

病理生理学丛书

人类疾病的动物模型

第一辑

郭 鹞 编

人 民 卫 生 出 版 社

病理生理学丛书

R363

1

3:1

人类疾病的动物模型

第一辑

郭 鹤 编

人民卫生出版社

病理生理学丛书
人类疾病的动物模型

第一辑
郭 鹞 编

人民卫生出版社出版
(北京市崇文区天坛西里10号)
人民卫生出版社印刷厂印刷
新华书店北京发行所发行

787×1092毫米32开本 15 $\frac{3}{4}$ 印张 4插页 341千字

1982年2月第1版第1次印刷

印数：1—5,300

统一书号：14048·4117 定价：2.10元

《病理生理学丛书》前言

病理生理学是一门重要的实验性医学基础学科，对有关医学专业特别是临床各科具有重要的意义。当前生物学和医学已经发展到亚细胞水平和分子水平，对于疾病发生机理的研究也进入到一个新的阶段。广大的病理生理学工作者和临床医师都迫切希望有一些较为详细的病理生理学参考书。为了满足广大读者的需要，为了适应我国社会主义现代化建设和医学科学发展的需要，人民卫生出版社委托我们负责主编《病理生理学丛书》。

《病理生理学丛书》是一套主要供病理生理学工作者和临床医师阅读的专题参考书，将以专题分册的形式陆续出版。在题材方面我们将选择一些在医学上发展较快、有重大理论和实践意义，并为当前教学、科研和临床工作者迫切需要了解的重大课题，进行比较深入而广泛的论述。

担任编写的作者和审校人员，大多是从从事有关专题研究工作的专业工作者。我们将力图使《病理生理学丛书》能反映国内外新动向新成就。

由于我们经验不足，水平有限，不当之处在所难免，希望广大读者批评指正。

湖南医学院 潘世宸
上海第一医学院 朱益栋
武汉医学院 赵修竹
第二军医大学 吴中立

前 言

在动物身上复制人类疾病是促进医学科学发展的重要途径之一，无论在疾病的发生发展机制的探讨上或预防与治疗上，都起着不容忽视的作用。建国三十余年来，我国在实验病理学领域积累了大量有关人类疾病的动物模型的资料与方法，通过实践有许多创造与改进，如能交流推广，将会对医学科学的发展起一定的推动作用。1979年在成都召开的医学百科全书病理生理学分册初稿审定会议上，与会同志均有同样感受，当即委托我们尽快汇集各单位的经验，主编《人类疾病的动物模型》一书，以便交流、推广与应用。计有38个单位寄来稿件110篇。我们从中选取了33个单位的82个疾病模型复制方法编成本书。

我国进行实验病理学工作的单位和个人还有很多，但由于这次征稿时间仓促，以致许多宝贵经验与资料未能收入，对此我们深表遗憾。

本书的82个模型与方法共分十二章，由于我们水平有限，归纳的不尽完全合理；且因篇幅所限，对部分稿件作了一些增删，望原作者与读者提出批评指正意见。

本书编写过程中，施新猷等同志协助抄写，邵蒂棠同志协助绘制插图，在此一并感谢。

郭 鹤

1980年8月于西安第四军医大学

目 录

第一章 休克与弥漫性血管内凝血	1
第一节 失血性休克与休克时区域性血流量的测定.....	湖北医学院.....1
第二节 用凝血酶引起狗的急性实验性弥漫性血管内凝血.....	皖南医学院.....9
第三节 急性微循环障碍.....	上海第一医学院.....19
第二章 肿瘤模型复制	27
第一节 实验肿瘤模型的建立.....	中国医学科学院基础医学研究所.....27
第二节 动物肺癌模型的复制(一).....	湖北医学院.....43
第三节 动物肺癌模型的复制(二).....	贵阳医学院.....63
第四节 大鼠食管癌模型复制.....	河南医学院.....68
第五节 用甲基胆蒽诱发小白鼠腺胃腺癌.....	甘肃省人民医院.....74
第六节 二乙基亚硝胺诱发肝癌动物模型.....	重庆医学院.....82
第七节 甲基胆蒽诱发小白鼠皮肤癌.....	内蒙古医学院.....85
第八节 甲基胆蒽诱发小白鼠肉瘤.....	

