

纯系动物在医学研究中的应用

于立坚

(陕西省中医研究所基础医学研究室)

从我国医学期刊发表的论文来看,大部分实验研究是采用杂系实验动物完成的。就所了解的国内各医学研究单位而言,多数都没有建立纯系动物的饲养、繁殖机构。因此,无论是纯系动物的使用,还是纯系动物的培育,在我国医学研究中都远没有普及。鉴于研究工作的迫切需要,我们曾引进津白 I 号、津白 II 号及 615,三种纯系小鼠用于实验。实践证明,用纯系小

鼠进行实验的好处简介如下:

一、医学实验研究中应用纯系动物的好处

(一) 采用杂系动物进行实验,结果常常不一致,可重复性差。为了获得好的结果,只好增加动物数量和实验次数。纯系动物的应用就可能克服这些困难。

同一纯系的各个体具有相同的基因型，在相同的环境条件下又具有相同的表现型，故其性状、即其各种生物学特性比较一致。因此，用纯系动物进行实验就能够避免由于遗传特性不同所带来的个体差异对实验的干扰。于是：

1. 实验结果的正确性提高了。因实验结果是由实验因素造成的，而不是由个体差异等偶然因素造成的可能性提高了。

2. 实验结果具有更大的精密度。即实验所得数据的变异程度(用标准误差表示)变得比较小了。

3. 实验结果的可重复性增加了。如果每次都用同一纯系的动物、同一方法、在相同的条件下做同一实验，往往能够获得比较一致的结果。

(二) 纯系动物是在人工控制的条件下饲养和繁殖的，一般对其生活习性、生理特点(包括正常生理数据)、常见疾病都有过系统研究。因之：

1. 减少或排除了非实验因素的干扰；

2. 有利于对实验结果作出正确的解释和判断。

(三) 由于纯系动物的个体差异小，机体的反应性比较一致，各生物指标颇为稳定，变异系数小，仅用数目较少的动物样本即能反映出实验组与对照组的差异。用纯系动物进行实验又具有重复性好的优点。因此，每次实验的工作量和实验次数都可以大大减少。从而节省人力、物力和时间。

二、实验肿瘤学中的应用

病因学中利用纯系小鼠进行实验所得的结果，有助于阐明遗传因素在肿瘤发生中所起的作用。例如，乳腺肿瘤发病率很高的 C_3H 纯系小鼠的体内有一种病毒，称为乳汁因子，它可以通过授乳而传给子代。 C_3H 雌鼠在乳汁因子和激素(多次妊娠)的影响下，乳腺肿瘤的发病率很高。然而，如果把初生的 C_3H 雌鼠让不含乳汁因子的雌鼠(如 C_{57} 黑小鼠)来授乳，则这种 C_3H 小鼠体内就不含有乳汁因子，称为 C_3HfB 小鼠。如果使 C_3HfB 小鼠多次妊娠，或者给予

其它刺激，如长期小剂量的 γ 射线，则乳腺肿瘤的发病率又升高。 C_{57} 黑小鼠是一种乳腺肿瘤发病率很低的纯系小鼠，即使用乳汁因子去感染它也不起作用，因此乳汁因子在这种小鼠体内不能生长和繁殖。如果用 C_{57} 黑雄鼠与 C_3H 雌鼠杂交，把 C_{57} 黑小鼠的基因引入 C_3H 雌鼠的杂交后代中，亦能使 C_3H 小鼠体内原有的乳汁因子趋于死亡。虽然病毒、放射线、激素等的刺激都能使 C_3H 小鼠发生乳腺肿瘤，却不能或很难使 C_{57} 黑小鼠发生乳腺肿瘤。这说明小鼠是否发生乳腺肿瘤的决定因素是小鼠的基因型。又如，有人让两种纯系小鼠长期吸入纸烟的烟，一种是易患肺腺癌的 Snell 小鼠，另一种是易患心、肺血管病变的 C_{57} 黑小鼠，结果对 Snell 氏小鼠引起了比对照组多而且发生亦早的肺癌；在 C_{57} 黑小鼠却未能诱发出肺癌，只是见到心、肺血管病变较对照组多。这一实验充分说明，相同的外因作用于不同基因型的机体，可以产生完全不同的结果。

肿瘤模型 建立适当的肿瘤模型是肿瘤实验研究的基本材料。在已经建立的肿瘤模型中，艾氏腹水癌、肉瘤 180 和腹水型肝癌不限鼠种，纯系、杂系一般都能移植成活。但大部分肿瘤模型选择鼠种很严，只能在某一纯系小鼠移植成活。如 L615 白血病只能在 615 小鼠移植成活。在津白 I 号小鼠诱发的前胃鳞状细胞癌 (G^s-742) 只能在津白 I 号上移植成活。

肿瘤免疫学 不用说，对于选择鼠种很严的肿瘤模型，只能在某一纯系小鼠才能移植成活。即使对于那些不限鼠种的肿瘤模型，在移植过程中，也还有一个移植免疫的问题。就是说，杂种小鼠宿主对于移植的肿瘤，除了对肿瘤特异抗原产生反应外，还要对组织适应性抗原产生反应。为了排除免疫排斥现象干扰肿瘤免疫的实验，必须采用纯系小鼠。

