

孙静,葛良鹏,丁玉春,等. SPF猪的培育、质量控制及其应用[J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(6): 824-829.
Sun J, Ge LP, Ding YC, et al. Production, quality control and application of SPF pigs [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(6): 824-829.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2022.06.012

SPF猪的培育、质量控制及其应用

孙静^{1,2,3,4*}, 葛良鹏^{1,2,3,4*}, 丁玉春^{1,2,3,4}, 张进威^{1,2,3,4}, 梁浩^{1,2,3,4}, 马继登^{1,5}

(1. 重庆市畜牧科学院, 重庆 402460; 2. 农业部养猪科学重点实验室, 重庆 402460; 3. 国家生猪技术创新中心, 重庆 402460; 4. 重庆市养猪科学重点实验室, 重庆 402460; 5. 畜禽遗传资源发掘与创新利用四川省重点实验室 四川农业大学, 成都 611130)

【摘要】 无特定病原体 (specific pathogen-free pig, SPF) 猪是专为预防特定猪病来计划性生产的猪, 对生猪生产、生命科学研究和生物制品研发等意义重大。本文综述了 SPF 猪的质量控制及国内外病原控制现状、病原净化方法, 并简要介绍了 SPF 猪的应用和发展趋势。

【关键词】 SPF猪; 生产; 质量控制; 病原净化方法; 应用

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2022) 06-0824-06

Production, quality control and application of SPF pigs

SUN Jing^{1,2,3,4*}, GE Liangpeng^{1,2,3,4*}, DING Yuchun^{1,2,3,4}, ZHANG Jinwei^{1,2,3,4}, LIANG Hao^{1,2,3,4}, MA Jideng^{1,5}

(1. Chongqing Academy of Animal Sciences, Chongqing 402460, China. 2. Key Laboratory of Pig Industry Science, Ministry of Agriculture, Chongqing 402460. 3. National Center of Technology Innovation for Swine, Chongqing 402460. 4. Chongqing Key Laboratory of Pig Industry Sciences, Chongqing Academy of Animal Sciences, Chongqing 402460. 5. Farm Animal Genetic Resource Exploration and Innovation Key Laboratory of Sichuan Province, Sichuan Agricultural University, Chengdu 611130)

Corresponding author: SUN Jing. E-mail: sunjing85026@163.com; GE Liangpeng. E-mail: geliangpeng1982@163.com

【Abstract】 Specific-pathogen-free (SPF) pigs have been developed to prevent specific pig diseases and are important not only in the pig production industry, but also in life science research, and the production of biological products. Here, we review research progress on pathogen control and the quality control procedures applied to the production of SPF pigs throughout the world. We also provide an overview of the method for the purification of pathogens from SPF pigs, and briefly discuss the current applications of SPF pigs and potential future developments.

【Keywords】 SPF pigs; production; quality control; purification of pathogenic microorganisms; application

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

【基金项目】 国家自然科学基金 (32072687), 重庆市技术创新与应用发展专项重点项目 (cstc2021jsex-dxwtBX0007), 四川省区域创新合作项目 (22QYCX0023), 重庆市科研机构绩效引导专项 (20524), 重庆市博士后基金特别资助项目 (21310)。

Funded by National Natural Science Foundation of China (32072687), Chongqing Technology Innovation and Application Development Key Project (cstc2021jsex-dxwtBX0007), Sichuan Province Regional Innovation Cooperation Project (22QYCX0023), Performance Incentive and Guidance Project for Scientific Research Institutions in Chongqing (20524), Special Funded Project of Chongqing Postdoctoral Fund (21310).

