

■ 北京市教委“基于体适能背景下的运动人体科学学科与心理学科建设项目”资助
Pxm2009-014206-075629

人体运动科学科研方法系列丛书 阎守扶 主编

常用运动动物 模型的建立方法

Animal Models Commonly Used In Experimental Exercise Training

王蕴红◎主编

北京体育大学出版社

常用运动动物 模型的建立方法

Animal Models Commonly Used
In Experimental Exercise Training

王蕴红 主编



北京体育大学出版社

策划编辑:李 飞 董英双

责任编辑:雨 竹

审稿编辑:董英双

责任印制:陈 莎

图书在版编目(CIP)数据

常用运动动物模型的建立方法 / 王蕴红主编.

— 北京:北京体育大学出版社, 2012.4

ISBN 978-7-5644-0941-8

I. ①常… II. ①王… III. ①人体运动—模型(体育)

— 高等学校—教材 IV. ①G804.62

中国版本图书馆CIP数据核字(2012)第080111号

常用运动动物模型的建立方法

王蕴红 主 编

出 版:北京体育大学出版社

地 址:北京市海淀区信息路48号

邮 编:100084

邮购部:北京体育大学出版社读者服务部 010-62989432

发行部:010-62989320

网 址:www.bsup.cn

印 刷:北京昌联印刷有限公司

开 本:787×960毫米 1/16

印 张:17.5

2012年5月第1版第1次印刷

定 价:35.00元

(本书因装订质量不合格本社发行部负责调换)

编写人员简介（以姓氏笔画为序）

马 涛	山东齐鲁师范学院体育学院	博士，讲师
王 超	首都体育学院	硕士，讲师
王蕴红	首都体育学院	博士，教授
毛彬彬	北京体育大学	博士，副教授
李 丽	广东省嘉应学院	硕士，讲师
李俊平	北京体育大学	博士，讲师
汪 军	北京体育大学	博士，讲师
陈佑学	首都体育学院	硕士，副教授
徐玉明	杭州师范大学体育与健康学院	博士，教授
袁凌燕	上海师范大学体育学院	博士，副教授
常 波	沈阳体育学院	博士，教授
扈 盛	华中师范大学体育学院	博士，教授

内容简介

本书比较详细地介绍了目前运动人体科学领域所涉及的常用实验动物的实验技术以及运动模型制备方法、影响因素等内容，共分14章。主要内容包括实验动物的特点、饲养、常用技术操作的基本知识，运动动物的基本训练方式以及常见的运动动物模型的制备方法、运动方案、常用的判断模型成功的指标以及在模型建立中的影响因素等。本书取材力求实用、内容充实，可作为体育院校研究生和运动人体科学系本科生的实验教材，同时对研究运动人体科学的工作者也有重要的参考价值。

序 言

老子说,“授人以鱼,不如授之以渔,授人以鱼只救一时之急,授人以渔则可解一生之需。”希腊史学家普鲁塔克也有相似之语:“一个人的智慧,不是一个器具,有待教师去填满,而是一块可燃烧的东西,有待教师去点燃。”我想这两位东西方哲人的话,既是治学之道,更是为师之道。反视现行教育,多着重于知识的单向传递,方法学的研究和教学尚属薄弱,专门书籍更是少之又少。教育的真谛在于培养学生的能力,而能力来自实践,实践则需正确方法的指引。

我们编写这套丛书的初衷和目的正在于此。

本丛书以人体运动科学为切入点,按照科学研究的基本程序,围绕科研进程中的关键环节和技术,构成丛书的主体框架:“人体运动科学研究的哲学基础”、“实验设计与统计方法的选择”、“数据处理与数据处理软件的使用”、“学术论文的撰写与学术规范”、“运动技术动作分析方法”、“常用运动动物模型的建立方法”、“问卷的设计与制作”、“文献查阅与文献综述”和“等速肌力测试基本理论与应用”等。在撰写内容和编写思路上,努力保障理论上的“渔”,同时着力点燃读者的智慧之火。

