

前 言

受卫生部科技局的委托〔依据（82）卫科技271号文〕，在中医研究院各级领导的关怀及全国各有关省、市、自治区兄弟单位大力协助和支持下，经过参加编写同志的努力，《医学实验动物模型及细胞系研制和应用》一书现编纂就绪。

该书汇集全国25个省、市、自治区和解放军、中国科学院及卫生部所属（在京）有关部门等93个单位所研制应用的疾病动物模型241个*，细胞系66个，近交系动物5个。

最初，经讨论商定，收集八个病种〔中医、肝脏疾病、流行性出血热、寄生虫病（疟疾、钩虫病、血吸虫病）、心血管疾病（冠心病、肺心病、高血压）、糖尿病、肿瘤、脑水肿〕的动物模型研制情况。调查表发出以后，各单位大力支持，积极填报，其中部分填报的模型不属于上述八个病种之列，为了不负填表单位的厚意，我们将八个病种的模型列为第一部分；而将非八个病种的模型列为第二部分，这部分只有部分单位填报，因而是不完全的。

为了使八个病种部分能较全面地反映国内该病种模型制作应用的情况，除各单位填表者外，我们还收集了公开发表的有关材料，作了补充。同时，对除流行性出血热、糖尿病及脑水肿（该三病种材料过少）以外的各类疾病模型的研制情况，分别写出综合性介绍、列于表格之前，以便读者了解概貌。

为了便于读者查阅检索，在正文之后，还附有模型中文名称及制

*含中医“证”的模型

作单位索引。

本书基本上反映国内在此领域的情况，可为广大医药卫生科技人员开展实验研究提供方法和手段之借鉴，以便仿照参考；为领导决策起参谋作用；同时达到互通情况、交流经验及减少重复的目的。也可利用此书进行检索。

由于编写者经验不足、水平有限，加之资料不全、时间仓促，不当之处在所难免，敬请读者批评指正。因时间关系，书中内容加工后未经原作者校阅。

一九八四年十二月

编辑说明

1. 本书所载疾病动物模型的内容分两部分，第一部分重点介绍八个病种，包括中医、肝脏疾病、流行性出血热、寄生虫病（疟疾、钩虫病、血吸虫病）、心血管疾病（冠心病、肺心病、高血压）、糖尿病、肿瘤、脑水肿等的动物模型；第二部分为其它病种的动物模型。细胞系及近交系动物列于其后。
2. 疾病动物模型、细胞系及近交系动物的研制使用情况主要以表格形式展示。
3. 疾病动物模型、细胞系及近交系动物的研制使用情况（表）均经与原制作单位所发表的有关论文核对、加工整理补充、反复审校后定稿。少数无论文可资核对、或论文与制作单位填报的调查表内容不符者、酌情以报表为准定稿。表中部分模型系编者根据文献内容摘补加入的，非各单位填报。
4. 本书内容收录截止时间为1983年5月，其后发表或鉴定的模型一般未予收录。
5. 书后附录中的制作单位索引及模型中文名称索引，供读者检索之用。
6. 本书类目排列顺次主要参照《中国图书资料分类法》和人类疾病属性。

目 录

一、中医“证”的动物模型研制概况.....	(1)
二、肝脏疾病动物模型研制概况.....	(10)
三、寄生虫病动物模型研制概况.....	(15)
四、几种心血管疾病动物模型研制概况.....	(23)
五、实验肿瘤动物模型研制概况.....	(35)
六、急腹症动物模型研制概况*.....	(52)
七、疾病动物模型研制使用情况.....	(61)
(一) 八个病种动物模型研制使用情况.....	(62)
1. 中医“证”的动物模型 (001~023)	(62)
001 “卫气营血”模型	
002 “热证”、“寒证”模型	
003~005 “血瘀”模型	
006、007 “血虚”模型	
008~012 “脾虚”模型	
013 “肝郁”模型	
014~016 “阳虚”模型	
017、018 “阴虚”模型	
019 “阴证”与“阳证”模型	
020 “脉微欲绝”模型	
021 “气虚”模型	

