

疾病模型

与实验病理学

主编 李 才



吉林大学出版社
JILIN UNIVERSITY PRESS

高等药学医学院校教材

供药学、生物工程、医学专业用

疾病模型与实验病理学

主编 李 才

编者：(按姓氏笔画为序)

任立群 李 才 李广生

吉林大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

疾病模型与实验病理学/李才编著. —长春: 吉林大学出版社,
2002.12

ISBN 7 - 5601 - 2778 - 9

I. 疾... II. 李... III. ①疾病—实验动物—模型—研究②病理学 IV. R36

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 100615 号

疾病模型与实验病理学

主编 李 才

责任编辑、责任校对:郑贤花

封面设计:孙 群

吉林大学出版社出版
(长春市明德路3号)

吉林大学出版社发行
长春市永昌福利印刷厂印刷

开本:787×1092 毫米 1/16
印张:14.75
字数:277 千字

2002 年 12 月第 1 版
2002 年 12 月第 1 次印刷
印数:1—1 000 册

ISBN 7—5601—2778—9/R·22

定价:22.00 元

前 言

人类疾病的动物模型在生物医学、药学研究中占有重要地位,在新药临床前的药理研究中显得尤为突出。任何一种新药在进入临床应用之前,必须使用适当的动物模型评价其药理效应、作用机制和毒性反应等。建立与人类疾病相似、可靠和适用的动物模型,力求客观反映人类疾病的特征和病理变化,是药学、生物医学研究的重要组成部分和实验病理学的基本方法,更是进行药理学研究特别是药效学评价的基础和先决条件,具有其他方法不可替代的作用。药学院校(包括药学、生物工程和生化制药等专业)的学生走向工作岗位后,多数将从事各类新药的研制开发工作。为适应我国新药研制开发的需要和新药研究应尽快与国际接轨的趋势,使学生在校期间掌握常见疾病动物模型的复制方法和实验病理学的基本技术,是培养现代药学人才的重要内容。鉴于此,作为吉林大学“十五”规划立项教材和药学院课程设置的探索,在学校教务处的指导和组织下,我们参考有关资料,结合自己多年的教学与科研经验,选择最常用的人类疾病动物模型,编写了这部《疾病模型与实验病理学》教材。

全书共分14章,分别介绍人类疾病动物模型的意义和应用、动物实验的常用技术及中枢神经、呼吸、循环、消化、内分泌、泌尿、血液等系统重要疾病动物模型的复制方法和基本病理变化。每章作为一个独立整体,章后附有学习要点,便于讲授和学习。该教材内容丰富,实用性强,主要作为药学、医学和生物学等专业本科生和研究生的教材,也可作为从事动物实验研究人员的参考书。

本书的第1、4、6、13章由李广生编写,第3、5、7、8、9章由李才编写,第2、10、11、12、14章及附录由任立群编写。在编写过程中,我们参考了国内外许多作者的研究成果;本校教务处和出版社给予多方指导和帮助;本单位研究生在文字处理和制图方面做了大量工作,在此一并致谢。

目前,我国尚没有类似的教材可供借鉴,而且本教材内容涉及到多个学科,知识面较广。在编写过程中尽管我们做出很大努力,但由于编者经验不足和水平有限,一定存在不少缺点和问题,敬希读者不吝赐教和指正。

李 才
2002年8月

目 录

第一章 人类疾病动物模型的意义和应用	(1)
第一节 动物模型在研究人类疾病中的作用	(1)
第二节 动物模型的分类	(2)
一、按模型的复制途径分类	(2)
二、按实验所用对象分类	(2)
三、按造模的目标分类	(3)
第三节 造模实验动物的选择	(3)
第四节 模型设计应注意的一些问题	(5)
本章学习要点	(6)
第二章 动物实验的常用技术	(7)
第一节 实验动物的抓取与固定	(7)
一、小鼠的抓取与固定	(7)
二、大鼠的抓取与固定	(7)
三、豚鼠的抓取与固定	(10)
四、家兔的抓取与固定	(10)
五、犬的抓取与固定	(10)
六、猕猴的抓取与固定	(10)
第二节 实验动物随机分组、编号及标记	(11)
一、随机分组方法	(11)
二、实验动物的编号及标记	(11)
第三节 实验动物被毛的去除方法	(13)
第四节 实验动物的麻醉方法	(14)
一、全身麻醉	(14)
二、局部麻醉	(15)
第五节 实验动物的给药途径与方法	(16)
一、经口给药法	(16)
二、注射给药法	(17)
三、涂布给药法	(19)
〔附〕受试药物的剂型与配制	(19)
第六节 实验动物用药量的确定及计算方法	(20)
一、动物给药量的确定	(20)

