



# 实验动物与人类疾病的动物

## 模型复制方法

Laboratory animal and animal model  
of human disease

基础医学院 实验管理中心

薛翔



# 目录

## 1. 常见的实验动物



## 5. 动物模型的复制方法

## 2. 实验动物的特点

## 3. 实验动物的作用与意义

## 4. 人类疾病动物模型



# 1. 常见的实验动物

## 小鼠 (mouse, *Mus musculus*)

小鼠属哺乳纲、啮齿目、鼠科、小鼠属。实验小鼠起源于野生家鼠，经过人工长期驯化、选择培育而来。

小鼠易于在实验室饲养与繁殖，同时又是体形小、繁育周期短、经济方便的哺乳动物，是当今世界上用量最大、用途最广、品种（系）最多的哺乳类实验动物。

常用于药物、肿瘤学、传染病学、遗传学、生殖学、免疫学等领域的研究。



# 1. 常见的实验动物

## 大鼠 (rat, *Rattus norvegicus*)

大鼠属于脊椎动物门、哺乳纲、啮齿目、鼠科、大鼠属动物，实验大鼠是由野生褐家鼠驯化而成。18世纪中期，在欧洲野生大鼠及白化变种大鼠首次用于实验。

大鼠使用量仅次于小鼠，广泛应用于药物、营养、代谢性疾病、神经、内分泌、心血管病、行为学、肿瘤学、消化功能和肝脏外科等领域的研究。



# 1. 常见的实验动物

## 家兔 (rabbit, *oryctolagus cuniculus*)

家兔属哺乳纲，兔形目，兔科，真兔属。是生物医学研究中最常用的实验动物之一。

常用实验用兔品种有新西兰兔、日本大耳白兔和青紫兔三种，广泛应用于心血管病、内分泌、药理学等领域。。



# 1. 常见的实验动物

## 犬 (dog, *Canis familiaris*)

犬在动物分类学上属于脊椎动物门，哺乳纲，食肉目，犬科，犬属。犬与人类有很漫长的共同生活历史，是已被驯养的家养动物。

广泛应用于实验外科学、基础医学、毒理学、口腔学等领域。。



# 1. 常见的实验动物

## 蟾蜍和青蛙 (toad, *Bufo gargarizans* and frog, *Rana nigromaculata*)

蟾蜍和青蛙均属于两栖纲，无尾目，蟾蜍属蟾蜍科，青蛙属青蛙科。

在生理学和药理学实验中较为常用。



来源: DailyPicks and Flicks



## 2. 实验动物的特点

### Question: 什么叫实验动物?

**实验动物 (laboratory animal) :**

是指经过科学育种、繁殖、饲养, 对其携带的**微生物**实行控制, **遗传学背景明确**或来源清楚, **用于生物医学实验研究、教学、生物制品或药品鉴定**用的动物。

**实验用动物 (experimental animal) :**

指用于实验的各种动物, 包括实验动物、经济动物、观赏动物和野生动物。



## 2. 实验动物的特点

### 实验动物的特点

1. 遗传学要求
2. 微生物和寄生虫的监控要求
3. 应用要求

### 实验用动物的特点

除实验动物外，经济动物、观赏动物和野生动物没有严格的人工控制，存在较大的个体差异和群体差异，**动物实验很难有可比性和重复性。**



## 2.1 遗传学要求

依其遗传纯合程度，可把实验动物划分为近交系 (Inbred-strain)、突变系 (Mutant strain)、系统杂交 (Hybrid Colony) 动物和封闭群 (Closed colony or outbred stock) 动物四大类群。





## 2.1 遗传学要求

### 近交系 (inbred strain)

指一群体中有意识地选用遗传学上血缘关系比较近的雌雄个体，即有共同祖先的**兄妹、母子和父女**之间进行交配，此种近亲交配称近交。由于其遗传**基因的稳定性**和**对外界因素的敏感性**，使其有利于基因研究及更容易成为模型动物为研究所用。



## 2.1 遗传学要求

### 系统杂交动物 (hybrid colony)

两个或两个以上品系动物之间交配而生的后代叫杂交群。其克服了纯系动物因近交繁殖所引起的近交衰退，在生物医学研究中广泛应用（如干细胞研究、移植免疫的研究、细胞动力学的研究、单克隆抗体研究等）。



## 2.1 遗传学要求

### 封闭群动物 (closed colony)

既不以近交形式进行交配，也不引入外来血缘，在封闭条件下交配繁殖，从而保持了群体的一般遗传特征，又具有杂合性，称封闭群。由于其遗传特征稳定、易于大量繁殖所以现在实际应用的实验动物基本上取代了近交系（如昆明鼠、Wistar大鼠、SD大鼠、大耳白兔等）。



## 2.1 遗传学要求

### 基因突变动物 ( Gene Mutation Animal)

指遗传基因发生突变而具有某种特殊性状表型的动物。

所以，研究遗传学、医学特别是人类遗传疾病模型方面，突变系动物具有十分重要的意义（如小鼠肥胖症和糖尿病、肌肉营养不良障碍等）。



## 2.2 微生物和寄生虫的监控要求

普通动物 (Conventional animal, CV)

