

医学研究案头必备 动物模型速成指南

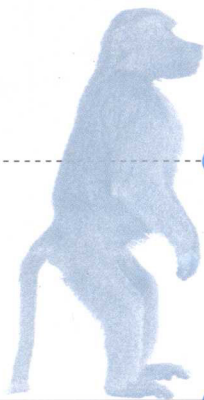
随着现代医学的不断发展，深入探讨和研究人类各种疾病的发病机制及治疗机制，单纯以人本身作为实验对象是困难的，而且时间和空间上也存在着局限性，而动物模型克服了这些缺点和不足，可以作为实验设计和临床设计的试验基础。常用动物疾病模型的复制方法是人为地使动物在一定的致病因素作用下，造成动物组织、器官或全身一定损害，出现某些类似人类疾病的功能、代谢、形态结构方面的变化或各种疾病，通过这种手段来研究人类疾病的发生、发展规律，为研究人类疾病的预防、治疗提供理论依据。所以动物疾病模型的复制，在医学科学研究中占有十分重要的地位。

贾绍华 著

CHANGYONG DONGWU MOXING DE FUZHIFANGFA

常用动物模型

的复制方法



常用动物模型的复制方法

贾绍华 著

中国医药科技出版社

内 容 提 要

随着现代医学的不断发展,深入探讨和研究人类各种疾病的发病机制及治疗机制,单纯以人本身作为实验对象是困难的,而且时间和空间上也存在着局限性,而动物模型克服了这些缺点和不足,可以作为实验设计和临床设计的试验基础。

本书共分十四章,分别详细论述了神经系统、心血管系统、泌尿系统、血液和造血系统、消化系统、呼吸系统、内分泌系统常见动物模型的复制方法,同时还论述了炎症和免疫异常动物模型、皮肤疾病动物模型、感染性疾病动物模型、骨伤科疾病动物模型、肿瘤疾病动物模型以及中医证候动物模型的复制方法。

本书可作为医学、药学研究人员开展教学、科研工作必备的参考书,也可作为相关医学专业人员从事研究的工具书。

图书在版编目(CIP)数据

常用动物模型的复制方法/贾绍华著. —北京:中国医药科技出版社, 2012. 7

ISBN 978 - 7 - 5067 - 5541 - 2

I. ①常… II. ①贾… III. ①疾病 - 实验动物 - 模型
IV. ①R36 - 33

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 131026 号

美术编辑 陈君杞

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100082

电话 发行: 010 - 62227427 邮购: 010 - 62236938

网址 www.cmstp.com

规格 787mm × 1092mm¹/₁₆

印张 11¹/₂

字数 228 千字

版次 2012 年 7 月第 1 版

印次 2012 年 7 月第 1 次印刷

印刷 廊坊市华北石油华星印务有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978 - 7 - 5067 - 5541 -

定价 29.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与

系调换

前言



QIAN YAN

随着现代医学的不断发展，在深入探讨和研究人类各种疾病的发病机制及治疗机制时，单纯以人本身作为实验对象是极为困难的，而且时间和空间上也存在着局限性，而动物模型克服了这些缺点和不足，可以作为实验设计和临床设计的试验基础。常用动物疾病模型的复制方法是人为地使动物在一定的致病因素（物理、化学、生物）作用下，造成动物组织、器官或全身一定损害，出现某些类似人类疾病的功能、代谢、形态结构方面的变化或各种疾病，通过这种手段来研究人类疾病的发生、发展规律，为研究人类疾病的预防、治疗（包括新药物试用）提供理论依据。所以动物疾病模型的复制，在医学科学研究中占有十分重要的地位。基于以上原因，我们编写了《常用动物模型的复制方法》一书。

本书编写过程中，在总结了国内外相关文献的基础上，以常见疾病为前提，以系统为主线，重点对每种动物模型从造模原理、材料、方法、评价及注意事项等方面加以论述，力求使用方便、内容详实。该书可作为医学、药学研究人员开展教学、科研工作必备的参考书，也可作为研究生从事相关研究的工具书。