二、实验动物用药量的计算方法	(21)
三、动物间药物剂量的换算方法	(21)
第七节 实验动物生物样本的采集	(25)
一、血液的采集	(25)
二、尿液的采集	(27)
三、胸水的采集	(27)
四、腹水的采集	(28)
五、消化液的采集	(28)
六、精液的采集	(28)
七、脑脊髓液的采集	(28)
八、骨髓的采集	(28)
第八节 实验动物的处死方法、剖检、脏器称重及固定	(28)
一、实验动物的处死方法	(28)
二、动物的剖检、脏器称重及固定	(29)
第九节 实验动物常用指标的检测方法及血液标本的处理	(32)
一、实验动物常用指标的观察和检查方法	(32)
二、血液标本的处理	(33)
本章学习要点	(36)
第三章 肿瘤动物模型及抗肿瘤药物研究方法	(37)
第一节 自发性肿瘤动物模型	(37)
一、自发性乳腺癌模型	(37)
二、AKR 白血病模型	(38)
三、对自发性肿瘤模型总的评价	(38)
第二节 诱发性肿瘤动物模型	(38)
一、诱发性肿瘤动物模型的基本方法	(39)
二、诱发性肝癌模型	(39)
三、诱发性胃癌模型	(40)
四、诱发性肺癌模型	(40)
五、诱发性食道癌模型	(41)
六、诱发性大肠癌模型	(41)
七、对诱发性肿瘤模型总的评价	(42)
第三节 移植性肿瘤动物模型	(42)
一、动物的选择	(42)
二、肿瘤的移植	(43)
三、瘤株的选择	(43)
四、裸鼠在移植性肿瘤研究中的应用	(44)
〔附一〕移植性肿瘤研究方法	(45)
〔附二〕抗肿瘤药物体外研究方法	(49)
本章学习要点	(54)

第四章 中枢神经系统疾病动物模型	(55)
第一节 脑缺血动物模型	(55)
一、沙鼠全脑缺血模型	(55)
二、大鼠局灶性脑缺血模型	(56)
第二节 蛛网膜下腔出血动物模型	(57)
第三节 记忆障碍动物模型	(58)
一、脑血管性学习记忆障碍模型	(58)
二、记忆获得障碍模型	(59)
三、记忆巩固障碍模型	(59)
四、记忆再现缺失模型	(59)
第四节 老年性痴呆动物模型	(59)
一、脑内注射鹅膏蕈氨酸模型	(60)
二、脑内注射 β -淀粉样蛋白模型	(61)
第五节 惊厥动物模型	(62)
一、最大电休克发作	(62)
二、戊四唑最小阈发作	(63)
第六节 癫痫动物模型	(63)
一、脑内注射红藻氨酸模型	(63)
二、金属诱导癫痫模型	(64)
本章学习要点	(65)
第五章 呼吸系统疾病动物模型	(66)
第一节 咳嗽动物模型	(66)
一、小鼠氨水引咳法	(66)
二、小鼠二氧化硫引咳法	(66)
三、豚鼠枸橼酸引咳法	(67)
第二节 支气管哮喘动物模型	(67)
一、乙酰胆碱和组胺诱发豚鼠哮喘模型	(67)
二、卵白蛋白激发哮喘模型	(68)
第三节 慢性支气管炎动物模型	(69)
一、小鼠模型	(69)
二、大鼠模型	(70)
三、豚鼠模型	(70)
第四节 肺气肿和肺心病动物模型	(70)
一、大鼠肺气肿模型	(71)
二、豚鼠肺气肿模型	(71)
三、木瓜蛋白酶诱发兔肺心病模型	(71)
四、野百合碱诱发大鼠肺心病模型	(72)
五、大叶猪屎青碱诱发兔肺心病模型	(72)
第五节 肺水肿动物模型	(72)