参加编写这套丛书的作者,均具有良好的学养和扎实的科研功底。相信这套丛书对读者学习与科研能力的提高都会起到催化的作用。

庚寅冬 阎守扶于首都体育学院

前 言

随着运动人体科学领域研究的发展，运动人体科学与医学、生物学等相关学科的研究方法的联系也越来越紧密，如今，实验动物和动物实验已成为运动人体科学研究的重要手段和条件，它的发展直接影响着运动人体学科领域的研究水平。在长期从事运动人体科学专业教学工作和指导研究生的论文实验中，我们深切感受到研究生的课题越来越多的涉及到动物实验，而研究生在本科阶段接触动物实验较少，缺乏动物实验的基本技能和理论的系统学习，而介绍运动动物实验模型和技术指导性的书籍也显不足，因此，如何使学生在有限的时间内，熟悉该领域常用的研究内容和方法，了解标准化实验动物的培育及饲养，并在研究中根据研究课题的需要，从实验动物学科的高度，进行动物实验设计及动物的选择，掌握运动动物实验的基本技术，控制好影响研究中动物实验结果准确性、重复性的因素，成为我们多年教学中的探索和编写这本书的动因。

本书旨在介绍运动动物模型制备的相关理论和方法，帮助研究生学习掌握常用的动物实验方法，为进入课题实验研究阶段打下基础。考虑到本书既要适合学生和相关研究人员自学阅读，又能作为研究生动物实验的教学内容，所以，编者对编写相关的理论与实践都有较详细的阐述。

为了完成好编写任务，我们邀请了长期从事运动人体科学实验研究经验丰富的教师和研究人员参与编写，他们在紧张的日常工作之余，为这本书的出版付出了辛勤的劳动，在此表示

感谢。

这些作者以及参与的编写内容分别是：王超（第二、三章）、李俊平（第一、四章）、常波和李丽（第五、六章）毛杉杉（第七章）、王蕴红（绪论、第八章）、徐玉明（第九章）、扈盛（第十章）、陈佑学（第十一章）、马涛（第十二章）、汪军（第十三章）、袁凌燕（第十四章）。

鉴于编写时间和水平有限，本书难免有不足之处，敬请广大读者提出宝贵意见和建议，以使今后进一步改进和完善。

王蕴红

2010年1月14日于北京

目 录

绪论/1

一、国外运动人体科学领域的动物实验研究·····	(2)
二、国内运动人体科学领域的动物实验研究·····	(4)
三、运动动物模型的研究问题和展望·····	(5)

第一篇 运动动物实验的基本操作/11

第一章 运动动物实验的意义和复制原则·····	(12)
一、运动动物实验的意义和优越性·····	(12)
二、运动动物实验模型的复制原则·····	(13)
第二章 运动动物实验的动物选择和饲养·····	(15)
一、选择实验动物的原则·····	(15)
二、运动动物实验的动物选择·····	(16)
三、动物饲养的环境控制·····	(22)
第三章 运动动物实验的设计和基本操作方法·····	(30)
一、运动动物实验设计·····	(30)
三、运动动物实验的基本操作方法·····	(37)
第四章 常用运动动物模型制备和取材方法·····	(57)
一、常用运动动物模型制备方法·····	(57)
二、运动动物模型常用部位的取材方法·····	(69)

第二篇 常用运动动物模型的制备方法/77

第五章 运动性疲劳动物模型的制备·····	(78)
一、概述·····	(78)

二、模型制备方法	(79)
三、制备模型注意事项、以及干扰因素的预防	(85)
四、不同制备方法的优缺点比较	(85)
五、判断模型成功的典型的生化、形态学指标	(87)
六、典型模型制备的举例	(89)
第六章 过度训练动物模型的制备	(93)
一、概述	(93)
二、模型制备方法	(93)
三、制备模型注意事项、以及干扰因素的预防	(96)
四、不同制备方法的优缺点比较	(97)
五、判断模型成功的典型的生化、形态学指标	(97)
六、典型模型制备的举例	(101)
第七章 运动性动情周期抑制动物模型	(105)
一、发情及发情鉴定	(105)
二、交配的认识	(110)
三、妊娠检查	(110)
四、运动性动情周期抑制动物模型的制备	(111)
第八章 运动诱发心肌肥大的动物模型	(121)
一、大鼠运动训练模型的制备	(121)
二、不同运动方式建立运动性心肌肥大模型中的优缺点	(125)
三、判断模型成功的指标	(127)
四、制备模型注意事项、以及干扰因素的预防	(129)
五、典型模型制备的举例	(132)
第九章 运动性骨骼肌损伤和肥大模型	(142)
一、概述	(142)
二、模型制备方法	(143)
三、制备模型注意事项、以及干扰因素的预防	(148)
四、判断模型成功的典型指标	(150)
五、典型模型制备的举例	(153)
第十章 运动性损伤模型(末端病)	(159)
一、概述	(159)

