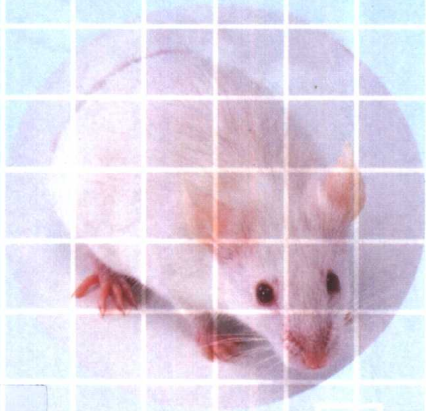


医学实验模型动物

YIXUE SHIYAN MOXING DONGWU

主编 方厚华



军事医学科学出版社

医学实验模型动物

主 编 方厚华
副主编 仇志华 孙岩松 陈振文
编 者 江其辉 李学勇 李瑞生 尚士臣
隋丽华 董 罡 战大伟 原 野

军事医学科学出版社
·北 京·

内 容 提 要

本书精选国内外相关资料编辑而成,按人类疾病性质分类,共 13 章,前 12 章中每章为一个系统的疾病,每节介绍一种疾病的模型动物。除简介每种疾病的病因和研究现状外,主要介绍模型动物的发现经过、临床症状、病理学变化、用途、饲养维持,以及与每种疾病相关的其他模型动物。于主题之外还介绍一些经典的动物模型制作方法和常用小鼠品系的来源及其生物学特性。另附实验动物常用的各种生物学数据,以资查阅。

本书取材广泛,内容新颖,具有较强的科学性和趣味性,可供实验动物学科技工作者和从事动物实验的医学研究人员参考。

* * *

图书在版编目(CIP)数据

医学实验模型动物/方厚华主编.

-北京:军事医学科学出版社,2002

ISBN 7-80121-368-8

I.医… II.方… III.医学-实验动物-观测 IV.R-332

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 062014 号

* *

军事医学科学出版社出版

(北京市太平路 27 号 邮政编码:100850)

新华书店总店北京发行所发行

潮河印刷厂印刷 春园装订厂装订

*

开本:787mm×1092mm 1/16 印张:21.75 字数:538千字

2002年11月第1版 2002年11月第1次印刷

印数:1-4000册 定价:48.00元

(本社图书,凡有缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换)

《医学实验模型动物》编委会

方厚华,主编,医学博士,曾从事医学实验模型动物研究,现在军事医学科学院毒物药物研究所专事防化医学研究。

仇志华,副主编,高级兽医师,军事医学科学院原实验动物中心主任,大校,现专事医学实验模型动物研究。

孙岩松,副主编,高级兽医师,军事医学科学院实验动物中心主任,专事实验动物科学研究。

陈振文,副主编,研究员,军事医学科学院实验动物中心研究室主任,专事实验动物遗传育种研究。

李学勇,编者,副主任技师,中国医学科学院药物研究所动物实验室主任,专事实验动物科学研究。

江其辉,编者,兽医师,军事医学科学院实验动物中心副主任,专事实验动物科学研究。

前 言

疾病动物模型是研究人类疾病病理、诊断乃至治疗的基础。将其扩而大之,寻求并研究自然发病动物和基因变异动物仅是近二、三十年的事情。如美国的实验动物情报杂志《ILAR News》是在1970年才开始载文介绍模型动物;《Index Medicus》也是在同一年开辟新专栏登载有关模型动物的研究报告。日本也大约与此同时开始关注这一问题,日本临床社1972年首次编写《疾病模型动物》专集,翌年在实验动物研究会创立协会,作为信息交换场所定期刊出《疾病模型动物信息》,此一举措得到文部省和科学技术厅的重视,分别出资支持这一研究。1978年开始,协会对本国正在维持和使用的模型动物进行调查,由从事这一研究的资深专家们撰文对百余种模型动物进行介绍,随即出版《疾病模型动物手册》一书。

何谓模型动物,尚未有一个精准的定义。从人类疾病动物模型是生物医学研究中建立的、具有人类疾病模拟性表现的动物实验对象和材料这一概念出发,模型动物亦应属于动物模型范畴,但它属于在自然条件下发病的动物,所表现出来的形质与生俱来,而非人为刻意诱发所致。而且这种形质具有遗传性,能通过遗传育种得以固定和延续。模型动物的先天性疾病与人类相应的疾病很相似,所以,模型动物除了可以像诱发性动物模型那样用作病态学研究之外,最主要的是能用于病因学和病理学的研究。实验动物中,小鼠和大鼠的自发性疾病模型被开发应用得最多,广泛应用于遗传病、代谢病、免疫缺陷病、内分泌疾病和肿瘤性疾病的研究,在人类相关的疾病研究中具有重要价值。

