



喜马拉雅旱獭实验动物化的研究进展

刘海青, 范 微, 张静宵, 刘巴睿, 张发荣, 加 洛, 陶元清

(青海省地方病预防控制所, 西宁 811602)

【摘要】 喜马拉雅旱獭是青藏高原特有野生动物,因其具有的生物学特性在生物医学研究中得到广泛应用。根据喜马拉雅旱獭的生物学特性和实验动物质量控制要求,对其进行了实验动物化研究。本文综述近年来喜马拉雅旱獭实验动物化的研究进展,提高对喜马拉雅旱獭的认识,以期推动旱獭的基础和应用研究,实现喜马拉雅旱獭的实验动物化目标。

【关键词】 喜马拉雅旱獭;实验动物化;技术和方法;人类乙肝

【中图分类号】R332 **【文献标识码】**A **【文章编号】**1671-7856(2015) 11-0064-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2015.11.014

Research progress on domestication of *Marmota himalayana*

LIU Hai-qing, FAN Wei, ZHANG Jing-xiao, LIU Ba-rui, ZHANG Fa-rong,

JIA Luo, TAO Yuan-qing

(Qinghai Institute for Endemic Disease Prevention and Control, Xi'ning 811602, China)

【Abstract】 The Himalayan marmot is unique wildlife resources of the Qinghai-Tibet plateau, because of its biological characteristics is widely used in biomedical research. According to the biological characteristics of the Himalayan marmot and quality control standards of laboratory animals, it was domesticated on the continuous research. This paper reviews research progress in recent years, to improve the understanding of the Himalayan marmot and promote its basic and applied research, let it become a laboratory animals recently.

【Key words】 *Marmota himalayana*; Domestication; Method and technique; HBV

随着生命科学和医学研究的飞速发展,对实验动物品种的需求也越来越高,将野生动物培育和开发为实验动物是我国实验动物工作发展的重要方向^[1]。喜马拉雅旱獭是我国分布最广,数量最多的旱獭种类,广泛分布于青藏高原高山草甸草原、高山草原山地环境的高原土生特有啮齿冬眠动物,因其特有的生物学特性在生物医学研究中得到广泛应用^[2]。通过近20年来不懈努力,青海省地方病预防控制所实验动物中心建成了国内最大规模的人

工喜马拉雅旱獭生产和研究基地,现有56对旱獭种群,每年可供应120~150只人工饲养条件下生产的实验獭,并与科研院校协作开展了多项研究,取得了显著进展。现将近年来旱獭实验动物化研究进展综述如下。

1 背景

1.1 旱獭的分类地位与分布

在分类学上旱獭(*Marmota*)属于啮齿目

【基金项目】 国家自然科学基金地区基金(31160436)。

【作者简介】 刘海青(1971-),女,主管医师,学士,主要研究方向:医学检验,E-mail:415328482@qq.com。

【通讯作者】 陶元清,研究方向:实验动物管理和动物质量控制及野生动物实验动物化研究,E-mail:tyq001@126.com。

(Rodentia) 松鼠科 (Sciuridae) 旱獭属 (Marmota)。1968 年, Hoffmann 和 Nadler 基于形态学和染色体特征以及化石纪录, 认为旱獭是由早更新世初期的北美地松鼠进化而来。此物种在北美分化形成了 *monax*, *flaviventris* 和 *caligata* 三个种群; 此物种的另一个种群在早更新世晚期经过白令海峡迁徙入欧亚大陆, 在更新世迁徙入西欧亚大陆, 分化形成了 *marmota* 和亚洲化土拨鼠 (包括 *bobak* 种群, *menzbieri* 和 *caudata*); 在更新世晚期欧亚大陆的土拨鼠重新通过白令海峡回迁到阿拉斯加州一带, 分化形成了 *broweri* 种群^[3]。目前, 学者认为全世界旱獭种类共有 14 种, 我国目前已发现 5 种 (含亚种), 分别为长尾旱獭、喜马拉雅旱獭和草原旱獭的西伯利亚亚种、阿尔泰亚种和天山亚种, 主要分布于我国西北地区^[4]。

