



## 實驗動物模式

中國醫藥大學  
China Medical University

- ④ 動物模式 (animal model) 乃指在某種動物或自發或經人為誘導，產生的疾病或特定之生命現象，若與發生於人類者相似；則可應用該種動物為「模式」，作為瞭解人類發生該疾病或該特定生命現象的機制。
- ④ 並非所有動物模式皆被普遍應用，而普遍之動物模式則可稱為實驗動物模式 (laboratory animal model)，其除必須容易且確切地發生該病理或生理現象外，尚應具備下列條件
  - a. 容易標準化地飼養
  - b. 可大量繁殖
  - c. 不太昂貴
  - d. 壽命長短 (life span) 恰當
  - e. 不是保育類 (endangered species) 動物等，啮齒動物 (rodent) 及兔 (rabbit) 成為最常見之實驗動物。

SNQ aacac © 2016 BioLASCO Taiwan 2 LASCO

## 實驗動物模式

中國醫藥大學  
China Medical University

- ④ 1. 能精確控制疾病或病變的再現性。
- ④ 2. 發展出的動物模式，能供大多數的研究者使用。
- ④ 3. 所使用的動物，可輸出至國外。
- ④ 4. 如果是遺傳育種的研究，選擇多胎動物，如豬、鼠。
- ④ 5. 動物夠大，能夠多次採取生檢材料。
- ④ 6. 新發展出的動物能飼養於已有的動物房中。
- ④ 7. 對研究者而言容易處理及保定。
- ④ 8. 能夠發及應用於其他種動物。
- ④ 9. 動物生命及使用期限夠長。
- ④ 10. 品種特異性，不同的近親品系適合作不同的疾病研究。

SNQ aacac © 2016 BioLASCO Taiwan 3 LASCO

## 實驗動物模式

中國醫藥大學  
China Medical University

一般分成四類：

1. **實驗或誘發模式 (Induced or experimental models) :**  
將所研究之疾病以實驗誘導方式在動物身上表現。例如以肝臟部份切除術或STZ誘導糖尿病之發生，並觀察其肝臟再生。目前基因轉殖及基因剔除動物模式已越來越普遍，這些模式的變異大於自發模式。
2. **自發模式 (Spontaneous or natural models) :**  
疾病自然發生，非由研究者所誘導。例如裸鼠，裸大鼠或高血壓鼠，通常此類模式之再現性較高。

SNQ aacac © 2016 BioLASCO Taiwan 4 LASCO

## 實驗動物模式

中國醫藥大學  
China Medical University

3. **負模式 (Negative or non reactive models) :**  
指某特定疾病不會發生，例如兔淋球菌感染。負模式通常可表示動物對某特殊刺激不具反應能力，常用於對疾病抵抗機制之研究。
4. **孤兒模式 (Orphan models) :**  
某種疾病存在於動物，但最初卻在人類身上找不出可對照，類似的疾病，之後才在人類身上找出類似的疾病。例如禽類馬立克病 (Marek's disease)，牛海綿樣腦病 (BSE) — 俗稱狂牛病。

SNQ aacac © 2016 BioLASCO Taiwan 5 LASCO

## 人類疾病模式

中國醫藥大學  
China Medical University

- ④ 意指某些人類特有的疾病可在動物身上再現或出現類似的疾病。

SNQ aacac © 2016 BioLASCO Taiwan 6 LASCO

## 人類疾病模式



- ◉ 選擇人類疾病自發模式的標準：
  - 1.顯著性：具有顯著性特徵與人類疾病類似。
  - 2.忠實性：對人類疾病之全程一致性。
  - 3.再現性：可誘發或製造足夠數量之動物，以研究此疾病。
  - 4.經濟性：價格之考量。



© 2016 BioLASCO Taiwan

7



## 動物模式之選擇



- ◉ 確定主要問題 (key question)：
 

要先確定此動物模式針對的主要問題為何，以人類疾病動物模式而言，其主要問題乃針對人類的疾病，而人類疾病種類繁多，需確定所要針對的疾病。比如說，癌症、高血壓及肝炎，其所需的動物模式可能完全不同。



© 2016 BioLASCO Taiwan

8



## 動物模式之限制因素



- 1.無任何單一之動物模式可再重覆原先之條件。例如：已建立之動物模式不可能與原生型(prototype)相同。
- 2.動物模式無法提供最終解答，而僅能提供最接近之結果。



© 2016 BioLASCO Taiwan

9



## 如何尋找動物模式



### 1.發現/建立動物模式之必要條件

- (1)瞭解疾病進展程序。
- (2)知道那些是未解決的問題。
- (3)具醫學藝術眼光。
- (4)利用適當的方法。
- (5)財團支援。
- (6)堅定、積極的研究熱忱。
- (7)敏銳的觀察力。

