



# 长爪沙鼠在病原感染研究中的应用

肖丽 戴方伟 宋晓明 萨晓婴

(浙江省医学科学院实验动物中心, 杭州 310013)

**【摘要】** 长爪沙鼠对多种病原易感, 某些病原感染后的疾病特征与人类相似, 因而广泛应用于感染性疾病动物模型, 为感染性疾病的病理学特征、发病机制、免疫学诊断和药物研发等研究提供了重要材料。本文简要综述了长爪沙鼠在微生物和寄生虫感染等相关研究中的应用, 以为长爪沙鼠的开发应用提供借鉴。

**【关键词】** 长爪沙鼠; 感染; 动物模型

**【中图分类号】** R-332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2013)07-0061-07

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2013.007.014

## Application of mongolian gerbil as animal model in pathogenic infection and immunological studies

XIAO Li, DAI Fang-wei, SONG Xiao-ming, SA Xiao-yin

(Center of Laboratory Animals, Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou 310013, China)

**【Abstract】** Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*) has many specific biological characteristics and is permissive to several infections, and has been widely used for infectious diseases models in studies on infectious of viral, bacterial and parasitic. In this article, we briefly introduce the application of gerbils in the infection of microorganisms and parasites for the past few years.

**【Key words】** Mongolian gerbil; Infection; Animal models

长爪沙鼠 (*Meriones unguiculatus*, Mongolian gerbil) 属于哺乳纲啮齿目仓鼠科沙鼠亚科沙鼠属动物, 分布于内蒙古、河北省北部、山西、甘肃、宁夏、青海等地的草原地带和蒙古、前苏联的布里亚特地区。长爪沙鼠作为实验动物应用于医学领域已有较长时间, 其独特的解剖学、生理学和行为学等特征使其在营养代谢病、脑血管疾病、自发性肿瘤和慢性铅中毒等诸多研究中应用广泛。长爪沙鼠对多种病原易感, 相比于其他啮齿类实验动物, 长爪沙鼠受某些病原感染可表现出与人类更相似的病理学特征和临床症状, 因此长爪沙鼠在病原感

染研究领域具有重要的应用价值(表1)。本文对近年来长爪沙鼠在微生物和寄生虫感染等研究中的应用作一回顾, 以为长爪沙鼠的进一步开发应用和标准化提供依据。

### 1 微生物感染的研究

#### 1.1 流行性出血热病毒(Epidemic Hemorrhagic Fever Virus, EHFV)

流行性出血热(EHF)是由布尼亚病毒科汉坦病毒(Hantavirus)属中的一些病毒引起的一种呈世界性分布的急性传染病, 疫情以我国最为严重, 约

[基金项目] 科技部“十二五”科技支撑计划项目子项目(2011BAI15B01-31), 国家自然科学基金项目(31101678, 31000985)。

[作者简介] 肖丽(1987-), 女, 硕士研究生, 主要研究方向为实验动物感染与免疫等。E-mail: xiaoli\_0107@sina.com

[通讯作者] 萨晓婴。

占世界发病总数的 80% 以上。我国最早于 1984 年成功研制了安全有效的大鼠胚细胞灭活疫苗,但鼠胚细胞疫苗产量有限,难以批量生产。此后,通过对沙鼠肾细胞、地鼠肾细胞和鼠脑制备的三种出血热疫苗的免疫性进行比较后发现,只有沙鼠肾细胞疫苗能测出较高的血凝素效价。家兔经三种疫苗免疫二针后只有沙鼠肾细胞疫苗能测出血抑抗体,中和抗体测定的结果亦以该疫苗的抗体反应最好。经免疫的家兔和长爪沙鼠用野鼠型病毒攻击,以上三种疫苗均有一定的保护作用,但仍以沙鼠肾细胞疫苗的保护力最强。长爪沙鼠对自然感染 EHFV 的黑线姬鼠、大足鼠和褐家鼠肺悬液或在黑线姬鼠或细胞中人工传代的 EHFV 均敏感,肺内接种可使全部长爪沙鼠感染,且能在鼠体内连续传代,在经接种 EHFV 的长爪沙鼠排泄物和血液中均可分离到病毒。朱智勇等<sup>[1]</sup>在国内外首次发现长爪沙鼠是对流行性出血热病毒敏感的实验动物,是研究 EHFV 特性和疫苗研制的首选模型动物。长爪沙鼠感染 EHFV 产生抗体不久,病原就很快消失,此急性感染过程与人体相似。且长爪沙鼠可用于宿主动物体内 EHFV 的分离,在较短时间内即可获得毒株,获得的毒株可用于疫苗的研制。90 年代初以长爪沙鼠肾细胞开发研制成功的 EHF-I 型和 II 型单价灭活疫苗,通过疫区现场考核和使用,疫苗的安全性、免疫原性及防病效果等都得到了充分肯定<sup>[1]</sup>,在此基础上研发的双价 EHF 灭活疫苗,通过临床观察与免疫学效果研究均证实其预防效果。目前,应用长爪沙鼠肾细胞生产的流行性出血热疫苗已广泛用于预防该疾病,取得了良好的社会和经济效益。