【作者简介】 孙静 (1985—), 女, 博士, 副研究员, 研究方向: 无菌动物的培育与应用。Email: sunjing85026@163.com

【通信作者】 孙静 (1985—), 女, 博士, 副研究员, 研究方向: 无菌动物的培育与应用。Email: sunjing85026@163.com;

葛良鹏 (1982—), 男, 博士, 研究员, 研究方向: 动物资源的创新化利用。Email: geliangpeng1982@163.com。

* 共同通信作者

SPF 猪制备技术于上世纪 50 年代由美国内布拉斯加州立大学 George Young 博士创立,他运用剖腹产手术方法替代自然分娩方式成功生产出 SPF 猪。随后美国、加拿大、英国、丹麦、瑞士、德国、法国、荷兰、原捷克斯洛伐克、南斯拉夫、澳大利亚、日本等国家和地区先后在政府支持下,建立 SPF 猪审定协会或认定委员会,制定 SPF 猪认定标准,严格控制遗传学质量,建立饲养净化猪群的整套生产体系和管理服务体系,推行 SPF 猪生产计划。目前为止,欧美多个国家成立了 SPF 猪认证机构。比如,美国国家 SPF 猪认证机构(National SPF Swine Accrediting Agency, NSSAA)通过制定 SPF 猪群评估标准,定期对养殖场猪群健康检查、对上市猪只的屠宰抽查来跟踪猪群中的特定疾病以及疾病预防等手段来提高猪的生产效率。丹麦培根和肉类理事会(Danish Bacon and Meat Council, DBMC)自 1968 年以来组织了丹麦 SPF 猪计划^[1],现有 300 多个猪场拥有 SPF 核心群及种猪群^[2-3]以及 SPF 哥廷根小型猪种群(Ellegaard Gottingen 小型猪公司)^[4];到 2015 年,挪威建立了两个 SPF 核心群和 40 多个 SPF 猪繁殖封闭群,还建立了 20 个生产猪群提供商业化使用^[5]。日本 SPF 猪协会成立于 1969 年,70 年代开始对外推广 SPF 猪。目前为止,经认证的 SPF 猪养殖场超过 190 个,约占日本猪场数量的 5%,共生产了 9.7% 的 SPF 母猪和约 10% 的 SPF 肉猪(<http://www.j-spf.com/>)。我国台湾地区由徐兴镛博士于 1982 年建立 SPF 实验室,开展实验用 SPF 小型猪和 SPF 肉猪的培育;在大陆地区,北京 SPF 猪育种管理中心最早开展 SPF 猪的研究,该中心于 1988 年承担了国家科委七五重点科技攻关“SPF 猪系统开发与研究”;之后江苏省农业科学院、重庆市畜牧科学院和中国农业科学院哈尔滨兽医研究所等单位先后建立 SPF 猪生产繁育系统,开展 SPF 猪的培育和应用推广。

1 SPF 猪的质量控制

对 SPF 猪群实施质量控制主要涉及遗传、病原和环境 3 大方面。

1.1 遗传质量控制

生产过程中,封闭群的管理模式适用于 SPF 猪种群的繁育,近交系的管理模式适用于特定实验用 SPF 猪群的选育。“金字塔”生产管理可实现 SPF 猪种群保种、繁育和生产使用;核心群主要为本

品种选育工作,扩繁群主要是扩大繁育良种群体数量,生产群主要是供给实验用 SPF 仔猪群。

目前,基于全基因组的单核苷酸多态性(SNP)标记计算个体的基因组育种值,选择优秀个体已成为了现代育种工作的常用手段之一,也适用于 SPF 核心群的建立。采用个体选配法选留初代 SPF 猪群,对所有个体进行亲缘关系分析,获得各自的亲缘关系系数和所有样本的聚类结果,判断样本间血缘的远近情况;通过逐头分析,选定与配公/母猪个体。选配计划执行后,在下次配种期来临之前,应分析个体过去的交配结果,找出生产过优良后代的杂交组合继续使用,并可增选具有相应品质的公母猪与之交配。生产性能是 SPF 猪选育的关键,公猪个体对种群的影响大。因此,建议按照公猪构建家系,采取家系间相互交配,家系内不交配的方式,有计划地制约 SPF 核心群的近交系数的增长。