随着分子生物学、分子遗传学和转基因技术的飞速发展,实验动物学的研究也日益深入,逐渐形成为一门独立的综合性学科,对模型动物的认识也会加深,目前人们已通过模型动物发现了许多人类疾病的起因,为研究人类疾病的发生、发展规律和制定防治措施做出了贡献。但根据调查,现在能作为疾病模型使用的动物是极少的,对于未开发的疾病模型动物,即使是尚未确定其研究用途的动物也依然需要进行研究,这样模型动物资源就变得十分庞大了,只有将这些模型动物都挖掘出来才能更进一步地促进医学研究的发展,尤其在遗传性疾病、疑难性疾病的研究上是非常重要的。

我国对模型动物的研究与应用并不较国外晚,但研究的深度与广度与经济发达国家相比还有很大差距,未能形成完善的科学体系,目前国内还很难找到一本专门介绍模型动物的专著。本书编者不计工拙,搜集、编译国内外的相关资料撰写了本书,希望它对从事这一领域研究的人们能有一定的参考作用,并起到抛砖引玉之效。但由于水平、经验和时间的限制,能否达其初衷尚需时日。现本书已匆促付梓,谬误之处在所难免,恳请前辈同仁,惠予指正,以匡不逮。

本书编写过程中得到军事医学科学院实验动物中心领导和专家们的鼎力支持,著名实验动物学家方喜业先生曾对本书的稿件进行了审阅并提出许多宝贵意见,编辑部赵艳霞等同志为本书的编辑校对作了艰辛的努力,在此一并致谢。

编 者

目 录

第一章 血液循环系统	(1)
第一节 遗传性无过氧化氢酶血症(小鼠).....	(1)
第二节 遗传性贫血症(W/W ^v , SL/SL ^d 小鼠).....	(3)
第三节 自身免疫性溶血性贫血(NZB 小鼠).....	(5)
第四节 溶血性贫血(犬).....	(7)
第五节 Chediak - Higashi 病(Beige 小鼠).....	(8)
第六节 弥漫性血管内凝血症(兔).....	(10)
第七节 心肌缺血性心脏病(小型猪).....	(12)
第八节 细菌性心内膜炎.....	(15)
第九节 粘膜皮肤淋巴结综合征.....	(17)
第十节 Raynaud's 综合征.....	(19)
第十一节 血栓易发症(STR 大鼠).....	(20)
第十二节 肝静脉血栓症(大鼠).....	(22)
第十三节 动脉硬化症(ALR, NAR 大鼠).....	(23)
第十四节 实验性动脉硬化症.....	(25)
第十五节 自发性高血压病(SHR 大鼠).....	(28)
第十六节 实验性高血压病.....	(30)
第十七节 实验性肺高血压病.....	(33)
第十八节 脑卒中(SHRSP 大鼠).....	(35)
第十九节 心肌病(叙利亚地鼠).....	(37)
第二章 内分泌及代谢系统	(40)
第一节 下丘脑性肥胖.....	(40)
第二节 遗传性肥胖症(A ^v , ob, db 小鼠).....	(42)
第三节 遗传性肥胖症(fatty 大鼠).....	(44)
第四节 遗传性糖尿病(KK 小鼠).....	(45)
第五节 瘦型糖尿病(小鼠).....	(47)
第六节 原发性糖尿病(BB 大鼠).....	(49)
第七节 原发性糖尿病(Mongolia 沙鼠).....	(51)
第八节 原发性糖尿病(中国仓鼠).....	(53)
第九节 实验性糖尿病(药物处理).....	(55)
第十节 实验性糖尿病(cryptococcus 感染).....	(58)
第十一节 非胰岛素依赖性糖尿病(Shr/N - cp 大鼠).....	(60)
第十二节 糖原病(犬).....	(65)
第十三节 遗传性高血脂蛋白症(JW/HLR 兔).....	(67)

第十四节	遗传性高胆红素血症 (Gunn 大鼠)	(69)
第十五节	DUBIN - JOHASON 综合征(DJS 绵羊)	(71)
第十六节	高尿酸血症	(73)
第十七节	神经节苷脂贮积症(猫)	(75)
第十八节	先天性无白蛋白血症(JCL/SD 大鼠)	(76)
第十九节	MENKES 综合征(Macular 小鼠)	(77)
第二十节	实验性维生素 K、B ₆ 缺乏症(大鼠)	(79)
第二十一节	血卟啉症	(81)
第二十二节	血色素症	(83)
第二十三节	下丘脑功能紊乱	(85)
第二十四节	遗传性侏儒症 (Snell, Ames 小鼠)	(86)
第二十五节	实验性侏儒症(ICR 小鼠)	(88)
第二十六节	甲状腺功能减退症(大鼠)	(89)
第二十七节	自身免疫性甲状腺炎(大鼠)	(91)
第二十八节	钙调节异常症(Wistar/今道大鼠)	(93)
第二十九节	实验性乳腺病	(95)
第三十节	应激性综合征(猪)	(97)
第三十一节	下丘脑尿崩症(Brattleboro 大鼠)	(99)
第三十二节	高血脂蛋白症(E ₁ Hc, SHC 大鼠)	(101)
第三章	呼吸系统	(104)
第一节	慢性肺原性心脏病(犬丝虫病)	(104)
第二节	支气管哮喘(豚鼠)	(105)
第三节	自发性支气管肺癌(地鼠)	(108)
第四章	消化系统	(111)
第一节	萎缩性胃炎	(111)
第二节	胃溃疡(猪)	(113)
第三节	实验性胃溃疡	(114)
第四节	实验性肝硬化	(117)
第五节	胆汁淤滞	(121)
第六节	脂肪肝	(123)
第七节	实验性胆石症(小鼠)	(124)
第八节	神经节细胞缺失症(piebld lethal, lethal spotting 小鼠)	(126)
第九节	溃疡性大肠炎(兔)	(128)
第十节	大肠癌(易发大鼠)	(130)
第十一节	急性病毒性胃肠炎(犬)	(131)
第五章	泌尿系统	(133)
第一节	慢性肾小球肾炎	(133)
第二节	肾小球灶性硬化症(易发大鼠)	(135)
第三节	肾小球脂肪沉积症(ICR/CTS 小鼠)	(136)