## 1.2 幽门螺旋杆菌 (*Helicobacter pylori*)

幽门螺旋杆菌 (*H. pylori*) 主要寄生于人类的胃部,与胃肠道疾病密切相关,是引起慢性胃炎和消化性溃疡的主要原因。长爪沙鼠可再现 *H. pylori* 感染人体后出现的一系列病理学变化,如胃炎,十二指肠和胃的溃疡、萎缩,肠内组织增生和癌变等。迄今为止,长爪沙鼠是唯一感染幽门螺旋杆菌后产生胃炎,并伴有消化性溃疡甚至胃癌的实验动物<sup>[2]</sup>,是研究其病理学特征、药物筛选和疗效评价的首选动物模型。比较长爪沙鼠和小鼠在感染 *H. pylori* SS1 菌株后其胃上皮细胞的凋亡情况,可发现小鼠体内的 DNA 碎片、细胞凋亡蛋白酶-3 活性和 TUNEL 活性细胞显著上升,而这些参数在沙鼠体内均显著减弱,另一方面长爪沙鼠胃上皮细胞更新周

期显著增快,长爪沙鼠对细胞凋亡的特异性抑制机制和细胞增殖相关,使其在感染 *H. pylori* 后比小鼠更易形成胃癌。在利用长爪沙鼠对幽门螺旋杆菌感染的分子学机制的研究中,与致病性相关的细菌因子如效应蛋白 CagA<sup>[3]</sup>和凝集素 BabA<sup>[4]</sup>等与幽门螺旋杆菌的致病过程密切相关,细菌因子和宿主信号转导途径的关联是调节致病过程和疾病发生的关键;在新药的探索方面,Hitoshi 等<sup>[5]</sup>证实铁离子转运蛋白 FecA1 是决定幽门螺旋杆菌寄生能力和对甲硝唑抵抗力的重要因素,预示 FecA1 可能成为研发抑制幽门螺旋杆菌新药的一个潜在靶点。另外,OAK 肽类<sup>[6]</sup>和约氏乳酸杆菌 Lal (LC1)<sup>[2]</sup>也有希望成为幽门螺旋杆菌感染的治疗药物;胃癌是一种阶式发展并受多因素影响的疾病,幽门螺旋杆菌在胃癌发生过程中扮演重要的角色,大部分胃癌包括肠内型和弥散型,而弥散主要发生在 *H. pylori* 感染胃粘膜后病原的增殖和转移上。流行病学、动物实验<sup>[7]</sup>和临床预期研究<sup>[8]</sup>证实,幽门螺旋杆菌慢性感染与胃癌的发生发展直接相关。Tadashi 等<sup>[7]</sup>发现对感染的长爪沙鼠长期使用质子泵抑制剂 (PPI) 可促进其腺癌的发生,这与长爪沙鼠感染 *H. pylori* 后诱发的萎缩性胃炎有关。而不同来源的 *H. pylori* 临床菌株对 GES-1 细胞的增殖影响具有差异性,分离自胃癌黏膜的菌株可明显促进细胞增殖,并可以引起长爪沙鼠严重的胃黏膜癌前病变及胃癌发生<sup>[8]</sup>。总之,幽门螺旋杆菌并不是胃癌的引发剂,而是促进胃癌生成的强大动力,因此幽门螺旋杆菌的清除可以有效地预防胃癌的发生。近年来,已有许多以长爪沙鼠为动物模型感染幽门螺旋杆菌的相关研究,在组织病理学特征和临床症状、致病机制、新药研发、与胃癌和腺癌的关系等诸多领域取得了一系列进展。因此,长爪沙鼠被认为是研究幽门螺旋杆菌感染的最理想模型动物。

## 1.3 李斯特菌 (*Listeria monocytogenes*)

李斯特菌 (*Listeria monocytogenes*) 是世界上经食物传播导致死亡人数最多的感染性疾病之一。长爪沙鼠是李斯特菌病的天然宿主,作为李斯特菌病研究的优选模型动物,其应用正在推广<sup>[9]</sup>。长爪沙鼠可作为 *Listeria* 脑干脑炎的模型动物,在长爪沙鼠的中耳处给予低剂量的产单核李斯特菌,可并发持久的中耳炎和持续的菌血症。这种 *Listeria* 脑干脑炎沙鼠模型可用于研究细菌进入血脑屏障的分子学机制和评价大脑内的抗生素功效。李斯特菌在

长爪沙鼠体内由 InlA ( Ecad) 和 InlB ( MET) 介导的两种感染途径,对李斯特菌初始肠细胞培养和孕鼠的体内研究都有调节功能<sup>[9]</sup>。

#### 1.4 泰泽病原体 (*Bacillus piliformis*)

泰泽病原体 ( Tyzzer's organism, *Bacillus piliformis*) 是一种专营细胞内寄生的革兰氏阴性杆菌,广泛存在于实验动物、家禽、家畜、宠物及非人灵长类动物。与其他常用的实验动物相比,长爪沙鼠对泰泽病原体表现得极其敏感,而该细菌为典型的机会性致病菌。由于泰泽病原体对长爪沙鼠具有独特的易感性,用长爪沙鼠作为研究泰瑞氏病自然发生的动物模型和“哨兵”动物极具科研价值,长爪沙鼠也可作为检测可疑染菌材料的有效诊断工具。

