

供 中 医 类 专 业 用



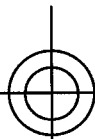
新世纪全国高等中医药院校创新教材

XIN SHI JI QUAN GUO GAO DENG ZHONG YI YAO YUAN XIAO
CHUANG XIN JIAO CAI

妇产科实验动物学

主 编 尤昭玲

中国中医药出版社



新世纪全国高等中医药院校创新教材

妇产科实验动物学

(供中医类专业用)

主 编 尤昭玲
副主编 付灵梅 谭朝阳
编 委 尤昭玲 付灵梅
马红霞 谭朝阳

中国中医药出版社

·北 京·

图书在版编目 (CIP) 数据

妇产科实验动物学/尤昭玲主编. —北京: 中国中医药出版社, 2007.9

ISBN 978-7-80156-723-9

I. 妇… II. 尤… III. 医药学: 实验动物学
IV. R-332

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 000316 号

中国中医药出版社出版

北京市朝阳区北三环东路 28 号易亨大厦 16 层

邮政编码: 100013

传真: 64405750

北京市卫顺印刷厂印刷

各地新华书店经销

*

开本 850×1168 1/16 印张 8.25 字数 189 千字

2007 年 9 月第 1 版 2007 年 9 月第 1 次印刷

书号 ISBN 978-7-80156-723-9 册数 3000

*

定价: 10.00 元

网址 www.cptcm.com

如有质量问题请与本社出版部调换

版权专有 侵权必究

社长热线 010 64405720

读者服务部电话: 010 64065415 010 84042153

书店网址: csln.net/qksd/

前 言

了解、掌握实验动物的基础知识及基本技能、科学而正确地选择实验动物对象、根据实验目的与需求准确选择或建立实验动物模型，对科学研究结论的可靠性具有至关重要的影响。有鉴于此，我们将平日收集整理和从事妇产科实验动物学研究的有关资料编辑成本书，以供实验课使用。全书共九章，其中第一章到第五章，概述了医学实验动物的分类，常用动物的生物学特性，进行动物实验时的基本操作技术与办法，实验动物的选择，医学动物实验课题设计的基本知识。第六章至第九章，介绍了妇产科病证模型的基本特征，常见妇产科疾病所涉中西医病证模型的造模方法和模型的特点，并附有文献参考索引。本书供中西医妇产科临床研究及本学科博士、硕士研究生从事实验研究时参考。因水平所限，错误在所难免，敬请批评、指正。

尤昭玲

2007年2月于长沙

目 录

第一章 医学动物实验课题设计的基本知识	1
第一节 医学动物实验课题设计的基本原则和内容	1
第二节 医学动物实验课题设计的基本要求	2
第三节 医学动物实验课题常用的设计方法	3
第四节 实验动物用药量的确定及计算方法	6
第二章 实验动物的分类	9
第一节 实验动物按遗传学控制分类	9
第二节 实验动物按微生物学控制分类	16
第三章 常用实验动物的生物学特性及其应用	21
第一节 小鼠	21
第二节 大鼠	25
第三节 豚鼠	27
第四节 家兔	29
第五节 犬	31
第六节 猫	33
第七节 猕猴	34
第四章 动物实验基本技术方法	38
第一节 实验动物的抓取、固定、编号、标记方法	38
第二节 实验动物的麻醉方法	42
第三节 实验动物的除毛方法	45
第四节 实验动物的给药途径和方法	46
第五节 实验动物的采血方法	49
第六节 实验动物的体液、骨髓采集方法	52
第七节 实验动物的处死方法	56
第五章 实验动物的选择	58
第一节 实验动物的选择原则	58
第二节 实验动物选择应注意的问题	59
第六章 妇产科疾病病证动物模型概述	62
第一节 妇产科疾病病证动物模型的意义和优越性	62
第二节 动物模型的设计原则	63
第七章 产科常见疾病动物模型	65
第一节 妊娠高血压综合征模型	65
第二节 胎儿宫内发育迟缓模型	66
第三节 胎儿窘迫模型	67

