

# 人类疾病的动物模型及应用

陈 丽

安徽省实验动物中心

安徽医科大学实验动物中心

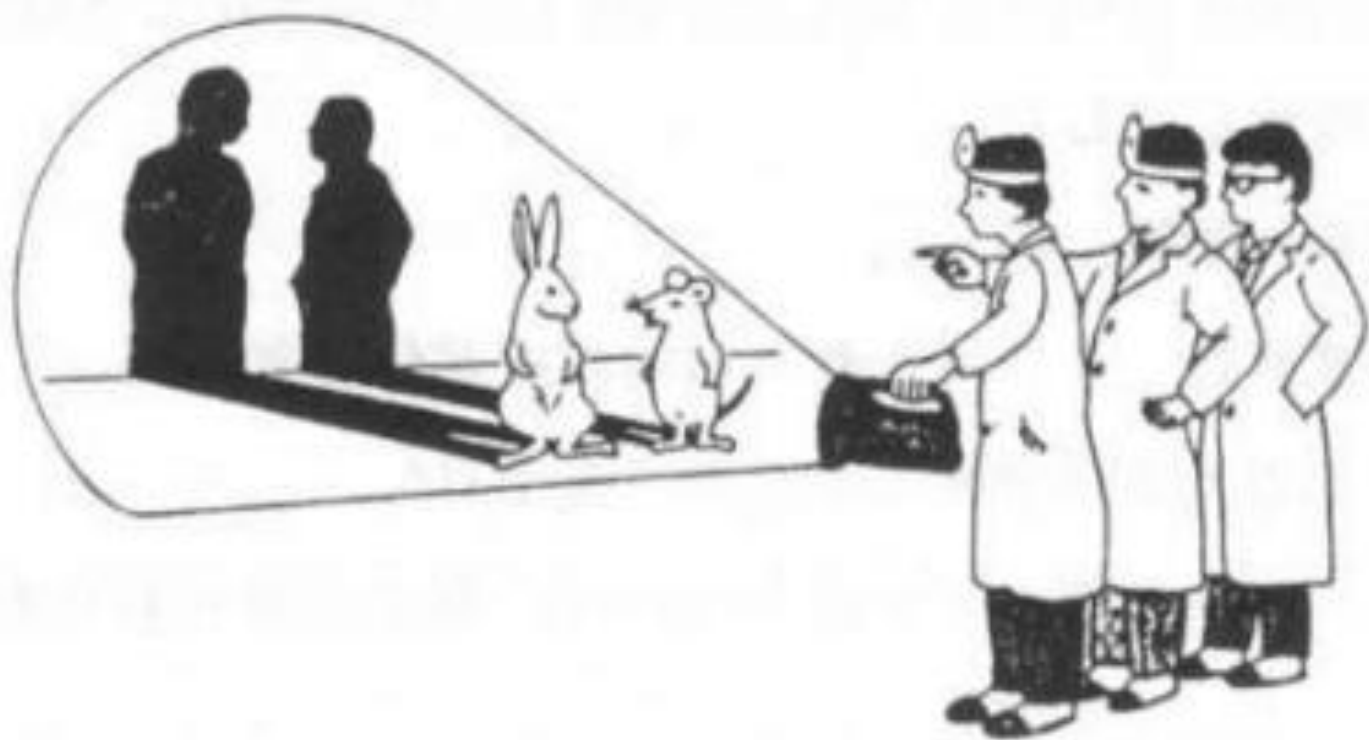


# 一、人类疾病动物模型概念

animal model of human diseases

指医学科学研究中所建立的具有人类疾病模拟性表现的动物实验对象和材料。

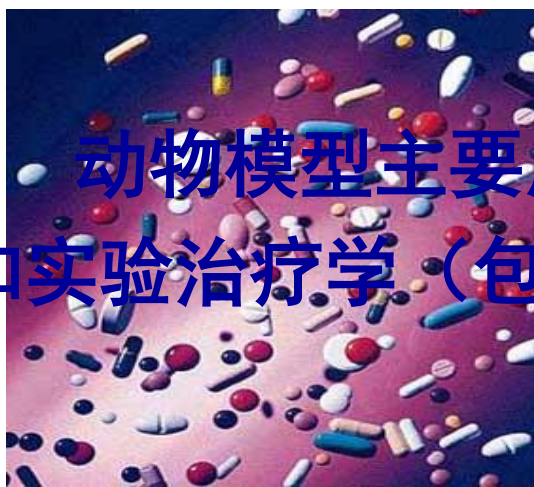
人类疾病动物模型是现代生物医学研究中极为重要的实验方法和手段。通过各种动物的生物特征和疾病特点与人类疾病进行比较研究，有助于更方便、更有效地认识人类疾病的发生、发展规律和研究防治措施。



## 二、动物模型的现实意义

### 1. 动物作为人类的替难者

三氯乙烯职业危害



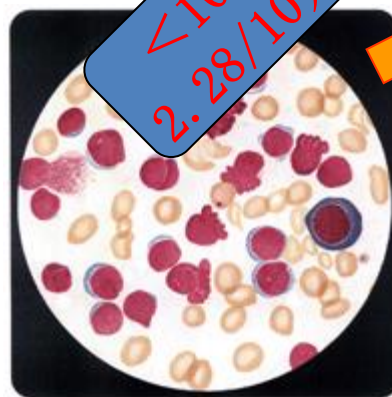
动物模型主要用于实验生理学、实验病理学  
和实验治疗学（包括新药筛选）研究。

## 二、动物模型的现实意义

### 2. 临床上少见的疾病可随时进行复制



白化病



(急性淋巴细胞白血病 髓象)

白血病

遗传病

血液性疾病

代谢性疾病

内分泌疾病

传染病

## 二、动物模型的现实意义

3. 缩短研究周期, 加速研究成果的出现, 减少患者的痛苦;

临床上发病率低、潜伏期长和病程长的疾病

4. 可以严格控制实验条件, 实验结果可比性强;

疾病的复杂性, 病人的多样性

5. 可根据需要随时采集样品;

6. 有助于全面认识疾病的本质。

# 三、动物模型的设计原则

## 1. 相似性

复制人类疾病模型目的在于从中找出可以外推, 得到可以应用于病人的有关规律。所以, 复制的模型应尽可能近似于人类疾病的情况。

自发性疾病动物模型



人工复制诱发性动物模型

动物的选择

复制方法的选择

# 三、动物模型的设计原则

## 2. 重复性

理想的动物模型应该是规范化的，能够准确重复再现。

为了增强动物模型复制时的重复性，必须在动物品种、品系、年龄、性别、体重、健康情况；实验方法步骤；药品生产厂家、批号、纯度规格、给药剂型、剂量、途径、方法；麻醉、镇静、镇痛等用药情况；仪器型号、灵敏度、精确度；实验者操作技术熟练程度等等方面保持一致，因为一致性是重现性的可靠保证。



# 三、动物模型的设计原则

## 3. 可靠性

复制的动物模型要求可靠地反映人类疾病，即可特异地、可靠地反映某种疾病或某种机能、代谢、结构变化，具备该种疾病的主要症状和体征，经一系列方法得到证实。

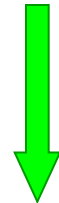
动物本身自发疾病

复制疾病

症状混淆

大鼠自发进行性肾炎

大鼠铅中毒模型

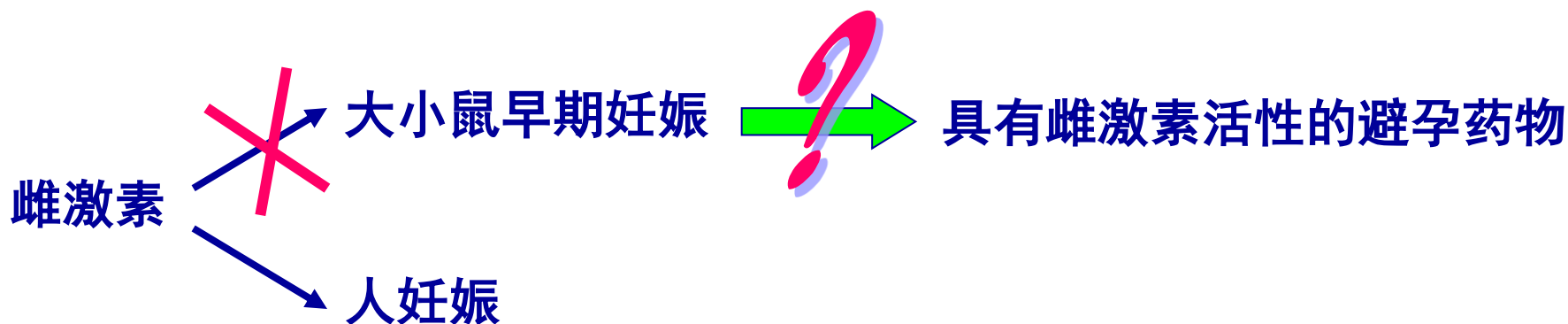


蒙古沙鼠

# 三、动物模型的设计原则

## 4. 适用性和可控性

复制时应尽量考虑到今后临床应用和便于控制其疾病的发展，以利于研究的开展。



犬腹腔注射粪便滤液制作腹膜炎模型

# 三、动物模型的设计原则

## 5.易行性和经济性

猴、犬、大鼠与人在药物代谢方面的相似性

动物	与人相似性			总计
	很相似	相似	有些相似	
猴	12	15	4	31
犬	6	12	14	32
大鼠	1	13	17	31

小鼠、大鼠等遗传背景明确，微生物等级可控，模型性状显著且稳定，年龄、性别、体重容易保持一致，价格低来源数量有保证，便于饲养管理等优点，故应尽量选用。

## 四、动物模型的设计的注意事项

### (一) 注意模型要尽可能再现所要求的人类疾病



从研究目的出发, 充分了解所需动物模型的全部信息: 诱发条件、宿主特征、疾病表现和发病机制, 由此分析是否得到预期的结果。

诱发动脉粥样硬化时, 草食类动物兔需要的胆固醇剂量比人高得多, 而且病变部位不出现在主动脉弓。病理表现为纤维组织和平滑肌增生为主, 可有大量泡沫样细胞形成斑块, 这与人类的情况差距较大。



