



C57-ras 致癌性转基因模型杂交 1 代的脏器 及血液学参数测定

左 琴 李 波 岳秉飞 王金恒 王 洪 马丽颖 魏 杰 范昌发

(中国药品生物制品检定所实验动物资源中心, 北京 100050)

【摘要】 目的 测定自主建立的致癌性转基因动物模型 C57-ras 小鼠杂交 F1 代的血液生理生化值和主要脏器重量, 计算脏器系数并作统计学分析。方法 选取同窝 C57-ras 转基因阳性鼠和 BALB/cJ 小鼠交配后的杂交 1 代 CB6F1-Tg 小鼠, 雌雄各半, 采血, 测量血液生理指标和血清生化指标, 并称主要脏器重量。结果 血液生理指标中, CB6F1-Tg 转基因阳性 (+/-) 雌鼠和阴性 (-/-) 雌鼠间比较, MCHC 存在极显著性差异 ($P < 0.01$); CB6F1-Tg 转基因阳性 (+/-) 雄鼠和阴性 (-/-) 雄鼠间比较, PLT、PCT、EOS%、NEUT、NEUT%、LYM% 存在显著性差异 ($P < 0.05$), NEUT%、LYM% 存在极显著性差异 ($P < 0.01$)。血清生化指标中, CB6F1-Tg 阳性 (+/-) 雌鼠和阴性 (-/-) 雌鼠比较, ALT、TP、ALB 存在显著性差异 ($P < 0.05$), TG 存在极显著性差异 ($P < 0.01$)。主要脏器重量和脏器系数均无显著性差异 ($P > 0.05$)。结论 测定了新建 C57-ras 致癌性转基因小鼠模型 F1 代阳性小鼠和阴性小鼠的主要生物学特性, 为该模型在致癌性安全性评价等领域的实际应用中提供参考。

【关键词】 C57-ras 转基因小鼠; 杂交 1 代; 致癌性安全性评价; 生理生化参数; 脏器重量; 脏器系数

【中图分类号】 R332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2011)05-0005-05

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2011.05.002

Determination of Hematological and Main Organ Weight Parameters of F1 Carcinogenesis Transgenic C57-ras Mouse Model

ZUO Qin, LI Bo, YUE Bing-fei, Wang Jin-hen, FAN Chang-fa

(Laboratory Animal Resource Center, National Institute for the Control of Pharmaceutical
and Biological Products, Beijing 100050, China)

【Abstract】 Objective To obtain the basic data of biological parameters of F1 of a self-established C57-ras transgenic mice. **Methods** The blood samples were collected and tested for physiological values using MEK 27222K hematology analyzer and biochemical values using Olympus AU400 auto 2 analyzer. The weight of organs and bodies were determined with electronic balance and the data were analyzed statistically. **Results** The MCHC of F1 female transgenic mice and non-transgenic mice had extremely significant difference ($P < 0.01$). The PLT, PCT, EOS%, NEUT, NEUT%, LYM% of CB6F1-Tg male mice and non-transgenic mice had significant difference ($P < 0.05$), and that of NEUT%, LYM% had extremely significant difference ($P < 0.01$). Among the sera biochemical data, ALT, TP, ALB had significant difference ($P < 0.05$). The statistical analyzing results of organ weight and coefficient show that had no extremely significant difference ($P > 0.05$). TG had extremely significant difference ($P < 0.01$). **Conclusions** The F1 of

[基金项目] 重大新药创制科技重大专项课题“药物安全评价技术平台资助(2008ZX09305-002)”；中国药品生物制品检定所中青年发展基金(2009C6)资助。

[作者简介] 左琴(1975-)女, 副研究员, 硕士, 研究方向: 实验动物遗传与保种。

[通讯作者] 范昌发。E-mail: fchangfa@hotmail.com。

new-established mouse model has been obtained the biological characters with the normal C57BL/6 mice; this may be favorable for its usage in the pre-clinical safety evaluation.

