

鹿双双,李晓燕,卢子薇,等. 动物生物安全二级实验室猴的饲养与生物风险控制 [J]. 中国比较医学杂志, 2025, 35(2): 101-108.

Lu SS, Li XY, Lu ZW, et al. Husbandry and biorisk control of laboratory monkeys in Animal Biosafety Level 2 laboratories [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(2): 101-108.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.02.010

动物生物安全二级实验室猴的饲养与生物风险控制

鹿双双,李晓燕,卢子薇,毕翔,卢选成*

(传染病溯源预警与智能决策全国重点实验室,中国疾病预防控制中心,北京 102206)

【摘要】 为保证生物安全,动物生物安全实验室通常使用负压饲养笼具饲养动物。由于实验猴相对啮齿类动物体型较大,在动物生物安全实验室一般采用非气密性动物隔离设备饲养。作者结合在动物生物安全二级(Animal Biosafety Level 2, ABSL-2)实验室的工作经验,通过对在 ABSL-2 实验室猴饲养与开展感染性实验的多个环节如何进行生物风险控制进行探讨,为今后在 ABSL-2 和 ABSL-3 实验室开展猴的感染性实验进行生物风险控制提供借鉴和参考。

【关键词】 ABSL-2; 实验猴; 饲养; 生物风险控制; 负压饲养笼具

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2025) 02-0101-08

Husbandry and biorisk control of laboratory monkeys in Animal Biosafety Level 2 laboratories

LU Shuangshuang, LI Xiaoyan, LU Ziwei, BI Xiang, LU Xuancheng*

(National Key Laboratory of Intelligent Tracking and Forecasting for Infectious Diseases, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China)

【Abstract】 Animal biosafety laboratories generally use negative-pressure cages to raise animals, to guarantee biosafety. Laboratory monkeys are much larger than the rodents, so they are mostly housed in non-airtight negative pressure animal isolation equipments within animal biosafety laboratories. Regarding practical work experience in an Animal Biosafety Level 2 (ABSL-2) laboratory, this study discusses how to control biological risks at various stages of monkey breeding and infectious experiments within an ABSL-2 laboratory. This exploration provides valuable insights and references for controlling biological risks in ABSL-2 and ABSL-3 laboratories carrying out infection experiments in monkeys in the future.

【Keywords】 ABSL-2; laboratory monkey; husbandry; biorisk control; negative pressure equipments

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

[基金项目] 国家重点研发计划(2022YFC2304301)。

[作者简介] 鹿双双(1989—),女,硕士,助理研究员,研究方向:生物安全、实验动物医学、实验动物科学。

E-mail: luss@chinacdc.cn

[通信作者] 卢选成(1977—),男,博士,研究员,研究方向:传染病动物模型与生物安全。E-mail: luxc@chinacdc.cn

非人灵长类动物由于其遗传和生理特征与人类高度相似,是研究人类疾病的理想动物模型之一^[1]。猴属于非人灵长类动物,也是动物实验中常用的实验动物之一,按微生物、寄生虫等级分类,猴分普通级动物(conventional animal, CV)和无特定病原体级动物(specific pathogen free, SPF)^[2]。在动物实验中最常用的两种猴为恒河猴(猕猴)和食蟹猴(食蟹猕猴)。

猴场内的猴一般是露天饲养,此时,动物的活动场地和活动空间大,猴可接触充分的光照,和同伴更好地接触,充分释放天性。饲养场地与设施分为笼养型和舍养型^[3]。笼养型适用于检疫驯化群、隔离群、急性实验群,一般无户外运动场,要安装空调和通风设备。舍养型适用于繁殖群、慢性实验群,房舍分许多间,每间又分内、外室,内室供休息,外室供室外运动^[4]。

开展非感染性的动物实验,实验猴可按照舍养型进行饲养;而开展感染性动物实验,则需依据操作病原微生物的危害程度分类,在相应级别的动物生物安全实验室内进行饲养。实验猴因其体型相对较大,很难像啮齿类动物一样在生物安全实验室内饲养在完全隔离的隔离器中,通常饲养在非气密性动物隔离设备内,如猴负压饲养柜^[5]。如何让原来在露天环境中饲养的猴更好地适应动物生物安全二级(Animal Biosafety Level 2, ABSL-2)实验室或者动物生物安全三级(Animal Biosafety Level 3, ABSL-3)实验室中的负压饲养笼具是目前动物生物安全实验室普遍面临的问题之一。下面本文就该问题从动物入场前的准备、入场后的隔离检疫、隔离检疫后的饲养管理和动物实验过程中的生物风险评估与控制等方面进行叙述。

