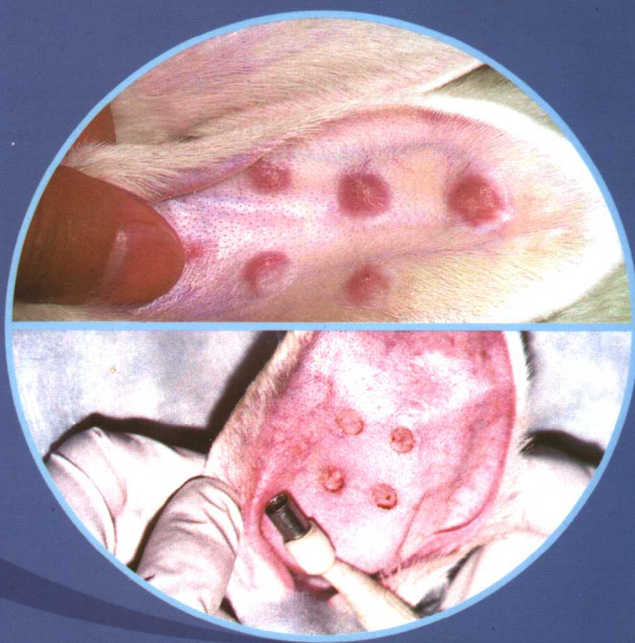


创伤研究动物模型

——兔耳瘢痕模型的建立与应用

● 主编 李荟元



第四军医大学出版社

创伤研究动物模型

兔耳瘢痕模型的建立与应用

主 编 李荟元

编 者 (按姓氏笔画排序)

王 臻 刘建波 汤苏阳 李荟元

杨 力 宋保强 张 阳 张选奋

张琳西 柳大烈 夏 炜 郭树忠

韩 岩 鲁开化 雷永红 樊东力

第四军医大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

创伤研究动物模型——兔耳瘢痕模型的建立与应用/李荟元主编. —西安:
第四军医大学出版社, 2005. 1

ISBN 7-81086-142-5

I. 创… II. 李… III. 瘢痕疙瘩-整形外科学-外科手术 IV. R622

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 004047 号

创伤研究动物模型——兔耳瘢痕模型的建立与应用

主 编 李荟元
责任编辑 徐文丽 马孝武
出版发行 第四军医大学出版社
地 址 西安市长乐西路 17 号(邮编:710032)
电 话 029-83376765
传 真 029-83376764
网 址 <http://press.fmmu.sn.cn>
印 刷 西安力顺彩印有限责任公司
版 次 2005 年 1 月第 1 版, 2005 年 1 月第 1 次印刷
开 本 787×1092 1/16
印 张 8.5, 1 插页
字 数 160 千字
书 号 ISBN 7-81086-142-5/R·103
定 价 20.00 元
(版权所有 盗版必究)



李荟元 男，1936年1月生，江西吉安人，1959年毕业于第四军医大学，现为第四军医大学西京医院全军整形外科中心教授、主任医师、博士生导师，解放军总后勤部卫生部专家组成员。曾任第四军医大学副校长、第三军医大学校长。先后任全国高等医学教育学会副理事长、全军医学科学技术委员会委员、全军医学教育委员会副主任委员，任《中国修复重建外科杂志》顾问、《中国美容医学杂志》副主编、《美国际创伤杂志》和《陕西医学杂志》编委等职。

多年来致力于整形外科专业及高等医学教育管理工作，在整形、美容外科方面有较深造诣，对瘢痕发病机制与防治有深入研究；在国内首先报道建立由动物自身产生的增生性瘢痕动物模型研究资料。获国家级教学成果二等奖1项、军队科技进步奖2项，发表学术论文140余篇，主编《新编瘢痕学》，参编专著6部。