2 · 妇产科实验动物学 ·	68
第四节 妊娠期肝内胆汁淤积症模型	68
第五节 流产模型	69
第六节 体外受精-胚胎移植模型	74
第七节 体外无血清小鼠胚胎种植模型	75
附: 胎盘功能研究方法	77
第一节 体外胎盘灌流技术	77
第二节 胎盘组织和细胞培养	82
第八章 妇科常见疾病动物模型	91
第一节 阴道炎症模型	91
一、滴虫性阴道炎症模型	91
二、念珠菌性阴道炎症模型	91
三、细菌性阴道炎症模型	92
第二节 盆腔炎症模型	93
一、输卵管炎性阻塞模型	93
二、盆腔粘连模型	93
三、慢性子宫内膜炎模型	94
第三节 妇科常见肿瘤模型	94
一、子宫肌瘤模型	94
二、宫颈癌模型	94
三、子宫内膜癌模型	95
四、卵巢肿瘤模型	96
五、侵蚀性葡萄胎模型	97
六、绒毛膜癌模型	97
第四节 月经病模型	98
一、多囊卵巢模型	98
二、痛经模型	99
三、经前期综合征模型	99
四、围绝经期综合征模型	100
五、宫环出血模型	100
六、吗啡致下丘脑抑制模型	101
七、去势动物模型	101
八、诱发性动物子宫收缩模型	101
九、诱发性动物子宫韧带微循环障碍模型	102
第五节 子宫内膜异位症和子宫腺肌病模型	102
一、子宫内膜异位症模型	102
二、子宫腺肌病模型	103
第六节 不孕症模型	103
第七节 骨质疏松模型	104
第八节 自身免疫性卵巢早衰模型	105

第九章 妇产科常见中医证候动物模型	109
第一节 肝郁证模型	109
第二节 脾虚证模型	110
一、脾气虚证模型	110
二、肝郁脾虚证模型	111
三、脾阳虚证模型	111
四、脾气虚脾不统血证模型	112
第三节 肾虚证模型	112
一、肾气虚证模型	112
二、肾阳虚证模型	112
三、老年性肾虚证模型	113
四、恐伤肾肾虚证模型	113
第四节 心虚证模型	114
一、心气虚证模型	114
二、心血虚证模型	115
第五节 肺虚证模型	115
一、肺气虚证模型	115
二、肺阴虚证模型	116
第六节 气虚证模型	116
第七节 血虚证模型	117
第八节 血瘀证模型	117
第九节 阴虚证模型	119
第十节 阳虚证模型	120
第十一节 厥脱证模型	120

第一章

医学动物实验课题设计的基本知识

医学动物实验的首要问题就是对实验研究进行周密的设计，实验设计是实验过程的依据，是实验数据处理的前提，也是提高实验研究质量的一个重要保证。严密而合理的实验设计，不但可对实验结果和误差有比较准确的估计，最大限度地获得丰富而可靠的资料，而且还可以减少人力，节省物力和时间，提高工作效率，避免因实验设计不当，造成人力、物力的浪费，甚至前功尽弃的不良结果。因此，实验设计在医学动物实验研究中，具有非常重要的意义。

第一节 医学动物实验课题设计的基本原则和内容

一、医学科学研究设计的基本原则

1. 目的性原则 医学研究范围十分广泛，但总的目的都应是为防病治病提供新的方法和手段，以提高临床疗效和人民的健康水平。此外，选题必须具体明确，目标集中，不可含糊笼统，越具体越好，切忌选题贪大。

2. 创新性原则 每一个科学研究课题，都应当在某一点或某一方面有所创新，一个没有创新性的课题，就没有存在的必要，应选择前人没有解决或没有完全解决的问题，善于捕捉有价值的线索，勇于探索、深化。

3. 科学性原则 选题必须有依据，要符合客观规律，科研设计必须科学，符合生物科学与统计学原理，实验方法必须先进可靠。

4. 可行性原则 除要求科研设计方案和技术研究科学可行外，还必须具备一定的条件，如人员、仪器、动物、试剂等。

二、医学科学研究设计的基本内容

1. 明确实验研究目的 实验设计，首先应考虑的就是明确实验研究目的。根据实验的中心问题，进行实验内容设计，做到心中有数，有的放矢。

2. 确定实验组和对照组 实验组与对照组之间除了处理不同，其他条件均应相同，保持实验条件均衡或齐同条件对比的原则。

3. 确定实验方法、项目和指标 在实验设计中对要求观察的指标、项目和方法等都要

有明确的规定和说明。要注意选择能反映被研究问题的本质（药物作用及其作用机理）的关键指标，且能用客观方法，定性或定量地加以测量，取得准确可靠的数据。

4. 确定实验对象数量 医学研究实验对象包括正常动物、麻醉动物及病理模型，既有整体动物，也有离体器官、组织和细胞等。尽量研究各种接近医学临床的动物病理模型，按医学治疗原则，观察药物疗效。动物模型必须具备主要症状、体征，经化验和病理组织学等证实，但也不排除对正常动物或离体器官等的作用分析。由于动物实验和临床观察毕竟有差别，因此考虑用不同动物多种模型，往往也是必要的。要根据实验目的、方法和指标的要求决定实验动物、样本及数量，以符合统计要求。