一、小鼠模型	(72)
二、大鼠模型	(73)
三、豚鼠模型	(73)
四、兔模型	(73)
第六节 肺纤维化动物模型	(74)
第七节 肺结核病动物模型	(74)
一、小鼠模型	(75)
二、豚鼠模型	(75)
第八节 矽肺动物模型	(75)
第九节 胸膜炎动物模型	(76)
本章学习要点	(77)
第六章 心血管系统疾病动物模型	(78)
第一节 心肌缺血与心肌梗死动物模型	(78)
一、儿茶酚胺引起心肌坏死模型	(78)
二、垂体后叶素引起心肌坏死模型	(79)
三、结扎冠状动脉引起心肌梗死模型	(79)
〔附〕大体标本心肌梗死范围的测量方法	(81)
第二节 高脂血症和动脉粥样硬化动物模型	(81)
一、高脂饲料致家兔动脉粥样硬化模型	(81)
二、高脂饲料致鹌鹑动脉粥样硬化模型	(82)
三、高脂饲料致大鼠动脉粥样硬化模型	(83)
四、注射同型半胱氨酸致家兔动脉粥样硬化模型	(83)
〔附〕动脉粥样硬化病变和肝病变的检查方法	(84)
第三节 慢性心力衰竭与扩张型心肌病动物模型	(85)
一、自发性仓鼠心肌病模型	(85)
二、阿霉素致家兔心力衰竭模型	(86)
第四节 心律失常动物模型	(86)
一、静脉注射乌头碱诱发心律失常模型	(86)
二、局部应用乌头碱诱发心律失常模型	(87)
三、甲醛引起的窦房结病模型	(87)
四、无水酒精诱发传导阻滞模型	(88)
第五节 病毒性心肌炎动物模型	(88)
第六节 高血压动物模型	(89)
一、自发性高血压大鼠模型	(89)
二、肾血管性高血压大鼠模型	(90)
三、肾外包扎性高血压模型	(91)
四、DOC 盐性高血压模型	(92)
第七节 休克动物模型	(92)
一、失血性休克模型	(92)
二、心源性休克模型	(93)

本章学习要点	(94)
第七章 消化系统疾病动物模型	(95)
第一节 急性、慢性胃炎动物模型	(95)
一、急性胃炎模型	(95)
二、慢性胃炎模型	(95)
第二节 急性胃溃疡动物模型	(96)
一、水浸应激法	(96)
二、幽门结扎法	(97)
三、乙醇法	(98)
四、利血平法	(98)
第三节 慢性胃、十二指肠溃疡动物模型	(98)
一、醋酸浸渍法	(98)
二、热烙法	(99)
三、半胱氨酸法	(99)
第四节 急性肝损伤动物模型	(99)
一、四氯化碳致急性肝损伤模型	(99)
二、氨基半乳糖致急性肝损伤模型	(100)
第五节 肝纤维化动物模型	(101)
一、四氯化碳诱发肝纤维化模型	(101)
二、猪血清诱发免疫性肝纤维化模型	(102)
三、人血清白蛋白诱发免疫性肝纤维化模型	(102)
四、硫代乙酰胺诱发肝纤维化模型	(103)
第六节 黄疸动物模型	(103)
第七节 胆石症动物模型	(104)
一、感染法	(104)
二、食饵法	(104)
三、狭窄成石法	(104)
四、切断迷走神经法	(105)
五、异物植入法	(105)
第八节 胰腺炎动物模型	(105)
一、急性胰腺炎模型	(105)
二、慢性胰腺炎模型	(107)
第九节 溃疡性结肠炎动物模型	(108)
一、免疫诱发法	(108)
二、二硝基氯苯诱发法	(108)
三、大肠杆菌诱发法	(109)
四、人结肠粘膜诱发法	(109)
本章学习要点	(110)
第八章 泌尿系统疾病动物模型	(111)
第一节 肾小球肾炎动物模型	(111)