1 动物入场前的准备

1.1 饲养人员和兽医

饲养人员必须要取得实验动物从业人员岗位证书并经过一定时间的生物安全专业培训,考试合格,才可上岗^[6]。同时还需根据实验要求提前进行免疫接种,熟悉和了解猴的生活习性和饲养操作注意事项。

ABSL-2 实验室所在的实验动物机构应配备专职兽医技术人员^[7]。根据国家林业局发布的

中华人民共和国林业行业标准《猕猴属实验动物人工饲养繁育技术及管理标准》(LY/T 1784—2008)^[8],主管兽医应具有相关专业本科以上学历并从事兽医工作 3 年以上或取得兽医师以上职称。

很多细菌、病毒性疾病以及寄生虫病均可由非人灵长类动物传播给人,对直接接触动物的工作人员,需每年进行体检,确认未患有如结核等传染性疾病^[9-10]。体检应包括病史、胸部 X 线、结核菌素试验、红白细胞计数和抗破伤风免疫等基本的实验室检查,同时采集 1 份备查的血清标本^[11],其中结核菌素试验应每年进行 1 次。接近动物较少的工作人员最低限度应有 1 份初期的备查血清标本和每年 1 次的结核菌素试验。

1.2 饲养笼具消毒

猴的饲养环境和负压饲养笼具应符合《实验动物环境及设施》(GB 14925—2023)的要求^[12]。中国疾控中心实验动物中心的猴负压饲养柜每组笼架分上、下两部分,每部分都有独立送排风系统,进气系统有初效过滤,排气系统有初效和高效过滤。负压饲养柜采用双层门设计,正面外层为密闭透明的钢化玻璃门;内层为不锈钢网状门,配有可拆卸饲料盒和直饮水瓶;笼具下层有托盘,用于收纳实验猴排泄物;笼内有可向前拉动的挡板,用于固定动物,方便实验操作(图 1)。

猴进入屏障设施前,应对隔离检疫间及负压饲养笼具进行消毒。根据各实验动物中心的实际情况,应使用经过验证的消毒方法对房间和笼具进行消毒。

1.3 饲料的准备

实验猴饲料一般采用商品化膨化颗粒料,饲料应贮存在凉爽、干燥、无虫害鼠害的地方,并在其有效期内用完。

1.4 档案资料的准备

动物(实验猴)入场前需要准备接收检疫记录表、个体健康档案以及根据实验需求准备其它记录表格,如饲养间每日巡查记录表、实验猴动态信息记录表、日常状态记录表、日常饲养记录表、非人灵长类状态评分表等表格。

2 猴接收时的检查及隔离检疫

猴到达后,兽医核对信息,进行临床检查后,



图 1 猴负压饲养柜

Figure 1 Negative-pressure housing cabinet for monkeys

转入隔离检疫间进行隔离检疫。根据各单位实际情况,猴可在专门的隔离检疫间检疫,也可在新的饲养间内实施原位隔离检疫,检疫合格的猴才可进一步开展动物实验。必要时,可依据《实验动物微生物、寄生虫学等级及监测》(GB 14922—2022)^[2],对其携带的微生物或寄生虫进行复检。检疫期可用来查明动物个体的一些基本生理学参数,在此期间要登记、编号,做好检疫期间临床观察记录和血常规等有关生理生化项目的检验。从外地引进的猴,建议在完全隔离情况下至少要 1 个月以上的检疫期^[13]。检疫期作为一个驯化适应期,对新进口的、新引进的、必须适应商品日粮和圈养条件(负压饲养笼具)的动物非常重要。

2.1 实验信息核对

根据供应商提供的资料核对是否和实验要求的动物性别、年龄和数量等信息一致。核对信息无误后,进行兽医临床检查。

2.2 兽医临床检查

兽医需要在动物到达后,按照机构管理体系文件中的标准操作规程(standard operation procedure, SOP)和记录表格对实验猴进行临床一般检查并记录。健康的实验猴外观应体形丰满、