• 不属八个病种之列

- 022 “阴阳失调”模型*
- 023 “里实”模型**
2. 肝脏疾病动物模型 (024~037) (73)
- 024~027 病毒性肝炎模型
- 028 急性中毒性肝炎模型
- 029 肝昏迷模型
- 030 肝损伤模型
- 031 缺血性肝坏死模型
- 032~034 急性肝功衰竭模型
- 035~037 免疫性肝炎模型
3. 流行性出血热动物模型 (038) (80)
4. 寄生虫病动物模型 (039~058) (81)
- 039~045 疟疾模型
- 046~054 钩虫病模型
- 055~058 血吸虫病模型
5. 心血管疾病动物模型 (059~082) (93)
- 059~065 心肌缺血和梗塞模型
- 066~069 肺心病模型
- 070 心源性休克模型
- 071~073 高血压模型
- 074~076 高脂血症模型
- 077、078 肺动脉高压模型
- 079~082 动脉粥样硬化模型

* 原称“下丘脑—垂体—肾上腺皮质轴受抑”模型

** 原称“通里攻下”模型

6. 糖尿病动物模型 (083、084)	(104)
7. 肿瘤动物模型 (085~173)	(105)
085~087	网织细胞肉瘤	
088~090	恶性淋巴瘤	
091、092	间皮细胞瘤	
093~107	白血病	
	淋巴细胞性白血病	
	粒细胞性白血病	
	脑膜白血病	
108~119	肺肿瘤	
120~130	食管肿瘤	
131~133	胃肿瘤	
134、135	大肠肿瘤	
136~142	肝肿瘤	
143~147	生殖系统肿瘤	
148~153	软骨、软组织肿瘤	
154~157	脑肿瘤	
158~160	皮肤肿瘤	
161	口腔颌面部肿瘤	
162~172	乳腺肿瘤	
173	其它	
8. 脑水肿动物模型 (174)	(142)
(二) 其他病种动物模型研制使用情况 (175~241)	(143)
175	胆固醇肉芽肿模型	
176	矽肺结核模型	

- 177 尘肺模型
- 178 铅中毒模型
- 179 钩端螺旋体病口鼻涌血模型
- 180、181 痢疾模型
- 182~188 丝虫病模型
- 189 肺吸虫病模型
- 190 华支睾吸虫病模型
- 191~193 心律失常模型
- 194 病窦综合征模型
- 195、196 淋巴水肿模型
- 197 溶血性贫血模型
- 198、199 白细胞减少模型
- 200 血液稀释模型
- 201~204 气管炎、支气管痉挛模型
- 205 肺气肿模型
- 206 肺泡炎模型
- 207、208 肠粘连模型
- 209 胃溃疡模型
- 210 胃肠炎模型
- 211 “氨昏迷”模型
- 212 甲状腺肿模型
- 213 去垂体模型
- 214、215 过敏性休克模型
- 216~218 感染模型
- 219 腹膜炎模型

- 220 胆结石模型
- 221 胆管炎模型
- 222 胰腺微循环障碍模型
- 223、224 胰腺炎模型
- 225 颈椎错位模型
- 226 骨折模型
- 227 关节炎模型
- 228~230 肾炎模型
- 231、232 肾结石模型
- 233 肾功能衰竭模型
- 234 无精子生成模型
- 235 畸胎模型
- 236、237 癫痫模型
- 238 脑脊髓炎模型
- 239 醛缩酶升高模型
- 240 眼结膜炎模型
- 241 龋病模型

八、动植物细胞系研制使用情况 (242~307)..... (175)

- 242~249 正常人细胞系
- 250~284 人癌细胞系
- 285 杂交瘤细胞系
- 286~307 动植物细胞系

[附] 细胞培养

九、近交系动物研制使用情况 (308~312)..... (222)

- 308 津白1系 (TA₁系) 小鼠

- 309 津白 2 系 (TA₂系) 小鼠
- 310 615近交系小鼠
- 311 泸白 1 号 (SWI) 近交系小鼠
- 312 津739 (T—739) 近交系小鼠