限于作者的知识、能力和水平，本书不足之处在所难免，恳请各位读者批评指正。

贾绍华

2012年5月

目录 Contents

第一章 概论	1	第四节 慢性肾功能衰竭模型	47
第一节 动物模型的分类	1	第五节 肾功能不全及肾坏死模型	49
第二节 动物模型的意义和优越性	3	第六节 尿毒症模型	50
第三节 动物模型的设计原则	4	第七节 肾结石、膀胱结石模型	51
第四节 动物模型的复制方法和注意事项	7	第八节 前列腺增生模型	53
第二章 神经系统疾病动物模型	11	第五章 血液和造血系统疾病动物模型	55
第一节 学习记忆障碍模型	11	第一节 白细胞减少模型	55
第二节 痴呆症动物模型	13	第二节 白细胞增多模型	56
第三节 帕金森病模型	15	第三节 贫血模型	56
第四节 焦虑、抑郁症模型	17	第四节 血小板减少模型	61
第五节 精神分裂症模型	18	第五节 其他模型	62
第六节 旋转、震颤模型	19	第六章 消化系统疾病动物模型	66
第七节 惊厥、癫痫模型	20	第一节 呕吐模型	66
第八节 中枢兴奋、抑制模型	22	第二节 胃病模型	66
第九节 疼痛模型	23	第三节 肠病模型	69
第十节 发热模型	24	第四节 胰腺炎模型	70
第十一节 其他模型	24	第五节 肝病模型	73
第三章 心血管系统疾病动物模型	28	第六节 黄疸模型	79
第一节 心肌缺血或心肌梗死模型	28	第七节 胆系感染和胆结石模型	80
第二节 心律失常模型	29	第七章 呼吸系统疾病动物模型	83
第三节 动脉粥样硬化模型	31	第一节 咳嗽模型	83
第四节 高血压模型	32	第二节 哮喘模型	84
第五节 心功能不全模型	33	第三节 慢性支气管炎模型	85
第四章 泌尿系统疾病动物模型	40	第四节 肺水肿模型	87
第一节 肾炎模型	40	第五节 肺气肿模型	90
第二节 肾病模型	43	第六节 实验性矽肺模型	90
第三节 急性肾功能衰竭模型	44	第七节 实验性肺纤维化模型	91



第八节 肺心病模型	91	第一节 骨损伤模型	121
第九节 肺结核模型	93	第二节 骨关节和软骨损伤模型	122
第十节 胸膜炎模型	93	第三节 骨质疏松模型	122
第八章 内分泌系统疾病动物模型	96	第四节 骨骼肌及肌腱损伤模型	123
第一节 糖尿病模型	96	第五节 周围神经损伤模型	124
第二节 肥胖模型	98	第十三章 肿瘤动物模型	125
第三节 实验性甲状腺肿模型	99	第一节 自发性肿瘤动物模型	125
第四节 肾上腺切除术	100	第二节 诱发性肿瘤动物模型	126
第五节 去势术	100	第三节 移植性肿瘤动物模型	129
第六节 小鼠地方性克汀病模型	101	第四节 人体肿瘤的异种移植性肿瘤模型	131
第九章 炎症和免疫异常动物模型	102	第十四章 中医证候动物模型	133
第一节 炎症模型	102	第一节 心脏证候动物模型	133
第二节 免疫异常模型	106	第二节 肝脏证候动物模型	138
第十章 皮肤疾病动物模型	110	第三节 脾脏证候动物模型	141
第一节 皮肤炎症模型	110	第四节 肺脏证候动物模型	148
第二节 皮肤瘙痒模型	110	第五节 肾脏证候动物模型	151
第三节 皮肤创伤模型	110	第六节 心肾阳虚证动物模型	155
第四节 皮脂腺增生模型	110	第七节 肝郁脾虚证动物模型	155
第五节 皮肤烫伤模型	111	第八节 肝肾亏虚证动物模型	157
第六节 皮肤冻伤模型	112	第九节 肝肾阴虚证动物模型	158
第十一章 感染性疾病动物模型	115	第十节 脾肾阳虚证动物模型	158
第一节 肝炎模型	115	第十一节 肾虚肝郁证动物模型	159
第二节 艾滋病模型	117	第十二节 血瘀证候动物模型	159
第三节 禽流感模型	118	第十三节 血虚证候动物模型	164
第十二章 骨伤科模型	121	主要参考文献	167

第一章 概 论

人类疾病的动物模型 (animal model of human disease) 是指各种医学科学研究中建立的具有人类疾病模拟表现的动物。

动物疾病模型主要用于实验生理学、实验病理学和实验治疗学 (包括新药筛选) 研究。人类疾病的发展十分复杂, 以人本身作为实验对象来深入探讨疾病发生机制, 推动医药学的发展来之缓慢, 临床积累的经验不仅在时间和空间上都存在局限性, 而且许多实验在道义上和方法上也受到限制。而借助于动物模型的间接研究, 可以有意识地改变那些在自然条件下不可能或不易排除的因素, 以便更准确地观察模型的实验结果并与人类疾病进行比较研究, 有助于更方便, 更有效地认识人类疾病的发生发展规律, 研究防治措施。

第一节 动物模型的分类

一、按产生原因分类

(一) 自发性动物模型

自发性动物模型 (spontaneous animal models) 是指实验动物未经任何有意识的人工处置, 在自然情况下所发生的疾病。包括突变系的遗传疾病和近交系的肿瘤疾病模型。突变系的遗传疾病很多, 可分为代谢性疾病、分子疾病和特种蛋白质合成异常性疾病。如无胸腺裸鼠、肌肉萎缩症小鼠、肥胖症小鼠、癫痫大鼠、高血压大鼠、无脾小鼠和青光眼兔等。它们为生物医学研究提供了许多有价值的动物模型。近交系的肿瘤模型随实验动物种属、品系的不同, 其肿瘤的发生类型和发病率有很大差异。