### 2.有效策略

- (1)仔細觀察每一細節，避免以瀏覽方式帶過
- (2)尋找可能的動物模式而非一特定



© 2016 BioLASCO Taiwan

10



## 選擇適合的動物品種



- ◉ 選擇適合的動物品種需考慮以下幾種幾項因素
  - (a) 針對動物因素之考量
    - (1)來源：來源是否易取得
    - (2)壽命：如壽命過長，研究所需時間亦會加長
    - (3)飼養需求及條件
    - (4)人員操作之方便性：如容易抓取
    - (5)環境之適應力
    - (6)微生物之了解與控制
    - (7)遺傳資訊之了解
    - (8)品系之多元化：有近親品系、雜交系、遠親交配種等
    - (9)繁殖性狀：是否容易繁殖，胎兒仔數如何
    - (10)價格
    - (11)生物學特徵之了解：如生理、生化、解剖及組織等之資訊
    - (12)人道及道德考量
  - (b) 針對疾病因素之考量
 

要考量動物之疾病與人類疾病是否有極高的忠實性 (fidelity)，譬如臨床症狀、遺傳、病因、病程、病理等之相似性。



© 2016 BioLASCO Taiwan

11



## 某些實驗動物模式之優點：



### 1.動物遺傳模式

- (1)此類研究在動物多為前瞻未來性(prospective)，但在人類大部份為回溯性(retrospective)。
- (2)動物的遺傳性疾病提供發展及有效治療人類遺傳性疾病的致病機制管道。
- (3)小鼠在哺乳類遺傳學研究上之功勞是無法超越的。

### 2.大鼠在營養學之研究

大鼠的腸道特徵吸引了許多學者做為研究人類營養學研究之模式。年輕50~60公克重大鼠，每日增重5~6公克，相當於增重10%。依此速率持續增重至200~300公克，此一結果造成體內儲藏的養分處在極易稀釋的條件下，易造成體內不同營養成份缺乏。相對地一個4~5歲的小孩，每日增重5公克，但體重為20公斤，增重速率與體重比較可以忽略。

### 3.小鼠在免疫學



© 2016 BioLASCO Taiwan

12



## 為何Rat和Mice在全世界的動物實驗中佔了百分之八十以上？



- 遺傳特性
- 取得方便
- 體型小易於操作
- 生命週期短
- 已知微生物狀態及疾病症狀
- 明確之生理及解剖特徵
- 費用相對低廉
- 適應性
- 品種品系的多樣性



© 2016 BioLASCO Taiwan

13



## 醫學研究用之特殊動物模式



1. 高血壓
2. 免疫缺陷鼠
3. Arthritis models (關節炎模式)
4. Nephritis (腎臟炎)
5. Diabetes mellitus (糖尿病)
6. 病毒性肝炎(Viral hepatitis)
7. 動脈粥樣硬化 (Atherosclerosis)
8. 心肌症(Cardiomypathy) ;
9. 心肌缺血(Myocardial ischemia) : 豬優於狗。
10. 癌症研究(Cancer research) :
11. 基因轉殖和基因剔除動物 (Transgenic and gene knock-out animal)
12. 複製動物: 以核轉移方式 (nuclear transfer) 進行複製,
13. 毒物試驗之動物模式 (Animal models in toxicity testing)



© 2016 BioLASCO Taiwan

14



## 高血壓



- (1) 誘導性高血壓大鼠：以鹽巴餵食大鼠可促成高血壓
- (2) 自發性高血壓大鼠 (spontaneous hypertension rats, SHR)：為目前使用最多的動物模式，其相關資訊及特色如下
  - a. 歷史：來自日本Kyoto醫學院中帶有高血壓wistar公鼠。
  - b. 特徵：具高血壓，公鼠10週齡以上血壓可超過200 mmHg。
  - c. 血壓：隨性別、年齡而有不同。
  - d. 對照組：Wistar Kyoto大鼠(WKY)。
  - e. 相關之疾病模式：中風。部份SHR鼠會形成SHRSP品系鼠(stroke prone)，易形成中風。
  - f. 併發症：大腦病變(梗塞、出血)，心肌病變(梗塞、纖維化)。
  - g. 壽命：在一般環境下生長至18個月會發生併發症(對照組WKY為24個月)。
  - h. 與人類高血壓之相似處：
    - 與人類高血壓之相似處：
      - 一遺傳性：一般多基因遺傳 (polygenic) 發生率高於單基因遺傳
      - 一病程相似：隨年齡增加而增加 (大鼠到第六個月血壓達到一水平)
      - 一心血管併發症：左心室肥大、腫脹而導致中風，遺傳性心臟衰竭等
      - 一正常心輸出量及週邊血管總阻力增加