附 录

单位索引.....	(225)
中文名称索引.....	(231)
编者后记.....	(235)

中医“证”的动物模型研制概况

杜如竹

用现代科学方法研究中医基本理论深受医务界的关注，愈来愈得到国内外学者的重视。研究中医基本理论，除了从临床对人体的直接观察外，采用动物模型开展实验研究，也是不可缺少的重要环节。一般地说来，中医“证”的模型是在动物身上模拟复制临床不同的症候，以不同证型表现出来。众所周知，制造中医“证”的动物模型，是一项极为复杂且难度较大的课题。尽管如此，多年来国内在这方面仍做了大量工作，取得一定的成绩。

一、国内外情况

国内早在1960年邝氏等就指出皮质素型动物（即醋酸氢化考的松模型、氢考模型或“阳虚”模型）一系列病态与阳虚临床特征基本符合。1963年邝氏等又观察发现，助阳药能减轻或纠正过量皮质素引起的动物耗竭现象，并对助阳药作用机理进行探讨，认为助阳药的作用并非单纯促进蛋白质合成或补充了钾或者替代肾上腺皮质激素，其确切作用机理是否是纠正了机体“阳虚”本质难以肯定尚待探讨。1964年上海第二医学院附属广慈医院舌象研究小组，为开展气、阴虚舌象的动物实验研究，以人工慢性贫血及高位小肠侧瘘，造成“气虚”和“阴虚”模型。1977年上海中医学院正常人体学教研组，认为助阳及滋阴药能调节“阳虚”及“阴虚”现象，可反证造型的属性。1980年施氏等首先采用电镜技术观察某些助阳药对“阳虚”模型的肝细胞亚微结构的作用，发现助阳药能调节细胞核DNA复制及RNA、蛋白

质合成，改善细胞能量代谢；同年，北京师范大学生物系消化生理科研组在国内首先报道用中药大黄水浸煎剂造成“脾虚”模型，并用四君子汤反证。1981年陕西中医学院生理教研室用改变植物神经系统机能状态的药物建立类似“阳证”（阿托品）及“阴证”（利血平）模型，并设想临床“阳证”和“阴证”的产生与交感、副交感神经系统机能的盛、衰有关；同年，贲氏等以皮下注射乙酰苯肼（APH）造成实验性溶血性贫血，拟“血虚”模型；同年，施氏等认为“阳虚”模型，早期以“阴虚”为主，滋阴药有一定作用；后期才以“阳虚”为主，助阳药对之有显著作用，说明中医阴阳贯穿整个疾病过程。1982年施氏等又发现某些助阳药对“阳虚”动物脾脏淋巴细胞有显著保护作用；严氏等对“脾虚”动物的体表冷光、温度及皮肤电阻、体重等多种体表物理信息的研究，发现体表冷光变化幅度最大，其次是体表温度、体重，而体表电阻较差，并认为这些指标有方便、快速无损等优点，是可取的；南京医学院中西医结合研究组，开展了脾虚泄泻证的动物模型研究，认为番泻叶与大黄致泻药理作用基本一致，但其用量为大黄的1/10，主张番泻叶可作为复制脾虚泄泻证动物模型的首选药物；张氏等认为助阳药能提高“阳虚”动物DNA合成率、降低死亡率；史氏等于家兔耳缘静脉注入10%高分子右旋糖酐造成“血瘀”动物模型，并观察川芎注射液治疗作用；梁氏等用三联疫苗及寒凉药造成寒证，以温热药造成热证模型，观察电刺激效应；夏氏等模拟几种常见的虚证病人，用不同方法同时建立四种（互相对立的两组）病理模型，即甲状腺功能亢进（甲亢组）及减退（甲减组）；糖皮质激素过多（氢考I组）及肾上腺皮质功能抑制（氢考II组）等四组。然后用滋阴药（生地、龟板）和助阳药（附子、肉桂）进行反证（即“诊断性治疗”）区分证型。结果，甲亢组和氢考I组服用滋阴