一、家兔 Masugi 肾炎模型	(111)
二、大鼠 Heymann 肾炎模型	(112)
三、阳离子化牛血清白蛋白诱发家兔肾炎模型	(112)
四、阳离子化牛血清白蛋白诱发大鼠肾炎模型	(113)
五、大鼠血清病型肾炎模型	(113)
六、抗 Thy-1 肾炎模型	(113)
第二节 肾病动物模型	(114)
一、嘌呤霉素致大鼠肾病模型	(114)
二、阿霉素致大鼠肾病模型	(115)
三、藏红花 O 致家兔肾病模型	(115)
四、氯化汞诱发家兔肾病模型	(115)
五、IgA 肾病模型	(116)
六、糖尿病肾病模型	(117)
第三节 间质性肾炎动物模型	(118)
一、Stebay 型间质性肾炎模型	(118)
二、Tamm-Horsfall 蛋白诱发肾小管间质性肾炎模型	(118)
三、肾盂肾炎模型	(119)
第四节 急性肾衰竭动物模型	(120)
一、夹闭家犬肾动脉引起急性肾衰竭模型	(120)
二、去甲肾上腺素诱发家犬急性肾衰竭模型	(121)
三、甘油诱发大鼠急性肾衰竭模型	(121)
四、变性血红蛋白诱发急性肾衰竭模型	(122)
第五节 慢性肾衰竭动物模型	(122)
一、大鼠肾部分切除致慢性肾衰竭模型	(122)
二、电灼引起大鼠慢性肾衰竭模型	(123)
第六节 肾小球硬化动物模型	(123)
一、肾大部分切除一步法	(123)
二、肾大部分切除两步法	(124)
三、肾毒性药物诱发法	(125)
第七节 肾间质纤维化动物模型	(126)
一、大鼠肾间质纤维化模型	(126)
二、小鼠弥漫性肾间质纤维化模型	(126)
三、腺嘌呤致大鼠肾间质纤维化模型	(127)
第八节 泌尿系统结石动物模型	(127)
一、食饵性结石模型	(128)
二、植入异物诱发膀胱结石模型	(128)
第九节 前列腺增生动物模型	(128)
一、老龄犬自发性前列腺增生模型	(128)
二、丙酸睾酮致大鼠前列腺增生模型	(129)
三、尿生殖窦植入法复制小鼠前列腺增生模型	(130)

第十节 前列腺炎动物模型	(131)
本章学习要点	(131)
第九章 内分泌和代谢性疾病动物模型	(132)
第一节 甲状腺疾病动物模型	(132)
一、甲状腺肿模型	(132)
二、克汀病模型	(133)
三、甲状腺功能亢进模型	(133)
第二节 糖尿病动物模型	(134)
一、链脲佐菌素诱发糖尿病模型	(134)
二、四氧嘧啶诱发糖尿病模型	(136)
三、大鼠 2 型糖尿病模型	(137)
〔附〕糖耐量试验	(137)
第三节 胰岛素抵抗动物模型	(138)
第四节 肥胖动物模型	(139)
一、营养性肥胖模型	(139)
二、下丘脑性肥胖模型	(140)
本章学习要点	(141)
第十章 血液系统疾病动物模型	(142)
第一节 白细胞减少动物模型	(142)
一、环磷酰胺或阿糖胞苷致小鼠白细胞减少模型	(142)
二、辐射致小鼠白细胞减少模型	(142)
三、环磷酰胺致犬白细胞减少模型	(143)
四、辐射致犬白细胞减少模型	(143)
五、苯致大鼠白细胞减少模型	(143)
第二节 白细胞增多动物模型	(143)
第三节 白血病动物模型	(144)
一、淋巴细胞白血病模型	(144)
二、人类急性早幼粒细胞白血病 SCID 小鼠模型	(145)
三、人急性髓系白血病原代白血病细胞 SCID 小鼠模型	(146)
第四节 贫血动物模型	(146)
一、缺铁性贫血模型	(146)
二、溶血性贫血模型	(147)
三、再生障碍性贫血模型	(147)
第五节 血小板减少动物模型	(149)
一、免疫性血小板减少模型	(149)
二、环磷酰胺致血小板减少模型	(149)
三、 ⁶⁰ Co 照射致血小板减少模型	(149)
第六节 弥漫性血管内凝血动物模型	(149)
一、细菌内毒素诱发 DIC 模型	(150)

