

■ 中央高校教育教学改革教材建设专项经费资助

人类疾病实验模型

制作方法教程

王德贵 白德成 主 编

- 人类各系统疾病的动物实验模型制作方法
- 人类各系统疾病的细胞模型制作方法



兰州大学出版社
LANZHOU UNIVERSITY PRESS

■中央高校教育教学改革教材建设专项经费资助

人类疾病实验模型 制作方法教程

王德贵 白德成 主 编



兰州大学出版社
LANZHOU UNIVERSITY PRESS

图书在版编目 (C I P) 数据

人类疾病实验模型制作方法教程 / 王德贵, 白德成
主编. — 兰州 : 兰州大学出版社, 2017. 10
ISBN 978-7-311-05255-3

I. ①人… II. ①王… ②白… III. ①疾病—实验动物—模型—教材 IV. ①R36-33

中国版本图书馆CIP数据核字(2017)第262903号

策划编辑 宋 婷
责任编辑 郝可伟 宋 婷
封面设计 郇 海

书 名 人类疾病实验模型制作方法教程
作 者 王德贵 白德成 主编
出版发行 兰州大学出版社 (地址:兰州市天水南路222号 730000)
电 话 0931-8912613(总编办公室) 0931-8617156(营销中心)
0931-8914298(读者服务部)
网 址 <http://www.onbook.com.cn>
电子信箱 press@lzu.edu.cn
印 刷 甘肃北辰印务有限公司
开 本 787 mm×1092 mm 1/16
印 张 28.75
字 数 637千
版 次 2017年10月第1版
印 次 2017年10月第1次印刷
书 号 ISBN 978-7-311-05255-3
定 价 58.00元

(图书若有破损、缺页、掉页可随时与本社联系)

《人类疾病实验模型制作方法教程》编委会

主 编 王德贵 白德成

副主编 宋焱峰 何 烨 陈佑泉 席晓霞 程 菊

编 委 (按姓氏音序排列)

白德成 兰州大学

陈佑泉 甘肃医学院

程 菊 兰州大学

段天林 兰州大学

樊 勇 兰州大学第二医院

方永军 陇东学院

何 烨 西北民族大学

宏亚丽 陇东学院

侯晨晨 国家食品药品监督管理局药品评审中心

李红恩 甘肃医学院

刘 迪 兰州大学

刘迪生 兰州大学第一医院

路安庆 甘肃省人民医院

欧阳思维 西北民族大学

沈 蓉 兰州大学

宋焱峰 兰州大学

王德贵 兰州大学

席晓霞 兰州大学

袁岳鹏 庆阳市医院

张延英 甘肃中医药大学

前 言

人类任何疾病的发生、发展及病程、疗效和预后等似乎都受到遗传背景和环境因素的影响。人类疾病最有效的研究策略是直接针对患者的临床研究。但由于这一策略受疾病的异质性（同一临床症状有不同病因）、个体差异（如治疗效果因人而异）和难以回溯性研究发生、发展史（如发病以前的事件或经历）等问题的限制，并遵照医学伦理学要求，医学研究和新药、新疗法不能直接应用于人体，必须通过动物实验阐明其安全性和必要性的安全评价，因此，最佳的研究策略是创建人类疾病的动物模型。人类疾病的动物模型可严格地控制病因、遗传背景、环境因子等，也可跟踪性研究动物模型病症的发生、发展、治疗反应和结局等。