药有效（用助阳药反恶化），辨证为阴虚为主；甲减组及氢考Ⅱ组服用助阳药有改善（用滋阴药恶化），故属阳虚为主。上述情况与临床所见基本一致。另外，两组模型血浆中环核苷酸含量的变化与临床结果亦一致。本实验在方法学上进行了一些改进，采用了先注射 β -肾上腺素能激动剂（异丙基肾上腺素）或M-胆碱能激动剂（氨甲酰胆碱）引起血浆中cAMP和cGMP大幅度升高，然后取血测定cAMP、cGMP含量，且观察cAMP、cGMP系统对相应受体激动剂刺激的反应强度。从而，不仅相对提高了测定方法的灵敏度，且比单纯测定血浆中环核苷酸的含量，获得更多的信息。1983年徐氏等观察“阳虚”动物牙周变化及助阳药作用；耿氏等观察了助阳药对“阳虚”模型免疫功能影响；熊氏等以大肠杆菌注入兔耳缘静脉复制温病卫、气、营血模型；胡、关氏等观察大黄致虚模型的形态及免疫功能变化；黄氏等报道用100%的大黄、甘遂、大戟、芫花煎剂及100%的甘遂合剂（甘遂、芫花、大戟）喂饲小白鼠未形成脾虚模型，而采用甘兰加猪脂喂饲小鼠则成功；施氏等观察到右归丸（温肾阳、补精血方剂）对“阳虚”动物肝细胞核亚微结构有保护作用；杨氏等用外源性糖皮质激素地塞米松灌胃造成下丘脑—垂体—肾上腺皮质（HPA）轴受抑模型。1984年于氏等建立脾虚荷瘤动物模型为临床健脾理气法治疗肿瘤获得一定的启示；马氏等观察到补肾脂注射剂能减轻因大剂量醋酸氢化考的松对肝细胞的损伤作用及使受氢考影响而下降的酶反应上升；李氏等以反映上皮细胞葡萄糖转运系统各种性能的葡萄糖转运电位（Transmural Potential Difference, PD）为指标，观察脾虚动物离体小肠不同环境下PD受抑，四君子汤有促进恢复的作用；另外，汪氏等还发现小鼠氢考模型的腹膜细胞总数显著减少，中药（附子、肉桂、仙灵脾等）对其有调节保护作用。

国外，1971年日本有地滋为了解膈肌、肝脏病变与胸胁苦满证的关系，在家兔身上进行了以下实验：1. 分别于左膈肌边缘及中央，肝右叶被膜及肝右叶（作45°角）等部位刺入两根粗0.5毫米、长4毫米的针并留针两周。2. 皮下注射四氯化碳0.3毫升（隔日一次注射4次；继而隔5日一次注射3次，同时每日胃内注入柴胡浸膏颗粒5克，计10天）。3. 连日皮下注射苯肼（Phenyl hydrazin）。4. 肝左叶注入10%氢氧化钠及肝右叶注入10%盐酸等。根据2周后检查所见认为，胸胁苦满体征（捏诊皮肤增厚、压痛；观察压痛的方法是：将动物的四肢和颈部固定，捏诊时躯干部跳起）与季肋部浮肿带的病变相同，为同一体征。当肝损伤严重及膈肌边缘部发生病变时均出现胸胁苦满证，而单味柴胡剂有防止出现该证的效应。另外，还观察到膈肌中央部位病变（出现于胸骨柄一带），表现为梅核气；而贫血引起的膈肌、肝脏等部位血流量减少时，不出现胸胁苦满。1984年日本久保道德为研究伤寒论方剂的药理作用而制作中医“证”的动物模型，以病毒、细菌及致敏物质（异性蛋白和多糖抗原）造成太阳病模型，并用桂枝汤反证；以自身免疫性疾病——大鼠佐剂性关节炎当作胸胁苦满证的模型，抗原抗体反应可导致血小板聚集、血栓形成而诱发瘀血症模型；大鼠佐剂性关节炎2个月后注入酪蛋白，再经过2个月后出现阴证，八味丸对其有预防作用。