	·····内蒙古医学院·····	88
第九节	实验性白血病和网状细胞肉瘤·····	
	·····上海第一医学院·····	91
第三章	动脉粥样硬化与高脂血症·····	104
第一节	动脉粥样硬化动物模型的复制·····	
	·····上海第二医学院·····	104
第二节	家兔动脉粥样硬化模型复制(一)·····	
	·····武汉医学院·····	114
第三节	家兔动脉粥样硬化模型复制(二)——实 验性高胆固醇性·····	南京医学院·····
		120
第四节	家兔动脉粥样硬化模型复制(三)——免 疫损伤合并高胆固醇性·····	
	·····南京医学院·····	129
第五节	丙烯胺对兔动脉粥样硬化造型的影响·· ·····	兰州军区第一医院·····
		134
第六节	大鼠胆固醇肉芽肿及其应用·····	
	·····南京医学院·····	139
第七节	实验性高脂血症·····	
	·····衡阳医学院·····	144
第四章	心肌梗塞与心律失常·····	146
第一节	急性心肌梗塞模型(一)·····	
	·····河北省医学科学院·····	146
第二节	急性心肌梗塞模型(二)·····	
	·····第三军医大学·····	158
第三节	家兔实验性心肌梗塞·····	
	·····北京医学院·····	164
第四节	家兔缺血性濒危心肌模型·····	

北京第二医学院.....	172
第五节	大鼠心肌梗塞模型.....	
上海第二医学院.....	177
第六节	几种常用心律失常动物模型的复制.....	
西安医学院.....	182
第七节	乌头碱诱发的心律失常.....	
北京医学院.....	200
第八节	氯仿-肾上腺素诱发家兔心律失常.....	
北京医学院.....	204
第九节	氯仿诱发小鼠的心室纤颤.....	
北京医学院.....	208
第十节	心房内注入腺苷复制豚鼠房室传导阻滞.....	
北京第二医学院.....	210
附录一	兔心透明标本制作法.....	
上海第二医学院.....	214
附录二	大白鼠心肌梗塞面积计算方法.....	
上海第二医学院.....	215
第五章	慢性肺原性心脏病与其它肺疾病.....	218
第一节	慢性肺原性心脏病模型复制.....	
安徽医学院.....	218
第二节	兔和狗的肺动脉高压.....	
中国医学科学院基础医学研究所.....	223
第三节	木瓜蛋白酶复制家兔肺气肿和肺心病.....	
福建医科大学.....	233
第四节	慢性支气管炎.....	第二军医大学.....240
第五节	豚鼠变态反应性支气管痉挛.....	
遵义医学院.....	246

第六节	实验性肺纤维化·····中国医科大学·····	251
第七节	实验性矽肺·····武汉医学院·····	257
第八节	大鼠及家兔肺水肿模型····· ·····中国医学科学院基础医学研究所·····	259
第九节	猴实验性慢性气管炎-肺气肿模型····· ·····第一军医大学·····	262
第十节	钩端螺旋体病肺出血动物模型····· ·····四川医学院·····	264
第六章	消化系统疾病模型·····	271
第一节	实验性胃溃疡·····遵义医学院·····	271
第二节	亚硝基胍诱发家兔胃溃疡模型····· ·····福建医科大学·····	275
第三节	家兔实验性胃溃疡模型····· ·····北京医学院·····	277
第四节	氨基半乳糖实验性肝炎动物模型····· ·····重庆医学院·····	279
第五节	同种免疫性肝脏病损····· ·····遵义医学院·····	285
第六节	急性肝淤血·····湖北医学院·····	289
第七节	实验性新生羊羔胆道扩张症····· ·····宁夏医学院·····	295
第八节	急性化脓性胆管炎····· ·····遵义医学院·····	302
第九节	实验性胰腺炎·····遵义医学院·····	305
第十节	大白鼠的实验性巨结肠····· ·····武汉医学院·····	308
第十一节	猴急性细菌性痢疾模型·····	

