No: 13DZ1512104, 15DZ2292400)。

[作者简介]冯丽萍(1985-),女,硕士,预防兽医学,E-mail: flp2013@foxmail.com

[通讯作者]高诚(1961-),男,研究员,实验动物质量控制,E-mail: gaochengdgb@126.com

实验动物质量监测是确保实验动物质量的必要手段,确保实验动物质量,不仅对保证动物实验结果准确性、规律性、重复性而且对保证工作人员健康都有重要意义。动物的质量易受气候、饲养环境、饲料、饲养及繁育方式、人员、运输等多种因素的影响。如果出现监测的缺失,将直接导致管理和生产中的质控盲区,可能导致实验动物发生病原体感染。

有文献使用病原体阳性率来研究实验动物质量控制情况^[1],这种方法能够观察特定病原体的感染情况,却无法直接获知整体的质量控制情况。本文探索一个综合性指标来评估实验动物质量,通过权重分值的校正,得到更加科学的感染指数。

1 材料与方法

1.1 样本来源

所有样本来源于上海市实验动物质量监督检验站的委托检测样品和年检抽查样品,所有统计病原体项目均为国标规定必检项目在 2010~2014 年五年间检测数据。

1.2 动物种类和级别

清洁级、SPF 级的大鼠和小鼠。

1.3 感染指数设定方法

实验动物感染指数是能够反映实验动物质量的综合性的定性指标,以病原体的阳性率为基础,以病原体致病性为依据,设定不同的分值来控制其在实验动物感染指数中所占的权重,如此可以更加科学直观的体现所统计的实验动物质量控制情况。实验动物感染指数并未有过研究,作者根据常见的指数计算方法,设计了感染指数的计算公式。

感染指数公式为感染指数 = \sum (各类病原体阳性率百分数 × 检测项目权重分值) / 累计各类病原体检测类别数目 / 1%

1.4 主要试剂和仪器

检测所需要的仪器和试剂均参照国家标准要求配备。

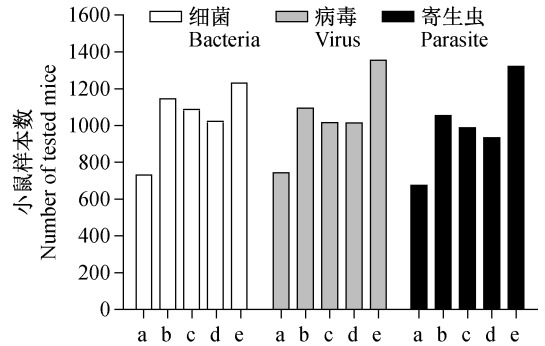
2 结果

2.1 大鼠和小鼠样本数

经详实统计和汇总,在 2010~2014 年各类病原体检测中,小鼠每年检测量在 600~1400 之间,大鼠的检测量在 150~300 之间,统计所用小鼠和大鼠样本数如图 1、2 所示。

由于小鼠和大鼠在实验动物检测总量中超过

75% (如图 3),是最有代表性的实验动物。为了使数据模型简单化,我们对小鼠和大鼠(包括年检抽查和委托检测两类动物)的感染指数进行整理分析。

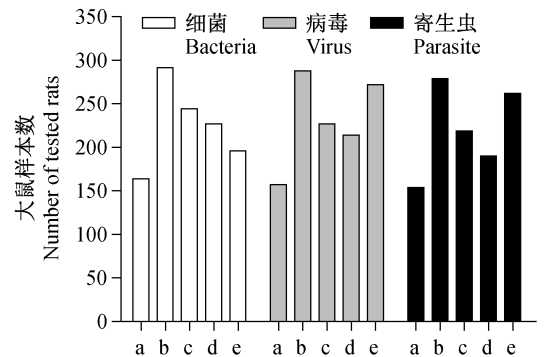


注:a. 2010年;b. 2011年;c. 2012年;
d. 2013年;e. 2014年。

图 1 2010~2014 年小鼠检测样本数

Note. a. 2010; b. 2011;
c. 2012; d. 2013; e. 2014.