人类疾病动物模型具有相似性、普遍适用性、典型性、特殊性、可发展性、可重复性和可靠性等优点，在医学发展中起着重要作用，但亦有简单化、不确定、指标模糊及物种差异等不足之处，影响着医学研究的准确性。现有人类疾病实验动物模型有4000余种，加上利用现代生物学技术制作的动物模型则种类更多。然而真正能够保存下来并得到广泛应用的动物模型不足二分之一。本书在减少编入数量的同时，力求模型的质量，以成熟（再现性、专一性好）、实用（材料等易获得）、简捷（易操作）、先进（现代生物学技术）为精选标准，共计编入模型1000余种，包括整体动物模型（实验动物模型、非实验动物模型）、离体实验模型（组织和细胞模型）。在以实验动物模型为主的前提下，广泛收集、筛选了中医动物模型和离体实验模型，更注重现代生物学基因技术动物模型，如诱发性、转基因和基因敲除模型、细胞模型等，求得疾病种类和实验技术方法的全面性。每个模型均以五项内容编写，即原理、方法、结果、应用、参考文献，力求文字精炼易懂。每个模型编入相关参考文献1~2条，附录中编入实验动物生理、生化正常指标，便于查询和对照使用。

本书命名为“人类疾病实验模型制作方法教程”，是在总结目前国内外人类疾病动物模型的建立和使用现状及符合我国实际情况的人类疾病动物模型的选择和技术操作规范的

基础上,从常用的实验动物种类选择动物模型的制作方法和比较医学的意义入手,集整体动物模型、中医证候模型、转基因模型、离体实验模型等为一体,全面反映了制作疾病模型所需的对象以及不同对象所采用方法的不同和所得结果的异同。因此,以往的教材名称多为“人类疾病实验动物制作方法”,本书命名为“人类疾病实验模型制作方法教程”,以“实验模型”涵盖整体动物模型(包括实验动物模型、非实验动物模型)和离体实验模型(包括组织模型、细胞模型和模拟模型)。

人类疾病实验模型制作方法具有实践性和应用性强之特点,不仅适用于医药学各学科发展和多元化岗位工作的需求,也为医学院校优化与完善医学高等教育制度、促进医学高等教育研究内容的拓展以及方法的创新,针对当前存在的现实问题及时调整医学生培养模式,为教育改革实践提供借鉴和参考。医学院校开设本门课程,可为医学、药学、预防医学研究建立具有人类疾病模拟表现的实验对象和相关材料;提升学生综合素质及创新能力,建立人类疾病的病因、发病机制、防治技术密切结合的临床思维,并贯穿于实验病理学和实验药理学的基本研究方法之中;充分吸取借鉴人类疾病实验模型的理论和方法,并与现代科技发展成果密切结合,有利于建立跨学科思维,为转化医学研究提供思路 and 方向;也为科研工作者在创建新的动物模型或选择与使用动物模型过程中提供可行性路线和操作方案。

本书能通过整体和离体疾病模型再现人类疾病,有助于更方便、更有效地认识人类疾病的发生发展规律,适应于医学研究生、本科生、专科生学习,符合学生的智力水平和接受能力,有助于培养德才兼备的、具有较强的专业基础知识、较强的务实工作能力、可持续发展的学习和适应能力的专业性高素质人才,也是临床医学和生物医学科学研究必备的参考书。

鉴于时间和编者学识所限,书中难免有不妥之处,敬请读者指出,以便再版时修订。

编者

2017年5月

目 录

第一篇 人类疾病动物模型

第一章 概述	003
第一节 人类疾病动物模型的定义	003
第二节 人类疾病动物模型的意义	003
第三节 人类疾病动物模型设计要求	004
第四节 人类疾病动物模型应具备的特点	006
第五节 人类疾病动物模型分类	006
第六节 人类疾病动物模型的影响因素	008
第七节 建模动物的选择	010
第二章 神经系统疾病动物模型	014
第一节 周围神经系统疾病	014
第二节 脊髓损伤	018
第三节 脑损伤与脑缺血	027
第三章 心血管系统疾病动物模型	056
第一节 心力衰竭	056
第二节 扩张型心肌病	062
第三节 心源性休克	064
第四节 心律不齐	065
第五节 心瓣膜疾病	071

