

人类疾病动物模型集成

楚立 梁绪国 著
宋建国 张建平

- 精神疾病
- 心血管系统疾病
- 消化系统疾病
- 泌尿系统疾病

海天出版社

人类疾病动物模型集成

定立 梁绪国 编著
宋建国 张建平

海天出版社出版

粤新登字10号

责任编辑 张杰良

装帧设计 陈 斌

楚

(深圳)

海天出版社发行部发行 阳新县印刷厂印刷
开本787mm×1092mm 1/32 15.25印张 343千字
1994年5月第1版 1994年5月第1次印刷
印数5000

ISBN 7-80542-867-0/R.39

定价：14.80元

序

古人曰：欲善其事，先利其器。对于医药科学的理论研究和新药开发来说，“器”又有硬件与软件之分。硬件此处可理解为仪器设备、试剂药品等，软件则指技术、手段、方法等。以笔者之见，后者为“器”中之大器。目前，医药研究在研究手段与技术方法上的进展已在国内外受到医药界的重视，其中人类疾病动物模型的复制尤其受到人们的关注。以癌症的研究为例，早在1775年，英国医生伯特（Pott）就在医学杂志上报导了扫烟筒工人因阴囊经常接触煤烟而发生一种特殊的阴囊癌，之后，又有许多关于煤焦油引起皮肤癌的报道。然而由于人们始终未能找到合适的动物模型，对癌症深入系统的研究和抗癌药物的筛选并未取得任何重大的进展。直到1914年，日本人山极和市川用煤焦油长期涂抹兔耳，成功地诱发了家兔的皮肤癌，有史以来第一次人工复制的癌瘤，才证实了伯特的发现，使该领域的研究有可能得以深入的开展，筛选肿瘤化疗药物。心血管药理学亦是近年来在心血管动物模型方面取得显著进展的基础上，发现了一代新型有效的药物。由此可见，医药科学之所以能够获得如此重大而迅速的进展，很大程度上应归功于各种人类疾病动物模型的复制。

本书是一本为医药科学基础理论研究和新药开发服务的参考书，强调科学性、系统性、先进性和实用性，兼顾理论

和应用两个方面。在介绍各动物模型时，力求对其理论根据、制作方法作出综合论述，以便使读者有一全面的了解。因篇幅所限，仅包括精神疾病、心血管疾病、消化系统疾病和泌尿系统疾病四个部分。其中有些部分是直接翻译《病态动物模型集成》的内容，也有些是根据作者实际经验而写成。因水平和参考资料所限，在编写中难免有疏漏及不妥之处，敬请批评指正。

楚立

1993年8月

R 965 R363 C 456

目 录

| | |
|-----------------------------|--------|
| 第 1 章 精神疾病动物模型..... | (1) |
| 第 1 节 精神病动物模型..... | (1) |
| 1 精神分裂症动物模型..... | (1) |
| 1. 1 序言..... | (1) |
| 1. 2 苯丙胺类动物模型..... | (6) |
| 1. 2. 1 短期给药所致的刻板行为..... | (6) |
| 1. 2. 2 刻板行为与神经传递..... | (6) |
| 1. 2. 3 抗精神病药对刻板行为的影响..... | (8) |
| 1. 2. 4 反复多次投药时的反耐受性现象..... | (9) |
| 1. 2. 5 反耐受性的生物化学..... | (12) |
| 1. 3 β -苯乙胺动物模型..... | (16) |
| 2 攻击行为动物模型..... | (18) |
| 2. 1 序言..... | (18) |
| 2. 2 有害刺激法..... | (19) |
| 2. 2. 1 电刺激法..... | (19) |
| 2. 2. 2 物理激惹法..... | (22) |
| 2. 3 心理学方法..... | (22) |
| 2. 4 生理学方法..... | (23) |
| 2. 4. 1 破坏脑神经系统法..... | (23) |
| 2. 4. 2 脑神经刺激法..... | (24) |