1.2 病原微生物质量控制

对 SPF 猪群健康评估应基于各个疾病的临床证据,而不仅仅是指标疾病。对所有年龄阶段的猪的临床症状进行评估,对猪群生产效率的评估、寄生虫控制计划、疫苗接种计划和药物使用计划等,对任何可疑疾病都要进行明确的诊断测试。比如, Safron and Gonder 建议在血清学检测中,伪狂犬病和布鲁氏菌病必须为阴性^[6]。另外,对猪繁殖与呼吸综合征、胸膜肺炎放线杆菌、支原体病和传染性胃肠炎等疫病进行常态化检查。

一般每 3 个月临诊 1 次,抽样(群体数的 5% 左右)并采集外周血分离血清样品、采集口鼻黏液、新鲜粪便样品以及皮屑样品,按个体和样品类型标注,由第三方资质公司检测病原。

1.3 环境质量控制

总体上,SPF 猪的生产应落实“外紧内松”的生物安全防护原则,并做到制度化和常态化。根据 GB14925-2010《实验动物环境及设施》的规定,正压的屏障环境和隔离环境适用于 SPF 级及无菌级动物的生产、实验和检疫,但在实际生产中原则上只要与普通猪群隔开饲养,保持在传染病源不能侵入的环境中饲养,对人员流、空气流、水流、动物物流和物流这“五流”制定详细而严谨的操作规程,防止病原微生物通过空气、工作人员、饲料及用品、饮水、蚊虫和鼠害等途径感染或污染猪群。也可选择一些节能环保的措施:比如,利用高温杀菌(>75℃ 的自来水)并冷却后的水作为 SPF 猪的饮用水,替

代纯水是可行的;利用微波干燥替代钴-60 辐照的方式杀灭商品化饲料中微生物,可节约 SPF 猪的饲喂成本。

总之,SPF 猪场的生物安全管理是 SPF 猪微生

物质量控制最有效的措施,也是猪场疫病防控的核心防线。可根据各猪场的具体情况和 SPF 猪的认证或评价要求综合考虑生产中的关键危害控制点,研究部署 SPF 猪生产的计划。

表 1 各国对 SPF 猪的病原控制

Table 1 Pathogen control of SPF pigs in different countries

检测项目 Test item	中国 China	丹麦 Denmark	美国 USA	日本 Japan
猪瘟 Swine fever	√	√	-	-
口蹄疫 Foot and mouth disease	√	√	-	-
传染性胃肠炎 Transmissible gastroenteritis of swine	√	√	-	-
布鲁氏菌病 Brucella	√	√	√	-
猪伪狂犬病 Pseudorabies	√	√	√	√
猪血虱和疥螨 Haematopinus suis and Sarcoptes suis	√	√	√	-
猪喘气病 Mycoplasmal pneumonia of swine	√	√	√	√
猪萎缩性鼻炎 Swine infectious atrophic rhinitis	-	√	√	√
传染性胸膜肺炎 Porcine infectious pleuropneumonia	√	√	-	-
猪痢疾 Swine dysentery	√	√	√	√
猪水泡病 Swine vesicular disease	-	√	-	-
弓形虫病 Toxoplasmosis	-	-	-	√
钩端螺旋体病 Leptospirosis	-	-	√	-
猪繁殖与呼吸障碍综合症 Porcine reproductive and respiratory syndrome	√	-	-	-
猪流行性腹泻 Porcine epidemic diarrhea	√	-	-	-
猪巴氏杆菌病 Pasteurellosis	√	-	-	-
猪链球菌病 Swine streptococcosis	√	-	-	-
流行性乙型脑炎 Japanese encephalitis	□	-	-	-
猪沙门氏菌病 Salmonellosis	□	-	-	-
猪圆环病毒病 Porcine circovirus	□	-	-	-
猪流感 Swine influenza	□	-	-	-
猪皮肤真菌病 Swine fungal skin disease	□	-	-	-

注:√:各国 SPF 猪病原控制指标;□:新增的 SPF 猪病原控制指标^[8]。

Note. √. Pathogen control indexes of SPF swine in different countries. □. The added pathogen control indexes of SPF swine^[8].