【Key words】 C57-ras transgenic mouse model; F1; Pre-clinical safety evaluation in carcinogenesis; Physiological and biochemical parameters; Organ weight; Coefficient

实验动物的血液生理生化、脏器重量和脏器系数等特性参数,是现代实验动物科学的一项重要内容,是探讨疾病发生机理、生理学、药理学、毒理学等实验研究的重要参考值^[1]。对于新建立的模型而言,要成为“标准的”实验动物,并在实际中应用,有必要测定这些基本参数。

C57-ras 致癌性转基因小鼠是将人原癌基因 *c-Ha-ras* (简称 *ras* 基因) 以显微注射的方式导入 C57BL/6 小鼠基因组中建立 (专利公开号: CN 101532018A), 主要用于新药临床前安全性评价等领域,以部分替代传统的耗时长、费用高的 2 年期大小鼠致癌性评价方法^[2]。C57-ras 模型动物在实际临床前致癌性安全评价中所使用动物为该模型动物和 BALB/cJ 的杂交 1 代 (CB6F1-Tg), 本文测定了 CB6F1 血液生理生化和脏器重量等生物学特性参数,提供基础背景数据,以便将来在安全评价中应用时参考,同时作为国家啮齿类实验动物种子中心工作的一部分,也丰富了其相关背景数据。

1 材料和方法

1.1 实验动物及分组

本单位自主建立的 C57-ras 致癌性转基因小鼠模型,与普通正常 BALB/cJ 交配 [SCXK (京) 2005-0004], 获得杂交 F1 代小鼠 CB6F1。清洁级环境下饲养,饲喂 SPF 小鼠全价颗粒饲料,饮用自来水。

通过 PCR 方法检测筛选动物。引物设计针对转基因的编码序列,序列为:上游引物为 Pri. PFT: 5'-acacgggcgcctagctgagtcgagagct-3', 下游引物为 Pri. PRN1735: ctgcggtcagcagcctccctgtgcc。PCR 体系按常规方法建立。

分组:根据 PCR 检测结果将 CB6F1 分为 *ras* 阴性 (-/-) 雌鼠、*ras* 阴性 (-/-) 雄鼠、*ras* 阳性 (+/-) 雌鼠、*ras* 阳性 (+/-) 雄鼠等 4 组,基因型为 (-/-) 的 *ras* 阴性小鼠是正常对照组,每组 5 只动物。

1.2 测试仪器及试剂

血液生理指标由日本光电 MEK 27222K 血球分析仪测定,仪器精度:WBC 210%,RBC 115%,HGB 115%,MCV 110%,PLT 410%。分析试剂是溶血剂

I DH680,批号 20091207;溶血剂 II DH910,批号 20091201。

血液生化指标由 Olympus AU400 全自动生化分析仪测定,生化试剂批号是 090381.200911,生产公司是 中生北控生物科技股份有限公司。

脏器重量由 Sartorius BS110S 电子天平测定,精度是 0.1 mg,德国塞多利斯公司生产。

1.3 采血方法

空腹 12 h,活体称重后,眼眶静脉丛采血,用于血液生理指标的测定。摘眼球采血,用于血液生化指标的测定,最后小鼠颈椎脱臼处死后解剖,用于测定脏器重量和脏器系数。

1.4 血液生理指标测定^[3]

共 22 项指标:红细胞计数 (RBC)、血红蛋白浓度 (HGB)、红细胞压积 (HCT)、平均红细胞体积 (MCV)、平均红细胞血红蛋白 (MCH)、平均红细胞血红蛋白浓度 (MCHC)、红细胞分布宽度 (RDW)、白细胞计数 (WBC)、白细胞分类计数、血小板计数 (PLT)、平均血小板体积 (MPV)、血小板压积 (PCT) 和血小板分布宽度 (PDW)。

1.5 血液生化指标测定^[3]