| | | |
|---------|------------------------|------|
| 2. 5 | 药物诱发法 | (25) |
| 2. 6 | 行为生物学方法 | (29) |
| 2. 6. 1 | 隔离饲养法 | (29) |
| 2. 6. 2 | 竞争实验法 | (32) |
| 2. 6. 3 | 居住者与入侵者实验法 | (34) |
| 2. 7 | 结语 | (38) |
| 第2节 | 躁狂症动物模型 | (39) |
| 1 | 序言 | (39) |
| 2 | 躁狂症动物模型 | (42) |
| 2. 1 | Reversal动物模型 | (43) |
| 2. 2 | 苯丙胺及脱氧麻黄碱动物模型 | (45) |
| 2. 3 | 苯乙胺动物模型 | (47) |
| 3 | 结语 | (49) |
| 第3节 | 抑郁症动物模型 | (50) |
| 1 | 序言 | (50) |
| 2 | 强制游泳所引起的绝望动物模型 | (51) |
| 3 | 大白鼠的咬杀行为动物模型 | (54) |
| 3. 1 | 嗅球摘除大白鼠的咬杀行为 | (54) |
| 3. 2 | 中缝核破坏后大白鼠的咬杀行为 | (59) |
| 3. 3 | 伏隔核破坏后大白鼠的咬杀行为 | (60) |
| 3. 4 | THC所诱发的咬杀行为 | (60) |
| 4 | 结语 | (63) |
| 第4节 | 神经症动物模型 | (64) |
| 1 | 序言 | (64) |
| 2 | 从行为药理学角度制作神经病动物模型的思维方法 | (66) |
| 2. 1 | 精神活动与行为 | (66) |

| | | |
|------|----------------------|------|
| 2. 2 | 行为药理学的思维方法 | (66) |
| 3 | 冲突行为与安定药物 | (68) |
| 3. 1 | 实验性神经症动物模型 | (68) |
| 3. 2 | 实验性焦虑状态动物模型 | (69) |
| 3. 3 | 冲突行为动物模型 | (73) |
| 3. 4 | 安定药物所致冲突行为的变化 | (74) |
| 3. 5 | 其他药物对冲突行为的影响 | (75) |
| 3. 6 | 冲突实验方案的改良 | (78) |
| 3. 7 | 安定药物对辨别能力的影响 | (79) |
| 3. 8 | 利用猴的地位不同进行的冲突实验 | (80) |
| 4 | 条件回避反应与安定药物 | (81) |
| 4. 1 | 条件回避反应实验 | (81) |
| 4. 2 | 安定药物对条件回避反应的影响 | (82) |
| 5 | 其他方法与安定药物的作用 | (84) |
| 5. 1 | 开阔空间法 | (84) |
| 5. 2 | 被动回避法 | (85) |
| 5. 3 | 接近—回避法 | (86) |
| 5. 4 | 肌肉松弛作用的检测 | (86) |
| 6 | 结语 | (89) |
| 第5节 | 癫痫病动物模型 | (90) |
| 1 | 序言 | (90) |
| 2 | 癫痫病动物模型 | (93) |
| 2. 1 | 实验性癫痫动物模型必备的条件 | (93) |
| 2. 2 | 临床癫痫的类型与实验性癫痫动物模型的对应 | (95) |
| 3 | 各种癫痫动物模型的特征 | (96) |
| 3. 1 | 全身发作癫痫动物模型 | (96) |

| | | | |
|--------|---------|------------------------------|---------|
| (03) | 3. 1. 1 | 电惊厥动物模型..... | (97) |
| (20) | 3. 1. 2 | 化学物质引起惊厥动物模型..... | (98) |
| (30) | 3. 2 | 部分发作及二次性全身发作癫痫动物模型..... | (100) |
| (57) | 3. 2. 1 | 青霉素动物模型..... | (100) |
| (17) | 3. 2. 2 | 海藻酸动物模型..... | (101) |
| (29) | 3. 2. 3 | 金属化合物所致慢性实验性癫痫动物模型..... | (101) |
| (07) | 3. 2. 4 | EI小白鼠、裸鼠、听源性小白鼠及大白鼠动物模型..... | (103) |
| (13) | 4 | Kindling动物模型..... | (106) |
| (13) | 4. 1 | Kindling癫痫动物模型的特点..... | (107) |
| (58) | 4. 2 | Kindling引起癫痫的脑内过程..... | (107) |
| (10) | 4. 2. 1 | 正常脑癫痫病因获得的脑内过程..... | (108) |
| (39) | 4. 2. 2 | 发作出现、发作进行及发作终止..... | (109) |
| (88) | 4. 2. 3 | 发作后变化—关于发作后抑制期..... | (110) |
| (00) | 4. 2. 4 | 二次癫痫病灶性变化..... | (111) |
| (07) | 4. 2. 5 | 癫痫性精神病..... | (111) |
| (50) | 5 | 结语..... | (112) |
| (0) | 第6节 | 失眠症动物模型..... | (112) |
| | 1 | 序言..... | (112) |
| (70) | 2 | 5-HT神经元的活动与睡眠..... | (115) |
| (00) | 3 | 影响5-HT神经传递药物的睡眠抑制作用..... | (117) |

