

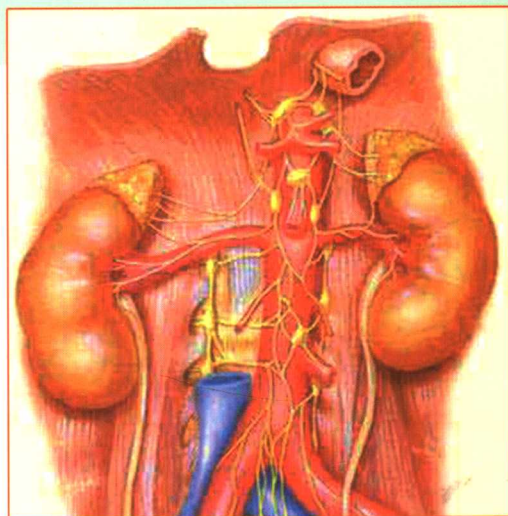
XIANDAI

SHENZHANG BING

SHIYAN JISHU

现代 | 肾脏病 实验技术

主编◆ 李荣山



军事医学科学出版社

现代肾脏病实验技术

主 编 李荣山

副主编 于为民 刘晓城

编 委 (以姓氏笔画为序)

于为民 王利华 乔 晞 齐 悦

李荣山 李彩霞 李新建 恭福平

黄轶嵘 韩 敏 霍 晋

策 划 王国晨 樊瑞华

军事医学科学出版社

· 北 京 ·

内 容 提 要

本书从科研实用角度出发,详尽介绍了肾科领域国内外实验技术的研究进展、常规实验技术、常用肾脏病动物模型的复制、体外细胞培养技术及其实验指标的检测;重点介绍了肾科现代实验技术及相关肾脏病动物模型的复制。本书实用性强,便于查阅,是肾脏病学科医师及研究生必备的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

现代肾脏病实验技术/李荣山主编. - 北京:军事医学科学出版社,2006
ISBN 7-80121-668-7

I. 现… II. 李… III. 肾疾病-实验技术 IV. R692-33

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 015905 号

出 版:军事医学科学出版社

地 址:北京市海淀区太平路 27 号

邮 编:100850

联系电话:发行部:(010)63801284

63800294

编辑部:(010)66884418,66884402 转 6210,6213,6216

传 真:(010)63801284

网 址:<http://www.mmsp.cn>

印 装:三河市华润印刷有限公司

发 行:新华书店

开 本:787mm×1092mm 1/16

印 张:19.125

字 数:474·千字

版 次:2006 年 5 月第 1 版

印 次:2006 年 5 月第 1 次

定 价:40.00 元

本社图书凡缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换

前 言

纵观人类历史的发展、社会的进步、经济的腾飞,无不与科学技术的进步密切相关。进入新世纪,科学技术日新月异,以生物科学为代表的新技术迅猛发展,知识更新速度日益加快。就医学而言,随着人类基因图谱的破译、生物芯片技术的发展、克隆技术的成熟,人类将进入以生物时代为特征的 21 世纪。

本书从科学实验研究角度出发,查阅了大量国内外文献,详尽介绍了近年来肾科领域国内外实验技术研究近况、肾脏固有细胞培养技术、常用肾脏病动物模型的复制及其实验指标的检测。本书内容新颖、独特,实用性强,是肾科医师及研究生必备的实用性参考书。

本书作者均为工作在临床及科研一线的中青年专家,有着丰富的科研经验,他们为本书的出版付出了大量的心血,在此表示衷心的感谢。

谨以本书献给国内外肾脏病学界的同道,我们恭候大家的批评和指正。

李荣山

2005 年 8 月

目 录

第一篇 肾脏病实验研究国内外发展现状	(1)
第二篇 肾脏病研究中实验动物的选择及动物实验的基本方法	(2)
第一章 肾脏病研究中实验动物的选择原则和方法	(2)
第一节 选择与人体功能、代谢、结构及疾病特点相似的实验动物	(2)
第二节 选择遗传背景明确、模型性状显著且稳定的实验动物	(3)
第三节 选择解剖、生理特点符合实验目的要求的实验动物	(5)
第四节 选择不同种系存在某些特殊反应的实验动物	(7)
第五节 选用人畜共患疾病的实验动物和传统应用的实验动物	(9)
第二章 动物实验基本方法	(10)
第一节 动物实验的常用方法	(10)
第二节 实验动物的抓取固定方法	(11)
第三节 实验动物编号标记方法	(15)
第四节 实验动物的随机分组方法	(17)
第五节 实验动物被毛的去除方法	(19)
第六节 实验动物给药途径和方法	(20)
第七节 实验动物用药量的确定及计算方法	(29)
第八节 实验动物的麻醉	(33)
第九节 实验动物的采血方法	(37)
第十节 急性动物实验中常用的手术方法	(45)
第十一节 实验动物的急救措施	(48)
第十二节 实验动物的处死方法	(50)
第三章 影响动物实验效果的因素	(52)
第一节 动物因素	(52)
第二节 影响动物实验效果的动物饲养环境和营养因素	(58)
第三节 影响动物实验效果的动物实验技术环节因素	(62)