很多自发性动物模型在研究人类疾病时具有重要的价值, 如自发性高血压大鼠、中国地鼠的自发性真性糖尿病、小鼠的各种自发性肿瘤、山羊的家族性甲状腺肿等。利用这类动物疾病模型来研究人类疾病的最大优点, 就是疾病的发生、发展与人类相应的疾病很相似, 均是在自然条件下发生的疾病, 其应用价值就很高, 但是这类模型来源较困难, 不可能大量应用。由于诱发模型和自然产生的疾病模型是有一定差异的, 如诱发的肿瘤和自发的肿瘤对药物的敏感性是不相同的, 加之有些人类的疾病至今尚不能用人工的方法在动物身上诱发出来, 因此, 近年来十分重视对自发的动物疾病模型的开发, 有的学者甚至对狗、猫的疾病进行大规模的普查, 以发现自发性疾病的病例, 然后通过遗传育种, 将这种自发性疾病模型保持下来, 并培育成具有特定遗传性状的突变系, 以供研究。近年来许多动物遗传病的模型就是通过这样的方法建立的。在这方面小鼠和大鼠的各种自发性疾病模型开发和应用得最多。这类模型在遗传病、代谢病、免疫缺陷病、内分泌疾病和肿瘤等方面的应用正日益增多。

（二）诱发性或实验性动物模型

“诱发性”动物模型（experimental animal models）是指研究者通过使用物理的、化学的和生物的致病因素作用于动物，造成动物组织、器官或全身一定的损害，出现某些类似人类疾病时的功能、代谢或使动物患有相应的传染病，或者用化学致癌剂、放射线、致癌病毒诱发动物的肿瘤等。诱发性疾病动物模型具有能在短时间内复制出大量疾病模型，并能严格控制各种条件使复制出的疾病模型适合研究目的需要等特点，因而为近代医学研究所常用，特别是药物筛选研究工作所首选。但诱发模型和自然产生的疾病模型在某些方面毕竟存在一定差异。因此在设计诱发性动物模型要尽量克服其不足，发挥其特点。

（三）抗疾病性动物模型

抗疾病性动物模型（negative animal models）是指特定的疾病不会在某种动物身上发生，因而可以用来探讨为何这种动物对该疾病有天然的抵抗力。如哺乳类动物均易感染血吸虫，而居于洞庭湖流域的东方田鼠不易感染。

（四）生物医学动物模型

生物医学动物模型（biomedical animal models）是指利用健康动物固有的生物学特性来提供具有与人类疾病相似表现的动物模型。例如兔甲状旁腺分布比较分散、位置不固定，摘除甲状腺不影响甲状旁腺功能，是摘除甲状腺实验较理想的动物模型。但这类动物模型与人类疾病存在着一定的差异，研究人员在使用这类动物模型时应加以分析比较。

二、按系统范围分类

（一）疾病的基本病理过程动物模型

这类动物疾病模型是指各种疾病共同性的一些病理变化过程的模型。致病因素在一定条件下作用于动物，使动物组织、器官或全身造成一定病理损伤，出现各种功能、代谢和形成结构的变化，其中有些变化是各种疾病都可能发生的，不是各种疾病所特有的一些变化，如发热、缺氧、水肿、炎症、休克、弥漫性血管内凝血、电解质紊乱、酸碱平衡障碍等，我们称之为疾病的基本病理过程。

（二）各系统疾病动物模型

是指与人类各系统疾病相应的动物模型。如心血管、呼吸、消化、造血、泌尿、生殖、内分泌、神经、运动等系统疾病模型，还包括各种传染病、寄生虫病、地方病、维生素缺乏病、物理损伤性疾病、职业病和化学中毒性疾病的动物模型。

（三）按中医药体系分类

根据中医证分类，动物模型可分为阴虚动物模型、阳虚动物模型、气虚动物模型、血虚动物模型、脾虚动物模型、肾虚动物模型等；按中药理论分类，可分为解表药、清热药、止血药、补益药、理气药、平喘药、安神药、祛风湿药、平肝息风药、活血化瘀药、止咳化痰药等。

三、按模型种类分类

疾病模型的种类包括整体动物、离体器官和组织、细胞株等。疾病的动物模型是常用的疾病模型之一，也是研究人类疾病的常用手段。

第二节 动物模型的意义和优越性

生物医学研究的进展常常依赖于使用动物模型作为实验假说和临床假说二者的试验基础。人类各种疾病的发生发展是十分复杂的,要深入探讨其疾病的发病机制及疗效机制不能也不应该在病人身上进行。可以通过对动物各种疾病和生命现象的研究,进而推用到人类,探索人类生命的奥秘,以控制人类的疾病的衰老,延长人类的寿命。