© 2016 BioLASCO Taiwan

15



## 免疫缺陷小鼠



- (1) 誘發性免疫缺陷：如輻射線、胸腺摘除、藥物處理 (cyclosporin) 或實驗型疾病。
- (2) 自發性免疫缺陷
  - a. Nude (nu)：裸小鼠；T細胞缺陷
  - b. Nude (nu)：裸大鼠；T細胞缺陷
  - c. Beige (bg)：小鼠；自然殺手細胞缺陷
  - d. X-linked immunodeficiency (xid) 小鼠；B細胞缺陷
  - e. severe combined immunodeficiency (scid)：小鼠；T及B細胞缺陷
  - f. non-obese diabetic (nod)：自然殺手及巨噬細胞缺陷
  - g. nod-scid：缺少正常T、B、NK及macrophage



© 2016 BioLASCO Taiwan

16



## 免疫不全模式之動物選擇



Strain	Hair	T-Cell Deficient	B-Cell Deficient	NK Cell Deficient
NU/NU Mouse	No	Yes	No	No
BALB/c Nude Mouse	No	Yes	No	No
Fox Chase SCID <sup>®</sup> Congenic Mouse	Yes	Yes	Yes	No
Fox Chase SCID <sup>®</sup> Beige Mouse	Yes	Yes	Yes	Impaired
NOD SCID Mouse	Yes	Yes	Yes	Impaired



© 2016 BioLASCO Taiwan

17



## T細胞不全動物



- ④ 主要為裸小鼠 (Nude mice)，其第十一對染色體產生突變，突變基因稱為 Hfh11nu，此基因會造成胸腺發育不全，而使得T細胞之功能缺乏，可以接受allogeneic及xenogeneic癌症細胞。
- ④ 通常將細胞打入皮下，癌症細胞可於皮下生長。但由於裸鼠仍具正常NK(natural killer)細胞及B細胞功能，故對一些allogeneic及xenogeneic癌症細胞具排斥力。
- ④ 癌症細胞被接受情況與品系背景、年齡及注射位置有關。細胞注射於前肢比後肢長得好，腹部比背部好。
- ④ 除裸小鼠(Nude mice)外，裸大鼠(Nude rat)也是T細胞不全動物。



© 2016 BioLASCO Taiwan

18



## T細胞及B細胞皆不全動物



1. 主要為SCID (severe combined immunodeficiency) 小鼠，其接受異種癌症細胞的能力裸小鼠最佳，
2. 尤其可接受人類的淋巴細胞，而可因此讓人類的免疫系統在SCID小鼠內建立，而稱為SCID-hu。
3. SCID小鼠也常用來繼代融合瘤 (hybridoma)。
4. SCID仍具極強的NK細胞功能，一些SCID會出現leaky現象，造成免疫球蛋白之增加。



© 2016 BioLASCO Taiwan

19



## SCID小鼠的特徵



- SCID小鼠是由Bosma等人於1983年首先在C.B-17小鼠發現，其特徵為喪失成熟B與T淋巴球的功能，而造成之最主要原因為B細胞與T細胞皆不能完成V(D)J重組 (recombination)，故B細胞無法有效地生成免疫球蛋白 (immunoglobulin) 與T細胞受器 (T cell receptor)，進而發生低免疫球蛋白血症。



© 2016 BioLASCO Taiwan

20



## 以SCID小鼠建立之淋巴瘤模式



- 由病患所取得的non-Hodgkin's lymphoma細胞，經腹腔注射或靜脈注射植入 (50-500×10<sup>6</sup>腫瘤細胞/小鼠) SCID小鼠，觀察小鼠之發病率與發病時間的研究為例。
- 3週齡C.B-17 SCID小鼠的NK cells不具細胞毒殺能力；然當小鼠達6週齡時，NK cells已顯現細胞毒殺效果。故在該研究植入腫瘤細胞前，SCID小鼠必須先以腹腔注射投予AGM polyclonal antisera，抑制NK細胞的活性。
- 而當植入腫瘤細胞的SCID小鼠發生腫瘤所引起的症狀時，將動物安樂死，行屍體解剖確認腫瘤發生部位；並分離腫瘤細胞用以瞭解其細胞表面抗原的表現；另也以組織免疫染色觀察腫瘤細胞侵潤組織的特性。



© 2016 BioLASCO Taiwan

21



## 以SCID小鼠建立之結直腸癌 (colorectal cancer) 模式



- 在這類模式中，常被探討的是腫瘤轉移的現象，由於結直腸癌細胞，在人類常經由循環系統轉移，特別好發於肝臟，進而造成病人死亡。
- 例：探討結直腸癌細胞之授予路徑與在SCID小鼠身體中轉移的關係。在這類腫瘤模式中，常被利用的植入路徑包括：皮下注射、腹腔注射、大腸黏膜下層注射及眼窩靜脈叢注射等。