发育正常、被毛浓密有光泽且紧贴身体、眼睛明亮活泼、反应灵敏^[8]。

观察实验猴活动是否灵活,对外界刺激反应是否迅速,行动是否敏捷,对检查人员有无警觉行为等。检查实验猴被毛是否整洁、平滑而有光泽;检查皮肤颜色是否正常,有无外伤和溃疡等;检查动物耳朵、眼睛、鼻子和嘴巴的色泽及形态等是否正常,天然孔有无异常分泌物;重点检查口唇及口腔有无疱疹及溃疡;检查动物的胖瘦与体型是否正常^[7]。

兽医临床一般检查正常后,将实验猴转入已经准备好的隔离检疫间内相应的负压饲养笼中。对实验猴重新编号或使用其原有的编号,建立动物个体档案。个体档案内容包括:动物来源、接收日期、既往史、初期检查状况和免疫情况等。填写笼位信息标签,内容包括:实验名称、动物品种、编号、性别和年龄等。临床检查发现不健康的猴应拒收。

2.3 隔离检疫期微生物及寄生虫检测

一般情况下,新引进的实验猴,尤其是从外地引进的动物,至少要有 1 个月以上的隔离检疫期^[13]。一般应进行结核菌素试验和驱除体内外生虫,需注意其它人兽共患病检查,可根据实验要求对猴携带的特定病原进行检测^[13]。微生物及寄生虫的检测可由兽医进行,也可委托第三方复检。在隔离检疫期间应做好临床观察记录和有关生理生化项目的检验。

2.3.1 结核分枝杆菌检测

皮内结核菌素试验是检测非人灵长类动物结核病常用的诊断方法。在正确的注射和恰当的判定时,结核菌素试验对于评价新到达的动物和监测研究用猴群都是一种有效的方法。可按照《实验动物 结核分枝杆菌检测方法》(GB/T 14926.48—2001)^[14]进行检测,猴上眼睑皮内注射结核菌素(稀释或原液)0.1 mL,接种 24、48、72 h 后观察结果;注射部位出现发红、肿胀、坏死、化脓等为阳性反应,对出现阳性反应的猴应进行复试,判定为可疑反应的猴,于 25~30 d 进行复检。实验猴隔离检疫最短期为 30 d,根据检测结果可延长隔离检疫期^[15]。

2.3.2 其它病原微生物及寄生虫检测

根据实验要求,可对实验猴携带的其它病原

微生物及寄生虫进行检测。如猕猴疱疹病毒 I 型(B 病毒)(Cercopithecine herpesvirus type 1, BV)、猴逆转录 D 病毒(Simian retrovirus type D, SRV)、猴 T 细胞趋向性病毒 I 型(Simian T lymphotropic virus type 1, STLV-1)和猴免疫缺陷病毒(Simian immunodeficiency virus, SIV)、体内外寄生虫等。

2.4 隔离检疫期的饲养

隔离检疫期间尽量使用与原猴场同样的饲料。若不能使用同样的饲料,应逐渐将原来的饲料替换为新的饲料。如实验猴到达后第 1~2 天饲喂原场饲料,从第 3 天开始在原场饲料中逐渐混入新购买的饲料,观察无异常现象后,再增加新饲料的比例,直至 1 周后全部替换为新的饲料^[16]。

新到场的动物在隔离检疫期间应固定饲养人员,每天定时饲喂两次,上午、下午各 1 次,下午增加水果或蔬菜。饲养人员每天应至少观察 1 次,观察环境及饲料等变化对实验猴的影响,观察猴的外观及精神状态(被毛是否杂乱、有无脱毛、皮肤有无创伤),食欲是否正常(饮食量、饮水量是否减少)、粪便情况(是否有血便、水样便)等,并详细记录。

若猴出现异常行为或者疾病时应立即报告兽医。隔离检疫期间动物更换的笼具、玩具等按照感染性医疗废物包装,高压或浸泡消毒处理;隔离检疫期间不能安排其它动物进入该房间。

2.5 隔离检疫结果及处理

隔离检疫期结束,将检疫合格的实验猴转移到动物饲养间进行常规饲养后,即可开展动物实验。原位隔离检疫的动物可以在原隔离检疫间(饲养间)开展实验。

BV 检测和结核菌素检测阳性的实验猴应拒收。体外寄生虫检测阳性,可根据寄生虫的种类制定相应的措施或者拒收、返还猴场。

3 生物风险评估

根据机构管理体系文件的要求,猴开展感染性实验前应由专业人员根据操作的病原微生物进行生物安全风险评估,制定相应的应急预案,并对所有参与饲养和实验的人员进行培训。中国疾控中心实验动物中心经过十几年的运行经

