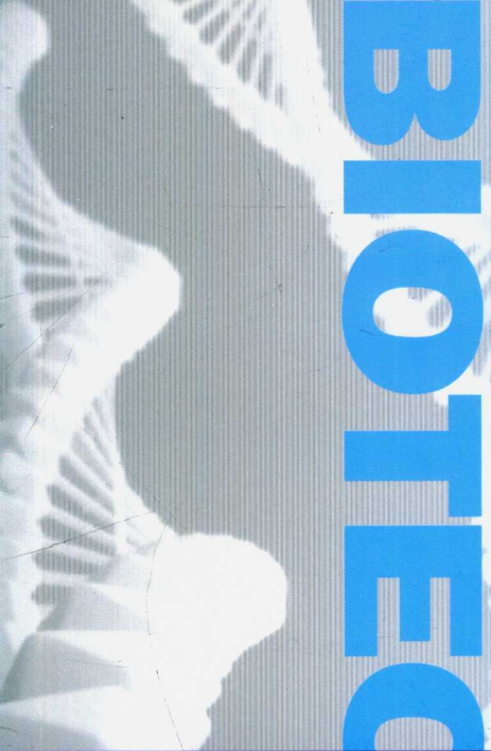


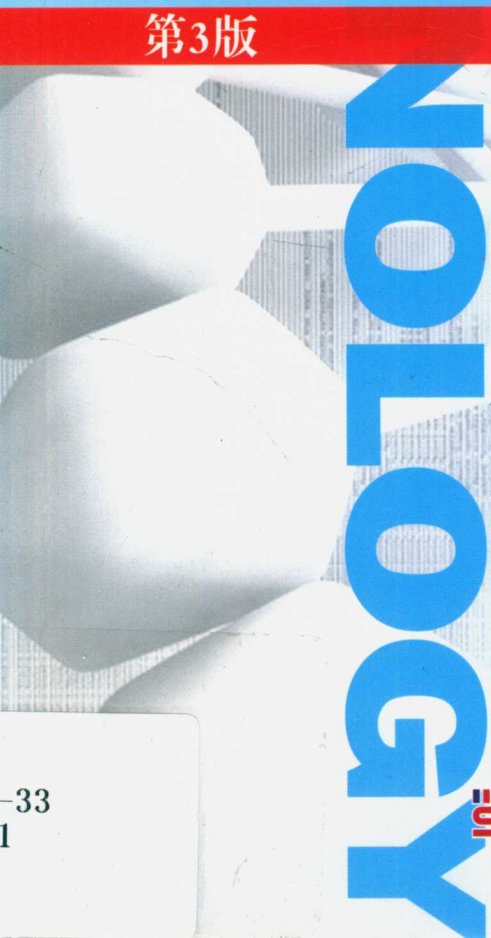


21世纪生物技术系列

神经疾病动物模型制备 理论与技术

Shenjingjibing Dongwumoxing Zhibei
Lilun Yu Jishu

第3版



主编

王廷华
李力燕
李利华



科学出版社

21 世纪生物技术系列

神经疾病动物模型制备 理论与技术

主 编 王廷华 李力燕 李利华

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书是《21 世纪生物技术系列》的一个分册,分上、下两篇介绍神经疾病动物模型制备理论与技术。上篇为神经疾病动物模型理论,介绍了脊髓损伤、创伤性脑损伤、阿尔茨海默病、帕金森病、脑缺血、抑郁症、毒品依赖、多重性脑震荡等动物模型的建立及行为学评价方法;下篇为神经疾病动物模型技术,具体介绍了各种动物模型的建立及行为学评价。本书图文并茂,既有一定的理论基础,又有很强的操作性,同时总结了编者多年来的实验经验。

本书可供生物医学专业研究生、本科生及从事神经疾病动物模型研究的科研人员阅读和实验时参考。

图书在版编目(CIP)数据

神经疾病动物模型制备理论与技术 / 王廷华,李力燕,李利华主编. —北京:科学出版社,2015

(21 世纪生物技术系列)

ISBN 7-7-05-043784-6

I. 神… II. ①王… ②李… ③李… III. 神经系统疾病-医用实验动物-试验模型 I 641-33

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 052044 号

责任编辑:沈红芬 / 责任校对:李 影

责任印制:李 利 / 封面设计:范璧合

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

安泰印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2015 年 3 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2015 年 3 月第一次印刷 印张:14 1/2

字数:340 000

定价:56.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《21 世纪生物技术系列》第 3 版编审委员会

主 审 李云庆
委 员 (按姓氏笔画排序)