第四节	遗传性多囊肾(KK/cy 小鼠)	(138)
第五节	先天性多囊肾(cpk/cpk 小鼠)	(140)
第六节	肾盂积水症(Wistar/Imamich 大鼠)	(141)
第七节	肾盂积水症(MRC/H 大鼠)	(143)
第八节	尿路结石(大鼠)	(144)
第九节	泌尿道上皮性肿瘤(BN/BiRij 大鼠)	(146)
第十节	遗传性肾炎(Samoyed 犬)	(147)
第十一节	自发性前列腺癌(Lobund - Wistar 大鼠)	(149)
第六章	神经系统	(151)
第一节	实验性精神病	(151)
第二节	脑发育异常	(153)
第三节	小头畸形症(MAM 大鼠)	(155)
第四节	遗传性癫痫	(157)
第五节	痉挛	(159)
第六节	运动失调(Staggerer, Weaver, reeler, nervous, PCD 小鼠)	(160)
第七节	运动失调(Rolling Nagoya 小鼠)	(164)
第八节	髓鞘形成不全症(jimpy, msd, quaking 小鼠)	(165)
第九节	脑梗死(Mongolian 沙鼠)	(168)
第十节	亚急性硬化性全脑炎(猴)	(171)
第十一节	变态反应性脑脊髓炎	(172)
第十二节	变态反应性神经炎	(174)
第十三节	进行性神经原性肌肉萎缩症(犬)	(176)
第十四节	先天性脑积水	(177)
第十五节	球状细胞白质营养不良症(Twi 小鼠)	(179)
第七章	运动系统	(181)
第一节	肌营养不良症(雏鸡)	(181)
第二节	肌营养不良症(dy, dy ^{2j} 小鼠)	(184)
第三节	肌无力性胸腺肿瘤(Buffalo/Mna 大鼠)	(186)
第四节	遗传性脊椎形成不全症(ISR 大鼠)	(187)
第五节	自发性脊柱侧弯(SQOHM 鹌鹑)	(189)
第六节	遗传性软骨发育异常症(bm/bm 小鼠)	(191)
第七节	骨骼硬化症(op 小鼠)	(193)
第八节	佐剂性关节炎	(194)
第九节	多发性关节炎(C3H/He 小鼠)	(196)
第八章	视听系统	(198)
第一节	遗传性白内障(DDI 小鼠)	(198)
第二节	遗传性视网膜变性症(rd 小鼠)	(199)
第三节	糖尿病性视网膜病变(大鼠)	(200)
第四节	先天性耳聋/WAARDENBURG 综合征(猫)	(202)

第五节	先天遗传性白内障突变系小鼠	(204)
第九章	口腔系统	(207)
第一节	牙周病(ODU 大鼠)	(207)
第二节	牙周病(猴)	(208)
第三节	实验性牙周病(大鼠、田鼠)	(210)
第四节	实验性龋齿(大鼠)	(212)
第五节	实验性龋齿(仓鼠)	(213)
第六节	口腔肿瘤	(215)
第七节	口腔畸形(腭裂)	(216)
第十章	感染	(219)
第一节	细菌性痢疾(小鼠)	(219)
第二节	细菌性痢疾(食蟹猴)	(220)
第三节	霍乱	(222)
第四节	沙门菌感染(DKI 小鼠)	(223)
第五节	麻风病(裸鼠)	(225)
第六节	原虫感染症	(227)
第七节	疟疾	(229)
第八节	弓形虫病	(231)
第九节	肠道线虫病	(233)
第十节	异尖线虫病	(235)
第十一节	线虫病(犬)	(236)
第十二节	吸虫病	(240)
第十三节	绦虫病	(242)
第十四节	黑线仓鼠白化突变系	(244)
第十一章	免疫和变态反应	(247)
第一节	易发过敏性动物	(247)
第二节	Biozzi 小鼠	(248)
第三节	自发性血管炎(SL/Ni 小鼠)	(250)
第四节	胶原病(NZB, NZB/NZW F1 小鼠)	(251)
第五节	裸鼠(nu/nu)	(253)
第六节	淀粉样变性疾病	(255)
第七节	类肉瘤(NZB/Jms 小鼠)	(257)
第十二章	畸形	(260)
第一节	遗传性无毛症(Atrichosis 大鼠)	(260)
第二节	贫毛无毛症(小鼠)	(261)
第三节	先天性心脏畸形(犬)	(262)
第四节	睾丸雌化症(Tfm/Y 小鼠)	(263)
第五节	染色体异常(三倍体小鼠)	(265)
第六节	染色体异常(灵长类)	(268)