验,建立了一套完整的生物风险评估体系,具体动物实验病原微生物的生物危害评估可从病原微生物特征、动物实验活动、实验活动人员和设施设备和环境几个方面开展风险评估^[17]。

实验人员、饲养人员根据风险评估的结果穿戴相应的个人防护装备,为防止动物唾液或尿液迸溅到面部,在 ABSL-2 实验室内开展饲养或者实验操作时建议佩戴一次性面屏。

以开展寨卡病毒(Zika virus)的猴感染性实验为例进行简单的风险评估。寨卡病毒是一种蚊媒病毒,主要由伊蚊传播,还可垂直传播、通过输血和血液制品、性接触,以及可能通过器官移植传播^[18]。约 80% 的感染者不会出现临床症状;若出现症状,常在感染后 3~14 d 开始出现症状,表现为皮疹、发烧、结膜炎、肌肉和关节疼痛等,可持续 2~7 d^[19-20]。寨卡病毒感染可导致吉兰-巴雷综合征、神经病变和脊髓炎^[21]。感染后只能通过血液或其他体液的实验室检测(如 RT-PCR)确认^[22]。目前无针对寨卡病毒感染的特异性治疗方法,主要是对症治疗。目前尚无可用于预防或治疗寨卡病毒感染的疫苗^[23]。肌肉注射 1×10^3 PFU 的寨卡病毒即可导致恒河猴病毒血症^[24-25]。阴道内或直肠内接种 $7.0 \log_{10}$ PFU 的寨卡病毒,可感染猕猴^[26]。在巴西,一名研究生因被感染寨卡病毒的老鼠咬伤而报告了实验室获得性感染^[27]。2016 年~2019 年,美国报告了 4 例实验室相关的寨卡病毒病例^[28]。其中两例与针刺伤相关,另外两例的暴露途径尚不明确,至今尚未报告因实验室获得性感染寨卡病毒而导致的死亡或严重后遗症^[27-29]。寨卡病毒可被 70% 的异丙醇、70% 的乙醇、70% 的氯己定、70% 的二甲基亚硫酸胺/乙醇、1% 的次氯酸盐、2% 的多聚甲醛或 2% 的戊二醛 1 min 后灭活^[30]。冻干病毒暴露于上述消毒剂中 5 min 也可以被灭活^[30]。

动物实验活动以具体实验方案为准。接触被动物感染的动物或者针刺以及气溶胶可能会导致人员感染^[27-28]。实验人员和饲养人员应熟悉猴的生活习性及其实验操作。

按照《人间传染的病原微生物目录》,寨卡病毒属于第三类病毒,实验猴的感染性实验需要在 ABSL-2 实验室进行。进入 ABSL-2 实验室应穿两层防护服,佩戴医用外科口罩、医用防护帽、双层

手套、一次性面屏或护目镜。开展实验活动时,实验人员动作应轻柔,尽量避免产生气溶胶。实验活动结束后,应使用上述敏感消毒剂对房间内活动区域喷雾或擦拭消毒。

4 感染性动物实验期间的饲养管理

对于结束隔离检疫进入正常饲养阶段的实验猴,实验室应动态监测实验猴携带微生物状况,以便及时了解动物的健康状态^[6]。

4.1 日常饲养及观察

进行感染性实验期间的饲养与隔离检疫期的饲养要求基本一致。饲养时,应坚持定人饲喂,定时定量喂养的原则^[31]。饲养人员每天定时饲喂两次,上午、下午各 1 次,下午增加水果或蔬菜。根据实验猴的年龄等实际情况调整饲喂量,每只实验猴每天下午饲喂 1 个清洗干净的苹果(200 g 左右)或香蕉。实验猴负压饲养柜内采用水瓶或食盆盛装饮水,每日应给实验猴供应充足的动物饮水。

有研究表明,笼养环境会引起恒河猴的非正常脱毛,饲养人员应每天观察猴的精神状态、饮食饮水、是否有脱毛等情况,并详细记录^[32]。若有异常情况及时通知兽医和相关实验人员。

4.2 环境丰富

实验动物福利提倡给实验猴提供玩具,如猴镜等,条件允许时可提供音乐。在生物安全实验室开展动物实验,首先应保障生物安全^[3]。建议给在 ABSL-2 实验室饲养的实验猴提供玩具,玩具应定期更换及消毒。另外,如果实验猴需要单笼饲养,应该集中在相邻的负压饲养柜内饲养,这样实验猴可以通过钢化玻璃互相看到对方,避免孤独。