二、造型的思路和方法

二十多年来，称之为中医证型的动物模型大约有：“阳虚”、“阴虚”、“脾虚”、“脉微欲绝”、“血虚”、“血瘀”、“肝郁”、“寒证”、“热证”、“温病”及“里实”等11种。其造型的思路和方法除个别者外，均是选择一些造成与临床证型相仿的致病因

素，作用于动物机体使其产生类似临床某些证的模型，而致病因素不外乎物理、化学、生物以及某些内脏损伤或切除等，如1. 用生大黄、番泻叶、玄明粉造成脾虚运化失常模型；2. 用阿托品（胆碱能M型受体阻断剂）、利血平（耗竭儿茶酚胺类递质）造成植物神经功能失调拟脾虚、阳虚、阴虚模型；3. 根据中医饥饱无度、损伤脾胃的理论，用甘兰加猪脂使饮食失节造成脾虚生化乏源模型；4. 以大剂量醋酸氢化可的松使动物产生一系列耗竭现象，达到虚损状态比拟阳虚模型；5. 以适量的大肠杆菌静脉注射，复制急性和暴发性大肠杆菌败血症比拟温病模型；6. 依中医“正邪相争”理论为指导，用给动物注入强毒细菌以“助邪”及结扎血管阻断血运降低机体抗病力以“伤正”的办法，造成动物“里实”模型；另外，还开展了采用多种病因造型方法的尝试。其造型所用动物主要还是小动物（大、小白鼠），也有用金黄地鼠、家兔和猫的。给药（或作用）途径除胃饲外，是肌肉、皮下、腹腔及耳缘静脉注射。见附表

附表

中医“证”的动物模型造型方法

证型	刺激因素	使用动物	作用途径	制作单位
“阳虚”	醋酸氢化考的松	大、小白鼠	肌肉注射	上海第二医学院等
	他巴唑	CFW纯系小鼠	喂饲	“
	羟基脲 双侧肾上腺切除	小白鼠 大白鼠	“ 手术	解放军第二军医大学 上海中医学院
“阴虚”	甲状腺素片	小白鼠	喂饲	上海中医学院
	人工高位小肠侧瘻	家兔	手术	上海第二医学院
	L-甲状腺素钠盐	CFW纯系小鼠	皮下注射	“

“脾虚”	大黄	大、小鼠、金 黄地鼠、家兔	喂饲	北京师范大学、中医 研究院等
	大黄、玄明粉、番泻叶 低蛋白饮食	大白鼠 “	“ “	南京医学院 中山医学院、安徽中 医学院
	甘兰加猪脂 利血平	小白鼠 “	“ 皮下注射	黑龙江中医学院 北京市中医医院
“脉微欲绝”	3%戊巴比妥钠	猫	静脉注射	解放军第二军医大学
“血虚”	乙酰苯肼 (APH) 放血	大、小白鼠	皮下注射 眶后静脉放血	北京中医学院
“血瘀”	10%高分子右旋糖酐 10%葡聚糖盐水 0.1%肾上腺素	家兔、大鼠	皮下或耳缘静 脉注射	解放军第二军医大学
“肝郁”	艾叶	小白鼠	腹腔注射	湖南医学院
“寒证”	三联疫苗 寒凉药(胆草、黄连、黄 柏、银花、连翘、石膏)	大白鼠	腹腔注射 灌胃	北京医学院
“热证”	温热药(附子、干姜、肉 桂、党参、黄芪、白术)	大白鼠	腹腔注射 灌胃	北京医学院
“温病”	大肠杆菌	家兔	耳缘静脉注入	四川医学院
“里实证”	强毒细菌 结扎血管阻断血运	狗	阑尾肌层注入 阑尾根部	

三、讨论与评价

目前，称之为中医“证”的动物模型，一般有两类：一是根据临床某些证候表现，采用相应的手段在动物身上复现，再用临床常用的方剂反证，有效者亦称之为某证型的模型，如，“脾虚”型、“阳虚”型等；另是无明确设想，即用某种方法造成病的模型，把西医“病”的模型当成中医某种证的模型，如，将溶血性贫血称之为“血虚”模型或以高粘滞血症作为“血瘀”模型等，前者比起后者较有思

