



# 中国地鼠资源开发利用的研究进展

常 凯,高继萍,刘茂林,宋国华\*

(山西医科大学实验动物中心,实验动物与人类疾病动物模型山西省重点实验室,太原 030001)

**【摘要】** 中国地鼠是我国具有研究价值的特色实验动物资源,在医学、遗传学和生物制药等研究领域都发挥着重要作用。随着研究的深入,越来越多的中国地鼠生物学特性被发现,目前建立了诸多的中国地鼠模型。本文对中国地鼠的开发研究过程及其在分类学和医学研究中的应用作简要概述。

**【关键词】** 中国地鼠;生物学特性;动物模型

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2018) 05-0109-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2018.05.020

## Advances in development and application of Chinese hamster resource

CHANG Kai, GAO Jiping, LIU Maolin, SONG Guohua\*

(Laboratory Animal Center, Shanxi Medical University; Shanxi Key Laboratory of Experimental Animal Science and Human Disease Animal Models, Taiyuan 030001, China)

**【Abstract】** Chinese hamsters are a kind of valuable laboratory animal resources and play an important role in medical, genetics and pharmaceutical research. More and more biological characteristics of Chinese hamsters have been discovered with in-depth research, and many Chinese hamster models have been established so far. This paper is a brief overview of the development and research progress of Chinese hamsters and their application in taxonomy and medical research.

**【Key words】** Chinese hamster; biological characteristics; animal model

中国地鼠是我国特有的优势鼠种,个体小,便于操作,易于饲养,经济易获。中国地鼠在生物学研究中具有十分重要的地位。本文就中国地鼠自被开发以来有关的应用文献进行综述,旨在为中国地鼠资源开发利用提供参考。

### 1 中国地鼠的基本概况

#### 1.1 中国地鼠的分类地位及开发历程

中国地鼠(*Cricetulus barabensis griseus* 或 Chinese hamster)属哺乳纲,啮齿目,仓鼠科,仓鼠亚

科。中国地鼠是田间常见野鼠,主要分布在我国华北地区,与小鼠和大鼠存在较大差异<sup>[1-3]</sup>。

国内于20世纪20年代,开始将野生型中国地鼠引入实验室并驯养成实验动物。20世纪40年代末,Schwentker从我国取10对野生原种培育,数年后遍及欧、美、日等国的部分主要实验室。1958年,Yerganian<sup>[4]</sup>首次报道了在实验室成功繁育出中国地鼠。日本东京医科大学动物实验中心成功培育自发性NIDDM近交系中国地鼠(KDS)糖尿病模型<sup>[5]</sup>。1980年春,薄家璐<sup>[6]</sup>从北京郊区农田捕获

[基金项目]国家自然科学基金(编号:31772551);山西省自然科学基金(编号:201701D121087)。

[作者简介]常凯(1993—),女,硕士研究生。E-mail: 932719380@qq.com

[通信作者]宋国华(1973—),女,教授,研究方向:人类疾病动物模型。E-mail: ghsongg@hotmail.com

60 只中国地鼠开始驯化,1991 年成功培育出中国地鼠近交系,命名为 SYB1 并于 1993 年载入国际实验动物索引。宋国华等<sup>[7]</sup>通过随机扩增多态 DNA (RAPD)证实山医群体 E 家系有很高的遗传纯度。20 世纪 80 年代,中国人民解放军军事医学科学院实验动物中心徐植岚教授课题组建立了黑线仓鼠白化突变系(A:CHA)的基础种群,黑线仓鼠白化突变系较黑线仓鼠在皮肤微循环、辐射防护、体表寄生虫以及流行病学等方面都展现出更多的优越性;赵彦斌<sup>[8]</sup>对其白化性状产生机理进行了研究,这为黑线仓鼠功能研究奠定了基础。美国 Upjohn 群体、加拿大的 Best 群体及日本的 Asahikawa 群体等都已形成中国地鼠群体<sup>[9]</sup>。