清洁动物 (Clean animal, CL )

无特定病原体动物 (**Specific pathogen free animal, SPF**)

无菌动物 (Germ free animal, GF) , 后者包括悉生动物  
(Gnotobiotetes animal, GN) 。



## 2.2 微生物和寄生虫的监控要求

### (1) 普通动物 (Conventional Animal)

微生物学控制上要求最低的动物，要求不携带人畜共患疾病和动物烈性传染病的病原（一级）。主要用于预实验或实验教学。

### (2) 清洁动物 (Clean Animal)

除普通动物应排除的病原外，不携带对动物危害大和对科学研究干扰大的病原，称清洁动物（二级）。仅适合初期或部分科研。



## 2.2 微生物和寄生虫的监控要求

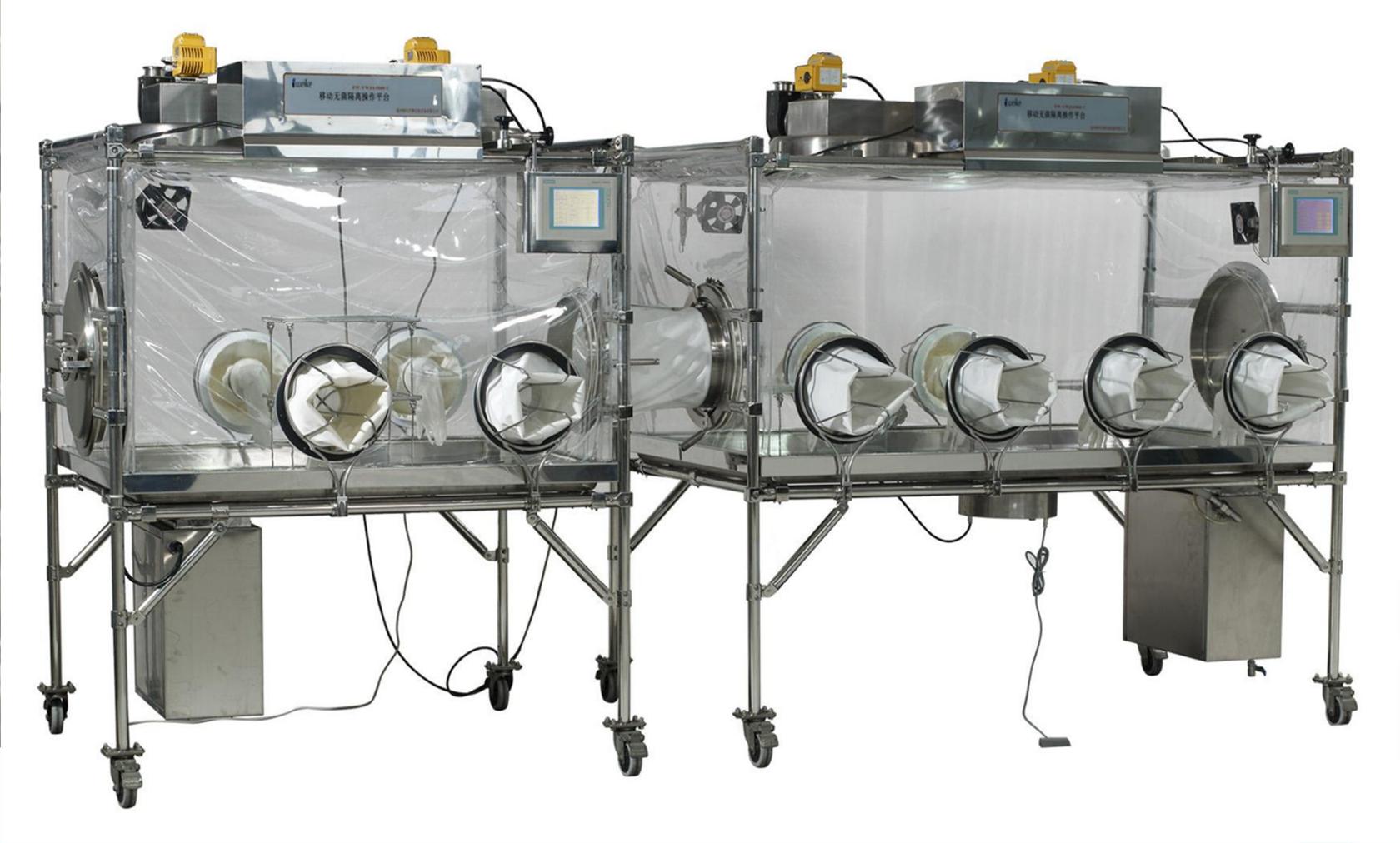
### (3) 无特定病原体动物 (Specific pathogen free animal, SPF)