共 12 项指标:丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总蛋白 (TP)、白蛋白 (ALB)、碱性磷酸酶 (ALP)、尿素 (BUN)、肌酐 (CREA)、葡萄糖 (GLU)、钙 (CA)、磷 (P)、总胆固醇 (CHO) 和甘油三酯 (TG)。

1.6 脏器指标测定^[5]

分离心、肝、脾、肺、肾、肾上腺、胸腺、子宫、睾丸,用生理盐水清洗血污,吸水纸吸干表面水分,剔除脏器表面脂肪、筋膜后用电子天平称重,精确到 0.0001 g。脏器重量以 g 为单位,脏器系数以脏器重量/体重 × 100% 表示。

1.7 数据处理

用 Excel 统计实验所得数据的均值和方差,进行 *t* 检验数据处理,统计结果以平均值 ± 标准差表示。

2 结果

经提取 DNA,两次重复 PCR,电泳检测等实验

对动物进行检测。两次重复,均为阳性的判为阳性结果,均为阴性的判为阴性;如果存在结果不一致的情况,重复第三次。将转基因阳性(+/-)和阴性的(-/-)小鼠随机分组,进行检测。通过检测和筛选,获得了 20 只转基因阳性和阴性动物,用于各种参数测定。

2.1 血液生理学指标测定结果

测定了 22 项血液生理学指标,详见表 1^[4]。

对 CB6F1 的 ras-雌鼠和 ras+雌鼠比较,平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)差异极显著($P < 0.01$);其余 21 项均无显著性差异($P > 0.05$)。

对 CB6F1 的 ras-雄鼠和 ras+雄鼠比较,血小板数(PLT)、血小板压积(PCT)、嗜中性粒细胞(NEUT)、嗜酸性粒细胞百分比(EOS%)差异显著($P < 0.05$),淋巴细胞百分比(LYM%)、嗜中性粒细胞百分比(NEUT%)差异极显著($P < 0.01$);其余 16 项无显著性差异($P > 0.05$)。

2.2 血液生化指标测定结果

共测定了 12 项血液生化指标,详见表 2^[4]。

对 CB6F1 的 ras-雌鼠和 ras+雌鼠比较,丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)差异显著($P < 0.05$),甘油三酯(TG)差异极显著($P < 0.01$);其余 8 项差异不显著($P > 0.05$)。

对 CB6F1 的 ras-雄鼠和 ras+雄鼠比较,12 项生化指标均差异不显著($P > 0.05$)。

2.3 脏器重量和脏器系数比较

CB6F1 的 ras-雌鼠和 ras+雌鼠、ras-雄鼠和 ras+雄鼠的体重分别是 29.02 ± 1.86 g 和 28.08 ± 1.84 g、 40.26 ± 7.15 g 和 37.26 ± 5.57 g,其主要脏器重量及系数见表 3^[3]。

ras-雌鼠和 ras+雌鼠比较,8 个脏器重量及系数均差异不显著($P > 0.05$)。

ras-雄鼠和 ras+雄鼠比较,8 个主要脏器的重量和系数均差异不显著($P > 0.05$)。

3 讨论

3.1 C57-ras 模型杂交 1 代在安全评价中应用

导入了人原癌基因 *c-Ha-ras* 的转基因致癌性动物模型(C57-ras)具有高灵敏度、高重复性、能识别广谱致癌物等诸多优点,与其它致癌性模型相比具有优势。在实际药物临床前安全性评价中,为降低自发肿瘤发生率,常采用 C57-ras 和 BALB/cJ 的杂

表 1 C57-ras 致癌性转基因模型与 BALB/cJ 的杂交 1 代(CB6F1)的血液生理参数

Tab. 1 Blood physiological values of hybrid F1 (CB6F1) of carcinogenesis transgenic C57-ras and BALB/cJ mice