王廷华

四川大学

特聘教授,博导

昆明医科大学,云南师范大学,成都医学院

教授,博导

白 洁

昆明理工大学医学院

教授,博导

刘 进

四川大学华西医院

教授,博导

李云庆

第四军医大学

教授,博导

李成云

云南农业大学

教授,博导

李兵仓

第三军医大学

教授,博导

李官成

中南大学湘雅医学院

教授,博导

李建国

上海交通大学医学院

教授,博导

张连峰

北京协和医学院

教授,博导

陈向东

华中科技大学同济医学院

教授,博导

陆 地

昆明医科大学

教授,博导

项 鹏

中山大学中山医学院

教授,博导

胡幞明

重庆医科大学

教授,博导

顾晓松

南通大学医学院

教授,博导

曾园山

中山大学中山医学院

教授,博导

游 潮

四川大学华西医院

教授,博导

Jean Philippe Merlio

法国波尔多第二大学

教授,博导

John W. McDonald

美国霍普金斯大学医学院

教授,博导

Leong Seng Kee

新加坡国立大学

教授,博导

Xin-Fu Zhou

澳大利亚南澳大学

教授,博导

Zhi-Cheng Xiao

澳大利亚莫纳什大学

教授,博导

《神经疾病动物模型制备理论与技术》

编写人员

主 编 王廷华 李力燕 李利华

副主编 于建云 习杨彦彬 黄 强 王廷勇

编 委 (按姓氏笔画排序)

于建云	习杨彦彬	马 微	王 芳	王廷华
王廷勇	王旭阳	王利梅	王琼仙	巴迎春
田恒力	付松军	白银银	吕龙云	任 康
刘 佳	杨延磊	杨金伟	李力燕	李利华
李劲涛	李晓莉	李翠英	何保丽	角建林
邹 宇	宋淑华	张 晓	张月宁	张兰春
张连峰	陆炳团	陈志伟	陈建斌	陈梅容
林 娜	周新富	郑 红	胡晓松	钟占琼
洪仕君	倪 炜	徐 杨	高 省	黄 强
曹珍珍	董秀娟	韩志桐	谢瑞深	

《21 世纪生物技术系列》前言

21 世纪是生命科学飞速发展的时代。如果说 20 世纪后半叶是信息时代,那么 21 世纪上半叶,生命科学将成为主宰。我国加入 WTO 后与世界科技日益接轨,技术的竞争已呈现出其核心地位和作用。正是在此背景下,为适应我国 21 世纪生物技术的发展和需求,科学出版社于 2005 年组织编写了一套融基础理论和实践技术为一体、独具特色、主要面向一线科技人员的学术著作——《21 世纪生物技术丛书》,包括《组织细胞化学理论与技术》、《神经细胞培养理论与技术》、《蛋白质理论与技术》、《分子杂交理论与技术》、《PCR 理论与技术》、《基因克隆理论与技术》、《抗体理论与技术》和《干细胞理论与技术》共 8 个分册。本丛书自 2005 年 3 月问世以来,即受到了广大生物技术科技工作者的喜爱,2006 年 1 月进行了重印;2009 年出版了第 2 版。本丛书对满足我国日益扩大的科研人员及研究生实践需求,以及推动我国 21 世纪生物技术的普及和发展起到了积极的作用。

生物技术发展迅速,为了满足广大科技工作者的需求,本丛书于 2013 年推出第 3 版。在第 2 版的基础上,第 3 版主要对实验技术中的经验体会部分进行了全面增补,同时补充了新的理论技术,包括免疫荧光染色、诱导型干细胞理论与培养、基于病毒载体的转基因及 RNA 干扰技术、免疫共沉淀与蛋白质相互作用、蛋白芯片等实用技术,并对各技术的相关实践经验进行了更全面的总结。重要的是,为了应对和满足前沿技术的发展需要,推出第 3 版的同时还增补了 4 个分册,即《基因沉默理论与技术》、《电生理理论与技术》、《生物信息学理论与技术》和《神经疾病动物模型制备理论与技术》,并将丛书名更改为《21 世纪生物技术系列》。至此,本丛书已达 12 个分册,从行为、形态、细胞、分子生物学、电生理和生物信息等多个层面介绍了目前常用生物技术的基本理论、进展及其相关技术与应用,是我国 21 世纪生物技术著作中覆盖面最广、影响最大的一套著作。本丛书从培养科学思维能力和科研工作能力的目标出发,以实用性和可操作性为目的,面向我国日益增多的研究生和广大一线科研人员。在编写方式和风格方面,力求强调对基本概念和理论进行简明扼要的阐述,注重基本技术实践,认真总结了编者的实验经验和体会,并提供了大量原版彩图,使丛书在兼顾理论的同时更具实用价值。

