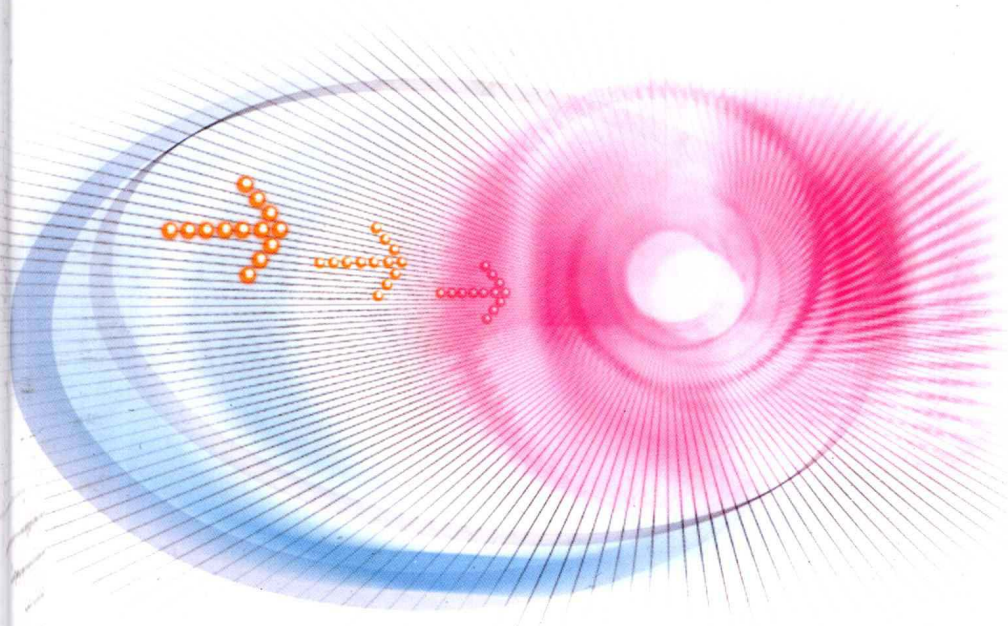


耳鼻咽喉—头颈 外科疾病 **的** 动物模型

主编 张孝文 张建国



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

耳鼻咽喉—头颈

外科疾病 ④ 动物模型

2014 年 12 月 第 42 卷 第 12 期



耳鼻咽喉-头颈 外科疾病的动物模型

主 编 张孝文 张建国

副主编 刘 争 葛平江 田慎之
魏永祥 赵黎明 戚朝秀

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

耳鼻咽喉-头颈外科疾病的动物模型/张孝文等主编.
—北京:人民卫生出版社,2011.5
ISBN 978-7-117-13959-5

I. ①耳… II. ①张… III. ①耳鼻咽喉科学:外科学-实验动物-模型②头部-外科学-实验动物-模型③颈-外科学-实验动物-模型 IV. ①R762-33
②R65-33

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 000506 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有,侵权必究!

耳鼻咽喉-头颈外科疾病的动物模型

主 编:张孝文 张建国
出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-59780011)
地 址:北京市朝阳区潘家园南里 19 号
邮 编:100021
E-mail: pmph@pmph.com
购书热线:010-67605754 010-65264830
010-59787586 010-59787592
印 刷:中国农业出版社印刷厂
经 销:新华书店
开 本:787×1092 1/16 印张:25
字 数:622 千字
版 次:2011 年 5 月第 1 版 2011 年 5 月第 1 版第 1 次印刷
标准书号:ISBN 978-7-117-13959-5/R·13960
定 价:125.00 元
打击盗版举报电话:010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com
(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

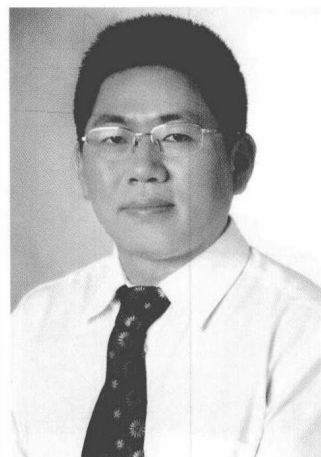
主编简介

1990年毕业于湖北医科大学临床医学专业,1996年毕业于同济医科大学,获临床医学硕士学位,2003年毕业于华中科技大学,获临床医学博士学位,2007年从中山三院博士后流动站出站。分别师从唐敬达、汪广平、朱逢木、孔维佳、李源等教授。