5. 资料整理 将记录的资料进行必要的整理、分析，经过正确的统计处理，作出结论。

第二节 医学动物实验课题设计的基本要求

医学动物实验设计的基本要求有对照、随机、重复、均衡等原则。

一、对照

对照是实验设计中首要的基本原则。实质上它是使实验组和对照组的非处理因素，一切条件必须遵循“齐同对比”的原则，使实验误差得到相应的抵消或减少到可认同的程度。即对照组与实验组之间除用以实验的药物给予或不给予处理的区别之外，其他条件，如实验动物、实验方法、仪器、环境及时间等应一致。特别注意在动物实验中对照组与实验组要求挑选种属、性别、年龄、体重、健康状况等方面相同的动物，保证得出药物作用的准确结果。

根据实验研究的内容不同，可选用不同的对照形式，常用方法有以下4种：

1. 空白对照 是指在模拟实验组处理的“空白”条件下进行观察对照。即除不用被研究的药物外，对照组的动物要经受同样的处理，如给予生理盐水或不含药物的溶媒。这种对照又可称“阴性对照”。其优点是可比性好。有时也在不给任何处理的对象上取得观测值，例如各生理常数，称之为正常对照。

2. 标准对照 指以标准值或正常值作为对照，在标准条件下，将已知经典药物与实验药物进行对照，又称“阳性对照”，必要时可设两个作用机理不同的阳性对照药物。

3. 同因素不同水平的对照 系在实验组间分若干剂量组互为对照进行对比，说明量效关系或药效的剂量依赖性，一般设2~3个剂量组。

4. 自身前后对照 上述三种对照都属于组间对照。有的实验可在对象自身上进行给药前后的对照比较，其前提是前后条件一致，且指标对时间稳定。这在急性实验时易于满足，但慢性实验时，难以保证，故尚需作组间对照来说明问题。

二、随机

就是使每一个体在实验中都有同等的机会，随机分组或处理，以减少主观因素的影响和避免偏性误差，使样本的生物差异均衡地分配到各组中去。随机化的方法很多，采用较多的

方法主要有随机数字表法、随机排列表法和计算器的随机数法等。

三、重复

随机抽取样本,可在很大程度上抵消非处理因素所造成的偏差,这是以足够重复数(样本含量)为前提的。因为只有达到足够样品含量,能在同样条件下,把实验结果重复出来,才算是可靠的实验。重复除增加可靠性外,也可知道实验变异情况。决定重复样本数的因素很多,如实验设计方案、实验方法、统计方法等,一般来说,实验大动物(犬、猪)5~15只,中动物(兔、豚鼠)10~20只,小动物(大鼠、小鼠)15~30只。

四、均衡

实验结果不仅受处理因素,还受其他非处理因素的影响,如对一些影响较大的非处理因素不做到组间均衡,完全任其绝对随机,则可干扰实验结果及其分析。通常采用先分层后随机方法解决,即将可控制的因素(如体重、性别等)先均衡地归类分档,然后在每一档中随机地取出等量动物分到各组,使难控制的因素(如活泼、饥饱、疲劳程度及性周期等)得到随机化的分配。

第三节 医学动物实验课题常用的设计方法

实验设计方法主要是对实验中的处理因素进行合理的安排,以达到经济、高效的目的。实验设计方法有很多种,这里介绍几种主要的设计方法,应根据不同的实验目的、实验要求等情况采用恰当的实验设计方法。

1. 单组比较设计 这种设计是以动物作自身对照,即在同一个体上观察给药前后某种观测指标的变化,如药物对体重、血压、体温等的给药前后比较。本法优点是能消除个体生物学差异,节省样本数量又易控制条件,但要求观察时间不能过长,对动物的处理没有持久效果而且两种处理能够很快区分开。如比较两种药物效果就不能用此法,由于药物的蓄积作用并且排泄缓慢,使第二次药物处理不能很快排除第一次的干扰而影响结果。