正面强化训练(positive reinforcement training, PRT)是一种非人灵长类动物丰荣的策略,即动物完成了期望行为后可获得奖励^[15,33-34]。使用这种训练方法后,血液采集/体温测试等一些操作可以在动物不用镇静剂的情况下,在笼旁就可以完成^[15]。作为一种丰荣的方式,进行 PRT 训练也增加了实验猴和饲养人员/实验人员的互动。若实验室情况允许,应固定人员对猴进行 PRT 的训练。

4.3 笼具及饲养用具的清理、消毒

日常饲养中水瓶(盆)、食盒污损,应随时清洗或更换。感染实验期间,每天应更换托盘。负压柜内四周、底盘、动物栖息架和玩具有污物需及时清理或更换。玩具每周至少更换 1 次。负压饲养柜每周更换 1 次。具体的更换频率可以根据实际实验及饲养情况进行调整。更换的托盘内物品及玩具等用医疗废物包装袋包装后,及时高压消毒后再出屏障区。

每天工作完毕后对饲养间进行喷雾消毒 1 次,每天用浸泡消毒液的墩布擦拭地面消毒。

4.4 兽医护理

实验猴应定时称重(每周 1 次)以查出患有慢性疾病的个体或根据实验需求在采血前或实验操作前进行称重,体重明显减轻时应报告兽医检查,检查记录及时存档。常规体检的频率决定于动物的种类和年龄。因单纯用商品日粮饲喂的猴会发生牙垢,易导致牙龈炎和牙周炎,因此,应注意动物牙齿的卫生^[35]。

5 感染性实验过程中的生物风险控制

每次进入 ABSL-2 实验室开展实验前,实验人员应按照风险评估的结果和 ABSL-2 实验室的要求穿戴好相应的个人防护装备,实验操作时也应注意控制由操作引起的生物风险。

5.1 动物保定

进行动物保定时需要打开负压饲养柜,虽然实验猴负压饲养柜可产生从笼外向笼内的定向空气流,但是打开负压饲养柜的瞬间,负压饲养柜内的气溶胶还是有向外流出的可能性。因此开展经气溶胶传播的病原微生物实验时建议佩戴合适型号的 N95 口罩。

打开实验猴负压饲养柜钢化玻璃门,可通过向前移动挡板,逐渐挤压猴的活动空间,直至将实验猴挤压至不锈钢门处,此时可不用将实验猴取出负压饲养柜外直接进行采血或者肌肉注射等简单的实验操作。若实验操作比较复杂,为保证安全,可先麻醉,再将实验猴转移至生物安全柜内进行实验操作,因麻醉后的实验猴体温会下降,实验操作过程中应做好保温措施。

5.2 转运及实验操作

实验猴麻醉后从负压饲养柜中取出,可通过转运箱转移到生物安全柜中进行实验操作。

实验猴转运至生物安全柜后,根据实验方案进行攻毒或样本采集等操作,在实验操作过程中应保定好动物,及时观察动物的麻醉状态,实验操作结束后将动物通过转运箱转移回负压饲养柜。动物转运至负压饲养柜后及时关注动物状态以及是否苏醒。转运箱每次用完后,需使用对所操作的病原微生物敏感的消毒剂进行擦拭或浸泡消毒。实验结束后,应使用敏感消毒剂对房间及活动区域喷雾消毒。

若终末实验操作涉及动物解剖及组织样本的采集,动物尸体应用医疗废物包装袋收集,填写《尸体存放标签》粘贴于医疗废物包装袋表面,并及时将其高压消毒后再出屏障区。

5.3 饲养间终末消毒

所有实验结束后,可使用过氧化氢对饲养间及负压饲养柜进行熏蒸消毒。熏蒸消毒后,再将猴负压饲养柜经设备通道转移出屏障区,在洗消间使用含氯消毒剂及高压水枪对负压饲养柜进行清洗;清洗晾干后再经设备通道移入屏障区,等待下次使用。