第六节	心肌与心内膜疾病	073
第七节	房间隔缺损与室间隔缺损	074
第八节	冠心病	076
第九节	心肌缺血	078
第十节	高血压病	080
第四章	呼吸系统疾病动物模型	084
第一节	呼吸道疾病	084
第二节	肺疾病	087
第五章	消化系统疾病动物模型	098
第一节	消化道疾病	098
第二节	消化腺疾病	121
第六章	泌尿系统疾病动物模型	138
第一节	肾脏疾病	138
第二节	尿路疾病	149
第七章	生殖系统疾病动物模型	158
第一节	男性生殖系统疾病	158
第二节	女性生殖系统疾病	168
第八章	内分泌系统疾病动物模型	179
第一节	垂体疾病	179
第二节	甲状腺疾病	181
第三节	甲状旁腺疾病	185
第四节	胰岛疾病	187
第五节	肾上腺疾病	189
第九章	血液系统疾病动物模型	191
第一节	凝血功能障碍	191
第二节	白细胞减少和增多症	196
第三节	贫血	197
第四节	血栓性疾病	202

第十章 骨骼疾病动物模型	207
第一节 骨质疏松症	207
第二节 骨关节炎	210
第三节 类风湿关节炎	213
第四节 强直性脊柱炎	215
第五节 关节软骨损伤	217
第六节 重症肌无力	220
第七节 股骨头缺血性坏死	221
第十一章 感觉器疾病动物模型	223
第一节 眼科疾病动物模型	223
第二节 耳疾病	239
第十二章 感染及传染性疾病动物模型	244
第一节 心肌炎	244
第二节 肝炎	245
第三节 结核病	249
第四节 脑脊髓炎	250
第五节 流行性出血热	252
第六节 单纯疱疹病毒感染	253
第七节 轮状病毒感染	256
第八节 禽流感	257
第九节 艾滋病	258
第十三章 肿瘤动物模型	259
第一节 诱发性肿瘤动物模型	259
第二节 移植性肿瘤动物模型	279
第三节 自发性肿瘤动物模型	279
第十四章 中医脏腑辨证动物模型	281
第一节 阴虚证	281
第二节 阳虚证	282
第三节 寒证	282
第四节 热证	283

第五节 气虚证	284
第六节 血虚证	285
第七节 血瘀证	286
第八节 肝脏病证	289
第九节 心脏病证	291
第十节 脾胃病证	292
第十一节 肺脏病证	295
第十二节 肾脏病证	297
第十五章 基因工程动物模型	301
第一节 转基因小鼠技术	301
第二节 小鼠的基因剔除技术	312
第三节 常见疾病基因工程小鼠	316

第二篇 人类疾病细胞模型

第一章 细胞模型的基本概念	343
第二章 神经系统疾病与神经细胞损伤模型	345
第一节 能量代谢异常	345
第二节 兴奋性氨基酸过度激活	347
第三节 自由基损伤	349
第四节 帕金森病	350
第五节 阿尔茨海默病	352
第六节 抑郁症	354
第七节 癫痫	355
第八节 血脑屏障	356
第九节 神经细胞体外机械损伤	357
第三章 心血管系统疾病与心肌、血管平滑肌细胞损伤模型	361
第一节 心律失常	361
第二节 心肌炎	363
第三节 心肌细胞损伤	364
第四节 血管平滑肌细胞钙化	369

第四章 肺部疾病与肺细胞损伤模型	371
第一节 肺纤维化	371
第二节 呼吸道损伤	373
第五章 肝脏疾病模型	376
第一节 肝细胞氧自由基损伤	376
第二节 肝细胞毒性损伤	379
第三节 肝细胞脂代谢异常	381
第六章 泌尿生殖系统疾病模型	385
第一节 前列腺增生	385
第二节 尿潴留	386
第七章 妇产科疾病模型	388
第一节 子宫腺肌病	388
第二节 子宫内膜异位症	389
第三节 胚胎着床	391
第四节 滋养层细胞侵袭	392
第五节 乙肝病毒母婴胎盘传播	393
第八章 糖尿病模型	395
第一节 诱导型胰岛素抵抗	395
第二节 胰岛素释放量增加	397
第九章 痛风模型	399
第一节 MSU 结晶诱导内皮细胞急性痛风性炎性改变	399
第二节 MSU 结晶诱导巨噬细胞急性痛风性炎性改变	400