第四章 肾脏病研究中动物模型的复制	(65)
第一节 大鼠 Thy-1 抗血清的制备及系膜增生性肾炎模型的复制	(65)
第二节 阿霉素诱发大鼠肾病模型的实验研究	(66)
第三节 大鼠嘌呤霉素氨基核苷肾炎模型的制作	(67)
第四节 弥漫性系膜增生伴局灶节段性肾小球硬化大鼠模型的建立	(70)
第五节 高尿酸血症及尿酸性肾病动物模型的建立及应用	(72)
第六节 新型尿酸性肾病动物模型的建立	(73)
第七节 一种实用性狼疮样肾炎动物模型的制备	(75)
第八节 马兜铃酸-I 所致大鼠急性肾损伤的实验研究	(76)
第九节 慢性马兜铃酸肾病动物模型的建立及其意义	(78)
第十节 松果体摘除联合阿霉素肾病动物模型的建立	(81)
第十一节 实验性糖尿病大鼠早期肾脏结构和功能的改变	(82)
第十二节 糖尿病大鼠早期肾病模型的实验研究	(84)
第十三节 汞致 Brown Norway 大鼠肾小球肾炎模型的建立与检测	(86)
第十四节 柔红霉素及其衍生物肾病模型的研究	(87)
第十五节 大鼠肾母细胞瘤模型的建立及其特点	(89)
第十六节 实验性肾盂肾炎动物模型的建立	(90)
第十七节 单克隆抗体 1-22-3 诱导大鼠系膜增殖性肾小球肾炎 动物模型研究	(92)
第十八节 非免疫性慢性肾衰竭大鼠模型的建立	(95)
第十九节 庆大霉素中毒性急性肾小管坏死大鼠模型的建立及观察	(96)
第二十节 大鼠抗肾小球基膜肾炎模型的建立及不同病期的生化指标和 肾组织病理学观察	(99)
第二十一节 肾小管间质纤维化实验动物模型的制备方法	(102)
第二十二节 三种大鼠肾小管间质损伤模型的建立	(103)
第二十三节 大鼠肾间质纤维化动物模型的实验研究	(105)
第二十四节 急性肾衰竭动物模型的血液灌流实验研究	(107)
第二十五节 大鼠慢性血清病肾炎模型的改进研究	(109)
第二十六节 复制大鼠膜性肾小球肾炎伴新月体形成和肾小球硬化模型的 研究	(111)
第二十七节 阿霉素复制大鼠微小病变肾病模型的研究	(113)
第二十八节 铅性肾病动物模型的建立	(114)
第二十九节 阳离子化牛血清清蛋白制作慢性肾衰竭动物模型	(116)

第三十节 大肠杆菌致 IgA 肾病的实验动物模型	(117)
第三十一节 改良慢性血清病性大鼠系膜增生性肾炎模型的建立	(118)
第三十二节 低灌注型急性肾功能衰竭动物模型的建立	(120)
第三十三节 小鼠急性肾功能衰竭模型的建立	(121)
第三十四节 一种新的急性肾功能衰竭动物模型	(123)
第三十五节 大鼠膀胱出口梗阻模型的建立及其生物学特性	(125)
第三十六节 加速型肾小球硬化动物模型的建立	(126)
第三十七节 用改良大部分肾切除法制作的慢性肾衰竭动物模型	(129)
第三篇 肾脏病研究常用的体外实验技术	(133)
第一章 细胞培养的基本方法	(133)
第二章 各种肾脏细胞培养的操作	(145)
第四篇 肾脏病常用的分子生物学技术	(153)
第一章 电泳技术	(153)
第一节 概述	(153)
第二节 DNA 的凝胶电泳	(154)
第三节 RNA 的凝胶电泳	(159)
第四节 蛋白质的凝胶电泳	(162)
第二章 离心技术	(173)
第三章 聚合酶链反应技术	(175)
第一节 聚合酶链反应的基本原理与基本方法	(175)
第二节 聚合酶链反应反应体系的组成及反应条件的优化	(176)
第三节 聚合酶链反应实验中的注意事项	(179)
第四节 聚合酶链反应产物的检测	(181)
第五节 反转录 - 聚合酶链反应	(182)
第六节 原位聚合酶链反应	(183)
第七节 实时荧光定量聚合酶链反应	(186)
第八节 聚合酶链反应相关技术	(189)
第四章 核酸分子杂交法	(192)
第五章 单核苷酸多态性在肾脏病研究中的应用	(205)
第六章 功能基因组学技术	(209)
第七章 DNA 微阵列技术在肾脏病研究中的应用	(215)