#### 1.5 其他微生物感染

长爪沙鼠也对实验性脑心肌炎病毒、流行性肾病病毒、戊型肝炎病毒(见表1)、海尔曼杆菌(表1)和沙门氏菌等微生物易感,并在这些微生物的研究中有所应用。另外,长爪沙鼠也在一种真菌毒素柄曲霉素(ST)的胃致癌作用中得到应用。

## 2 寄生虫感染的研究

### 2.1 丝虫( filariae)

丝虫病( filariasis) 是人体最为重要的寄生虫病之一。目前,由马来丝虫、班氏吴策线虫等引起的人类淋巴管丝虫病在 100 多个国家呈地方流行性分布,特别是热带地区和亚热带地区人类淋巴管丝虫病的感染尤为严重。WHO 于上世纪 70 年代建议采用长爪沙鼠感染模型研究人体丝虫的分类学、分子生物学和免疫学等特性,以获取防治丝虫病资料。

#### 2.1.1 马来丝虫(*Brugia malayi*)

长爪沙鼠对马来丝虫非常易感,我国大连医科大学利用长爪沙鼠成功建立了中国马来丝虫虫库。长爪沙鼠感染马来丝虫主要病理变化为:①幼虫和成虫引起的肉芽肿;②闭塞性动脉内膜炎;③微丝蚴退化引起的慢性间质炎症等。此外,长爪沙鼠感染模型也为马来丝虫免疫原试剂的鉴定提供了一套有用的研究体系。Thirugnanam 等<sup>[10]</sup>使用基于免疫筛选的噬菌体展示试验证实了 Bm-ALT-2 可作为候选疫苗的抗原来预防马来丝虫病,研究表明 Bm-ALT-2 蛋白疫苗效果强于 Bm-ALT-2 DNA 疫苗,而 Bm-ALT-2 蛋白疫苗在诱导长爪沙鼠对马来丝虫免疫保护方面也比 Bm-ALT-2 DNA 结合的早期辅助蛋

白疫苗效果好。另外,研究发现马来丝虫重组体肌凝蛋白在多乳鼠属和长爪沙鼠中对马来丝虫的感染具有免疫保护作用,预示着重组体肌凝蛋白可作为疫苗抗原用于预防人类淋巴管丝虫病<sup>[11]</sup>。

#### 2.1.2 彭亨丝虫(*Brugia pahangi*)

长爪沙鼠对多种丝虫易感,且雄性长爪沙鼠对彭亨丝虫感染较雌性更敏感。长爪沙鼠感染彭亨丝虫后可诱发慢性感染,并伴有持续的微丝蚴血症且易再次感染,皮下或腹膜接种都可在淋巴管或腹膜腔内诱发肉芽肿,其抗原诱导增殖反应和 Th2 细胞免疫应答均降低,这与人类感染所诱发的症状相似<sup>[12]</sup>。相比于 PD4 仓鼠,彭亨丝虫在长爪沙鼠体内的生长长度要长,各脏器中平均微丝蚴水平 PD4 仓鼠也比长爪沙鼠小很多。Chirgwin 等<sup>[12]</sup>以灭活流产布鲁杆菌(S19)致敏的长爪沙鼠感染彭亨丝虫可诱导 Th2 应答反应降低和 IFN- $\gamma$  升高,但相比于单独感染彭亨丝虫其 Th1 反应并没有得到逆转,表明 Th2 型细胞因子的强烈反应并不能抑制彭亨丝虫的定居,需要研究更强的 Th1 极化反应来抑制幼虫的生长。又有研究证实彭亨丝虫慢性感染长爪沙鼠的过程中沃尔巴克体属细菌并不是引起长爪沙鼠淋巴管损伤的主要因素。但该细菌在丝虫的蜕皮过程中会影响四环素疗效和丝虫的性别比例,预示着以沃尔巴克体属细菌为靶向的四环素疗法可用于抗丝虫药的研究。早期幼虫移行是丝虫定居的重点,但以往很少研究。Chirgwin 等<sup>[13]</sup>报道了早期体内组织移行的 L3 幼虫和未移行 L3 幼虫在基因表达上的差异可导致幼虫定居位点的不同,暴露在不同的寄宿环境和寄宿位点引起幼虫移行活力的不同是影响幼虫基因表达的重要因素。并且 L3 幼虫移行过程中可引起炎症反应,其诱导的早期急性炎症反应是由丝虫在淋巴管定居所调节。

目前,长爪沙鼠已被证明是研究彭亨丝虫或马来丝虫感染引起的淋巴管丝虫病最优啮齿类模型动物<sup>[12]</sup>,该感染模型可更精确地表现丝虫感染初期引起的病理学特征和临床症状,这是其他动物模型或体外培养技术无法比拟的,也为揭示彭亨丝虫早期感染和丝虫生存的遗传学基础提供了条件<sup>[13]</sup>。

### 2.2 贾第鞭毛虫(*Giardia*)

#### 2.2.1 蓝氏贾地鞭毛虫(*Giardia lamblia*)

蓝氏贾第鞭毛虫是一种机会性致病肠道原虫,在我国分布较广,尤其对儿童的危害最大,慢性贾第虫病和反复感染易使儿童出现生长障碍,严重影

表 1 长爪沙鼠病原感染的比较医学分析  
Tab. 1 The comparative medical analysis of mongolian gerbil as animal model in pathogenic infection