| | | |
|-------|-------------------------|-------|
| 4 | 失眠与生理节律周期 | (119) |
| 5 | 睡眠生理节律解析法 | (122) |
| 6 | 失眠状态动物模型的复制及药物的催眠作用实验方法 | (124) |
| 7 | 结语 | (125) |
| 第7节 | 嗜睡症动物模型 | (126) |
| 1 | 嗜睡症的分类及发生频率 | (126) |
| 2 | 关于嗜睡症动物模型的几个关键问题 | (128) |
| 3 | 狗的自发性发作性睡病动物模型 | (130) |
| 3.1 | 临床症状 | (130) |
| 3.2 | 多种波观察 | (132) |
| 3.3 | 猝倒的定量试验法 | (132) |
| 3.4 | 药物对猝倒的效果 | (133) |
| 3.5 | 发病要因(遗传有关部分) | (134) |
| 3.6 | 脑的神经化学的观察 | (134) |
| 4 | 其他嗜睡症实验动物模型 | (135) |
| 第8节 | 痴呆症动物模型 | (136) |
| 1 | 痴呆与精神机能障碍 | (136) |
| 1.1 | 痴呆与痴呆动物模型概论 | (136) |
| 1.2 | 痴呆动物模型的学习、记忆及机能觉醒障碍 | (140) |
| 1.2.1 | 学习动物模型 | (143) |
| (1) | Y迷路学习 | (143) |
| (2) | 迷路学习 | (144) |
| (3) | 主动回避学习 | (144) |
| (4) | 被动回避学习 | (145) |
| (5) | 连续强化按杠杆学习 | (145) |

| | |
|--|---------|
| (6) 转换学习 | (147) |
| (7) 反复获得动物模型 | (148) |
| 1. 2. 2 短期记忆与长期记忆 | (150) |
| 1. 2. 3 短期记忆动物模型 | (152) |
| (1) 表明系列位置效应的再认 | (153) |
| (2) 延迟样本对照实验 | (153) |
| (3) 放射状迷路 | (153) |
| (4) 延迟应答实验 | (154) |
| (5) 延迟交替实验 | (154) |
| 1. 2. 4 长期记忆动物模型 | (155) |
| (1) 消退的阻力 | (156) |
| (2) 被动回避学习的保留 | (156) |
| (3) 条件性遏制与厌食刺激 | (157) |
| 1. 2. 5 机能觉醒动物模型 | (158) |
| (1) 临界融合频率 | (159) |
| (2) 单纯反应时间 | (160) |
| (3) 选择反应时间 | (160) |
| 2 动物乳仔期给予吩噻嗪类抗精神病药所 致的行为变化 | (162) |
| 2. 1 序言 | (162) |
| 2. 2 大白鼠学习行为的观察方法 | (163) |
| 2. 3 吩噻嗪类抗精神病药预处理的影响 | (165) |
| 2. 4 吩噻嗪类抗精神病药物预处理大白 鼠行为药理学及神经化学的变化特 征 | (167) |
| 2. 4. 1 自发运动 (SMA) 随时间的 | |

| | | |
|-------|---------------------------|-------|
| (101) | 变化..... | (168) |
| (102) | 2. 4. 2 电击强度与学习过程..... | (168) |
| (103) | 2. 4. 3 辨别型取饵实验的学习过程..... | (169) |
| (104) | 2. 4. 4 CPZ预处理所致儿茶酚胺 | |
| (105) | (CA)受体的变化..... | (170) |
| (106) | 2. 5 经CPZ预处理动物学习障碍发生机 | |
| (107) | 制..... | (171) |
| (108) | 2. 6 痴呆病动物模型与乳仔期药物预处 | |
| (109) | 理方法..... | (172) |
| (110) | 3 痴呆病与痴呆病动物模型的复制..... | (173) |
| (111) | 3. 1 痴呆..... | (173) |
| (112) | 3. 2 脑的变化与痴呆..... | (176) |
| (113) | 3. 2. 1 衰老动物..... | (180) |
| (114) | 3. 2. 2 早衰小白鼠(SAM)..... | (181) |
| (115) | 3. 3 老年性痴呆..... | (182) |
| (116) | 3. 4 痴呆病动物模型..... | (185) |
| (117) | 3. 4. 1 自然发病的痴呆病动物模型..... | (185) |
| (118) | (1)劣等动物的选择和利用..... | (185) |
| (119) | (2)尿崩症大白鼠动物模型..... | (186) |
| (120) | (3)自发性高血压易发脑率中大白鼠动物 | |
| (121) | 模型(SHRSP)..... | (187) |
| (122) | 3. 4. 2 人为操作所致痴呆病动物模 | |
| (123) | 型..... | (188) |
| (124) | (1)铝盐所致痴呆病动物模型..... | (188) |
| (125) | (2)淀粉状蛋白沉着动物模型..... | (190) |
| (126) | (3)迈内特氏基底核损伤动物模型..... | (191) |
| (127) | (4)乙酰胆碱假说及胆碱药物动物模型..... | (192) |