第八章 基因诊断技术	(218)
第九章 基因打靶技术	(220)
第十章 蛋白组学技术	(224)
第十一章 肾脏组织工程技术	(228)
第五篇 其他常用技术	(231)
第一章 流式细胞术	(231)
第二章 放射免疫分析	(237)
第三章 激光微分离技术	(251)
第四章 色谱法	(253)
第一节 概述	(253)
第二节 气相色谱法	(257)
第三节 高效液相色谱法	(259)
第五章 医学图像分析系统	(263)
第六篇 肾脏疾病病理研究常用方法	(269)
第七篇 肾脏疾病的常规检查方法	(274)
第一章 尿液检查	(274)
第一节 一般性状检查	(274)
第二节 尿生化检查	(275)
第三节 尿细胞学检查	(277)
第二章 肾脏免疫学及特殊生化检查	(279)
第一节 血清免疫球蛋白测定	(279)
第二节 血、尿补体的测定	(279)
第三节 血清抗肾抗体测定	(280)
第四节 循环免疫复合物测定	(280)
第五节 尿酶的测定	(280)
第六节 尿纤维蛋白降解产物测定	(281)
第七节 抗中性粒细胞细胞质抗体(ANCA)测定	(281)
第三章 肾小球滤过功能检查	(283)
第一节 肾小球滤过率(GFR)测定	(283)
第二节 血肌酐测定	(284)

第三节	血尿素氮的测定	(284)
第四节	血尿素氮/血肌酐	(285)
第五节	血 β_2 - 微球蛋白 (β_2 - MG) 测定	(285)
第六节	蛋白质负荷试验	(285)
第四章	肾小管功能检查	(287)
第一节	近端小管功能检查	(287)
第二节	远端小管功能检查	(287)
第五章	肾血流量测定	(289)
第六章	肾脏内分泌功能检查	(291)
第一节	肾素 - 血管紧张素系统	(291)
第二节	激肽释放酶 - 激肽系统	(292)
第三节	前列腺素	(293)
第四节	1,25 - 二羟胆骨化醇	(294)
第五节	促红细胞生成素	(296)

第一篇 肾脏病实验研究国内外发展现状

20 世纪,以相对论、量子论、DNA 双螺旋结构的发现、计算机与互联网的发明为代表的科学技术革命,构成科学技术的基础。科学与技术的融合、渗透、相互促进,推动着社会的发展;可以预见,21 世纪以物质科学和生命科学的突破,生物技术、信息技术、纳米技术广泛应用为代表,21 世纪生命科学与生物技术正酝酿着新的突破,人类认识自身和生命起源与演化的知识将会产生革命性的变化,人类及重要物种全基因组图谱的完成不仅为后基因组研究和基因工程开辟了道路,而且将引发人们对解读基因密码规律的探索;后基因组和基因工程学、干细胞等技术的进展将为基因药物、基因治疗、人类的生育与脏器的再生和异种器官的移植、生物多样性的解读与保护、分子生态学的研究等带来前所未有的影响;对于蛋白质结构、功能的进一步认识使人类有可能获得生命物质合成、组装的技术突破,从而突破传统生物与传统化学过程的界限而引发绿色工业革命;伴随着对生命信息、代谢、发育与遗传、变异、免疫学等机制认识的深化,人们将对变异性、代谢性、免疫性、衰老性、神经性、遗传性、传染性疾病及吸毒致瘾的防治取得重大进展。基因组学、生物信息学、分子生态学的发展将使人类从分子水平认识遗传、进化、生物多样性的发展进程,以及分子生态学规律,从而将宏观生物学与微观生物学连接和统一起来。人们对生物体的认识已从整体、器官、组织、细胞水平深入到蛋白质、基因水平对生命本质进行探讨,相应的实验研究技术亦开始建立和发展。由于科学技术的迅猛发展,作为医学的一个重要分支——肾脏病学实验研究亦得到了迅猛发展,使人们对肾脏病的认识日益深入,不仅从宏观、微观结构方面,而且从分子生物学、生物化学、分子遗传学对肾脏疾病有更全面、深入的认识,建立了完善、可靠的实验研究技术平台,如免疫组化技术、免疫荧光和电子显微镜技术、激光微切割分离技术、激光共聚焦扫描显微术、结构和功能基因组学技术、蛋白质组学技术、基因工程、基因治疗、基因药物、细胞研究技术、组织工程技术、器官移植技术、新型透析材料技术等。这些对进一步认识肾脏的生理、病理,预防和治疗肾脏疾病具有深远的意义。现代生物技术的发展为肾脏疾病的研究提供了巨大的机遇,同时,我们也面临着巨大的挑战。我国的肾脏病科研工作者本着“与时俱进,继往开来”的精神,在很多方面已经取得巨大的进步,科学实验研究达到世界先进水平,得到国外同道的首肯,本篇就近 20 年国内外肾脏病实验研究进展作一简要综述,以示同道,望不吝赐教!