第七节 畸胎瘤(129,LT小鼠)	(270)
第十三章 常用小鼠品系来源及其生物学特性	(272)
附录一:实验动物常用生物学数据	(288)
附录二:英汉对照	(326)

第一章 血液循环系统

第一节 遗传性无过氧化氢酶血症(小鼠)

人的无过氧化氢酶血症(acatalasemia)属遗传性酶缺乏症,1948年由日本高原氏首次发现。患者出现进行性坏疽性炎症,常波及到上颞腔、鼻腔。病人血液中的过氧化氢酶活性显著低下,仅及正常值的1/500~1/1000。通常想象,患本病者除血液外全身所有组织的过氧化氢酶活性也应该是最低的,但事实上并非如此,因有些病例未做剖检,是否是无过氧化氢酶血症,还不能妄下结论。本病对过氧化氢的血液学反应是特异性的,它不像正常血液那样有起泡现象,而是在瞬间变成暗红色,即血液中缺乏过氧化氢酶,过氧化氢过剩会使亚铁血红蛋白受到破坏,血红蛋白直接变成高铁血红蛋白故而呈现出暗红色。

本病属常染色体隐性遗传性疾病,80%患者的父母为近亲结婚。据在此之前的调查,目前已报道过百余例的无过氧化氢酶血症,多发于日本,白种人中较为少见。患有本病的人与正常人结婚所生的子女是无过氧化氢酶血症基因的杂合体,血液中过氧化氢酶活性只是正常人的1/2,但对过氧化氢的反应能力几乎和正常人一样,我们称此为低过氧化氢酶血症(hypocatalasemia)。日本人中有0.23%的发病率,即使同为无过氧化氢酶血症,瑞士人和日本人的发病性状也有明显差别。作为疾病模型,小鼠的过氧化氢酶血症的表现更接近于日本患者的临床表现。也曾发现伴有葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G-6-PD)缺乏的无过氧化氢酶血症,它为红细胞内己糖-磷酸旁路代谢中常见的酶缺乏症,是一种不完全显性遗传疾病。

一、发现经过

Feinsteill用小鼠开发了无过氧化氢酶血症的动物模型。他在研究过氧化氢酶在癌症中的作用时要利用动物模型,从日本Oak Ridge实验室的Russell得到12300多只曾受6Gy射线照射的小鼠幼仔,用自己设计的过硼酸法进行筛选,从中得到低过氧化氢酶血症的小鼠变异种,经反复近交交配,最后得到1只无过氧化氢酶血症纯合体小鼠C^b。(血液中的过氧化氢酶活性仅为10 perborate units/ml,不及正常值的1%)和4只低过氧化氢酶血症小鼠(血液中的过氧化氢酶活性为正常值的20%),分别命名为C^c、C^d、C^e、C^f。与此相对应的正常小鼠命名为C^a。

二、临床症状及病理学变化

把过氧化氢加到正常小鼠C^a的血液中时会产生氧气,血红蛋白保持正常的颜色。与此相反,把过氧化氢加到无过氧化氢酶血症小鼠C^b的血液中则没有氧气产生,血红蛋白立即被氧化成暗红色的高铁血红蛋白。本模型小鼠的繁殖能力、健康状况、个体大小以及寿命长短与正常小鼠相比没有明显差异。

三、用 途

该小鼠虽为无过氧化氢酶血症小鼠,但血液中的过氧化氢酶活性并不是全部失活,事实上还有相当于人的 1/2 的酶活性。 C^b 小鼠过氧化氢酶活性极低,出现和人无过氧化氢酶血症相同的表现。网状红细胞自身过氧化氢酶活性只是正常值的 10.3% ~ 15.1%,而且对温度、pH 值的变化非常敏感,容易失活。因此认为,发生合成障碍的同时,酶活性也会随着红细胞的成熟开始下降,其原因被认为是酶蛋白分子构造的变化,主要为基因结构的突变,突变的位点在第 V 连锁群。