二、病毒致 DIC 模型	(150)
本章学习要点	(151)
第十一章 炎症和免疫异常动物模型	(152)
第一节 炎症动物模型	(152)
一、急性炎症模型	(152)
二、亚急性炎症模型	(155)
三、免疫性炎症模型	(157)
第二节 免疫异常动物模型	(158)
一、免疫功能低下模型	(158)
二、变态反应模型	(159)
三、异种蛋白诱发过敏性休克模型	(163)
本章学习要点	(164)
第十二章 发热、疼痛动物模型及抗应激实验方法	(165)
第一节 发热动物模型	(165)
第二节 疼痛动物模型	(166)
一、热刺激致疼痛模型	(166)
二、电刺激致疼痛模型	(168)
三、机械刺激致疼痛模型	(168)
四、化学刺激致疼痛模型	(169)
第三节 抗应激实验方法	(170)
一、小鼠游泳实验	(170)
二、耐缺氧实验	(170)
三、耐低温和耐高温实验	(172)
本章学习要点	(173)
第十三章 骨关节疾病动物模型	(174)
第一节 骨折愈合动物模型	(174)
第二节 骨质疏松动物模型	(175)
一、卵巢切除法复制骨质疏松模型	(175)
二、维甲酸法复制骨质疏松模型	(176)
第三节 股骨头坏死动物模型	(176)
第四节 骨关节病动物模型	(177)
第五节 类风湿关节炎动物模型	(178)
第六节 痛风性关节炎动物模型	(179)
一、微晶型尿酸钠诱导大鼠足跖肿胀	(179)
二、微晶型尿酸钠诱导兔急性关节炎模型	(179)
本章学习要点	(179)
第十四章 其他疾病动物模型	(180)
第一节 眼科疾病动物模型	(180)
一、单纯疱疹病毒性角膜炎模型	(180)

二、白内障模型·····	(180)
三、青光眼模型·····	(181)
第二节 耳科疾病动物模型·····	(181)
一、庆大霉素致耳聋模型·····	(181)
二、松节油致急性无菌性中耳炎模型·····	(182)
三、人Ⅱ型胶原致梅尼埃氏病模型·····	(182)
第三节 乳腺增生症动物模型·····	(182)
第四节 烧烫伤及冻伤动物模型·····	(183)
一、烧伤模型·····	(183)
二、烫伤模型·····	(185)
三、冻伤模型·····	(185)
第五节 衰老动物模型·····	(186)
一、自然衰老模型·····	(186)
二、臭氧致衰老模型·····	(187)
三、D-半乳糖致亚急性衰老模型·····	(187)
四、去胸腺衰老模型·····	(188)
第六节 多器官衰竭动物模型·····	(188)
一、腹腔感染致多器官衰竭模型·····	(189)
二、酵母多糖致多器官衰竭模型·····	(189)
本章学习要点·····	(190)
附录一 实验动物常用生物学数据·····	(191)
一、人和实验动物在解剖学、生理学及代谢方面的比较·····	(191)
二、实验动物正常体重增长情况·····	(192)
三、常用动物主要脏器/体重比·····	(193)
四、常用实验动物心率、血压及呼吸正常值·····	(194)
五、常用动物血液一般性质·····	(195)
六、常用动物血液有形成分·····	(195)
七、常用实验动物血液一般生化性质·····	(197)
八、常用动物尿液生化参数·····	(199)
九、常用动物脑脊液生化参数变动范围·····	(200)
附录二 药理学毒理学常用度量衡单位·····	(202)
附录三 药理学毒理学常用缩写词·····	(203)
主要参考文献·····	(204)
方法索引·····	(207)

第一章 人类疾病动物模型的意义和应用

第一节 动物模型在研究人类疾病中的作用

在现代医药学中，实验方法已广泛应用于对人类疾病的病因、发病机制和防治措施的探索。有相当一部分实验研究，从道德和法律上不允许也不应该在人体上进行，只能借助于动物实验。复制人类疾病的动物模型（animal model），是生物医学实验研究的重要组成部分，是实验病理学的基本研究方法；对动物模型所进行的系统观察，构成实验病理学的基本内容，对人类疾病病理学起重要的补充、借鉴和深化作用。

动物模型在研究人类疾病中的意义和作用主要有：

1. 利用动物进行模拟实验，可免去对人体的伤害 许多对人体有严重损害的因素，如创伤、剧毒品、致癌因素、病原微生物等，是不能直接在人体上进行实验的。利用动物可以替代人体进行这类模拟实验。当然，以动物作为实验对象也应有爱心，避免给动物带来过多不必要的痛苦。目前欧美国家普遍主张实行“3R原则”，即减少（reduction）、改善（refinement）和替代（replacement）。“减少”就是尽可能减少实验中所用动物的数量，提高实验的精确度和实验动物的利用率；“改善”指善待动物，减少动物的精神紧张和痛苦；“替代”指以单细胞生物、微生物或细胞、组织、器官等替代活体动物进行实验。第三个“R”现在不可能完全做到，前两个“R”是应该而且可能实行的。国外许多地方都有一些关于爱护和使用实验动物的法令或准则，有些合理的规定值得我们参照。