6 小结

近几十年来,人类、动物和环境的联系越来越紧密,“同一健康(One Health)”的理念也强调人类、动物和环境健康之间的关系,特别是近几年新型冠状病毒肺炎大流行对全球造成了巨大损失和影响,我们尤其应该重视人兽共患病以及环境在疾病传播过程中的作用^[36-38]。实验猴作为非人灵长类实验动物,与人的遗传特征等各方面极其相似,在研究病原致病机制以及疫苗和药物的开发过程中起着不可替代的作用。非人灵长类实验动物可能携带某些人兽共患病病原,因此在进行猴的饲养过程中应特别注意^[34]。在 ABSL-2 实验室开展猴的实验,由于生物安全和负压饲养笼具的限制,多采取非气密性动物隔离设备饲养猴。本文从动物入场前的准备、隔离检疫、动物饲养、实验操作等方面对在 ABSL-2 实验室开展猴感染性实验的几个关键环节如何进行生物风险的评估与控制进行了详细论述,为以后

在 ABSL-2 及 ABSL-3 实验室开展类似感染性实验提供了借鉴和参考。

参考文献:

- [1] CHAN A W S. Progress and prospects for genetic modification of nonhuman primate models in biomedical research [J]. ILAR J, 2013, 54(2): 211-223.
- [2] 国家市场监督管理总局, 国家标准化管理委员会. 实验动物 微生物、寄生虫学等级及监测: GB 14922—2022 [S]. 2022.
STATE ADMINISTRATION FOR MARKET REGULATION, STANDARDIZATION ADMINISTRATION OF THE PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA. Laboratory animals microbiology, parasitological grades and monitoring: GB 14922—2022 [S]. 2022.
- [3] 李贵, 吕龙宝. 实验动物恒河猴规模化饲养管理 [J]. 上海畜牧兽医通讯, 2014, 70(5): 55-59.
LI G, LYU L B. Large-scale feeding management of experimental animal *Rhesus* monkey [J]. Shanghai J Anim Husb Vet Med, 2014, 70(5): 55-59.
- [4] 花秀春, 时彦胜, 孙兆增, 等. 人工饲养恒河猴、食蟹猴的繁殖性能初报 [J]. 中国实验动物学报, 2009, 17(3): 219-221.
HUA X C, SHI Y S, SUN Z Z, et al. Preliminary study on the reproductive characteristics of *Rhesus* and *Cynomolgus* monkeys bred in captivity in Beijing area [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2009, 17(3): 219-221.
- [5] 梁燕, 刘龙丁, 杨梦莉, 等. ABSL-3 实验室中恒河猴饲养的微生物风险控制 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(2): 80-86.
LIANG Y, LIU L D, YANG M L, et al. Microbiological risk control for *Rhesus* monkeys in animal biosafety level 3 laboratories [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(2): 80-86.
- [6] 魏强. 动物实验中的生物安全问题 [J]. 中国比较医学杂志, 2015, 25(6): 75-78.
WEI Q. Biosafety issues in animal experiments in China [J]. Chin J Comp Med, 2015, 25(6): 75-78.
- [7] 徐西彬, 韩红星, 王志鹏, 等. 实验猕猴的隔离检疫与疾病控制 [J]. 甘肃畜牧兽医, 2021, 51(11): 27-30.
XU X B, HAN H X, WANG Z P, et al. Quarantine and disease control of experimental macaques [J]. Gansu Anim Husb Vet, 2021, 51(11): 27-30.
- [8] 国家林业局. 猕猴属实验动物人工饲养繁育技术及管理标准: LY/T 1784—2008 [S]. 2008.
NATIONAL FORESTRY AND GRASSLAND ADMINISTRATION OF CHINA. Standard of management breeding for and laboratory technique animal in of artificial Macac: LY/T 1784—2008 [S]. 2008.