肝组织的过氧化氢酶活性是正常值的 20% ~ 28%,相对较高。用肝过氧化氢酶抗体免疫学方法定量分析,69%的过氧化氢酶蛋白得以确定,因此认为还存在没有活性的酶蛋白。其他生化性状研究发现,在人无过氧化氢酶血症中,网织红细胞和成熟红细胞之间,酶的活性没有差别。用对热比较稳定的免疫化学方法检查,结果也是一样,几乎没有酶蛋白,只有一些比较稳定的极微量的活性酶,说明调节基因发生了变异。

在最初报道的病例中,都伴有顽固性口腔坏疽性炎症。但其后有报道认为,本病表现仅是血液生化学特性发生改变,而不伴口腔的变化。小鼠模型观察更类似于后者的报道,过氧化氢酶代谢异常也与人的表现有很多共同点。即在瑞士人中无过氧化氢酶血症,网织红细胞的过氧化氢酶活性较正常红细胞高出许多,对热不稳定。由于酶的分子结构不稳定,随着红细胞的成熟而逐渐失去活性,由此推论酶的结构基因发生变异。现将上述的主要观点用表 1-1 进行比较。

表 1-1 日本人、瑞士人和小鼠 C^b 的无过氧化氢酶血症的比较

	日本人	瑞士人	小鼠 C^b
血液中过氧化氢酶活性	0.1% ~ 0.2%	0.1%	1.1% ~ 2.4%
酶对热的稳定性	稳定	不稳定	稳定
红细胞成熟过程酶活性减少程度	轻度减少	极度减少	极度减少
网织红细胞酶活性		≤100%	10.3% ~ 15.1%
基因突变部位	调节基因	结构基因	结构基因,部分调节基因
口腔内坏疽性炎症	+	-	+

相对于无过氧化氢酶血症而言,低过氧化氢酶血症的小鼠如果为纯合体,其血液中的酶活性约为正常值的 20%,酶活性的大小受基因破坏程度的影响。人是杂合性的,患低过氧化氢酶血症人的酶活性为正常值的 1/2,小鼠和人之间有一定的差异。但该模型小鼠对研究本病的病因和探索治疗方法仍然是一个非常有用的生化学变异体。

Feinstein 用酶置换疗法对本病进行研究,把结晶的牛过氧化氢酶注射到小鼠皮下,再由腹腔注射过氧化氢,结果可见机体对过氧化氢的感受性降低。另外,用酶和其抗体结合的方法,小鼠过氧化氢酶中不稳定的蛋白分子构造相对于温度和 pH 值的变化而保持稳定的性状。

四、相关的模型动物

除 C^b 小鼠外,也有用豚鼠作本病模型报道。家鸭、鹅、山鸡等正常家禽的血液中,过氧

化氢酶的活性往往也是很低的。

第二节 遗传性贫血症(W/W^v, SL/SL^d 小鼠)

贫血(anemia)的病因大致分为红细胞的生成能力降低和红细胞受到过分的破坏两类。这里介绍的是红细胞生成减少性贫血。

从多能干细胞到前红幼稚细胞的各个发育阶段都可能发生突变而引起红细胞生成的减少,造成各种损害。在这些伤害中有的对造血细胞本身的伤害,有的则是对造血环境的破坏。下面介绍的是在血液学研究中应用最多的两种造血细胞生成能力很低的小鼠,即因多能干细胞自身损伤而引起贫血的 W/W^v 小鼠和多能干细胞增殖分化能力有缺陷的 SL/SL^d 小鼠。

一、临床症状及病理学变化

有着 2 个 W 基因(第 5 染色体)的 W/W 小鼠在出生后 2 周内即死亡,而含 2 个 SL 基因(第 10 染色体)的 SL/SL 小鼠多在子宫内死亡,作为疾病模型利用的价值都很小。实验中使用最多的是成熟动物的基因组合,即是含有 W 基因、W^v 基因的 W/W^v 小鼠和含有 SL 基因、SL^d 基因的 SL/SL^d 小鼠。SL/SL^d 小鼠贫血的程度较重,除此而外两种小鼠的症状表现是相同的。W/W^v 小鼠的红细胞数只及正常对照小鼠的 1/2 左右,而 SL/SL^d 小鼠的红细胞数只是正常小鼠的 1/3。小鼠的毛色因缺乏色素细胞而呈白色。因生殖细胞缺如,雌雄都不具有生殖能力。

虽两者症状是相同的,但导致它们的贫血原因却不相同。W/W^v 小鼠发生贫血的原因是多能干细胞受到了损害。将 W/W^v 小鼠的骨髓细胞注射到被射线照射过的小鼠体内则不能在脾脏形成集落(colony)。而 SL/SL^d 小鼠虽然有多能干细胞,但造血系统有缺陷,所以把正常小鼠的骨髓细胞注射给被射线照射过的 SL/SL^d 小鼠也不能在脾脏形成集落。尽管这两种小鼠都发生脾集落形成细胞的增殖和分化发生障碍,但白细胞和血小板却基本是正常的。这是因为红细胞和其他血细胞从多能干细胞分化的情形不同,产生这一情况的原因现在还不清楚。