序

自从有人类起就有创伤，有创伤就有组织修复。当皮肤损伤累及真皮及皮下组织时，组织修复后就会产生瘢痕。瘢痕在本质上是对组织缺损的生理性代偿，是创伤修复的一种自然结果。在某些情况下，会出现病理性增生，即增生性瘢痕和瘢痕疙瘩。

多年来，外科医生在临床实践中观察到一些现象和规律，例如，在同样创伤的条件下，有些人容易发生病理性瘢痕，而另一些人则不易发生；有些部位（如前胸、肩部、耳垂、上臂、颈部等）容易发生病理性瘢痕，其他部位则不易发生；肤色深的人（如：黑人）较肤色浅的人（如：白人）更易发生病理性瘢痕，其发生率能相差 10~15 倍之多；白化病患者创伤后一般不会发生病理性瘢痕，等等。出现这些差异的原因是什么，其发生机制如何，对此我们至今仍不能清楚地解释，或知之甚少。正因为如此，对于病理性瘢痕临床上缺乏十分有效的防治方法。

为研究病理性瘢痕的形成机制，学者们曾试图建立病理性瘢痕的动物模型，但大多数都以失败告终。1985 年 Shetler 等首先将人的瘢痕疙瘩组织移植到裸小鼠的皮下获得成功，但人的瘢痕组织移植到与原来完全不同的生存环境中，其移植后的变化过程很难反映自身瘢痕形成时的实际情况。1997 年 Morris 等报告，在新西兰白兔耳腹面成功制作出瘢痕过度增生的模型，分别制成短期瘢痕模型（直径 6mm 全层皮肤缺损，16 天后形成瘢痕，22 天退化）和长期瘢痕模型（手术切除 1.5cm × 4.5cm ~ 1.5cm × 7.0cm 的全层皮肤，约 20 天后形成瘢痕，并可持续 288 天）。应用该模型既可进行瘢痕过度增生的生物学机制研究，又可对瘢痕过度增生治疗方法进行评价。

本书作者李荟元教授在 Morris 研究的基础上又有所深入。他领导的研究组自 1998 年起，在大耳白兔的耳腹侧面造成直径 6mm 圆形全层皮肤缺损的创面，证明可产生结构上与人增生性瘢痕相类似的增生块，其真皮层的厚度为正常时的 3~4 倍，持续时间最长已超过 180 天，增生率在 70% 以上，用 IFN- γ 或 TGF- β_1 注入创基，前者可抑制瘢痕增生，而后者可显著促进瘢痕增生，其反应亦和人的情况一致。此后，作者等在兔耳腹侧面作 1.5cm × 4.5cm 长方形全层皮肤缺损创面，观察到增生块发生率超过 80%，持续时间超过 262 天。对不同时期增

生块的组织切片进行原位杂交,用 cDNA 探针探测 I、III 型前胶原及 TGF- β_1 的 mRNA,结果表明,三者早期增生块中都呈高表达,以后 mRNA 表达呈下降趋势。通过数百个兔耳创面的观察证实,此种动物模型所形成的增生性瘢痕,其病理改变和生物学特性与人的增生性瘢痕十分相似。作者等还用此模型进行了多项有关瘢痕发生机制及瘢痕防治的研究,而且在兔耳模型上进行了瘢痕基因治疗的研究,并获得初步的肯定结果。

本书以作者单位的研究成果为基础,结合国内外文献,全面论述了创伤修复及瘢痕研究的动物模型及相关科学问题,内容新颖实用,创新性强,实验研究与临床实际结合紧密,是一本优秀的学术著作。我深信,本书对从事整形、美容和创伤医学专业的临床医师和研究人员都会有很大帮助和启迪,因此十分乐意向读者推荐此书。

最后顺便说明,李荟元教授曾任第四军医大学副校长和第三军医大学校长,少将军衔,从领导岗位退下后仍不断从事自己的专业技术工作,并取得了骄人的成绩,对此,我个人也愿借此机会向他表示深深的敬意。