典型的疾病动物模型应具有以下特点:①再现性好,应再现所要研究的人类疾病,动物疾病表现应与人类疾病相似。②动物背景资料完整,生命周期满足实验需要。③复制率高。④专一性好,即一种方法只能复制出一种模型。应该指出,任何一种动物模型都不能全部复制出人类疾病的所有表现,动物毕竟不是人体,模型实验只是一种间接性研究,只可能在一个局部或一个方面与人类疾病相似。所以,模型实验结论的正确性是相对的,最终还必须在人体上得到验证。复制过程中一旦发现与人类疾病不同的现象,必须分析差异的性质和程度,找出异同点,以正确评估。

长久以来人们发现,以人本身作为实验对象来推动医学的发展是困难的,临床所积累的经验不仅在时间和空间上存在着局限性,许多实验在道义上和方法学上还受到种种限制。而动物模型的吸引力就在于它克服了这些不足点,而其在生物医学研究中所起到的独特作用,正受到越来越多的科技工作者的重视。动物模型的优越性主要表现在以下几个方面。

一、避免了在人身上进行实验所带来的风险

临床上对外伤、中毒、肿痛病因等研究是有一定困难的,甚至是不可能的,如辐射对机体的损伤也不可能在人身上反复实验。而动物可以作为人类的代替者,在人为设计的实验条件下反复观察和研究。因此,应用动物模型,除了能克服在人类研究中经常会遇到的理论和社会限制外,还容许采用某些不能应用于人类的方法学途径,甚至为了研究需要可以损伤动物组织、器官或处死动物。

二、临床上平时不易见到的疾病可用动物随时复制出来

临床上平时很难收集到放射病、毒气中毒、烈性传染病等病人,而实验室可以根据研究目的要求随时采用实验性诱发的方法在动物身上复制出来。

三、可以克服人类某些疾病潜伏期长,病程长和发病率低的缺点

一般遗传性、免疫性、代谢性和内分泌等疾病在临床上发病率很低,例如急性白血病的发病率较低,研究人员可以有意识地提高其在动物种群的中发生频率,从而推进研究。同样的途径已成功地应用于其他疾病的研究,如血友病、周期性中性白细胞减少症和自身免疫介导性疾病等。

临床上某些疾病潜伏期很长,很难进行研究,如肿瘤、慢性气管炎、肺心病、高血压等疾病,这些疾病发生发展很缓慢,有的可能要几年、十几年、甚至几十年。有些致病因素需要隔代或者几代才能显示出来,人类的寿命期相对来说是很长的,一个科学家很难有幸对人类个体进行三代以上的观察,而许多动物由于生命的周期很短,



在实验室观察几十代是容易的, 如果使用微生物甚至可以观察几百代。

四、可以严格控制实验条件, 增强实验材料的可比性

一般说来, 临床上很多疾病是十分复杂的, 各种因素均起作用, 患有心脏病的病人, 可能同时又患有肺脏疾病或肾脏疾病等其他疾病, 即使疾病完全相同的病人, 因病人的年龄、性别、体质、遗传等各不相同, 对疾病的发性发展均有影响。采用动物来复制疾病模型, 可以选择相同品种、品系、性别、年龄、体重、活动性、健康状态、甚至遗传和微生物等方面严加控制的各种等级的标准实验动物, 用单一的病因作用复制成各种疾病。温度、湿度、光照、噪音、饲料等实验条件也可以严格控制。

无论营养学、肿瘤学和环境卫生学等方面, 同一时期内很难在人身上取得一定数量的定性疾病材料。动物模型不仅在群体的数量上容易得到满足, 而且可以通过投服一定剂量的药物或移植一定数量的肿瘤等方式, 限定可变性, 取得条件一致的模型材料。

五、可以简化实验操作和样品收集

动物模型作为人类疾病的“缩影”, 便于研究者按实验目的需要随时采取各种样品, 甚至及时处死动物收集样本, 这在临床是难以办到的。实验动物向小型化的发展趋势更有利于实验者的日常管理和实验操作。

六、有助于更全面地认识疾病的本质

临床研究未免带有一定的局限性。已知很多病原体除人以外也能引起多种动物感染, 其表现可能各有特点。通过对人畜共患病的比较研究, 可以充分认识同一病原体(或病因)对不同机体带来的各种损害。因此从某种意义上说, 可以使研究工作上升到立体的水平来揭示某种疾病的本质, 从而更有利于解释在人体上所发生的一切病理变化。

动物疾病模型的另一个富有成效的用途, 在于能够细致地观察环境或遗传因素对疾病发生发展的影响, 这在临床上是办不到的, 对于全面地认识疾病本质有重要意义。

因此利用动物疾病模型来研究人类疾病, 可以克服平时一些不易见到, 而且不便在病人身上进行实验的各种人类疾病的研究。同时还可克服人类疾病发生发展缓慢, 潜伏期长, 发病原因多样, 经常伴有各种其他疾病等因素的干扰, 可以用单一的病因, 在短时间内复制出典型的动物疾病模型, 对于研究人类各种疾病的发生、发展规律和防治疾病疗效的机制等是极为重要的手段和工具。

第三节 动物模型的设计原则

生物医学科研专业设计中常要考虑如何建立动物模型的问题, 因为很多阐明疾病及疗效机制的实验不可能或不应该在病人身上进行。常要依赖于复制动物模型, 但一定要进行周密设计, 设计时要遵循下列一些原则。