二、模型制备方法	(160)
三、制备模型注意事项、以及干扰因素的预防	(166)
四、不同制备方法的优缺点比较	(166)
五、判断模型成功的典型的形态改变指标	(167)
六、典型模型制备的举例	(176)
第十一章 运动与骨代谢研究的运动模型	(181)
一、概述	(181)
二、常用的骨代谢动物模型	(181)
三、运动训练对骨代谢影响动物模型的建立	(183)
四、常用运动与骨代谢研究的实验设计	(191)
第十二章 运动性应力(疲劳)性骨折动物模型	(202)
一、概述	(202)
二、模型制备方法:	(205)
三、制备模型注意事项	(211)
四、不同制备方法的优缺点比较	(212)
五、判断模型成功的典型指标变化	(213)
第十三章 低氧训练动物模型	(220)
一、概述	(220)
二、常见的低氧训练模型的制备方法	(221)
第十四章 动脉粥样硬化运动干预动物模型	(228)
一、概述	(228)
二、运动与动脉粥样硬化动物实验方案与结果	(228)
三、动脉粥样硬化模型制备方法及差异分析	(233)
四、运动模型的制备及差异分析	(234)
五、运动与动脉粥样硬化模型制备注意事项	(237)
六、动脉粥样硬化模型成功建立的评价体系及运动干预效果的判断	(239)
附件一	(251)
附件二	(255)
索 引	(260)

绪论

在现代生命科学的发展中,几乎所有学科的研究、教学、生产、检定、安全评价等都离不开实验动物和动物实验,许多重大的发现也与实验动物和动物实验密切相关。据统计,世界上生物医学方面的研究论文有60%以上是采用了动物实验。美国生物科学课题投资的40%涉及到实验动物,60%的生物学科科研课题需要实验动物。在我国生物医学科研课题也有60%以上使用实验动物。由此可见实验动物和动物实验在科学研究中所占的重要地位^[1]。

随着科学技术的迅速发展,实验动物和动物实验在国民经济发展中的作用越来越突显,并成为衡量一个国家生命科学水平的重要标志。尤其是上世纪50年代以来,实验动物与动物实验的理论及实践更是发展成为一门独立的学科实验动物学(Laboratory Animal Science)^[2]。该学科作为生命科学研究的重要手段和条件,有力的推动着生命科学的发展。如今生命科学的研究水平从整体、器官、组织深入到细胞、分子水平;高、精、尖的仪器设备、高纯度的试剂、信息资源和标准化的实验动物,已成为生命科学实验研究的必要条件和基本要素。许多发达国家设立了实验动物研究、生产、应用、开发以及相关设施、饲养以及人员培训专门的管理机构。在大学和研究所内也设立了相当规模、设施和实验条件现代化的实验动物中心供研究所用,同时,实验动物的种类和使用范围也在扩大。在发达国家,高级别的实验动物一般为SPF级(Specific Pathogen Free Animal)。在使用量最大的实验动物中,大鼠的使用量在增加,而小鼠的使用量在相对减少已成为趋势。并且,随着现代科学技术的发展,科学家们已开始应用现代生物技术如转基因技术、基因打靶技术等,创造出了遗传组成和生物学特性特殊的新品系动物,以满足现代科学技术的需要^[3-5]。此外,全球性的动物保护三“R”运动(即替代、减少、优化)对实

验动物的研究和应用提出了更高的要求,它要求动物实验中尽可能少用动物;取而代之以离体培养的器官、组织、细胞、微生物和计算机技术等替代动物实验的研究方法;在动物实验的设计、操作上也要求要尽量创造最佳条件善待动物。所有这些实验动物学方面的进步也在近些年的运动人体科学的实验研究中得到充分的体现^[5]。运动人体科学的研究领域与其它生命科学一样,实验动物和运动动物实验发挥着重要的作用,并且由于机体对运动应激的反应和对运动训练的适应是一个全身性的机能、代谢和形态学的变化过程,因此,对其发生发展机制的研究,比起其他因素所引起机体变化更依赖于整体的动物实验和运动动物模型,而今运动动物实验研究已广泛应用于神经内分泌^[6-7]、免疫系统^[8]、心血管系统^[9]、呼吸消化系统^[10-11]、运动系统^[12-13]、泌尿生殖系统^[14]等各系统对运动反应和适应的机制研究中,运动训练作为干预手段对疾病作用^[15]、特殊环境下在运动机体变化机制研究等领域也在广泛使用运动动物实验^[16]。运动动物模型已成为探讨运动人体器官、组织、细胞乃至亚细胞功能代谢变化不可缺少的研究工具。