© 2016 BioLASCO Taiwan

22



## 其他免疫不全動物



- 目前用得較多，值得一提的為NOD-SCID (Non-obese diabetic-severe combined immunodeficiency) 小鼠。
- NOD-SCID之形成，乃將scid突變基因 (Prkdcscid) 反交10代到NOD/Lt品系而成，具有多種免疫不全性狀 (缺乏adaptive (NK 及 macrophage) 及 non-adaptive (T 及 B 免疫功能)。
- NOD-SCID為用來接受人類造血細胞重新構成 (reconstitution) 之最佳動物。
- NOD-SCID小鼠因易產生胸腺淋巴瘤，在特殊無菌環境壽命僅8.5個月。
- NOD-SCID並不具NOD小鼠具有的糖尿病性狀。



© 2016 BioLASCO Taiwan

23



## Arthritis models (關節炎模式)



- 誘發性關節炎模式  
誘發處理方式：1) type II collagen (DBA/ILacJ)  
2) pristane (BALB/c)  
3) thymocyte (C3H/He)  
4) mycoplasma (CBA)  
5) high fat diet (C57BL)
- 自發性類關節炎模式：MRL/l、C57BL及NZB  
相關突變：1) lpr (lymphoproliferation) 類淋巴組織增生  
2) ank (progressive ankylosis) 關節強直  
3) moblo (mottled-blotchy) 雜斑



© 2016 BioLASCO Taiwan

24



## Arthritis models (關節炎模式)

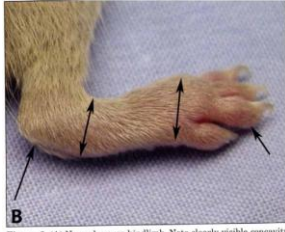


Figure 2. (A) Normal mouse hindlimb. Note clearly visible continuity in ankle joint (arrows). (B) Expected gross pathology in the hindlimb of a type II collagen-immunized mouse. The entire ankle and paw and all digits are exhibiting classic signs of severe inflammation (arrows).



© 2016 BioLASCO Taiwan

25



## Nephritis (腎臟炎)



— 為全身紅斑性狼瘡之模式

(1) ddy 小鼠：

(2) (NZB x NZW) F1：

- 最具代表性的腎炎為紅斑性狼瘡腎炎。紅斑性狼瘡疾病的第一個動物模式是以 NZB 及 NZW 雜交之第一代小鼠。
- 此種小鼠可用來探索自體抗體形成之免疫病原生成，免疫耐受性及絲球體腎炎形成，性荷爾蒙對疾病病原性之調節等機制，以及用來進行紅斑性狼瘡治療之評估。
- 其他用來研究紅斑性狼瘡之動物模式包括 BXSB 及 MRL/lpr 小鼠



© 2016 BioLASCO Taiwan

26



## 糖尿病(Diabetes mellitus)



人類糖尿病分為兩型

- 第一型為 insulin dependent diabetes mellitus (IDDM)，主要是胰臟分泌胰島素的細胞受到破壞而致，通常為自體免疫所造成；
- 第二型為 non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM)，主要與肥胖有關。



© 2016 BioLASCO Taiwan

27



## 第一型糖尿病 - IDDM 動物模式



1) 自發模式：

● Non-obese diabetic (NOD) mouse

— 源自 ICR 小鼠

— 自然殺手細胞及單核細胞功能降低

— 發病：

a. 具性別差異- 雌性發生年齡較早，且比率高於雄性於 30

週齡時雌性有近 100% 發病，雄性僅有 30-40% 發病高峰；雌性

16-20 週；雄性 21-28 週

b. 症狀會產生糖尿、血糖過高及血中胰島素降低現象

— 病因：自體免疫，主要由 T 細胞，特別是 CD4 T 細胞造成

— 常用品系：NOD/LtJ

— 對照品系：NON (non-obese normal)

● BB 大鼠

— 源自 Wistar 大鼠

— 具糖尿、血糖過高、血中胰島素降低及淋巴性胰島炎

現象會導致與人相似的視網膜病變及神經病變

— 在 60 至 120 天齡 30% 有低胰島素、高血糖、酮症出現發病

無性別差異

— 若酮症鼠不處理胰島素，將致死亡

— 自體免疫引起胰臟細胞的破壞



© 2016 BioLASCO Taiwan

28



## 第一型糖尿病 - IDDM 動物模式



2) 誘發模式：可用藥物或手術誘發

• 藥物注射

— Streptozotocin (STZ) 及 alloxane 為最常用的藥物

— STZ 具 nitrosamine 可與葡萄糖分子結合，可直接與胰

臟細胞結合造成毒性與病變

— 可用於齧齒類、狗、貓、兔子及靈長類

— 有性別差異，雄性感受性高

— 優點：可作用於不同動物品種

缺點：除胰臟外，會對其它組織產生毒性

— 常用於研究糖尿病帶來的病理變化及糖尿病的治療

• 胰臟切除 (pancreatectomy)