指动物体内无特定的微生物和病原体的存在（三级）。广泛应用于**科研实验**。

### (4) 无菌动物 (Germ Free Animal)

指不可检出一切生命体的动物。其可用于微生物学、免疫学、放射医学、营养代谢、老年病等研究。





## 2.3 应用要求

实验动物主要是应用于科学实验。生命科学研究及其相关的试验，要求实验动物对实验因素敏感性强，反应高度一致，使实验研究结果具有可靠性、精确性、可比性、可重复性和科学性。



### 3. 实验动物的作用与意义

- I. 是进行生命科学研究的基础和必备的条件，其基本操作是**生物医学研究者必须掌握的基本技能**。
- II. 是衡量一个国家或一个科研单位科学研究水平高低的重要标志之一。
- III. 实验动物在医学研究中有着不可替代的作用。
- IV. 动物实验中的新发现是医学基础理论的基石。



## 3.1 是进行生命科学研究的基础和必备的条件

实验研究的四大基本条件（**AEIR**）：

- I. 实验动物 (Animal)
- II. 设备 (Equipment)
- III. 信息 (Information)
- IV. 试剂 (Regent)

实验动物品质的高低，直接影响到生命科学实验研究的水平。



## 3.2 是衡量一个国家或一个科研单位科学研究水平高低的重要标志之一

1944年，美国首次把**实验动物标准化**提上议事日程，1956年，联合国组织建立了“国际实验动物科学委员会”。随后，美国、日本、加拿大等国，相继建立起本国的实验动物全国机构，提出了实验动物管理的条例、法规和规范。

我国起步晚，重视不够，70-80年代多次发生皮肤化妆品毁容、学术论文不被承认、引进淘汰药品生产线等教训。



### 3.3 实验动物在医学研究中有着不可替代的作用

在动物实验中人们发现，动物在生命活动中的生理和病理过程，与人类或异种动物都有很多相似之处，并可互为参照，一种动物的生命活动过程可以成为另一种动物乃至人类的参照物。这样就赋予动物实验更广泛的意义，也使动物模型的建立成为可能。



## 3.4 动物实验中的新发现是医学基础理论的基石

关于人体功能活动的任何理论和假设（学说），都只能从实际观察中来，而且必须通过设计完善的实验来检验、修正和发展。只有这样，人们对生命现象的认识才能日益深入、日益精确。William Harvey首先将实验动物方法引入这一科学领域。



# 动物福利

## (一) 实验动物福利的实质

负责任、合乎道德地使用动物，保障其在实验过程中得到合理的照料，且只有在用其他替代技术尝试失败后，才可使用动物进行实验。

## (二) 动物实验设计必须遵循 “3R” 原则

1. 替代 (Replacement)
2. 减少 (Reduction)
3. 优化 (Refinement)



# 动物福利

## (三) 实验动物生存环境现状

十多年前，瑞士动物行为学家汉诺·威尔贝尔就向长期工作在实验室的生物学家提出了这样的问题：你们留心过动物的异常行为吗？知道你们进入梦乡时，这些实验动物在干什么吗？经过长时间的观察研究，威尔贝尔得出了一个惊人结论：许多供实验用的动物的脑子可能都有问题！



# 动物福利

## (三) 实验动物生存环境现状

十多年前，瑞士动物行为学家汉诺·威尔贝尔就向长期工作在实验室的生物学家提出了这样的问题：你们留心过动物的异常行为吗？知道你们进入梦乡时，这些实验动物在干什么吗？经过长时间的观察研究，威尔贝尔得出了一个惊人结论：许多供实验用的动物的脑子可能都有问题！



# 实验动物选择: 人类与各种动物的特性比较

表1 人类与实验动物染色体数目

动物	学名	英文名	染色体数2n
人			46
黑猩猩	<i>Pan troglodytes</i>	pan satyrus	48
猕猴	<i>Macacamulatta</i>	monkeys	42
犬	<i>Canisfamiliaris</i>	dog	78
猫	<i>FeliScatus</i>	cat	38
猪	<i>Susscrofa</i>	swine	38
兔	<i>Oryctolagusuniculus</i>	rabbit	44
豚鼠	<i>CaviaporceUus</i>	guinea pig	64
金黄地鼠	<i>Mesecricetusauratus</i>	goldenhamster	44
中国地鼠	<i>Cricetulusbarabensis</i>	Chinese hamter	20
大鼠	<i>Ruttusnorvegicus</i>	rat	42
小鼠	<i>Musmusclus</i>	mouse	40
长爪沙鼠	<i>Meriones unguiculatus</i>	milneedwards	44

# 实验动物选择: 人类与各种动物的特性比较

表2 动物寿命(年)