## 1.2 基本生物学特性

近交系中国地鼠较野生型中国地鼠体型偏小,保留了野生型中国地鼠的基本性状特点,也具有一些独特的生物学特性。

中国地鼠成年雌鼠平均体重 36.5 g,体长 8.8 cm;雄鼠体重 32.5 g,体长 9.9 cm,经累代近交其体型有减小的趋势。幼鼠性成熟日龄约为 55.0 d,雄鼠稍早于雌性,妊娠期平均 20.05 d<sup>[10]</sup>,雌性山医群体近交系的动情周期平均为(91.20 ± 23.02) h<sup>[11]</sup>。雌、雄山医群体近交系中国地鼠心率无明显差异,为每分钟(658 ± 102)次<sup>[10]</sup>;血压也无明显差异,平均压为(12.02 ± 4.91) kPa、(12.31 ± 5.73) kPa;呼吸频率存在明显差异,分别为每分钟(120.10 ± 28.73)次、每分钟(134.82 ± 22.97)次<sup>[12]</sup>。初生年份和胎次对中国地鼠的产仔数影响较显著<sup>[13]</sup>。遗传力综合体现了生物的性状、群体和环境,山医群体近交系 E 繁殖性状的遗传力属低遗传力<sup>[14]</sup>。白化中国地鼠的繁殖性能于 1990 年首次被报道,包括孕产期和性周期等<sup>[15]</sup>。自发 NIDDM 中国地鼠平均出生体重为(1.60 ± 0.10) g,离乳活仔数为(3.47 ± 1.11),成活率为 91.74%<sup>[16]</sup>。

## 2 中国地鼠在生物医学研究中的应用

Hsieh 自 1919 年开始在医学研究中利用中国地鼠,近年来<sup>[17-19]</sup>中国地鼠日益受到重视。中国地鼠在 II 型糖尿病、微生物、脂类代谢、肿瘤和寄生虫等方面具有重要的价值。

### 2.1 II 型糖尿病(自发 NIDDM)中国地鼠模型

糖尿病动物模型虽然已有很多种类,但自发的 II 型糖尿病动物模型尚少。中国地鼠可通过近亲

交配产生遗传性糖尿病,自发 NIDDM 中国地鼠易发病、发病率高、各代间都比较稳定;糖尿病发病及病程对繁殖生长性能影响不明显;自发 NIDDM 中国地鼠发病率受饮食和环境因素影响,肾糖阈较高,无外源性胰岛素治疗条件下仍可存活,其病理变化与人类糖尿病相似,发病后糖代谢、脂质代谢和蛋白质代谢的变化水平与人类一致,是理想的 II 型糖尿病自发动物模型。II 型糖尿病中国地鼠模型较用化学药物如四氧嘧啶等造成胰岛损伤的糖尿病模型具有更大优势。

应用高脂饮食及结合注射小剂量链脲菌素(STZ)的方法建立胰岛素抵抗和 II 型糖尿病中国地鼠模型,是目前制备 II 型糖尿病动物模型的较好方法。李国生等<sup>[20]</sup>成功建立了 II 型糖尿病模型并进行了系统的观察,结果表明:II 型糖尿病中国地鼠模型的病理特征与人类类似,成模率为 73.3%。李国生和刘翔晗等<sup>[21-23]</sup>利用 II 型糖尿病中国地鼠模型深入探讨了黄连素、小檗碱和格列美脲治疗肝脏脂诱性胰岛素抵抗的分子机制,发现小檗碱可治疗 II 型糖尿病中国地鼠脂诱性胰岛素抵抗,也可明显降低 II 型糖尿病中国地鼠血糖血脂且明显改善糖耐量和增强胰岛素敏感性,有效改善胰岛素抵抗<sup>[24-25]</sup>。