— 主要於狗，因狗胰臟切除易進行

— 優點：狗體積大，抽血及注射胰島素易

缺點：整體胰臟受影響

— 會在眼睛及腎臟造成與人糖尿病相同病變



© 2016 BioLASCO Taiwan

29



## 第二型糖尿病 - NIDDM 動物模式



小鼠或大鼠：通常為肥胖鼠 (obese)。

1. SHHF/Mcc-cp 肥胖大鼠

— Koletsky obese 大鼠 (+cp) 與 SHR/N 反交而成

— 會同時呈現 NIDDM、高血壓及充血性心臟衰竭 (congestive

heart failure)

2. ZDF/Gmi-fa

— 大鼠吃標準飼料 purina 5008，於七週齡起會出現高血糖現象

— 母鼠吃特殊飼料 (Gmi/RD) 亦會出現第二型糖尿病現象

3. KK mice：具 NIDDM 之特徵，通常以 KK-Ay congenic strain 來做為

研究模式，於八週齡前便會出現 NIDDM 之症狀。

4. 一些突變基因如 Ay、Avy、Lepob、Leprdb 等皆可導致 NIDDM 之

形成，已產製出的 congenic strain 有 C57BL/6J-Lepob、C57BL/6J-

Ay、KK/U<sub>tpj</sub>-Ay 等。



© 2016 BioLASCO Taiwan

30





## 病毒性肝炎 (Viral Hepatitis)



- 常使用土撥鼠、非人類靈長類作為動物模式。
- 鴨：B型肝炎
- 美國東部有一種土撥鼠 (Marmota monax) 對土撥鼠肝炎病毒 (woodchuck hepatitis virus, WHV) 具有感受性，WHV與HHV相似，為人類B型肝炎病毒及病毒誘發肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的一種自發性動物模式。
- 土撥鼠自然感染會引起慢性肝臟疾病及HCC。
- LEC rats (derived from Long-Evans):  
40%: Fulminant hepatitis  
60%: Chronic hepatitis and cancer



© 2016 BioLASCO Taiwan

31



## 病毒性肝炎 (Viral Hepatitis)



- 除了人類以外，黑猩猩是唯一對C型肝炎病毒具有感受性的動物。
- GBV-B/狨猴 (tamarin) 模式：
  - 1) 狨猴體積較小
  - 2) 實驗較簡易-因為C型肝炎病毒並沒有合適的組織培養系統，而GBV-B可在狨猴肝細胞大量複製。



© 2016 BioLASCO Taiwan

32



## 動脈粥樣硬化 (Atherosclerosis) :



- 兔：腹腔動脈(人：冠狀動脈、動脈弓和胸腔動脈)
- 豬：  
自發性：常見於主動脈、冠狀動脈和腦動脈。  
誘發性：動脈粥樣硬化可因高脂肪食物誘發。
- 鴿子：  
在Carneau pigeons為自發性：  
以致動脈粥樣化(atherogenic)的食物餵飼可增加發生率。
- 雞：  
因肝炎病毒感染導致馬立克病(Marek's disease)。
- 天竺鼠：高膽固醇血症 (hypercholesterolemia) :  
(Lab Anim Sci 43:575,1993)
- 倉鼠：高三酸甘油酯血症 (hypertriglyceridemia) :



© 2016 BioLASCO Taiwan

33



## 動脈粥樣硬化 (Atherosclerosis) :



- 兔子  
兔子是首度作為研究動脈粥樣硬化之實驗動物模式。其病變和人不同。但是餵飼含有高脂肪、低膽固醇飼料及注射外來蛋白質，在動脈可發生與人相似的病變。
- 豬  
豬是研究人類動脈粥樣硬化很好的一種實驗動物。三歲以上的豬在主動脈弓與胸腔主動脈常有0.5-10 mm直徑不等的黃色斑，內膜增厚，內皮下結締組織增加，有時也有脂質的出現，彈力纖維有紋亂與增加現象，與人的病變很相似。屠宰場豬隻可發現與人相似的病變。迷你豬餵飼高脂肪飼料亦可誘發和人相似的病變。若豬的冠狀動脈受到X-光傷害，並餵飼高脂肪飼料可導致閉塞性冠狀動脈疾病伴隨心肌梗塞。