中国工程院院士
中华医学会创伤学分会主任委员



二〇〇四年十月二十四日

前 言

在生物医学科学发展的进程中，实验动物模型扮演着十分重要的角色，生物医学的发展离不开动物模型。如果没有动物实验模型，医学科学要想迅速地发展是不可想象的。医学科学的发展，除了在医疗实践中不断总结临床经验外，很重要的一条捷径就是进行动物实验。应用动物模型可以深刻揭示疾病的本质，可以全程、动态观察疾病的全貌，可以使某些有很长潜伏期、病程很长、发病率很低的疾病在动物模型上用较短的时限加以复制。总之，动物模型是医学科学发展不可缺少的、至关重要的工具。

几乎大多数人类疾病都已建立了相应的动物模型，然而在创伤愈合和瘢痕研究中却缺乏理想的瘢痕动物模型。著名创伤研究专家王正国院士曾指出：“在创伤修复的实验研究中，存在的主要问题是缺乏异常的瘢痕形成的动物模型。”没有动物自身发生病理性瘢痕的实验模型，无疑对创伤的深入研究产生了不利的影响。

创伤对众多的人群产生着严重的伤害，而创伤愈合后病理性瘢痕的产生，又可能使伤者面临再一次的、有时是十分严重的“再伤害”。据统计，人群总体病理性瘢痕的发生率为 5% ~ 15%，而烧伤后其发生率甚至高达 33% ~ 91%。瘢痕对人的伤害，轻则影响外观、影响机体的正常功能，重则毁容，甚至使人丧失生活自理能力。因此，瘢痕防治的研究也就成为创伤研究的一项重大课题。然而，由于此前“病理性瘢痕是人类特有的病理现象”，“动物不产生病理性瘢痕”等错误的认识一直在学术界占主导地位，事实上到 1997 年以前，的确没有出现动物产生病理性瘢痕的实验模型。研究中常用的裸鼠模型虽然不失为研究瘢痕的一种有用的工具，但它毕竟不能取代能自身产生瘢痕的动物模型。这种情况直到 1997 年才有所改变，国外学者 Morris 在兔耳创面发现有真皮过度增生现象。我们于 1998 报道了建立兔耳瘢痕模型的资料后，将能产生病理性瘢痕的兔耳模型引入创伤及瘢痕研究的工作才逐渐展开。此后，国内许多学者相继在利用兔耳瘢痕模型上取得了成效。

本书的主要内容有 3 个方面：一是介绍有关动物模型的概况，回顾动物模型发展的过程；二是介绍第四军医大学西京医院全军整形外科中心建立兔耳瘢

痕模型的研究过程及应用的情况；三是将国内应用兔耳模型进行研究取得的宝贵经验加以介绍。我们的目的是抛砖引玉，希望同行们在创伤研究和瘢痕防治上共同努力，把病理性瘢痕的防治提高到一个新的层面，以造福人类。

在这里首先要感谢我研究中心的各位同仁，他们一直在为防治瘢痕的研究工作竭尽全力，特别是一批年轻的充满活力的研究生，在建立与应用兔耳模型上付出了辛勤劳动；同时对国内同行在应用兔耳模型上取得的成效表示敬意。在我们进行的过程中，第四军医大学学校领导、西京医院的领导和机关，给予了多方面的支持。本书能够顺利出版，第四军医大学出版社给予了热情的帮助，在此表示深切的谢意！在本书编写的文字、图像处理工作中，赵红芳同志付出了辛勤的劳动，在此表示感谢！

特别要提到的是，我国著名的创伤研究专家王正国院士在百忙中审阅了我们的书稿并为本书作序，在此，作者及我研究中心全体成员特向王正国院士致以崇高的敬意！

李荟元

2004年12月

内容提要

本书共分十四章，以第四军医大学西京医院全军整形外科中心的研究成果为基础，结合国内外文献，介绍了动物实验模型在创伤修复及瘢痕研究中的重要性，目前国内外有关创伤研究动物模型的研究进展，动物模型建立的基本要求、方法，各类动物模型优缺点的比较，建立瘢痕动物实验模型的研究成果、应用情况，以及近年来国内外学者应用兔耳模型进行的相关研究等。本书给创伤研究工作者提供了一些有价值的信息，同时，由于瘢痕动物实验模型的建立，在瘢痕研究中能更深层次地揭示瘢痕发生机制的奥秘，为瘢痕防治提供了一种新的研究手段。本书适合整形、美容和创伤医学专业的临床医师和研究人员参考阅读。