### 2.2 微生物实验动物模型

雄性中国地鼠有一对硕大而下坠的睾丸,是病原体接种的极佳器官,说明中国地鼠也适合建立微生物实验动物模型。中国地鼠最早被用于肺炎球菌的研究,对结核菌的感染效果较小鼠好,其症状和致病比豚鼠早且明显;对白喉病比豚鼠更易感,对链球菌、分支杆菌、狂犬病和马脑炎等的病原易感<sup>[26]</sup>。中国地鼠对牛副结核菌也易感,高法衡等<sup>[27]</sup>利用中国地鼠初步探讨建立牛副结核菌的实验动物模型,经口感染 10<sup>8</sup> ~ 10<sup>9</sup> 牛副结核菌 2 个月,细菌在肝、脾、肠道增殖,肠淋巴结有病变。Ma 等<sup>[28]</sup>发现中国地鼠卵巢细胞(CHO)是异嗜性白血病病毒相关病毒(XMuIV)的宿主细胞系,中国地鼠卵巢细胞在感染 XMuIV 后,病毒第 5 天开始增加,在第 6、7 天开始以指数形式增长,其增长曲线是一个典型的单步增长曲线。中国地鼠也可感染乙型肝炎病毒(HBV),中国地鼠上臂外侧肌肉注射中国地鼠卵巢细胞重组乙型肝炎疫苗(CDV)比血源性乙型肝炎疫苗(PDV)有更强的免疫原性且 CDV 的保护效力可维持较长时间,人体副反应无明显

差异<sup>[29]</sup>。

### 2.3 脂类代谢模型

高脂饲料饲养中国地鼠可升高血脂但未提高血糖水平,大鼠和小鼠对胆固醇不敏感,饲养高胆固醇 1 周后其血浆脂质成分没有显著变化<sup>[30]</sup>。通过高脂膳食结合小剂量链脲佐菌素可成功建立中国地鼠高糖高脂动物模型<sup>[31]</sup>。Jiang 等<sup>[32]</sup>建立中国地鼠高糖高脂动物模型并应用核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)和代谢组学方法进一步研究了高脂血症中国地鼠冠状动脉粥样硬化的发展过程,并且深入研究了金雀异黄素对高脂血症的缓解作用<sup>[33]</sup>。

### 2.4 肿瘤模型

中国地鼠是肿瘤移植和实验肿瘤学的理想实验动物。它有一对易于翻出的颊囊,肿瘤易于观察和切取,口腔黏膜与人类类似,可模拟人类口腔癌变过程并用于口腔黏膜癌研究。皇甫冰等<sup>[34]</sup>通过二甲苯并蒽(DMBA)涂抹法成功建立了中国地鼠颊囊黏膜癌前病变、鳞状细胞癌模型,在第 15 周时经组织学观察发现其类似于人类颊囊黏膜鳞状细胞癌,中国地鼠颊囊黏膜癌实验动物模型的建模成功为人类口腔黏膜癌变的治疗提供了有益的方法和思路。刘球<sup>[35]</sup>用雌激素处理中国地鼠,发现中国地鼠大约 60% 以上会发生垂体前叶腺瘤,肿瘤的形成多在经雌激素处理 3 个月后,神经系统的功能状态能影响垂体肿瘤的发生与发展过程。

### 2.5 寄生虫病模型

中国地鼠对原虫、阿米巴、旋毛虫、巴贝西虫等易感染,因此在寄生虫研究方面中国地鼠也有广泛的应用。1919 年 Hsieh 就发现中国地鼠对原虫具有高度感受性。刘伟铭等<sup>[36]</sup>在雄性中国地鼠体内发现一种蠕形螨,但其分类地位还不明确。判断宿主动物是否感染寄生虫的有效方法是检测血液生理值,从感染前后中国地鼠细胞因子和机体免疫功能变化来看中国地鼠也适合建立旋毛虫病感染动物模型。中国地鼠在感染旋毛虫约 2 周后生理值变化最明显,白细胞计数和淋巴细胞数值变化最为快速,中国地鼠及其白化突变系动物感染旋毛虫后,分泌细胞因子 IL-2 的含量从第 2 周至第 6 周呈上升趋势<sup>[37]</sup>。感染巴贝西虫的中国地鼠具典型的蜱传寄生虫病特点,病原侵入中国地鼠一周内达繁殖顶峰且可在宿主体内长期潜伏,与免疫相关的脏器和血细胞都有明显的应激反应,说明中国地鼠也适