附录 常用实验动物生物学数据

附表1 实验动物染色体数目	403
附表2 哺乳动物平均寿命和最长寿命	403
附表3 实验动物饲料量、饮水量、产热量表	404
附表4 实验动物排便排尿量表	404
附表5 实验动物体表面积	405

附表 6	常用实验动物及人的体表面积比例(剂量换算用)	405
附表 7	不同种类实验动物一次给药能耐受的最大剂量(mL)	406
附表 8	人与动物的给药量换算方法	406
附表 9	实验动物和人的组织细胞分裂间期及各时相的时间	407
附表 10	实验动物正常新陈代谢率	408
附表 11	实验动物的性成熟年龄及繁殖周期	412
附表 12	实验动物繁殖生理数据(1)	413
附表 13	实验动物繁殖生理数据(2)	413
附表 14	实验动物的组织生长和细胞更新速度	414
附表 15	实验动物白细胞总数、分类计数及血小板数	420
附表 16	实验动物全血、血浆、红细胞的容量和静脉血比容	421
附表 17	实验动物红细胞总数、压积、体积、大小和血红蛋白浓度	422
附表 18	实验动物红细胞总数、比容、血红蛋白浓度	422
附表 19	实验动物血容量、心率、心输出量	423
附表 20	实验动物呼吸频率、潮气量、通气、耗氧量	423
附表 21	实验动物血中糖代谢产物含量	424
附表 22	实验动物血中蛋白质代谢产物含量	424
附表 23	实验动物血清脂蛋白及其成分	425
附表 24	实验动物正常血压数值	426
附表 25	4种实验动物心电图正常参考数值(间期)	426
附表 26	3种实验动物心电图正常参考数值(波幅电压:毫伏)	427
附表 27	实验动物正常心率时心脏周期情况	428
附表 28	实验动物血液中葡萄糖、果糖含量	429
附表 29	实验动物血液温度、酸碱度、黏稠度、相对密度和体温数据	429
附表 30	实验动物临床生理正常指标值表	430
附表 31	实验动物蛋白正常指标值表	430
附表 32	实验动物血浆总蛋白、白蛋白、球蛋白、纤维蛋白原含量	431
附表 33	实验动物血中氧与CO ₂ 含量、CO ₂ 压力、钠、氯离子浓度、水及蛋白质含量	431
附表 34	实验动物血及器官中5-羟色胺含量	432
附表 35	实验动物血清与器官中乳酸脱氢酶同工酶的活性(%)	433
附表 36	实验动物血及器官中碱性和酸性磷酸酶活性	434
附表 37	实验动物血液中胆碱酯酶活性	434
附表 38	实验动物生化指标综合参考值	435

附表 39	实验动物血中非蛋白氮、尿素、尿酸含量	437
附表 40	实验动物血液中钾、钠、钙、氯、镁含量	438
附表 41	实验动物脏器质量值表(脏器均为%)	438
附表 42	实验动物和人胃肠道各段质量和大小肠道长度值表	439
附表 43	几种常用实验动物的基本生物学参数(1)	440
附表 44	几种常用实验动物的基本生物学参数(2)	442
附表 45	几种常用实验动物的基本生物学参数(3)	443

第一篇

人类疾病动物模型

第一章 概述

第一节 人类疾病动物模型的定义

人类疾病动物模型是生物医学研究中建立的具有人类疾病模拟性表现的动物实验对象和材料,即能够把人类疾病在特定动物身上复制出来,以反映疾病的发生和发展全过程,并能模拟人类疾病的某些功能、代谢、结构、行为、症状等特征。