- [9] 王会芳, 张利萍, 张纪元, 等. 非典型猴痘: 一场新的疫情? [J]. 解放军医学杂志, 2022, 47(6): 533-537.
WANG H F, ZHANG L P, ZHANG J Y, et al. Atypical monkeypox; a potential epidemic disease? [J]. Med J Chin People's Liberation Army, 2022, 47(6): 533-537.
- [10] 徐可丽. 人畜共患疾病的管理 [J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(29): 121-122.
XU K L. Management of zoonotic diseases [J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2013, 6(29): 121-122.
- [11] 国家质量监督检验检疫总局. 进出境非人灵长类动物饲养、隔离、运输过程中的动物福利规范: SN/T 4802—2017 [S]. 2018.
GENERAL ADMINISTRATION OF QUALITY SUPERVISION, INSPECTION AND QUARANTINE OF THE PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA. Animal welfare regulations during the feeding, isolation, and transportation of inbound and outbound non-human primates; SN/T 4802—2017 [S]. 2018.
- [12] 国家市场监督管理总局, 国家标准化管理委员会. 实验动物 环境及设施: GB 14925—2023 [S]. 2023.
STATE ADMINISTRATION FOR MARKET REGULATION, STANDARDIZATION ADMINISTRATION OF THE PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA. Laboratory animal environment and facilities; GB 14925—2023 [S]. 2023.
- [13] 孙德明, 李根平, 陈振文, 等. 实验动物从业人员上岗培训教材 [M]. 北京: 中国农业大学出版社, 2011.
SUN D M, LI G P, CHEN Z W, et al. Training materials for the qualification certificate of laboratory animal practitioners [M]. Beijing: China Agricultural University Press, 2011.
- [14] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局, 国家标准化管理委员会. 实验动物 结核分枝杆菌检测方法: GB/T 14926.48—2001 [S]. 2001.
STATE ADMINISTRATION FOR MARKET REGULATION, STANDARDIZATION ADMINISTRATION OF THE PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA. Experimental animal *Mycobacterium tuberculosis* detection method; GB/T 14926.48—2001 [S]. 2001.
- [15] FOX J G, ANDERSON L C, OTTO G, et al. Laboratory animal medicine. Third Edition [M]. Boston: Academic Press, 2015.
- [16] 花秀春, 时彦胜, 孙兆增, 等. 新引进猕猴的检疫、隔离与饲养管理 [J]. 实验动物科学, 2010, 27(3): 43-46.
HUA X C, SHI Y S, SUN Z Z, et al. New introduction macaque's quarantine, isolation and raising management [J]. Lab Anim Sci, 2010, 27(3): 43-46.
- [17] 刘艳, 王珑. 动物实验活动中病原微生物危害风险评估体系的建立 [J]. 实验动物科学, 2015, 32(1): 37-40.
LIU Y, WANG L. Establishment of risk assessment system of pathogenic microorganism in laboratory animal activity [J]. Lab Anim Sci, 2015, 32(1): 37-40.
- [18] DE ARAÚJO T V B, DE ALENCAR XIMENES R A, DE BARROS MIRANDA-FILHO D, et al. Association between microcephaly, Zika virus infection, and other risk factors in Brazil: final report of a case-control study [J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(3): 328-336.
- [19] PLOURDE A R, BLOCH E M. A literature review of zika virus [J]. Emerg Infect Dis, 2016, 22(7): 1185-1192.
- [20] LI R, DING J, DING G, et al. Zika virus infections, a review [J]. Radiol Infect Dis, 2017, 4(2): 88-93.
- [21] KRAUER F, RIESEN M, REVEIZ L, et al. Zika virus infection as a cause of congenital brain abnormalities and guillain-Barré syndrome: systematic review [J]. PLoS Med, 2017, 14(1): e1002203.
- [22] BHARDWAJ U, PANDEY N, RASTOGI M, et al. Gist of zika virus pathogenesis [J]. Virology, 2021, 560: 86-95.
- [23] BERNATCHEZ J A, TRAN L T, LI J, et al. Drugs for the treatment of zika virus infection [J]. J Med Chem, 2020, 63(2): 470-489.
- [24] BEST K, BAROUCH D H, GUEJ J, et al. Zika virus dynamics: Effects of inoculum dose, the innate immune response and viral interference [J]. PLoS Comput Biol, 2021, 17(1): e1008564.
- [25] LI X F, DONG H L, WANG H J, et al. Development of a chimeric Zika vaccine using a licensed live-attenuated flavivirus vaccine as backbone [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 673.
- [26] DENG Y Q, ZHANG N N, LI X F, et al. Intranasal infection and contact transmission of Zika virus in guinea pigs [J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 1648.
- [27] TALON DE MENEZES M, RILO CHRISTOFF R, HIGA L M, et al. Laboratory acquired zika virus infection through mouse bite: a case report [J]. Open Forum Infect Dis, 2020, 7(11): ofaa259.
- [28] HILLS S L, MORRISON A, STUCK S, et al. Case series of laboratory-associated zika virus disease, United States, 2016-2019 [J]. Emerg Infect Dis, 2021, 27(5): 1296-1300.
- [29] FILIPE A R, MARTINS C M, ROCHA H. Laboratory infection with Zika virus after vaccination against yellow fever [J]. Arch Gesamte Virusforsch, 1973, 43(4): 315-319.
- [30] MÜLLER J A, HARMS M, SCHUBERT A, et al. Inactivation and environmental stability of zika virus [J]. Emerg Infect Dis, 2016, 22(9): 1685-1687.
- [31] 朱娟. 浅谈猴子的福利化饲养管理技术 [J]. 畜牧兽医科技信息, 2018, 41(4): 10-11.
ZHU J. Discussion on the welfare feeding management technology of monkeys [J]. Chin J Anim Husbandry Vet Med,