第二篇 肾脏病研究中实验动物的选择及动物实验的基本方法

第一章 肾脏病研究中实验动物的选择原则和方法

医学科学研究的两个基本途径是临床研究和实验室研究,它们都离不开实验动物。尤其是实验室研究,实验动物是主要的研究对象,每一项科学实验都有其最适宜的实验动物。选择什么样的动物做实验是医学科学研究工作中一个重要的环节,选择是否恰当,直接关系到科学研究的成败和质量。为保证动物实验研究的可靠性,选择动物应遵循以下五项原则:

- (1) 选择与人体功能、代谢、结构及疾病特点相似的实验动物。
- (2) 选择遗传背景明确、模型性状显著且稳定的实验动物。
- (3) 选择解剖、生理特点符合实验目的要求的实验动物。
- (4) 选择不同种系存在某些特殊反应的实验动物。
- (5) 选择人畜共患疾病的实验动物和传统应用的实验动物。

第一节 选择与人体功能、代谢、结构及疾病特点相似的实验动物

医学科学研究的根本目的是探索人类疾病的发生机制,寻求预防和治疗的方法。因此,选择实验动物时应首先考虑动物种系发展阶段的问题。在实际可能的条件下,尽量选择那些功能、代谢、结构和人类相似的实验动物。一般来说,实验动物进化愈高等,其功能、代谢、结构愈复杂,反应就愈接近于人类。猴、狒狒、猩猩、长臂猿等灵长类动物是最近似于人类的理想动物,但因其价格昂贵又需特殊饲养,选择有很大困难。而许多哺乳类动物在某些功能、代谢、结构以及疾病特点上与人类也有相似之处,如:犬、猫、猪、鼠类等,常被选作实验动物。

犬具有发达的血液循环系统和神经系统以及基本上和人相似的消化过程,在毒理方面的反应也和人比较接近,适于做实验外科学、营养学、药理学、毒理学、生理学和行为学的研究。

猫具有发达的神经系统和循环系统,血管坚韧,血压稳定,适宜做神经和循环方面的研究。猫是寄生虫中弓形虫的宿主,因此在寄生虫病研究中也是一个很好的模型。猫还是研究白化病、聋病、先天性疾病、脊柱裂、病毒引起的发育不良、急性幼儿死亡综合征等很多人类疾病的良好动物模型。

猪的皮肤组织结构与人相似,上皮再生性、皮下脂肪层及烧伤后内分泌与代谢等与人体相似,选用小猪做烧伤实验研究是较理想的实验动物。另外,猪的心脏瓣膜可以直接植于人体,修补人的心脏瓣膜缺陷。

在两栖类动物蛙虽然大脑很不发达,但如果要做一个简单的神经反射弧实验,选用蛙就很合适。因为最简单的反射中枢位于脊髓,蛙的脊髓已发展到合乎实验要求的程度,而且越简单的分析越明确。高等动物的反射弧复杂,反而难以分析。

近年来还发现一种供医学研究用的、可大量繁殖饲养的灵长类动物树鼩(*tupaia belangeri chinensis*),又名树鼯鼠、树仙,多生长于我国云南吴定等地,这种动物体小仅 120 ~ 250 g,每隔 45 d 左右繁殖生育一次,大体解剖和生理功能方面也与其他灵长类相似,其新陈代谢过程远较犬、鼠类等动物与人体相似,尤其在乙型肝炎和睡眠生理研究上有重要用途。树鼩还能自然感染和实验感染人单纯疱疹病毒,适于进行人疱疹病毒的研究。

第二节 选择遗传背景明确、模型性状显著且稳定的实验动物

医学科研实验中的一个关键问题,就是怎样使动物实验的结果精确可靠、有规律,从而能得出正确的结论。因此,应尽量选用经遗传学、微生物学、营养学、环境卫生学控制而培育的标准化实验动物,排除细菌、病毒、寄生虫和潜在疾病以及实验动物杂交,遗传上不均质,个体差异,反应不一致等对实验结果的影响,才能使我们所获得的实验研究成果真实可靠,有实用价值。

根据研究的目的要求,可选择采用遗传学控制方法培育出来的纯系动物(近交系动物)、突变品系动物、封闭群动物、系统杂交动物(即 F1 动物)或采用微生物控制方法而培育的无菌动物、已知菌动物(悉生动物)、无特定病原体动物。

一、近交系动物

近交系动物由于存在遗传的均质性、反应的一致性、实验结果精确可靠等优点已被广泛用于医学科学研究的各个领域。如可选用各种不同品系的小鼠研究各种肿瘤疾病;以及进行基础和临床各类实验研究(表 2-1)。由于各种纯系动物均具有独特的性质,因此可以适合不同课题的研究需要。