一、相似性

在动物身上复制人类疾病模型。目的在于从中找出可以推广（外推）应用于病人的有关规律。外推法（extrapolation）要冒风险，因为动物与人到底不是一种生物。例如在动物身上无效的药物不等于临床无效，反之亦然。因此，设计动物疾病模型的一个重要原则是，所复制的模型应尽可能近似于人类疾病的情况。

能够找到与人类疾病相同的动物自发性疾病当然最好。例如日本人找到的大白鼠原发性高血压就是研究人类原发性高血压的理想模型；老母猪自发性冠状动脉粥样硬化是研究人类冠心病的理想模型；自发性狗类风湿性关节炎与人类幼年型类风湿性关节炎十分相似，也是一种理想模型，等等。

与人类完全相同的动物自发性疾病模型毕竟不可多得，往往需要人工加以复制。为了尽量做到与人类疾病相似，首先要注意动物的选择。例如，小鸡最适宜做高脂血症的模型，因它的血浆三酯酰甘油、胆固醇以及游离脂肪酸水平与人十分相似，低密度和极低密度脂蛋白的脂质构成也与人相似。其次，为了尽可能做到模型与人类相似，还要在实践中对方法不断加以改进。例如结扎兔阑尾血管，固然可能使阑尾坏死穿孔并导致腹膜炎，但这与人类急性梗阻性阑尾炎合并穿孔和腹膜炎不一样，如果给兔结扎阑尾基部而保留原来的血液供应，由此而引起的阑尾穿孔及腹膜炎就与人的情况相似，因而是一种比较理想的方法。

如果动物模型与临床情况不相似，在动物身上有效的治疗方案就不一定能用于临床，反之亦然。例如，动物内毒性休克（endotoxin shock，单纯给动物静脉输入细菌及其毒素所致的休克）与临床感染性（脓毒性）休克（septic shock）就不完全一样，因此对动物内毒性休克有效的疗法长期以来不能被临床医生所采用。现在有人改向结扎胆囊动脉和胆管的动物胆囊中注入细菌，复制人类感染性休克的模型，认为这样动物既有感染又有内毒素中毒，就与临床感染性休克相似。

为了判定所复制的模型是否与人相似，需要进行一系列的检查。例如有人检查了动脉压、心率、静脉压、呼吸频率、动脉血 pH、动脉氧分压和二氧化碳分压、静脉血乳酸盐浓度以及血容量等指标，发现一次定量放血法造成的休克模型与临床出血性休克十分相似，因此认为此法复制的模型是一种较理想的模型。同理，按中医理论用大黄喂小鼠使其出现类似人的“脾虚证”，如果又按中医理论用四君子汤把它治好，那么就有理由把它看成人类“脾虚证”的动物模型。

二、重复性

理想的动物模型应该是可重复的，甚至是可以标准化的。例如用一次定量放血法可百分之百造成出血性休克，以致出现百分之百死亡，这就符合可重复性和达到了标准化要求。又如用狗做心肌梗死模型照理很合适，因为它的冠状动脉循环与人相似，而且在实验动物中它最适宜做暴露心脏的剖胸手术，但狗结扎冠状动脉的结果差异太大，不同狗的同一动脉同一部位的结扎，其结果很不一致，无法预测，无法标准化。相反，小白鼠、地鼠和豚鼠结扎冠脉的结果就比较稳定一致，可以预测，因而可以标准化。

为了增强动物模型复制时的重复性，必须在以下几个方面保持一致。①动物品种、

品系、年龄、性别、体重、健康情况、饲养管理；②实验及环境条件，季节、昼夜节律、应激、室温、湿度、气压、消毒灭菌；③实验方法步骤；④药品生产厂家、批号、纯度规格、给药剂型、剂量、途径、方法；⑤麻醉、镇静、镇痛等用药情况；⑥仪器型号、灵敏度、精确度；⑦实验者操作技术熟练程度等。一致性是重现性的可靠保证。

三、可靠性

复制的动物模型来应该力求可靠地反映人类疾病，即可特异地、可靠地反映某种疾病或某种功能、代谢、结构变化，应具备该种疾病的主要症状和体征，经化验或X光片、心电图、病理切片等证实。若易自发地出现某些相应病变的动物，就不应加以选用，易产生与复制疾病相混淆的疾病者也不宜选用。例如铅中毒可用大白鼠做模型，但有缺点，因为它本身容易患动物地方性肺炎及进行性肾病，后者容易与铅中毒所致的肾病相混淆，不易确定该肾病是铅中毒所致还是它本身的疾病所致。用蒙古沙土鼠就比较容易确定，因为一般只有铅中毒才会使它出现相应的肾病变。