现任广州医学院第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科主任、教研室主任,硕士研究生导师。中国抗癌协会广东省头颈专业委员会副主任委员、广东省医师学会耳鼻咽喉头颈外科学会常委、广东省康复医学会听力言语康复学会常委、广东省医学会耳鼻咽喉头颈外科学会委员、广州市医学会耳鼻咽喉头颈外科学会常委。《睡眠医学杂志》、《解放军医学杂志》、《中国耳鼻咽喉头颈外科杂志》编委。

主持中国博士后基金、广东省自然科学基金、广东省科技计划、中华医学会教育基金、十一五科技支撑课题子项目等10余项课题。3项课题通过鉴定:两项达国内领先、一项达国内先进。在SCI收录期刊发表论文9篇,在中华系列杂志发表4篇及国内核心期刊发表论文20余篇。副主编、参编论著3部。

2007年在总结前人对OSAS研究成果提出“OSAS气道重构”的概念,在2008年广东省耳鼻咽喉头颈外科年会及2009年世界华人耳鼻咽喉头颈外科学会作专题报告。



张孝文

主编简介



张建国

1982年湖南医科大学本科毕业,1988年湖南医科大学耳鼻咽喉科研究生毕业,医学硕士、主任医师,硕士生导师。从事耳鼻咽喉科学临床、教学、科研工作数十年。培养研究生15人,主编出版《耳鼻咽喉-头颈外科学》(案例版)、《耳鼻咽喉-头颈外科学学习指导》,并获得广州市优秀教材一等奖。带领耳鼻咽喉科取得了第七届广东省重点学科,耳鼻咽喉科学硕士授权单位,获得广东省教学成果二等奖。广州医学院学报编委,中国耳鼻咽喉颅底外科杂志编委。

编者名单(以姓氏拼音为序)

- 曹忠胜** 医学博士,教授,主任医师,硕士生导师。大连医科大学附属第一医院耳鼻咽喉科。
E-mail:cao4018@yahoo.com.cn
- 程浩** 医学博士,教授,主任医师,硕士生导师。广州医学院第一附属医院眼科。
E-mail:chrischenghao@sina.com
- 董震** 医学博士,教授,主任医师,博士生导师。吉林大学中日联谊医院耳鼻咽喉-头颈外科。
E-mail:dongzhen2000@hotmail.com
- 杜瀚** 医学硕士,副主任医师。温州医学院附属第一医院耳鼻咽喉科。
E-mail:dh@hospl.ac.cn
- 冯彪** 医学硕士。第四军医大学附属第一医院耳鼻咽喉-头颈外科。
E-mail:qiujh@fmmn.edu.cn
- 冯艳梅** 医学博士,主治医师。上海交通大学耳鼻咽喉科研究所,上海交通大学附属第六人民医院耳鼻咽喉科,上海市听力测试中心。
E-mail:feng.yanmei@126.com
- 高下** 医学博士,主任医师,硕士生导师。南京鼓楼医院耳鼻咽喉科。
E-mail:xiagaogao@hotmail.com
- 葛平江** 医学博士,主任医师,硕士生导师。广东省人民医院耳鼻咽喉-头颈外科。
E-mail:gepingjiang@yahoo.com.cn
- 候楠** 医学硕士。第四军医大学唐都医院耳鼻咽喉-头颈外科。
E-mail:bihachaoxin.hn@163.com

6 • 编者名单

- 黄云峰**
医学硕士,主治医师。湖南省长沙市中心医院分院重症医学科。
E-mail:billyf007@yahoo.com.cn
- 胡滢洁**
医学硕士。广州医学院第一附属医院耳鼻咽喉-头颈外科。
E-mail:hu1986hu2005@126.com
- 黄敏齐**
医学硕士,副主任医师。广州医学院第二附属医院耳鼻咽喉-头颈外科。
E-mail:entzjg@yahoo.com.cn
- 李浩**
医学博士,副教授,硕士生导师。中山大学肿瘤防治中心头颈科。
E-mail:ajax1998@163.com
- 李娜**
医学博士,教授,主任医师,硕士生导师。青岛大学医学院附属医院耳鼻咽喉-头颈外科。
E-mail:dr.lina@163.com
- 李琦**
医学博士,主治医师。南方医科大学南方医院耳鼻咽喉科。
E-mail:hxlq@126.com
- 李琰**
医学硕士。广州市儿童医院耳鼻咽喉科。
E-mail:190690926@qq.com
- 李青峰**
医学博士,教授,主任医师,博士生导师。上海交通大学医学院附属第九人民医院整复外科。
E-mail:liqfliqf@yahoo.com.cn
- 李永奇**
医学博士,主治医师。中山大学附属第三医院耳鼻咽喉-头颈外科。
E-mail:lyqzxc1@163.com
- 李玉洁**
医学博士,主治医师。上海交通大学附属第一人民医院放射科。
E-mail:yujieli01@yahoo.com.cn;yujieli01@163.com
- 李予鲁**
医学博士,博士后,副主任医师。首都医科大学北京宣武医院耳鼻咽喉-头颈外科。
E-mail:liyulu2000@sina.com