类别 (classification)	病原 (pathogen)	长爪沙鼠的应用及其比较医学研究 (The application of mongolian gerbil as animal model in pathogenic infection and the studies in comparative medicine)	主要参考文献 (reference)
病毒 (Viruses)	流行性出血热病毒 (Epidemic Hemorrhagic Fever Virus, EHFV)	实验证实,长爪沙鼠对来自黑线姬鼠、褐家鼠或病人的 EHFV 均敏感,被吸入我国出血热防治手册用于病毒分离;目前,仅有乳爪沙鼠和乳小鼠感染 EHFV 发病和致死,长爪沙鼠是研究 EHFV 的理想模型动物;长爪沙鼠肾细胞生产的流行性出血热疫苗在血凝素、中和抗体滴度、病毒攻击保护力等方面均优于大鼠胚细胞灭活疫苗和地鼠肾细胞灭活疫苗。	[1]
	戊型肝炎病毒 (Hepatitis E Virus, HEV)	长爪沙鼠对 HEV 易感,并出现了与自然宿主(人和猪)相同的典型病理变化;与非人灵长类和 SPF 猪相比,长爪沙鼠更适合用于 HEV 的致病机制研究。长爪沙鼠感染 HEV 能产生抗体,在血液、心、肾脏、脾脏、肠系膜淋巴结、脾脏、肺和粪便中都能检测到 HEV 的 RNA。但感染 HEV 后的长爪沙鼠缺乏明显的临床表现,有待进一步的研究。可以通过进一步实验考察 HEV 感染的临床检测指标来判断长爪沙鼠在 HEV 小动物感染实验研究的价值。	[17]
细菌 (Bacteria)	幽门螺旋杆菌 ( <i>Helicobacter pylori</i> )	H. pylori 单独感染长爪沙鼠成功地诱发了胃癌,这是幽门螺杆菌研究史上的重大事件,它比小鼠更易形成胃肠道疾病和胃癌,其胃部病理特点及其发生发展与人类相似;被认为是最稳定的幽门螺杆菌感染致胃癌的动物模型。是研究幽门螺杆菌引发的胃部病变特征和胃癌形成机理、临床药物筛选和疗效评价的首选模型动物。目前,幽门螺杆菌长爪沙鼠动物模型已获模型专利。	[2-6]
	李斯特菌 ( <i>Listeria</i> )	长爪沙鼠是李斯特菌的天然宿主,在其中耳处给予低剂量的产单核李斯特菌,可引发持久的中耳炎和持续的菌血症,这种 <i>Listeria</i> 脑干脑炎沙鼠模型可用于研究细菌进入血脑屏障的分子学机制和评价大脑内的抗生素功效。在大鼠和小鼠相区别,在长爪沙鼠体内李斯特菌可由 InIA (Ecad) 和 InIB (MEF) 介导两种感染途径,对李斯特菌初始细胞培养和孕鼠的体内研究都有调节功能,使得长爪沙鼠可作为李斯特菌不可替代的模型动物。	[9]
丝虫	秦泽病原体 ( <i>Tyzer's organism</i> )	与大小鼠等其他常用实验动物相比,长爪沙鼠自然感染秦泽病原体后临床表现最为严重;它是研究秦泽病原体自然发生的动物模型和“哨兵”动物,是作为检测可疑染菌材料的有效诊断工具。	[18]
	海尔曼杆菌 ( <i>Helicobacter suis</i> )	感染该菌后,可在长爪沙鼠体内观察到 MAIT 淋巴瘤样损伤;但在小鼠体内却不能观察到,海尔曼杆菌主要定居在长爪沙鼠的胃门窦和胃的过渡区域的胃窦,而在小鼠的胃窦和胃底均有定居,而长爪沙鼠体内细菌定居位置和炎症反应均与人类相似,并且长爪沙鼠感染后产生的免疫反应和病理学表现也比小鼠强烈。这些都说明长爪沙鼠更适合作为研究海尔曼杆菌的模型动物。	[10,11]
贾第鞭毛虫	马来丝虫 ( <i>Bun-ga malayi</i> )	长爪沙鼠对马来丝虫非常易感,在马来丝虫的啮齿类小型动物模型的建设过程中,小鼠、仓鼠和豚鼠等均不成功,以马来丝虫感染长爪沙鼠,可发现其生长速度与猫相似,并且实现了沙鼠间的相互感染。长爪沙鼠马来丝虫敏感性小型啮齿类动物免疫实验动物模型的建立,为马来丝虫免疫原试剂的鉴定提供了一套有用的研究体系。利用辅助衰减的马来丝虫 I3 幼虫感染长爪沙鼠,可在长爪沙鼠体内产生显著的免疫保护作用,为以后在分子生物学层面研究人类抗丝虫抗原建立了良好的动物模型。我国利用长爪沙鼠成功建立了中国马来丝虫虫库。	[13]
	彭亨丝虫 ( <i>Bun-ga pahangi</i> )	相比于大鼠、仓鼠、兔和豚鼠等动物,感染彭亨丝虫的长爪沙鼠不仅可在心肺部寄生,也可寄生在体内其他部位,可在沙鼠体内检测到显著水平的微丝蚴,暗示长爪沙鼠可作为研究淋巴管丝虫病的最优良宿主。与 PD4 仓鼠相比,彭亨丝虫在长爪沙鼠体内的生长长度要长,长爪沙鼠各脏器中平均微丝蚴水平也显著高于 PD4 仓鼠。长爪沙鼠对多种丝虫属布鲁丝虫亚属寄生虫易感,可应用于彭亨丝虫的致病机理、病理学特征和药物筛选等研究。	[14]
寄生虫 (parasites)	蓝氏贾第鞭毛虫 ( <i>Giardia lamblia</i> )	长爪沙鼠对蓝氏贾第鞭毛虫易感,且表现出与儿童相似的症状,通过其感染蓝氏贾第鞭毛虫后双糖酶活性的变化以了解其致病机制,研究得出双糖酶活性降低是虫种的特异性反应,这种双糖酶活性降低是宿主肠粘膜对虫体抗原免疫反应的结果,这为研究抗蓝氏贾第鞭毛虫疫苗提供了有用的研究体系。	[15,16]
	十二指肠贾第鞭毛虫 ( <i>Giardia duodenalis</i> )	长爪沙鼠经口接种十二指肠贾第鞭毛虫包囊和滋养体后表现出高度易感性,因感染后还呈现出与人类相似的组织病理学特征而成为首选模型动物。十二指肠贾第鞭毛虫滋养体感染长爪沙鼠后其充足的包囊产量可用作感染其他动物的免疫抗原,生产出的贾第虫抗体可用于粪便样品中的贾第虫抗原检测。	[19,20]
弓蛔虫	溶组织内阿米巴 ( <i>Entamoeba histolytica</i> )	以长爪沙鼠为宿主已成功诱导盲肠和肝脏的阿米巴病,表明长爪沙鼠对肠内和肝内接种的溶组织内阿米巴滋养体有高度易感性,此动物模型实现了可同时在同一动物体内研究肠阿米巴病和肝阿米巴病的设想,并可用于侵袭性肠阿米巴病的体内和体外初始阶段的研究。溶组织内阿米巴感染长爪沙鼠的感染机制和病理学特征与人类相似,是研究肠阿米巴病和肝阿米巴病的理想模型动物。	[21]
	日本血吸虫病 ( <i>Schistosoma japonicum</i> )	长爪沙鼠作为日本血吸虫的动物模型具有感染率高、不易死亡的优点,近年来国内已开展有关血吸虫病的尾蚴钻穿宿主皮肤的方式、组织病理学特征及化疗药物等的研究。长爪沙鼠感染日本血吸虫后病理损伤与人类的相似性比小鼠高,免疫反应等也比小鼠强烈,是理想的日本血吸虫动物模型。	[15,16]
猫肺并殖吸虫 ( <i>Paragonimus kellyi</i> )	弓蛔虫 ( <i>Toxocara</i> )	以长爪沙鼠作为动物模型进行了弓蛔虫体内移行路线的研究,总结出幼虫移行到视网膜膜两个阶段的移行路线:血缘性早期路线和视神经晚期路线,证实了长爪沙鼠可作为研究由弓蛔虫引起的人类眼弓蛔虫病、全身性弓蛔虫病、大脑弓蛔虫病、神经学弓蛔虫病的优良模型动物,并可作为研究人类和动物弓蛔虫移行模式和眼弓蛔虫移行发病机制的重要模型动物。	[19,20]
	猫肺并殖吸虫 ( <i>Paragonimus kellyi</i> )	近年来美国利用长爪沙鼠腹腔注射后囊成功建立了猫肺并殖吸虫感染模型,这对研究并殖吸虫病的发病机制、免疫学和药物治疗等具有重要价值。	[21]