本丛书由王廷华教授牵头,邀请国内外一批知名专家教授参加编写和审阅。本丛书是全体参编人员实践经验的总结,对从事科研的研究生和一线研究人员有很好的参考价值。

由于编写时间有限,加之科学技术发展迅速,书中的错误和不足之处在所难免,恳请各位读者批评指正。

值本丛书出版之际,感谢为我国生物技术及科学发展孜孜不倦、奉献一生的老一辈科学家,他们的杰出工作为我国中青年一代的发展奠定了基础;感谢国内外一批知名专家教授对丛书的指导和审阅;感谢编者们所付出的辛勤劳动;感谢中国解剖学会长期以来对本丛书组织工作的支持;感谢各位同道给予的鼓励 and 关心!

《21 世纪生物技术系列》编审委员会

2013 年 4 月 8 日

目 录

上篇 神经疾病动物模型理论

第一章 神经疾病动物模型总论	(1)
第一节 神经系统概述	(1)
第二节 神经系统疾病	(1)
第三节 神经系统疾病动物模型	(1)
第二章 脊髓损伤动物模型的建立及行为学评价方法	(8)
第一节 脊髓损伤及其修复策略的研究现状	(8)
第二节 脊髓损伤动物模型的建立	(10)
第三节 脊髓损伤动物模型的行为学评价研究进展	(17)
第三章 创伤性脑损伤动物模型的建立及行为学评价方法	(29)
第一节 创伤性脑损伤模型	(29)
第二节 创伤性脑损伤行为学评价	(33)
第四章 阿尔茨海默病啮齿类动物模型的建立及行为学评价方法	(41)
第一节 阿尔茨海默病的发病、流行病学及临床治疗	(41)
第二节 阿尔茨海默病啮齿类动物模型的制备方法	(44)
第三节 阿尔茨海默病啮齿类动物模型制备的意义、存在的问题及未来拓展的方向	(47)
第四节 阿尔茨海默病啮齿类动物模型的行为学评价方法	(47)
第五章 帕金森病啮齿类动物模型的建立及行为学评价方法	(54)
第一节 帕金森病的发病、流行病学及临床治疗	(54)
第二节 帕金森病啮齿类动物模型的制备方法	(55)
第三节 帕金森病啮齿类动物模型制备的意义、存在的问题及未来拓展的方向	(58)
第四节 帕金森病啮齿类动物模型的行为学评价方法	(58)
第六章 脑缺血啮齿类动物模型的建立及行为学评价方法	(61)
第一节 脑缺血的发病、流行病学及临床治疗	(61)
第二节 脑缺血啮齿类动物模型的制备方法	(63)
第三节 脑缺血啮齿类动物模型的行为学评价方法	(65)
第七章 抑郁症动物模型	(71)
第一节 抑郁症动物模型概述	(71)
第二节 抑郁症动物模型分类	(71)
第三节 转基因动物抑郁症模型	(73)

第四节 药物诱发的抑郁症模型	(74)
第五节 孤养或分养模型	(75)
第六节 其他模型	(76)
第八章 毒品依赖动物模型的建立及评价方法	(81)
第一节 吗啡依赖动物模型的建立及评价方法	(81)
第二节 甲基苯丙胺依赖动物模型的建立及评价方法	(82)
第三节 其他类毒品依赖动物模型的建立及评价方法	(83)
第九章 多重性脑震荡及其并发症研究进展	(86)
第一节 MCC、SIS 和 CTE 的临床观察研究	(86)
第二节 MCC 和 CTE 流行病学资料及危险因素	(87)
第三节 MCC 后 SIS 和 CTE 的临床诊断研究	(87)
第四节 国外 MCC 和 CTE 实验动物模型研究	(88)
第五节 国内 MCC 和 SIS 研究	(89)
第六节 MCC 和 CTE 的防治	(89)
第七节 MCC 和 CTE 研究前景及展望	(89)