	·····兰州医学院·····	311
第十二节	犬实验性腹水·····	
	·····浙江医科大学·····	312
第七章	肾脏疾病模型·····	327
第一节	兔实验性肾小球肾炎·····	
	·····遵义医学院·····	327
第二节	兔肾炎模型 (Masugi 型)·····	
	·····南通医学院·····	331
第三节	二氯化汞诱发家兔急性肾衰竭模型·····	
	·····江西医学院·····	333
第四节	肾性高血压的复制·····	337
第八章	神经系疾病模型·····	344
第一节	实验性变态反应性脑脊髓炎·····	
	·····遵义医学院·····	344
第二节	大鼠失眠状态的复制·····	
	·····河北医学院·····	348
第九章	内分泌疾病模型·····	359
第一节	大鼠去垂体模型·····	
	·····中国医学科学院基础医学研究所·····	359
第二节	用垂体后叶素制造实验性一时性高血压	
	·····兰州医学院·····	364
第三节	用垂体后叶素复制实验性急性心肌缺血	
	·····第四军医大学·····	367
第四节	小鼠地方性克汀病的模型复制·····	
	·····天津医学院·····	373
第五节	实验性甲状腺肿·····	379
第六节	肾上腺切除术·····	382

第七节	去势术·····	天津医学院·····	383
第十章	节制生育研究方面动物模型·····		385
第一节	实验性无精子生成·····	遵义医学院·····	385
第二节	烧热病动物模型的复制·····		
	·····	武汉医学院·····	390
第十一章	眼科某些疾病的复制·····		396
第一节	家兔角膜瘢痕模型复制·····		
	·····	第四军医大学·····	396
第二节	白内障模型复制·····	武汉医学院·····	403
第十二章	理化损伤及其他疾病的动物模型·····		405
第一节	急性放射病动物模型·····		
	·····	第四军医大学·····	405
第二节	冲击伤动物模型·····		
	·····	第二军医大学·····	421
第三节	实验性烧伤动物模型(一)·····		
	·····	第四军医大学·····	428
第四节	实验性烧伤动物模型(二)·····		
	·····	第二军医大学·····	447
第五节	复合伤动物模型·····		
	·····	第二军医大学·····	457
第六节	人工低温模型复制·····		
	·····	福建医科大学·····	466
第七节	造成家兔耳部冻伤方法·····		
	·····	第四军医大学·····	468
第八节	实验性冻伤·····	第四军医大学·····	469
第九节	加速度病理模型的复制·····		
	·····	福建医科大学·····	477

第十节	兔耳实验性芥子气皮肤损伤·····	
	·····	第四军医大学·····480
第十一节	用巴豆油复制大鼠肉芽囊炎症·····	
	·····	中国医科大学·····482
第十二节	白细胞致热原性发热·····	
	·····	第四军医大学·····487

第一章 休克与弥漫性 血管内凝血

第一节 失血性休克与休克时 区域性血流量的测定

失血性休克和其它类型休克一样，体内区域性血流量可出现一系列复杂的变化^{〔1〕}。利用各种方法探测休克时，不同时相的器官血流量的改变，对于探讨休克的发病原理、抗休克的药物筛选、休克的监护以及休克的教学实验，均具有重要意义。

自1867年由Ludwig设计的血流速度计用于测量区域性血流量以来，目前用于实验或临床的测量区域性血流量的方法很多，其中常用的有^{〔2〕}：

(1) 气泡流量计 (bubble flowmeter)：用一特制的已知长度和容量的玻管，从中引入一个小气泡，将玻管连接在切断血管的两端，用停表计算气泡由血液携带通过管长所需时间，从而计算血流速度及血流量。为防止气泡进入循环，在玻管远端设有一收集气泡用的聚气瓣。