响儿童的生长健康。由于长爪沙鼠对蓝氏贾地鞭毛虫易感,且表现出的症状与儿童相似,因此以长爪沙鼠为模型动物研究人类贾第虫病极为有利。利用长爪沙鼠感染贾地鞭毛虫后其双糖酶活性的变化可以了解其致病机制。凝胶过滤蓝氏贾第鞭毛虫滋养体抽提物片段可获得三种片段: F1、F2 和 F3,研究发现 F1 片段可诱导长爪沙鼠双糖酶的缺乏,后续的研究证实蓝氏贾第虫感染长爪沙鼠后双糖酶活性的降低是虫种的特异性反应,其反应形式对激发物有剂量依赖性,此种由贾第虫激发的双糖酶活性降低是宿主肠粘膜对虫体抗原免疫反应的结果。

### 2.2.2 十二指肠贾第鞭毛虫(*Giardia duodenalis*)

十二指肠贾地鞭毛虫是引起胃肠道功能紊乱的主要寄生虫之一,其引起的疾病遍布全世界。由于其传播的广泛性,对十二指肠贾地鞭毛虫的生物学特性、病理学特征和药代动力学等的研究显得尤为重要。长爪沙鼠经口接种十二指肠贾地鞭毛虫包囊和滋养体后表现出高度易感性,因感染后还呈现出与人类相似的组织病理学特征而成为首选模型动物<sup>[14]</sup>。十二指肠贾地鞭毛虫滋养体感染长爪沙鼠后其充足的包囊产量可用作感染其他动物的免疫抗原,生产出的贾第虫抗体可用于粪便样品中的贾第虫抗原检测。利用十二指肠贾地鞭毛虫滋养体感染长爪沙鼠主要以它们在小肠的繁殖和生存力为基础,Amorim 等<sup>[14]</sup>将十二指肠贾地鞭毛虫滋养体以不同剂量感染长爪沙鼠后,观察长爪沙鼠体内的消除动力学、全身性体液免疫反应和肠分泌免疫反应等,结果所有长爪沙鼠都产生了全身性体液免疫反应,并在无包囊排出期间于动物粪便中检测出显著升高的 sIgA,表明此动物模型对贾第虫病的控制有显著效果。