要避免选用与人类对应器官相似性很小的动物疾病作为模型材料。



为了增加所复制动物疾病模型与人类疾病的相似性, 应尽量选用各种敏感动物与人类疾病相应的动物模型。

# 四、动物模型的设计的注意事项

## （二）注意所选用动物的实用价值



模型应适用于使用，容易复制，实验中便于操作和采集各种标本。同时首选较熟悉而便于饲养的动物作研究对象，这样无需特殊的饲养设施和转运条件，经济上和技术上容易得到保证。



动物来源必须充足，选用多胎分娩的动物对扩大样本和重复实验是有益的。尤其对慢性疾病模型来说，动物须有一定的生存期，便于长期观察使用，**以免模型完成时**动物已濒于死亡或毙于并发症。



复制模型时必须注意动物种群的选择，**要了解各类动物**种群的特点和对复制动物的影响。



## 四、动物模型的设计的注意事项

### (三) 注意环境因素对模型动物的影响

氨气增多，引起  
呼吸道疾病、鼻  
炎、中耳炎等。

动物机体生理现  
象周期发生改变

产仔率↓，咬杀率↑，泌乳  
量↓，或听源性痉挛

动物模型的成败往往与环境因素有密切关系。拥挤、  
饮食改变、过度光照、噪音、屏障系统的破坏等，任何一项被  
忽视都可能给模型动物带来严重影响。除此以外，复制过程中  
固定、出血、麻醉、手术、药物和并发症等处理不当，同样会  
产生难以估量的恶果。因此，要求尽可能使模型动物处于最小  
的变动和最少的干扰之中。

## 四、动物模型的设计的注意事项

(四) 不能盲目地使用近交系动物,不然会导致不能控制的因素进入实验

近交系特点:遗传物质纯合度高, 稳定。

国外常用两种近交系的杂交一代 (F1) 作为模型。

优点: 个体间均一性好, 实验的耐受性强, 弥补了近交系的不足;

缺点: 不一定保持原近交系所有的特性。

除近交系、杂交一代外, 封闭群动物 (远交系) 的遗传特性及反应性也相对稳定, 其生活力强, 繁殖率高、抗病力强、可以大量生产, 但个体间的重复性和一致性没有近交系和F1代动物好。

## 四、动物模型的设计的注意事项

### （五）动物进化程度高并不意味着所有器官和功能接近于人的程度

复制动物模型时，在条件允许的情况下，应尽量考虑选用与人相似、进化程度高的动物作模型。但不能因此就认为进化程度越高等的动物其所有器官和功能越接近于人。




例如，非人灵长类诱发动脉粥样硬化时，病变部位经常在小动脉、即使出现在大动脉也与人类分布不同。而有报道用鸽作这类模型时，胸主动脉出现的黄斑面积可达10%，镜下变化与人也比较相似，因此也广泛被研究者使用。





# 四、动物模型的设计的注意事项

## （六）正确地评估动物疾病模型

-  1. 没有一种动物模型能完全复制人类疾病真实情况，动物毕竟不是人体的缩影。
-  2. 模型实验只是一种间接性研究，只可能在一个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只是相对的，最终必须在人体身上得到验证。
-  3. 复制过程中一旦出现与人类疾病不同的情况，必须分析其分歧范围和程度，找到相平行的共同点，正确评估哪些是有价值的。



# 五、人类疾病动物模型的影响因素

- 造模因素

研究目的

人类疾病的致病因素、临床症状和发病机理在动物身上的区别

- 动物因素

种类、品种品系、年龄、性别、生理状态等。

- **实验技术因素**

实验季节、昼夜不同时间、麻醉深度、  
手术技巧、实验给药、对照组

- **营养因素和环境因素**

温度、湿度、噪音、光照、饲料等。

## 六、疾病模型复制前的准备工作

- 1、提前预定实验动物。购买的动物必须符合实验要求（品种、品系、性别、年龄、体重和数量等）。
- 2、必须留出必要的检疫期以确定动物的健康状况。
- 3、实验前要做充分的准备：如试剂的购买，实验技术联系，预实验等。



# 不同物种不同给药途径下常用给药量(最大给药体积)

Table 1. Administration volumes considered good practice (and possible maximal dose volumes)<sup>a</sup>

Species	Route of administration (ml kg <sup>-1</sup> )						
	Oral	s.c. 皮下	i.p. 腹腔注射	i.m.	i.v. (bolus)	i.v. (slow inj.)	
小鼠	10 (50)	10 (40)	20 (80)	0.05 <sup>b</sup> (0.1) <sup>b</sup>	5	(25)	
大鼠	10 (40)	5 (10)	10 (20)	0.1 <sup>b</sup> (0.2) <sup>b</sup>	5	(20)	
兔	10 (15)	1 (2)	5 (20)	0.25 (0.5)	2	(10)	
狗	5 (15)	1 (2)	1 (20)	0.25 (0.5)	2.5	(5)	
猕猴	5 (15)	2 (5)	<sup>c</sup> (10)	0.25 (0.5)	2	<sup>c</sup>	
狨猴	10 (15)	2 (5)	<sup>c</sup> (20)	0.25 (0.5)	2.5	(10)	
迷你猪	10 (15)	1 (2)	1 (20)	0.25 (0.5)	2.5	(5)	

<sup>a</sup>For non-aqueous injectates, consideration must be given to time of absorption before re-dosing. No more than two intramuscular sites should be used per day. Subcutaneous sites should be limited to two or three sites per day. The subcutaneous site does not include Freund's adjuvant administration.

<sup>b</sup>Values in millilitres per site.

<sup>c</sup>Data not available.

绒(美洲产小型长尾猴)

# 不同物种重复静脉给药体积 (最大给药体积)

**Table 2. Repeated intravenous infusion: dose volumes/rates (and possible maximal volumes/rates)<sup>a</sup>**

Daily infusion period	Mouse	Rat	Rabbit <sup>b</sup>	Dog	Macaque	Minipig
<i>Total daily volume (ml kg<sup>-1</sup>)</i>						
4 h <sup>c</sup>	L <sup>c</sup>	20	L <sup>c</sup>	20	L <sup>c</sup>	L <sup>c</sup>
24 h	96 (192)	60 (96)	24 (72)	24 (96)	60	24
<i>Rate (ml kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup>)</i>						
4 h	L <sup>c</sup>	5	L <sup>c</sup>	5	L <sup>c</sup>	L <sup>c</sup>
24 h	4 (8)	2.5 (4)	1 (3)	1 (4)	2.5	1

<sup>a</sup>For non-aqueous injectates, see text. In some cases two sets of values are shown. Those in parentheses are the possible maximal values.

<sup>b</sup>Based on teratology studies.

<sup>c</sup>Data not available.

**Table 3. Circulating blood volume in laboratory animals**

Species	Blood volume (ml kg <sup>-1</sup> )	
	Recommended mean <sup>a</sup>	Range of means
Mouse	72	63–80
Rat	64	58–70
Rabbit	56	44–70
Dog (Beagle)	85	79–90
Macaque (Rhesus)	56	44–67
Macaque (Cynomolgus)	65	55–75
Marmoset	70	58–82
Minipig	65	61–68

<sup>a</sup>The recommended mean corresponds to the mid-point of the range of means.

取血量上限及恢复时间



**Table 4. Limit volumes and recovery periods**

Single sampling (e.g. toxicity study)		Multiple sampling (e.g. toxicokinetic study)	
% Circulatory blood volume removed	Approximate recovery period	% Circulatory blood volume removed in 24 h	Approximate recovery period
7.5%	1 week	7.5%	1 week
10%	2 weeks	10–15%	2 weeks
15%	4 weeks	20%	3 weeks

实验动物循环血量

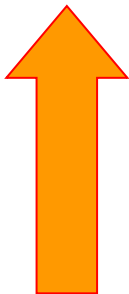


Table 5. Total blood volumes and recommended maximum blood sample volumes for species of given body weights

Species (weight)	Blood volume (ml)	7.5% (ml)	10% (ml)	15% (ml)	20% (ml)
Mouse (25 g)	1.8	0.1	0.2	0.3	0.4
Rat (250 g)	16	1.2	1.6	2.4	3.2
Rabbit (4 kg)	224	17	22	34	45
Dog (10 kg)	850	64	85	127	170
Macaque (Rhesus) (5 kg)	280	21	28	42	56
Macaque (Cynomolgus) (5 kg)	325	24	32	49	65
Marmoset (350 g)	25	2.0	2.5	3.5	5
Minipig (15 kg)	975	73	98	146	195

不同实验动物多次采血方法举例



食蟹猴

前肢外侧静脉

Table 7. Recommended sites for repeated blood sampling

Species	Recommended site
Mouse	Saphenous, lateral tail
Rat	Saphenous, lateral tail, sublingual
Rabbit	Marginal ear, central ear artery, jugular
Dog	Cephalic, jugular, saphenous
Macaque	Cephalic, saphenous, femoral
Marmoset	Femoral, saphenous
Minipig	Cranial vena cava

不同实验动物血液总量表



颈静脉

股动脉



# 七、动物模型的分类



## 按产生原因分类

自发性动物模型 (Spontaneous animal model)

诱发性动物模型 (experimental animal model)

阴性动物模型 (negative animal model)

孤立动物模型 (orphan animal model)