2 国内外 SPF 猪的病原控制现状

病原微生物控制是 SPF 猪质量控制的核心之一,各国(或地区)对 SPF 猪的病原控制各不相同(表 1)。在参考了丹麦等畜牧业发达国家 SPF 猪病原控制技术,并结合我国养猪生产的现状,起草了 GB/T 22914-2008《SPF 猪病原的控制与监测》^[7],推荐我国 SPF 猪群临床检查应没有口蹄疫、猪水泡病、猪瘟、非洲猪瘟、布鲁氏杆菌、弓形体病、猪痢疾密螺旋体病、流行性乙型脑炎、细小病毒病、猪丹毒、猪肺疫、猪链球菌病、旋毛虫病、猪囊尾蚴病、猪伪狂犬病等 15 种病原,实验室检测没有猪伪狂犬病毒、猪繁殖与呼吸综合征病毒、猪传染性胃肠炎病毒、猪流行性腹泻病毒、猪瘟病毒、布鲁氏杆菌、猪产毒素多杀性巴氏杆菌、猪肺炎支原体、猪胸膜肺炎放线杆菌、猪痢疾密螺旋体、猪血虱、猪疥螨等 12 种病原。十三五期间,在国家重点研发计划项目《畜禽疫病防控专用实验动物开发》的实施期间,补充了包括乙型脑炎病毒、猪圆环病毒 2 型、沙门氏菌、猪流感病毒和猪皮肤病原真菌等 5 项作为 T/CALAS 33-2017《实验动物 SPF 猪微生物学监测》的 SPF 猪病原控制指标,并更新了 SPF 猪的定义,即:经过人工培育,对其携带的微生物和寄生虫实行控制,遗传背景明确或来源清楚的用于科学研究的猪^[8]。

3 SPF 猪的病原净化方法

SPF 猪的净化重点是进行病原微生物的净化,排除其携带的相关原核生物(细菌、放线菌、螺旋体和支原体)、真核生物(真菌)和非细胞类(病毒)以及寄生虫病原。SPF 猪的病原净化主要分为剖腹产手术法、无菌接产法、逐级净化法和胚胎移植法,在实际生产中还可使用菌(群)移植技术等手段促进 SPF 猪群的肠道健康。

3.1 剖腹产手术法

剖腹产手术法包括子宫切开术和子宫切除术,两种手术方式都可阻断母体病原体通过胎盘进入胎儿体内。采用子宫切开术可保存优良母猪个体,提高其繁殖利用率,但母猪术后护理难度和经费需求大幅度增加;子宫切除术无需实施术后护理,但母猪只能利用 1 次,术后无害化淘汰。可根据实际情况选择手术方式,常用于第 1 代(又称“初代”) SPF 猪群的建立。

手术获得的新生仔猪通常在隔离环境或屏障环境下饲养至断奶。根据 GB14925-2010《实验动物环境及设施》的规定,屏障环境和隔离环境严格控制了人员、物品和空气的进出,对温度、最大日温差、相对湿度、换气次数、动物笼具处气流速度、静压差、空气洁净度、沉降菌浓度、氨浓度、噪声和照度等环境技术指标作出了规定。正压下屏障环境和隔离环境可最大程度地阻断病原经空气、饮水或物品传递等途径污染舍内环境,适用于 SPF 动物的生产、实验和检疫。隔离环境对静压差、空气洁净度和沉降菌浓度这 3 项环境技术指标的规定更为严格,对隔离笼具、空气过滤设备的需求更高,程序更复杂、费用更贵。因此,隔离环境仅推荐用于哺乳期仔猪的人工饲养,以提高 SPF 仔猪的存活率。