1.2 美洲旱獭 (Marmota monax)

又称东方土拨鼠 (eastern woodchuck), 分布于美国和加拿大。1978 年 Summers 等在费城动物园肝癌发生频率很高的美洲旱獭的血清中发现土拨鼠肝炎病毒 (woodchuck hepatitis virus, WHV) 的存在, 并分离出 WHV 病毒株, 由于 WHV 在流行状况、感染后的自然史和致病性等方面与人类乙肝病毒 (HBV) 极为相似, WHV 已经被广泛应用到乙肝病毒感染和抗病毒治疗的模型中; 土拨鼠也已经成为研究嗜肝病毒感染的发病和致癌机制以及筛选治疗性疫苗和药物的有效动物模型^[5-6]。1998 年 Tennant 等人第一次采用美洲旱獭乙肝动物感染模型研究非阿尿昔 (fialuridine, FIAU) 抗病毒与药理学毒性发现, 旱獭表现出的 FIAU 诱导的线粒体毒性临床表征, 如肝衰竭、乳酸血症、肝脂肪变性与 FIAU 在慢性治疗中诱发人肝衰竭症状相类似, 表明美洲旱獭对开展核苷酸类药物的临床前评价以及探讨核苷酸类药物的分子机制具有很好的应用价值^[7]。目前土拨鼠是国际公认的核苷酸类抗病毒药物临床前线粒体毒性评价模型。因此, 美洲旱獭在医学生物学研究领域有较多的应用。但由于土拨鼠仅产于北美, 且价格昂贵, 难以在国内广泛应用。

1.3 喜马拉雅旱獭 (Marmota himalayana)

我国分布最为广泛、数量最多的一种旱獭, 分布在青藏高原及其毗邻地区, 东至甘肃南部和四川西部, 南至西藏和云南西北部, 北至祁连山北部。在我国因喜马拉雅旱獭属于青藏高原鼠疫自然疫源性宿主动物而倍受关注。1987 年刘寿鹏等证实

在喜马拉雅旱獭中存在类似于土拨鼠肝炎病毒 (类人乙型肝炎病毒) 的感染, 并且显示喜马拉雅旱獭能人工感染土拨鼠肝炎病毒, 已被当作研究人类乙型肝炎病毒 (HBV) 感染的最理想模型动物^[8-9]。因其为青藏高原土生特有种, 所以它和高原鼠兔、藏羚羊等动物一样也是研究高原医学理想的模型动物^[10]。旱獭的冬眠习性, 应用于肥胖症与能量平衡、内分泌与代谢机能、中枢神经系统调控机制以及心血管疾病、脑血管疾病和肿瘤形成等方面的研究^[11]。目前, 国内外用于实验的旱獭绝大多数是野外捕捉, 来源困难, 背景不详, 健康状况未知, 无法满足生命科学研究的需要。因此, 将野生旱獭进行人工驯化、饲养、繁殖与规范化管理, 建立达到标准要求的种群, 解决喜马拉雅旱獭的实验动物化等一系列基础科学问题, 使其成为新的实验动物品种势在必行, 具有重大的科学意义。

2 喜马拉雅旱獭的人工饲养研究

建立了喜马拉雅旱獭种群动物质量控制技术; 环境条件和人工饲养笼具研制; 饲料脱青技术和全价营养颗粒饲料的研制; 配种和人工条件下的繁育技术, 成功建立了数量为 56 对繁殖种群和一套旱獭批量化繁育技术, 人工饲养条件下旱獭繁殖率达到 32%, 为实现该种质资源的实验动物化奠定了坚实的基础^[10]。