| | | |
|---------|----------------------------|---------|
| (251) | (5) 维生素E缺乏动物模型..... | (194) |
| (252) | (6) 脯氨酸动物模型..... | (194) |
| (191) | (7) 血管性痴呆动物模型..... | (195) |
| | (8) 蛋白质合成抑制剂动物模型..... | (197) |
| (253) | (9) 巴金森氏病痴呆动物模型..... | (198) |
| | (10) 内分泌性痴呆动物模型..... | (199) |
| (192) | (11) 病毒感染性痴呆动物模型..... | (201) |
| | (12) 其他学习记忆障碍动物模型..... | (203) |
| (254) | 3. 5 结语..... | (206) |
| (255) | 4 衰老与衰老动物学习能力的检测..... | (206) |
| (256) | 4. 1 序言..... | (206) |
| (257) | 4. 2 伴随衰老而出现的一般变化..... | (207) |
| (258) | 4. 2. 1 体重变化..... | (207) |
| (259) | 4. 2. 2 生理节律的变化..... | (207) |
| (260) | 4. 2. 3 其他变化..... | (208) |
| (261) | 4. 3 学习实验的实际操作..... | (208) |
| (262) | 4. 3. 1 Y迷路明暗辨别取饵学习..... | (208) |
| (263) | (1) 实验装置..... | (209) |
| (264) | (2) 训练..... | (209) |
| | (3) 学习安排..... | (209) |
| (265) | (4) 学习实验..... | (210) |
| | 4. 3. 2 明暗辨别按杠杆取饵学习..... | (210) |
| (266) | (1) 训练..... | (210) |
| (267) | (2) 学习安排..... | (211) |
| (268) | (3) 学习实验..... | (211) |
| (269) | 4. 3. 3 Sidman型条件回避学习..... | (211) |
| (270) | (1) 学习安排..... | (212) |

| | | |
|-------|------------------------------|--------------|
| (148) | (2) 学习实验 | (212) |
| (185) | 4.4 抗痴呆药与智能药物 | (212) |
| (177) | 4.4.1 中枢兴奋药与改善大脑代谢/脑 | |
| (168) | 血流量药物 | (213) |
| (165) | 4.4.2 胆碱能药物 | (214) |
| (163) | 4.4.3 肽类 | (215) |
| (161) | 4.4.4 核糖核酸与蛋白质 | (215) |
| (159) | 4.4.5 儿茶酚胺类物质 | (216) |
| (157) | 4.5 结语 | (217) |
| | 第2章 心血管系统疾病动物模型 | (219) |
| (111) | 第1节 高血压动物模型 | (219) |
| (110) | 1 序言 | (219) |
| (108) | 1.1 概念和分类 | (219) |
| (106) | 1.2 高血压动物模型的发展简史 | (219) |
| (104) | 2 高血压动物模型的复制 | (223) |
| (102) | 2.1 高血压模型的动物种类和分类 | (223) |
| (100) | 2.1.1 动物种类 | (223) |
| (98) | 2.1.2 遗传性高血压动物模型与非遗传性高血压动物模型 | (223) |
| (96) | 2.2 遗传性高血压动物模型 | (224) |
| (94) | 2.2.1 主基因性高血压动物模型 | (224) |
| (92) | (1) 自发性高血压大鼠 | (225) |
| (90) | (2) Smirk遗传性高血压大鼠 | (227) |
| (88) | (3) Alexande 自发性高血压家兔 | (228) |
| (86) | 2.2.2 副基因性高血压动物模型 | (228) |
| (84) | 2.3 非遗传性(非基因性)高血压动物模型 | (229) |