一、国外运动人体科学领域的动物实验研究

国外对运动人体功能代谢的关注始于19世纪初,当时人们已经认识到规律性的身体活动可作为一种改善和保持身体健康的方法,但对这种作用的机制研究还没有引起重视,直到19世纪末、20世纪初,随着高水平体育比赛的开展,运动员在赛场上的出色表现,引起医生对他们身体功能代谢的关注,人们意识到对运动员的机体变化的研究,可以有助于人们认识人体对应激刺激反应和适应的过程^[17]。由此,促使欧美的一些医学和生物学科的研究人员和医生投入到运动人体科学的研究中,并将医学等相关领域的研究方法引入到运动人体科学的研究中。在这些初期的研究中,多数是采用运动人体进行实验观察,但也有较少涉及动物实验的研究内容,其中直接针对运动的动物实验研究,可追溯到19世纪末,发表在1898年《美国生理学杂志》第一卷^[18-19]的研究论文,它们分别是关于动物日常的自发性的体力活动量的研究,以及中枢和外周神经对肌肉节律收缩的调控的研究。这两项研究所涉及到包括灰鼠、红松鼠、和狗等实验动物。可见当时用于运动动物实验研究与其它生命科学的方法的密切关系。据记载,20世纪早期的研究论文大都是在大学的生理和组织学等基础实验室完成,这进一步表明医学等生物学科的科研人员在运动人体科学发展的初期发挥的重要作用。

运动人体科学研究的发展与人们对其的重视程度以及经费的投入量有密切

关系。以美国为例,在上世纪40年代,国家就已经颁布了对健康相关研究项目研究资助的立法,但运动人体科学方面的研究经费仍基本上来自于私人机构的支持,研究经费很有限。直到60年代初得到政府资助的研究项目也寥寥无几。1963年美国国家卫生研究所(NIH)设立了应用生理学顾问委员会(Advisory committees on applied physiology),就有关运动方面的研究项目进行专门的专家评审。之后又设立了应用生理学研究处(Applied physiology study section),从而使运动人体科学的研究项目开始有更多的机会得到国家经费的资助。随着人们对体育运动对健康作用的认识提高,对运动机制研究的深度和广度也在拓展,一些大学里如亚利桑那大学还在动物生理系的博士生培养中将运动生理学作为一个重要的分支^[17],这些对运动人体机能的动物实验研究创造了良好的环境。这之后美国和欧洲等发达国家的运动人体科学进入了迅速发展阶段这充分说明了相关生命科学的发展和科研人员的介入对运动人体科学发展乃至动物实验研究在运动人体科学的广泛应用的巨大推动作用。

上世纪80年代中期进入了分子生物学时代,尽管运动人体科学仍以整体研究为主,但由于医学和其他生命科学的带动,开始认识到分子生物学在以后运动人体科学发展中的作用,一些发达国家率先在研究生课程设立了分子生物学课程以及实验动物学的课程,一些运动机能系甚至改为生理科学系(Physiology science),并招募分子生物学的研究人员到系里,进行运动分子生物学(Exercise molecular biology)的研究工作,在运动科学的研究中引入分子生物学的理论和技术^[17],由于分子生物学等相关学科的研究方法不断地应用于运动人体科学研究领域,为阐明运动训练过程中相关基因在运动应激、适应性以及运动性疾病的机制研究上发挥了重要的作用;此外,运动动物模型的整体技术与其他离体实验技术相结合,也逐渐运用于运动人体科学研究中,为动态研究组织器官在运动后功能代谢变化提供了又一条思路。