下篇 神经疾病动物模型技术

第十章 脑损伤动物模型的建立及行为学评价	(92)
第一节 大鼠脑挫伤模型的建立及行为学评价	(92)
第二节 小鼠脑外伤自由落体打击模型制作及行为学评价	(95)
第三节 树鼩脑挫伤模型的建立及行为学评价	(98)
第十一章 大鼠脑震荡模型的建立及行为学评价	(101)
第十二章 脊髓半横断损伤动物模型的建立及行为学评价	(111)
第一节 大鼠脊髓半横断损伤模型的建立及行为学评价	(111)
第二节 小鼠脊髓半横断损伤模型的建立及行为学评价	(113)
第三节 树鼩脊髓半横断损伤模型的建立及行为学评价	(115)
第四节 恒河猴脊髓半横断损伤模型的建立及神经功能评价	(117)
第十三章 脊髓全横断损伤动物模型的建立及行为学评价	(120)
第一节 大鼠脊髓全横断损伤模型的建立及评价	(120)
第二节 小鼠脊髓全横断损伤模型的建立及行为学评价	(126)
第三节 树鼩脊髓全横断损伤模型的建立及行为学评价	(128)
第四节 恒河猴脊髓全横断损伤模型的建立及行为学评价	(130)
第十四章 脊髓挫伤动物模型的建立及行为学评价	(137)
第一节 大鼠脊髓挫伤模型的建立及评价	(137)
第二节 小鼠脊髓挫伤模型的建立及行为学评价	(139)
第三节 恒河猴脊髓挫伤模型的建立及行为学评价	(141)

第十五章	大鼠阿尔茨海默病模型的建立及行为学评价	(144)
第一节	大鼠 A β 注射阿尔茨海默病模型的建立及行为学评价	(144)
第二节	大鼠穹隆-海马伞通路切断阿尔茨海默病模型的建立及行为学评价	(147)
第三节	树鼩阿尔茨海默病模型的建立及行为学评价	(151)
第四节	快速老化小鼠 SAMP8 的建系及表型鉴定	(154)
第十六章	脑缺血动物模型的建立及行为学评价	(163)
第一节	大鼠局灶永久性脑缺血模型的建立及行为学评价	(163)
第二节	大鼠脑缺血-再灌注模型的建立及行为学评价	(165)
第三节	远程缺血预处理和后处理抗大鼠局灶性脑缺血-再灌注模型的建立及神经行为学评价	(170)
第十七章	帕金森病动物模型的建立及行为学评价	(174)
第十八章	抑郁/成瘾动物模型的建立及行为学评价	(176)
第一节	大鼠 CUMS 抑郁症模型的制备及行为学评价	(176)
第二节	小鼠慢性酒精中毒模型的制备及行为学评价	(178)
第三节	甲基苯丙胺依赖大鼠模型的建立	(182)
第四节	吗啡依赖大鼠模型的建立	(186)
第十九章	大鼠部分背根节切断模型的建立与应用	(190)
第一节	模型来源及原理介绍	(190)
第二节	模型制作	(190)
第二十章	坐骨神经损伤动物模型的建立	(195)
第二十一章	运动训练大鼠动物模型的建立及行为学评价	(197)
第一节	大鼠跑台训练	(197)
	附实验:跑台训练对脑缺血大鼠神经功能恢复情况及突触素表达的影响	(198)
第二节	大鼠游泳训练	(201)
第三节	转轮训练	(202)
第二十二章	行为训练	(204)
第一节	Morris 水迷宫实验	(204)
第二节	旷场实验	(205)
第三节	高架十字迷宫实验	(207)
第二十三章	大鼠胫骨骨癌痛模型的建立及评价	(209)
第一节	实验设备及试剂	(209)
第二节	实验方法	(211)
第三节	实验结果	(213)
第四节	经验体会及注意事项	(214)
第二十四章	改良 SD 大鼠脑脊液穿刺抽取采集技术	(216)
第二十五章	脊髓蛛网膜下腔置管技术	(219)

上 篇 神经疾病动物模型理论

第一章 神经疾病动物模型总论

第一节 神经系统概述

神经系统(nervous system, NS)是指由神经元(neuron)及胶质细胞(glial cell)网络结构所组成的器官系统,其功能在于调节动物的动作或身体不同部位间的生物信号转导,是动物体最重要的联络和控制系统,它能测知环境的变化,决定如何应付,并指示身体作出适当的反应,使动物体内进行快速或短暂的信号表达来保护自己,以适应自然界的生存规则。人体的神经系统包括脑、脊髓和神经,虽然其只占人体体重的约3%,但是是人体最复杂的系统。神经系统分为中枢神经系统(脑、脊髓)和周围神经系统(神经、神经节)。