2. 可以严格控制条件，排除各种干扰 影响人类疾病的因素极多。法国有句古老的谚语说：“世上不存在疾病，只有生病的人。”而病人则年龄、性别、遗传、体质、职业、生活条件、饮食习惯等等各不相同，还可能存在着某些并非研究者想观察的并发症、夹杂症。在很多情况下，不容易找到各种条件相同且数量足够的观察对象。而复制动物模型则可按实验目的严格挑选实验对象和控制实验条件，使条件得以简化、纯化，最大限度地减少可变因素，突出单一可控的实验因素。比如复制缺钾性心肌坏死动物模型，我们可以选择在品种、品系、性别、体重乃至遗传背景和微生物控制各方面相同的大鼠作实验对象，配制各种营养成分齐全的人工半合成饲料，实验组与对照组之间的惟一差别就是饲料中的钾含量不同。这样就突出了缺钾这个实验因素（处理因素）与实验结果之间的因果联系。

3. 提高复制成功率和缩短病程，便于实验的多次重复 许多人类疾病的发生率低、潜伏期或积累期长、病程经过缓慢，研究者在有限时间内很难有机会进行重复观察。复制动物模型则可以通过强化实验因素或者附加诱发条件来缩短其发病时间和提高其发生率。比如生活在高氟环境的居民，通常要经过10~20年才会发生致残性（重症）氟骨症，累计患病率在病区一般为2%左右。用家兔或大鼠复制氟骨症模型，就可通过加大投氟剂量，或同时以食饵低钙作为诱发条件，使实验动物在2~4个月内接近100%的发病。

4. 便于实验样品的全面采集 临床观察通常只能采取血、尿或其他体液样品，脏器样品只能通过活检、手术切除或死后尸检获得，使研究受到很多限制。复制动物模型则可按实

验设计及时而全面地采集各种样品，可以克服尸检活检标本的限制，弥补人体病理观察中的某些空缺，使得对疾病和病变发展过程的观察更系统、更完整；还可以在处死动物之前或处死的即刻给予必要的预先处理，如给予某些标记或预先灌注固定等，更利于实验效果的观察。

以上主要讨论了动物模型的优越性，但我们同时也不可看不到它的局限性。归根到底，复制动物模型是一种带有模拟性质的间接实验，是借用实验动物与人体大体近似的生物学性质与反应特点来间接探索病因、发病机制或药物作用效果，其结论只是外推到人类疾病。就像英国动物病理学家贝弗里奇讲的那样：“严格地说，实验结果有效，仅仅是对于实验进行时所在的条件而言，在生物学上尤其如此。在必须受到限制的条件下，所得到的结果究竟有多大的实用范围，关于这一点，在作结论的时候必须十分小心谨慎。”因此，用某一种动物得出的实验结果，不一定适用于另一种动物；如果想肯定一个实验结果，最好采用两种以上的动物进行比较观察，而且其中一种应是非啮齿类动物。用动物模型所得出的结论更不能直接地、简单地照搬于临床，通过动物模型筛选的药物必须再经临床试验的检验。

第二节 动物模型的分类

现代实验医学经过长时间的积累，各式各样的动物模型数量巨大，而且处在不断改进、不断增加之中。我们可以从不同角度，按不同标准对众多的模型进行分类。

一、按模型的复制途径分类

按模型的复制途径，可分为自发性动物模型和诱发性动物模型。

1. 自发性动物模型 自发性动物模型是指实验动物不需经过特殊的人为干预，在自然情况下就能以较高的频度发病，因而可用做人类疾病模型。这种模型通常通过培育近交系和发现突变系来获得。属于近交系者如 AKR 系小鼠的白血病、C₃H 系小鼠的乳腺癌；属于突变系者如大鼠的自发性高血压、小鼠的肥胖症等。这类模型由于疾病的发生、发展与人类相应疾病很相近，故有很大应用价值，如自发性高血压大鼠就已广泛用于抗高血压药物的筛选和药效研究。

2. 诱发性动物模型 诱发性动物模型是指对实验动物施加一定的人为处置，使之出现与人类疾病类似的改变，即通常所说的复制动物模型，简称造模。这类模型制作方法一般比较简便，实验条件容易控制，因而应用范围很广泛。