- 梁 勇**
医学博士,教授,主任医师,博士生导师。南方医科大学南方医院耳鼻咽喉科。
E-mail:yliang@fimmu.com
- 刘春华**
医学博士,副教授,主任医师。湖南省中医药研究院附属医院内科。
E-mail:amy12302006@126.com
- 刘春丽**
医学博士,副主任医师。广州呼吸疾病研究所,广州医学院第一附属医院呼吸科。
E-mail:chunlixiao02@yahoo.com.cn
- 刘 稳**
医学博士,教授,主任医师。徐州医学院附属医院耳鼻咽喉科。
E-mail:liuwen1972@163.com
- 刘 艳**
医学硕士。广州医学院第一附属医院耳鼻咽喉-头颈外科。
E-mail:liuyan5496@163.com
- 刘 争**
医学博士,教授,主任医师,博士生导师。华中科技大学附属同济医院耳鼻咽喉-头颈外科。
E-mail:zhengliuent@hotmail.com
- 刘月辉**
医学博士,教授,主任医师,博士生导师。南昌大学医学院第二附属医院耳鼻咽喉科。
E-mail:liuyuehuiclark@21cn.com
- 卢颖深**
医学硕士,住院医师。广州医学院第一附属医院耳鼻咽喉-头颈外科。
E-mail:yingshenlu@163.com
- 罗家胜**
医学博士,讲师,主治医师。第四军医大学唐都医院耳鼻咽喉-头颈外科。
E-mail:l-js@163.com
- 毛 敏**
医学硕士,主治医师。广州医学院第二附属医院耳鼻咽喉科。
E-mail:maominchina@126.com
- 孔维佳**
医学博士,教授,主任医师,博士生导师,华中科技大学协和医院副院长和耳鼻咽喉科主任,同济医学院耳鼻咽喉科学研究所所长。
E-mail:wjkong888@yahoo.com

- 彭汉伟** 医学博士,主任医师,硕士生导师,汕头大学医学院附属肿瘤医院头颈科副主任。
E-Mail:penganwei@126.com
- 戚朝秀** 副主任医师,硕士生导师。广州市中山大学附属第三医院眼科。
E-mail:zssy-qcx@163.com
- 邱建华** 医学博士,教授,主任医师,博士生导师。第四军医大学附属第一医院耳鼻咽喉-头颈外科主任。
E-mail:qiujh@fmmu.edu.cn
- 田慎之** 医学博士,主治医师。广州医学院第二附属医院耳鼻咽喉-头颈外科。
E-mail:tisinger@163.com
- 王佳** 医学硕士,住院医师。广州医学院第一附属医院耳鼻咽喉-头颈外科。
E-mail:kate_07@sina.com
- 王登元** 医学博士。华中科技大学同济医学院协和医院。
E-mail:earwang999@sina.com
- 王洪田** 医学博士,主任医师。解放军总医院耳鼻咽喉-头颈外科。
E-mail:wht301@263.net
- 王敬旭** 医学硕士,讲师,主治医师。广州医学院第一附属医院口腔科。
E-mail:happie668777@sina.com
- 王净净** 教授,博士生导师。湖南中医药大学中西医结合学院中西医结合基础研究室。
E-mail:wangjingjing0312@yahoo.com.cn
- 王男** 硕士,现在德国海德堡大学读博士。
E-mail:wyn3super2@126.com
- 王士礼** 教授,主任医师,硕士生导师。上海交通大学医学院附属瑞金医院耳鼻咽喉科。
E-mail:shiliwang@online.sh.cn
- 王振霖** 医学博士,副主任医师。宣武医院耳鼻咽喉-头颈外科。
E-mail:wzl1812@yahoo.com.cn