合建立感染巴贝西虫实验模型<sup>[38]</sup>。

### 2.6 其他

中国地鼠也适合建立微循环观察模型。郭长焕等<sup>[39]</sup>在无菌条件下将小室植入背部皮肤,24 h 后进行微循环活体观察,发现其背部皮肤微动脉存在特有的自律运动波。国外一些学者也成功建立了癫痫模型和中国地鼠神经病理模型。

## 3 中国地鼠分子遗传标记的筛选

分子遗传标记是近年来现代遗传标记学发展最快的领域之一,在世界范围已取得重大突破。宋国华等<sup>[40]</sup>成功构建中国地鼠微卫星 DNA 富集文库,并筛选出 135 个中国地鼠的特异性微卫星 DNA 序列。根据其侧翼的保守序列设计出 135 对引物,经过 PCR 扩增和 STR 扫描,最终筛选出多态性好的 17 对微卫星引物。应用这些引物对山医群体中国地鼠进行遗传检测,建立了毛细管电泳荧光标记中国地鼠遗传检测体系,对中国地鼠的选种、育种、性状控制、生产管理具有参考价值。线粒体 DNA 细胞色素 b 序列是解决系统发育问题最可信的分子标记之一。宋国华等<sup>[41]</sup>采用 TD-PCR 及测序技术首次测定了中国地鼠线粒体全基因组序列,该研究对于线粒体疾病模型、中国地鼠糖尿病动物模型及线粒体基因与糖代谢的关系等具有重大意义,为中国地鼠更多生物学领域的应用研究奠定基础,也为啮齿目的分类与演化提供了分子水平的依据。中国地鼠基因组不稳定,经常重排或丢失。Brinkrolf 等<sup>[42]</sup>详细介绍了一种可以促进中国地鼠基因短的可读序列组装基因组的染色体分选方法。

## 4 中国地鼠细胞系的应用

中国地鼠细胞株易于获得且较稳定,染色体数量少( $2n = 22$ ),个体大,且易于鉴别,是染色体畸变的良好研究材料。中国地鼠肺成纤维细胞(CHL)、中国地鼠卵巢细胞(CHO)可用于研究染色体畸变,平阳霉素、氯化镉和槲皮素可引起细胞染色体断裂互换<sup>[43]</sup>。Hamzeh 等<sup>[44]</sup>的研究表明,中国地鼠肺成纤维细胞也是研究二氧化钛( $TiO_2$ )毒性的良好材料。

CHO 细胞是生产生物制药最常用的哺乳动物宿主细胞,其表达系统优势明显<sup>[45-46]</sup>,可用于骨形态发生蛋白 2、重组药物和生物制药等方面的研究,给生物制药行业带来了巨大价值。利用基因扩增



技术 CHO 细胞可克服哺乳动物细胞对重组治疗性蛋白生产率低的缺点, CHO 细胞被用于生产翻译后修饰的治疗性蛋白,这对于生物功能和生物安全的研究必不可少<sup>[47]</sup>。Yamano 等<sup>[48]</sup>调查了 CHO 细胞非整倍体染色体与产生高重组蛋白细胞系的关系,结果表明,含有大量染色体的 CHO 细胞含有更多的载体整合位点,可为生物制药生产提供有利条件。Li 等<sup>[49]</sup>的研究表明灵芝孢子粉 (GIs) 可促进 CHO 细胞生长,抑制细胞凋亡,这为 CHO 细胞的治疗性蛋白质生产提供了一种新的途径。