2.1 种群动物质量控制

在非鼠疫区, 采取圈套活捕法捕捉体格健壮、肥瘦适中、四肢有力、反应敏感、行动活泼的亚成体和成体旱獭。要求被毛光亮, 眼睛鲜亮有神、无分泌物; 鼻孔干净, 呼吸正常; 肛门干净, 粪粒均匀, 并进行体内外寄生虫的驱治和检疫, 驱除旱獭蛔虫和螨、蜱、虱等旱獭携带的常见体内外寄生虫, 排除旱獭嗜肝病毒、弓形体、鼠疫、布氏菌等主要传染病原体和人兽共患病原体^[11]。

2.2 主要环境指标和笼具

3 月 ~ 11 月 (非冬眠期) 室内最适温度 18 ~ 20℃; 相对湿度 40% ~ 50%; 光照可以为自然光照和日光灯, 照度控制在 60 Lx 以下; 室内风速小于 0.2 m/s; 室内氨气浓度小于 10 mg/m³; 噪音小于 50 dB。研制了 4 种不同用途的专用笼具^[12-13], 并取得国家专利, 分别为: 喜马拉雅旱獭室外人工繁殖笼具 (专利号: ZL 2011 2 0074289.3); 喜马拉雅旱獭人工室内繁殖池 (专利号: ZL 2011 2 0074075.6);

喜马拉雅旱獭人工室内繁殖笼具(专利号:ZL 2011 2 0074213.0);喜马拉雅旱獭实验用笼具(专利号:ZL 2011 2 0074194.1)。

2.3 人工全价营养颗粒饲料的研制和饮水

选用苜蓿粉、麸皮、玉米粉为基础日粮,添加食盐、复合维生素和微量元素等添加剂制成了旱獭配合饲料,配方为苜蓿粉 48%,麸皮 30%,玉米粉 20%,盐 1%,酵母粉 0.95%,微量元素 0.05%,性状为干燥颗粒饲料,直径 0.5 cm,长度 3~5 cm,呈棒状。每天 6:00、12:00、18:00 定时饲喂。饮水为 pH 2.5~2.8 的酸化水^[14]。

2.4 人工饲养条件下旱獭的繁殖特性

人工饲养的亲本旱獭性成熟年龄为 2 周岁,体重 2.5~3.0 kg;体成熟年龄为 3 周岁,体重 3.5~5.0 kg;繁殖年龄 3~6 周岁,每年 3 月份出蛰后进入繁殖期,3 月中旬开始交配;发情周期 1 年,1 公 1 母配对;旱獭的妊娠期为 33~37 d,平均哺乳期为 47 d;平均繁殖率 32.4%,平均胎仔数为 4.4 只,性比约为 1:1,平均离乳数为 3.95 只,离乳率为 89.7%,平均产仔数 4 只,哺乳期 35 d 左右,离乳率 92%,幼獭成活率为 90.8%^[13]。初生旱獭全身裸露无毛,背部黑红色,腹部粉红色,皮肤带皱纹、半透明,耳壳紧贴颅部,匍伏,体重 35.5~51.5 g,体长 9~11 cm,胸围 3~4 cm,尾长 1.2~1.5 cm;成体体重 4800~5600 g,体长 480~550 cm,胸围 30~40 cm,尾长 12~15 cm。生长发育快速期在 1 周岁~2 周岁期间。经统计学分析,不同性别旱獭的体重、体长、胸围和尾长等生长发育指标无显著性差异。

2.5 旱獭生物学特性研究

建立形态学、生理学、血液学和血液生化、行为学、解剖学等方面系统的数据库,取得完整的生物学特性资料,建立旱獭种质资源评价体系。测定了人工饲养条件下健康旱獭白细胞数、白细胞分类计数百分率、红细胞、血小板和血红蛋白等 7 项常用血液生理指标^[14];谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、血清总胆红素(TB)、总蛋白(TP)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆固醇、甘油三酯、高密度和低密度脂蛋白、空腹血糖、尿素氮(BUN)和 4 种离子浓度(K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 、 Ca^{2+})常用正常血液生化值 15 项^[15];血液流变学指标和血脂水平^[16-17];主要脏器重量和脏器系数^[18];麻醉状态下的心电图^[19]等喜马拉雅旱獭各项生物学指标,为喜马拉雅旱獭人工饲养繁殖、疾病诊断等提供了相应的参考依据,也

