



封闭群子午沙鼠的寄生虫感染及药物净化效果

徐艺玫¹, 王新国², 史深¹, 罗芸¹, 张燕¹, 燕顺生¹, 戴小华³, 赵红琼³

(1. 新疆实验动物研究中心, 乌鲁木齐 830002; 2. 新疆疾病预防控制中心, 乌鲁木齐 830002;
3. 新疆农业大学, 乌鲁木齐 830002)

【摘要】目的 为建立清洁级子午沙鼠种群奠定基础, 为制定子午沙鼠寄生虫检测标准提供参考依据。**方法** 对封闭群子午沙鼠寄生虫感染情况进行调查研究, 选择胺菊·氯菊酯、吡喹酮、替硝唑三种药物, 分为高、中、低剂量对子午沙鼠用药, 观察子午沙鼠体内外寄生虫驱除情况。**结果** 在子午沙鼠体内检出鼠三毛滴虫和短膜壳绦虫两种体内寄生虫, 体外寄生虫有鼠肉螨。高、中、低剂量组能不同程度杀死子午沙鼠体表食肉螨, 鼠肉螨用1%的胺菊·氯菊酯药浴子午沙鼠三次即可驱除子午沙鼠体表的鼠肉螨, 有螨动物只数为零。吡喹酮中剂量组(31 mg/kg)有完全杀死子午沙鼠体内短膜壳绦虫的作用, 且为最佳给药剂量。替硝唑中剂量组(42 mg/kg)为净化子午沙鼠体内鼠三毛滴虫的最佳剂量。**结论** 现有的子午沙鼠体内有鼠三毛滴虫和短膜壳绦虫感染, 体外有鼠肉螨寄生, 三种抗寄生虫药物具有选择性驱除这些寄生虫的作用。

【关键词】 子午沙鼠; 寄生虫检测; 药物净化; 鼠三毛滴虫; 短膜壳绦虫; 鼠肉螨

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2016)05-0499-04

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2016.05.011

Parasitic infection in a closed group of outbred *Meriones meridianus* and results of parasite eradication

XU Yi-mei^{1*}, WANG Xin-guo², SHI Shen¹, LUO Yun¹, ZHANG Yan¹,
YAN Shun-sheng¹, DAI Xiao-hua³, ZHAO Hong-qiong³

(1. Xinjiang Laboratory Animals Research Center, Urumqi 830002, China;

2. Xinjiang Center for Disease Control and Prevention College of Food Science, Xinjiang Agricultural University,

Urumqi 830002; 3. Xinjiang Agricultural University, Urumqi 830002)

【Abstract】Objective In order to lay the foundation for establishment of a clean grade *Meriones meridianus* population, and provide reference for the formulation of *Meriones meridianus* parasite detection standard. **Methods** A survey of parasite infection in *Meriones meridianus* was carried out, and three kinds of antiparasitic drugs, tetramethrin/permethrin, praziquantel, and tinidazole were used in high-, medium- and low-doses for eradication of the target parasites. **Results** Three types of parasites were detected among the animals. The infection rate of surface parasite *Myobia musculi* was 82.1% (23/28), that of intestinal parasite *Hymenolepis nana* was 78.1% (25/32) and *Tritrichomonas muris* was 90.6% (29/32). Significant results of parasite eradication were achieved with the antiparasitic drugs. Medicated bath using 1% tetramethrin/permethrin for 30 s every 4 days for 5 times and 1.5% tetramethrin/permethrin for 30 s every 4 days for 3 times completely eradicated the surface *Myobia musculi* infection. Praziquantel in a dose of 31 mg/kg by daily gastric gavage for consecutive 7 days was the optimal dosage to completely eradicate the intestinal *Hymenolepis nana*. Tinidazole in a dose of 42 mg/kg administered by gastric gavage daily for consecutive 7 days was the optimal dosage for eradication of intestinal *Tritrichomonas muris* infection. **Conclusions** Three types of parasites are detected in *Meriones meridianus* in our laboratory, i. e. surface infection with *Myobia musculi*, and intestinal infection with *Tritrichomonas muris* and *Hymenolepis nana*. Tetramethrin/permethrin, praziquantel and tinidazole can be used to effectively eradicate these three types of para-

[基金项目] 国家自然科学基金项目(编号:31460579)。

[作者简介] 徐艺玫(1973-), 女, 副研究员, 研究方向: 实验动物管理与动物模型。Email: xyymeimei@163.com

sites, respectively.