## 按系统范围分类

疾病的基本病理过程动物模型

各系统疾病动物模型



## 按模型种类分类



## 按中医药体系分类



# 自发性动物模型



## 概念：

指实验动物未经任何人工处置，在自然条件下所发生的疾病或由于基因突变的异常表现通过遗传育种保留下来的动物疾病模型。自发性动物模型以肿瘤和遗传疾病居多。



## 举例：

自发性高血压大鼠

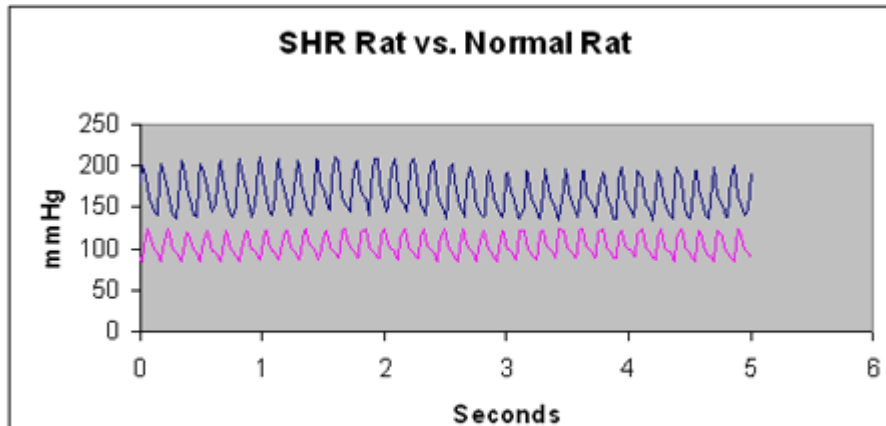
小鼠各种自发性肿瘤

中国地鼠自发性真性糖尿病

山羊家族性甲状腺肿

# 自发性高血压大鼠(突变系的遗传病)

## (spontaneously hypertensive rat, **SHR Rat**)



- **SHR Rat**
  - 141/203 mmHg
  - Heart rate 390
- **Normal Rat**
  - 84/121 mmHg
  - Heart rate 380

### SHR Rat

**Nomenclature:** SHR/NCrI

**Origin:** Okamoto at the Kyoto School of Medicine in 1963 from an outbred Wistar Kyoto male with marked elevation of blood pressure mated to a female with slightly elevated blood pressure. To NIH in 1966. To Charles River in 1973.

**Characteristics:** Hypertension, Insulin Resistance, Hyperinsulinemia, Hypertriglyceridemia, Hypercholesterolemia

**References:** Okamoto, K., 1969, Spontaneous hypertension in rats. *Int. Rev. Exp. Pathol.* 7: 227-270.  
Swislocki, A. and Tsuzuki, A., 1993, Insulin-resistance and hypertension-glucose-intolerance, hyperinsulinemia, and elevated free fatty-acids in the lean spontaneously hypertensive rat. *American Journal of the Medical Sciences* 306: 282-286.  
Palmer, B.M., Chen, Z., Lachapelle, R.R., Hendley, E.D. and Lewinter, M.M., 2005. Cardiomyocyte function associated with hyperactivity and/or hypertension in genetic models of LV hypertrophy. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, Oct 21.



# dbdb小鼠



- 糖尿病小鼠，有单隐性突变基因引起。
- 表现型为 1 年龄时血糖浓度平均 $31.3\text{mmol/L}$ ，雌鼠无生殖能力。
- 临床症状：肥胖、高血压、蛋白尿、多尿，最后可因酮尿而死亡。
- 常见品系有：C57BL/ksJ-db。

# obob小鼠

- 肥胖症小鼠。肥胖小鼠体重可达60克，无生育能力表现为单纯肥胖而无糖尿病。
- 与人类肥胖很相似。利用obob小鼠可以进行许多肥胖症的生理、生化、激素及药物治疗等研究。常见品系有：C57BL/6J-ob。
- fafa小鼠，肥胖，同时伴随有糖尿病，受孕率较低



## 自发性动物模型（肿瘤、遗传病）

- **优点：**完全在自然条件下发生的疾病，排除了人为的因素，疾病的发生、发展与人类相应的疾病很相似，其**应用价值很高**。
- **缺点：**来源困难，种类有限，价格昂贵，饲养条件要求高。

# 诱发性动物模型（一）



## 概念：

指用物理的、化学的或生物的致病因素作用于动物, 造成动物组织、器官或全身一定的损害, 出现某些类似人类疾病引起的功能、代谢或形态结构方面的病变, 即人为地诱发动物产生类似人类某种疾病。



## 优点：

制作方法简便, 实验条件比较简单, 其它因素容易控制, 在短时间内可以复制大量的动物模型。



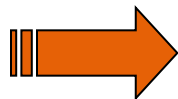
## 缺点：

诱发动物模型与人类自然产生的疾病在某些方面存在差异。



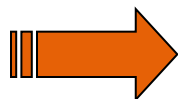
# 诱发性动物模型（二）

## 生物因素



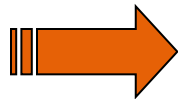
用细菌、细胞、病毒和寄生虫等作为致病原。  
了解动物与人在疾病易感性和临床表现方面的差异。

## 物理因素



通过机械力、气压变动、温度变化或放射线复制相应动物模型。  
参照模型设计要求，注意不同对象应采用不同刺激强度、频率和作用时间。

## 化学因素



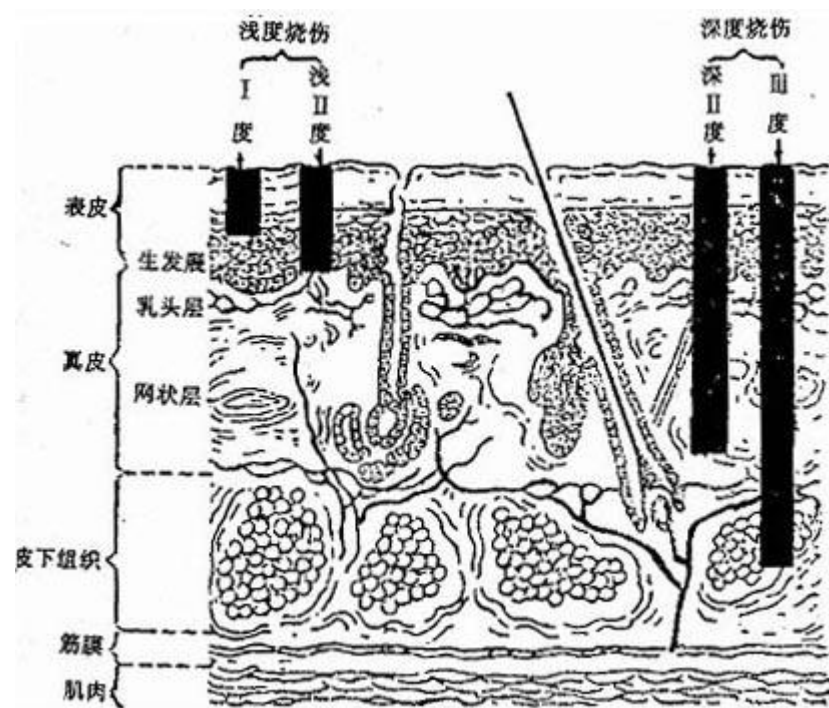
采用直接或间接方法致动物组织器官或全身损害。



# 诱发性动物模型（三）—— 烧伤动物模型

**原 理：**利用溴钨灯焦点热源，模拟核爆炸情况下的光辐射烧伤。

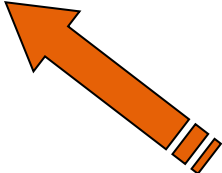
**制作方法：**选用5kW的溴钨灯，直径 $\varnothing$ 15cm的聚焦镜，灯心与烧伤部位距离70cm，使用犬或大鼠烧伤时，烧前先预热灯丝20s，然后再进行烧伤。注意再预热期间需要石棉板屏蔽烧伤野，烧伤完毕后立即去掉石棉板。



# 不同烧伤程度动物模型制作的方法的比较

闪光灯作用时间 (s)	光冲量 (J)	烧伤程度	病理变化和转归
3~5	8.786~14.225	I度烧伤	伤及表皮层，局部红斑，无水肿，软，无痂皮形成。4~6天红斑消失而痊愈。
5~7	14.225~20.88	浅II度烧伤	伤及真皮浅层，形成白色透红的痂皮，软，有水肿，无水泡，4天内水肿消退，6天开始痂皮溃破脱落，液体渗出，创面淡红湿润呈细筛状，9天出现新生上皮生长，15天左右痊愈。
10~15	28.45~43.09	深II度烧伤	伤及真皮深层，痂皮为黄白色，牛皮纸样感，明显水肿。2~3天水肿消退，8天出现小脓疱，10天痂皮开始溃破脱落，创面鲜红湿润呈粗筛状，18天左右创缘长出新生上皮。
15~30	43.09~85.77	III度烧伤	伤及真皮深层，焦痂为灰黄或灰黑色，呈皮革样感，痂下水肿明显，10天痂皮开始溃破脱落，创面呈淡红。

可观察到烧伤皮肤收缩现象





**阴性动物模型 (negative animal model)** 指不能复制某些疾病的动物品系或品种。也就是说一定的刺激或处理对一些实验动物产生效应，但对另外的实验动物却没有反应，这些对刺激或处理不起反应的动物称为阴性动物模型。在某些研究领域，这种非致敏机制很具有试验和研究价值。



**孤立动物模型 (orphan animal model)** 指某种疾病最初在一些动物身上发现并被研究，但到目前为止在人类体内无法证实。

如哺乳动物上皮乳头瘤和Mareks病

# 按中医药体系分类

独特的理论体系：“辨证论治”；  
独特的评价标准：证、病、症；  
独特的处置措施：中药、针灸、养生措施；  
独特的观察指标：舌、脉、汗、神、色；  
独特的认识特色：审证求因。