## 5 展望

合理开发利用中国地鼠资源是实验动物资源建设和共享工作的一部分。中国地鼠虽然已广泛应用于分子生物学,更是医学研究领域不可或缺的实验动物,但尚未完全达到实验动物标准化,其应用远小于大、小鼠等常用实验动物。本研究团队将进一步建立中国地鼠微生物和寄生虫、营养等方面的标准,推动中国地鼠质量标准化,为中国地鼠早日实现广泛应用奠定基础。目前关于中国地鼠的基础研究也还不够深入,尚不能完全满足科研工作者的需要,模型的规范性尚需加强。通过对中国地鼠生物学特性的检测、定向近交培育,建立更为稳定的实验群体,进而将其进行广泛推广应用。利用中国地鼠建立诸多实验动物模型,合理地开发利用中国地鼠这一宝贵的实验动物资源,使这一具有研究价值的实验动物资源得到保护、开发和广泛应用是我们今后工作的重点。

注:中国地鼠 (*Cricetulus barabensis griseus*) 是仓鼠科仓鼠亚科动物,在公开出版物中使用仓鼠作为名称更为科学。但鉴于目前我国实验动物国家标准中提到的动物的种类都是地鼠,作为专业人员能够清楚该物种在动物分类中地位,并不妨碍科学研究的成果和使用。中文名称后面的拉丁文不会对该研究的主体产生歧义,故本文在发表时仍沿用“中国地鼠”待国标修订后再统一命名为“仓鼠”。

## 参考文献:

[1] 宋国华, 岳文斌, 刘田福. 中国地鼠线粒体 Cyt b 基因测序及其分子进化 [J]. 中国实验动物学报, 2008, 16(2): 142-147.

[2] 宋国华, 陈朝阳, 庞文彪, 等. 中国地鼠线粒体 D-loop 基因的克隆及序列分析 [J]. 中国畜牧兽医, 2013, 40(2): 126-129.

[3] 宋国华, 高继萍, 王裕, 等. 中国地鼠线粒体 DNA 16S rRNA

基因序列分析及分子系统发育研究 [J]. 中国实验动物学报, 2013, 21(2): 52-55.

[4] Yerganian G. The striped-back or Chinese hamster, *Cricetulus griseus* [J]. J Natl Cancer Inst, 1958, 20(4): 705-727.

[5] 刘德惠, 米田嘉重郎. NIDDM 发病前后中国地鼠胰岛细胞数量变化的研究 [J]. 中国比较医学杂志, 1994, 4(2): 65-67.

[6] 薄家璐. 近交系中国地鼠的建立及应用(摘要) [J]. 医学研究通讯, 1994, 23(11): 20-21.

[7] 宋国华, 刘田福, 张建红, 等. 山医群体中国地鼠近交 E 家系 RAPD 分析 [J]. 中国实验动物学报, 2004, 12(1): 29-34.

[8] 赵彦斌. 黑线仓鼠白化突变系白化性状产生机理的研究 [D]. 中国人民解放军军事医学科学院, 2013.

[9] 薄家璐, 郭守明, 朱长源, 等. 中国地鼠的驯养与繁殖 [J]. 山西医科大学学报, 1983, 25(1): 1-7.

[10] 薄家璐, 王济, 李焰, 等. 山医群体近交系中国地鼠 (*Cricetulus griseus*) 的研究——III. 生物学特性 [J]. 中国实验动物学报, 1993, 1(2): 81-87.

[11] 郭民, 张锐虎, 李曙芳, 等. 山医群体近交系中国地鼠动情周期的观察及染色法比较 [J]. 山西医科大学学报, 2008, 39(8): 682-684.

[12] 陈朝阳, 张锐虎, 景志杰, 等. 山医群体近交系中国地鼠主要生物学指标的建立 [J]. 山西医科大学学报, 2009, 40(5): 388-390.

[13] 张引红, 刘田福, 陈朝阳, 等. 影响中国地鼠主要繁殖性状的非遗传因素研究 [J]. 山西医科大学学报, 2011, 42(12): 961-963.

[14] 张引红, 刘田福, 陈朝阳, 等. 中国地鼠山医群体近交系 E 繁殖性状的遗传力估计 [J]. 中国比较医学杂志, 2012, 22(4): 27-29.