3.2 无菌接产法

为最大化保存和利用优良猪种和个体,或从其他猪场或个体散户购买新生仔猪用于构建或扩大第 1 代 SPF 猪种群时可采用无菌接产法。该方法涉及新生仔猪的无菌接产、转运、消毒和人工饲养。随着实验动物运输隔离器的研制不断成熟,目前无菌接产通常采用 SPF 动物运输隔离器或保温运输箱等设备^[9]进行新生仔猪的转运,有效地保障新生仔猪不受外界病原微生物的污染。此外,随着无菌动物培育设施的研制成功,亦可利用无菌运输隔离器^[8]等实现新生仔猪的无菌转运。

3.3 逐级净化法

当母猪群体无烈性或垂直传播病原,如口蹄疫、猪水泡病、蓝耳病、伪狂犬病、细小病毒病、猪瘟等病原时,可通过优化饲养设施、加强饲养管理以及药物治疗等方法清除、部分清除或根除场内的某些特定猪病病原,建立 SPF 猪种群。该方法既能大量地保存优良母猪个体,提高仔猪存活率和生长性能,也能有效阻断外环境的各类潜在病原的威胁。

3.4 胚胎移植法

猪胚胎移植法主要分为非手术法、腹腔镜微创手术法和开腹手术法 3 种,其中开腹手术是应用最多的猪胚胎移植方法^[10]。开腹手术胚胎移植法难度较低,易于学习,受体母猪术后也可再次用于配种或作为受体,但应注意粘连风险。在国内,戴琦^[11]利用胚胎移植培育出了 SPF 五指山近交系小型猪群体,实现了对猪瘟、伪狂犬、蓝耳病、猪流感病、弓形虫、布鲁氏菌病、衣原体等病原的净化效果。Niu 等^[12]通过基因编辑灭活猪内源性逆转录

病毒(PERV)聚合酶基因,通过核移植和胚胎移植手术生产出了具有灭活 PERV 的健康仔猪。由此可见,对重要的基因工程猪实施 SPF 疫病净化,不仅能降低异种生物反应器的免疫排斥影响,也防止人畜共患病和重要猪病等病原的传播,使猪这一物种成为人类异种器官移植最有希望的器官来源^[13]。

3.5 菌(群)移植法

仔猪对其周围环境的微生物很敏感^[14],胃肠道微生物群是通过与母体及其环境接触而逐渐形成的^[15-16]。因此,对外科手术获得的新生仔猪尽早接种健康的母源微生物群落来提高 SPF 仔猪肠道健康是一个值得尝试的方向。值得注意的,不少研究揭示了抗生素抗性基因(antibiotic resistance gene, ARG)随 FMT 沉积到受体动物体内并持久存在^[17-19],它们提示肠道微生物的早期接种是一种有趣的可能性。通过刺激肠道微生物群在仔猪生长发育中尽快达到理想的状态,但是还需要做更多的工作来预测应该使用哪些群落,或更加谨慎地选择供体、提高对供体来源微生物群的筛选或加工处理,防止潜在病原、ARGs 等从母体或环境中传播到幼年动物体内,影响 SPF 猪群的健康。

4 SPF 猪的应用

SPF 猪对饲养设施的要求低于无菌猪和悉生猪,更倾向传统饲养。因此,在生产中“SPF”这个定义更具商业价值。

4.1 种猪健康的维持

对种猪进行临床、病原学和血清学等检查,通过检疫和药物处理等净化措施淘汰猪瘟、伪狂犬、蓝耳病、口蹄疫等重要猪病病原阳性个体;对病原检查阴性的健康个体保留并按 SPF 猪饲养管理策略实施繁育,可有效控制病原的水平传播和垂直传染。此外,SPF 状态保障了从进口的种猪不会将国家规定排除的病原体引入本地猪种,但 SPF 的状态并不能从父母代遗传给后代,一旦 SPF 动物从高生物安全设施中转出,SPF 状态将丧失。

4.2 生物安全管理理念的提高

“SPF”突出了猪场生物安全的含义,即通过对病原感染、传播途径的控制,降低动物感染、动物产品和环境的污染,保证养猪生产安全,提高经济效益。生产 SPF 猪的农场通过精细化管理^[2],注重动物福利和生物安全细节,对并借助先进理论和计算机技术对繁育数据的分析,将保证 SPF 种猪的质