检测项目 Item (unit)	性别 Sex	Ras - mice	Ras + mice
白细胞数 WBC (* $10^9/L$)	♀ ♂	3.45 ± 1.81 2.58 ± 0.69	2.52 ± 1.52 3.44 ± 1.17
红细胞数 RBC (* $10^{12}/L$)	♀ ♂	10.80 ± 0.84 10.31 ± 1.19	11.22 ± 0.86 10.50 ± 0.77
血红蛋白浓度 HGB (g/L)	♀ ♂	157.00 ± 13.69 142.00 ± 25.04	160.00 ± 11.85 149.00 ± 9.25
红细胞压积 HCT(%)	♀ ♂	49.50 ± 3.95 47.18 ± 7.02	52.38 ± 3.56 49.18 ± 2.69
平均红细胞体积 MCV(fL)	♀ ♂	45.90 ± 0.80 45.62 ± 2.34	46.72 ± 0.80 46.86 ± 1.15
平均红细胞血红蛋白 MCH(pg)	♀ ♂	14.55 ± 0.31 13.70 ± 1.02	14.24 ± 0.28 14.20 ± 0.20
平均红细胞血红蛋白 浓度 MCHC(g/L)	♀ ♂	317.00 ± 2.71 300.00 ± 9.51	$305.60 \pm 3.58^{**}$ 302.80 ± 2.86
红细胞分布宽度 RDW(%)	♀ ♂	12.55 ± 0.31 13.18 ± 1.15	12.82 ± 0.41 12.84 ± 0.32
血小板数 PLT (* $10^9/L$)	♀ ♂	1003.00 ± 39.12 1186.20 ± 104.83	985.80 ± 49.54 $1051.40 \pm 59.88^*$
血小板压积 PCT(%)	♀ ♂	0.19 ± 0.03 0.21 ± 0.01	0.19 ± 0.01 $0.20 \pm 0.02^*$
平均血小板体积 MPV(fL)	♀ ♂	1.88 ± 0.26 1.76 ± 0.11	1.92 ± 0.16 1.90 ± 0.12
血小板分布宽度 PDW(%)	♀ ♂	18.53 ± 0.89 17.98 ± 1.14	18.46 ± 0.77 18.48 ± 0.73
淋巴细胞 LYM (* $10^9/L$)	♀ ♂	2.25 ± 1.20 1.20 ± 0.37	1.62 ± 0.99 0.80 ± 0.20
单核细胞 MON (* $10^9/L$)	♀ ♂	0.00 ± 0.00 0.02 ± 0.05	0.00 ± 0.00 0.12 ± 0.11
嗜中性粒细胞 NEUT (* $10^9/L$)	♀ ♂	1.20 ± 0.63 1.36 ± 0.56	0.90 ± 0.58 $2.52 \pm 0.95^*$
嗜酸性粒细胞 EOS (* $10^9/L$)	♀ ♂	0.00 ± 0.00 0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00 0.00 ± 0.00
嗜碱性粒细胞 BAS (* $10^9/L$)	♀ ♂	0.00 ± 0.00 0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00 0.00 ± 0.00
淋巴细胞百分 比 LYM%	♀ ♂	66.30 ± 5.74 47.26 ± 12.48	63.52 ± 8.40 $23.32 \pm 3.04^{**}$
单核细胞百分 比 MON %	♀ ♂	0.43 ± 0.15 0.88 ± 0.91	0.64 ± 0.37 2.78 ± 1.89
嗜中性粒细胞百分 比 NEUT%	♀ ♂	32.93 ± 5.91 51.40 ± 12.10	34.86 ± 8.82 $73.72 \pm 3.44^{**}$
嗜酸性粒细胞百分 比 EOS%	♀ ♂	0.23 ± 0.32 0.46 ± 0.23	0.84 ± 0.71 $0.16 \pm 0.15^*$
嗜碱性粒细胞百分 比 BAS%	♀ ♂	0.13 ± 0.05 0.00 ± 0.00	0.14 ± 0.20 0.02 ± 0.05