[15] 徐植岚, 洪宝庆, 苏士林. 白化黑线仓鼠的繁殖 [J]. 上海实验动物科学, 1990, 10(1): 29-31, 36.

[16] 孙淑华, 刘德惠, 田金菊, 等. 自发 NIDDM 中国地鼠繁殖发育生物学特性观察研究 [J]. 中国比较医学杂志, 1997, 7(4): 228-230.

[17] 庞文彪, 李莉红, 皇甫冰, 等. 中国地鼠口腔颊囊黏膜癌变过程凋亡相关基因 caspase-3、caspase-9、Bax、Bcl-2 的表达 [J]. 中国实验动物学报, 2017, 25(3): 263-269.

[18] 宋国华, 陈朝阳, 刘田福, 等. 中国地鼠线粒体基因组与微卫星遗传标记的研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(5): 4-5, 15.

[19] 李莉红, 皇甫冰, 高继萍, 等. EGFR, PDCD4, TGF- $\beta$ 1, Smad3, Smad7 在中国地鼠口腔颊囊黏膜癌变过程中的表达研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(5): 64-70.

[20] 李国生, 刘栩晗, 朱华, 等. 链脲佐菌素和高脂饮食诱导 2 型糖尿病中国地鼠模型的建立和稳定性观察 [J]. 中国比较医学杂志, 2007, 17(9): 497-500.

[21] 李国生, 刘栩晗, 黄澜, 等. 黄连素对 2 型糖尿病中国地鼠肝脏 X 受体及其靶基因表达的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(17): 2099-2103.