目 录

绪 论	(1)
第一章 关于创伤研究实验动物模型	(4)
第一节 实验动物模型的概念	(4)
一、动物模型的重要性	(4)
二、动物模型设计的原则及要求	(5)
三、动物模型的分类	(6)
第二节 体外实验模型	(7)
一、单细胞系统模型	(7)
二、多细胞系统模型	(8)
三、器官培养模型	(11)
第三节 活体动物模型	(12)
一、上皮化、神经-血管化、真皮修复	(12)
二、肉芽组织与伤口收缩	(12)
三、人工模型	(12)
四、切除性伤口模型	(13)
五、皮肤伤口模型	(14)
六、无毛鼠耳部模型	(14)
七、兔耳模型	(15)
八、切开性伤口模型	(15)
九、表浅伤模型	(16)
第二章 胎儿模型在创伤修复研究中的应用	(19)
第一节 TGF- β 与胎儿无瘢痕愈合	(19)
第二节 透明质酸与胎儿无瘢痕愈合	(21)
第三节 白细胞介素与胎儿无瘢痕愈合	(22)
一、白细胞介素与瘢痕增生	(22)
二、白细胞介素对胎儿创面愈合的影响	(25)
第四节 粘附分子与胎儿无瘢痕愈合	(25)
第五节 细胞信号转导通路与胎儿无瘢痕愈合	(26)
第六节 神经调节与胎儿无瘢痕愈合	(27)

2 创伤研究动物模型——兔耳瘢痕模型的建立与应用

一、神经肽在软组织创伤修复过程中的作用	(27)
二、神经肽与瘢痕增生	(29)
三、神经生长因子与瘢痕增生	(30)
四、神经调节与胎儿无瘢痕愈合	(31)
第七节 其他与胎儿无瘢痕愈合相关的因素	(31)
一、羊膜对胎儿无瘢痕愈合的影响	(31)
二、基因与胎儿无瘢痕愈合的关系	(32)
三、免疫系统对胚胎兔及成兔创伤愈合的影响	(32)
第八节 胎儿无瘢痕愈合的研究与胎儿外科的兴起	(33)
第三章 瘢痕动物实验模型研究的演变过程	(38)
第一节 裸鼠模型的研究	(38)
第二节 豚鼠瘢痕模型	(39)
第三节 建立兔耳瘢痕模型的研究	(40)
第四章 建立兔耳增生性瘢痕动物实验模型的探索	(42)
一、实验方法与结果	(42)
二、实验结果分析	(43)
第五章 在兔耳模型上进行细胞凋亡动态观察	(46)
第一节 细胞凋亡的概念	(46)
一、细胞凋亡的生理意义与特征	(48)
二、细胞凋亡的检测方法	(48)
第二节 程序性细胞死亡的诱导因素及相关基因	(50)
第三节 程序性细胞死亡与病理性瘢痕的发生	(51)
一、细胞因子与瘢痕增生	(51)
二、细胞凋亡的基因调控	(52)
三、细胞凋亡信号通道与瘢痕增生	(54)
四、成纤维细胞凋亡在瘢痕形成和转归中的作用	(56)
五、病理性瘢痕中成纤维细胞凋亡的调节	(57)
六、其他有关细胞凋亡与瘢痕的研究	(58)
第四节 利用兔耳模型观察瘢痕增生过程中的细胞凋亡	(59)
第六章 用兔耳模型进行的细胞信号转导研究	(61)
第一节 细胞信号转导的基本概念	(61)
第二节 信号转导与病理性瘢痕发生的研究	(64)
一、生长因子信号通道与瘢痕增生	(64)
二、蛋白激酶 A 信号通道与瘢痕增生	(66)
三、蛋白激酶 C 信号通道与瘢痕增生	(67)
四、TGF- β 信号通道与瘢痕增生	(68)