丰富了喜马拉雅旱獭生物学特性的资料。

2.6 旱獭遗传学研究

贺学等^[20]采集喜马拉雅、西伯利亚、灰旱獭和长尾旱獭等四种旱獭肌肉材料,应用微卫星遗传标记检测技术,通过计算有效等位基因数、生物多样性 Shannon 指标、期望杂合度值等估计种群的遗传多样性,计算各位点的多态信息含量、中国四种旱獭和青海玉树、同仁、乌兰三个地区旱獭等位基因频率、杂合度、多态性信息含量、Shannon 指数、遗传相似度和遗传距离,并绘制出遗传发生树分析了四种旱獭的遗传多态性,确定喜马拉雅旱獭遗传结构。结果显示,喜马拉雅旱獭种群为独立分支;蒙古旱獭、灰旱獭和长尾旱獭为一支,蒙古旱獭和灰旱獭血缘关系较近,与长尾旱獭较远。青海省喜马拉雅旱獭种群分两个分支;乌兰和同仁地区旱獭种群为一支;玉树地区旱獭种群为另一支。

2.7 喜马拉雅旱獭白化种群的培育

陶元清等^[21-23]在青海地区发现罕见的白化喜马拉雅旱獭种群,开展了人工白化种群的培育,拟将野外白化喜马拉雅旱獭培育成为带有特定遗传标志的白化品系,建立白化旱獭封闭群,以区别于野生旱獭,最终培育具有我国知识产权的新型实验动物。

3 喜马拉雅旱獭动物实验技术和方法

陶元清、范微、王忠东等^[24-28]对旱獭饲养、动物实验前的准备、动物实验期间的饲养管理、动物实验基本技术等方面进行了探索,建立了包括抓取、固定、普通标记、电子芯片标记、分组、麻醉、取材、肝穿刺技术、给药、处死等规范的实验技术和方法规范,为各项实验的顺利开展提供了技术保证和技术支撑条件。

4 喜马拉雅旱獭应用研究

在实现喜马拉雅旱獭人工饲养基地的基础上,与多家合作单位展开人类疾病喜马拉雅旱獭模型的研究,证实喜马拉雅旱獭是理想的人类乙肝、高原病、心血管疾病、肥胖症、癌症、抗乙肝和艾滋病新药毒性评价的动物模型动物,具有广泛的应用前景。

4.1 野生喜马拉雅旱獭自然感染旱獭嗜肝病毒的验证

旱獭与土拨鼠同属松鼠科旱獭属,大量分布在

我国西北地区,其中喜马拉雅旱獭为青藏高原特有品系,经线粒体 DNA 分析发现旱獭与土拨鼠亲缘关系很近。王宝菊等研究发现:青海地区喜马拉雅旱獭自然感染 WHV 感染率 0 ~ 26%^[29],旱獭的重要免疫分子包括 IFN、IFNR、IL-6、10、15、CD4、PD-1、PD-L2 以及 MHC-I 类分子的保守区与土拨鼠同类分子具有高度的同源性(95% ~ 100%)^[30-32]。

4.2 喜马拉雅旱獭人类乙肝动物模型的建立研究

王宝菊等将 WHV 病毒接种成年喜马拉雅旱獭后出现急性感染经过,感染旱獭血清中检测到病毒血症(WHsAg 和 WHV DNA)的出现和病毒特异性抗体的产生(WHcAb),在肝组织中检测到 WHV 的复制(WHV 复制中间体和转录子)和病毒抗原的表达,形成病毒血症及引起感染动物的肝脏出现组织病理学改变。部分旱獭的病毒血症持续时间超过 24 周,其中最长的持续时间接近 2 年,表明我国喜马拉雅旱獭对 WHV 易感,而成功建立了急性 WHV 感染旱獭模型,并应用 WHV 感染旱獭模型研究了 HBV 感染的发病机制和评价新的免疫治疗策略^[33-34]。