第二节 人类疾病动物模型的意义

一、作为“人类替身”,替代人体进行实验

实验动物可以作为人类的替代者,在人为设计的特定实验条件下进行反复实验研究,克服了在人类疾病研究中遇到的道德伦理和法律限制。

二、复制少见或罕见的疾病模型

复制平时不易见到的疾病,如放射病、毒气中毒、烈性传染病、战伤等疾病,根据实验目的、要求,可在实验室随时复制,供研究需要。

三、复制发病率低、潜伏期长、病程长的疾病模型

人类疾病具有各种特征,如发病率低的免疫性疾病、代谢性疾病、内分泌疾病和血液病等;发生、发展速度缓慢,潜伏期长,病程也长的肿瘤、慢性气管炎、肺心病、遗传病、动脉粥样硬化、类风湿关节炎等疾病。有的疾病发生发展缓慢,短的几年,长的十几年甚至几十年,有的疾病要隔代或者几代才显性发病,一个医学研究者很难进行两代或几代人的观察研究。应用人类疾病动物模型来研究就克服了以上的不足,动物生命周期比较短,在短时间内可以进行两代或几代的观察研究。

四、控制实验条件、克服干扰因素,增加实验方法和材料的可比性

临床上许多疾病是十分复杂的。一个疾病,可因病人年龄、性别、体质、遗传及社会因素的不同而表现不同、发展及预后不同;一种疾病,可因几种不同的疾病并存而表现、发展及预后不同。用动物复制疾病模型,可控制其品种、品系、性别、年龄、体重、健康状况以及生活环境条件,以克服各种干扰因素,获得更加准确的实验结果;也可因单一因素变换或增加干预因素,增加方法学上的可比性;也可对某一疾病进行群体性复制,获得大量的定性材料;也可以通过喂饲一定剂量的药物等方法,限制可变因素,取得条件一致的动物疾病防治资料。

五、以简化的实验操作认识复杂的疾病本质

实验动物体型小,有利于实验者的日常管理和实验操作。作为人类疾病的“缩影”,便于实验人员简化操作、采集样品、分析结果。也可按实验进度分批次处死动物、收集样品,以便更好地了解疾病发生发展的过程。更重要的是能够细微观察环境或遗传因素条件变化对疾病发生发展的影响。也可类比研究同一病因或疾病在不同机体(个体或种属)上引起的各种机能和形态损害,从而更有利于解释人类疾病的病理变化、全面地认识疾病的本质。这对全面地认识复杂疾病的本质有重要意义。

第三节 人类疾病动物模型设计要求

动物毕竟不是人体,没有任何一种动物模型能全面复制出人类疾病的所有表现。模型实验只是一种外延法的间接研究,只可能在局部或几个方面与人类疾病相似。因此,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。复制过程中一旦出现与人类疾病不同的情况,必须分析其差异的性质和程度,找出相平行的共同点,正确评估其价值。如果复制出现率不高,无专一性(一种方法可复制多种模型),也会降低该模型的价值。因此,成功的动物疾病模型常常依赖于最初周密的设计。

一、相似性

动物模型与人类疾病的相似性,是模型具有实用价值的基础。尽可能近似人类疾病,并有与人类疾病相似病理变化的动物模型,是研究该疾病最好的模型。与人类疾病相同的动物自发性疾病模型有:小型猪自发性冠状动脉粥样硬化、大鼠自发性高血压、犬自发性类风湿关节炎。

与人类疾病完全相同的动物自发性疾病不易多得,往往需要研究人员加以复制,为了尽量做到与人类疾病相似,首先要在动物选择上加以注意,如猪的皮肤结构以及生理代谢与人类皮肤十分相似,很适宜做皮肤烧伤、皮肤疾病等的研究。