## 单纯的中医证候动物模型

脾虚证动物模型、肾阳虚证动物模型、血瘀证动物模型等。



## 病证结合的动物模型

肝郁型胃溃疡动物模型、肾血管性高血压血瘀证动物模型、  
溃疡性结肠炎脾虚证动物模型等。



## 状态反应性动物模型

中医“怒伤肝”动物模型、“恐伤胃”动物模



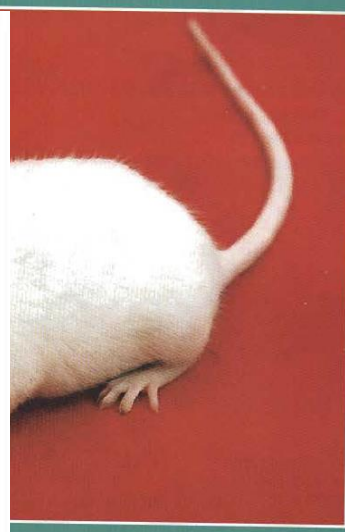
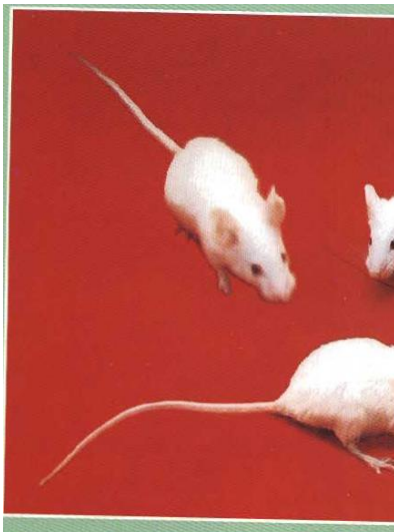
## 自然病态性动物模型或证候纯系动物模型

自然衰老肾虚状态模型等。

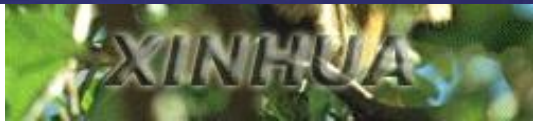




# 啮齿类动物

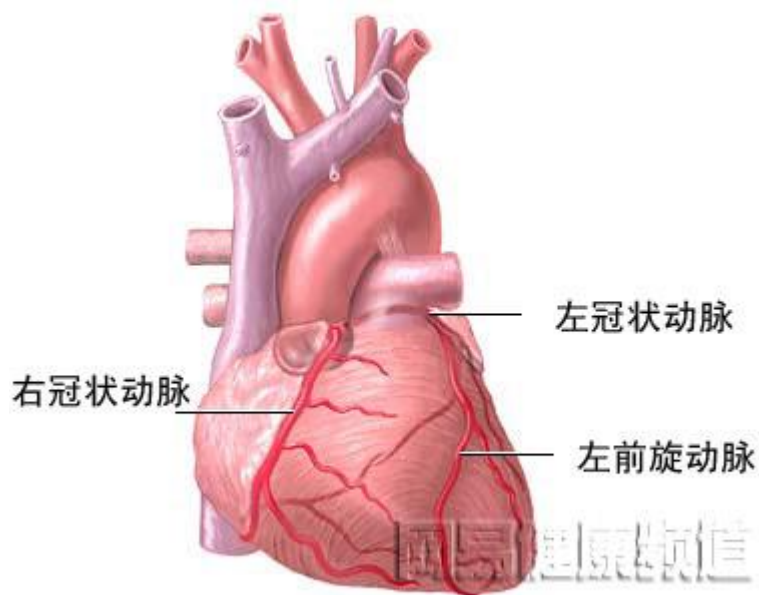


# 非啮齿类动物

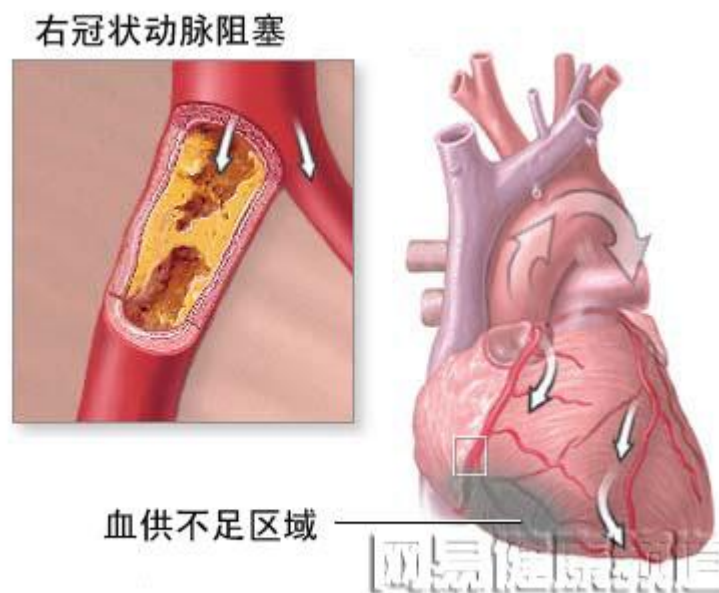


# 心肌梗塞动物模型

## 原 理



正常人心脏示意图



心肌梗塞后心脏示意图

心肌梗塞的范围取决于阻塞动脉的大小和侧支循环的状况。一般来说，左冠状动脉阻塞引起左室侧壁和近心尖的左室前壁、心室间隔前部和前外乳头肌的梗塞；左回旋支的阻塞引起左室侧壁和近心底部左室后壁的梗塞；右冠状动脉的阻塞引起心室后底部、心室间隔后部和房室结的梗塞。

最常用

## 心肌梗塞动物模型

方法种类		动物要求	优缺点
结扎法		成年犬	能确切闭塞冠脉，缺血部位和面积及其表现，与人类发病情况很类似。 适用于急性心肌梗塞发展和转归，常用于心泵衰竭的发生；心源性休克的发展；心律失常的出现；缩小梗塞范围的药物治疗；外科手术心肌梗塞；局部心肌的代谢、血流、心电变化和心肌力学等研究
		同时结扎几处冠脉分支，避免结扎冠状动脉主干造成死亡率增高	
堵塞法	微珠堵塞法	家犬	克服开胸结扎法造成创伤大、死亡率高的缺点，方法简便，手术创伤少，定位也十分准确，动物处于较少的生理扰乱下，实验动物恢复迅速，死亡率少于10%。能在阻断冠状动脉的同时，便可根据实验要求立即进行各种实验。气囊堵塞法还可满足缺血-再灌注的要求。
	汞堵塞法		
	气囊堵塞法		
药物法 (异丙基肾上腺素)		家兔	用药量愈大病变愈明显，10mg/kg体重iv或20mg/kg体重ip可造成明显的心肌病变，有利于物理及药物治疗后病变恢复的形态学、组织化学、心电图和酶学指标观察。所致家兔实验性心肌损害多为弥漫性，以心内膜下病变为主，故心电图Q波缺如，仅表现R波波幅进行性下降，T波倒置但缺少急性心内膜下梗塞的深倒置，双肢对称顶点变锐并呈箭头状的T波。静脉用药较腹腔用药的动物，R波波幅及T波改变明显。同样给药途径，剂量愈大，上述改变愈明显。
血栓形成法		犬	用钢丝破坏冠脉内膜，冠脉腔内放置钢丝和使冠脉局部狭窄以形成湍流三种手段同时使用，使血小板激活，聚集增高，并大量合成和释放血栓素A <sub>2</sub> (TXA <sub>2</sub> )，使冠脉血栓迅速形成，最后发生急性心肌梗塞。



# 高血压病动物模型 (animal model of hypertension)

## 大鼠正常收缩压波动范围不超过 $\pm 2.0\text{kPa}$

种类	机理	特点
肾动脉狭窄性高血压模型	肾动脉狭窄 $\rightarrow$ 肾脏缺血 $\rightarrow$ 肾小球旁器分泌肾素 $\uparrow \rightarrow$ 血管紧张素II $\rightarrow$ 全身小动脉的痉挛, 血压持续增高	血压升高明显、持久而恒定, 较易反映出药物的降压作用; 形成高血压所需时间较短, 工作量较小。
肾外包扎性高血压模型	肾外异物包扎 $\rightarrow$ 肾周围炎 $\rightarrow$ 肾外形成纤维素性鞘膜, 压迫肾实质造成肾组织缺血	术后20d有70%以上大鼠出现高血压。大鼠收缩压在30d内均比原血压值高4.0kPa以上时, 即可认为引起了稳定性高血压。
听源性高血压模型	听源性紧张诱发的神经源性高血压	大鼠正常平均收缩压 $\pm$ 标准差为 $(15 \pm 1.1)\text{kPa}$ , 升高为 $17.3 \sim 18.7\text{kPa}$ , 有4%~5%升高至 $21.3\text{kPa}$ 。
神经内分泌型高血压模型	电刺激和铃声结合刺激, 使动物高度紧张状态, 血压上升; 附加垂体后叶素肌肉注射, 可促进动物高血压发展与巩固	利用电刺激迷走神经的导线进行刺激; 刺激强度依动物反应而异, 通常以引起动物颤抖、逃跑、跳跃、低声叫为止。垂体后叶素肌肉注射剂量为: 犬和家兔 $0.1\text{u/kg}$ 体重, 大鼠 $0.3 \sim 0.5\text{u/160} \sim 240\text{g}$ 体重; 每天注射1次, 每周6次, 即配合电刺激进行。
原发性高血压模型	自发性高血压大鼠 (SHR)	SHR在2个月龄前几乎全部动物的血压值都在 $20\text{kPa}$ ( $150\text{mmHg}$ ) 以上。4~5个月龄时达到高峰、血压为 $24 \sim 28\text{kPa}$ ( $180 \sim 210\text{mmHg}$ )