物种	猩猩	犬	大鼠	小鼠	兔	田鼠	猴	豚鼠	猪
最长	37	20	5	3	15	3	30	7	27
平均	20	10	4	2	8	2	10	5	16

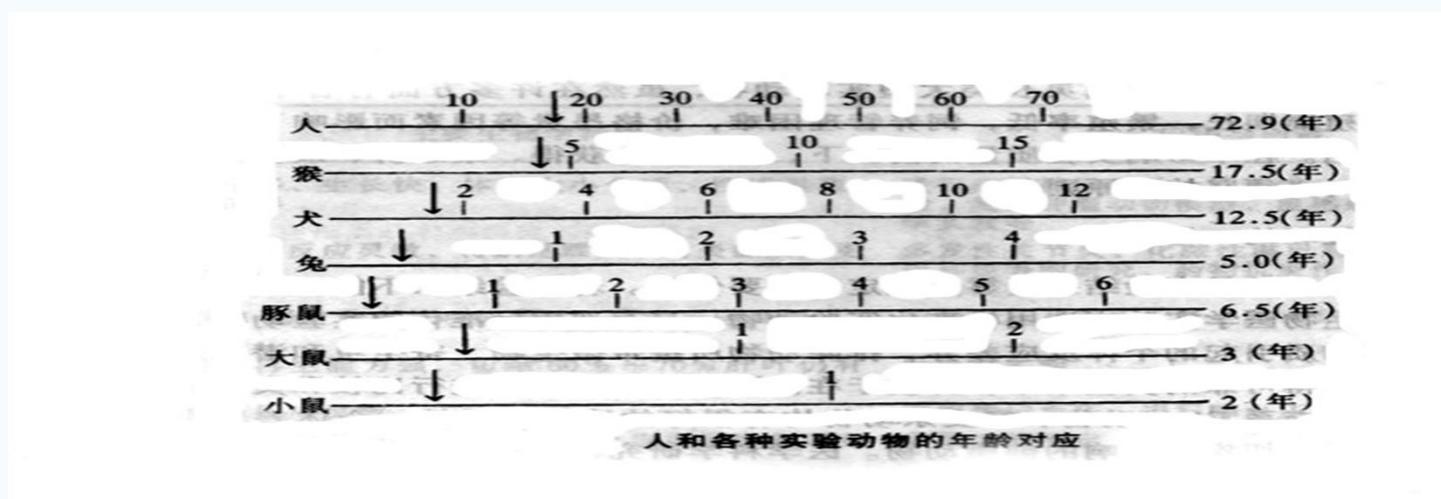


图1 人和各种动物的年龄对应



# 实验动物选择: 人类与各种动物的特性比较

表3 人与实验动物临床观察指标

动物种类	血压(kPa)		呼吸频率 (次/min)	心率 (次/min)	体温 (°C)
	收缩压	舒张压			
人	16.7	10.7	17.5	75	36.8
猴	21.10	13.35	40	150	38.5
犬	15.99	7.99	18.0	120	38.5
兔	14.66	10.66	51.0	205	38.0
豚鼠	11.60	7.53	90.0	280	38.2
大鼠	13.07	10.13	85.5	328	38.2
小鼠	14.79	10.80	128	600	38.0



# 实验动物选择: 人类与各种动物的特性比较

表4 人与实验动物代谢指标

动物种类	饲料量 [g/(d.只)]	饮水量 [ml/(d.只)]	排便量 (g/d)	排尿量 (ml/d)	发热量 [J/(h.只)]
人	<b>500</b>	2750	100—300	1.5-2.0L	
猴	226.8	1250	113—340	65—400	312-585
犬	226.8	550	113—340	65—400	312-585
兔	28.4--85.1	60—140	14.2--56.7	40—100	132.6
豚鼠	14.2--28.4	85—150	21.2-85.0	15—75	21.84
大鼠	9.3—18.7	20—45	7.1—14.2	10—15	15.60
小鼠	<b>1076-2692</b>	4--7	1.4—2.8	1--3	2.34



## 实验动物选择: 选择原则

1. 选择与人体结构、功能、代谢和疾病**特点相似**的实验动物;
2. 选择**标准化**的实验动物;
3. 选用**对实验因素最敏感**的实验动物;
4. 选用解剖、生理特点**符合实验目的要求**的实验动物;
5. 尽量选择**结构、功能简单**又能反映研究指标的实验动物。



# 实验动物选择: 个体选择

## 1. 年龄、体重

- (1) 实验动物生理特征、反应性随年龄而明显变化;
- (2) 应注意动物间, **动物与人的年龄对应**;
- (3) 实验动物年龄与体重呈正相关性。



## 2. 性别

- (1) 性别不同, 药物敏感性差异较大;
- (2) 一般实验宜采用**雌雄各半**;
- (3) 生理状况;
- (4) 健康状况。



# 实验动物选择: 常见医学实验中的动物选择

## 1. 药效学研究

(1) 临床前药物代谢动力学研究: 常用的有大鼠、小鼠、兔、豚鼠、狗等。

(2) 一般药理研究: 常选用小鼠、大鼠、猫、狗等, 性别不限, 但观察循环和呼吸系统时一般不宜用小鼠和兔。



# 实验动物选择: 常见医学实验中的动物选择

## 2. 心血管系统疾病研究

(1) 动脉粥样硬化症: 鸡和鸽能自发主动脉粥样硬化, 研究病变与早期代谢变化具有重要价值。兔饲料诱发可发生粥样硬化病灶, 但病变的局部解剖学与人类不同;