Fig. 1 The number of tested mice during 2010 - 2014



注:a. 2010年;b. 2011年;
c. 2012年;d. 2013年;e. 2014年。

图 2 2010~2014 年大鼠检测样本数

Note. a. 2010; b. 2011;
c. 2012; d. 2013; e. 2014.

Fig. 2 The number of tested rats during 2010 - 2014

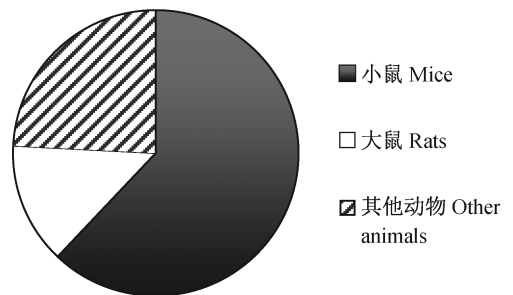


图 3 2010~2014 年大鼠和小鼠检测总量占比图

Fig. 3 The number of rats, mice and other laboratory animals tested during 2010 - 2014

2.2 按照病原体致病性控制权重

根据微生物和寄生虫对实验动物的致病性和对动物实验的影响与干扰,通常可分为以下三类:Ⅰ类为可引起人畜共患病的微生物,如沙门菌^[2],汉坦病毒^[3]等。Ⅱ类为可引起实验动物烈性传染病的微生物,影响动物生长、发育、繁殖,如鼠痘病毒^[4]等。Ⅲ类为动物条件性致病病原体,多是实验动物体内的正常微生物,甚至参与体内营养代谢。但当外界环境发生变化或出于应激状态时,可能会变成条件致病菌,影响动物健康状况和动物实验结果。

以病原体致病性为依据,设定不同的分值来控制其在实验动物感染指数中所占的权重。如检测中大鼠和小鼠细菌类病原体有 9 类,其中人畜共患病病原体沙门菌的权重分值设置为 10;实验动物主要致病性病原体支气管鲍特杆菌^[5,6]、支原体^[7]和嗜肺巴斯德杆菌权重分值为 6;条件致病性病原体金黄色葡萄球菌^[8]、鼠棒状杆菌^[9]、泰泽病原体^[10]、绿脓杆菌及肺炎克雷伯杆菌的权重分值为 3。所有大鼠和小鼠国标必检项目权重分值详见表 1。

表 1 病原体权重分值表

Tab.1 The weight value of each pathogen

病原体类别 Pathogen types	病原体 Pathogens	分值 score	
细菌 Bacteria	沙门菌 <i>Salmonella spp.</i>	10	
	嗜肺巴氏德杆菌 ^[11] <i>Pasteurella pneumotropica</i>	6	
	支气管鲍特杆菌 <i>Bordetella bronchiseptica</i>	6	
	支原体 <i>Mycoplasma spp.</i>	6	
	鼠棒状杆菌 <i>Corynebacterium kutscheri (C. kutscheri)</i>	3	
	金黄色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	3	
	泰泽病原体 <i>Tyzzers' s organism</i>	3	
	肺炎克雷伯杆菌 ^[12] <i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	
	绿脓杆菌 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	
	病毒 Viruses	汉坦病毒 <i>Hantavirus (HANT)</i>	10
		鼠痘病毒 <i>Ectromelia virus (Ect.)</i>	10
		仙台病毒 ^[13] <i>Sendai virus (SV)</i>	6
		小鼠肺炎病毒 <i>Pneumonia virus of mouse (PVM)</i>	6
		大鼠冠状病毒/大鼠涎泪腺炎病毒 <i>Sialodacryoadenitis virus/rat coronavirus (SDAV/RCV)</i>	6
小鼠肝炎病毒 ^[14] <i>Mouse hepatitis virus (MHV)</i>		6	
小鼠细小病毒 <i>Minute virus of mouse (MVM)</i>		3	
呼肠孤病毒Ⅲ型 <i>Reovirus-3 (REO-3)</i>		3	
大鼠细小病毒 RV 株 <i>Kiham rat virus (KRV)</i>		3	
大鼠细小病毒 H-1 株 <i>Rat parvovirus (H-1)</i>		3	
寄生虫 Parasites	弓形虫 ^[15] <i>Toxoplasma gondii</i>	10	
	全部蠕虫 <i>All helminths</i>	6	
	体外寄生虫(节肢动物) <i>Ectoparasites (arthropods)</i>	3	
	鞭毛虫 <i>Flagellate</i>	3	
	纤毛虫 <i>Ciliates</i>	3	