注:**表示差异极显著性,*表示差异显著性

Note: **Very significant difference, * Significant difference

交 1 代动物,这在模型动物中是较为特殊的。因而其各项生物学参数在药物的安全评价中具有参考价值,且目前文献报道较少。

表 2 C57-ras 致癌性转基因模型与 BALB/cJ 的杂交 1 代 (CB6F1) 的血液生化参数

Tab. 2 Serum biochemical values of hybrid F1 (CB6F1) of carcinogenesis transgenic C57-ras and BALB/cJ mice

检测项目 Item (unit)	性别 Sex	Ras - Mice	Ras + Mice
丙氨酸氨基转移酶 ALT (U/L)	♀	42.00 ± 6.78	32.80 ± 5.22*
	♂	52.40 ± 27.69	76.80 ± 74.88
天冬氨酸氨基转移酶 AST (U/L)	♀	122.80 ± 11.01	117.60 ± 10.53
	♂	222.80 ± 228.92	226.80 ± 149.12
总蛋白 TP (g/L)	♀	58.20 ± 2.04	62.00 ± 2.15*
	♂	59.04 ± 5.64	58.40 ± 7.24
白蛋白 ALB (g/L)	♀	40.52 ± 1.36	43.44 ± 1.72*
	♂	39.40 ± 3.56	38.64 ± 4.53
碱性磷酸酶 ALP (U/L)	♀	104.40 ± 4.56	104.00 ± 13.27
	♂	69.60 ± 10.14	64.00 ± 10.49
尿素 BUN (mmol/L)	♀	5.70 ± 0.66	5.18 ± 0.62
	♂	6.80 ± 1.57	6.48 ± 1.59
肌酐 CREA (μmol/L)	♀	48.20 ± 2.79	51.00 ± 2.01
	♂	48.44 ± 5.28	45.60 ± 1.65
葡萄糖 GLU (mmol/L)	♀	5.33 ± 1.38	4.56 ± 0.64
	♂	8.06 ± 1.18	6.99 ± 1.30
钙 CA (mmol/L)	♀	2.15 ± 0.06	2.17 ± 0.02
	♂	2.11 ± 0.08	2.08 ± 0.12
磷 P (mmol/L)	♀	2.52 ± 0.16	2.68 ± 0.26
	♂	2.84 ± 0.28	2.80 ± 0.26
总胆固醇 CHO (mmol/L)	♀	2.34 ± 0.21	2.11 ± 0.17
	♂	3.09 ± 0.37	3.48 ± 0.67
甘油三酯 TG (mmol/L)	♀	1.04 ± 0.07	0.80 ± 0.06**
	♂	0.84 ± 0.23	1.39 ± 0.57

注: **表示差异极显著性, *表示差异显著性

Note: **Very significant difference, * Significant difference

表 3 C57-ras 致癌性转基因模型与 BALB/cJ 的杂交 1 代 (CB6F1) 的脏器重量及系数比较

Tab. 3 Comparison of organ weight and coefficient of hybrid F1 (CB6F1) of carcinogenesis transgenic C57-ras and BALB/cJ mice