路、设想，具有一定的中医特色，当然严格说来也不能排除急性药物中毒所造成的病理状态。

复制祖国医学“证”的动物模型难度较大，因为中医的证是疾病的病因、病位及病邪性质的概括，且临床多以病人主观感觉反映出来，确切的客观指标尚在探索之中，即使客观表现如，舌象、脉诊及神志等也不易在动物身上模拟出来。所以，多数学者认为目前只有尽可能从“证”的临床辨证标准来评价中医“证”的动物模型。

(一) 关于“脾虚”动物模型：1. 迄今对脾虚泄泻动物的评价，尚无肯定的意见。从大黄致虚模型来看，致虚物大黄是中医常用的苦寒药，我国医家通过临床大量医疗实践认识到，过量服用苦寒泻下药伤脾胃、耗正气，产生脾胃虚寒；又依中医“虚者补之”的道理，用适量四君子汤等理气健脾方药可使脾虚模型复健。从临床脾虚辨证标准及药物反证作用来看，大黄致虚的动物病理模型符合脾虚证。但也有作者用苦寒泻下法复制脾虚模型未成功；还有人认为，在短期内用过量大黄所致“脾虚”大鼠模型在唾液腺分泌功能方面与临床脾虚病人所见，不完全相符。2. 依据饮食不节，饥饱无度损伤脾胃的道理，采用甘兰加猪脂喂饲动物制成脾虚模型，其设计思路较合理，且操作简单，制作容易。3. 采用饮食蛋白缺乏这样一种单纯因素短期内使动物呈现恶性营养不良状态，与临床脾虚证不尽相同，认为用此种状态代表中医临床的脾虚证似欠相宜。

(二) 关于“阳虚”动物模型：自60年代初，国内即有文献报道，应用大剂量外源性糖皮质激素可导致实验动物耗损，出现一系列虚损症状，类似中医的“阳虚”，此种异常状态可用助阳药纠正，故称之为“阳虚”模型。目前国内普遍采用这一方法复制“阳虚”模型，并开展了一系列的、多指标的助阳药药理研究工作。关于此种造

型的评价,亦持不同见解,国内有人比较不同种类糖皮质激素(醋酸可的松、醋酸氢化可的松——为混悬剂,局部注射后吸收慢,作用时间长并易造成蓄积;氢化可的松琥珀酸钠、地塞米松——水溶性制剂,注射后吸收快,毒性作用小)对造型的影响,结果认为“氢考”所致的“阳虚”表现,可能是混悬剂长期应用所导致药物在体内积蓄中毒反应的结果。本造型方法值得商榷。而慢性“阳虚”模型有待研究探讨。

(三) 无明确设想,未能以中医理论为依据,单纯借助西医疾病模型当成中医证的模型。用此造型研究中药药理尚可,要作为中医证的模型亦欠相宜。

(四) 根据中医整体观的特点,在中医模型客观化研究中,以体表物理量(如,体表冷光、体表温度和电阻以及体重等)为指标,快速、无损的探查方法是可取的,值得进一步探索。

(五) 采用多种病因,以不同方法同时建立几种互相对立的模型以及指标测定方法学的改进等,不仅相对提高了测定方法的灵敏度,且获得了较大的可信性,思路和方法学上的这种改进,在中医模型研制中也是一个可喜的苗头。

(六) 中医“证”的动物模型主要用于各种证型产生、发展及转归的规律性探讨,并寻找其预防和治疗的理论根据。而中药药理的研究,一般说来,则不必拘泥于此,其现代医学多种病理模型(或制备的标本)均可采用。

在国内试图建立中医“证”的动物模型,虽然起步不晚,但进展迟缓。即便如此,20多年来仍作了大量工作,有了良好开端,对造型的思路和方法作了初步探索,为今后开展中医研究工作打下一定的基础。