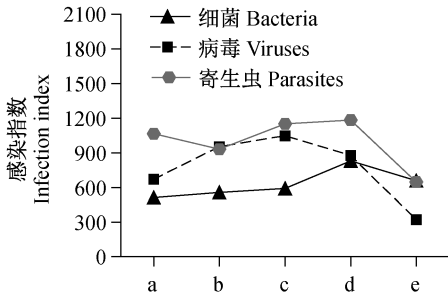
2.3 大鼠和小鼠各类病原体感染指数

将各类病原体的阳性百分数(各类病原体阳性率 × 100)与相应的权重分值取乘积后再分类求和即得“ Σ (各类病原体阳性率 × 100 × 检测项目权重分值)”,之后再将该和值除以累计检测的病原体数目,最后以各检出率的 1% 为指数基数,计算得出各病原体的感染指数。病原体感染指数是将细菌、病毒和寄生虫合并计算的结果,反映了实验动物整体感染情况。

经过统计(图 4),2010~2014 年小鼠细菌感染指数略有上升;小鼠病毒感染指数呈抛物线形,2012

年感染指数达到峰值,之后迅速下降;小鼠寄生虫感染指数呈波浪形。总体上,小鼠病原体感染指数较稳定,2014 年略低于其他年份(图 6)。

就大鼠的感染指数而言(图 5),2010 年~2014 年大鼠的细菌感染指数呈 U 型反转,2011 年感染指数达到谷底,之后持续攀升;大鼠的病毒感染指数形态类似生长曲线式,呈现典型的对数前期中期和后期;大鼠寄生虫感染指数呈阶梯式上升。总体上,大鼠病原体感染指数逐年上升的趋势(图 6),其中大鼠的细菌感染指数最高(图 5)。

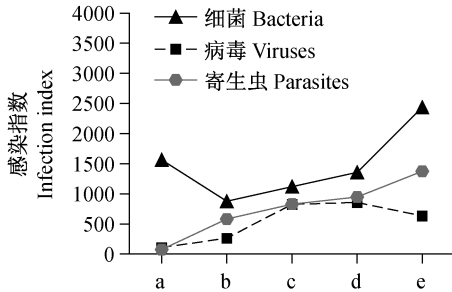


注: a. 2010 年; b. 2011 年; c. 2012 年; d. 2013 年; e. 2014 年。

图 4 小鼠各类病原体感染指数

Note. a. 2010; b. 2011; c. 2012; d. 2013; e. 2014.

Fig. 4 Pathogen infection indexes in the mice

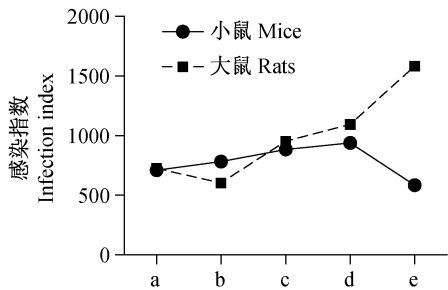


注: a. 2010 年; b. 2011 年; c. 2012 年; d. 2013 年; e. 2014 年。

图 5 大鼠各类病原体感染指数

Note. a. 2010; b. 2011; c. 2012; d. 2013; e. 2014.

Fig. 5 Pathogen infection indexes in the rats



注: a. 2010 年; b. 2011 年; c. 2012 年; d. 2013 年; e. 2014 年。

图 6 大鼠和小鼠全部病原体感染指数的比较

Note. a. 2010; b. 2011; c. 2012; d. 2013; e. 2014.