© 2016 BioLASCO Taiwan

34



## 動脈粥樣硬 (Atherosclerosis) :



- 狗  
餵飼含高膽固醇及椰子油飼料可誘發本病。相較於人的病變，狗動脈粥樣硬化主要發生在小動脈。割除甲狀腺及在甲狀腺分泌減少情形下容易導致動脈粥樣硬化病變。
- 大鼠  
大鼠在自然的情形下較不會發生動脈粥樣硬化。除了遺傳上容易發生自發性高血壓的品系，配合餵飼高脂肪飼料則可導致動脈粥樣硬化病變。或是藉由手術模式形成。



© 2016 BioLASCO Taiwan

35



## 動脈粥樣硬 (Atherosclerosis) :



- 鳥類  
雞自發性病變與人相似。然而，也可以藉由實驗誘發，即餵飼高膽固醇飼料，但病變和人並不一致。自發性病變亦發生在鴿子。當雞感染herpesvirus引起馬立克病，可造成冠狀動脈及主動脈之動脈粥樣硬化病變。
- 非人類靈長類  
在許多非人類靈長類，已成功地經實驗誘發動脈粥樣硬化病變，其病變及發生的解剖位置皆與人相似。



© 2016 BioLASCO Taiwan

36



## 心肌症(Cardiomyopathy)



一般心病可分類為

- 1) 原發性-心肌症的發生不是由全身性疾病所引起的，且原因不明。
- 2) 繼發性-心肌病的發生屬於全身性疾病的一部份，原因很多，如營養性缺乏、傳染病、中毒、自體免疫及遺傳代謝缺陷等



© 2016 BioLASCO Taiwan

37



## 心肌症(Cardiomyopathy)



### 原發性 (hypertrophic) 心病

- 1) 心臟四個腔室肥厚，以左心室最嚴重。
  - 2) 非對稱性心室中隔壁肥厚，最大厚度處超過左心室游離壁。
  - 3) 小的，不正常的左心室腔。
  - 4) 左心室輸出阻塞。
  - 5) 心室肌肉排列不整齊。
  - 6) 心臟小動脈及冠狀動脈血管內膜及中層增厚。
- 此型常見於犬、貓；豬較少見。



© 2016 BioLASCO Taiwan

38



## 心肌症(Cardiomyopathy)



### 擴張性(鬱血性 congestive) 心病

發生於貓、犬；豬少見。指心縮功能異常，所導致的心室腔擴張。心臟呈無彈性，擴張狀態，心內膜呈不同程度的彈性纖維增生，常見心室內血栓。

### 限制性 (restrictive) 心病

發生於貓。心臟在填充血液時，因為心內膜，內膜下層或心肌異常組織的阻礙而發生回填阻礙，左心房擴張，心肌及心內膜纖維化。



© 2016 BioLASCO Taiwan

39



## 心肌症(Cardiomyopathy)



倉鼠、火雞。

Dilated cardiomyopathy: TO-2 hamster

Hypertrophic cardiomyopathy : BIO14.6



© 2016 BioLASCO Taiwan

40



## 心肌缺血(Myocardial ischemia)



豬優於狗。豬，因為生理結構與人類類似，比較適合人類皮膚移植及心臟系統的研究

—\*側枝循環：

• 人和豬：

僅在少數側枝血管發生冠狀阻塞，二者極相似。

• 狗和大鼠：具豐富的側枝。



© 2016 BioLASCO Taiwan

41



## 心肌缺血(Myocardial ischemia)

手術疾病模式：心肌梗塞



© 2016 BioLASCO Taiwan

42



## 癌症研究(Cancer research)



- ◉ 癌症動物模式主要可分為非腫瘤接種及腫瘤接種(免疫不全)兩種，茲分述如下：
- (1)非腫瘤接種癌症動物模式：指先天或經由誘發可形成癌症者
- (2)腫瘤接種癌症動物模式：一般指免疫不全動物，可以接種人類癌症細胞而成為癌症動物模式



© 2016 BioLASCO Taiwan

43



## 非腫瘤接種癌症動物模式



- ◉ 化學物致癌：如使用焦油(Tar)會造成兔子及小鼠皮膚癌，DMBA (7,12dimethylbenz(a)anthracene) 亦為常用之化學致癌物。
- ◉ 病毒致癌：如Epstein-Barr 可能與Burkitt's 淋巴腺癌有關，papilloma 病毒與子宮頸癌有關。
- ◉ 自發腫瘤：一些近親品系動物會自然產生癌症，比如 AKR 會自然產生白血症。可做為人類白血病之研究。C3H 小鼠也易產生乳房癌。NOD-SCID 易生胸腺淋巴癌。
- ◉ 致癌基因(oncogene)：致癌基因能促成癌症的產生，如 avian sarcoma virus，而一些 anti-oncogene 及 tumor suppressor gene，如 Rb (retinoblastoma gene) 及 p53 gene 一但發生突變或被基因替則除，則會促成癌症之形成