五、干扰素信号通道与瘢痕增生	(69)
第三节 利用兔耳模型进行信号转导研究	(69)
第七章 苦参碱对兔耳增生性瘢痕作用的研究	(74)
一、材料和方法	(74)
二、结果	(76)
三、研究结果分析	(77)
第八章 研究兔耳增生块中 TGF- β_1 的表达	(81)
一、TGF- β 在病理性瘢痕中的表达	(81)
二、关于核酸疫苗的研究	(82)
三、用兔耳模型研究反义 TGF- β_1 抗瘢痕作用	(82)
四、TGF- β_1 、癌基因 c-myc 和 c-fos 与瘢痕增生	(84)
五、在兔耳模型上对 TGF- β 的观察	(84)
第九章 用兔耳模型研究创面收缩及瘢痕挛缩	(87)
一、关于引起瘢痕挛缩动力源的争论	(87)
二、在兔耳及背部观察肌成纤维细胞与创面收缩的关系	(89)
第十章 用兔耳模型研究维拉帕米对瘢痕增生的影响	(91)
第一节 维拉帕米抗瘢痕机制的实验研究	(91)
一、维拉帕米对成纤维细胞生长增殖及胶原合成的影响	(91)
二、维拉帕米对成纤维细胞前胶原基因表达的影响	(91)
三、维拉帕米对瘢痕成纤维细胞在三维培养模型上收缩的影响	(91)
四、维拉帕米对 HSBF 超微结构的影响	(92)
第二节 利用兔耳模型研究维拉帕米抗瘢痕的效应	(92)
第三节 钙通道阻滞剂抗瘢痕增生机制综合分析	(93)
一、钙通道阻滞剂对成纤维细胞的抑制	(93)
二、钙通道阻滞剂抑制胶原的合成	(93)
三、钙通道阻滞剂促进基质金属蛋白酶的作用	(93)
第十一章 用兔耳模型观察透明质酸与羟脯氨酸含量变化的关系	(95)
第一节 透明质酸、羟脯氨酸与瘢痕增生的关系	(95)
第二节 用兔耳模型观察透明质酸及羟脯氨酸的改变	(98)
第十二章 激光治疗瘢痕及在兔耳模型上的研究	(100)
一、激光在瘢痕治疗中的应用	(100)
二、用兔耳模型检测大功率氩氛激光对增生性瘢痕的作用	(101)
第十三章 丹参的抗瘢痕作用及在兔耳上的观察	(103)
一、丹参抗瘢痕机制的实验观察	(103)
二、丹参和川芎嗪对瘢痕成纤维细胞影响的实验观察	(103)
三、在兔耳模型上观察丹参酮的作用	(104)