(2) 高血压研究: 常用动物是犬和大鼠, 兔的血压不够稳定;

(3) 心肌缺血研究: 犬、猪、猫、兔和大鼠;

(4) 心律失常研究: 大鼠、豚鼠、兔及猫。

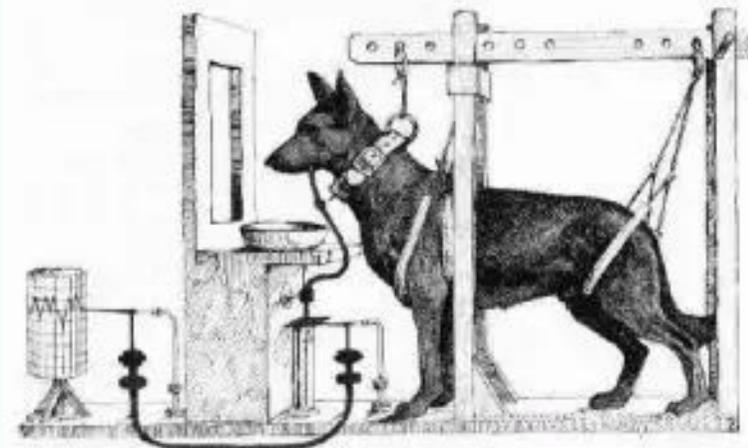


## 实验动物选择: 常见医学实验中的动物选择

### 3. 消化系统研究

(1) 消化道瘘管观察: 犬的消化系统发达, 与人相似适于消化系统的慢性实验; 对唾液腺、食道、胃、胆囊可作瘘管, 观察胃肠运动的变化;

(2) 胰腺炎研究: 雌性小鼠可造成胆碱缺乏, 诱发出血性胰腺炎; 犬胰腺小, 适于摘除; 大鼠胰腺分散, 位于胃和十二指肠弯曲处。



# 实验动物选择: 常见医学实验中的动物选择

## 4. 抗炎与免疫研究

(1) 关节炎: 大鼠踝关节敏感, 多发性关节炎与风湿性关节炎接近, 但不同品系、年龄、免疫状态影响发病率; 猪霉形体关节炎也可用于人关节炎研究;

(2) 过敏性哮喘: 犬与人类似, 由IgE介导; 豚鼠接受致敏物质灵敏度最高; 大鼠也可产生由IgE介导的超敏反应; 小鼠迟发型变态反应不典型。



# 实验动物选择: 常见医学实验中的动物选择

## 5. 内分泌系统研究

- (1) 非肥胖性糖尿病小鼠(nonobese diabetic, NOD): NOD雌鼠有胰岛素依赖性糖尿病;
- (2) KK小鼠: 高血清胰岛素型, I型糖尿病模型;
- (3) BB Wistar大鼠: 低血清胰岛素型, I型糖尿病模型;
- (4) GK大鼠(Goto-Kakizaki diabetes prone rat) : Wistar大鼠中筛选的高血糖个体。



## 4. 人类疾病动物模型

### 1. 概念

人类疾病的动物模型(**animal model of human disease**) 是指各种医学科学研究中建立的**具有人类疾病模拟表现的动物**。

借助于动物模型的间接研究，可以有意识地改变那些在自然条件下不可能或不易排除的因素，以便更准确地观察模型的实验结果并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，研究防治措施。



## 4. 人类疾病动物模型

- I. 可复制
- II. 可按要求取样
- III. 可比性
- IV. 有助于全面认识疾病的本质

一个好的疾病模型应具有以下特点：①**再现性好**，应再现所要研究的人类疾病，动物疾病表现应与人类疾病相似。②动物背景资料完整，生命周期满足实验需要。③**复制率高**。④**专一性好**，即一种方法只能复制出一种模型。

## 5. 人类疾病动物模型复制方法: 分类

### I. 自发性动物模型(naturally occurring or spontaneous animal models)

是取自动物自然发生的疾病, 或由于基因突变的异常表现通过定向培育而保留下来的疾病模型。

### II. 诱发性动物模型(experimental artificial or induced animal models)

是通过物理、生物、化学等致病因素的作用, 人为诱发出的具有类似人类疾病特征的动物模型。



## 5. 人类疾病动物模型复制方法: 自发性动物模型

### (一) 免疫缺陷动物疾病模型

1. B淋巴细胞缺陷疾病模型:  
免疫正常。

2. T淋巴细胞缺陷动物疾病模型:  
裸大鼠、裸豚鼠和遗传性无脾症小鼠

3. T、B淋巴细胞联合免疫缺陷疾病动物, SCID(severe combined immunodeficiency) 小鼠。Bosma M.J于1980年首次发现, 1981年命名为SCID。表现为低 $\gamma$ 球蛋白血症、低淋巴细胞血症。



图7.3 免疫缺陷模型

## 5. 人类疾病动物模型复制方法: 自发性动物模型

### (二) 遗传性高血压大鼠疾病模型

自发性高血压(SHR)是1963年在日本由冈本和Aoki从Wistar大鼠中筛选培育而成。用遗传育种法已纯化了八个品系遗传性高血压大鼠:

遗传性高血压品系(SHRSP)	盐敏感品系(DS)
自发性高血压品系(SHR)	中风型高血压品系(SHRSP)
Milan 高血压品系(MNS)	Munster品系(SHM)
Sabra高血压品系(SBH)	Lyon高血压品系(LH)

病理生理及组织病理学变化与人类高血压疾病有相似之处。



## 5. 人类疾病动物模型复制方法: 自发性动物模型

### (三) 自发肿瘤疾病动物模型

几乎所有人类肿瘤疾病在实验动物中都可以有相似的肿瘤疾病，肿瘤在不同种系动物中发病率有差异，利用高发病率品系动物来研究自发性肿瘤疾病，更接近人群发病情况。



## 5. 人类疾病动物模型复制方法: 诱发性动物模型

- (一) 心血管系统疾病动物模型
- (二) 消化系统疾病动物模型—肝硬化动物模型
- (三) 呼吸系统疾病动物模型的复制—ARDS
- (四) 神经系统疾病动物模型—变态反应性脑脊髓炎
- (五) 泌尿系统疾病动物模型—肾小球肾炎疾病模型
- (六) 其它疾病的动物模型—多器官功能衰竭 (MOF)



## 5. 诱发性动物模型复制: 心血管系统-心肌缺血模型

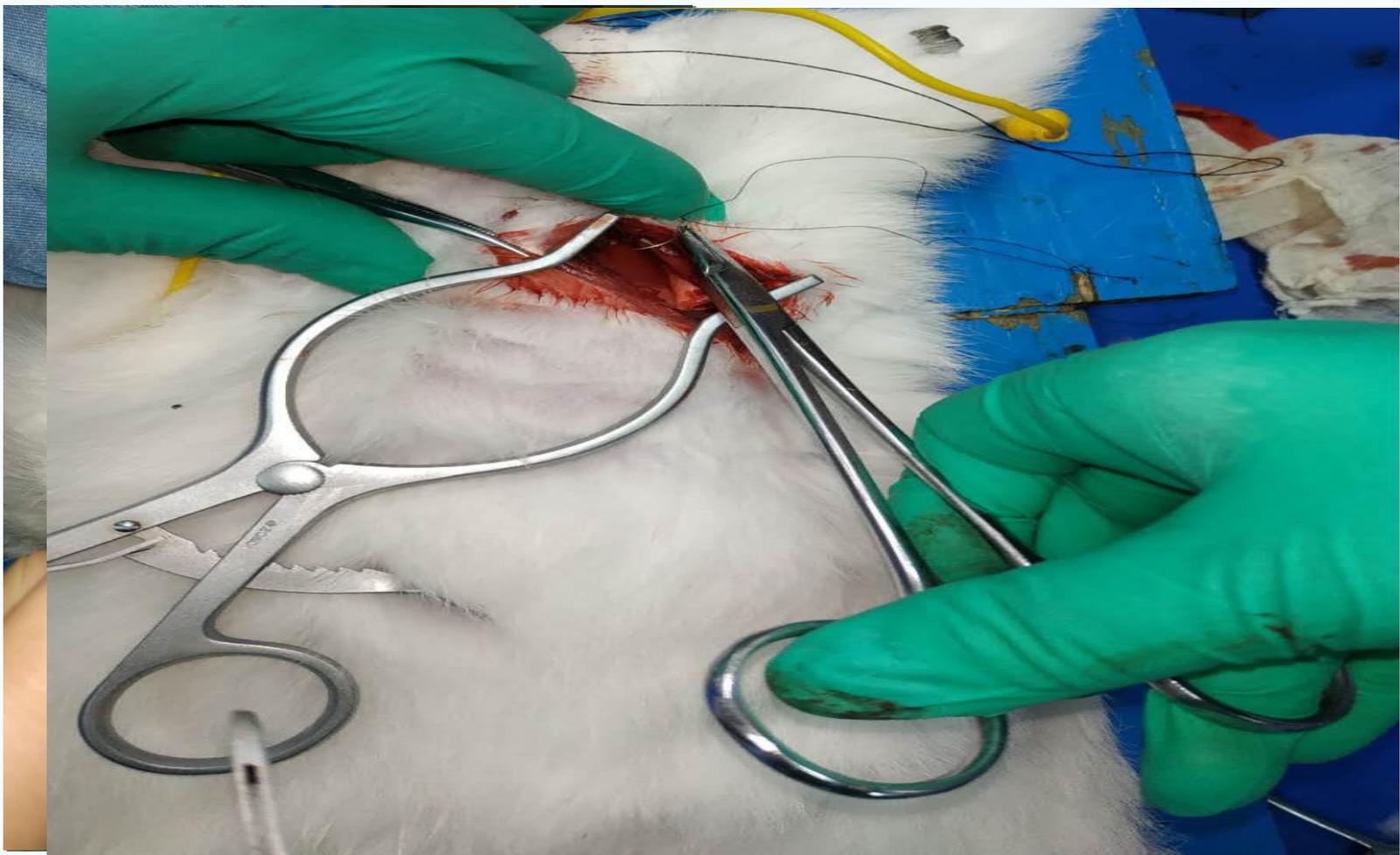
### 1. 复制方法

(1) **开胸法**: 诸如冠脉结扎法、冠脉夹闭法、微量直流电刺激法、化学灼烧法及冠脉局部滴敷药物法。开胸法直观省时, 易掌握, 但需行开胸手术并要求以呼吸机辅助呼吸, 创伤大, 动物死亡率高达30-60%。