【Key words】 *Meriones meridianus*; Parasite detection; Parasite eradication; *Tritrichomonas muris*; *Hymenolepis nana*; *Myobia musculi*, *Meriones meridianus*

Corresponding author: XU Yi-mei. E-mail: xymeimei@163.com

子午沙鼠属啮齿目(*Rodentia*),仓鼠科(*Cricetidae*),沙鼠亚科(*Gerbillinae*),沙鼠属(*Meriones*)动物,抗病力强,繁殖快^[1,2,3],在包虫病动物模型^[4]、戊型肝炎野生动物模型^[5]等方面明显优于现有实验动物小鼠,同时该鼠具有耐干旱、有胆囊等特性。赵素元等^[6]用人戊型肝炎病毒(HEV)感染子午沙鼠显示,子午沙鼠能感染 HEV,并有与人类相似的病理学和血清学改变,是理想的 HEV 模型动物模型。另外,子午沙鼠(*M. meridianus*)作为待开发的新的实验动物资源,已受到国内外研究者的关注,在脑神经外科及寄生虫学等领域具有广泛的前景。新疆实验动物研究中心自 1993 年实验室繁殖子午沙鼠以来,普通级封闭群已达到 40 代。由于一直未对该种群进行生物净化,目前该种群尚停留在普通级水平。2001 年实验动物国家标准删除了普通级大、小鼠标准,因此对现有子午沙鼠种群进行生物净化势在必行。

本研究的目的在于了解现有子午沙鼠种群寄生虫的感染状况,有针对性的筛选有效药物及合适剂量驱除子午沙鼠体内外寄生虫,使子午沙鼠得到净化,为建立清洁级子午沙鼠种群奠定基础,为制定子午沙鼠寄生虫等级检测标准提供参考依据。随着现代医药学的不断发展,现有为人类利用的实验动物品种不能满足业已存在和不断增加的疾病种类防治和研究的需要,对应用前景好的实验用动物进行清洁级培育是补充实验动物新品种和促进资源共享的有效方法。

1 材料与方 法

1.1 实验动物

普通级子午沙鼠 92 只,雌雄各半,6~8 周龄,由新疆自治区实验动物研究中心繁育生产【SCXK(新)2011-0001】,饲养于新疆实验动物研究中心【SCYK(新)2011-0002】。

1.2 实验仪器

电子天平(日本岛津仪器有限公司),移液器(中国上海雷勃分析仪器有限公司),HSZ-H 光学显微镜(中国重庆光电仪器有限公司)。

1.3 药品及试剂

替硝唑片(中国山西津华晖星制药有限公司,批号:120204),吡喹酮(中国北京紫竹药业有限公

司,批号:120224),胺菊·氯菊酯(中国桂林市柏松卫生品有限责任公司,批号:120527),0.9%生理盐水(中国国药集团新疆制药有限公司,批号:12070591),乙醚(中国天津市富宇精细化工有限公司,批号:120619)。

1.4 实验方法

1.4.1 子午沙鼠体内外寄生虫感染情况检测

采样方法及采样量参照中华人民共和国国家标准^[7]进行。

体外寄生虫检测方法依据中华人民共和国国家标准^[8]对子午沙鼠进行体外寄生虫检测。采用透明胶纸粘取法,将透明胶带剪成与载玻片近等长的胶条,贴于载玻片上,取样使其一端仍粘在载玻片上,拉住另一端在子午沙鼠的耳部、颈部、背部、腹股沟等易感染部位依次按压,并逆毛方向粘取,拔下少许被毛为宜。然后将胶带复位在载玻片上,用光学显微镜对取样标本进行仔细检查,凡发现虫卵、幼虫、成虫均为阳性。

体内寄生虫检测依据中华人民共和国国家标准 GB/T 18448.6-2001《实验动物 蠕虫检测方法》和 GB/T 18448.10-2001《实验动物 肠道鞭毛虫和纤毛虫检测方法》对子午沙鼠的粪便、肠道内含物作体内寄生虫检测。采用直接涂片法于载玻片上加一滴生理盐水,解剖动物后立即用接种环挑取适量新鲜小肠、盲肠、结肠内容物与生理盐水混合涂制成均匀的粪膜,盖上盖玻片于显微镜下镜检,粪使用玻棒挑取,凡在显微镜下检查到虫体或包囊判定为阳性。