第十四章 用兔耳模型进行瘢痕基因治疗研究	(105)
第一节 基因治疗基本概念	(105)
一、非病毒介导的转基因技术	(105)
二、病毒介导的转基因技术	(106)
第二节 基因治疗在促进伤口愈合中的应用	(106)
一、表皮生长因子	(107)
二、胰岛素样生长因子 - 1	(107)
三、转移生长因子 - β	(107)
四、血小板源生长因子	(107)
第三节 基因治疗在改善血管状况、促进皮瓣成活方面的应用	(108)
一、血管内皮生长因子	(108)
二、成纤维细胞生长因子	(109)
三、一氧化氮	(109)
四、基因治疗防止移植血管失效与阻塞	(109)
第四节 基因治疗在不同组织修复中的应用	(110)
一、基因治疗与神经修复	(110)
二、基因治疗与韧带修复	(110)
三、基因治疗与软骨修复	(110)
四、基因治疗与骨的修复	(111)
五、用转基因技术防止颅缝早闭	(111)
第五节 病理性瘢痕组织中的血管及氧的含量	(111)
第六节 反应停抑制兔耳瘢痕增生的研究	(114)
第七节 基因重组人血管生成抑制因子对兔耳瘢痕的影响	(114)
一、增生性瘢痕组织中血管变化规律	(114)
二、用重组血管形成抑制剂 Ad-METH-1 对兔耳瘢痕进行实验研究	(116)
三、人血管生成抑制因子 METH-1 重组腺病毒载体的制备	(116)
四、Ad-METH-1 对兔耳增生瘢痕形态学的影响	(117)
五、Ad-METH-1 对兔耳瘢痕成纤维细胞增殖及胶原合成的影响	(119)
六、Ad-METH-1 对人脐静脉内皮细胞生物活性的影响	(119)
七、Ad-METH-1 对兔耳增生瘢痕细胞因子表达的影响	(120)
八、基因重组血管抑制剂对兔耳瘢痕影响的分析	(120)
第八节 用兔耳模型研究基因重组 Ad-ddr2 对瘢痕增生的影响	(123)
彩图	(127)

绪 论

鉴于病理性瘢痕是一种在战、创伤修复后可能再次引发人体伤害,甚至造成严重伤害的较普遍的病变,研究瘢痕发生机制、寻求防治病理性瘢痕的有效措施就成为创伤研究工作者的重要任务。而且,瘢痕的防治工作必须从战、创伤急救的开始阶段就要启动。

对于病理性瘢痕来说,目前还没有十分满意的防治策略,其中缺乏合适的动物实验模型,即由动物本身产生的病理瘢痕模型,已经成为了解瘢痕发生机制及对战、创伤深入研究的重要障碍。这是由于在很长的一个时期,国内外学者一致认为:“瘢痕是人类特有的病理现象”、“动物不会产生病理性瘢痕”。国内外的一些权威性的创伤研究工作者也为缺乏瘢痕动物实验模型而感到遗憾。McCarthy 主编的国际权威著作《Plastic Surgery》(1990)一书中指出:“由于不明原因,瘢痕疙瘩和增生性瘢痕只发生在人类,企图建立病理性瘢痕的动物模型总是不能成功。”Grabb & Smith 主编的《Plastic Surgery》(1997)一书中也指出:“增生性瘢痕与瘢痕疙瘩仅在人类发生。”付小兵主编的《创伤修复基础》一书中(1997)指出:“有两个原因限制了人们对创伤愈合的研究,一是缺乏合适的异常瘢痕与溃疡形成的模型;二是缺乏敏感的定量反映创伤的方法。”1998年12月出版的《创伤愈合与组织修复》一书中,王正国院士指出:“在创伤修复的实验研究中,存在的主要问题是缺乏异常的瘢痕形成的动物模型”,“曾给动物创伤的创面注射可引起肥厚性瘢痕的超剂量的生长因子,但并未发生肥厚性瘢痕。”以上权威人士的论断说明建立病理性瘢痕的动物模型在创伤修复的研究中是十分重要的,但要想建立由动物自身产生的病理瘢痕实验模型却又是十分困难的。

1997年以前,国内外都没有出现由动物自身产生的瘢痕实验模型。以往瘢痕研究是通过以下几种途径进行的:①对人类发生的瘢痕组织,主要是对其中的成纤维细胞进行体外培养,通过观察对各种影响瘢痕增生的生物活性因子(如生长因子对成纤维细胞及细胞外基质的影响)来进行研究;②通过临床经验总结;③通过裸鼠瘢痕模型来研究。裸鼠模型是将人类的瘢痕组织移植于裸鼠皮下,利用不产生排斥反应的特性来观察“寄生状态下”人类瘢痕组织的变化。这和动物自身产生的瘢痕病变用于研究是无法比拟的。