120~150g大鼠

病理生理不完全相同, 根据实验要求进行选择

应用最广泛



## SHR (Spontaneous hypertensive rat) 大鼠高血压发病特点 (一)



在高血压发病期 (1.5~2个月龄) 时, 末梢动脉变得狭窄、弯曲, 心脏渐渐肥大。以心脏重量和体重比率的增加最为显著。



出生6个月后可发生脑卒中病变 (出血或梗死)、心肌梗死和纤维化、肾硬化症、细小动脉肥厚或坏死 (多发生于肾及睾丸)。在血压达24~25.3kPa (180~190mmHg) 时这些病变的发生率分别为8%、19%、17%和37%。血压上升到26.7~30.7kPa (200~230mmHg) 时上述病变也随之上升到12%、72%、40%和70%。

## SHR (Spontaneous hypertensive rat) 大鼠高血压发病特点 (二)



SHR大鼠高血压的程度和病变的程度会因种种刺激（如背位束缚、声音、电刺激）和过多摄入食盐而明显恶化。



SHR大鼠中枢和末梢自主神经系统都发生了异常变化，特别是交感神经功能出现亢进，肾上腺髓质的去甲肾上腺素升高，约为正常大鼠的2倍，并以易于释放的形式存在。



在新生期大鼠的侧脑室注入6-羟多巴胺破坏中枢神经的单胺能神经结构可阻止高血压的形成。因此，不论是破坏中枢神经还是破坏外周单胺能通路都可预防SHR大鼠高血压综合征的发生。

# 高血脂和动脉粥样硬化动物模型



**喂养法**



**非喂养法**

免疫诱发模型

儿茶酚胺诱发模型

半胱氨酸诱发模型

表面活性剂诱发模型

胆固醇-脂肪乳剂诱发模型



# 高血脂和动脉粥样硬化动物模型

国外：Gottigen系小型猪  
我国：西藏小型猪、五指山小型猪或贵州小型猪

	动物	特点
喂      法	小型猪	形成动脉粥样硬化病变特点及分布都与人类相似。
	猴	胆固醇代谢、血浆脂蛋白组成及高脂血症与人相似，是较理想的模型。
	兔	最常用的造模动物。对喂饲胆固醇非常敏感，在短期内便能出现明显的病变，在饲料里加入高脂肪和高胆固醇后，可使主动脉斑块发生率达100%。  主要表现为血源性泡沫细胞增多，且病变分布与人的病变也有差异：兔的病变部位主要在胸主动脉弓部和心肌内冠状动脉，而人的病变部位主要在腹主动脉和心肌外冠状动脉。
	大鼠	饲养方便、抵抗力强。病理改变与人早期者相似，但不易形成类似于人后期的病变，较易形成血栓。
	小鼠	实验成本低。取血不便，难做动态观察，所以较少采用。
	鸡	食物品种接近人，仅在普通饲料中加入胆固醇，就可形成动脉粥样硬化斑块。病变发生较快，在斑块中有时伴有钙化和形成溃疡。
	鸽	饲养简单，在饲料中加入胆固醇即易产生主动脉粥样硬化斑块，并可发生心肌梗死。  如鸽的品种不同，动脉粥样硬化斑块的性质有很大差异，可能是个体之间脂肪酶的活性不同所致。

# 支气管哮喘动物模型

## (animal model of bronchial asthma)

-  卵白蛋白激发哮喘模型
-  甲苯二异氰酸甲酯 (TDI) 导致的哮喘模型
-  邻苯二甲酸酐 (PA) 致变应性哮喘模型
-  血小板活性因子 (PAF) 诱发哮喘模型

# 支气管哮喘动物模型

方法	实验动物 /体 重	特 点
卵白蛋白激发哮喘模型	BALB/c小鼠  20g左右	优点：较易产生气道高反应，用卵白蛋白易致敏，可产生高滴度IgE。 缺点： <u>1.不出现人类哮喘特征性的粘膜炎症及上皮层嗜酸性细胞浸润；</u> <u>2. 模型制作时为短时间吸入抗原进行激发（&lt;2w），不出现人类哮喘典型的慢性气道炎症和上皮变化；</u> <u>3.大多数模型出现过敏性肺泡炎和超敏性肺炎，掩盖了气道的炎症损害。</u>
	♂ SD大鼠  300~500g	对抗原反应较为一致，能出现与人类哮喘类似的迟发相反应，有嗜酸性粒细胞浸润和气道反应性增加，激发后3~5min产生速发相反应，2~4h产生迟发相反应，随后肺部出现多种炎性细胞浸润，24h主要为嗜酸性粒细胞。此时，大鼠气道反应性增加，增幅约为7~10倍，持续4~5d。多 缺点：不能防止过度反应，在激发前给动物腹腔注射抗组胺药如美吡拉敏或扑尔敏，炎症浸润加重。
	豚鼠	容易致敏，能产生IgE。致敏后以卵白蛋白雾化吸入，可诱发急性气道过敏反应，适合于制作过敏性哮喘动物模型。 缺点： <u>豚鼠对卵白蛋白反应的个体差异很大。豚鼠的变态反应更多的是由IgG而非IgE介导，这与人类哮喘有所不同。</u>

国内外使用最多的模型

# 糖尿病动物模型

(animal model of diabetes mellitus)

## 自发性糖尿病动物模型

KK小鼠

NOD小鼠

ob/ob小鼠

db/db小鼠

NSY小鼠

BB糖尿病大鼠

EDS群体

中国地鼠

嗜沙肥鼠

Zucker fa/fa大鼠

LEW. 1AR1/ztm-iddm大鼠

## 诱发性动物模型

化学诱发法

病毒诱发法

高糖饲喂诱发法



# 自发性糖尿病动物模型

物种	类型	特点
KK-Ay小鼠	轻度肥胖型2型糖尿病动物	黄色胖基因（即 <b>AY</b> ）转至 <b>KK</b> 小鼠，得 <b>KK-AY</b> 鼠，与 <b>KK</b> 小鼠相比，有 <u>明显的肥胖和糖尿病症状</u> 。评价抗糖尿病药物的胰腺外作用。
NOD小鼠	自发性自身免疫I型糖尿病	其发病多突然，表现明显多饮、多尿、消瘦，血糖显著升高，不用胰岛素治疗，动物存活不了一个月，通常死于酮血症。 <u>发病率与性别有关</u> ，雌性鼠发病率显著高于雄性鼠，且发病早
ob/ob小鼠	2型糖尿病动物模型	属常染色体隐性遗传。纯合体动物表现为肥胖，高血糖及高胰岛素血症。 <u>症状的轻重取决于遗传背景</u> ， <b>Ob/ob</b> 小鼠与 <b>C57BL/KsJ</b> 交配的子代症状严重，而与 <b>C57BL/6J</b> 交配的子代症状则较轻。
db/db小鼠	2型糖尿病模型	动物在一个月时开始贪食及发胖，继而产生高血糖、高血胰岛素，胰高血糖素也升高，一般在 <b>10</b> 个月内死亡。糖尿病小鼠（ <b>C57BL/6J db/db</b> ）发生严重的糖尿病症状，类似 <b>C57BL/KsJ ob/ob</b> 小鼠，即早发的高胰岛素血病，体重下降和早死。可发生明显的肾病。
NSY小鼠	与人非胰岛素依赖型糖尿病发病机制相似	糖尿病发生具有年龄依赖性。 <u>24周龄时胰岛素分泌功能严重受损</u> ， <b>48</b> 周的累积发病率雄性为 <b>98%</b> ，雌性为 <b>31%</b> 。在任何年龄阶段都不表现严重肥胖和显著的高胰岛素血症，胰岛也无肿大或炎性变化。
BB糖尿病大鼠	遗传性1型糖尿病动物模型	发作是突然的，大约在 <b>60~120</b> 日龄时发病，数天后，糖尿病动物出现 <u>严重的高血糖、低胰岛素和酮血症</u> 。
中国地鼠	2型糖尿病	<u>以中轻度高血糖为特征</u> ，动物为非肥胖型，血清胰岛素表现多样，胰岛病变程度不一。



诱发性糖尿病动物模型

方法名称		方法	特点
化学诱发法	四氧嘧啶法	200g SD大鼠，以170mg/kg体重四氧嘧啶腹腔注射，观察血糖>400mg/dl，持续2周可以认为造模成功	链脲毒素法又优于四氧嘧啶法，前者造模稳定，快速，无自然缓解，种属选择性不强（豚鼠只能用链脲菌素造模），复制前不需禁食。  其不足之处是价格较四氧嘧啶贵。
	链脲菌素法	链脲菌素用 0.1mol/L柠檬酸缓冲液（pH4.0）溶解成1%溶液，以40~65mg/kg体重大鼠腹腔注射。观察血糖>400mg/dl，持续3天即可以认为是成功的模型	
病毒诱发法		DBA/2雌性小鼠，皮下接种脑炎、心肌炎病毒M型变异株，4~7天后出现明显的高血糖，伴有血中及胰腺中胰岛素含量降低。	其高血糖为特发性，伴明显低胰岛素血症，在某些小鼠中可自然缓解，但糖耐量异常及高血糖在恢复期中仍将存在，其生化方面与人类胰岛素依赖型糖尿病相似。
高糖饲喂诱发法		5周龄SHR/NLH-cp大鼠，喂饲含54%蔗糖饮食。1个月时，观察到葡萄糖耐量试验（OGTT）异常，6.5个月时胰岛素反应异常，9个月时可见体重减轻，衰弱。	一些动物品系有自发或在施加诱导的条件下发生糖尿病的倾向，实用性不强。  SHR/NLH-cp大鼠模型某些代谢和组织病理特征与人类非胰岛素依赖性糖尿病相似，该模型还可观察糖尿病肝肾损害

使用较多

# 肺水肿动物模型

## 原理

氯甲酸三氯甲酯（俗称双光气）主要作用于呼吸器官，刺激呼吸道感受器，通过迷走神经系统（其作用部位在皮层下），选择性地对肺毛细血管起作用，使肺毛细血管扩张、通透性增加，从而引起肺水肿。有些化学药物和毒气可直接作用于肺毛细血管使其通透性增高，从而发生肺水肿。