四、适用性和可控性

供医学实验研究用的动物模型，在复制时，应尽量考虑到今后临床应用和便于控制其疾病的发展，以利于研究的开展。如雌激素能终止大鼠和小鼠的早期妊娠，但不能终止人的妊娠。因此，选用雌激素复制大鼠和小鼠终止早期妊娠的模型是不适用的，因为在大鼠和小鼠筛选带有雌激素活性的药物时，常常会发现这些药物能终止妊娠，似乎可能是有效的避孕药，但一旦用于人则并不成功。所以，如果知道一个化合物具有雌激素活性，用这个化合物在大鼠或小鼠观察终止妊娠的作用是没有意义的。又如选用大小鼠作实验性腹膜炎动物模型就不适用，因为它们对革兰阴性细菌具有较高的抵抗力，不容易造成腹膜炎。有的动物对某致病因子特别敏感，极易死亡，也不适用。如狗腹腔注射粪便滤液引起腹膜炎很快死亡（80%，24h内死亡），来不及做实验治疗观察，而且粪便剂量及细菌菌株不好控制，因此不能准确重复实验结果。

五、易行性和经济性

在复制动物模型时，所采用的方法应尽量做到容易执行和合乎经济原则。灵长类动物与人最近似，复制的疾病模型相似性好，但稀少昂贵，即使猕猴也不可多得，更不用说猩猩、长臂猿。幸好很多小动物如大小鼠、地鼠、豚鼠等也可以复制出十分近似的人类疾病模型。它们容易做到遗传背景明确，体内微生物可以控制、模型性显著且稳定，年龄、性别、体重等可任意选择，而且价廉易得、便于饲养管理，因此可尽量采用。除非不得已或一些特殊疾病（如痢疾、脊髓灰白质炎等）研究需要外，尽量不用灵长类动物。除了在动物选择上要考虑易行性和经济性原则外，在模型复制的方法上、指标的观察上也都要注意这一原则。

第四节 动物模型的复制方法和注意事项

一、复制方法

动物疾病模型的复制，是用人为的方法，使动物在一定的致病因素（物理、化学、生物）作用下，造成动物组织、器官或全身一定损害，出现某些类似人类疾病的功能、代谢、形态结构方面的变化或各种疾病，通过这种手段来研究人类疾病的发生、发展规律，为研究人类疾病的预防、治疗（包括新药物试用）提供理论依据。所以动物疾病模型的复制，在医学科学研究中占有十分重要的地位。

目前我国生物医学科学研究中，动物疾病模型主要用于三个方面：即实验生物学、实验病理学和实验治疗学（新药筛选亦属于实验治疗学范畴）。由于研究目的不同，对于疾病模型的要求也有所区别。如实验病理学，它着重于研究用某种特定方法复制出某些疾病。整个疾病复制过程，就是它的研究内容，目的是通过疾病的复制去探讨疾病的病因学和发病原因。而实验治疗学则完全不同，疾病的复制仅仅是它研究的开始，因为它的主要目的是为了阐明在该病的发生发展过程中，某些治疗措施或药物的疗效如何。

诱发性动物模型的复制方法是采用生物的、物理的、化学的和各种环境因子作用于动物而产生。

1. 生物学因素 生物学因素包括细菌、病毒、寄生虫、细胞、生物毒素、激素等各种致病原，通过接种而使正常动物发生疾病。如接种细菌、病毒于敏感动物使其产生各种传染病。目前已知的 150 余种人畜共患病提供了极有意义的传染病材料。从流行病学、病理学或并发症等不同角度研究，首先要充分了解动物与人在疾病易感性和临床表现等方面的同异处。例如轮状病毒可引起婴儿急性坏死性肠炎，犬感染轮状病毒后的表现只是亚临床的。然而严重威胁幼犬的肠道病毒是细小病毒，而人对细小病毒则并不易感。

2. 物理因素 物理因素是多方面的。例如在机械力作用下产生各种外伤性脑损伤、骨折等模型，气压变动复制高空病、潜水病；温度改变产生各种烧伤和冻伤；放射线照射可复制各型放射病，引起免疫功能抑制或诱发 Sprague - Dawley 系大鼠乳腺癌；闪光刺激诱发癫痫模型；噪音刺激引起听源性高血压及改变行为记忆功能等。复制各种模型时必须严格考虑不同对象应采用的不同的刺激强度、频率和作用时间，即按设计要求摸索有关实验条件。例如用扩张的气囊在颅内加压制作急性颅内压增高症动物模型时，应该按不同压力梯度通过几小时逐步加压，待脑的顺应性发生改变后才出现临床“脑缺血 - 脑水肿”的恶性循环。盲目加压会急速发生脑疝死亡，不可能复制出脑水肿对机体代偿和失代偿的病理生理过程，这样的模型会丧失或缺乏临床研究的价值。

3. 化学因素 化学因素可直接或间接（通过代谢产物）对机体产生有害作用。如用各种化学致癌剂诱发各种肿瘤；用各种化学毒物或毒气诱发各种中毒性疾病；用强碱、强酸可致皮肤烧伤等。