第二节 神经系统疾病

神经系统疾病是指发生于中枢神经系统、周围神经系统、自主神经系统的以感觉、运动、意识、自主神经功能障碍为主要表现的疾病。中枢神经系统受致病因素影响(尤其是未能查出神经系统器质性病变时)而以精神活动障碍为主要表现的疾病称为精神病。俗语中常称精神病为“神经病”。但神经病与精神病常可并存,如散发性脑炎往往以精神症状为首发症状,麻痹痴呆患者亦可早期即出现神经症状。神经系统疾病的症状、体征可表现为意识障碍、感知觉障碍、运动障碍(如瘫痪、不自主运动、步态异常、共济失调等)、肌张力异常(增高见于锥体束病变、锥体外系疾病、僵人综合征、破伤风、手足搐搦症等,锥体外系病变时的肌张力增高称为肌僵直;降低见于进行性肌营养不良,肌炎,周围神经病变,脊髓后根、后索、前角灰质病变,肌萎缩侧索硬化,小脑病变等)、头痛、头晕、眩晕、反射异常、肌萎缩,以及排尿、排便、性功能障碍等。脑脊液亦常有异常。

第三节 神经系统疾病动物模型

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,推动医药学的发展之过程缓慢,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。人类疾病动物模型(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。动物模型主要用于实验生理学、实验病理学和实验治疗学研究。

神经疾病动物模型的复制,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,造成动物神经组织、器官或全身一定程度的损害,出现某些类似人类神经疾病的功能、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,为研究人类神经系统疾病的预防、治疗提供理论依据。根据神经系统的解剖,可将神经疾病动物模型分为周围神经系统疾病动物模型和中枢神经系统疾病动物模型。根据致病因素可分为外伤动物模型、代谢障碍动物模型、发育异常动物模型、遗传代谢障碍动物模型、精神障碍动物模型及其他动物模型等。另外,根据发病部位,除按周围或中枢神经系统大范围的分类以外,还可按具体的部位分为不同的模型。

一、周围神经疾病动物模型

周围神经损伤虽然仅占全部创伤的 1.5%~4.0%,但其可引起严重的肢体功能障碍,主要以运动障碍、感觉障碍和营养障碍为主,有较高的致残率。周围神经损伤部位及程度不同,所产生的临床症状也不尽相同。因周围神经解剖和功能上的特殊性,选择适当的实验动物与模型建立方法,对周围神经损伤修复研究有着深远的影响。根据神经损伤的类型,主要分为卡压伤、牵拉伤及离断伤等。

卡压伤为周围神经经某部骨纤维管,少数为纤维缘受到压迫和慢性损伤引起炎症反应,产生神经功能异常,局部血供受限,继而引起神经损伤段轴索连续性中断。目前周围神经卡压伤主要就是急、慢性神经卡压伤,其模型建立采用的方法:使用外力包括钳夹、线扎等手段对拟损伤的神经进行破坏,使其产生一定的损伤,产生一定的临床表现,从而模拟人体损伤的过程。

二、脊髓损伤动物模型

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)的致残率和致死率高,不仅给患者带来痛苦,同时也给社会和家庭带来沉重的负担。早在 1911 年,Allen 就曾采用重物坠击(weight-dropping, WD)法,首次制作脊髓损伤动物模型,标志着实验性脊髓损伤研究的开始。此后,不断出现新的脊髓损伤动物模型,包括机械损伤、电损伤、激光损伤、缺血性损伤及化学损伤等动物模型。目前,根据机械损伤的类型可分为撞击、压迫、牵张、切割、震荡、钳夹、缺血等损伤动物模型。目前来讲,使用最多的研究载体为大鼠,造模损伤节段多为 T₅~T₁₂。目前,虽然对脊髓损伤的研究有较多的动物模型可以选择,但进展相对缓慢,其原因在于脊髓损伤后的病理生理机制非常复杂,人们对此认识还不够深入、全面。特别是近些年来对脊髓损伤后,微观环境及各种神经营养因子在脊髓损伤后所起到的作用的相关研究,对脊髓损伤动物模型提出了更高的要求。所以,各种动物模型与临床脊髓损伤仍有很大区别,每种模型仅能代表脊髓损伤的某一侧面,各种模型有其优缺点。但我们相信,随着科研工作者的努力,人们会对

脊髓损伤动物模型制作方法进行改进,进一步标准实验方法以减少模型间差异,更加准确地定位损伤部位,更好地控制损伤程度等。今后,会制作出更接近临床状态,更可靠、标准化、调控性强、重复性强的脊髓损伤动物模型。

三、记忆障碍动物模型

记忆是一个极其复杂的过程,主要包括:记忆获得、记忆巩固和记忆再现。所以,记忆障碍动物模型也主要是针对这3个阶段来制作的。记忆获得障碍模型主要是采用某种药物(东莨菪碱、戊巴比妥钠、利血平、亚硝酸钠等)制作。记忆巩固障碍模型主要是采用电休克、缺氧、抑制蛋白质合成、一氧化碳中毒等使动物记忆不再保持。记忆再现障碍模型一般采用灌服乙醇法制作。另外,还有混合记忆障碍模型,主要包括高血压、痴呆、微量元素、噪声等诱导动物产生混合记忆障碍。