我们查寻1997年以前国内外相关文献,未能查出有关由动物自身产生的瘢痕实验模型的资料。在查阅到 Morris 等的一篇兔耳创面真皮过度增生的文章后,我们于1998年初开始在兔的耳部进行建立增生性瘢痕动物实验模型的探索。通过对近400个兔耳创面的观察,我们于1998年底在国内首先报道了建立兔耳瘢痕实验模型的研究资料。此后,国内许多研究单位及个人在创伤修复及瘢痕研究中相继引用了本模型,并取得了成效。

本研究是 Morris 于1997年发表相关文章后于1998年报道的研究资料,根据检索,在此期间并未查阅到国外有类似的文献报道。Morris 主要观察了兔耳创面增生的程度、持续的时

2 创伤研究动物模型——兔耳瘢痕模型的建立与应用

间、镜下组织学改变,并检测了皮质激素制剂对增生块的影响。而我们的研究则将兔耳增生块与人类增生性瘢痕组织从多个角度进行了对比研究:查明了兔耳增生块中内源性生长因子的改变,测定了前胶原的 mRNA 和 I 型及 III 型胶原的比率,验证了转化生长因子(transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)及干扰素(Interferon, IFN- γ)。

我们研究了在瘢痕增生过程中成纤维细胞凋亡的动态变化,观察了瘢痕增生过程中的细胞信号转导,检测了肌成纤维细胞在创面收缩与瘢痕挛缩过程中的作用等,从多角度提供了在兔耳创面上可以产生与人类相似的病理瘢痕性改变的证据,因而得出兔耳模型可以作为创伤修复与瘢痕研究的动物实验模型的论断。而且我们还应用兔耳瘢痕模型进行了瘢痕基因治疗的探索,并对相关药物、制剂如苦参碱、反应停、基因重组 DDR2(基因重组腺病毒盘状结构域受体 2, Ad-ddr2)、基因重组血管生成抑制剂 METH1 等对瘢痕的影响进行了研究。因此,与 Morris 的资料相比较,本研究进行了更深入、更广泛的研究。

目前国内外在创伤研究中常用的动物模型是裸鼠瘢痕模型,是将人类瘢痕病变组织移植到裸鼠的皮下,借助裸鼠无细胞免疫、对人的瘢痕不产生排斥反应,对处于寄生状态下的人类瘢痕组织进行研究观察。这虽然可以获得相应的科学数据,但是,在裸鼠模型上,不可能观察动物自身从创伤开始——瘢痕增生——增生高峰——瘢痕平息——瘢痕消退这样动态的全程变化,而兔耳模型则具有上述优势。在兔耳模型上,可以从创伤开始,在瘢痕发展全程的任何阶段,施加各种影响因子,查明其影响,以揭示瘢痕发生、发展的内在奥秘,评估各种因素对瘢痕的影响,因此显示出其无可替代的优越性。

本书将就动物实验模型在创伤修复及瘢痕研究中的重要性,目前国内外有关创伤研究动物模型的研究进展,动物模型建立的基本要求、方法,各类动物模型的优缺点的比较,我们建立瘢痕动物实验模型的研究成果、应用情况以及国内学者引用状况和近年国外学者应用兔耳模型进行相关研究等方面的资料加以介绍;希望能给创伤研究的同道提供一些有价值的信息,也希望由于瘢痕动物实验模型的建立,在瘢痕研究中能更深层次地揭示瘢痕发生机制的奥秘,为减轻或消除创伤愈合后瘢痕给患者又一次带来的伤害所造成的痛苦提供一种新的研究手段。

(李荟元)