二、用途

在此之前,还不知道在人类疾病中有相当于 W/W^v、SL/SL^d 小鼠的遗传性贫血性的疾病,因此与其把这两种小鼠作为疾病模型,倒不如把它们用于研究红细胞的生成机制更为适宜。最近的研究发现,W/W^v 和 SL/SL^d 两种小鼠几乎都没有组织肥大细胞,把这些小鼠作为“组织肥大细胞缺乏症”的模型动物也很有价值。

三、生产方法

一般的生产方法是把 WB/- W/+ 和 C57BL/6 J - W^v/+ 作为一代杂种繁殖 W/W^v 小鼠,见图 1-1;把 WC - SL/+ 和 C57BL/6 - SL^d + 作为一代杂种繁殖 SL/SL^d 小鼠。

基因型可以从毛色和有无白斑来判别。

四、相关的模型动物

小鼠性连锁遗传性贫血(sla)、小鼠遗传性小细胞贫血(mk)和 Belgrade 实验大鼠贫血(b)均表现为低色素,说明红细胞发育过程中血红蛋白合成异常。①小鼠性连锁遗传性贫血系 X -

染色体性连锁的隐性遗传。小鼠肠粘膜向血浆的铁转运发生障碍,小鼠一生下来即为贫血。
 ②小鼠遗传性小细胞贫血为常染色体隐性遗传,血清中铁降低,铁储减少,红细胞中游离原卟啉浓度增高。小肠粘膜细胞,以及发育中的红细胞、单核细胞铁摄取障碍。
 ③大鼠遗传性低色素小细胞贫血为常染色体隐性遗传,机体铁の利用发生障碍,可能由珠蛋白链合成异常所致。

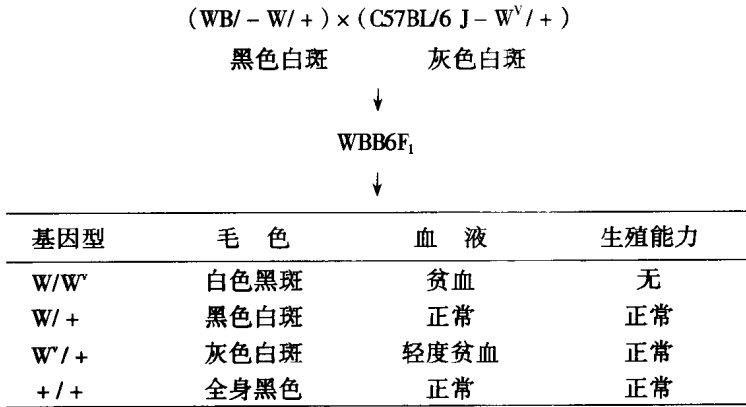


图 1-1 W/W^v 小鼠的生产方法

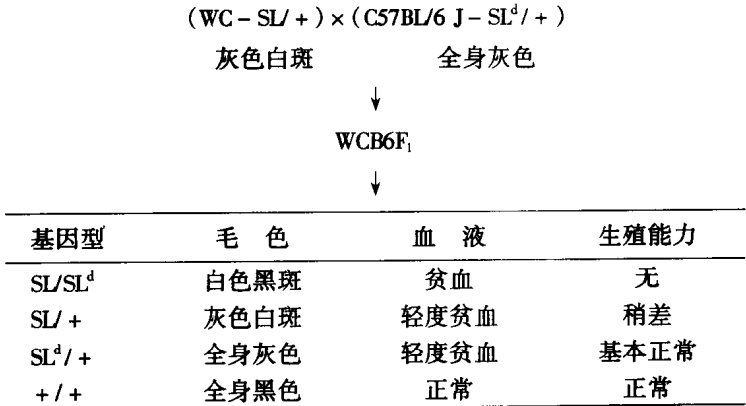


图 1-2 SL/SL^d 小鼠的生产方法

人类地中海贫血、性连锁低色素贫血以及 Shahidi 1964 年描写的家族性低色素贫血都与小鼠贫血相类似,然而人类的这些贫血患者组织铁储藏增高,并有高铁血症。鼠类遗传性小细胞贫血不可能来自维生素 B_6 的缺乏,因为其他动物和人类维生素 B_6 缺乏导致贫血时会有铁幼粒细胞、红细胞游离,出现原卟啉降低或高铁血症现象。大鼠遗传性低色素贫血具有地中海贫血的特征,诸如红细胞形态学异常以及高铁血症,但要肯定此种贫血确系血红蛋白合成障碍或铁代谢紊乱所致尚需时日。啮齿动物遗传性贫血是研究铁与血红蛋白代谢非常有效的模型。 SLa 基因决定了铁由粘膜到血浆转移过程的障碍, mk 基因决定了粘膜对铁的吸收障碍。这两种独立的基因为阐明铁吸收提供了有效的研究手段。

第三节 自身免疫性溶血性贫血(NZB 小鼠)

自身免疫性疾病是机体对自身细胞和组织成分发生免疫反应的疾病。最为典型的有自身免疫性溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia, AIHA)和全身性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)。