量。因此,推广 SPF 猪生产管理理念可规范化养猪生产环境,保护猪场免遭新发病原体入侵以及防止病原在场内不同区域间的传播,防止非洲猪瘟等烈性传染病的再次爆发和蔓延。

4.3 兽用疫苗和药物研发

SPF 猪在疫苗研发和生产过程中承担重要作用。利用 SPF 猪模型进行临床药理学及安全性评价实验,观察动物模型对新药的耐受程度和药代动力学,可为制定给药方案提供可靠的且重复性好的结果依据,为新药或疫苗的批准上市奠定基础。此外,由于已知的干扰病原体被排除,SPF 猪的血清是猪病检测试剂盒研发的理想阴性对照品。

4.4 医用猪模型

猪的心血管、泌尿生殖、皮肤、骨骼和消化等系统与人类的相似性促使在研究中更多地使用猪作为研究模型。此外,由于猩猩等灵长类动物在来源、种群规模、伦理以及经费等方面的限制,猪在越来越多的领域用于相关药品、医疗器械、化妆品等临床前动物实验研究。遗传、环境和微生物质量均得到控制的 SPF 猪作为实验动物模型可提高相关实验结果的准确性和稳定性,减少实验误差和异质性问题。

值得注意的是,猪用于生物医学研究时可能还要排除流感病毒、脑心肌炎病毒、钩端螺旋体病、丹毒、旋毛虫病等其他临床和亚临床病原,尤其是作为异种器官移植^[20]的医用供体猪需要排除的病原微生物检测指标高达 42 种,涉及 13 项细菌类、3 项真菌类、9 项寄生虫类和 17 项病毒类指标(BD43/T959.2-2014)。

4.5 生物医药产品原材料

标准化生产的 SPF 猪可保证血清、细胞、组织、器官和其他猪源材料的质量,具有广泛的应用价值。比如,SPF 猪的猪胶原蛋白提取物适用于生产医美注射用胶原蛋白和人软骨修复产品,猪肺来源的磷脂提取物是治疗和预防早产儿呼吸窘迫综合征药物(商品名“固尔苏”)的主要成分;SPF 猪的主动脉瓣是心脏瓣膜移植手术中人工生物瓣膜的主要来源;猪骨也可用于制作人种植牙骨粉等。

5 结语

SPF 猪的生产条件低于无菌猪和悉生猪,关键是防止特定微生物病原的再感染。但 SPF 猪不一定没有体内寄生虫,可能会发现蛔虫、结节虫和球

虫的轻度感染,在实验室使用前可通过粪便或血液等样本的测试或诊断选择相关病原阴性 SPF 猪个体。未来制定规范化的 SPF 猪生物学特性描述标准,建立规范而准确的生物学特性数据库,不仅能为我国 SPF 猪的繁育和保种提供衡量尺度,更将能提高国产大动物实验的质量水平,为猪源性生物制品的研发和商品化利用提供基础性数据保障。

参 考 文 献 (References)