尤其是进入21世纪基因工程动物的应用,为运动人体科学的研究开拓了更广阔的前景。由于基因工程动物能够按照人们意愿地改造动物的遗传性状,在研究运动机体功能代谢变化机制中具有独特的优势,例如,在对IGF/PI3K/Akt 信号通路在运动诱发的心肌肥大中所起的作用的研究中,分别采用了心肌同时缺失p85 α 和p85过表达以及Akt1基因敲除等基因工程动物^[20],由于这些动物模型的采用,才得以确认该信号通路在运动训练能够激活,并且在运动性心肌肥大中起重要作用的信号通路。可以预期,随着人们对运动训练机制研究的日趋深入,会

有越来越多的基因工程动物运动模型发挥其应有的作用。

在运动动物的饲养和运动训练监控手段方面,随着动物运动监控技术的改进,使得运动动物模型的设计、管理、训练以及观察指标的选择更为科学成为可能,从而保证运动模型能更为准确的反映实验设计研究目要求。例如,以往人们对转轮跑的运动量通常采用计数转轮的转数来确定,如果笼子里同时放置多只大鼠时,则将转轮的转数除以动物只数,以此来确定大鼠的运动量。但动物个体之间运动量差异有50倍之巨^[21],而且动物在转轮运动的特征和每次运动的持续时间无法确定,获得动物的运动信息很有限,因此,很难考察运动量和运动训练类型与运动效果之间关系。但近年来一些研究开始采用电子监控技术对每个动物在运动装置上的运动量进行精确的记录^[21]。不仅发现了我们以往忽视的动物运动规律,而且,对动物运动负荷进行自动纪录,避免了人为误差因素,使实验的准确性和可靠性得到保障。同时,采用电脑控制进行自动喂食和训练,可使大鼠在晚上进行觅食和训练等活动成为现实,使动物模型的建立更适应于动物的生理节律,实验技术手段向着无损伤或微损伤的方向发展。此外,科学家已试图使计算机模拟系统与实验动物模型结合起来,如美国科学家们在实验动物模型中建立生理和代谢过程的计算机模拟系统,其研究效果已初见端倪,显示了21世纪的实验动物与计算机模拟系统相结合的巨大潜力。可以预期这种“科技整合系统”的应用可以更充分的减少实验动物的使用数量,提高实验效率^[22]。

二、国内运动人体科学领域的动物实验研究

与国外运动人体科学领域动物实验研究的百年历史相比,国内应用实验动物进行运动人体科学研究起步较晚,20世纪50年代至70年代只有少数高等院校和制药行业饲养少量动物,且种类单一,管理极不规范^[4, 22],运动动物实验研究几乎是空白。改革开放后,在广大科研人员不懈努力和相关学科研究的带动下,运动人体科学研究也与其它生命科学一样迅猛发展,运动动物实验研究取得了长足的进步,运动动物实验研究陆续在医学院校、体科所和体育学院开展,有关运动动物机能代谢的科研论文也见诸学术期刊。运动动物的饲养、管理,训练监控逐渐向正规化、科学化方向发展。30年来,运动动物实验在运动人体科学的发展中发挥着越来越重要的作用。随着我国科技的进步和国家人力和财力大量的投入,实验动物和动物实验的发展得到极大地促进,逐渐形成集约化生产、市场化经营和社会化供应高质量实验动物的局面,实验动物的种类、级别、数量发生了质的

变化,实验动物使用的级别也由普通级转向了清洁级和SPF级,以北京地区实验动物为例,2000年普通级、清洁级、SPF级的比例为23:12:1^[5, 22-23],到2010年抽样调查的单位中清洁级以上动物的生产已占92%,我国实验动物学方面的进步也促进了运动人体科学领域发展^[4]。据我们的统计,从1979年~1989年,发表在国内各类期刊的有关的运动人体科学领域的动物实验的论文为10余篇,到1989年~1998年的10年间,上升到160余篇;提高了10倍之多,而到1999年~2009年的10年间,更达到1900余篇。由此可见,运动动物实验已成为我国运动人体科学研究普遍采用的实验手段。同时,运动动物模型也在不断探索和改进中逐渐建立,我国的科研人员在借鉴国外动物模型的制备方法的基础上,建立包括运动引起神经内分泌改变^[24]、心肌肥大^[25]、骨骼肌损伤肥大^[26]、骨关节损伤^[27]、运动性疲劳和过度训练^[28]、低氧训练等运动动物模型^[29],满足了研究运动训练机能、代谢变化以及运动性疾病的需要^[30],运动动物实验的条件、实验动物的级别、饲养管理和训练设备也得到了显著的提高,近些年来许多体育科研院所已由原来动物实验借助于医学等生物学科的设备饲养、训练动物,形成有自己特色的运动动物的动物房和实验室。一些较先进的实验技术和手段和一些基因工程动物也进入了运动动物实验的研究中^[31]。但是从总体上来看,我国的实验动物发展水平仍较低,主要表现在高级别的动物未得到普遍使用,实验动物运动训练监控,资金短缺等问题^[4, 22]。