不同品种、不同年龄的动物也存在剂量、耐受性和不良反应等差异。实验者需要



通过广泛收集有关信息,在预实验中摸索稳定而有效的实验条件。研究者可根据研究目的需要,选择相应的实验方法,在健康的动物身上复制出所需要的疾病模型。诱发性疾病模型已知有数千种,复制的方法也是多种多样的,这里仅对一些常用的、经典的人类疾病的动物模型复制方法加以简介。

二、注意事项

设计动物模型时除了要了解掌握上述一些原则外,还要注意下列一些问题:

1. 注意模型要尽可能再现所要求的人类疾病 复制模型时必须强调从研究目的出发,熟悉诱发条件、宿主特征、疾病表现和发病机制,即充分了解所需动物模型的全部信息,分析是否能得到预期的结果。例如诱发动脉粥样硬化时,草食类动物兔需要的胆固醇剂量比人高得多,而且病变部位并不出现在主动脉弓。病理表现为纤维组织和平滑肌增生为主,可有大量泡沫样细胞形成斑块,这与人类的情况差距较大。因此要求研究者懂得,各种动物所需的诱发剂量、宿主年龄、性别和遗传性状等对实验的影响,以及动物疾病在组织学、生化学、病理学等方面与人类疾病之间的差异。要避免选用与人类对应器官相似性很小的动物疾病作为模型材料。为了增加所复制动物疾病模型与人类疾病的相似性,应尽量选用各种敏感动物与人类疾病相应的动物模型。

2. 注意所选用动物的实用价值 模型应适用于多数研究者使用,容易复制,实验中便于操作和采集各种标本。同时应该首选一般饲养员较熟悉而便于饲养的动物作研究对象,这样,就无需特殊的饲养设施和转运条件,经济上和技术上容易得到保证。

此外,动物来源必须充足,选用多胎分娩的动物对扩大样本和重复实验是有益的。尤其对慢性疾病模型来说,动物须有一定的生存期,便于长期观察使用,以免模型完成时动物已濒于死亡或死于并发症。

野生动物在自然环境中观察有助于正确评价自然发病率和死亡率。但记录困难,在实验条件下维持有一定难度,且对人和家畜有直接和间接的威胁,使用时要特别注意。因此,复制模型时必须注意动物种群的选择,要了解各类动物种群的特点和对复制动物的影响。

用于生物医学研究的动物种群,可按其遗传成分和其环境被研究人员控制的程度,分为三种基本类型。①实验室类型,它们可提供最大程度的遗传和环境操作;②家养类型,不论是乡村或城市饲养的,人类对其干扰的程度不同,且动物环境与人类环境可为能极为接近;③自然生态类型,几乎没有人为的干扰。可能某种动物(啮齿目、食肉目、兔形目)可按所有三类类型进行研究,这就增加了对环境和遗传因素作比较研究的可能性。在选用三类动物种群复制动物模型时,必须了解它们各自的优点和缺点,可参考表1-1。

3. 注意环境因素对模型动物的影响 复制模型的成败往往与环境的改变有密切关系。拥挤、饮食改变、过度光照、噪音、屏障系统的破坏等,任何一项被忽视都可能给模型动物带来严重影响。除此以外,复制过程中固定、出血、麻醉、手术、药物和并发症等处理不当,同样会产生难以估量的恶果。因此,要求尽可能使模型动物处于最小的变动和最少的干扰之中。

表 1-1 不同类型的动物种群的优点和缺点

优点	缺点
(一) 实验室种群	
1. 连续饲养和记录	1. 生活于人工环境
2. 观察迅速	2. 标准日粮
3. 个体众多	3. 宿主体型大小和疾病的急性本质不太适用于临床或研究
4. 生命周期短	4. 一般涉及人工诱发的疾病
5. 标化的环境和（或）遗传组成：近交、小鼠、大鼠、豚鼠、鸡	
6. 在癌症研究领域中可用于传播性和移植性肿瘤	
7. 有基本的生化、生理、病理资料	
(二) 家养动物种群	
1. 生活于与人类相似或相同的环境	1. 饲养：空间、价格、管理、安全
2. 发病率常可比较	2. 实验对象损失：屠宰
3. 可研究自然途径感染的自发性疾病	3. 疾病记录和报道极有限
4. 短时间内经历疾病的全过程	4. 可用的免疫学资料有限
5. 很适于临床研究	
6. 有无限制的生前和死后标本	
7. 可能进行传播研究	
8. 在种群中疾病频率既有升高也有降低	
(三) 野生动物种群	
1. 容许估计自然条件下疾病的频率	1. 疾病记录和报告极有限
2. 揭示自然条件下的正常周期（非偶然的）	2. 关于模型动物的基本资料有限
3. 允许测定自然条件下的因素：	3. 难以在实验条件下饲养
(1) 预后 (2) 监测	4. 带有对家畜和人有潜在危险性的人畜互传疫病原