### 2.3 溶组织内阿米巴(*Entamoeba histolytica*)

溶组织内阿米巴主要引起内阿米巴病和阿米巴痢疾,其在寄生虫感染中引起的死亡率仅次于疟疾和血吸虫病。以长爪沙鼠为宿主已能成功诱导盲肠和肝脏的阿米巴病,表明长爪沙鼠对肠内和肝内接种的溶组织内阿米巴滋养体有高度易感性,此动物模型实现了可同时在同一动物体内研究肠阿米巴病和肝阿米巴病的设想,并可用于侵袭性肠阿米巴病的体内和体外初始阶段的研究。溶组织内阿米巴感染长爪沙鼠的感染机制和病理学特征与人类相似,在感染的长爪沙鼠体内观察到由急性炎

症反应引起的早期肝损伤,约在第五天出现不连续的早期肉芽肿。后期的肉芽肿由淋巴细胞、血浆细胞和少量的粒细胞组成,并通过上皮样组织细胞的缺失特异性渗入。靠近肝脏肉芽肿的病理学的改变随着阿米巴肝脓肿的形成连续生成。有研究表明在受感染的长爪沙鼠体内,寄生虫的凝集素活力由外翻信号(inside-out signaling)调节,凝集素胞浆区由  $\beta 2$  整联蛋白胞浆尾部识别序列来调节整联蛋白介导的粘附力,胞内融合蛋白的表达对胞外凝集素介导的细胞粘附力有显性负性作用,使阿米巴动物模型中阿米巴表达的显性负性突变体毒性减弱,外翻信号可通过溶组织阿米巴凝集素胞浆区控制胞外阿米巴凝集素的粘附活力。又有研究发现溶组织阿米巴的半乳糖凝集素对长爪沙鼠的阿米巴肝脓肿具有保护作用。在阿米巴疫苗研究方面,也发现丝氨酸富集的溶组织内阿米巴蛋白(SREHP)可作为候选疫苗抗原用于预防阿米巴感染。

### 2.4 日本血吸虫病(*Schistosoma japonicum*)

日本血吸虫是一种严重危害的人和动物生命健康的人兽共患病,该病主要分布在长江流域及其以南的十二个省、市、自治区,是我国危害最严重的寄生虫病之一。近年来,通过长爪沙鼠的模型研究,有关血吸虫病的尾蚴钻穿宿主皮肤的方式、组织病理学特征及化疗药物<sup>[15]</sup>等已有诸多成果。长爪沙鼠感染尾蚴 30 周后肝纤维化未见明显自愈,可作为血吸虫病性肝纤维化的模型动物。目前血吸虫感染的控制主要采用药物化疗和疫苗防治两种方式。研究证实对曼氏血吸虫病有效的环孢素 A 对长爪沙鼠日本血吸虫感染和血吸虫病也有较好的疗效,且可抑制雌虫产卵<sup>[15]</sup>。与小鼠相比,长爪沙鼠感染日本血吸虫后其总血吸虫回收率要比小鼠低,血吸虫在体内的生长速度也显著高于小鼠。不同的病理损伤观察发现长爪沙鼠与人类感染血吸虫后的表现极为一致,而小鼠的一致性则较低,并且长爪沙鼠对虫卵抗原产生的免疫反应也要优于小鼠。在国内,柳建发等<sup>[16]</sup>应用双抗体夹心免疫吸附试验证明,长爪沙鼠感染日本血吸虫后六周内各期的抗体有高度的特异性,并成功建立了长爪沙鼠感染日本血吸虫的动物模型。