4.3 抗核苷酸病毒药物线粒体毒性模型研究

张评浒等^[35-36]观察了喜马拉雅旱獭喂服抗病毒核苷类药物齐多夫定后药物对旱獭线粒体的毒性,结果提示喜马拉雅旱獭对阳性药物线粒体毒性的反应与美洲旱獭一致,初步提示喜马拉雅旱獭可以替代美洲旱獭作为我国抗乙肝和艾滋病药物的毒性评价动物,有望成为具有我国知识产权的新的动物模型。

4.4 喜马拉雅旱獭心血管疾病模型研究

李亚芬等^[37]连续 16 周给喜马拉雅旱獭喂养高胆固醇饲料后诱导高胆固醇血症和动脉粥样硬化,观察喂养 HCD 后喜马拉雅旱獭血脂、脂蛋白和 apo 的影响、主动脉、脑动脉和冠状动脉粥样硬化斑块面积和组织病灶特征、免疫组化研究动脉粥样硬化病灶部位巨噬细胞、平滑肌细胞 α 肌动蛋白变化。研究结果显示,实验组旱獭体重和总胆固醇水平明显高于对照组($P < 0.05$),但是甘油三酯水平两组之间没有差异;主动脉未发现明显病变。本研究提示,喜马拉雅旱獭对高胆固醇、高脂饲料诱导的动脉粥样硬化病变具有抵抗力。

5 展望

5.1 喜马拉雅旱獭虽属青藏高原鼠疫自然疫源性

宿主动物,野生喜马拉雅旱獭经过严格的检疫、驱虫等有效的监测和防疫措施,引入到实验室进行人工饲养和繁育,经过一个冬眠周期,从鼠疫防治学科理论和实践上都证明人工饲养的旱獭不会发生鼠疫的染疫和传播。另外,科学证实鼠疫不会发生垂直传播,人工饲养条件下亲兽繁育的后代旱獭就不会发生鼠疫。因此,只要建立科学的旱獭饲养繁育规范,就可以保证不会引发鼠疫的生物安全问题;从鼠疫防治的长远意义上,旱獭人工饲养繁育并实行特许经营许可管理,实现产业化后,可以满足市场对旱獭产品的需求,人类再不会去捕捉和获取野外的旱獭,从而切断了鼠疫传染病发生的传播途径,扭转当前鼠疫防治工作中禁捕旱獭但禁而不止的被动局面,将从根本上对我国防治鼠疫工作做出极大的贡献。

5.2 喜马拉雅旱獭作为青藏高原特有野生动物,在生命科学领域具有特别的科学研究价值,尤其在人类乙肝、艾滋病、鼠疫等重大传染病的动物模型、肝癌研究、新药研发等方面具有重大的应用前景,对我国重大传染病防治工作的基础研究具有重要的支撑作用,有必要对其进行系统地人工饲养繁育、纯系培育及实验动物化研究,最终培育具有我国知识产权的新型实验动物。