Fig. 6 Comparison of the pathogen infection indexes in rats and mice

3 讨论

利用感染指数来比较和分析 2010 ~ 2015 年上海地区大鼠和小鼠的病原体感染情况, 可知小鼠质量控制情况得到一定改善, 而大鼠感染情况却越发严重。病原体感染指数不仅能表现出大鼠和小鼠的病原体感染情况, 而且能够灵活的表现更多的实验动物感染情况, 也可以将所有的实验动物感染情况表现在同一条曲线中。然而感染指数的获得需要大量的检测数据为基础, 无法从一种或者几种病原体

的感染情况获取。所以前期的数据采集工作必须细致而全面, 才能算出准确的感染指数。在大数据时代背景下, 实验动物病原体感染指数能为实验动物质量评估提供更大的帮助。

(致谢: 本文所利用的检测数据凝结着本中心质监站每一名检测人员的辛勤工作。在此感谢接收样品、档案工作、采样和对外服务的陈懿斐、倪丽菊、田立立、刘雄伟、沈志敏, 感谢他们为检测数据的统计和本文的编写提供的帮助和指导。)

参 考 文 献

- [1] 冯丽萍, 陶凌云, 冯洁, 等. 2010 ~ 2013 年上海地区实验大鼠小鼠病原体感染情况分析 [J]. 实验动物与比较医学, 2015, 35(5): 398 - 402.
- [2] 周永明, 张顺先, 古文鹏, 等. 鼠伤寒沙门菌致幼儿腹泻的病例检测与调查分析 [J]. 中华预防医学杂志, 2015, 49(11): 1020 - 1022.
- [3] Zhang YZ, Dong X, Li X, 等. Seoul virus and hantavirus disease, Shenyang, People's Republic of China [J]. Emerg Infect Dis, 2009, 15(2): 200 - 206.
- [4] 安学芳, 刘峰松, 方明刚, 等. 鼠痘病毒的分离鉴定及感染性研究 [J]. 中国病毒学, 2003, 18(6): 563 - 565.
- [5] 郭效东, 高国栋, 赵振伟, 等. 支气管败血鲍特氏菌致肾脏脓肿 1 例 [J]. 第四军医大学学报, 2005, 26(2): 145 - 145.
- [6] 朱农, 朱礼尧, 陈震. 支气管败血鲍特氏菌败血症误诊为肾综合征出血热 1 例分析 [J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(6): 1411.
- [7] 龚娅, 段德令, 何宗忠, 等. 19530 例泌尿生殖道感染患者支原体感染及药敏结果分析 [J]. 重庆医学, 2015, (25): 3539 - 3541.
- [8] 吴文伟, 郑世翔, 翁钦永, 等. 柚皮素缓解小鼠金黄色葡萄球菌肺炎的损伤作用及其机制 [J]. 中国老年学杂志, 2015, (14): 3849 - 3850.
- [9] 高正琴, 张强, 邢进, 等. 鼠棒状杆菌的分离与鉴定 [J]. 实验动物科学, 2008, 25(1): 18 - 20.
- [10] 陈园生, 李红. 泰泽病原体研究现状 [J]. 中国比较医学杂志, 2004, 14(1): 45 - 49.
- [11] 刘星, 李红, 石朝辉, 等. 嗜肺巴氏杆菌在实验大鼠和小鼠中的传染性研究 [J]. 中国实验动物学报, 2003, 11(4): 246 - 248.
- [12] Keynan Y, Rubinstein E. The changing face of Klebsiella pneumoniae infections in the community [J]. Int J Antimicrob Agents, 2007, 30(5): 385 - 389.
- [13] 袁立军, 李晓眠, 李梅. 仙台病毒基因结构与功能的研究进展 [J]. 中国病原生物学杂志, 2006, 1(6): 462 - 464.
- [14] 高骏, 王英, 孙凤萍, 等. 小鼠肝炎病毒研究进展 [J]. 上海农业学报, 2004, 20(2): 114 - 116.
- [15] 李淑梅, 赵慧. 弓形虫简介 [J]. 生物学教学, 2012, 37(11): 60 - 62.

[收稿日期] 2016-02-25