### 2.5 其他寄生虫

目前,长爪沙鼠也用于其他寄生虫感染疾病的研究,如弓蛔虫、佩特布鲁丝虫、淋巴管丝虫病、猫肺并殖吸虫、细粒棘球绦虫、旋毛虫、华支睾吸虫、

牛带绦虫等取得了较好结果。

### 3 结语

长爪沙鼠因其独特免疫性状,在病原感染疾病模型的研究中应用广泛(见表 1),主要可概括为:①病毒学领域,虽然至今没有长爪沙鼠自然感染的病例报道,但长爪沙鼠对多种病毒接种均敏感,并作为模型动物应用于病毒感染的相关研究。长爪沙鼠对来自黑线姬鼠、褐家鼠或病人的流行性出血热病毒(EHFV)有敏感性高、适应毒株范围广、病毒在体内繁殖快、分离病毒和传代时间短等优点,已成为制备流行性出血热疫苗的首选实验动物<sup>[1]</sup>;②细菌学领域,长爪沙鼠不仅是研究细菌性中耳炎的理想动物模型,还是幽门螺旋杆菌<sup>[2]</sup>、李斯特菌<sup>[9]</sup>等细菌的理想动物模型。据报道,长爪沙鼠对沙门氏菌、泰泽病原体、海尔曼杆菌等需氧和厌氧菌均非常敏感。我们发现长爪沙鼠因自然感染金黄色葡萄球菌致严重断指、化脓性关节炎等症状,这在其他实验动物中极为罕见。值得关注的是,由于长爪沙鼠感染幽门螺旋杆菌表现出与人类极为相似的病理学特征和临床症状,长爪沙鼠业已成为幽门螺旋杆菌感染的标准模型动物,广泛应用于幽门螺旋杆菌与胃炎的发生发展<sup>[7]</sup>及与胃癌的关系<sup>[8]</sup>等研究。③寄生虫学领域,长爪沙鼠是研究丝虫病<sup>[10]</sup>、贾第鞭毛虫、溶组织内阿米巴等寄生虫的理想动物模型,并对弓蛔虫、并殖吸虫、日本血吸虫、牛带绦虫等寄生虫均易感。长爪沙鼠作为寄生虫感染的模型动物,对多种寄生虫感染表现出的病理学特征和临床症状均与人类相似,具有其他动物不可替代的优势,因此在寄生虫学研究中广受重视。

长爪沙鼠在感染性疾病模型中的应用已相当广泛,特别是在寄生虫感染的研究中,由于许多寄生虫对长爪沙鼠的感染具有宿主专一性,因此利用长爪沙鼠建立的寄生虫病感染模型得到广泛研究,并在寄生虫的病理学特性、发病机制、免疫学诊断和药物研发等诸多领域发挥作用。在微生物感染的研究中,由于很多病原无法找到合适的动物模型,对其发病机制的了解严重不足,目前尚缺乏有效的诊治手段,因此进一步研究开发免疫学背景清晰、病原易感性强的实验动物模型已成为实验动物和广大科技工作者的重要工作内容。虽然长爪沙鼠的应用研究已取得很大成就,但至今对其了解尚不够全面和深入,尤其对其免疫应答反应特点至今

仍不明确,其病原敏感机制所知甚少。因此,对长爪沙鼠的非特异性免疫特性和众多病原感染的免疫应答及感染机制等研究仍是今后长爪沙鼠开发研究的重点。

### 参考文献:

- [1] 翁景清,朱智勇. 双价流行性出血热灭活疫苗的研究和应用[J]. 医学研究通讯,2000(10):第21-22页.
- [2] ISOBE H, Nishiyama A, Takano T, et al. Reduction of Overall Helicobacter pylori Colonization Levels in the Stomach of Mongolian Gerbil by Lactobacillus johnsonii La1 (LC1) and Its in Vitro Activities against H. pylori Motility and Adherence[J]. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 2012. 76(4): 850-852.
- [3] Tan S, Noto J M, Romero-Gallo J, et al. Helicobacter pylori perturbs iron trafficking in the epithelium to grow on the cell surface[J]. PLoS Pathog, 2011. 7(5): e1002050.
- [4] Ohno T, Vallstrom A, Rugge M, et al. Effects of blood group antigen-binding adhesin expression during Helicobacter pylori infection of Mongolian gerbils[J]. J Infect Dis, 2011. 203(5): 726-735.
- [5] Tsugawa H, Suzuki H, Matsuzaki J, et al. FecA1, a bacterial iron transporter, determines the survival of Helicobacter pylori in the stomach[J]. Free Radic Biol Med, 2012. 52(6): 1003-1010.
- [6] Makobongo MO, Gancz H, Carpenter BM, et al. The oligo-acyl lysyl antimicrobial peptide C(1)(2)K-2beta(1)(2) exhibits a dual mechanism of action and demonstrates strong in vivo efficacy against Helicobacter pylori[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012. 56(1): 378-390.
- [7] Hagiwara T, Mukaisho K, Nakayama T, et al. Long-term proton pump inhibitor administration worsens atrophic corpus gastritis and promotes adenocarcinoma development in Mongolian gerbils infected with Helicobacter pylori[J]. Gut, 2011. 60(5): 624-630.
- [8] 王芬潘,建华,罗丽丹,等. 不同幽门螺杆菌临床菌株对人胃黏膜细胞系 GES-1 增殖和凋亡的影响及其致癌性的研究[J]. 中南大学学报(医学版),2011(9):第865-871页.
- [9] Grayo S, Huillet E, Nikitas G, et al. Conjugated action of two species-specific invasion proteins for fetoplacental listeriosis[J]. Nature, 2008. 455(7216): 1114-1118.
- [10] Thirugnanam S, Pandiaraja P, Ramaswamy K, et al. Brugia malayi: comparison of protective immune responses induced by Bm-alt-2 DNA, recombinant Bm-ALT-2 protein and prime-boost vaccine regimens in a jird model[J]. Exp Parasitol, 2007. 116(4): 483-491.
- [11] Vedi S, Dangi A, Hajela K, et al. Vaccination with 73kDa recombinant heavy chain myosin generates high level of protection against Brugia malayi challenge in jird and mastomys models[J]. Vaccine, 2008. 26(47): 5997-6005.
- [12] Chirgwin SR, Elzer PH, Coleman SU, et al. Infection outcome