(2) 热电流量计 (thermostromuhr)：根据血液温度差是血流速度的函数并随血流速度增快而变小的原理，用一微小透热单位所致的加热电极，置于未切开的血管外部，用于加热血液。另有两个热电接点，分别置于血管的近心端和远心端，通过记录电流计以记录两个热电接点的温度，求出温差，

计算出血流量。

(3) 电磁流量计 (electromagnetic flowmeter): 根据在一定条件下, 电位差和血流速度成正比的原理, 用电磁铁或永久性磁铁置于未切开血管的外面, 此时所产生的均匀性磁力线能被血管中的血柱所横切, 血柱中所产生的电位, 可经非极化电极由血管壁引出, 经放大后, 由流量计或示波器记录。

(4) 根据 Fick 原则计算肺血流量或心输出量: 根据 Fick 原则, 器官血流量与某种物质由动脉进入器官量, 静脉流出器官量以及该物质在器官内单位时间的交换量有关, 若这种测定与测定耗氧量同时进行, 即直接 Fick 氏法, 则:

$$\text{心输出量(或肺血流量)} = \frac{\text{每分钟耗氧量}}{\text{动静脉氧差(毫升/升)}}$$

同样可以用溴磺酞钠 (bromsulphalein) 测量肝血流量; 用氧化亚氮测量脑血流量, 其计算方法为:

$$\text{器官血流量} = \frac{\text{器官中该物质数量}}{\text{动静脉血该物质的数量差}}$$

此外, 还可用光电血流分析仪 (hemoreflectometer) 及心排血量计算机 (thermodilution cardiac output computer) 测量血流量。

(5) 电阻抗图 (impedance) 又名血流量或电阻抗容积描记图: 它是对探测区域通过一束微弱的高频电流, 描记在心动周期中由于器官血液充盈度的变化而引起的电阻抗容积图型⁽³⁾。早在 1921 年奥地利学者 Schlüter 根据电桥原理制作成电阻抗测定仪。自本世纪四十年代后, 不少学者利用身体

各部分电阻抗的变化，测定肢体、脑、肝、肾血流量的改变。从1965年开始，国内也日益重视这一探测方法并逐渐应用于临床。电阻抗图的基本原理，在于电流通过欲测器官时，该器官会产生一定的阻抗。在生物组织中，其阻抗大小与其所含电解质的浓度有关。浓度高时，阻抗小，导电率高；反之，浓度低时，阻抗大，导电率低。在活体组织中，各种组织的导电率因其所含电解质的量及浓度不同而有很大差异，如血液为150欧/厘米；脑脊髓液为60欧/厘米；脑组织约为225欧/厘米；皮肤、皮下组织和肌肉约为700欧/厘米；骨组织约为3,000欧/厘米。在这些组织的阻抗中，由于血液的阻抗可随心动周期而发生明显的波动，即在心缩期，随着血管充盈度增加，其阻抗减少；在心舒期，随着血管充盈度减少，其阻抗增加。而其它组织所致的阻抗相对稳定。因此，电阻抗的变化，反映了血流量的变化^[4]。根据这一原理，倘若在欲测器官上放一合适的电极，输入一束微弱的高频电流，随着该器官在心动周期中阻抗的变化而发生变动的电流，经放大和记录下来，即成电阻抗图。根据A. A. Кедров等^[4,3]的资料，其最高波幅与标准讯号的比值，反映该器官血流量的相对值。

以上这些测量血流量的方法，各具特点，并具有不同程度的价值，但不少方法所需仪器昂贵，操作繁琐或干扰循环，分析复杂，而且多属一种破坏组织或血管的损伤性测定方法，因此其使用范围受到一定的限制。电阻抗图法设备简单，操作方便，能连续观察，直接记录，所用电极既可放置在实验动物或手术患者器官上的相应部位，也可放置在该器官体表投影的区域，因此，可作为一种实验性探测方法或成为临床上一种无损伤性检查方法。据此，我们利用电阻抗图