- 肖琪**
副主任医师。广州医学院第二附属医院耳鼻咽喉-头颈外科。
E-mail: entzjg@yahoo.com.cn
- 万良财**
医学硕士, 主治医师。南方医科大学珠江医院耳鼻咽喉-头颈外科。
E-mail: wanliangcai@126.com
- 魏永祥**
医学博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 首都医科大学附属北京朝阳医院副院长。
E-mail: weiyongxiang@vip.sina.com
- 文忠**
医学博士, 教授, 主任医师, 硕士生导师。南方医科大学珠江医院耳鼻咽喉-头颈外科。
E-mail: wenzhong60@163.com
- 徐先荣**
医学硕士, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 空军总医院全军临床航空医学中心/航空耳鼻咽喉科主任, 第四军医大学航空航天医学专业和解放军军医进修学院耳鼻咽喉-头颈外科专业兼职教授和研究生导师, 空军总医院临床航空医学学科群首席专家和博士后流动站导师。
E-mail: xuxianrongkz@sina.com
- 谢南屏**
医学博士, 教授, 主任医师。南方医科大学附属珠江医院耳鼻咽喉科。
E-mail: xienp@fimmu.com
- 阎景波**
医学博士, 美国 Vanderbilt 大学博士后研究员。
E-mail: jingbo.yan@gmail.com
- 严小玲**
副主任医师。广州医学院第二附属医院耳鼻咽喉-头颈外科。
E-mail: yanxl60@tom.com
- 杨军**
医学硕士, 副教授, 副主任医师。第三军医大学西南医院口腔科。
E-mail: yangjunsir@mail.tmmu.com.cn
- 杨蕾**
医学硕士, 主治医师。广州医学院第一附属医院耳鼻咽喉-头颈外科。
E-mail: cindyl22@hotmail.com
- 杨琳红**
医学博士, 主治医师。佳木斯大学附属第一医院耳鼻咽喉科。
E-mail: dr_ylh@163.com

殷尚炯

医学博士,副主任医师。解放军 251 医院神经外科。

E-mail:yinshangjiong@126.com

曾伟

医学硕士,医师。广州医学院第二附属医院耳鼻咽喉-头颈外科。

E-mail:entzjg@yahoo.com.cn

张建国

医学硕士,主任医师,硕士生导师,广州医学院第二附属医院耳鼻咽喉-头颈外科主任。

E-mail:entzjg@yahoo.com.cn

张明

医学硕士,副主任医师,广州医学院第一附属医院耳鼻咽喉-头颈外科副主任,教研室副主任。

E-mail:zhangm_130@126.com

张孝文

医学博士,教授,主任医师,硕士生导师,广州医学院第一附属医院耳鼻咽喉-头颈外科主任,教研室主任。

E-mail:entxiaowenzhang@yahoo.com

赵黎明

医学硕士,副教授。第二军医大学附属长征医院呼吸内科。

E-mail:xiaozhao1976lm@hotmail.com;1976zlm@163.com

郑静

医学博士,医师。广州医学院第一附属医院耳鼻咽喉-头颈外科。

E-mail:serena_zheng@163.com

郑胜武

医学博士,副教授。福建省立医院整形外科。

E-mail:shengwu76@yahoo.com.cn

朱冬冬

医学博士,教授,硕士生导师。吉林大学中日联谊医院耳鼻咽喉-头颈外科。

E-mail:zhudd@jlu.edu.cn

朱学伟

医学博士,医师。吉林大学中日联谊医院耳鼻咽喉-头颈外科。

E-mail:bradzhu2006@yahoo.com.cn

序 一

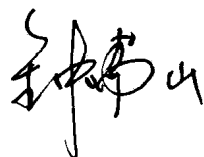
耳鼻咽喉头颈科包涵耳、鼻、咽、喉、气管、食道及其相关头颈区域,解剖结构精细、生理功能复杂,是涉及器官最多及发病率最高的学科。与其他学科一样,耳鼻咽喉头颈科在迅速发展的同时,同样面临许多疾病病因、病理机制不清楚,治疗效果不佳等问题,亟待进行深入研究。

纵观人类医学发展历程,动物模型一直在生物医学领域发挥着引导作用。以人本身作为实验对象来研究人体疾病受到道德、伦理等多方面限制。单纯临床所积累的医学知识和经验在时间和空间上都存在很大的局限性。人类疾病动物模型的重要性和实用性已经引起生命科学多个领域的广泛关注。