| | | |
|---------|---------------------------|-------|
| 2. 3. 1 | 肾血管性高血压动物模型 | (231) |
| 2. 3. 2 | 肾(实质)性高血压动物模型 | (231) |
| (1) | 包裹肾脏法 | (231) |
| (2) | 结扎肾动脉法 | (231) |
| 2. 3. 3 | 过盐饮食性高血压动物模型 | (232) |
| 2. 3. 4 | DOCA性高血压动物模型 | (232) |
| 2. 3. 5 | 肾上腺再生性高血压动物模型 | (233) |
| 2. 3. 6 | 中枢神经性高血压动物模型 | (233) |
| 2. 3. 7 | 末梢神经性高血压动物模型 | (234) |
| 2. 4 | 原发性高血压动物模型和继发性 高血压动物模型 | (234) |
| 2. 4. 1 | 原发性高血压动物模型 | (234) |
| 2. 4. 2 | 继发性高血压动物模型 | (235) |
| 3 | 高血压动物模型的利用和开发 | (236) |
| 3. 1 | 高血压动物模型的利用 | (236) |
| 3. 1. 1 | 利用目的 | (236) |
| 3. 1. 2 | 利用动物模型、阐明高血压 病因 | (237) |
| 3. 1. 3 | 利用动物模型, 说明主基因和 副基因的作用 | (238) |
| 3. 1. 4 | 利用动物模型, 开发降压药 物 | (238) |
| 3. 2 | 高血压动物模型的开发 | (239) |
| 4 | 结语 | (240) |
| 第2节 | 心动能不全动物模型 | (241) |
| 1. | 序言 | (241) |
| 2 | 离体标本实验法及心功能不全动物模型 | (242) |

| | | |
|---------|----------------------|-------|
| 2. 1 | 离体标本实验法 | (242) |
| 2. 1. 1 | 离体心肌标本 | (242) |
| 2. 1. 2 | 血液灌流心房标本及乳头肌标本 | (245) |
| 2. 1. 3 | 离体心肌实验结果的评价和适用范围 | (246) |
| 2. 2 | 心功能不全动物模型 | (246) |
| 2. 2. 1 | 右心功能不全动物模型 | (247) |
| (1) | 肺动脉狭窄法 | (247) |
| (2) | 肺动脉内腔狭窄法 | (248) |
| (3) | 三尖瓣关闭不全法 | (248) |
| (4) | 肺动脉微栓塞法 | (248) |
| 2. 2. 2 | 左心功能不全动物模型 | (248) |
| (1) | 主动脉狭窄法 | (248) |
| (2) | 主动脉瓣关闭不全法 | (249) |
| 3 | 其他研究法 | (249) |
| 3. 1 | 心肌收缩力直接测定法 | (249) |
| 3. 2 | 心室变位测定法 | (250) |
| 3. 3 | 心室内压测定法 | (251) |
| 4 | 结语 | (251) |
| 第3节 | 心律失常动物模型 | (253) |
| 1 | 序言 | (253) |
| 1. 1 | 概念和分类 | (253) |
| 1. 2 | 心律失常的特殊性和抗心律失常药物的特殊性 | (253) |
| 2 | 抗心律失常药物电生理学作用的评价 | (255) |
| 2. 1 | 对自律性的影响作用 | (255) |

| | | |
|---------|---------------------|-------|
| 2. 2 | 对异常自律性的影响 | (258) |
| 2. 3 | 对房室传导的影响 | (260) |
| 2. 4 | 对细胞膜电位的影响 | (263) |
| 2. 4. 1 | 对快反应细胞的影响 | (263) |
| 2. 4. 2 | 对慢反应细胞的影响 | (266) |
| 3 | 心律失常动物模型及抗心律失常药物的作用 | (267) |
| 3. 1 | 电刺激诱发纤维颤动物模型 | (267) |
| 3. 2 | 洋地黄所致心律失常动物模型 | (270) |
| 3. 3 | 心肌缺血所致心律失常动物模型 | (271) |
| 3. 4 | 其他心律失常动物模型 | (276) |
| 3. 4. 1 | 乌头碱所致心律失常动物模型 | (276) |
| (1) | 大白鼠模型 | (276) |
| (2) | 局部应用乌头碱动物模型 | (277) |
| 3. 4. 2 | 肾上腺素所致心律失常动物模型 | (277) |
| 3. 4. 3 | 氯化钡、氯化钙所致心律失常动物模型 | (278) |
| 3. 4. 4 | 再灌注性心律失常 | (279) |
| 4 | 结语 | (283) |
| 第4节 | 脑血管疾病动物模型 | (285) |
| 1 | 序言 | (285) |
| 2 | 实验性脑卒中易发大鼠(SHRSP)模型 | (287) |
| 2. 1 | SHRSP的饲养和繁殖 | (288) |
| 2. 2 | 血压的测定 | (288) |
| 2. 3 | 高血压的成因 | (289) |