测定项目 Item	性别 Sex	Ras - 脏器重量 Organ weight	Ras + 脏器重量 Organ weight	Ras - 脏器系数 Organ coefficient	Ras + 脏器系数 Organ coefficient
心 Heart	♀	0.154 ± 0.013	0.144 ± 0.009	0.5297 ± 0.0377	0.5151 ± 0.0435
	♂	0.222 ± 0.035	0.244 ± 0.045	0.5604 ± 0.1056	0.6526 ± 0.0703
肝 Liver	♀	1.279 ± 0.136	1.243 ± 0.094	4.4061 ± 0.3641	4.4307 ± 0.2329
	♂	1.949 ± 0.493	1.778 ± 0.320	4.8052 ± 0.5453	4.7615 ± 0.3850
脾 Spleen	♀	0.085 ± 0.007	0.081 ± 0.017	0.2954 ± 0.3162	0.2902 ± 0.0656
	♂	0.118 ± 0.076	0.092 ± 0.022	0.2846 ± 0.1418	0.2461 ± 0.0443
肺 Lung	♀	0.184 ± 0.010	0.174 ± 0.012	0.6346 ± 0.0215	0.6212 ± 0.0627
	♂	0.213 ± 0.031	0.237 ± 0.025	0.5357 ± 0.0678	0.6429 ± 0.0866
肾 Kidney	♀	0.401 ± 0.028	0.392 ± 0.028	1.3832 ± 0.0652	1.3960 ± 0.0430
	♂	0.634 ± 0.109	0.647 ± 0.092	1.5787 ± 0.1061	1.7483 ± 0.1893
肾上腺 Adrenal gland	♀	0.053 ± 0.068	0.010 ± 0.002	0.1856 ± 0.2406	0.0401 ± 0.0046
	♂	0.009 ± 0.002	0.011 ± 0.008	0.0239 ± 0.0100	0.0323 ± 0.0202
胸腺 Thymus	♀	0.038 ± 0.010	0.028 ± 0.013	0.1308 ± 0.0280	0.0987 ± 0.0467
	♂	0.045 ± 0.027	0.051 ± 0.025	0.1150 ± 0.0683	0.1345 ± 0.0610
卵巢 Ovary	♀	0.026 ± 0.014	0.039 ± 0.0172	0.0903 ± 0.0409	0.1415 ± 0.0601
睾丸 Testis	♂	0.256 ± 0.122	0.286 ± 0.026	0.6555 ± 0.3304	0.7767 ± 0.0919

注: **表示差异极显著性, *表示差异显著性

Note: **Very significant difference, * Significant difference

3.2 C57-ras 模型杂交 1 代阳性小鼠和阴性小鼠主要生物学参数比较

生物医学研究中,动物的主要脏器重量及系数,血液生理生化等指标有重要参考价值,是基础动物实验研究中的重要基础数据^[8]。在本实验中,在 22 项血液生理指标中, CB6F1 阳性雌鼠和阴性雌鼠除了 MCHC 有差异外,其余各项指标没有差异,阳性雄鼠和阴性雄鼠有 PLT、PCT、NEUT、EOS%、LYM%、NEUT% 等六项指标有差异;在 12 项血液生化指标中, CB6F1 阳性雌鼠和阴性雌鼠有 ALT、TP、ALB、TG 四项指标有差异,阳性雄鼠和阴性雄鼠 12 项生化指标都没有差异;实验结果反映了由于 ras 基因的插入,可能通过调控 RAS 及相应蛋白的合成而影响血液生化指标,其具体的调控机制有待深入研究;在主要脏器重量和系数等常规生物学指标中, CB6F1 阳性小鼠和阴性小鼠 8 个脏器重量及脏器系数间均无显著性差异,这将有利于该模型在药物安全评价中的应用。戴丽军等在对 Fmr1 基因敲出小鼠的血液生理生化分析比较中指出基因敲出可能通过其调控了蛋白的合成而影响动物的血液生理生化^[9]。

3.3 关于被测试动物的周龄选择

本次实验选取的实验动物周龄是 32 周。因为根据 OECD 的规定,通常致癌性实验周期为 26 周,开始时动物为 6~8 周,所以致癌性实验结束时动物

周龄为 32 周左右。胡建武等报道显示性别、年龄都会影响实验动物的血液学及生化指标值^[10]。本次实验中,血液生理指标中,同性别的雄性间差异较大,而血液生化指标中,同性别的雌性差异较大,这可能是由于动物的周龄较大。不同日龄阶段的小鼠的各项指标值有待进一步实验补充。

本研究测定了 C57-ras 模型杂交 1 代阳性小鼠和阴性小鼠主要生物学参数,为转基因致癌性模型动物的应用提供参考数据。

参考文献:

- [1] 孙靖. 实验动物学基础[M]. 北京:北京科学技术出版社, 2005: 601.
- [2] OECD guidelines for the testing of chemicals. Test No. 451: Carcinogenicity Studies [2008/2010]. <http://www.oecd.org/dataoecd/30/46/41753121.pdf>
- [3] 戴丽军,叶炳飞,黄月铃. Fmr1 基因敲除小鼠的脏器重量和脏器系数的比较分析[J]. 中国比较医学杂志, 2009, 19(6):59-61.
- [4] 王洪,张华琼,黄麟,等. 雌雄金黄地鼠血液生理生化指标的比较分析[J]. 中国比较医学杂志, 2008, 18(2):36-42.
- [5] 詹纯列,李权超,徐本法,等. SPF 小型猪主要脏器重量脏器系数的测定[J]. 中国实验动物学杂志, 2001, 11(4):215-217.
- [6] David JK, Frank S, Abigail J. Use of transgenic mice in carcinogenicity hazard assessment[J]. Toxicol Pathol, 2004, 32(Sup. 1):49-52.
- [7] 恽时锋,胡玉红,田小芸. 不同品种实验兔主要脏器重量及脏器系数的研究[J]. 中国比较医学杂志, 2004, 14(6):350-354.
- [8] 栾睿晖,王冬平,李吉庆,等. Smad3 基因剔除小鼠的血液生理生化指标检测-35 日龄 Smad3 基因剔除小鼠[J]. 实验动物科学与管理, 2002, 19(2):11-14.
- [9] 戴丽军,黄月铃,叶炳飞. 雄性 Fmr1 基因敲除小鼠血液生理生化指标及性激素水平的比较研究[J]. 中国比较医学杂志, 2008, 18(1):12-15.
- [10] 胡建武,卢胜明,车路平,等. 10 种常用 SPF 级实验大、小鼠血液学及生化指标正常参考值的探讨[J]. 实验动物科学, 2007, 24(2):5-10.

(修回日期)2010-11-20

(上接第 4 页)

- [8] 廖国阳,卢明义,金润琳等. 猕猴自发性胃腺癌肝细胞瘤、急性胰腺炎病理学分析[J]. 医学生物学研究, 1990(2):66-67.
- [9] 黄韧,程树军,谭文雅等. 实验猕猴肝脏自发病变的组织学初步观察[J]. 中国实验动物学杂志, 2000, 12(1):24-27.
- [10] 程树军,黄韧,秦瑶等. 猕猴肾脏自发病变的组织学观察[J]. 上海实验动物科学, 2003, 23(1):12-14.
- [11] 程树军,黄韧,秦瑶等. 实验恒河猴肺自发病变的组织学观察[J]. 中国实验动物学杂志, 2003, 13(4):197-199.
- [12] McAuliffe J, Vogel L, Roberts A, et al. Replication of SARS coronavirus administered into the respiratory tract of African green rhesus and cynomolgus monkeys [J]. Virology, 2004, 330:8-15.
- [13] Qin C, Wang J, Wei Q, et al. An animal model of SARS produced by infection of Macaca mulatta with SARS coronavirus [J]. J Pathol 2005, 206:251-259.
- [14] 邓少嫦,吴玉娥,闵凡贵等. 禽流感 H5N1 亚型病毒感染恒河猴模型的建立及禽流感发病机制初探. 中国实验动物学报, 2005, (S1):50-51.
- [15] 罗其胜,王庆玲,李松珍等. 猕猴呼吸系统和心血管系统疾病的病理学分析[J]. 上海实验动物科学, 1991, 11:254-256.
- [16] 代解杰,谢晋,和占龙. 人工饲养条件下恒河猴病理分析的研究[J]. 中国实验动物学杂志, 1999, 9(1):34-37.
- [17] 刘彤华主编. 诊断病理学, 第二版 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2006:106-155.
- [18] 杨光华主编. 病理学 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2001:153-186.

(修回日期)2010-11-30