2. 配对比较设计 实验前将动物按性别、体重、年龄或其他有关因素加以配对,以基本相同的两个动物为一对,配成若干对,然后将每一对动物随机分配于两组中。两组的动物数、性别、体重等情况基本相同,取得均衡,减少误差及实验动物的个体差异。

3. 随机区组设计 是配对比较设计法的扩大。在动物实验中,把性别、年龄、体重等条件相同的动物作为一个区组,再把每个区组中的每一只动物进行编号,利用随机数字表将其分配到各组。即先分层后随机分组。

4. 完全随机设计 就是将每个实验对象按随机原则分配到各组,并从各组实验结果的比较中得出结论。通常用随机数进行完全随机化分组的方法,此法的优点是设计和统计的处理都较简单,但例数较少时,往往不能保证组间的一致性。

如有小鼠15只,用随机数字表将其分成三组。先将小鼠编为1、2、3……15号,然后

任意指定随机数字表的任一行某一数字开始。如自第 16 行第 6 个数字开始, 自左向右抄下 15 个数字, 每个数字以 3 除之, 用余数 0、1、2 分别代表 A、B、C 三个组, 其结果见表 1-1。

表 1-1 由随机数字表进行三组分配举例

动物编号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
随机数字	33	35	72	67	47	77	34	55	45	70	08	18	27	38	90
余数	0	2	0	1	2	2	1	1	0	1	2	0	0	2	0
组别	A	C	A	B	C	C	B	B	A	B	C	A	A	C	A

结果分入 A 组 6 只动物, B 组 4 只, C 组 5 只。为保证每组动物数相同, 需从 A 组调整 1 只到 B 组, 按随机数字表继续抄录下一个随机数字, 得 16, 以 6 除之, 得余数 4, 则将 A 组第 4 只小鼠 (编号 12) 调整入 B 组。最后分组如下:

A 组: 1、3、9、13、15 号动物。

B 组: 4、7、8、10、12 号动物。

C 组: 2、5、6、11、14 号动物。

5. 拉丁方设计 指由拉丁字母所组成的 $r \times r$ 正方形排列, 在同一横行与同一直列中都没有重复的字母, 适用于多因素的均衡随机。它是以拉丁字母代表处理因素, 用行与列分别代表另外两个因素。在药效统计分析中拉丁方设计是一种效率很高的设计方法, 可以用较少实验例数获得较多信息。

凡三因素实验, 若每个因素的水平数能做到相等时, 均可采用拉丁方设计。动物实验或离体器官实验有时以一个动物或器官为一个区组, 当顺序因素对实验结果有影响时, 必须使用拉丁方设计。如欲观察不同中药对兔血凝固时间的影响, 由于血液与带电荷表面接触的面积与时间不同, 常是第一管凝固时间最短, 最后一管凝固时间最长, 为排除顺序影响, 将四种药物 (A、B、C、D) 作为第一因素, 兔区组 (1、2、3、4) 作为第二因素 (列), 顺序 (I、II、III、IV) 作为第三因素 (行), 进行拉丁方设计如表 1-2:

表 1-2 拉丁方设计

	I	II	III	IV
1	A	B	C	D
2	B	C	D	A
3	C	D	A	B
4	D	A	B	C

由于做到了三个因素在行与列中均无混杂, 这样能够分离三者的效应, 排除顺序的干扰。实验工作中, 为排除拉丁方固定顺序的影响, 将上述基本拉丁方随机地进行列与列 (例如 2 列与 4 列)、行与行 (例如 1 行与 3 行) 两次交换而获得工作拉丁方。

拉丁方设计灵活性较差, 只能安排三个因素, 并且要求各因素水平相等, 并且它还不能够用交互作用分析。

6. 正交设计 正交设计是按正交表和相应的交互作用表进行因素分析的实验设计,它是进行多因素多水平实验的一种高效设计法,在中药复方研究中颇为重要。它可分析其中组分的主次,各药间的交互作用,找出最佳组合和最优剂量。

例如,某中药复方由 A、B、C、D 4 个药组成,每药可选用大、中、小 3 个剂量。欲研究各药对复方疗效的影响,可使用“ $L_9(3^4)$ 正交表”。L 表示“正交表”,9 表示作 9 次实验, 3^4 表示 4 种因素(A、B、C、D 4 味药)各 3 个水平(大、中、小 3 个剂量)。按理有 81 种组合(3^4),应进行 81 次实验,但用正交设计作 9 次实验即可解决问题,可称高效率的实验设计。