由广州医学院张孝文、张建国主编的《耳鼻咽喉-头颈外科疾病的动物模型》一书,从建模目的、建模原理、模型动物的选择、建模过程、操作要点和注意事项、模型鉴定、模型的应用情况、模型的不足和需改进之处等方面,比较全面地介绍耳鼻咽喉头颈科及其相关学科常见疾病的动物模型,为该领域的研究提供参考,为更加完善这些模型的建立提供交流平台,为其他学科疾病的动物模型建立提供了借鉴。

希望本书的问世将对耳鼻咽喉头颈科的同道们开展动物实验有所帮助,并能加速基础与临床的结合,推动转化医学的发展。

中国工程院院士
广州呼吸疾病研究所所长



2011年2月1日

序 二

当张孝文博士将他主编的《耳鼻咽喉-头颈外科疾病的动物模型》一书的电子稿交给我并要求我为之作序时,曾经的动物实验历练即时浮上心头。30多年前,我还在读研究生时,因为要完成中耳局部应用抗生素的内耳毒性研究的毕业论文,我开始接触动物实验。做这个题目首先要建立经中耳给抗生素后致内耳毛细胞损伤的模型。虽几经失败,但至今仍然清楚地记得当模型成功建立后的那种激动。在以后的20年里,一个个动物模型帮助我完成了一个又一个课题,使我在科学研究的探索中获益匪浅。

实验动物学是生物医学科学领域一个极为重要的部分。人类为了研究各种疾病或损伤的发生发展机制、病理生理学和转归,以及各种治疗方法的机制、过程及效果,在许多情况下需要通过动物实验来实现。由此,在动物身上建立一个与人类某种疾病相似的损伤模型是达到上述目的的基础,也是生物医学研究赋予动物模型非凡意义之所在。四年前,当张孝文博士在我的博士后工作站做 OSHAS 病理生理学变化的课题,几经磨砺终于成功建立动物模型的同时,他萌发了决定编写一本关于动物模型建立技术专著的想法。出站后张孝文博士组织了国内一批在动物模型研究方面卓有成绩的研究者和中青年医师共同编写了这本书,其中很大一部分内容是他们自己的研究成果。如今这本专著即将面世,我感到无限的欣慰。

这本书全面论述了建模的目的及原理,疾病种类涵盖耳鼻咽喉头颈科,且涉足边沿和交叉学科。书中详细介绍了建模动物的选择、建模的方法过程以及操作的要点和注意事项,并表述了模型建立后的鉴定方法、应用以及存在的不足和尚需改进之处。这是一本较全面、客观和有实用价值的专著,相信可以成为致力于科学研究的临床医师和研究生们进行动物实验探索研究的理想参考书。

为此,我乐于为之作序,并向有志于实验动物学研究的临床医师和研究生们推荐这本书,并期望这本书在推动国内实验动物学的发展中发挥积极的作用。



中山大学耳鼻咽喉头颈外科学教授

前 言

公元前4~公元前3世纪,古希腊哲学家和医学家 Aristotle 描述了各种动物的解剖,是最早的动物实验的文字记载。公元前400年, Hippocrates 首先发现“鼓膜”,并提出是听觉器官。公元2世纪,古罗马医学家 Galen 总结前人做过的若干实验,研究动物活着的时候,损伤、毁坏或切除动物某一部分后所产生的后果,以此推断这一部分器官的功能;并且通过用猪、猴等动物进行动物实验,完善并发展了动物活体解剖技术,创立了医学知识和生物学知识体系,提出实验研究是科学发展的基础。

中世纪,由于教会统治,动物实验同人体解剖遭到诽谤和禁止,因而在 Galen 以后的1400年间,动物实验、医学发展缓慢。

15世纪欧洲文艺复兴,动物实验才再度兴起。14~16世纪耳鼻咽喉的大体解剖知识基本完善,并且临床疾病的诊断和治疗也逐步开展,但尚未成为独立学科。

17世纪,英国著名生理学家和医学家 Harvey 在用狗、蛇、蛙、鱼等动物研究血液循环的过程中,创立了近代生理学实验方法。Harvey 的动物实验在技术上比 Galen 的动物活体解剖更前进一大步,既有精细的动物活体解剖和观察,又有数学、物理学上的定量估计和推算。18世纪以后,动物实验迅速发展,成为生物学和医学研究的基本方法。19世纪以后,法国生理学家 Bernard 的《实验医学研究导论》问世,标志着动物实验在技术方法上得到进一步升华。17~19世纪继耳科首先独立,随后鼻科和咽喉科相继分出,并设有专科医生。19世纪中叶,耳、鼻、咽喉科合并,成为临床医学的二级学科。