4. 不能盲目地使用近交系动物，不然会导致不能控制的因素进入实验 例如自发性糖尿病大鼠（BB、Wistar）除具有糖尿病临床特征外，还发现多种病理变化（外周神经系统严重病变、睾丸萎缩、甲状腺炎、胃溃疡、恶性淋巴瘤等）。因此要有目的地选择。半个世纪以来，近交系的开发不断提供着新的动物模型材料，大、小鼠疾病作为模型在医学使用量已高达 70% ~ 90%。利用近交系作动物模型时还必须认识到：

(1) 动物形成亚系后不应该再视为同一品系。要充分了解新品系的特征和背景材料。

(2) 即使作为已形成模型的品系，由于不适当的育种方法和环境改变，还可发生新的基因突变和遗传漂变；即存在着变种甚至断种的危险。

(3) 国外经常取用二种近交系的杂交一代（F₁）作为模型。其个体之间均一性好，对实验的耐受性强，又多少克服了近交系的缺点。但盲目引进 F₁ 代动物对复制所要求的模型是缺乏意义的。



5. 动物进化的高级程度并不意味着所有器官和功能接近于人的程度 复制动物模型时，在条件允许的情况下，应尽量考虑选用与人相似、进化程度高的动物作模型，但不能因此就认为进化程度越高等的动物其所有器官和功能越接近于人。例如，非人灵长类诱发动脉粥样硬化时，病变部位经常在小动脉，即使出现在大动脉也与人类分布不同。据报道用鸽（White Gameau Pigeon）作这类模型时，胸主动脉出现的黄斑面积可达10%，镜下变化与人也比较相似，因此也广泛被研究者使用。

6. 正确地评估动物疾病模型 应该懂得没有一种动物模型能完全复制人类疾病真实情况，动物毕竟不是人体的缩影。模型实验只是一种间接性研究，只可能在一个局部或几个方面与人类疾病相似。因此，模型实验结论的正确性只是相对的，最终必须在人体身上得到验证。复制过程中一旦出现与人类疾病不同的情况，必须分析其分歧范围和程度，找到相平行的共同点，正确评估哪些是有价值的。

第二章 神经系统疾病动物模型

第一节 学习记忆障碍模型

学习记忆属于高级神经活动，其基本过程可以大致分为获得、巩固和再现三个阶段。根据记忆过程的生理生化基础和导致智力障碍性疾病的病理过程，常用的记忆障碍动物模型有化学药品诱导记忆障碍和脑部缺血导致记忆障碍，此外还可采用老年动物、有遗传缺陷的动物等。其中以前两种方法为常用学习记忆障碍模型。

一、记忆获得障碍模型

(一) 东莨菪碱致记忆获得障碍模型

东莨菪碱致小鼠记忆获得障碍模型是目前公认的动物模型，东莨菪碱属于抗胆碱能药物，对学习记忆功能有明显损伤作用，所造成的记忆障碍形式与老年性健忘症非常相似。

【原理】东莨菪碱所致记忆障碍的脑内突触机制可能与其引起脑内胆碱能神经系统突触体内蛋白质合成能力下降，继而导致突触界面结构参数的改变有关。

【材料】动物：健康昆明种小鼠。药物：东莨菪碱。仪器：MR-921型小鼠跳台实验自动记录仪。

【方法】以东莨菪碱 3mg/kg 腹腔注射，10min 后开始跳台法训练。次日，测试记忆成绩。采用跳台法，方法如下。

首先将小鼠置于跳台仪中，适应环境 5min 后，轻放于平台上，当动物从跳台上跳下四肢接触铜栅时，即给予 40V 交流电压刺激，记录小鼠的逃避潜伏期 (EL) 值，并记录 5min 内的触电次数 (错误次数)，以此作为学习成绩，24h 后进行测试，将小鼠置平台上，记录其跳台潜伏期 (SDL) 值及其 3min 内受电击的次数 (错误次数)，以此评价其记忆能力。测试时，若小鼠停留在平台上超过 3min，其潜伏期以 180s 计。

(二) 三氯化铝致记忆获得障碍模型

铝作为一种潜在的神经毒物，在肌萎缩性侧索硬化 (Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS)、帕金森氏神经障碍-痴呆综合征 (Parkinsonism-dementia Complex, PD) 和阿尔茨海默病 (Alzheimer's Disease, AD) 等老年性痴呆的发生中起一定的“触发”作用。AlCl₃ 所致小鼠脑记忆障碍模型，是当今研究老年性痴呆症实验中较为成熟和被广泛采用的一种实验模型方法。

【原理】脑室内注射氯化铝能抑制条件性回避反应，引起动物学习记忆障碍。

【材料】动物：健康昆明种小鼠。药物：氯化铝。仪器：微量注射器，跳台仪。

【方法】造模组小鼠腹腔注射戊巴比妥 40mg/kg，麻醉后用碘酒、酒精消毒头顶部皮肤，纵向切开颅顶正中皮肤约 5mm 长暴露颅骨，在前囟点后 1mm、中线旁开 2mm 处插入微量注射器，进行脑室内注射，进针深度约 2.5mm。第一天进行左侧脑室注射，