表 1-3 $L_9(3^4)$ 正交表的具体安排

列号	1	2	3	4	复方效果
药物	A 药	B 药	C 药	D 药	(有效率%)
1	1 (大剂量)	1 (大)	1 (大)	1 (大)	0.80
2	1 (大剂量)	2 (中)	2 (小)	2 (小)	0.75
3	1 (大剂量)	3 (小)	3 (0)	3 (0)	0.60
4	2 (中剂量)	1 (大)	2 (小)	3 (0)	0.85
5	2 (中剂量)	2 (中)	3 (0)	1 (大)	0.40
6	2 (中剂量)	3 (小)	1 (大)	2 (小)	0.60
7	3 (小剂量)	1 (大)	3 (0)	2 (小)	0.40
8	3 (小剂量)	2 (中)	1 (大)	3 (0)	0.45
9	3 (小剂量)	3 (小)	2 (小)	1 (大)	0.30
水平 1 之和	2.15	2.05	1.85	1.50	
水平 2 之和	1.85	1.60	1.90	1.75	
水平 3 之和	1.15	1.50	1.40	1.90	

从表 1-3 中可以看出: A 药用大剂量较好,是主药,大小剂量间药效之比($E_3/E_1 = 2.15/1.15 = 1.87$)最大, B 药大剂量为好, C 药小剂量(水平 2)为宜, D 药不用更好(水平 3)。因此,可选用“A、B 大剂量, C 小剂量,不用 D”的最佳组合(尽管这一组合在实验中并未出现)来安排复试,加以验证作为可能的最佳方案。

7. 序贯试验设计 序贯设计是“边做边看”的试验方法,循序逐个或逐对地进行实验,下一个试验是否进行要看上一个试验的结果,适用于能及时判断死活或在较短时间内作出反应的药物。可同时用作图法或查表法随时了解统计结果,一旦能做出统计结论即可停止实验,因此可节省实验动物和时间,一般 20~30 只动物即可测定 LD_{50} 。

8. 均匀试验设计 正交设计兼顾了均匀分散与整齐可比两方面,但水平数较多时,试验次数太大,如 4 因素 10 水平至少有 $n = 1 \times 10^2 = 100$ 个试验号,此时可采用均匀设计法,即舍弃整齐可比的要求,以减少试验次数,每个因素每个水平只作 1 次试验,同时尽量使试验点充分均匀分散,通过多元统计方法来弥补较少的实验次数,使试验结论可靠。如上述 4 因素 10 水平采用 $U_{10} \cdot (10^8)$ 均匀设计法作 10 次实验即可。但在实验条件不易严格控制的情况下,不宜采用均匀设计,另外均匀设计试验结果分析必须使用多元回归,统计过程较为

复杂,通常需要使用计算机进行拟合与分析。

第四节 实验动物用药量的确定及计算方法

一、动物给药量的确定

观察和研究一个药物的作用时,应该给动物多大的剂量是一个重要问题,一般可按下述方法确定剂量。

1. 先用小鼠粗略地探索中毒剂量或致死量,然后用小于中毒量的剂量,或取致死量的若干分之一为应用剂量,一般可取 $1/10 \sim 1/5$ 。

2. 中药粗制剂的剂量多按生药折算,其中一个剂量可相当于临床剂量的 $2 \sim 5$ 倍(小鼠可为 $10 \sim 15$ 倍),药效剂量应低于毒性试验量。

3. 化学药品可参考化学结构相似的已知药物,化学结构和作用相似的药物剂量一般相似。

4. 确定剂量后,如第一次实验作用不明显,动物也没有中毒表现(体重下降,精神不振,活动减少或其他症状),可以加大剂量再次试验。如出现中毒现象,作用也明显,则应降低剂量再次试验。一般情况下,在适宜的剂量范围内,药物的作用常随剂量的加大而增强,所以实验时最好多做几个剂量,一般 $2 \sim 5$ 个剂量组。如实验结果无明显量效关系,则更应慎重分析。

5. 大动物的开始剂量可采用给鼠类剂量的 $1/15 \sim 1/2$,以后根据动物的反应调整剂量。

6. 动物给药量的确定,要考虑给药途径的不同、实验动物年龄大小、体质的强弱及药物作用的强弱确定。一般以口服量为 100 时,灌肠量应为 $100 \sim 200$,皮下注射量 $30 \sim 50$,肌肉注射量为 $25 \sim 30$,静脉注射量为 25 ,幼龄动物是成龄动物的 $1/3 \sim 1/2$,老龄动物是成龄动物的 $2/3 \sim 3/4$ 。