四、锥体外系疾病动物模型

锥体外系疾病动物模型主要为帕金森病动物模型。其临床特征为静止性震颤、肌强直和运动迟缓,病因尚不清楚,一般认为主要与老龄化、遗传基因和环境等综合因素有关。目前较明确的病理改变是黑质致密部多巴胺(dopamine, DA)能神经元变性坏死,出现路易小体,进而导致黑质纹状体内以DA合成减少为主要特征的神经生化改变。此种模型主要包括神经毒素模型、基因敲除模型、转基因模型及免疫或机械损伤模型等,主要是使动物产生帕金森病相关表现。

五、发作性疾病动物模型

癫痫是慢性反复发作性短暂脑功能失调综合征,以脑神经元异常放电引起反复痫性发作为特征。其动物模型的制作主要根据其临床表现分为全面强直-阵挛发作(大发作)、单纯部分发作、复杂部分发作、失神发作(小发作)、癫痫持续状态等模型。一般分为电休克模型、化学诱导模型、遗传性发作模型和慢性实验性模型。其中,电休克模型是最常见的。化学诱导模型主要用于说明一个化合物抑制癫痫发作的作用机制。常用的化学致惊剂有樟脑、土的宁、戊四氮、荷包牡丹碱、丙烯甘氨酸、印防己毒素、异烟肼、3-巯基丙酸和氨茶碱等。

六、脱髓鞘疾病动物模型

中枢神经系统脱髓鞘后髓鞘再生困难,具体机制尚不清楚。目前中枢神经系统脱髓鞘动物模型主要包括实验自身免疫性脑脊髓炎模型、毒素模型、病毒模型、转基因及基因敲除模型。实验自身免疫性脑脊髓炎动物模型制备是用髓鞘糖蛋白、髓鞘蛋白脂蛋白、髓鞘相关糖蛋白等髓鞘成分免疫动物,在其中枢神经系统产生炎症。毒素诱导脱髓鞘模型的建立主要是通过喂食或注射的方法使毒素作用于髓鞘产生脱髓鞘反应,常用的化学物质有 Cupri-

zone、溴乙锭和溶血卵磷脂。

七、运动神经元疾病动物模型

运动神经元疾病是选择性侵犯脊髓前角细胞、脑干运动神经元、皮质锥体细胞和锥体束的慢性进行性变性疾病。临床表现为肌无力、肌萎缩和锥体束征的不同组合,一般无感觉障碍和括约肌障碍。主要包括:药物毒性所致的运动神经元疾病动物模型、自发性动物模型、转基因动物模型、免疫型运动神经元疾病模型、体外细胞或组织培养模型。皮质脊髓束受累是运动神经元疾病的一个重要特点,但目前绝大多数的动物模型都无法做到选择性皮质脊髓束的受累。因为在动物界中只有灵长类动物具有与人类相似的皮质脊髓束的结构和功能特点,这是阻碍运动神经元疾病动物模型发展的一大障碍。

八、痴呆动物模型

痴呆是指慢性获得性进行性智能障碍综合征。临床上以缓慢出现的智能减退为主要特征,伴有不同程度的人格改变。它是一组临床综合征,而非一种独立的疾病。所以,实验动物模型较多,只要是实验动物产生痴呆的症状,都可以归为痴呆模型。而研究中主要有阿尔茨海默病动物模型和血管性痴呆模型。阿尔茨海默病动物模型种类繁多,其主要的研究思路就是在动物身上模拟接近客观事实的阿尔茨海默病行为学改变及病理产物,主要是通过物理、化学或改变基因的方法使动物产生阿尔茨海默病的改变。血管性痴呆模型主要是通过手术或化学的方法使动物大脑相应血管阻断或缺血、缺氧,从而影响大脑病理学的改变。

九、抑郁症动物模型

抑郁症造模方法较多,多数模型既能够从临床表现方面模拟抑郁症患者的行为特征,又能够从分子生物学的角度模拟抑郁症患者大脑神经递质的变化。主要有慢性不可预知刺激(倾斜鼠笼、禁水禁食、夹尾、冰水浴、热应激、潮湿垫料、昼夜颠倒和水平震荡等)、小鼠强迫游泳实验、小鼠悬尾实验、利血平实验、大鼠嗅球切除模型、局灶性脑缺血模型、大鼠获得性无助实验、转基因动物模型等。近年来随着分子生物学在精神医学中的广泛应用,在抑郁症模型的制作过程中也引进了一些新的先进技术和方法。已有学者通过质粒转染的方法使大鼠表达糖皮质激素受体 mRNA 的反义 RNA,制造了一种类似抑郁症的转基因动物,并认为此模型可以复制抑郁症地塞米松抑制实验。