参考文献

- 1 McCarthy. Plastic Surgery. Philadelphia: W. B. Saunders Company. 1990; 732
- 2 付小兵,王德文主编. 创伤修复基础. 北京:人民军医出版社,1997:2
- 3 王正国主编. 创伤愈合与组织修复. 山东:山东科学技术出版社,1998:4
- 4 Morris DE, Wu L, Zhao LL et al. Acute and chronic animal models for excessive dermal scarring: quantitative studies. *Plast Reconstr Surg*, 1997; 100(3): 674 ~ 681
- 5 李荟元,刘建波,兰海. 建立增生性瘢痕动物模型. 第四军医大学学报, 1998;19(6):655 ~ 657
- 6 李荟元,刘建波,夏炜等. 增生性瘢痕动物实验模型的建立与应用. 中华整形外科杂志, 2001; 17(5):

276 ~ 278

- 7 汤苏阳,蔡宝仁,李荟元,等. 苦参碱对兔耳增生性瘢痕成纤维细胞增生活性抑制作用. 中国临床康复杂志,2002;6(4):510~511
- 8 张选奋,李荟元,鲁开化,等. 蛋白激酶 A 在 TGF- β_1 刺激增生性瘢痕成纤维细胞胶原合成中的作用. 中国美容医学杂志,2001;10(1):9~12
- 9 王 臻,张琳西,郭树忠,等. 反应停对增生性瘢痕细胞超微结构的影响. 第四军医大学学报,2002;23(9):810~812
- 10 张 阳,鲁开化,郭树忠. 人血管生成抑制分子的分子克隆与真核表达. 中华整形外科杂志,2004;20(3):225~227

第一章 关于创伤研究实验动物模型

第一节 实验动物模型的概念

《牛津英语词典》(Oxford English Dictionary)将“模型”定义为“真实的或实际的物体(对象)的再现”(a representation of a real or actual object)。在生物医学研究中,利用模型的目的是为了阐明一种思想或者一种假说,使复杂的问题简单化。当然在模型上获取的资料并不能完全代表假说,更不能代表创造性思维,因而模型的作用是有一定限度的。但是,实验模型,尤其是动物实验模型在医学领域的作用却是十分重要的。

一、动物模型的重要性

人类疾病的动物模型(animal model of human diseases)是生物医学科学研究中所建立的、具有人类疾病模拟性表现的动物疾病材料。在动物身上复制人类疾病的方法是促进医学发展的重要手段之一。应当说,医学科学的发展离不开动物实验模型的应用。对于发生在人类的各种各样的疾病,要深刻认识它们的本质、寻找发病的原因、了解其病理学的改变、测试某种药物是否有效而又对人体无害,甚至是创造某种先进的手术方法等,都必须首先在相应的动物实验模型上加以验证,然后才有可能在临床上应用。概括地说,在医学科学发展中应用动物模型的效应是:

1. 动物模型有利于揭示疾病的本质 某些复杂的疾病可能与某些病原菌、某些环境因素、某种有害物质的作用有关,在人体要进行分析或者要验证,有时是难以做到的。如果利用动物模型则可以设置相关条件,甚至这些条件对机体是有害的,都可以获得客观的数据,而这些数据可能成为临床上十分有价值的资源。例如动物肿瘤模型成为研究肿瘤的重要工具。可以说,通过动物模型可以获取临床上无法得到的宝贵资料,动物模型是揭示人类疾病本质的不可缺少的实验手段。

2. 动物模型可以对某些病理过程进行全程连续性的观察研究 譬如,对伤口愈合与瘢痕形成的研究,虽然我们可以对临床瘢痕病例进行某一阶段病变及疗效观察,但无法获取从创伤开始到瘢痕发生、发展及其转归连续的、完整的观察资料。有了动物瘢痕模型,就有可能满足上述要求,全面揭示瘢痕发生的、发展的奥秘,进而找出彻底根治瘢痕的对策。

3. 动物模型为研究某些潜伏期长、病程长的疾病提供可能性 某些疾病如肿瘤、高血压、肺心病,其潜伏期很长,发病缓慢,有的长达十年、几十年,要在短期内进行研究是非常困难的。而利用动物模型完全可以设计出能够在短时间内获取相关信息的动物模型。遗传