二、人与实验动物药物剂量的换算方法

人与动物对同一药物的耐受性相差很大,一般来说,动物的耐受性要比人大,也就是单位体重的用药量动物比人要大。人的各种药物的用量在很多书上可以查到,但动物用药量书上标出的很少,且用药种类远比人少,因此必须将人的用药量换算成动物的用药量,一般可参考下列比例换算:设人用药量为 1 ,小鼠、大鼠为 $15 \sim 30$,兔、豚鼠为 $5 \sim 10$,犬、猫为 $2 \sim 5$ 。此外,可以采用人与动物的体表面积或体重等方法来进行折算。

1. 按体表面积比率换算等效剂量

动物体表面积计算一般认为 Meeh-Rubner 公式比较适用,即: A (体表面积,以 m^2 计算) $= K \times W^{2/3} / 10^4$,式中 W 为体重,以克计算; K 为一常数,随动物种类而不同,小鼠和大鼠为 9.1 ,豚鼠为 9.8 ,家兔为 10.1 ,猫为 9.8 ,犬为 11.2 ,猴为 11.8 ,人为 10.6 。但根据此公式计算出的体表面积只是一种粗略的估计值,不一定完全符合每个动物的实测数值。

此外,可根据人和动物间体表面积折算的等效剂量比值表(表 1-4)进行计算。

表 1-4 人和动物间体表面积折算的等效剂量比值表

动物	小鼠 (20g)	大鼠 (200g)	豚鼠 (400g)	家兔 (1.5kg)	猫 (2.0kg)	猴 (4.0kg)	犬 (12kg)	人 (70kg)
小鼠 (20g)	1.0	7.0	12.25	27.8	29.7	64.1	124.2	387.9
大鼠 (200g)	0.14	1.0	1.74	3.9	4.2	9.2	17.8	56.0
豚鼠 (400g)	0.08	0.57	1.0	2.25	2.4	5.2	4.2	31.5
家兔 (1.5kg)	0.04	0.25	0.44	1.0	1.08	2.4	4.5	14.2
猫 (2.0kg)	0.03	0.23	0.41	0.92	1.0	2.2	4.1	13.0
猴 (4.0kg)	0.016	0.11	0.19	0.42	0.45	1.0	1.9	6.1
犬 (12kg)	0.008	0.06	0.10	0.22	0.23	0.52	1.0	8.1
人 (70kg)	0.0026	0.018	0.031	0.07	0.078	0.16	0.82	1.0

例如人体重 70kg,每日服药按生药量计算为 60g,查上表大鼠与人的体表面积比为 0.018,则大鼠用量为 $60 \times 0.018 \times 1000/200 = 5.4\text{g}$,即大鼠所用剂量为 5.4g/kg 。

2. 按体重剂量折算系数换算用药量

已知 A 种动物每千克体重用药量,欲估算 B 种动物每千克体重用药剂量时,可查表 1-5,找出折算系数(W),再按下式计算: B 种动物的剂量 (mg/kg) = $W \times \text{A 种动物的剂量} (\text{mg/kg})$ 。

表 1-5 动物与人体的每千克体重剂量折算系数表

折算系数 W	A 种动物或成人						
	小鼠 0.02kg	大鼠 0.2kg	豚鼠 0.4kg	家兔 1.5kg	猫 2kg	犬 12kg	成人 60kg
B 小鼠 0.02kg	1.0	1.4	1.6	2.7	3.2	4.8	9.01
种 大鼠 0.2kg	0.7	1.0	1.14	1.88	2.3	3.6	6.25
动 豚鼠 0.4kg	0.61	0.87	1.0	1.65	2.05	3.0	5.55
物 家兔 1.5kg	0.37	0.52	0.6	1.0	1.23	1.76	2.30
或 猫 2kg	0.30	0.42	0.48	0.81	1.0	1.44	2.70
成 犬 12kg	0.21	0.28	0.34	0.56	0.68	1.0	1.88
人 成人 60kg	0.11	0.16	0.18	0.304	0.371	0.531	1.0