20世纪50年代,耳鼻咽喉科学分出三级学科——头颈外科(美国),继而又分出颅底外科、听觉与语言等三级学科。1956年联合国教科文组织、医疗科学国际组织和生物科学协会联合创立了国际实验动物科学委员会(ICLAS, International Council for Laboratory Animal Science)。

20世纪60年代,美国的教科书、参考书更名为耳鼻咽喉-头颈外科学。专业杂志更名为耳鼻咽喉-头颈外科杂志。同期学术界正式提出了“动物模型”概念。1961年美国国立卫生研究院(NIH)首次提出加强开发人类疾病动物模型的研究。

耳鼻咽喉-头颈外科的形成和发展与动物模型的研究如此同步,两者密不可分。耳鼻咽喉-头颈外科的发展需要更多的动物实验来支持;而有效的动物模型必将推动耳鼻咽喉-头颈外科的发展。

1982年 Hegreberg 和 Leatrer 出版的《动物模型目录》里记载,自发性动物模型有1289种,诱发性动物模型有2707种。20世纪80年代后,转基因技术被应用到动物模型研究上来,建立了各种转基因动物模型和基因敲除动物模型。有资料记载的自发和诱发的实验动物模型已达4000余种,加上利用现代生物技术手段制作的基因工程模型,种类更多;但由于保存技术和经济等方面的原因,真正能够保存下来并得到广泛应用的不足1/2。我国的人类

疾病动物模型研究起步较晚,1984年卫生部公布了241个动物疾病模型。目前国内各医院、高校及研究所相继成立了实验动物研究机构,实验动物疾病模型研究得到迅速发展,已积累了2000多个人类疾病动物模型。

鉴于国内目前尚缺乏耳鼻咽喉头颈科疾病动物模型专业性论著,笔者在总结前人经验的基础上组织编写了本专著。全书分五大篇共59个章节,内容涵盖耳科、鼻科、咽喉科、头颈外科等常见多发疾病和近年来取得一定进展疾病,未来尚需要努力取得进步的疾病,内容较为全面。每种动物模型编写体例包括建模目的、建模原理、模型动物选择、建模过程、模型鉴定、操作要点和注意事项以及模型的不足和需改进之处、参考文献等,内容编撰上采取半开放式风格,既有助于读者对应用成熟模型掌握运用,也为医学同道预留探讨和交流空间,以便本书稿在再次修改和编撰时补充、增加新内容。

在编写过程中承蒙中国工程院院士、著名呼吸疾病专家钟南山院士指导并欣然作序,对他治学严谨、医学大家风范深表钦佩。中山大学附属第三医院李源教授对本书初稿逐篇审阅,提出了许多宝贵意见并作序,在此深表感谢。本书在编辑出版过程中还得到了广州医学院各级领导大力支持和帮助,何丽铭在本书的编辑、修改等做了大量繁重工作,在此一并表示诚挚谢意。承蒙人民卫生出版社相关领导热情指导和大力支持,使本书得以如期出版,在此表示深深感谢。

张孝文 张建国

目 录

第一篇 实验动物选择及建模技术

第一章 常用建模动物	2
第二章 特殊建模动物	54
第三章 动物建模基本技术	58
第四章 临床前研究	77
第五章 小动物的分子影像学检测	81
第六章 疼痛的动物模型	86
第七章 基因修饰动物模型	91

第二篇 耳科疾病动物模型

第八章 急、慢性化脓性中耳炎动物模型	102
第九章 胆脂瘤中耳炎的动物模型	110
第十章 分泌性中耳炎实验动物模型	114
第十一章 航空性中耳炎的动物模型	117
第十二章 鼓室硬化的动物模型	121
第十三章 耳毒性药物耳聋的动物模型	124
第十四章 耳毒性药物暴露的动物胚胎模型	130
第十五章 内耳缺血损伤的动物模型	134
第十六章 声损伤的动物模型	146
第十七章 糖尿病耳聋的动物模型	154
第十八章 老年性聋的动物模型	159
第十九章 自身免疫性内耳病的动物模型	164
第二十章 声音空间定位研究的动物模型	167
第二十一章 耳鸣的动物模型	172
第二十二章 椎-基底动脉供血不足眩晕的动物模型	178
第二十三章 半规管阻塞的动物模型	184
第二十四章 膜迷路破坏的动物模型	193
第二十五章 周围性面神经麻痹的动物模型	196
第二十六章 耳辐射损伤的动物模型	208
第二十七章 耳部皮肤创伤愈合的动物模型	212