[22] 刘栩晗, 李国生, 黄澜, 等. 黄连素对 2 型糖尿病中国地鼠

- 肝脏固醇调节元件结合蛋白转录调节系统表达的影响 [J]. 大连医科大学学报, 2011, 33(1): 23-30.
- [23] 刘翔哈, 李国生, 黄澜, 等. 2 型糖尿病中国地鼠模型构建与小檗碱对肝脏过氧化物酶体增殖体激活受体及其靶基因表达的影响 [J]. 中国组织工程研究, 2011, 15(24): 4409-4414.
- [24] 刘翔哈. 小檗碱对 2 型糖尿病中国地鼠脂肪组织叉头转录因子 01 和糖反应元件结合蛋白及其靶基因表达的影响 [C]. 中华医学会糖尿病学分会第十六次全国学术会议论文集, 2012: 270.
- [25] 金晓明, 魏云. 格列美脲对中国地鼠降血糖作用的实验研究 [J]. 中国医药指南, 2011, 9(14): 41-42.
- [26] 李钢, 刘继峰, 王会肖, 等. 中国地鼠在糖尿病研究中的应用进展 [C]. 中国实验动物科学年会, 2012: 470-472.
- [27] 高法衡, 毕秀纯. 牛付结核菌感染中国地鼠试验 [J]. 吉林畜牧兽医, 1980, 2(S1): 40.
- [28] Ma R, Bi MG, Cui XL. Growth curve of murine xenotropic leukemia virus-related virus grown in Chinese hamster ovary cells [J]. J Chin Med Assoc, 2014, 77(1): 44-48.
- [29] 刘晓晖. 中国地鼠卵巢细胞重组乙型肝炎疫苗与血源疫苗免疫原性的比较 [J]. 国外医学. 预防. 诊断. 治疗用生物制品分册, 1992, 15(4): 178-179.
- [30] 钟民涛, 黄敏, 卢静, 等. 长爪沙鼠速发型高脂血症模型的初步建立 [J]. 中国实验动物学报, 2006, 14(3): 217-221.
- [31] 陈玲, 衡先培, 林青, 等. 中国地鼠高糖高脂动物模型的实验研究 [J]. 康复学报, 2009, 19(6): 54-56.
- [32] Jiang CY, Yang KM, Yang L, et al. A <sup>1</sup>H NMR-based metabolomic investigation of time-related metabolic trajectories of the plasma, urine and liver extracts of hyperlipidemic hamsters [J]. PLoS One, 2013, 8(6): e66786.
- [33] Tang C, Zhang K, Zhao Q, et al. Effects of dietary genistein on plasma and liver lipids, hepatic gene expression, and plasma metabolic profiles of hamsters with diet-induced hyperlipidemia [J]. J Agric Food Chem, 2015, 63(36): 7929-7936.
- [34] 皇甫冰, 庞文彪, 张锐虎, 等. 中国地鼠口腔颊囊黏膜癌模型的建立及癌变的动态观察 [J]. 癌变·畸变·突变, 2016, 28(1): 56-59, 65.
- [35] 刘球. 溴化钠与咖啡因对雌激素诱发中国地鼠垂体腺瘤的影响 [J]. 生理学报, 1963, 37(3): 3-8.
- [36] 刘伟铭, 王明爽, 洪花, 等. 一种寄生在中国地鼠的蠕形螨 [J]. 中国比较医学杂志, 2000, 10(2): 121-122.
- [37] 张小飞, 刘冉, 崔晓霞, 等. 旋毛虫感染黑线仓鼠及其白化突变系后细胞因子变化比较分析 [J]. 中国比较医学杂志, 2014, 24(8): 11-15.
- [38] 叶莉, 马帅, 王昱佳, 等. 巴贝西虫感染黑线仓鼠生物学特性的变化 [J]. 中国比较医学杂志, 2016, 26(8): 36-41.
- [39] 郭长焕, 段重高, 修瑞娟, 等. 中国地鼠微循环观察模型的建立 [J]. 中国医学科学院学报, 1986, 8(2): 110.
- [40] 宋国华, 耿佳宁, 贾若愚, 等. 中国地鼠基因组微卫星富集文库的构建与分析 [J]. 中国实验动物学报, 2011, 19(4): 345-350.
- [41] 宋国华, 林强, 岳文斌, 等. 中国地鼠线粒体基因组的序列分析与进化 [J]. 中国实验动物学报, 2012, 20(1): 70-75.
- [42] Brinkrolf K, Rupp O, Laux H, et al. Chinese hamster genome sequenced from sorted chromosomes [J]. Nat Biotechnol, 2013, 31(8): 694-695.
- [43] Silva ID, Gaspar J, da Costa GG, et al. Chemical features of flavonols affecting their genotoxicity. Potential implications in their use as therapeutic agents [J]. Chem Biol Interact, 2000, 124(1): 29-51.
- [44] Hamzeh M, Sunahara GI. *In vitro*, cytotoxicity and genotoxicity studies of titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>) nanoparticles in Chinese hamster lung fibroblast cells [J]. Toxicol In Vitro, 2013, 27(2): 864-873.
- [45] Sommeregger W, Mayrhofer P, Steinfeldner W, et al. Proteomic differences in recombinant CHO cells producing two similar antibody fragments [J]. Biotechnol Bioeng, 2016, 113(9): 1902-1912.
- [46] 孙秋丽, 王天云. 重组中国仓鼠卵巢细胞表达系统高效表达载体研究进展 [J]. 新乡医学院学报, 2016, 33(3): 161-163, 168.
- [47] Badsha MB, Kurata H, Onitsuka M, et al. Metabolic analysis of antibody producing Chinese hamster ovary cell culture under different stresses conditions [J]. J Biosci Bioeng, 2016, 122(1): 117-124.
- [48] Yamano N, Takahashi M, Ali Haghparast SM, et al. Increased recombinant protein production owing to expanded opportunities for vector integration in high chromosome number Chinese hamster ovary cells [J]. J Biosci Bioeng, 2016, 122(2): 226-231.
- [49] Li D, Zhong Q, Liu T, et al. Cell growth stimulating effect of Ganoderma lucidum spores and their potential application for Chinese hamster ovary K1 cell cultivation [J]. Bioprocess Biosyst Eng, 2016, 39(6): 925-935.

[收稿日期]2017-10-11