表 2-1 供各类实验研究用的纯系小鼠

实验研究类别	动物品系
心血管疾病	DBA/2N
自身免疫性疾病	NZB/N、NZB/NZW
脑积水	C ₅₇ BL/KaLwN、BIO、D ₂ /nSnN
肾盂积水	C ₅₇ L/N、STR/N

续表

实验研究类别	动物品系
白内障	STAR/N
牙周病	DBA/2N(有抗力)、STR/N(易感)
多尿症	STR/N、STR/1N
卵巢囊肿	C ₅₇ L/N
肾脏病	A/HeN
白血病	我国自己培育的有:L615、L7212、LS783、RS615、AL771、L6565 和津 638、AKR
腭裂	A/HeN(自发)、C ₅₇ BL/6N(诱发)
放射线	有抗力:C ₅₇ BL/CdJN 敏感:BALB/cAnN、LACA
淀粉样变	A/HeN、C ₅₇ L/N、NH/LwN、NZW/N
补体	BALB/cAnN(活性高)、DBA/2N(活性低)、AKR/N(C ₃ 缺乏)
免疫球蛋白 M 缺乏	CBA/N
胰岛素	C ₅₇ BR/CdJN(对胰岛素敏感)
心脏钙质沉着	DBA/1JN、DBA/2N
疟疾	疟原虫感染有抗力:C ₅₈ /LwN、DBA/1JN 疟原虫易感:C ₅₇ L/N
类固醇代谢高	C ₅₇ BL/10ScN
维生素 K 缺乏	CBA/CaHN
毒浆原虫病	敏感:BALB/cAnN
镇静剂实验	SJL、NZW
脊髓灰质炎病毒	敏感:C ₃ H/HeN

二、突变品系动物

突变品系动物具有与人类相似的疾病或缺损,如糖尿病伴肥胖症小鼠、自身免疫症小鼠、肌肉萎缩症小鼠、维生素 D 缺乏症小鼠、高血压大鼠、癫痫大鼠、骨骼硬化症小鼠、青光眼兔、脱鞘症小鼠、少趾症小鼠等具有实验模型性状显著且稳定的特征,是研究人类这些疾病的重要实验模型和动物材料。有些突变系动物如无脾小鼠是研究中医中药的重要动物模型,也是研究血吸虫病的良好实验材料。还有供肿瘤免疫研究的突变品系小鼠,如无 T 细胞小鼠,无 B 细胞小鼠,无 K 细胞小鼠,无 T、B 细胞小鼠,无 T、B、K 细胞小鼠,无巨噬细胞小鼠等。此外,还有一些专供色素、代谢、皮毛、视觉和造血等特殊医学研究需要的突变品系动物。中国地鼠易产生真性糖尿病,血糖比正常高出 2~8 倍,胰岛退化,B-细胞呈退行性变,易培育成糖尿病株,适于糖尿病研究。无胸腺裸鼠,其胸腺先天性缺陷,T 淋巴细胞缺损,缺乏免疫应答性,因此,可不发生免疫排斥反应,适于免疫生物学、免疫病理学、移植免疫、肿瘤免疫、病毒和细菌免疫等实验研究,同时又是研究胸腺功能最适宜的天然动物模型。近年来已能将许多不同组织类型的人肿瘤组织成功地移植到裸鼠身上。实践证明,裸鼠也是病毒、细菌和寄生虫感染机制研究,肿瘤免疫研究和疫苗、菌苗安全性和免疫原生物制品鉴定的最好实验材料和动物模型。

此外为了医学和生物学研究需要还培育了各种品系猪,常用的品系有普通猪、辛克莱猪(Sinclair)、荷马猪(Homel)、汗佛特猪(Hanford)、皮特曼-摩尔猪(Pitman-Moore)、冯·温里布莱猪(Von Willbrod,可研究血友病)、乌克兰猪(Yu-Catan)等。而经过选育后的一种美洲小型猪,其中一个品系有80%可天然发生黑色素瘤,与人的病变和传播方式完全一样。由于猪没有母体抗体(不能通过胎盘屏障),故很多病毒学研究可用猪作为实验动物。用猪作动物模型研究人类疾病,如心血管疾病、胃肠道疾病、营养性疾病、皮肤病、糖尿病、代谢性疾病、过敏性疾病、牙科病、老年病、酒精中毒、癌、烧伤、肾功能和放射生物学等方面的研究也日渐增多。

三、无菌动物

无菌动物是在无菌屏障系统中,剖腹取出胎儿,饲养繁殖在无菌隔离器中,饲料、饮水经过消毒,定期检验,证明动物体内外均无一切微生物和寄生虫(包括绝大部分病毒)。选用这类动物做实验,可以排除普通动物带有各种微生物和寄生虫影响实验结果的干扰,使实验结果精确可靠。