法观察失血性休克区域性血流量的改变。

一、动物、材料和方法

10~15 公斤重的狗，雌雄均可。2.5%戊巴比妥钠、1%箭毒、导电膏、常规手术器械、记纹鼓、气管插管、主动脉插管、上海第一医学院仪器修配厂生产的血流图仪、XDH-2 型心电图机、可控人工呼吸机。实验用各种类型电极见表 1-1。

表 1-1 实验用的各种类型电极的材料和大小

电极类型	材 料	探测电极	无效电极
脑电极	铅质(反面绝缘)	1.5×0.5×0.3厘米	1.5×0.5×0.3厘米
肝电极	铜质(反面绝缘)	3.0×1.8×0.3厘米	3.0×1.8×0.3厘米
肾电极	铜质(反面绝缘)	1.5×0.5×0.3厘米	1.5×0.5×0.3厘米
肢体电极	铅质(反面绝缘)	20×0.5×0.3厘米	20×0.5×0.3厘米

(一) 安装电极

狗用戊巴比妥钠全麻，安装气管插管及血压描记装置。脑电阻抗图采用额枕导联，即于狗的头面部左侧眉弓上 1 厘米处，与眉弓平行将皮肤作 2 厘米长的切口，剥离皮下组织，将涂有导电膏的探测电极置于皮下，缝合皮肤固定；于枕骨粗隆下 2 厘米处，纵行将皮肤作 2 厘米长切口，剥离皮下组织，将涂有导电膏的无效电极置于皮下，缝合皮肤固定。肝电阻抗图采用肝脏前面导联，即剖腹暴露肝脏后，将涂有导电膏的肝探测电极置于肝脏最后部位的前面，将无效电极置于相对应的肝脏的后面，并以细丝线穿通肝脏，固定电极。肾电阻抗图采用端端导联，即剖腹暴露左侧肾脏后，于肾脏上下两端部位，剥离肾包膜，将涂有导电膏的探测及无效电

极，分别置于上下两端肾包膜下，并以肾包膜固定电极。下肢电阻抗图采用上下环行导联，即于左下肢膝关节下0.5厘米处，将皮肤切开1厘米长切口，环行剥离皮下组织，将涂有导电膏的环行电极置于皮下，环行固定；并于此切口下约3厘米处，再作1厘米长切口，环行剥离皮下组织，将涂有导电膏的无效电极置于皮下，环行固定。用于狗的心电图电极，分别以针头固定于肢体皮下及胸前区皮下。

(二) 探测失血前区域性电阻抗图及心电图

失血前，除描记狗的血压外，需探测狗的脑、肝、肾、下肢电阻抗图及心电图（I导）。由于肝、肾电阻抗图受呼吸的影响和干扰，因此应事先以1%箭毒0.2毫升/公斤由舌静脉注入，以麻痹呼吸肌，用人工呼吸机控制呼吸，在呼吸暂停时进行探测。

(三) 复制失血性休克

由股动脉分两次放血，复制失血性休克。第一次放血量为全血量的25%（全血量按狗的体重8%计算），于放血后30分钟、90分钟分别描记上述指标；第二次放血为全血量的5%，于放血后5分钟再分别描记上述指标。

二、结果与结果分析

实验结果如图1-1、表1-2所示：

以上结果表明，狗失血性休克时，体内出现血液重新分配。当狗急性失血，其失血量占总血量25%时，腹腔内脏及肢体供血量明显降低，但脑供血量基本稳定，心脏电活动基本正常，此时血压亦稳定在50~60毫米汞柱之间。在此基础上继续失血，使其失血量占总失血量30%时，不仅腹腔内脏及肢体供血量极度降低，而且脑供血量亦明显减少，心肌