(2) **闭胸法**: 通过注射或接种使动物产生相应疾病。包括异物法如微珠堵塞法和球囊堵塞法及冠脉内注射药物诱发冠脉痉挛法。闭胸法简便易行, 手术创伤小, 动物死亡率低, 术后动物恢复迅速。



## 5. 诱发性动物模型复制：心肌缺血的动物模型（开胸法）



## 5. 诱发性动物模型复制：消化系统—肝硬化模型

**1. 方法：**Wistar大鼠，将D-氨基半乳糖配制成10%的生理盐水溶液，用1mNaOH将pH调节至7.0，以250mg/kg的剂量行腹内注射，每天一次，每周6天，约半年左右即可形成肝硬化。

**2. 检测判断指标：**取血作肝功能试验，包括血清蛋白测定、浊度试验、转氨酶、乳酸脱氢酶（LDH）、单胺氧化酶(MAO)、5'-核苷酸酶(5'-NA)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -GT)及胆碱酯酶。



## 5. 诱发性动物模型复制：呼吸系统—ARDS模型

**1. 复制方法：**除油酸法外，尚有静脉注射致死量大肠杆菌内毒素、出血性休克、高浓度氧吸入等等。但用油酸法制备ARDS模型比较理想，模型的病理形态及病理生理的改变和临床所见者甚为相似，可以做为临床研究对象。

**2. 检测判断指标：**测定PaO<sub>2</sub>、PCO<sub>2</sub>、pH，计算肺泡 - 动脉氧分压差 (A-aDO<sub>2</sub> = 98 - PaO<sub>2</sub>) 及肺系数，肉眼观察肺组织大体变化及病理切片镜检。