自身免疫性溶血性贫血系免疫功能调节紊乱,产生自身抗体(简称 AIHA 补体)并吸附在红细胞表面,细胞破坏增速而引起的一种溶血性贫血。根据抗体作用于红细胞时所需温度的不同可分为温抗体型和冷抗体型两种,前者在 37℃ 时最为活跃,主要是 IgG,少数是 IgM,为不完全抗体;后者在 20℃ 时最活跃,主要是 IgM,凝集素性 IgM 较多见于冷凝集素综合征,可直接在血循环中发生红细胞凝集反应,所以是完全抗体。

自身免疫性疾病的病因尚不十分清楚,因此用普通动物制作自身免疫性疾病模型来用于研究是很困难的。NZB 小鼠的 AIHA 是自发性的。NZB 小鼠和 NZW 的杂交一代(NZB × NZWF₁)小鼠也可自然发生 AIHA。所以此类小鼠是研究自身免疫性疾病发生机制的最为珍贵的模型动物。

在自身免疫性疾病中,有一些免疫现象被怀疑与相应的疾病相关。在 AIHA 中存在着自身红细胞抗体,这种免疫球蛋白能与红细胞结合,所以可以用抗红细胞免疫球蛋白试验(Coomb's 试验)来证实这一点。同时让这种抗体从红细胞中溶出还能够检出它的性状。在 SLE 中发现有很多的自身抗体,但最重要的是抗 DNA 抗体,它和自身的 DNA 结合产生免疫复合物(immune complex),在肾脏和血管沉着,随之又与补体结合形成复合物而引起伤害。这两种疾病既可以在一个人身上同时出现,也可能前后相继出现。在 NZB 小鼠身上这两种疾病也是具有相关性的。

一、发现经过

NZB 小鼠是 1948 年新西兰 Otago 大学 Bielschowskt 女士培育出来的一种黑色小鼠,她将其 b 系和 a 系进行杂交,再通过近亲交配培育成 NZB 小鼠。

雌雄 NZB 小鼠都可发生自身免疫性溶血性贫血,发病率没有明显的性别差异。小鼠生后 4 个月左右 Coomb's 试验即显示出阳性反应。刚开始时是不完全型的 IgG 抗体,其后出现的是完全型 IgM 抗体。超过 6 个月龄时,半数以上的小鼠表现为 Coomb's 试验阳性。从这个时候起就可见轻度贫血,9 个月前后出现伴有肝脾肿大的贫血,网状红细胞增加,血浆中胆红素升高,出现明显的自身免疫性溶血性贫血症状。动物自 12 个月龄起开始死亡,死亡高峰出现在 15~18 个月龄期间。

这种小鼠和 NZB × NZW F₁ 小鼠不同,没有明显的抗核抗体出现。也较少出现 LE 细胞和肾脏疾病症状。

NZB 小鼠会发生淋巴组织的增殖,3~11 个月间在脾白质和淋巴结皮质上出现较大的淋巴滤泡;还往往会在脾和淋巴结的髓质区出现浆细胞和网织细胞增殖,甚至会罹患淋巴瘤。

Talal 对 NZB 小鼠的异常免疫现象做了如下归纳:

- (1) B 细胞和 T 细胞的免疫机能较早地出现异常变化。
- (2) B 细胞抗体反应亢进并产生自身抗体。

- (3) T 细胞没有免疫耐受能力。
- (4) 胸腺细胞的 DNA 合成反应异常。
- (5) 成熟小鼠的 T 细胞功能降低。
- (6) 再循环 T 细胞数量减少。
- (7) 成熟小鼠 θ 性细胞减少。
- (8) 自发产生胸腺细胞毒性抗体(thymocytotoxic antibody)。

Shirai 和 Mellors 发现, NZB 小鼠在早期(1 个月龄)血清中就开始出现伤害胸腺细胞的自身抗体(natural thymocytotoxic auto antibody, NTA)。到第 3 个月时所有的小鼠这一反应都呈阳性。这种抗体作用于 T 细胞,特别是作用于 Suppressor T 细胞会导致 T 细胞的减少。B 细胞功能亢进,促进自身抗体产生。但这种解释还不能被认为是本病的本质性原因。它还与遗传、病毒、内分泌等多种因素有着复杂的关系。

二、饲养和维持

NZB 小鼠繁殖能力低,特别是哺乳能力差,需要有相应的设备才能进行品系的维持和繁育。日本经多年研究,使 NZB 小鼠的分娩率提高到 82.4%,其中能成功哺乳的也有 64.3%。整体离乳成功率为 53.0%。但与其他品系的小鼠相比最好推迟 10~15 d 离乳,产仔数平均为 6.4 只,与其他近交程度高的品系相比还不算低,但能达到 2 胎的仅为 35.7%,达 3 胎的为 21.4%,尚未发现 4 胎以上的。这种小鼠生长到 150 日龄时容易出现肥胖。一生的总生产数极低,平均为 9.2 只。因此在品系维持和生产过程中要做到以下几点:

- (1) 交配比为 ♀2: ♂1(有时可 3:1)。
- (2) 确认妊娠后隔离母鼠。
- (3) 产仔数多时,把哺乳数定为 6 只为宜。
- (4) 注意仔鼠的保温(最好用脱脂棉建巢)。
- (5) 体重达 10 g 以上(30~40 日龄)时开始离乳。

NZW 小鼠的繁殖较 NZB 小鼠稍为容易, NZB × NZW F_1 小鼠的生产也较易进行,可以计划生产。

三、相关的模型动物

阿拉斯加 Malamute 纯种犬是一种短肢、矮小的犬,在生长发育过程中骨生长盘增厚,软骨骨化不良(chondrodysplasia)。本病为常染色体隐性遗传,基因符号为 dan。病犬往往会有中度的贫血,以纯合子者最为严重,杂合子的较轻。网织细胞升高,在 37℃ 温箱中孵育 24 h 后红细胞渗透性和脆性增加,细胞生长的寿命缩短,提示红细胞内部存在缺陷。但 Coomb's 试验阴性。骨髓产生和释放红细胞能力是正常的。镜下可见大红细胞增多并有数量不等的裂口红细胞(stomatocyte)。

猴与猪可在实验性维生素 E 缺乏时出现贫血。新大陆卷尾猴较旧大陆猕猴(如食蟹猴)更适于表现维生素 E 缺乏综合征,特别在溶血性贫血方面。卷尾猴 1 岁以后即可出现溶血性贫血,而食蟹猴在 2 岁半时出现贫血症状。卷尾猴的症状表现最为严重,食蟹猴的症状相对较轻。血象和骨髓象类似溶血性贫血,属大红细胞正色素性贫血,同时网织细胞升高。

上述动物仅是在贫血症状方面与自身免疫性溶血性贫血的临床表现有某些相似之处,并

非完全一致,在发病机制上更是大相径庭,所以还难以当作本病的模型动物使用。

第四节 溶血性贫血(犬)

——遗传性红细胞 GSH 代谢异常

还原型谷胱甘肽(GSH)是由甘氨酸、谷氨酰胺和半胱氨酸合成的三肽。是防止红细胞内血红蛋白和酶蛋白氧化变性的重要物质。所以,遗传性溶血性贫血多伴有红细胞戊糖系的代谢变化和其反应系统中各种酶活性的异常变化,且多是缘于红细胞 GSH 的代谢异常,特别是 GSH 的降低。但也有有关 GSH 升高的遗传性溶血性贫血症的报道。

实验动物中,红细胞代谢异常和与此相关连的疾病是极少见的。过去兽医学是以产业动物为中心的,从经济性观念出发把疾病的预防作为重点。但近些年,以犬和猫为对象的小动物临床兽医学有了很大发展,接踵而来发现了一些很有趣味的疾病,在兽医临床血液学领域,也发现了各种由红细胞酶代谢异常所引起的溶血性贫血。这里就狗的红细胞 GSH 代谢异常作一介绍。

一、发现经过

1976 年在日本札幌市发现一条以急性溶血性贫血为主症的 6 岁杂种狗(♀),检查结果见红细胞 GSH 显著升高。继而,又发现另一条同样表现为溶血性贫血的 3 岁母狗,红细胞的 GSH 也明显的升高。这条狗的来历不祥,故无从进行家系调查,但与比格犬交配所得的幼犬其 GSH 含量却是正常的。

二、临床症状及病理学变化

给上述的 2 条病犬饲喂少量的洋葱,经 1~2 d 后,发现伴有血红蛋白尿的溶血性贫血,第一例雌性犬的症状特别严重,红细胞数仅为 $2.8 \times 10^{12}/L$ ($280 \text{ 万}/\text{mm}^3$) [正常值为 $(6 \sim 8) \times 10^{12}/L$ 即 $600 \text{ 万} \sim 800 \text{ 万}/\text{mm}^3$]。血细胞比容降到 23%,血浆呈明显的溶血色,红细胞大小不一,多染性红细胞增加。网状红细胞为 21% (正常犬为 0~1.0%),但没有发现 Heinz 小体(红细胞内的一个圆形小体),红细胞渗透压阻力正常,Coomb's 试验(血液抗体检查)为阴性。红细胞 ATP 和红细胞的葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)活性正常,血红蛋白电泳亦未见异常。

另一条犬的 GSH 量较正常犬高出 4~5 倍,红细胞达 $300 \sim 350 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ 。1 个月后从贫血状态开始恢复,再进行检查,GSH 量同样很高,网织红细胞增加了 3%~4%。同家族的母犬和同窝的另一条犬的 GSH 也处于同样的水平。异父兄妹的狗 GSH 也比正常值高。这些犬的网状红细胞增加了 3%~4%。但其他血液学检查则没有变化。病犬的外在表现都稍显狂暴,其他未见异常,见表 1-2。