- [1] Zhuang Q, Barfod K, Wachmann H, et al. Risk factors for *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 2 infection in Danish genetic specific pathogen-free pig herds [J]. *Vet Rec*, 2007, 160(8): 258-262.
- [2] Filippiti ME, Brinch Kruse A, Postma M, et al. Review of transmission routes of 24 infectious diseases preventable by biosecurity measures and comparison of the implementation of these measures in pig herds in six European countries [J]. *Transbound Emerg Dis*, 2018, 65(2): 381-398.
- [3] Kruse AB, Nielsen LR, Alban L. Herd typologies based on multivariate analysis of biosecurity, productivity, antimicrobial and vaccine use data from Danish sow herds [J]. *Prev Vet Med*, 2020, 181: 104487.
- [4] 王爱德, 甘世祥, 魏泓, 等. 丹麦 Gottingen 小型猪科学考察报告 [J]. *实验动物科学与管理*, 2002, 19(1): 51-52.
Wang AD, Gan SX, Wei H, et al. An autopic report on Danish Gottingen minipigs [J]. *Lab Anim Sci Adm*, 2002, 19(1): 51-52.
- [5] Kolstoe EM, Iversen T, Østensvik Ø, et al. Specific pathogen-free pig herds also free from *Campylobacter*? [J]. *Zoonoses Public Health*, 2015, 62(2): 125-130.
- [6] Safron J, Gonder JC. The SPF pig in research [J]. *ILAR J*, 1997, 38(1): 28-31.
- [7] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局, 中国国家标准化管理委员会. SPF 猪病原的控制与监测: GB/T 22914-2008 [S]. 2008.
General administration of quality supervision, inspection and quarantine of the People's Republic of China, Standardization administration. Control and monitoring of SPF swine pathogens: GB/T 22914-2008 [S]. 2008.
- [8] 中国实验动物学会. 实验动物 SPF 猪微生物学监测: T/CALAS 33-2017 [S]. 2017.
Chinese association for laboratory animal sciences. Laboratory animal-SPF swine-microbiological surveillance: T/CALAS 33-2017 [S]. 2017.
- [9] 孙静, 杜蕾, 丁玉春, 等. 无菌猪的制备与微生物质量控制 [J]. *中国实验动物学报*, 2017, 25(6): 699-702.
Sun J, Du L, Ding YC, et al. Breeding and microbiological quality control of germ-free pig [J]. *Acta Lab Aim Sci Sin*, 2017, 25(6): 699-702.
- [10] 吴亚林, 李继良, 周伟良, 等. 猪体细胞克隆胚胎移植技术要点分析 [J]. *农业生物技术学报*, 2019, 27(6): 1126-1132.
Wu YL, Li JL, Zhou WL, et al. Analysis on the technical key points of porcine (*Sus scrofa*) somatic cell cloning embryo transfer [J]. *J Agr Biotech*, 2019, 27(6): 1126-1132.
- [11] 戴琦. 利用胚胎移植及相关技术培育实验用 SPF 小型猪 [D]. 西安: 西北农林科技大学; 2008.
Dai Q. Study on cultivation of SPF mini-pig for labory use by embryo transfer and relative technology [D]. Xi'an: Northwest A & F University; 2008.
- [12] Niu D, Wei HJ, Lin L, et al. Inactivation of porcine endogenous retrovirus in pigs using CRISPR-Cas9 [J]. *Science*, 2017, 357(6357): 1303-1307.
- [13] Furlow B. Living pig bioreactors can repair damaged donor lungs [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(9): e72.
- [14] Nowland TL, Kirkwood RN, Torok VA, et al. Characterisation of early microbial colonisers within the spiral colon of pre- and post-natal piglets [J]. *Life (Basel)*, 2021, 11(4): 312.
- [15] Thompson CL, Wang B, Holmes AJ. The immediate environment during postnatal development has long-term impact on gut community structure in pigs [J]. *ISME J*, 2008, 2(7): 739-748.
- [16] Korpela K, Helve O, Kolho KL, et al. Maternal fecal microbiota transplantation in cesarean-born infants rapidly restores normal gut microbial development: a proof-of-concept study [J]. *Cell*, 2020, 183(2): 324-334.
- [17] Sun J, Chen Y, Ding Y, et al. Deposition of resistant bacteria and resistome through FMT in germ-free piglets [J]. *Lett Appl Microbiol*, 2021, 73(2): 187-196.
- [18] Birkegård AC, Halasa T, Folkesson A, et al. Persistence of antimicrobial resistance genes from sows to finisher pigs [J]. *Prev Vet Med*, 2018, 149: 10-14.
- [19] Sun J, Liao XP, D'Souza AW, et al. Environmental remodeling of human gut microbiota and antibiotic resistome in livestock farms [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1427.
- [20] Reichart B, Längin M, Radan J, et al. Pig-to-non-human primate heart transplantation: The final step toward clinical xenotransplantation? [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2020, 39(8): 751-757.

[收稿日期] 2022-01-19