移植性肿瘤模型，即在实验动物体内接种一定数量的肿瘤细胞使之生长出肿瘤，包括人体肿瘤的异种移植。这种模型从方法学上不同于自发性动物模型，和一般的诱发性动物模型也不尽相同，似可将其看成是诱发性动物模型的一种特例。

二、按实验所用对象分类

按复制模型所用的对象可分为整体动物模型和离体实验模型。

1. 整体动物模型 我们通常所说的动物模型都是指整体动物模型，造模在动物体内 (in vivo) 进行，不仅可以对受累的靶组织、靶器官进行观察，还可以对全身各部分乃至机体的调节系统进行测试。

2. 离体实验模型 离体模型指实验在体外 (in vitro) 进行，包括各种体外的器官、组

织、细胞培养。离体模型不是严格意义上的疾病动物模型，它不能全面模拟一种疾病，只能针对疾病的某一环节、某一现象或某一种改变进行模拟。由于体外培养所使用的材料通常都取之于实验动物，因此可视为整体动物模型的延伸和扩展。

离体模型可以减少实验动物的使用，可以更严格地控制实验条件，并具有实验周期短，便于大量重复等优点。但这类模型脱离了完整机体复杂的内环境和多层次的调节机制；对这类体外实验所能施加的干预手段也比较少，因而使用起来也会遇到许多限制。整体模型和离体模型应该说各有所长，可以优势互补。

三、按造模的目标分类

按实验者造模的目标，可分为独立疾病模型、综合征模型和基本病理过程模型。

1. 独立疾病模型 独立疾病模型模拟人类发生的各种独立疾病。这类模型构成人类疾病模型的主体，是本书讨论的主要内容。

2. 综合征模型 综合征模型模拟人类发生的综合征 (syndrome)。综合征这一术语所包含的内容很庞杂，在多数情况下它并非独立疾病实体，而是发生在不同疾病或病理情况下某些症状、体征相对稳定的组合。例如以心脏房室传导阻滞、突发性意识丧失为特点的 Adams-Stokes 综合征，以暴发性肺间质及肺泡水肿为特点的成人呼吸窘迫综合征 (adult respiratory distress syndrome, ARDS) 等。我们可以通过在实验动物 (如犬) 的心脏房室结部位注射无水酒精造成房室传导阻滞模型；通过给大鼠、家兔或犬的静脉注射油酸造成呼吸窘迫。这类模型常常只能模拟实际临床综合征的某一些特点，且造模方法与实际病因可能相距甚远。

中医证候模型如肾阳虚证动物模型、脾虚证动物模型、气血虚证动物模型、血瘀证动物模型等，其中有一些大体上相当于这里所讲的综合征模型。

3. 基本病理过程模型 基本病理过程模型以病理过程 (pathological process) 作为模拟目标。病理过程指存在于不同疾病中的一些共同的机能、形态或代谢改变。基本病理过程如发热、休克、弥漫性血管内凝血 (DIC)、电解质紊乱等，均可作为模拟的目标复制相应的动物模型。

第三节 造模实验动物的选择

造模首先要挑选实验动物。由于动物模型种类繁多，涉及的实验动物各式各样，因此难以归纳出普遍有效的原则。一般来说，实验者在选择动物时应考虑以下几方面的因素：

1. 相似性 无论自发性或诱发性动物模型，都力求实验动物对所模拟的人类疾病敏感并且造模结果在形态、功能等方面与之相似。例如复制高血压模型用自发性高血压大鼠；复制扩张型心肌病用患遗传性心肌病的叙利亚金色仓鼠；复制脑炎或脊髓灰质炎用猴；复制结核病模型用豚鼠等，皆因其病变特点和发病过程与人类的相应疾病具有相似性。一般来讲，病理反应的特点与组织器官结构、机能、代谢的特点密切相关；而组织、器官的相似性常取决于进化程度。故在可能条件下，复制动物模型应先进进化程度较高的动物。如树鼯因其进化程度高，生理与代谢特点接近人，而又体小易繁殖饲养，在近年来得到广泛应用。