- 2018, 41(4): 10-11.
- [32] 金石军, 罗学彬, 张秀娟, 等. 不同饲养条件对恒河猴脱毛恢复的影响 [J]. 实验动物科学, 2012, 29(3): 43-45.
- JIN S J, LUO X B, ZHANG X J, et al. Probe the effect of different rear condition on recovery of trichomadesis of *Rhesus* monkey [J]. *Lab Anim Sci*, 2012, 29(3): 43-45.
- [33] REINHARDT V. Taking better care of monkeys and apes [M]. Washington DC: Animal Welfare Institute, 2008.
- [34] VEEDER C L, BLOOMSMITH M A, MCMILLAN J L, et al. Positive reinforcement training to enhance the voluntary movement of group-housed sooty mangabeys (*Cercocebus atys*) [J]. *J Am Assoc Lab Anim Sci*, 2009, 48(2): 192-195.
- [35] FORTMAN J D, HEWETT T A, HALLIDAY L. C. The Laboratory Nonhuman Primate (2nd Edition) [M]. Boca Raton: CRC Press, 2017.
- [36] 杨玉琴. 实验动物屏障设施管理中面临的生物安全问题及对策探讨 [J]. 实验动物与比较医学, 2022, 42(2): 95-101.
- YANG Y Q. Biosafety problems and countermeasures in the management of barrier facilities for laboratory animals [J]. *Lab Anim Comp Med*, 2022, 42(2): 95-101.
- [37] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Tripartite and UNEP support OHHLEP's definition of "One Health" [EB/OL]. (2021-12-01) [2022-06-01]. <https://www.who.int/news/item/01-12-2021-tripartite-and-unesp-support-ohhlepe-s-definition-of-one-health>.
- [38] 廖春晓, 李立明. "同一健康"的发展与实践 [J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(7): 987-995.
- LIAO C X, LI L M. Conception and practice of "one health" [J]. *Chin J Epidemiol*, 2022, 43(7): 987-995.

[收稿日期]2024-10-30



构建临床癌症研究相关的人源肿瘤异种移植模型的进展

人源肿瘤异种移植(patient-derived tumor xenograft, PDX)模型是从癌症患者手术切除肿瘤组织,随后移植到免疫缺陷小鼠体内,从而更好地保留了肿瘤的异质性。这是一种重要的转化医学研究方法,特别是在推动精准医学方面,这种方法已经崭露头角。本文从时间维度阐述了 PDX 模型在各个阶段的发展。作为 PDX 模型发展的第一阶段,人源肿瘤原位异种移植(patient-derived orthotopic xenograft, PDOX)模型将人源肿瘤组织植入小鼠体内,位置与患者的解剖位置相对应。PDOX 模型具有多个优势,包括高度保真地还原原始肿瘤、增强药物敏感性以及提高移植成功率。然而, PDOX 模型也存在严峻的挑战,需要先进的手术技术和精密的成像技术,限制了其应用。随后,人源化小鼠模型以及斑马鱼模型相继被开发应用。人源化小鼠模型具有类似肿瘤和免疫系统相互作用的人类免疫环境,是 PDX 模型研究的热点话题。斑马鱼异种移植模型(zebrafish patient-derived tumor xenograft, zPDX)和患者源性类器官(patient-derived organoids, PDO)模型作为研究癌症与药物开发的新模型, zPDX 模型将用于肿瘤移植到斑马鱼体内,成为新型个性化动物疾病模型,具有缩短患者等待时间的优势。PDO 模型提供了一种新的药物测试方法,可复制体内环境并保存重要的与患者相关的肿瘤信息。本综述突出了 PDX 模型每个新阶段的功能特征,并阐述了这一快速发展领域所面临的挑战以及未来的发展。

该研究成果发表于《动物模型与实验医学(英文)》期刊(*Animal Models and Experimental Medicine*, 2023, 6(5): 381-398. doi: 10.1002/ame2.12349)。