相信随着实验动物科技的快速发展以及相关生命科学领域的研究的深入,对运动动物模型必将提出更高的要求,运动动物实验研究必将在今后不断发展的同时,在运动人体科学领域中发挥越来越重要的作用。

三、运动动物模型的研究问题和展望

目前,有关动物模型方面尚待完善的研究内容,主要体现在以下几方面:

首先,运动动物模型制备中,对运动训练各个要素的精确量化不足。如在运动强度的和控制上,普遍缺乏精确的量化。运动强度是决定运动负荷量的重要因素,人体的研究中运动强度通常可以通过心率、血压、血乳酸浓度、运动速度以及%VO₂来评定。而对于大鼠等小型动物进行动态心率、血压等指标的检测比较困难,而以血乳酸浓度的变化检测运动强度有损伤性,并增加了动物的应激因素。因此目前认为采用%VO₂的测定是较为客观评价运动强度的指标,但它需要有专门的设备。目前国内外采用这种定期测定VO₂的方法来确定运动强度的研究

极少,多数的研究仍然是基于运动速度、跑台坡度以及动物的额外负重量等方法来粗略的确定运动强度,显然以这些方法,并不能针对运动动物的个体的差异来有效的控制运动负荷,而这种运动训练强度的差异,必然会影响到运动训练效果和对训练效果的评价^[12]。

运动训练效果评估标准界定不一致,也是制约运动动物实验研究的重要方面。如:疲劳和力竭的判断的标准,许多研究将游泳至力竭的判断标准定为游泳沉底到复出水面之间的时间超过10秒,而有些则为短于10秒,有些则要求多次沉底超过10秒。不同的运动方式如跑台、游泳的判断标准之间的关系至今无系统的研究。在长期的运动训练造模中,也存在运动训练负荷量化的差异,不同的运动训练负荷量导致的机体改变。比如,运动训练造成运动性疲劳、运动过度(over reaching)以及过度训练是一个相互联系逐渐发展的过程,这其中的客观指标、症状和体征以及病理过程都需要指标的量化界定而这些指标的相互关系鲜见研究。在评价器官的运动效果指标的选用上,也存在不同的指标和界定方法的差异,如心肌肥大的指标,目前常用的是心重/体重,而一些研究认为,这一指标在反映运动诱发的心肌肥大中有一定的局限^[12],而提议用心重/胫骨长表示。

目前,对造模的相关因素和干扰因素的研究也显不足。目前常用的运动动物训练方式有跑台、游泳、转轮跑、被动的力量训练等,这些运动训练方式中,跑台训练的电击、驱赶;游泳的动物的密度(只数)、水深、水温、水面环境都被认为是可能影响运动动物运动能力和运动效果的因素,但至今相关的研究报道尚不多;此外,运动动物在大多数运动训练是被迫的,它对运动动物心理的影响,动物生活环境饲养条件如噪音、光照、笼舍环境对运动动物的运动和恢复的影响以及训练时间段的选择等等,这些训练以外的因素对运动动物机体的影响也有待于今后的研究^[12]。

在运动训练做为疾病的干预手段的研究中,对复合因素作用的动物模型有待于进一步细化。医学以及其他生命学科已经建立了许多成熟的动物模型,如高脂血症模型、高血压、糖尿病、肥胖症模型等,已知运动训练对这些疾病的预防、发展以及转归都有重要的影响,研究其作用机制,通常需要采用二种以上干预因素制备动物模型,但是在制备运动训练干预的动物模型时,选用哪种病理模型更为适合观察运动训练的效果,运动强度、时间、负荷量以及在不同的疾病模型上的干预程度的量效关系、评价指标和影响因素,至今尚无系统的研究,多数的模型建立依然是基于以往的经验,缺乏各个变量之间相关的深入研究,不同的研究之间也缺乏可比性。