© 2016 BioLASCO Taiwan

44



## 腫瘤接種癌症動物模式



- ◉ 誘發式免疫不全：可經由X光照射或使用類固醇破壞免疫系統，或經由注射Cyclosporin, anti-thymocyte 及摘除胸腺以破壞T細胞功能，也可注射anti- $\mu$ -immunoglobulin 來破壞免疫球蛋白的功能。
- ◉ 自發免疫不全：先天產生免疫不全，以致可接受人類的癌症細胞，



© 2016 BioLASCO Taiwan

45



## 癌症研究(Cancer research)



- 誘發性：
- 異種皮膚移植(Xenograft)：裸鼠(或裸大鼠)、SCID 小鼠等。
  - 致癌物(化學性或病毒性)：
  - 乳突淋瘤病毒→子宮頸
  - E-B病毒→巴克斯淋巴腺瘤(Burkitt's lymphoma)
- 自發性：AKR 小鼠



© 2016 BioLASCO Taiwan

46



## 癌症研究(Cancer research)



長腫瘤之裸鼠



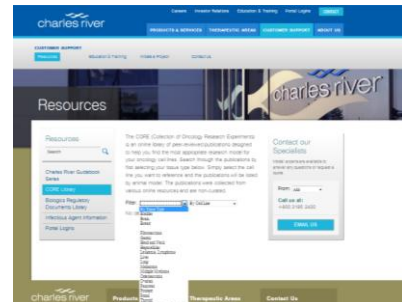
© 2016 BioLASCO Taiwan

47



## Charles River CORE

(Collection of Oncology Research Experiments)



© 2016 BioLASCO Taiwan

48





**基因轉殖和基因剔除動物**  
(Transgenic and gene knock-out animals)



- Cancer research
- C57BL/6J-*Trp53 tm1Tyj*  
(*Trp*: transformation related protein)
- 129S1/SvImJ-*Rb1 tm1Tyj*
- *H-Ras K-Ras transgene*
- B6;SJL-Tg(WapHRAS)69Lln Chr YSJL/J**
- Cystic fibrosis
- B6.129P2-Cftr<sup>m1Unc</sup>/J**  
(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)



© 2016 BioLASCO Taiwan

49



**基因轉殖和基因剔除動物**  
(Transgenic and gene knock-out animals)

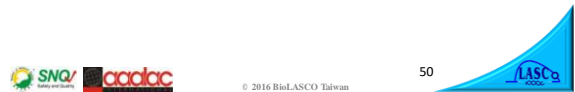


- Atherosclerosis
- C57BL/6J-*Apoe tm1Unc*
- Diabetes
- NOD-Tg(CD90CD90.1)Th1 Th2 double transgene
- NOD.129S6(B6)-Cd4tm1Kmw/DvsJ (resistant)** Anti-inflammation
- NOD-Tg (PGK-DcR3)(decoy receptor 3)



© 2016 BioLASCO Taiwan

50



**複製動物**



- 以核轉移方式(nuclear transfer)進行複製,
- 如桃莉羊(Dolly sheep)



© 2016 BioLASCO Taiwan

51



**毒物試驗之動物模式**  
(Animal models in toxicity testing)

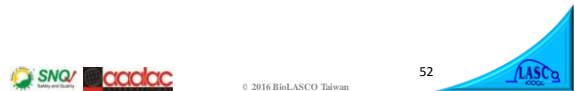


- 1) 這些藥物對實驗動物所造成的效果，經適當分析，可應用於人類。
  - 2) 將實驗動物暴露於高劑量是確實有必要的，以期能發現潛藏對人類的危害。
- 劑量-反應理論-在一個特定族群中的毒性效應發生率與其暴露劑量成正比
- 新化學藥品上市流程圖

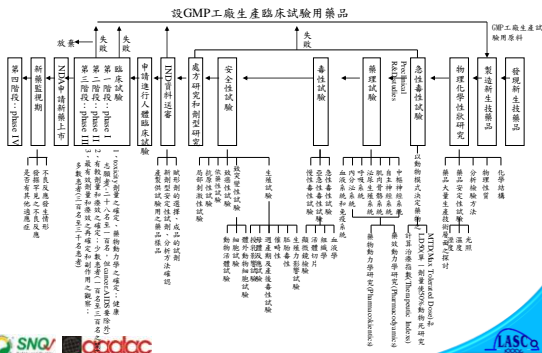


© 2016 BioLASCO Taiwan

52

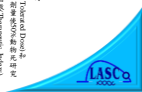


**藥物開發流程圖**



© 2016 BioLASCO Taiwan

51



**毒物試驗之動物模式**  
(Animal models in toxicity testing)

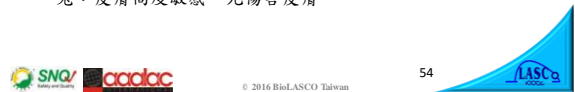


- (1)急性毒性試驗：大鼠和小鼠
- 急性中毒：在施予單一劑量某物質或於24小時內給多個劑量後，短時間內發生不良反應。
- 途徑：強迫餵飼（口服）；皮膚塗抹。
- (2)眼睛刺激性試驗：白兔（眼結膜囊）
- 0.1ml或0.1克試驗物質被施予至眼結膜囊。
- 角膜混濁的程度，虹膜發紅，結膜不明(discharge)。
- (3)皮膚刺激性試驗：白兔
- 兔：皮膚高度敏感、光傷害皮膚