- and cytokine gene expression in *Brugia pahangi*-infected gerbils (*Meriones unguiculatus*) sensitized with *Brucella abortus* [J]. *Infect Immun* ,2002. 70(11) : 5938 - 5945.
- [13] Chirgwin SR , Coleman SU , Klei TR. Coleman and T. R. Klei , *Brugia pahangi*: in vivo tissue migration of early L3 alters gene expression [J]. *Exp Parasitol* ,2008. 118(1) : 89 - 95.
- [14] Amorim RM , Silva DA , Taketomi EA , et al. *Giardia duodenalis*: kinetics of cyst elimination and the systemic humoral and intestinal secretory immune responses in gerbils (*Meriones unguiculatus*) experimentally infected [ J ]. *Exp Parasitol* , 2010. 125(3) : 297 - 303.
- [15] 柳建发, 蒋雯雯, 周飞, 等. 环孢素 A 及其衍生物 FK506 体内抗长爪沙鼠日本血吸虫病的研究 [J]. *中国人兽共患病学报* ,2010(6) : 第 572 - 574 页.
- [16] 柳建发, 蒋雯雯, 胡奇丰, 等. 早期日本血吸虫感染长爪沙鼠动物模型的建立 [J]. *宁波大学学报(理工版)* ,2011(1) : 第 95 - 96 页.
- [17] Li W , Sun Q , She R , et al. Experimental infection of Mongolian gerbils by a genotype 4 strain of swine hepatitis E virus [J]. *J Med Virol* ,2009. 81(9) : 1591 - 1596.
- [18] Flahou B , Haesebrouck F , Pasmans F , et al. *Helicobacter suis* causes severe gastric pathology in mouse and mongolian gerbil models of human gastric disease [ J ]. *PLoS One* , 2010. 5(11) : e14083.
- [19] Zibaei M , Sadjjadi SM , Uga S. Experimental *Toxocara cati* infection in gerbils and rats [J]. *Korean J Parasitol* ,2010. 48(4) : 331 - 333.
- [20] Alba-Hurtado F , Munoz-Guzman MA , Valdivia-Anda G , et al. *Toxocara canis*: larval migration dynamics , detection of antibody reactivity to larval excretory-secretory antigens and clinical findings during experimental infection of gerbils (*Meriones unguiculatus*) [J]. *Exp Parasitol* ,2009. 122(1) : 1 - 5.
- [21] Fischer PU , Curtis KC , Marcos LA , et al. Molecular characterization of the North American lung fluke *Paragonimus kellicotti* in Missouri and its development in Mongolian gerbils [J]. *Am J Trop Med Hyg* ,2011. 84(6) : 1005 - 1011.

(修回日期)2013-03-05

## (上接第 60 页)

- memory acquisition in the object recognition task , inhibitory avoidance test and habituation to a novel environment in rats [J]. *Phytomedicine* ,2010 ,18: 896 - 901.
- [45] Wen-Fu Wang , Shey-Lin Wu , Ying-Ming Liu , et al. MPTP Lesion Causes Neuroinflammation and Deficits in Object Recognition in Wistar Rats [J]. *Behavioral Neuroscience* ,2009 , 123(6) : 1261 - 1270.
- [46] 王琼, 买文丽, 李翊华, 等. 自主活动实时分析处理系统的建立与开心散镇静作用验证 [J]. *中草药* ,2009 ,40(11) : 1773 - 1779.
- [47] 刘新民, 陈善广, 王圣平, 等. 计算机控制的避暗自动测试系统 [J]. *中国医学科学院报* ,1995 ,17(6) : 466 - 469.
- [48] K. Rutten , O. A. H. Reneerkens , H. Hamers , et al. Automated scoring of novel object recognition in rats [ J ]. *Journal of Neuroscience Methods* ,2008 ,171: 72 - 77.
- [49] Charles J. Heyser , Jennifer S. Ferris. Object Exploration in the Developing Rat: Methodological Considerations [ J ]. *Developmental Psychobiology* [J]. *Developmental Psychobiology* , 2012: 1 - 9.
- [50] K. E. Ameen-Ali , M. J. Eacott , A. Easton. A new behavioural apparatus to reduce animal N numbers in multiple types of spontaneous object recognition paradigms in rats [J]. *Journal of Neuroscience Methods* 2012 ,211: 66 - 76.
- [51] Ashley M. Melichercik , Kevin S. Elliott , Cristina Bianchi , et al. Nicotinic receptor activation in perirhinal cortex and hippocampus enhances object memory in rats [ J ]. *Neuropharmacology xxx* (2012) 1 - 10.
- [52] Boyer D. Winters , Lisa M. Saksida , Timothy J. Bussey. Object recognition memory: Neurobiological mechanisms of encoding , consolidation and retrieval [J]. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* ,2008 ,32: 1055 - 1070.
- [53] Nick P. van Goethem , Kris Rutten , Franz Josef van der Staay , et al. Object recognition testing: Rodent species , strains , housing conditions and estrous cycle [J]. *Behavioural Brain Research* , 2012 ,232: 323 - 334.
- [54] Kevin D. Beck , Victoria N. Luine. Sex differences in behavioral and neurochemical profiles after chronic stress: Role of housing conditions [J]. *Physiology & Behavior* 2002 ,75: 661 - 673.

(修回日期)2013-04-03