1.4.2 子午沙鼠体表鼠肉螨(*Myobia musculi*)的驱除

将 28 只子午沙鼠按每组 7 只,随机分为高剂量组、中剂量组、低剂量组和对照组,分别放入 30℃左右含 1.5%、1%、0.5%浓度的胺菊·氯菊酯药液和蒸馏水各药浴 30 s,共药浴 5 次,每隔 4 d 药浴一次。每次药浴后,更换经高压灭菌的垫料和新洁尔灭清洗消毒的鼠盒,饮水瓶用高锰酸钾溶液消毒,同时用 1%的胺菊·氯菊酯药液喷雾灭虫。次日检查体外寄生虫感染情况,凡发现虫卵、幼虫、成虫均为阳性。

1.4.3 子午沙鼠体内短膜壳绦虫(*Hymenolepis nana*)的驱除

将 32 只子午沙鼠按每组 8 只,随机分为高剂量组(人体剂量的 15 倍:18.75 mg/kg),中剂量组(人

体剂量 12.5 倍: 15.63 mg/kg), 低剂量组(人体剂量 10 倍: 12.50 mg/kg) 和生理盐水对照组, 按照吡喹酮给药剂量每天灌胃一次, 连续 7 d, 每次灌胃剂量 1 mL/50 g。随时记录动物异常情况。第 8 天, 乙醚麻醉处死子午沙鼠, 用直接涂片法取小肠内容物, 每次挑取 50 mg, 加生理盐水 5 mL, 摇匀, 吸取少量内容物浑浊液放入血球计数板涂片镜检计数, 置于 400 倍光学显微镜下观察, 随机选取 5 个格进行计数, 每格的容积为 0.1 mm^3 , 溶解 0.001 mg 小肠部内容物, 求出平均值。平均值扩大 1000 倍即为 1 mg 小肠内容物所含短膜壳绦虫卵数量, 以此反映短膜壳绦虫驱除情况。

1.4.4 子午沙鼠体内鼠三毛滴虫 (*Tritrichomonas muris*) 的驱除

32 只子午沙鼠按每组 8 只, 随机分为高剂量组(人体剂量 15 倍: 25 mg/kg), 中剂量组(人体剂量 12.5 倍: 20.38 mg/kg), 低剂量组(人体剂量 10 倍: 16.67 mg/kg) 和生理盐水对照组, 按照给药剂量每天替硝唑灌胃一次, 连续 7 d, 每次灌胃剂量 1 mL/50 g。随时记录动物异常情况。第 8 天, 乙醚麻醉处死子午沙鼠, 采用直接涂片法, 取回盲部内容物, 每次挑取 50 mg, 加生理盐水 5 mL, 摇匀, 吸取少量内容物浑浊液放入血球计数板涂片并镜检计数, 置于 400 倍光学显微镜下观察, 随机选取 5 个格进行计数, 每格的容积为 0.1 mm^3 , 溶解 0.001 mg 回盲部内容物, 求出平均值。平均值扩大 1000 倍即为 1 mg 回盲内容物所含的鼠三毛滴虫虫卵数量, 以此反

表 1 各次药浴后各组子午沙鼠鼠肉蠕检出阳性只数(只)

Tab. 1 Number of *Meriones meridianus* showing positive detection of *Myobia Musculi* after medicated bath

组别 Groups	第 1 次药浴 1st bath	第 2 次药浴 2nd bath	第 3 次药浴 3rd bath	第 4 次药浴 4th bath	第 5 次药浴 5th bath
高剂量组 High-dose	5	1	0	0	0
中剂量组 Moderate-dose	6	3	1	0	0
低剂量组 Low-dose group	6	4	2	1	0
对照组 Control	8	8	8	8	8

2.3 吡喹酮对子午沙鼠体内短膜壳绦虫驱虫效果

吡喹酮高、中、低剂量组与对照组比较, 对子午沙鼠体内短膜壳绦虫驱除均有显著效果 ($P < 0.01$), 低剂量组虽有显著差异, 但短膜壳绦虫不能完全驱除, 给药后为 (1.00 ± 0.60), 不能达到完全净化的效果。因此, 对于高、中剂量组都能驱除体内短膜壳绦虫, 选择用中剂量为最佳给药剂量, 使子午沙鼠的给药伤害降至最低。

2.4 替硝唑对子午沙鼠体内鼠三毛滴虫驱除效果

替硝唑高剂量组、中剂量组、低剂量组与对照组比较, 对子午沙鼠体内鼠三毛滴虫的驱除均有显著效

果。映鼠三毛滴虫驱除情况。

1.5 统计学方法

所有数据应用 SPSS17.0 统计软件进行统计, 计量资料以均数 \pm 标准差 (\bar{x}) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 子午沙鼠寄生虫感染状况