## 5. 诱发性动物模型复制：泌尿系统—肾小球肾炎模型

1. 化学方法：家兔肌肉注射HgCl<sub>2</sub> 1.5ml/kg，24至48小时出现肾功能衰竭

2. 检测判断指标：①尿液检查；②血中非蛋白氮、肌酐等的浓度检测；  
③肾脏的组织学检查。



## 5. 诱发性动物模型复制：其它疾病—MOF

### 1. 模型制备方法

鲜鲩鱼胆汁致大白鼠MOF：于实验前48小时给大鼠灌胃380mg/100g，48小时后出现MOF体征。

### 2. 检测判断指标：

①血气分析仪检测血气和酸碱指标；

②分离血清,检测SGPT、胆红素、BUN、Cr的变化。

③解剖动物内脏，肉眼观察肝、肾、肺和肠胃的变化，病理切片检查。



# 人类疾病的动物模型复制的发展趋势

## (一) 功能基因组实验动物模型

只有通过整体动物的试验，才能探讨和理解在个体的基因相互作用下所产生的表现型或疾病。

小鼠、斑马鱼及非人灵长类是研究人类功能基因组最好的实验动物模型。



# 人类疾病的动物模型复制的发展趋势

## (二) 传染性疾病动物模型

研究传染性疾病和免疫系统的平衡，发现控制脊椎动物和人类免疫系统的高度保守序列，传染性疾病动物模型是发展、应用的焦点之一。



# 人类疾病的动物模型复制的发展趋势

## (三) 复合疾病实验动物模型

人类多种疾病的发生是多重基因与环境因素相互作用的结果。如：精神分裂症、糖尿病、心血管病、肿瘤等。

通过近交系小鼠可进行基因定位，制作成转基因动物用于表型分析，获得易感基因。



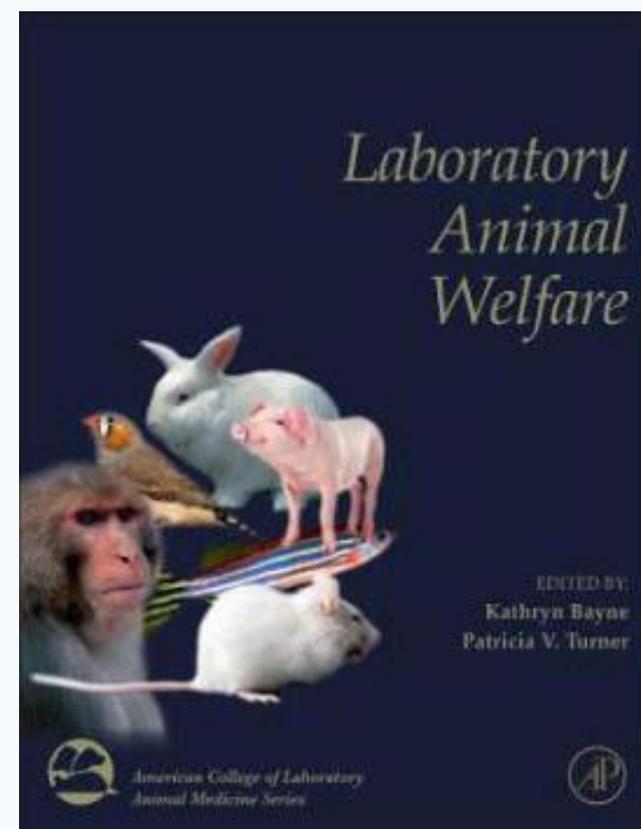
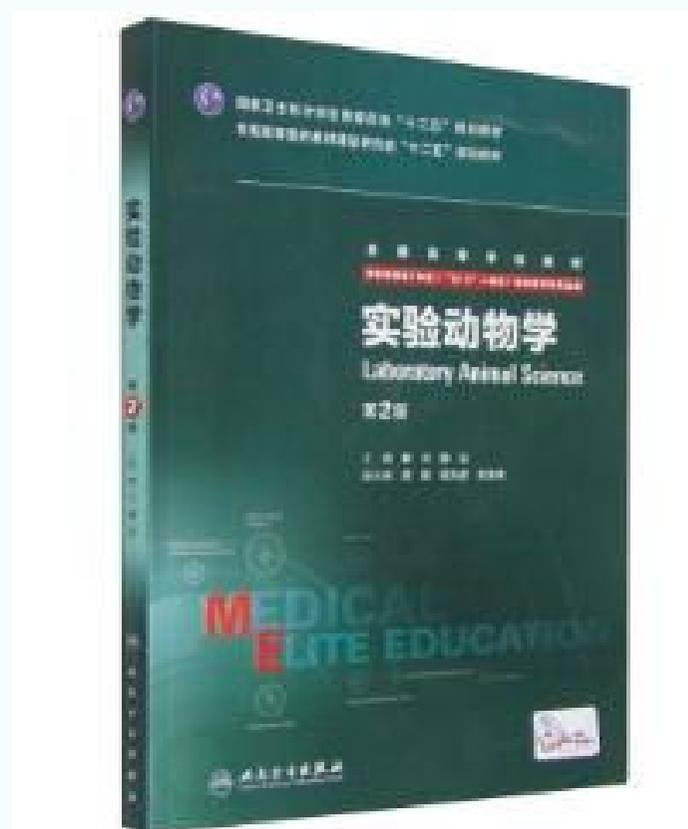
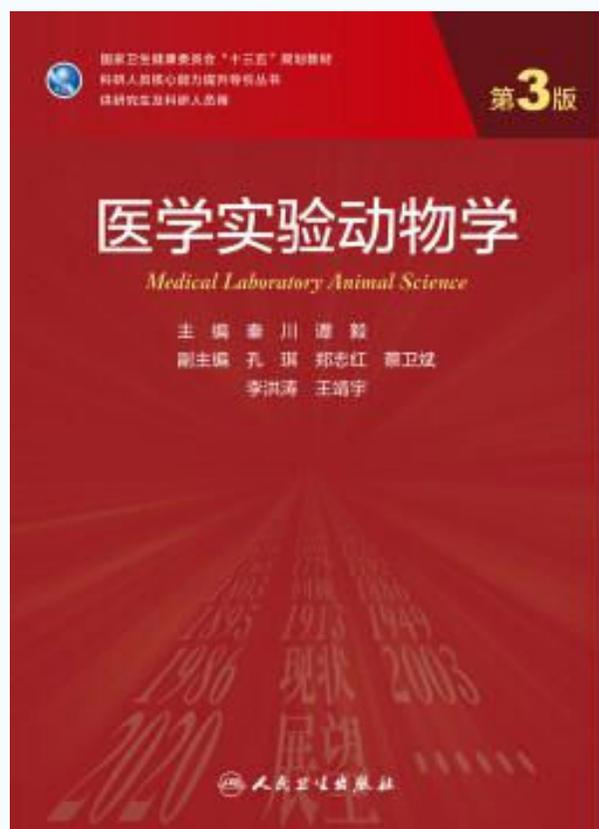
# 人类疾病的动物模型复制的发展趋势

## (四) 实验动物模型的计算机模拟系统

前沿科学家已开始思考如何使计算机模拟系统与实验动物模型结合起来，形成一个“科技整合系统”，应用于人类生物医学研究之中。在实验动物模型中建立生理和代谢过程的SAAM计算机模拟系统。显示了21世纪的实验动物与计算机模拟系统相结合的巨大潜力。



# 推荐参考书目



教学资源：南方医科大学爱课平台

机能实验学（开课老师：薛翔）

爱课平台网址

[https://aike.smu.edu.cn/  
course/view.php?id=27](https://aike.smu.edu.cn/course/view.php?id=27)

爱课平台微信小程序