四、悉生动物

悉生动物体内所带的微生物是完全明确的。一般是将1种以上的已知微生物人工接种于无菌动物体内,即明确带有单菌、双菌、三菌或多菌的动物。此种动物和无菌动物一样放在隔离器内饲养,因此选用此种动物做实验,准确性也很高,常用于研究微生物和宿主动物之间的关系,并可按研究目的来选择某种微生物。

五、无特定病原体动物

无特定病原体(SPF)动物体内应无特定的微生物和寄生虫,但其他微生物和寄生虫允许存在,是无传染病的健康动物,将无菌动物或悉生动物封闭饲养繁殖而成的。无特定病原体动物虽不是完全无菌,但仍保留有无菌动物的基本特点,不携带有影响实验效果的病原微生物和寄生虫,所以选用这类动物做实验准确性高、重复性好。选用时必须注意不同的实验有不同的要求,根据实验要求选用才有意义。

目前无菌动物、悉生动物和无特定病原体动物已广泛应用于医学科学研究的各个领域。

第三节 选择解剖、生理特点符合实验目的要求的实验动物

选择解剖、生理特点符合实验目的要求的实验动物做实验,是保证实验成功的关键。

家犬的甲状腺位于甲状腺的表面,位置比较固定,大多数在两个甲状腺相对应的两端下。家兔的甲状腺分布得比较散,位置不固定,除甲状腺周围外,有的甚至分布到主动脉弓附近,因此做甲状腺摘除实验,应选用家犬作为实验动物;但做甲状腺摘除实验,为使摘除甲状腺之后还保留甲状腺的功能,则应选用兔作为实验动物。

小鼠、大鼠及豚鼠的气管和支气管腺不发达,只在喉部有气管腺,支气管以下无气管腺,选用这些动物做慢性支气管炎的模型或去痰平喘药的疗效实验就不合适。猴等动物则不然,气管腺的数量较多,直至三级支气管中部仍有腺体存在,选用这种动物就很适宜。

家兔颈部的交感神经、迷走神经和主动脉减压神经是分别存在、独立行走的,而其他动物的减压神经行走于迷走神经、交感干或迷走神经中,因此,如要观察减压神经对心脏等作用时,就必须选用家兔。

地鼠口腔内两侧的颊囊缺少组织相容性抗原,是进行组织培养、人类肿瘤移植和观察微循环改变的良好区域,适于做免疫学、组织培养、肿瘤学和微循环功能等的实验研究。

乌贼有一条巨大的神经纤维,能允许微电极插入其纤维内,仍能保留接近正常的功能活动,常选用它来做神经纤维膜电位和动作电位的实验。

家兔的胸腔结构与其他动物不同,胸腺中央有一层很薄的纵隔膜将胸腔分为左右两部,互不相通,两肺被肋胸膜隔开,心脏又有心包胸膜隔开,当开胸和打开心包胸膜,暴露心脏做实验操作时,只要不弄破纵隔膜,动物就不需要人工呼吸,给实验操作带来很多方便,适合于做开胸和心脏实验。

家犬的嗅觉特别灵敏,喜近人,易于驯养,经短期训练能很好地配合实验。家犬为红绿色盲,不能以红绿作为条件刺激物来进行条件反射实验。家犬的汗腺不发达,不宜做发汗实验;胰腺小,适宜做胰腺摘除术。家犬胃小,容易做胃导管,便于进行胃肠道生理的研究。家犬分成四种神经类型,即强、均衡的灵活性,强、均衡的迟钝型,强、不均衡型和弱型,这对一些慢性实验,特别是高级神经活动实验的动物选择很重要。一般均选用前两种神经类型的家犬做实验。国外常选用一种小猎兔家犬(Beagle)做实验研究,此种动物由于具有毛短、体型小、性温驯、易于抓捕,毛色为黄、黑、白三色,最适用于毒物学、药物学和生理学研究用,特别适用于长期慢性实验。

猴、家犬、猪、羊、豚鼠、大鼠和小鼠等实验动物按一定的性周期进行排卵,不交配也可正常排卵,而兔和猫属典型的刺激性排卵动物,只有经过交配的刺激,才能进行排卵。因此选用成年雌兔来诱发排卵,可观察药物对排卵的影响,进行避孕药物的研究。

青紫蓝种家兔后肢腘窝部有一个粗大的淋巴结,在体外极易触摸和固定,适于向淋巴结内注射药物或通电,进行免疫功能研究。家兔有食粪癖,晚上吃自己白天的粪便,特别喜欢刚排出的软便,因家兔小肠下段肠管能吸收这些粪便中的粗蛋白和水溶性的B族维生素,如选用家兔进行营养实验时,应注意控制其食粪习性,否则会影响实验结果。