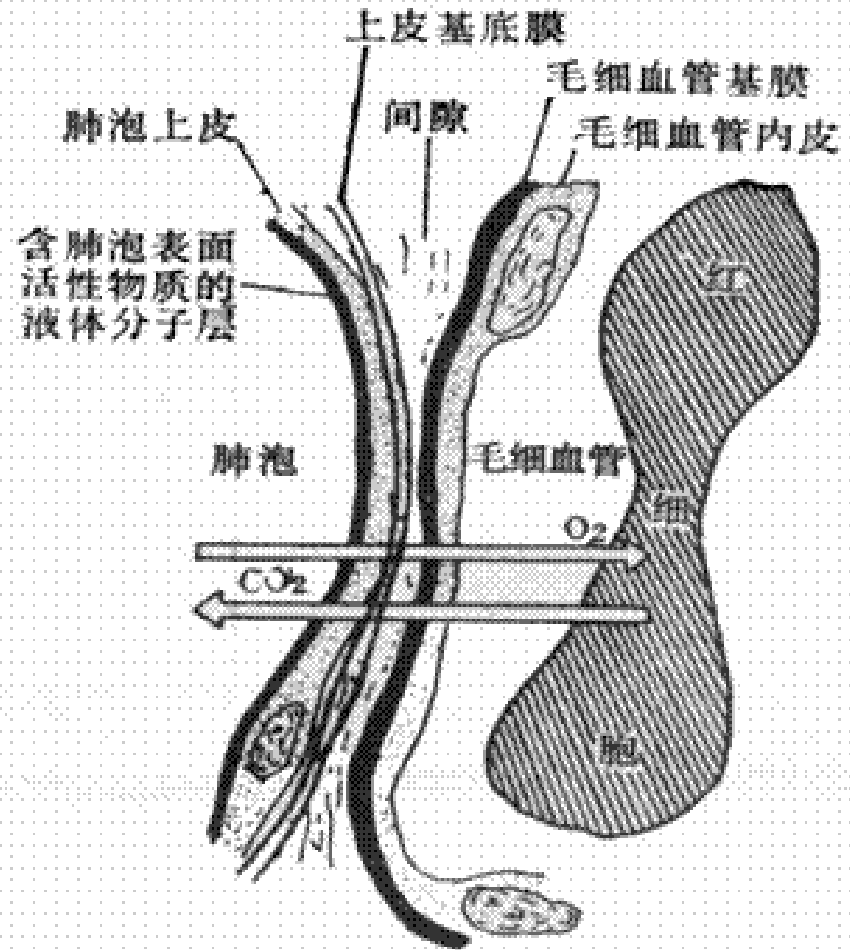
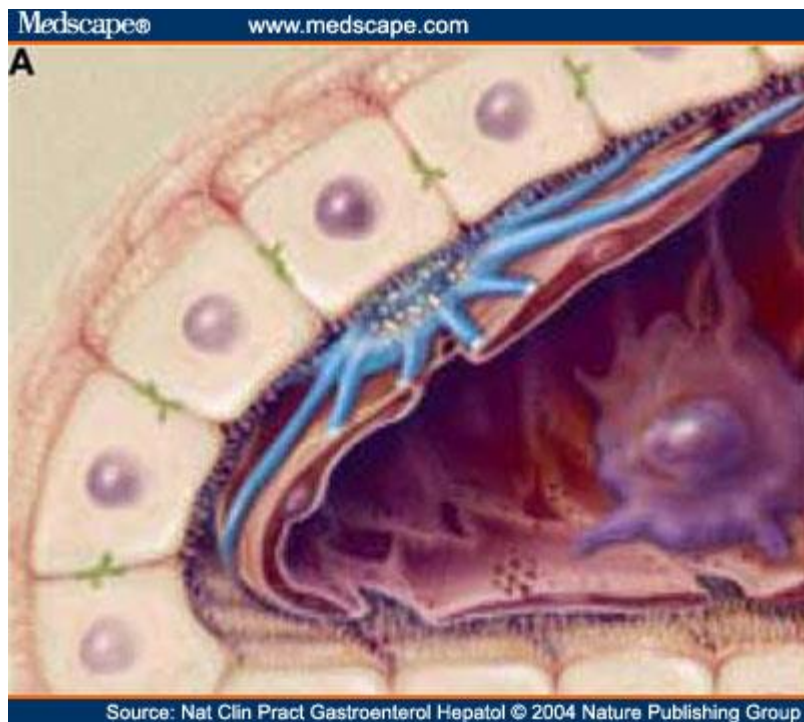


图 15-14 呼吸膜结构示意图

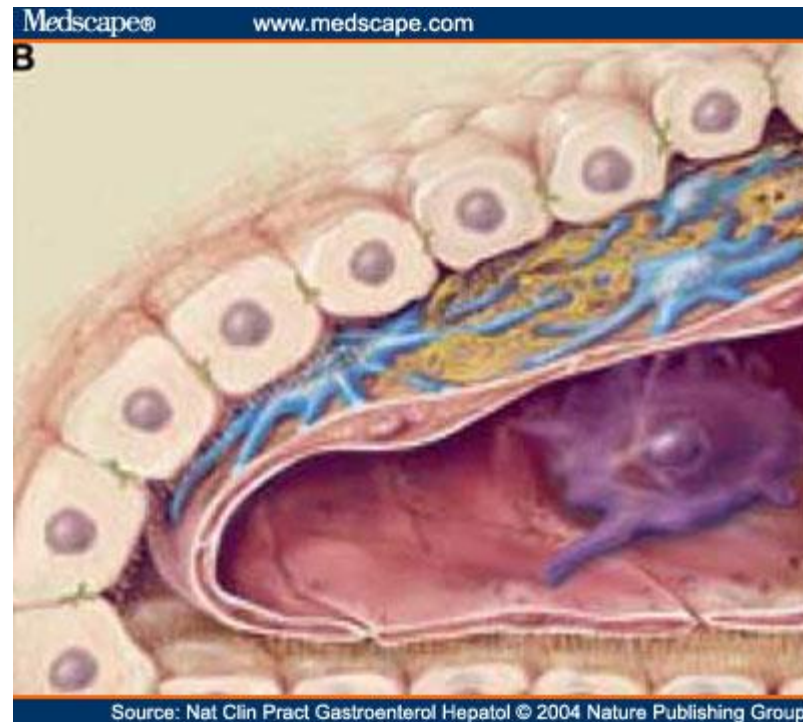
# 肺水肿动物模型

实验动物	方法
小鼠	<p>(1) 将3%的氯化铵按0.15ml/g体重的剂量给小鼠腹腔内注射；</p> <p>(2) 将0.1%的肾上腺素按0.08~0.1ml/g体重的剂量给小鼠静脉注射；</p> <p>(3) 将1g重铬酸钾加3~5ml浓HCl置小瓶中使小鼠吸入；</p> <p>(4) 将双光气滴在滤纸片上，干后放入密闭容器中，将小鼠放入15min，使小鼠吸入双光气，可获得小鼠的肺水肿模型。</p>
大鼠	<p>(1) 将6%的氯化铵按0.6ml/100g体重的剂量给大鼠腹腔内注射；</p> <p>(2) 将0.1%的肾上腺素按5ml/kg体重的剂量给大鼠静脉注射；</p> <p>(3) 将0.8%~0.9%的一氧化氮(NO)给大鼠吸入；</p> <p>(4) 将大鼠颈部双侧迷走神经切断2~3min后，可获得大鼠的肺水肿模型。</p>
豚鼠	<p>(1) 将6%的氯化铵按0.5~0.7ml/kg体重的剂量给豚鼠腹腔内注射；</p> <p>(2) 将0.9%~1.1%NO给豚鼠吸入；</p> <p>(3) 将豚鼠颈部双侧迷走神经切断后10~20min可获得豚鼠肺水肿模型。</p>
家兔	<p>(1) 将0.73%NO给兔吸入；</p> <p>(2) 将0.1%的肾上腺素按0.3ml/kg体重的剂量给兔静脉注射；</p> <p>(3) 将0.9%的生理盐水以40~140ml/min的速度静脉输入，剂量是兔全血量的1~1.5倍；</p> <p>(4) 将10%的可拉明按0.1ml/kg体重的剂量给兔静脉注射；</p> <p>(5) 将兔颈部双侧迷走神经切断（后2~3min），可获得兔的肺水肿模型。</p> <p>(6) 将0.3%的硝酸银按1.5ml/kg体重的剂量给兔耳缘静脉慢速注入；</p>

# 肝纤维化动物模型



正常肝组织



肝纤维化示意图

肝脏血窦内皮下的功能性基底膜遭破坏，贮脂细胞激活转化为肌成纤维细胞样细胞和成纤维细胞，导致肝纤维化及脂肪沉积。

# 肝纤维化动物模型

方法名称	实验动物	具体方法	特点
免疫法	♂ Wistar大鼠 130g左右	猪血清0.5ml，腹腔内注射，每周2次，共8次	肝纤维化出现早，出现率高达86.7%； <u>对动物整体损伤轻微</u> ，动物毛发光泽、生长发育情况与正常无区别；肝纤维化组织中大量胶原增生，故Ⅲ、Ⅳ型前胶原的mRNA增多。 <u>该模型在免疫学研究中是较理想的模型。</u>
硫代乙酰胺法	♂ Wistar大鼠 130g左右	用硫代乙酰胺腹腔内注射，第1次20mg/100g体重，从第2次起12ml/100g体重，每周注射2次，共8周，	该模型中肝细胞变性坏死，比免疫性肝纤维化模型严重且炎症细胞浸润明显，在其大鼠肝纤维组织中Ⅰ型胶原的mRNA增多，转化生长因子- $\beta$ 1明显增多。
四氯化碳法	Wistar, SD大鼠 180~200g	皮下注射40%~50%四氯化碳 (CCl <sub>4</sub> ) 油溶液 (0.3ml/100g)，每周2次，第2周始，隔日用20%~30%酒精1ml灌胃（或作为唯一饮料），饲以单纯玉米面（混以0.5%胆固醇）共8周，	实验中大鼠成活率60%~80%， <u>该模型是目前国内外常采用的动物模型</u> ，该模型可靠且复制时间短， <u>肝纤维化进展稳定，适合于肝硬化发生发展过程的动态研究。</u>