5.3 美洲旱獭已在美国和欧洲成功进行了实验动物化,也已成功建立了人类乙肝的动物模型,但由于乙肝已在欧美国家得到了有效控制,已经不再是欧美国家的医学研究重点,欧美国家已逐渐削减了投入,因此我国作为乙肝大国,乙肝的防治研究工作在今后二十年至三十年间,将是我国面临的重大问题,只有依靠我国的自主研发,才能解决。美洲旱獭作为抗核苷酸药物线粒体毒性的评价模型,由于美洲旱獭也存在鼠疫问题,在动物进出口方面,受到极大的限制。我国是乙肝和艾滋病等重大传染病的高发国家,在对此类疾病的基础研究和新药研发等方面受到技术制约,造成了我国至今尚无任何一种具有自主知识产权的用于乙肝、艾滋病等重大传染病的药物,完全依赖国外进口,给国家利益和人民的健康保护造成巨大损害。经过对喜马拉雅旱獭多年的研究,我国已经具备了打破此种技术垄断的资源优势和技术力量,喜马拉雅旱獭的实验动物化研究完成后可以替代美洲旱獭开展人类乙肝、艾滋病、鼠疫等重大传染病的基础和应用研究。因此,开展喜马拉雅旱獭的人工饲养和实验

动物化研究、建立产学研一体化的科技服务平台等具有重大意义。

参考文献:

- [1] 贺争鸣. 我国资源动物的实验动物化潜力与展望[J]. 中国比较医学杂志,2010,20(3):1-7.
- [2] 黄孝龙. 大型冬眠动物喜马拉雅旱獭的实验动物化研究[J]. 中国实验动物学,1996,6:70-72.
- [3] Hoffmann RS and Nadler CF. Chromosomes and systematics of some North American species of the genus *Marmota* (Rodentia: Sciuridae)[J]. *Experientia* 1968, 24:740-742.
- [4] 孟德荣. 我国旱獭的种类及国内分布研究[J]. 毛皮动物饲养. 1996(3):18-19.
- [5] Summers J, Smolec JM, Snyder R. A virus similar to human hepatitis B virus associated with hepatitis and hepatoma in woodchucks[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1978; 75: 4533-4537.
- [6] Menne S, Cote PJ. The woodchuck as an animal model for pathogenesis and therapy of chronic hepatitis B virus infection[J]. *World J Gastroenterol*. 2007,13:104-124.
- [7] Richardson FC, Tennant BC, Meyer DJ, et al. An evaluation of the toxicities of 2'-Fluorouridine and 2'-Fluorocytidine-HCl in F344 rats and Woodchucks (*Marmota monax*) [J]. *Toxicologic pathology*, 1999, 27(6):607-617.
- [8] 刘寿鹏. 青海喜马拉雅旱獭类人类乙肝病毒的发现和系列验证[J]. 青海医药杂志,1987,(4):1-3.
- [9] 马丽丽,金志宏,冠平原,等. 中国旱獭类动物肝炎病毒感染调查[J]. 动物学杂志,1988,23:14-15.
- [10] 范薇,徐小青,刘巴睿,等. 青藏高原小型兽类实验动物化潜力与应用前景[J]. 实验动物与比较医学,2015,35(1):1-5.
- [11] 王忠东. 喜马拉雅旱獭实验笼具的设计与应用[J]. 实验动物与比较医学,2012,4:356-357.
- [12] 陶元清. 喜马拉雅旱獭繁殖设施的设计与应用[J]. 实验动物与比较医学,2015,35(3):242-244.
- [12] 陶元清. 野生白化喜马拉雅旱獭体内寄生虫检测与控制[J]. 中国比较医学杂志,2015,25(5):74-76.
- [13] 陶元清,王忠东. 提高人工饲养条件下喜马拉雅旱獭成活率的几点体会[J]. 四川动物, 2006,25(2):889-890.
- [14] 陶元清,范薇,王忠东,等. 喜马拉雅旱獭血液生理指标的测定[J]. 四川动物,2010,29(5):625.
- [15] 刘海青,王宝菊,张静宵,等. 喜马拉雅旱獭血液生化指标测定[J]. 四川动物,2015,34(5):764-766.
- [16] 刘巴睿,徐晓青,刘海青,等. 人工饲养条件下喜马拉雅旱獭血脂和血液流变学指标测定[J]. 青海畜牧兽医学杂志,2014,44(2):6-7.
- [17] 范薇,刘巴睿,王忠东,等. 高脂、高胆固醇饮食对喜马拉雅旱獭血脂和血液流变学的影响[J]. 医学动物防制,2014,30(3):279-282.
- [18] 范薇,刘巴睿,刘海青,等. 人工饲养喜马拉雅旱獭主要脏器及脏器系数的测定[J]. 实验动物与比较医学,2014,34(1):59-61.
- [19] 徐小青,范薇,刘巴睿,等. 人工饲养喜马拉雅旱獭心电图测定[J]. 医学动物防制,2015,31(5):503-505.
- [20] 贺学,王忠东,陶元清,等. 青海省喜马拉雅旱獭种群的遗传多态性分析[J]. 中国兽医学,2012,42(6):627-631.
- [21] 陶元清. 我国首例白化喜马拉雅旱獭家族的发现及其描述[J]. 四川动物,2009,28(4):595.
- [22] 陶元清. 首例白化喜马拉雅旱獭的野生繁殖[J]. 四川动物, 2010,29(3):406.
- [23] 陶元清. 白化喜马拉雅旱獭的血液生理指标[J]. 四川动物, 2011,30(4):521.
- [24] 陶元清,王忠东. 喜马拉雅旱獭的动物实验基本技术和方法的建立[J]. 四川动物,2007,26:704-705.
- [25] 范薇. 喜马拉雅旱獭制动性麻醉方法[J]. 四川动物,2008, 27:1139-1140.
- [26] 范薇,王忠东. 人工饲养条件下喜马拉雅旱獭寄生虫病的综合防治[J]. 四川动物,2009,(28)5:750-752.
- [27] 范薇,王忠东,陶元清. 喜马拉雅旱獭肝穿刺方法的建立[J]. 实验动物与比较医学,2011,31(4):287-289.
- [28] 王忠东. 喜马拉雅旱獭饲养管理与动物实验方法建立[J]. 医学动物防制,2012,29(6):67-70.
- [29] 李新宇,王宝菊,孟忠吉,等. 中国青海地区喜马拉雅旱獭嗜肝病毒自然感染的组织学研究[J]. 中国病毒学,2005, 20:570-574.
- [30] 卢银平,王宝菊,黄红平. 中国旱獭干扰素 a 家族基因在真核细胞和原核细胞中的表达[J]. 中华肝脏病杂志,2006, 14(2):124-128.
- [31] 卢银平,王宝菊,黄红平,等. 中国旱獭干扰素 a 家族基因的克隆及序列分析[J]. 中华微生物学和免疫学杂志,2006,26(3):269-273.
- [32] 冯雪梅,尹莹,李安意,等. 一种 HBV 研究的新动物模型-喜马拉雅旱獭 β -actin 基因的克隆及系列分析[J]. 医学分子生物学杂志,2011,8(2):95-99.
- [33] Wang BJ, Tian YJ, Meng ZJ, et al. Establishing a new animal model for hepadnaviral infection: susceptibility of Chinese *Marmota*-species to woodchuck hepatitis virus infection. *The Journal of general virology* 2011,92(3):681-691.
- [34] 朱彬,朱珍妮,李安意,等. 乙肝病毒感染动物模型喜马拉雅旱獭 IL-15 分子的克隆及序列分析[J]. 华中科技大学学报(医学版)2014,43(2):125-129.
- [35] 张评浒,张陆勇. 喜马拉雅旱獭-核苷类药物线粒体毒性评价体系的建立[C]//第二届中国药物毒理学会年会会议论文集; 2012,66.
- [36] 张评浒,陶元清,江振洲,等. 喜马拉雅旱獭作为药物线粒体毒性替代模型的可行性分析[J]. 实验动物与比较医学, 2012,32(5):436-439.
- [37] Yafeng Li, Zhongdong Wang, Yuanqing Tao, et al. Characteristics of Himalayan Marmots and Their Response to an Atherogenic Diet [J]. *Response to atherogenic diet of Marmots*, 2012,61(4):461-466.