一般实验动物均有胆囊,而大鼠无胆囊,因此不能用它做胆囊功能的研究,而适合做胆管插管收集胆汁,进行消化功能的研究。豚鼠、家犬、猫、猴等较大的实验动物,正常心电图均有明确的S-T段,但大鼠和小鼠等较小鼠类没有S-T段,甚至有的导联见不到T波,如有T波也是与S波紧挨着,或在R波降支上即开始,有实验证明这与大鼠心率快、慢无关,可能与啮齿类哺乳小动物心肌复极化过程很缓慢、电动力相互抵消有关。此点在选择动物品种时应注意。

小鼠6~7周龄时性已成熟,性周期短,孕期20d左右,特别有产后发情便于繁殖的特点,它的子宫生长极快,适于做雌激素和避孕药的研究。成年小鼠和大鼠在动情周期的不同阶段,阴道黏膜可发生典型的变化,根据阴道涂片的细胞学改变,可进行卵巢功能的测定实验。

雄鸡头上长有很大的红鸡冠,这是雄鸡的重要性特征,适于做雄性激素的研究。

人与实验动物在解剖、生理及代谢方面的比较可参考表2-2。

表 2-2 人与实验动物在解剖生理及代谢方面的比较

动 物	相 似 点	相 异 点
小鼠	老龄肝变化	肝脏、脾脏
大鼠	脾脏, 老龄胰变化, 老龄脾变化	网膜循环, 心脏循环, 无胆囊, 肝脏, 汗腺
兔	脾脏血管, 脾脏, 免疫, 神经分布, 鼓膜张肌	肝脏, 汗腺, 呼吸细支气管, 肺
豚鼠	脾脏、免疫	汗腺
猫	脾脏血管, 蝶骨窦, 表皮, 锁骨, 硬膜外, 脂肪分布, 鼓膜张肌	脾脏, 对异种蛋白的反应, 汗腺, 喉部中隔, 性索的发育, 睡眠, 热调节
犬	垂体血管, 肾动脉, 脾脏, 脾脏血管, 蝶骨窦, 肾表血管, 肝脏, 表皮核酸代谢, 肾上腺神经分布, 精神变化	心丛, 肠道循环, 网膜循环, 肾动脉, 胰管, 热调节, 汗腺, 膈, 喉神经, 睡眠, 淋巴细胞显性
猪	心血管分支, 红细胞成熟, 视网膜血管, 胃肠道, 肝脏, 牙齿, 肾上腺, 皮肤, 雄性尿道	淋巴细胞显性, 脾脏, 肝脏, 汗腺, 丙种球蛋白(新生)
绵羊	脾脏血管, 汗腺	动静脉吻合, 消化, 胃, 呕吐, 热调节, 睡眠
山羊	静脉管	淋巴细胞显性, 消化, 胃, 呕吐, 热调节, 汗腺, 睡眠
灵长类	脑血管, 肠循环(猩猩), 胎盘循环, 胰管, 牙齿, 肾上腺, 神经分布, 核酸代谢, 坐骨区(新世界猴), 脑(大猩猩), 生殖行为, 胎盘, 精子	止血, 腹股沟, 坐骨区(旧世界猴)
牛	升结肠	淋巴细胞显性, 消化, 胃, 呕吐, 丙种球蛋白(新生), 乳腺, 热调节

第四节 选择不同种系存在某些特殊反应的实验动物

不同种系实验动物对同一因素的反应虽然往往是相似的, 即有它共同性的一面, 但有时也会出现特殊反应。实验研究中常要选用那些对实验因素最敏感的动物作为实验对象, 因此不同实验动物存在的某些特殊反应性在选择实验动物时更为重要。

家兔对体温变化十分灵敏, 适于发热、解热和检查致热源等实验研究; 而小鼠和大鼠体温调节不稳定, 则不宜选用。

鸽子、家犬、猴和猫呕吐反应敏感, 适宜做呕吐实验, 家兔、豚鼠等草食动物呕吐反应不敏感, 小鼠和大鼠无呕吐反应, 则不宜选用。

金地鼠和豚鼠对各型钩端螺旋体很敏感, 最好选用 55 ~ 75 g、幼年金地鼠或 120 ~ 180 g、幼年豚鼠。小鼠、大鼠等实验动物对钩端螺旋体一般不敏感。

大鼠垂体-肾上腺系统功能发达, 应激反应灵敏, 适于做应激反应和垂体、肾上腺、卵巢等内分泌实验研究。大鼠肝脏的枯否细胞 90% 有吞噬能力, 肝脏再生能力很强, 切除 60% ~ 70% 的肝叶, 仍有再生力, 适于肝外科实验研究。大鼠对炎症反应灵敏, 特别是踝关节对炎症反应更敏感, 适于多发性关节炎和化脓性淋巴结炎的研究, 也适于中耳疾病和内耳炎的研究。