例如已知某药对小鼠的最大耐受量为 20mg/kg (20g 小鼠用 0.4mg),需折算为家兔量,查 A 种动物为小鼠, B 种动物为家兔,交叉点为折算系数 $W = 0.37$,故家兔用量药为 $0.37 \times 20\text{mg/kg} = 7.4\text{mg/kg}$, 1.5kg 家兔用药量为 11.1mg 。

3. 按体型系数换算等效剂量

按体型系数换算等效剂量(表 1-6)。如不同属动物间对药的代谢方式或敏感程度有很大差别时,则可取换算剂量的 $1/4$ 开始试用,然后按 2 倍或 3 倍递增,探索最佳剂量,剂量换算公式如下:

$$d_B = d_A \times (R_B/R_A) \times (W_A/W_B)^{1/3}$$

式中 d_B 是欲求的 B 种动物的每千克体重剂量 (mg/kg), d_A 是已知 A 种动物的每千克体重剂量 (mg/kg); R_A 、 R_B 是 A、B 动物的体型系数, W_A 、 W_B 是 A、B 动物的体重。此体型系数公式考虑了动物的实际体重, 可用于非标准体重者。

例如已知家兔 2kg 用药 50mg/kg, 求 5kg 家犬的体重用药量。

$d_A = 50$ 、 $R_B = 104$ 、 $R_A = 93$ 、 $W_A = 2$ 、 $W_B = 5$, 代入公式:

$$d_B = 50 \times (104 / 93) \times (2 / 5)^{1/3} = 41.2 \text{ mg/kg}$$

表 1-6 不同种属动物的动物体型系数 (R)

动物种类	小鼠	大鼠	豚鼠	家兔	猫	犬	猴	人
体型系数	59	90	99	93	82	104	111	100

例如已知家兔 2kg 用药 50mg/kg, 求 5kg 家犬的体重用药量。
 查表 1-6 得小鼠体型系数 $R_A = 59$, 大鼠体型系数 $R_B = 90$, 豚鼠体型系数 $R_C = 99$, 家兔体型系数 $R_D = 93$, 猫体型系数 $R_E = 82$, 犬体型系数 $R_F = 104$, 猴体型系数 $R_G = 111$, 人体型系数 $R_H = 100$ 。
 代入公式: $d_B = 50 \times (104 / 93) \times (2 / 5)^{1/3} = 41.2 \text{ mg/kg}$ 。

表 1-7 不同种属动物的动物体型系数 (R)

动物种类	小鼠	大鼠	豚鼠	家兔	猫	犬	猴	人
体型系数	59	90	99	93	82	104	111	100

例如已知家兔 2kg 用药 50mg/kg, 求 5kg 家犬的体重用药量。
 查表 1-6 得小鼠体型系数 $R_A = 59$, 大鼠体型系数 $R_B = 90$, 豚鼠体型系数 $R_C = 99$, 家兔体型系数 $R_D = 93$, 猫体型系数 $R_E = 82$, 犬体型系数 $R_F = 104$, 猴体型系数 $R_G = 111$, 人体型系数 $R_H = 100$ 。
 代入公式: $d_B = 50 \times (104 / 93) \times (2 / 5)^{1/3} = 41.2 \text{ mg/kg}$ 。

$$d_B = d_A \times (R_B / R_A) \times (W_A / W_B)^{1/3}$$

第二章

实验动物的分类

为了获得可靠、科学的动物实验结果，必须保证实验动物和动物实验条件的全过程的质量控制，遗传和微生物等因素均可对动物质量和动物实验过程产生重要影响，从而影响实验结果的可比性、重复性和准确性，因此必须从遗传学和微生物学角度对实验动物进行分类及质量控制。

第一节 实验动物按遗传学控制分类

不同基因型的动物，由于生物学特性的不同，对实验处理有不同的反应，实验结果也就有差异，根据实验目的和要求，选择相应遗传背景的实验动物，才可以获得均一性和可重复性的实验结果。

一、实验动物的遗传学分类

1. 分类方法 实验动物从遗传学角度进行分类，主要有两种分类方法。

(1) 根据基因纯合程度，将实验动物分为两大类：相同基因类型和不同基因类型。相同基因类型又可分：普通近交系 (inbred strain)、重组近交系 (recombinant inbred strain)、分离近交系 (segregating inbred strain)、同源导入近交系 (congenic inbred strain)、同源突变近交系 (coisogenic inbred strain)、杂交 F_1 代或叫杂种 F_1 代 (F_1 hybrid)、单亲纯合二倍体 (uniparental homozygous diploid) 等。不同基因类型动物即封闭群 (closed colony) 动物，包括远交种 (outbred stock) 和突变种 (mutant stock)。