根据中华人民共和国国家标准 GB/T 18448.1 ~ 18448.10 - 2001《实验动物寄生虫学检测方法》分别对 32 只子午沙鼠种群进行寄生虫学检测, 检出体外(体表)寄生虫 1 种, 经鉴定为鼠肉蠕, 检出率 82.1% (23/28); 检出体内(小肠、回盲部)寄生虫 2 种, 经鉴定为短膜壳绦虫和鼠三毛滴虫, 检出率分别为 78.1% (25/32) 和 90.6% (29/32)。依据中华人民共和国国家标准 GB14922.1 - 2001《实验动物寄生虫学等级及监测》鼠肉蠕和短膜壳绦虫为清洁级实验大、小鼠寄生虫学检测阴性指标, 鼠三毛滴虫为 SPF 级大、小鼠寄生虫学检测阴性指标。

2.2 胺菊·氯菊酯对子午沙鼠体表鼠肉蠕杀灭效果

高、中、低剂量组子午沙鼠有蠕动物只数随药浴的次数增加而减少, 能不同程度的杀死子午沙鼠体表蠕, 有蠕动物只数最终达到零。低剂量组在第 5 次药浴后有蠕动物只数达到零, 高剂量组和中剂量组在第 3 次药浴后有蠕数达到零(见表 1)。

果 ($P < 0.01$), 低剂量组虽有显著效果, 但不能完全驱除子午沙鼠体内鼠三毛滴虫, 给药后为 (3.00 ± 0.53), 不能达到完全净化的效果。因此, 对于高、中剂量组都能驱除体内鼠三毛滴虫, 选择中剂量为最佳给药剂量, 使子午沙鼠的给药伤害降至最低。

3 结论

鼠肉蠕是广泛寄生于鼠体表的寄生虫, 严重影响实验结果的科学性和准确性。有人对寄生于不同动物和人体的蠕虫、蠕虫, 用不同药物治疗^[9,10], 结果用灭蠕胺药浴小鼠, 效果明显。胺菊·氯菊酯治疗

鼠肉螨不但具有疗效高、毒性低等特点,而且操作方便、价格便宜、治疗时间短、治疗费用低的优势^[11]。实验研究发现,用 1% 的胺菊·氯菊酯溶液药浴子午沙鼠,能有效的驱除体表食肉螨。螨病根治困难,复发率高^[12],药浴一定时期后,鼠肉螨会再发,反复用药灭螨,易使动物产生相应的抗体和不良反应,所以加强饲养管理,及时更换高压消毒垫料及笼盒和房间灭虫是降低鼠肉螨感染的关键因素。本实验结果显示,用 1% 的胺菊·氯菊酯溶液药浴子午沙鼠,同时更换消毒灭菌的垫料和笼盒,能有效的驱除其体表食肉螨。

吡喹酮为广谱抗吸虫和绦虫药物,适用于各种血吸虫病、华支睾吸虫病、肺吸虫病、姜片虫病、绦虫病和囊虫病,具有驱虫效果好和驱虫范围广等优势。卢致民等^[13]在实验中显示,吡喹酮对短小膜壳绦虫的杀伤作用优于阿苯达唑、甲苯咪唑,是驱除短膜壳绦虫的优选药品。在实验过程,高剂量组的子午沙鼠出现食欲减退,活动量减少不良反应,中剂量无明显异常反应,低剂量组虽有显著驱除效果,但并不能完全杀死寄生于子午沙鼠体内的短膜壳绦虫,不能达到药物净化的目的,结果表明中剂量组(0.31 g/kg)有完全杀死子午沙鼠体内短膜壳绦虫的作用,且实验过程中无不良反映,为最佳给药剂量。

替硝唑(Tinidazole, TNZ)为 20 世纪 60 年代后期由美国 Pfizer 公司开发的新硝基咪唑类衍生物,是继甲硝唑(Metronidazole, MNZ)后疗效更高、耐受性更好的抗厌氧菌及抗滴虫药品^[13]。本实验低剂量组虽有效果,无不良反应,但虫体仍呈阳性指标,不符合清洁级等级检测要求;高剂量组子午沙鼠不良反应明显,有食量减少,状态萎靡,体重减轻等现象,可能与子午沙鼠对该药敏感性和耐药性有关;中剂量组对鼠子午沙鼠鼠三毛滴虫有很好治疗作用,且无不良反应,适合驱除子午沙鼠鼠三毛滴虫的剂量(0.42 mg/g)。因此,驱虫过程中,应注意掌握子午沙鼠的给药剂量。