十、神经系统肿瘤动物模型

建立和人脑肿瘤具有高模拟性的动物模型是神经外科必不可少的重要研究工具。早期脑肿瘤动物模型主要采用化学或病毒诱导实验动物产生脑肿瘤移植模型瘤,其局限性主要表现在动物模型诱导的不稳定性及实验材料保存困难。目前的方法主要有脑肿瘤移植模型

及转基因动物模型,特别是转基因脑肿瘤模型和基因敲除脑肿瘤模型建立在离体和在体相结合的基础上,在分子和细胞水平上进行操作,由动物整体水平产生效应。因此能从更完整的系统中去探讨脑肿瘤的遗传发病机制,脑肿瘤细胞与机体之间的免疫学关系,脑肿瘤的发展及演变过程。

十一、颅脑损伤动物模型

创伤性颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)是创伤的重要组成部分,常可导致意识丧失、记忆缺失及神经功能障碍。此类模型主要为外力所致,所以实验条件相对好控制,动物模型也较多。常见的有自由落体打击损伤模型、液压冲击损伤模型、控制性皮质撞击损伤模型、颅脑火器损伤模型、颅脑局部空气冲击损伤模型、直接损伤模型、负压损伤模型、加速和减速损伤模型、瞬间旋转损伤模型、缺血性颅脑损伤模型、脑冷冻伤模型、脑损伤合并复合伤模型等。现实生活中颅脑损伤的发生有很大的不可预见性且很复杂,对于科学研究来说,迫切需要制备更多类型的创伤性颅脑损伤模型以适应不同类型脑损伤的研究,需要更好的可控制性、重复性、稳定性等。

十二、神经系统中毒动物模型

神经毒素是以神经系统为靶系统的毒性物质,其主要特征是干扰神经系统功能,产生相应的中毒体征和症状,严重时可致命。当机体吸入或接触相关的神经毒素时,就会产生神经中毒症状。动物模型也是根据相应的毒素来制作的,常用的毒素有一氧化碳、铝、乙醇、有机磷、海洛因等。

上文仅对常见的神经系统疾病动物模型进行了概述,但在具体实验过程中,模型远远不止这些,例如,一个神经系统疾病的并发症也可以制作一个动物模型,其他疾病如有神经系统临床表现的也可以归为神经系统疾病动物模型。随着研究的不断深入,会有越来越多的模型出现,也会在原有模型的基础上进行改进而产生新的模型。一个好的疾病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。任何一种动物模型都不能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。

(李力燕 杨金伟)

参考文献

陈春富,宋振海.2007.神经系统疾病动物模型.长春:吉林科学技术出版社.