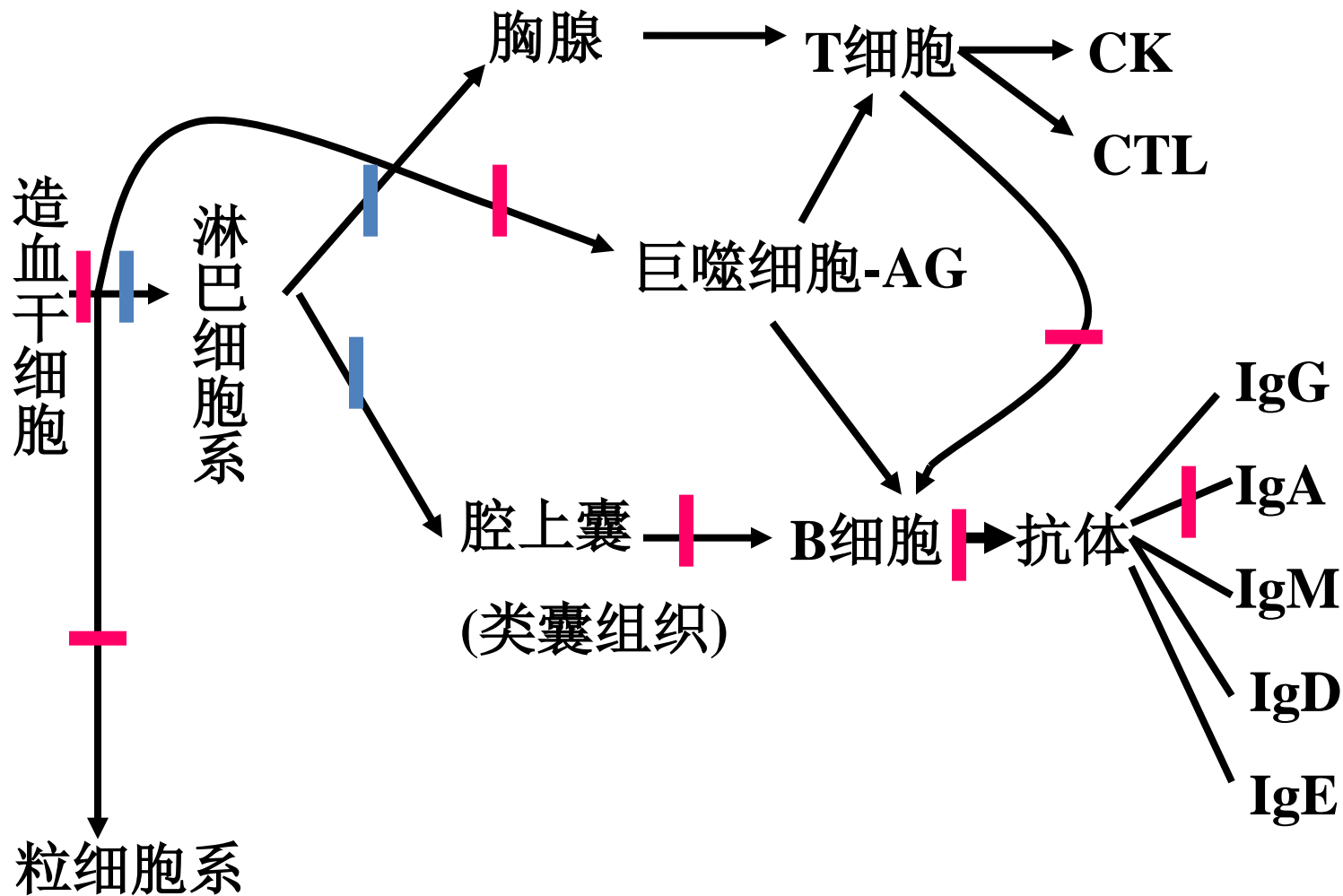
# 急性肾功能衰竭动物模型

方法名称	实验动物	方法	特点
油酸法模型	Wistar ♂ 大鼠, 180~250g	将油酸0.15ml/kg体重直接注入大鼠的左肾动脉内。	油酸注后10min肾微血管超微结构和肾组织结构出现明显病变。注后23h, 肾小球毛细血管内皮细胞核固缩、碎裂、溶解。
去甲肾上腺素法模型	10~20kg ♂ 家犬	静脉麻醉后, 手术插入一侧输尿管收集尿液, 从一侧肾动脉按每分钟0.75mg/kg, 滴注去甲肾上腺素等, 连续40min后停药1~4h内可进行实验, 肾脏缺血时间的长短, 直接影响肾功能受损的程度。输注40min去甲肾上腺素引起犬的缺血性肾衰是可逆的, 当到达2h后即可出现肾实质性的坏死和肾小管急性坏死, 若肾血流被阻断4h后, 动物将会形成可逆的尿毒症而致死。	去甲肾上腺素注入后10min左右出现肾小球毛细血管不同程度肿胀, 球囊腔狭窄; 6h可见肾小球破坏, 小管坏死增多, 其他组织未见异常, 严重的微循环障碍是其特点, 可用于肾微循环间质细胞、实质细胞改变的研究。 <u>本模型可观察药物对急性肾功能衰竭的疗效。</u>
变性血红蛋白法模型	大鼠	大鼠尾静脉流入人的变性血红蛋白2g/kg体重, 连续观察4d。分别测24h、48h、72h的尿量、尿渗透浓度、血钾和尿素氮及肾组织学检查。	<u>表现与人的肾衰症状相似。</u> 死亡率可达93.5%。组织学可见肾小管轻度水肿、变性。注射变性血红蛋白后6~48h为少尿期, 肾小管病变明显, 肾小管细胞散在性的呈现混浊肿胀坏死, 有萎缩现象。管腔内有时可见结晶。
<u>甘油模型</u>	150~250g 大鼠	实验前禁水24h, 以50%甘油溶液10ml/kg体重的剂量, 分别在大鼠两侧后肢肌肉注射, 注射后动物可随意进食和饮水。	注射甘油2h后尿呈葡萄红色。注射24~48h尿素氮较正常升高5~17倍, 多数动物少尿或无尿, 尿渗透浓度降低。肾小球滤过率进行性下降。肾小管内有管型阻塞, 间质水肿。 <u>甘油引起的血红蛋白尿急性肾衰与人类急性肾衰表现的症状相似。</u>

## 八、免疫缺陷动物模型

- **免疫缺陷（immunodeficiency）**：指因免疫系统中任何一个环节或组分因先天发育不全或后天各种因素所致损害，而使免疫活性细胞的发生、发展、分化、增殖和代谢出现异常引起免疫功能不全所出现的临床综合征。