豚鼠易致敏, 适于做过敏性实验研究。豚鼠有两种类型的变态反应抗体, 即 IgG 和 IgE, 适于研究过敏性和速发型变态反应, 在全身的变态反应中, 肺是休克器官, 肥大细胞是靶细胞, 组胺是主要的介质。豚鼠的耳蜗对声波变化十分敏感, 适于做听觉方面的实验研究。灵长类及

豚鼠体内缺乏合成维生素 C 的酶,因此适于做维生素 C 的实验研究。豚鼠和大鼠对组胺的反应相反,豚鼠对组胺反应十分敏感,适于做平喘药和抗组胺药的实验研究。豚鼠对结核杆菌、布氏杆菌、白喉杆菌、Q 热病毒、淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒等很敏感,对青霉素也很敏感,比小鼠敏感 1 000 倍,用青霉素治疗时应特别注意。

不同实验动物对射线敏感程度差异较大。家兔对射线十分敏感,照射后常发生休克样的特有反应,并有部分动物在照射后立即或不久死亡,其休克的发生率和动物死亡率与照射剂量呈一定的线性关系,不适合做放射病研究。常选用小鼠、大鼠、犬和猴等实验动物进行这方面的研究。不同种系动物发生放射病的明显程度和发生时间差异很大,小鼠和大鼠几乎完全没有全身性初期反应期,豚鼠表现得不明显,而犬和猴则非常明显。小鼠和大鼠造血系统的损伤出现得最早,豚鼠、犬和猪造血障碍发展比较缓慢,猴的造血改变与豚鼠、犬和猪相同。出血综合征在豚鼠表现得最明显,犬也相当显著,猴和家兔中等,而小鼠和大鼠则很少见。

家兔、鸡、鸽和猴食用高胆固醇、高脂肪饲料一定时间后容易形成动脉粥样硬化病变,适于动脉粥样硬化实验研究。

5 岁以上的雌犬常有自发性乳腺肿瘤,如果给雌犬孕激素就很容易诱发乳腺肿瘤,雌激素还容易引起犬发生贫血,这在其他动物是很少见的。

水蛭肌或青蛙腹直肌对乙酰胆碱具有极高的敏感性,适宜做乙酰胆碱测定实验。

蚯蚓背纵肌不存在毒蕈碱-乙酰胆碱受体 ($M-AChR$) 和烟碱 1-乙酰胆碱受体 (N_1-AChR),仅存在烟碱 2-乙酰胆碱受体 (N_2-AChR),适于进行胆碱能受体的研究。

蝌蚪缺乏甲状腺素,不能很快变成蛙,如给以适量甲状腺素则可加速变成蛙,因此常用蝌蚪的发育来研究甲状腺素。

青蛙和蟾蜍的腓肠肌和坐骨神经易获得和制作,适于观察药物对外周神经、横纹肌或对神经肌肉接头的作用。它们的心脏在离体情况下,仍可有节奏地搏动,适于研究药物对心脏的作用。

雌激素能终止大鼠和小鼠的早期妊娠,但不能终止人的妊娠。所以,如果知道一个化合物具有雌激素活性,将其用在大鼠或小鼠上观察终止妊娠的作用是没有应用意义的。吗啡对家犬、兔、猴、大鼠和人的主要作用是中枢抑制,而对小鼠和猫的主要作用是兴奋。降血脂药安妥明可使家犬下肢瘫痪而对猴及其他动物则无此副作用。驱绦虫及血吸虫的鹤草酚可损害犬的视神经并引起失明。苯可引起家兔白细胞减少及造血器官发育不全,而对犬却引起白细胞增多及脾脏和淋巴结增生。苯胺及其衍生物对家犬、猫和豚鼠能引起与人相似的病理变化,产生变性血红蛋白。降胆固醇药氯苯氧丁酸乙酯对犬的毒性较大。性激素可使犬易发生化脓性子宫内膜炎而死于败血症。家兔对阿托品极不敏感。

不同品种实验动物存在这些特殊反应,在选择实验动物时必须注意。不同品系动物,对同一刺激的反应差异很大,在选择时也必须注意。如 $C_{57}BL$ 小鼠对肾上腺皮质激素的敏感性比 DBA 及 BALB/c 小鼠高 12 倍。DBA 小鼠对音响刺激非常敏感,闻电铃声后可出现特殊的发作性痉挛,甚至死亡,而 $C_{57}BL$ 小鼠却根本不会出现这种反应。DBA/2 及 C_3H 小鼠对同一病毒 (Newcastle 病毒) 的反应和 DBA/1 小鼠完全不同,前者引起肺炎而后者引起脑炎。A 系小鼠的促性腺激素含量比 DBA 小鼠低 1.5 倍。A 系小鼠肝脏的 β 葡萄糖酸活性只有 C_3H 小鼠的十几分之一。A、 C_3H 、津白 II 等品系小鼠易致癌, C_{57} 、 C_{58} 、津白 I 等品系不易致癌,AKR、DBA/2、L615 等品系易致白血病。