2. 适用性 在有些情况下，复制动物模型并不要求各方面的改变均与人类疾病相似，而只是根据动物器官、组织的结构、功能、代谢或生理、病理反应特点或特殊性来选择动

物，利用其某一方面的特性达到实验目的。例如研究雄激素的作用可用雄鸡鸡冠，研究甲状腺素对发育的影响可用蝌蚪，因为其特点鲜明，易于观察。研究呕吐反应可选鸽或猫，因为其呕吐反应敏感，而大鼠、小鼠则缺乏呕吐反应。沙鼠缺乏完整的脑底动脉环，两侧大脑供血相对独立，适于复制脑梗塞动物模型；兔的甲状旁腺分布较分散，不与甲状腺密接，摘除甲状腺不影响甲状旁腺功能，适于复制摘除甲状腺的动物模型。

3. 可重复性 理想的动物模型应在相同的实验条件下可以重复，应力求减少动物的个体差异，保证实验结果的稳定一致。为此应尽可能选用遗传背景明确、微生物情况清楚的标准实验动物。就同一种动物而言，近交系无疑较远交系的均一性好，但近交系动物也有费用高、生活力和抗病力弱等缺点，用于数量大、实验时间长的研究有困难。而封闭群动物（远交系）虽然个体间的一致性不如近交系，但遗传特性及反应性保持相对稳定，且繁殖率高，抗病力强，因而在很多情况下仍可选用。

4. 经济性 在符合实验目的的前提下，造模应选择体型小、易饲养、性情温顺、费用较低的动物。灵长目动物虽然在形态、功能方面最近似人类，并可患许多人类疾病，但由于费用昂贵和饲养不便而限制了它的使用。有些长期使用猴的传统动物模型，如脊髓灰质炎模型，近来也开始改用转基因小鼠（PVR Tg21 品系）代替。

表 1-1 为 Cuschieri 和 Baker 所列，其范围泛指实验医学研究，不限于造模，但对造模动物的选择亦具有指导意义。

表 1-1 医学研究中动物的选择		
动物类型	重 要 特 点	该动物在以下研究领域使用过
两栖纲 (蛙与蟾蜍)	与人的关系疏远。小,易于饲养。薄的膜样皮肤(蛙)	内分泌学 生殖和胚胎学 变态 遗传 膜生理 放射研究
爬行纲	与人的关系疏远	再生 神经生理学 毒物(如抗凝)
鸟纲 (鸡胚)	与人的关系疏远。易得到。易于处理的生命形式。对病毒敏感	病毒学 肿瘤学 内分泌学 营养 药理学 组织移植 胚胎学 毒理学 畸胎学
成年鸟类,如鸡	有几种代谢的特点。高代谢率	生理学 维生素研究 代谢 遗传
哺乳纲	基础生物学与人类相似	最常用的动物类型
啮齿目 大鼠与小鼠	价廉,小,易于饲养和管理。经过广泛研究。有不同的纯系。能大量应用(统计)。肝多叶,无胆囊(大鼠),能合成维生素 C,妊娠期短和繁殖迅速。“聪明”。有吃粪癖	医学研究方面包括:肿瘤学 免疫学 移植 化疗 毒理学 畸胎学 微生物学 生物测定 实验外科 生化 遗传 生理学 行为研究
豚鼠	驯顺,但饲养和繁殖较小鼠和大鼠难。食物需要维生素 C(像人一样)。耳蜗敏感。对青霉素毒性较小鼠敏感。对人类传染病敏感	毒理学 细菌学 病毒学 维生素 C 研究 耗氧 听觉
地鼠 (叙利亚的、中国的)	冬眠动物(叙利亚)。糖尿病株(中国)。妊娠期短。颊囊是缺少组织相容性抗原的免疫学特殊区。低的染色体数(中国的)	免疫学 组织培养 肿瘤学 病毒学 细胞学 畸胎学 遗传 牙科学
兔目 兔	温和。几种纯系可用。中等大小。耳大适于取血和注射。无自发排卵。妊娠期短。有吃粪癖	外科(包括血管显微外科) 制备抗血清 生物测定 生殖和胚胎学 高血压 微生物学 毒理学
冬眠动物 (如蝙蝠,猬,地松鼠)	异常的生理特征	同种移植耐受性(蝙蝠) 肌肉生理学(猬) 冬眠和内分泌学
食肉目 猫	繁殖和管理会有困难。循环、消化和神经肌肉系统与人对比较啮齿动物为满意。有脑图可以利用。血压稳定	生理学 神经系统特别是中枢神经药理学 行为研究