# 免疫缺陷可能发生的环节





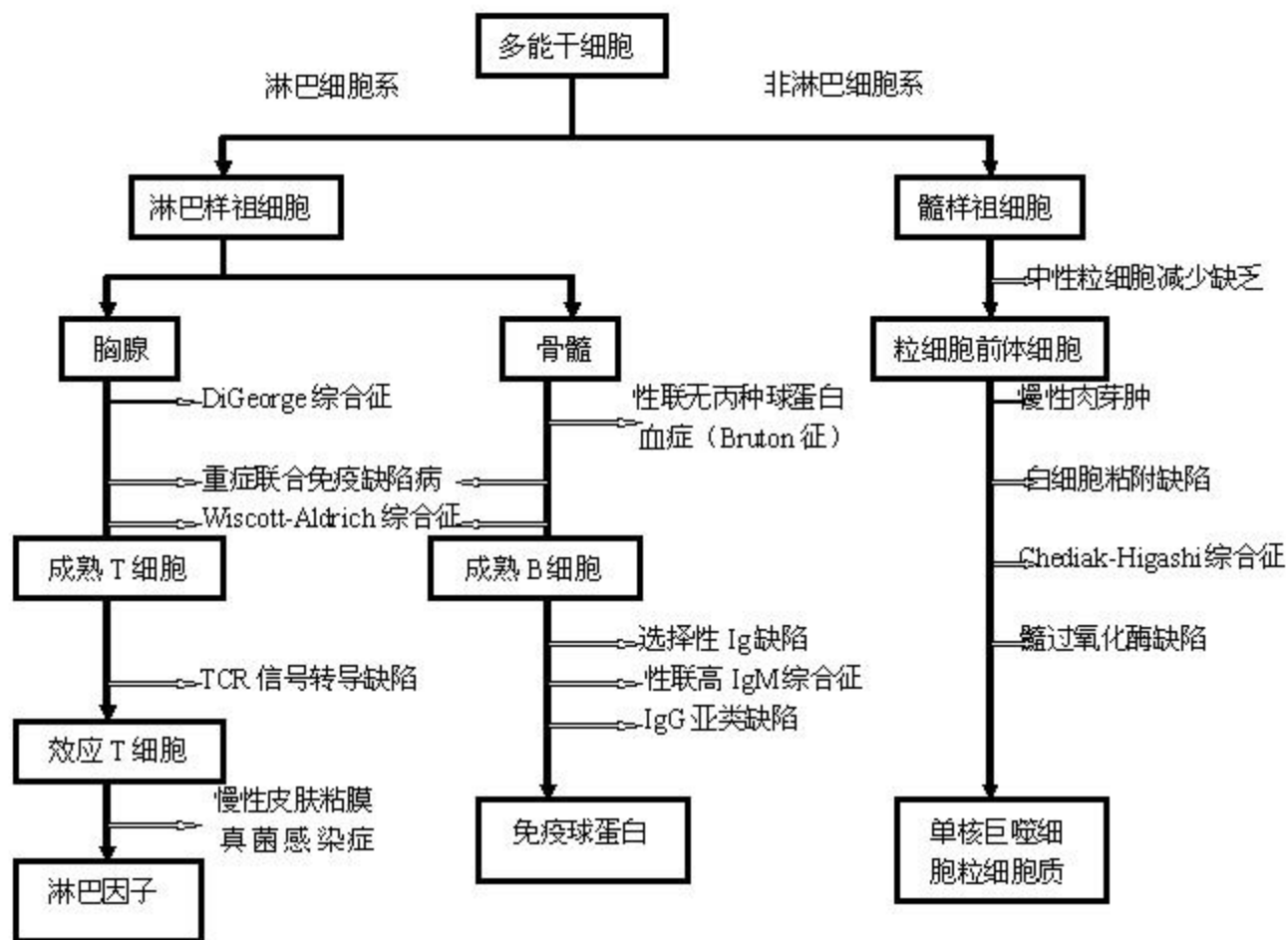


图 6-1 免疫缺陷病的发生环节

## 免疫缺陷动物的分类

(1) **先天性免疫缺陷动物**：T淋巴细胞免疫缺陷；B淋巴细胞免疫缺陷；NK细胞免疫缺陷；联合免疫缺陷

(2) **获得性免疫缺陷动物**：黑猩猩HIV感染；有蹄动物慢病毒感染；猴AIDS；猫FeLV病毒感染；小鼠AIDS模型

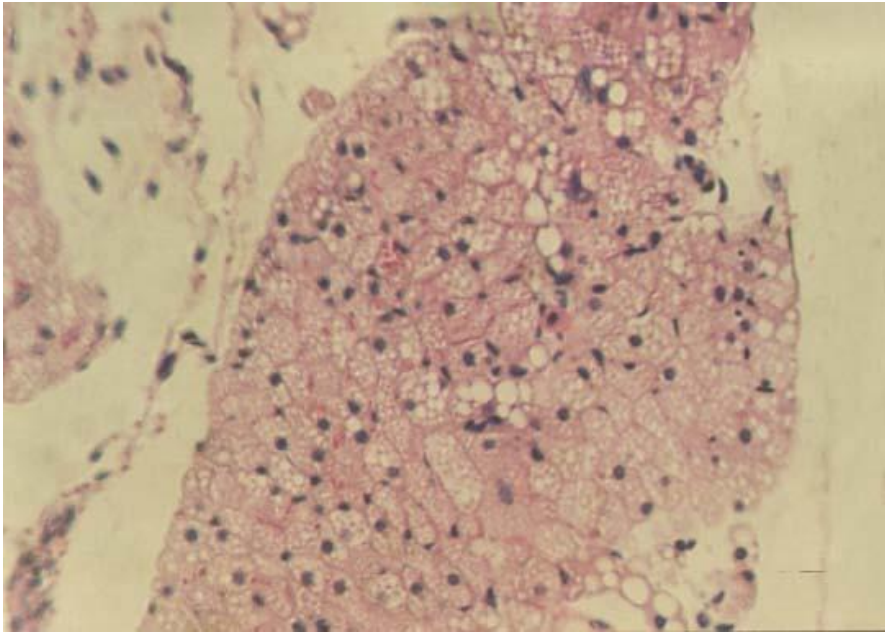


# 裸小鼠

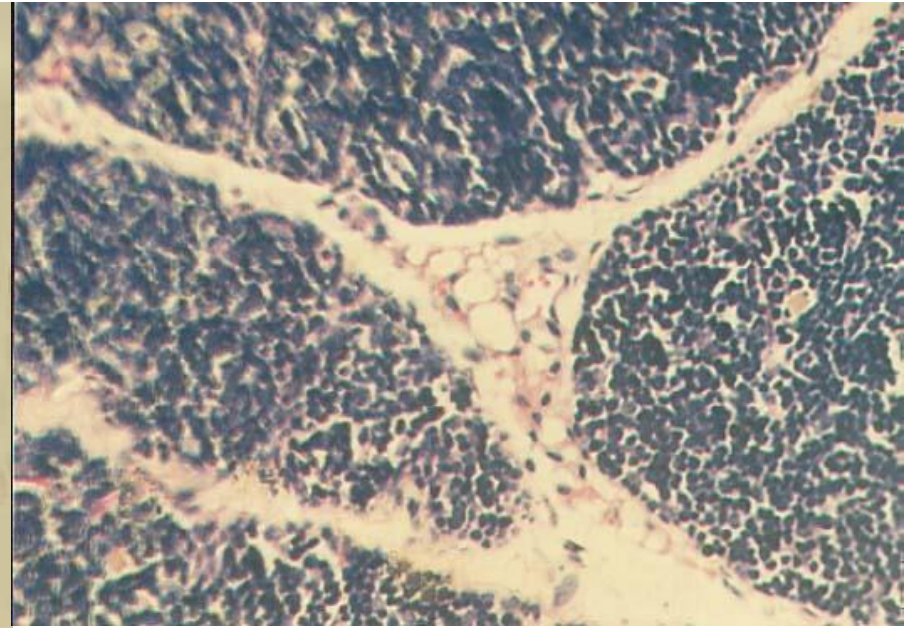


- 主要特征表现为无毛和无胸腺。
- 随着鼠龄增加皮肤变薄、头颈部皮皱褶、发育迟缓。
- 由于无胸腺，仅有胸腺残迹或异常上皮，这种上皮不能使T细胞正常分化，缺乏成熟T细胞的辅助、抑制及杀伤功能，因而细胞免疫力低下。裸小鼠B淋巴细胞正常，但功能欠正常，免疫球蛋白主要是IgM, 只含少量IgG。
- 裸鼠由于T淋巴细胞缺陷，不能执行正常T淋巴细胞功能，在混合淋巴细胞反应中全无有丝分裂反应，也不产生细胞毒效应细胞，对刀豆A或植物凝集素亦无有丝分裂应答，无接触敏感性，无移植排斥。
- 成年裸小鼠(6—8周龄)较普通鼠有较高水平的NK细胞活性，但幼鼠(3—4周龄)的NK细胞活性低下。裸小鼠粒细胞比普通小鼠数量少。
- 由于背景品系不同，不同品系的裸鼠往往具有不同的生物学特征。必须指出，随着裸小鼠年龄增长或有关因素的影响(如病毒感染)，裸鼠体内正常T细胞会增加，故接种肿瘤实验一般采用4—8周小鼠。

## BALB/c-nu的胸腺



## 昆明小鼠的胸腺



胸腺残留一些上皮样细胞；外周血淋巴细胞减少。

无接触敏感性，无移植排斥，无移植物抗宿主反应。

B细胞数量正常但功能有缺陷，合成的免疫球蛋白主要是IgM，只有少量IgG。

粒细胞功能较低，NK细胞活性高。

# 裸大鼠（Nude Mice）



- 基因符号为rnu，具有与裸小鼠基本相似的特征，无胸腺，缺乏功能性T细胞，B细胞功能基本正常；
- 基本无毛，但头部和四肢少量毛，皮肤呈白，黑或黑白相间；
- 优点：个体大，利于试验。

# 严重联合免疫缺陷小鼠

(*Sever Combined Immunodeficient Mice, SCID mice*)

- 位于第16对染色体上的SCID单个隐性突变基因所致。突变基因不与免疫球蛋白重链位点连锁，也不与主要组织相容性复合体位点连锁，导致T和B淋巴细胞不能识别抗原，从而产生免疫缺陷功能。
- 渗漏现象：不遗传，但与小鼠品系、年龄、饲养环境有关。

- 外观体重与普通小鼠相同。
- 对鼠肝炎，巴氏杆菌、卡氏肺囊虫极易感染，感染后易发病死亡。
- **SPF**环境
- 没有**B、T** 阳性标志细胞，对外来抗原无细胞和体液免疫
- **NK、LAK**细胞功能正常或增高；





## Non-obese diabetic scid mice NOD/SCID

- T, B, NK, macrophage缺陷
- 寿命较SCID短, 4-6个月
- 适合短期研究
- 移植瘤成功率高





# 九、基因工程动物模型

- **基因工程动物**：通过基因突变、转基因、基因敲除等技术人为改变了遗传性状的动物。
- **优点**：能在动物整体水平观察基因的生物学功能，探讨基因在动物体内的组织特异性表达或调控过程。
- **缺点**：动物机体基因调控机制十分复杂，目前基因工程动物模型提供的信息还很局限。
- **分类**：基因突变动物模型、转基因动物模型、基因敲除动物模型。

# 1. 基因突变动物模型

- **基因突变**：指基因组DNA分子发生的突然的可遗传的变异。即基因在结构上发生碱基对组成或排列顺序的改变。
- **特点**：无论真核或原核生物，基因突变具有普遍性、低频性、随机性、可逆性和独立性的特点。
- **例如**：肌萎缩症小鼠、肥胖症小鼠、侏儒症小鼠、糖尿症鼠、骨骼硬化症鼠等。

## 2. 转基因动物模型

- 转基因动物（transgenic animals）：将特定的外源基因导入动物受精卵或胚胎，使之稳定整合于动物的染色体基因组并能后代的一类动物。
- 方法：显微注射法、反转录病毒感染法、胚胎干细胞法、电脉冲法等。

### 3. 基因敲除动物模型

- 基因敲除（gene knockout）：又称基因打靶，通过外源DNA与染色体DNA之间的同源重组，精细地定点修饰和改造基因DNA片段的技术。
- 特点：专一性强、打靶后目的片段可以与染色体DNA共同稳定遗传。
- 应用前景

谢谢！