肿瘤免疫的某些实验，例如在淋巴细胞输注的免疫治疗中，为了使输入的免疫活性细胞长期生存，并避免移植抗宿主反应，也只有采用纯系动物。

比较同系之间和非同系之间输注淋巴细胞

(供给淋巴细胞的动物事先经过肿瘤特异抗原免疫)对肿瘤抑制效果的精典实验¹⁻³⁾,使人们懂得了,注入的淋巴细胞不仅可以通过过继免疫或细胞毒效应作用于肿瘤,而且还能通过非细胞性成分传递免疫信息作用于肿瘤,从而导致了人们今天对免疫核糖核酸的深入研究。最初的实验是这样做的。先是将致敏供体的淋巴细胞注入同系的肿瘤宿主,发现能抑制肿瘤的生长。这说明在同系宿主体内长期生存的淋巴细胞对瘤细胞能发挥直接作用。接着,又将肿瘤细胞先在体外与从免疫动物得到的淋巴细胞混合,然后再植入体内,发现当供体的淋巴细胞与受体的淋巴细胞不同系时,其抑瘤效果更好。因为受体的健康正常,又没有移植物抗宿主的证据,所以这一结果不好用过继免疫或淋巴细胞的直接细胞毒作用来解释。进一步的实验结果开拓了淋巴细胞(通过其RNA)传递免疫信息的研究。

肿瘤是否具有特异性抗原的问题,是肿瘤免疫学的根本问题。通过在纯系动物身上诱发肿瘤,并在同一纯系用相同的肿瘤免疫和攻击的试验,证实了无论是病毒诱发的还是化学致癌剂诱发的动物肿瘤都具有肿瘤特异抗原。

实验治疗学 肿瘤的实验治疗,如能采用纯系动物有许多好处。迄今为止,在实验肿瘤治疗中,被广泛采用的客观指标仍为动物生存期限、肿瘤的生长、消失或复发,肿瘤的体积或重量,以及瘤细胞数。对于非纯系动物,即使给相同体重的动物,同时接种相同数目的同种瘤细胞,其生存期限、瘤重也颇不一致。老采用纯系动物,这些不利即可克服。如给471只615纯系小鼠接种患L615鼠的脾悬液0.1毫升(ml)($3-4 \times 10^6$ 细胞),接种后发病率为100%,存活时间5—9天,平均 6.5 ± 0.04 天,其中76%在接种后第六、第七两天内死亡,而且不同鼠龄的615小鼠,存活时间无明显差异。我们给8只体重20—32克的雄性615小鼠左鼠蹊皮下接种肉瘤180(瘤细胞数为 2×10^7),接种后11天拉脱颈椎处死小鼠,完整剥离肿瘤称重,得到的8个数据是:1.7、2.1、2.2、2.3、2.4、2.8、3.0、

3.5。尽管小鼠的体重相差(12克)颇悬殊,但瘤重数据分布仍比较集中,变异程度比用非纯系小鼠明显缩小。

三、纯系动物在中医药研究中的应用

在目前从事的中医药研究中,中医基本理论的研究占有很大比重。由于采用杂系动物进行实验,同一处理因素造成的动物模型有时差异很大。纯系动物的应用就有助于克服这一困难。比如要进行扶正培本的研究,在动物身上研究作为后天之本的“脾”的生理病理特性,那末最好在具有相同的先天之本——“肾”——动物身上进行。这样就能比较好地排除先天之本对后天之本的影响,建立起来的“脾虚”模型也就比较规范了。再则,为了观察先天之本对后天之本的影响,如果手边有两种类型——肾虚型、正常型——的纯系动物,作起实验来就比较方便了。这样的纯系,既可以在现有纯系中寻找,也可以按照遗传学原理选种、育种,甚至可以人工造成基因突变,自行培育。再比如,要判断动物“肾虚”、“脾虚”或“心虚”,需要把现代生理、生化指标,如尿17羟值、唾液淀粉酶活性和木糖排泄率、胆硷脂酶活性等与中医的辨证结合起来综合分析。但在杂系动物,即使是同性别、同年龄的同种动物,因为测定这些指标所得的数据的变异程度颇大,和本来就很概括的“虚证”的概念结合就显得更困难了。

现阶段进行的中草药研究中,一部分是中草药的筛选,一部分是中草药(包括其有效部位或有效成分)的药理,而第三部分是中草药复方的研究。无论哪一项研究,采用纯系动物都能提高实验的正确性、精密度,增加其可重复性,减少动物、样品和试剂的用量,减少实验次数,缩短实验周期,节省人力、物力和时间。

- 1) Klein, G. et al. 1960 *Cancer Res.* 20:1561
- 2) Mikulska, Z. B. et al. 1966 *J. Natl. Cancer Inst.* 36:29,
- 3) Alexander, P. and Delorme, E. J. 1966 The effect of lymphoid cells from the lymph of specifically immunised sheep on the growth of primary sarcomata in rats, *The Lancet* 1:1186—1189.

结 束 语

国外对于纯系动物的培育,既重视数量,也重视质量。就量而言,已有 250 多个系和亚系的纯种动物¹⁾;就质而言,要求纯系动物像化学试剂一样纯,而且还培育了无菌动物(GF),无特定病原体动物(SPF)用于医学实验。国内则已培育出 615 小鼠、津白 I 号, II 号小鼠、中国 I 号小鼠等。然而,比较起来还有一定的差距。就拿纯系动物培育工作做得较好的中国医学

科学院血液病研究所动物室来说,也只保存有 19 个纯系(包括自己培育的和从国外引进的),而且其中还有几个纯系不超过 20 代,不能用于实验。而日本医学科学实验动物研究所却保存有 47 个纯系(同系不同代的未计入)²⁾。为了加速医学研究的进展,提高研究成果的质量,实有必要大力发展我国纯系动物的饲养、培育事业。

1) 田嶋嘉雄 1972 实验动物学,各论,朝仓书店, p.6

2) 山本正 1978 癌研究における实验動物の系統保存, 蛋白质核酸酵素. 23 (6): 712—718.