本文选用三种药物对子午沙鼠的寄生虫进行了药浴驱除实验,研究结果表明用 1% 的胺菊·氯菊酯溶液药浴子午沙鼠,能有效的驱除其体表食肉螨;吡喹酮的中剂量组 0.31 g/kg,有完全杀死子午沙鼠体内短膜壳绦虫的作用,能达到大、小鼠寄生虫学的检测指标,且为最佳药物净化的给药剂量;替硝唑对子午沙鼠鼠三毛滴虫驱除效果显著,药物净化子午沙鼠体内鼠三毛滴虫最佳剂量为 0.42 mg/g,为人体剂量的 12.5 倍。

在开放式普通环境条件下,饲养动物容易被空

气、垫料、饲料和饮水等外环境中的寄生虫感染,群发性高;另外,药物净化后的动物,如果继续生活在普通环境设施中,寄生虫容易再感染,使用这些动物会影响实验研究结果。因此剖宫产手术是实现生物净化的有效途径和方法,而且动物的生活环境起着至关重要的作用。后期我们会根据研究要求,结合研究者徐平^[14]、卢领群^[15]、张继恩^[16]等的经验对子午沙鼠进行剖腹产生物净化,并配合上述药物净化的方法,建立清洁级以上子午沙鼠种群,以便于子午沙鼠应用于更多的科学研究领域。

参 考 文 献

- [1] 孟雁,关崇谦,周宝忠. 子午沙鼠实验室人工饲养繁殖初探[J]. 中国实验动物学杂志,1991,1(3-4): 281-284.
- [2] LIAO LF. Laboratory Breeding of the Midday Gerbils (*Meriones meridianus*) and Biological Characteristics[C]. Wild Rodents in the Xinjiang-Uygur Autonomous Region of China: For Investigation of Infectious Disease Models (1998-1999) Mamoru ITO. Sun-Ei Press, Yokohama, Japan, 2000, 53-56.
- [3] 廖力夫,王诚,黎唯,等. 子午沙鼠某些生物学特征的研究[C]. 中国实验动物学会第六届学术年会论文集. 2004. 3. 北京.
- [4] 陈亮,易成朋,谢其鑫,等. 放射治疗对子午沙鼠骨髓球囊病理改变的影响[J]. 中华地方病学杂志,2013,32(4): 389-394.
- [5] 林纪春,雷刚,布仁明德. 塔里木盆地子午沙鼠对喜马拉雅旱獭鼠疫源地鼠疫苗的感受性实验[J]. 地方病通报,2004,19(2): 1-3.
- [6] 赵素元,廖力夫,邹林樾. 戊型肝炎野生动物模型研究-子午沙鼠[J]. 中国媒介生物学及控制杂志,2001,12(4): 285-288.
- [7] GB 14922.1-2001, 实验动物寄生虫学等级及监测[S].
- [8] GB/T 18448.1-2001, 实验动物体外寄生虫检测方法[S].
- [9] 田海秋. 用灭螨胺治疗小鼠体表螨病的实验[J]. 上海实验动物科学,1988,8(4): 221-222.
- [10] 白俊英,张瑞君,刘英. 灭虱精对小白鼠寄生螨的杀灭效果[J]. 中国兽医科技,1999,29(5): 41.
- [11] 路莉,吕素军,王伟. 实验动物寄生虫学检测结果与分析[J]. 中国寄生虫病防治杂志,2002,6(3): 12.
- [12] 卢致民,张进顺,薄爱华,等. 吡喹酮、阿苯达唑和甲苯咪唑对微小膜壳绦虫作用的超微结构观察[J]. 张家口医学院报,2000,17(3): 1-2.
- [13] 熊德鑫,祝小枫,盛志勇. 替硝唑对厌氧菌体外抗菌活性的研究[J]. 中国抗生素杂志. 1997,6(22): 472-476.
- [14] 徐平. 小鼠剖宫产育仔若干问题探讨[J]. 上海实验动物科学,1990,10(4): 222-223.
- [15] 卢领群,宋晓明,戴方伟,等. 长爪沙鼠生物净化技术[J]. 中国比较医学杂志,2014,24(14): 62-66.
- [16] 张继恩,聂嘉伍. 长爪沙鼠清洁级生产群建立[J]. 上海实验动物科学,1995,15(4): 222-223.