(2) 根据基因组成特点，将实验动物分为近交系、突变系 (mutant strain)、杂种 F_1 代或杂交群 (hybrids) 和封闭群等。

2. 品种和品系 在动物分类学中，种 (species) 是动物分类的基本单位，而在实验动物学中，则把同一种动物中具有不同遗传特性的动物分为不同的品种 (stock) 和品系 (strain)，通常称近交系动物为品系，封闭群动物为品种，如 C57BL/6 小鼠是近交系动物中的一个品系，昆明 (KM) 小鼠是封闭群中的一个品种。品种和品系是实验动物分类的基本单位。作为一个品种或品系，应具备以下条件：

(1) 相似的外貌特征：如 C57BL/6 小鼠的毛色是黑色，昆明 (KM) 小鼠毛色是白色。

(2) 独特的生物学特性：独特的生物学特性是一个实验动物品种或品系存在的基础，如

A 小鼠在经产鼠中高发乳腺肿瘤,对致癌物质敏感,易产生肺癌;老年鼠多有肾脏病变;AKR 小鼠常有自发淋巴细胞白血病。

(3) 稳定的遗传性能:作为一个品系,不仅要有相似的外貌特征,独特的生物学特性,更重要的是要具有稳定的遗传性能,即在品种、品系自群繁殖时,能将其特性稳定地传给后代。

(4) 具有共同遗传来源和一定的遗传结构:任何品种、品系都可追溯到其共同的祖先,并由此分支经选育而成。任何品种、品系遗传结构也应是独特的,如昆明(KM)小鼠 Glo-1 位点为 a 基因单一型,而 NIH 小鼠在该位点基因呈多态性分布, a、b 型基因频率分别为 67% 和 33%。如果将上述两个品种建立遗传概貌就发现它们在遗传概貌上的差异,而品种内这种差异是有限的。

二、近交系动物

1. 近交系动物的概念 近交系是经至少连续 20 代的全同胞兄妹交配培育而成,品系内所有个体都可追溯到起源于第 20 代或以后代数的一对共同祖先,其近交系数达 98.6% 以上,群体内基因达到纯合和稳定。

一个实验小鼠的品系被确认为近交系之前,如果以杂种作为亲代开始近交,必须经过相当于 20 代亲兄妹单线连续繁殖,才能使动物各条染色体上的基因趋于纯合,品系内个体间差异趋于零。近交程度可以采用近交系数来表示,近交系数应大于 98.6%,即个体之间的遗传基因 98.6% 以上是相同的。这对于小鼠是非常严格的。但是,对于其他物种的动物也许需要加以修饰,在某些情况下“近交系”的名称仅仅说明了该品系内的遗传差异性降低了。这种情况出现在:①品系的近交代数在各繁殖线上少于 20 代,但是该品系的某一条繁殖线上所有个体间异体植皮获得成功。②两代之间间隔时间特别长的动物,也许只要通过几代的兄妹交配繁殖就能使用“近交系”这个名称。例如:犬,全同胞兄妹交配 8 代就可称为近交系。

2. 亚系和支系 育成的近交系可能由于突变和残余杂合基因而导致部分遗传组成的改变,从而形成亚系。下面几种情况可视为亚系(substrain):

- (1) 同一品系在兄妹交配 40 代之前分离,很可能由于残余杂合性而导致形成亚系。
- (2) 同一品系长期处于分离状态(100 代以上),可能由于突变而形成亚系。
- (3) 已发现有遗传差异的品系,可能由于残余杂合基因(residual heterogeneity)、基因突变(gene mutation)、遗传污染(genetic contamination)引起。所谓遗传污染是指一个近交系与非本系动物之间杂交而引起遗传改变的现象。

当饲养环境改变,或对动物进行某些技术性处理时,有可能对某些生物学特性产生影响。这些特性可能是遗传性,也可能是非遗传性的。因此,有必要进一步区分这一类品系。下列情况可视为支系(subline):①引种到另一实验室。②经过某种技术处理。包括:代乳、受精卵或胚胎移植、人工喂养、卵巢移植、冷冻保存、人工代乳等。

3. 命名 目前,已培育出了许多近交系动物,为避免混淆,对其加以正确的命名是必要的。除了一些历史较长,已经广泛使用并获得认可的品系名称外,近交系、亚系和支系的