- 郭新荣,张耀,李娜,等. 2013. 动物颅脑损伤模型建立的研究进展. 河南外科学杂志,19(1):69-71.
- 郭鹂. 1982. 人类疾病的动物模型. 北京:人民卫生出版社.
- 韩桂芬. 2011. 人体解剖学基础. 北京:人民卫生出版社.
- 韩小磊,何华. 2014. 血管性痴呆动物模型的建立与中医药干预进展. 中医研究,27(4):78.
- 贾建平. 2010. 神经病学. 北京:人民卫生出版社.
- 康德智. 2011. 脑肿瘤动物模型的研究进展. 中华神经医学杂志,10(6):544-547.
- 李兵奎,常巍,宋跃明. 2012. 脊髓损伤动物模型制备的研究进展. 中国脊柱脊髓杂志,22(10):947-950.
- 李令文,陈明苍,季宇彬. 2014. 老年痴呆症模型研究进展. 亚太传统医药,10(5):43-45.
- 李楠欣,平俊丽,吴玺宏,等. 2010. 精神分裂症神经发育动物模型的研究进展. 中国临床康复,10(22):154-157.
- 李晓秋,许晶. 2002. 抑郁动物模型的研究进展. 中华精神科杂志,35(3):184-186.
- 刘新峰,陈春富. 2006. 实验神经病学. 北京:人民军医出版社.
- 牟广韬. 2014. 脊髓损伤模型建立的研究进展. 中国中西医结合外科杂志,20(2):223-225.
- 彭六生,李成仁. 2009. RNA 干扰与神经退行性疾病的研究进展. 西部医学,21(10):1806-1808.
- 时婧,许蕾. 2009. 运动神经元病实验模型. 脑与神经疾病杂志,17(5):399-400.
- 苏乐,陈兴书. 2012. 中枢神经系统脱髓鞘动物模型的研究进展. 生理科学进展,43(2):115-118.
- 孙以方,白德成,张文慧. 1998. 医学实验动物学教程. 郑州:河南医科大学出版社.
- 王琛,陈允震. 2001. 周围神经损伤治疗研究进展. 山东医药,41(7):57-58.
- 王海峰,方健. 2011. 脊髓损伤动物模型的研究现状. 实用骨科杂志,17(1):44-47.
- 王瑞杰,刘晓萍. 2013. 抑郁症动物模型的研究进展. 陕西医学杂志,42(2):235-236.
- 王艳,王茜. 2014. 周围神经损伤动物模型的研究进展. 中国康复理论与实践,20(6):537-539.
- 吴林,麻小梅,赵海涛,等. 2014. 血管性痴呆动物模型的研究进展. 广西中医药大学学报,17(1):93-96.
- 吴林,王清碧,毕信亚,等. 2012. 老年性痴呆动物模型研究进展. 广西中医药大学学报,15(4):68-71.
- 徐伟光,朱永红. 2006. 垂体瘤动物模型的研究现状. 解剖学研究,28(2):143-145.
- 杨茂有. 2012. 正常人体解剖学. 北京:人民卫生出版社.
- 曾锦旗,董为伟. 2001. 记忆障碍动物模型研究进展. 现代康复,5(10):74-75.
- 张健,徐阿晶. 2012. 帕金森病动物模型研究进展. 药学服务与研究,12(5):382-386.
- 张维雄,沈岳飞. 2009. 帕金森病动物模型的研究进展. 国际生物医学工程杂志,32(5):313-316.
- 周红海,秦明芳,曹明亮. 2013. 脊髓损伤动物模型制备的研究进展. 广西医科大学学报,30(2):323-325.
- Allen AR. 1911. Surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of spinal column. J Amer Med Association,57:878-880.
- Bourin M, Petit-Demoulière B, Nic Dhonnchadha B, et al. 2007. Animal models of anxiety in mice. Fundamental and Clinical Pharmacology,21(6):567-574.
- Cai W, Zhao H, Guo J, et al. 2007. Retinoic acid-induced lumbosacral neural tube defects: myeloschisis and hamartoma. Childs Nerv Syst,23(5):549-554.
- Chourbaji S, Gass P. 2008. Glucocorticoid receptor transgenic mice as models for depression. Brain Research Reviews,57(2):554-560.
- Doblas S, Saunders D, Kshirsagar P, et al. 2008. Phenyl-tert-butyl nitron induces tumor regression and decreases angiogenesis in a C6 rat glioma model. Free Radical Biology and Medicine,44(1):63-72.
- Gerhard GS. 2007. Small laboratory fish as models for aging research. Ageing Research Reviews,6(1):64-72.
- Heather L, Melrose, Sarah J, et al. 2006. Parkinson's disease: a rethink of rodent models. Experimental Brain Research,173(2):196-204.

- Hinojosa FR, Spricigo L, Jr Izidio GS, et al. 2006. Evaluation of two genetic animal models in behavioral tests of anxiety and depression. *Behavioural Brain Research*, 168(1):127-136.
- Karl F, Schmidt, Mateo Ziu, et al. 2004. Volume reconstruction techniques improve the correlation between histological and *in vivo* tumor volume measurements in mouse models of human gliomas. *J Neurooncol*, 68(3):207-215.
- Kipp M, Clarner T, Dang J, et al. 2009. The cuprizone animal model: new insights into an old story. *Acta Neuropathol*, 118(6):723-736.
- Koda M, Furuya T, Kato K, et al. 2014. Delayed granulocyte colony-stimulating factor treatment in rats attenuates mechanical allodynia induced by chronic constriction injury of the sciatic nerve. *Spine (Phila Pa 1976)*, 39(3):192-197.
- Lang-Lazdunski L, Matsushita K, Hirt L, et al. 2000. Spinal cord ischemia. Development of a model in the mouse, *Stroke*, 31(1):208-213.
- Mackinnon SE, Dellon AL, Hudson AR, et al. 1984. Chronic nerve compression an experimental model in the rat. *Ann Plast Surg*, 13(2):112-120.
- Song X, Bao M, Li D, et al. 1999. Advanced glycation in D-galactose induced mouse aging model. *Mechanisms of Ageing and Development*, 108(3):239-251.