© 2016 BioLASCO Taiwan

54



## 毒物試驗之動物模式

### (Animal models in toxicity testing)



- (4)過敏接觸性皮炎(第四型過敏)：天竺鼠  
天竺鼠最大化試驗(GPM)：誘發、再刺激、觀察。
- (5)亞慢性和慢性中毒：
- 齧齒目(大鼠) + 非齧齒目(狗或迷你豬)。
  - 測試物質重複施予。
  - 口服(強迫餵飼, 食物投給)、皮膚塗抹、吸入。
  - 每日身體檢查、組織學、血液學分析和尿液分析。
  - 狗和豬：心電圖。



© 2016 BioLASCO Taiwan

55



## 毒物試驗之動物模式

### (Animal models in toxicity testing)



- (6)生殖毒性試驗
- 父親或母親中毒導致受胎、出生、發育和成熟之干擾。
  - 單一世代繁殖試驗和多世代繁殖試驗。
  - 小鼠、大鼠和兔(公和母)。



© 2016 BioLASCO Taiwan

56



## 毒物試驗之動物模式

### (Animal models in toxicity testing)



- (7)致癌性試驗：
- 小鼠或大鼠。
  - 口服：每日，持續18-24個月。
  - 公和母。
  - 每日觀察體重、飼料消耗量、血液學、尿液分析、組織學、腫瘤發生。
- (8)基因毒性試驗
- 小鼠
  - 各部位組織間期細胞之染色體分析(骨髓、性腺、末梢淋巴細胞)



© 2016 BioLASCO Taiwan

57



## 急性毒性試驗 (Acute toxicity)



- 急性毒性試驗指給予單一或多劑量下，在24小時內，評估此藥物之毒性試驗。
- 通常以50%致死劑量medium lethal dose (LD50) 來表示。
- 一般藉由胃管給藥，大鼠及小鼠是最常運用的兩種動物模式
- 投藥之後一定間隔，至少每天一次，執行臨床檢查及死亡率計算。
- 籠內觀察需包括皮毛、眼、黏膜、循環系統、中樞及自主神經系統及行為變化。
- 中毒症狀如抽搐、震顫、流涎、下痢、精神沈鬱、嗜睡、瞳孔放大、瞳孔縮小、異常排糞、分泌物及低血壓。
- 解剖-所有內臟器官形狀、顏色、組成份的改變。
- 組織病理檢查。



© 2016 BioLASCO Taiwan

58



## 眼刺激 (Eye irritation)



- 又稱Draize test，可以鑑別出對人類眼睛中等至嚴重刺激的化學物，但對輕度刺激藥物較無法鑑定。
- 以0.1 mL或0.1公克測試物質放入大白兔的眼結膜囊。
- 投藥後一定時間記錄角膜不透明的程度、虹膜充血、結合膜水腫及分泌物。
- 給予不同的分數，最主要的重點為角膜不透明的程度。



© 2016 BioLASCO Taiwan

59



## 皮膚刺激 (Skin irritation)



- 一般使用大白兔用於皮膚刺激，因為其皮膚非常敏感及纖細，即使最輕微的刺激性亦可測出。
- 方法為使用單一劑量的測試物用於完整或擦傷的皮膚，4-24小時，3-6隻兔子，時間結束將物質移去，定期記錄皮膚的紅斑、水腫程度。
- 觀察期應足夠，才能完全評估可能的可逆性變化。



© 2016 BioLASCO Taiwan

60



## 過敏性接觸皮炎 (Allergic contact dermatitis)

1. 一般使用白毛天竺鼠測試。
2. 過敏性接觸皮膚炎屬T-細胞反應遲緩型(24-96小時)免疫反應，此反應有別於皮膚刺激性測試，後者為化學物直接對皮膚的反應。
3. 在人類，二者所引起的反應皆為皮膚癢、紅斑、水腫、小及大水疱、丘疹，但在動物，可能只有紅斑及水腫較明顯。
4. 誘發期—將過敏原直接接觸皮膚。
5. 休息期—將過敏原移走，休息2週。
6. 活化期—證明過敏作用是否發生。
7. 天竺鼠最大化測試 (guinea pig maximization (GPM) test)，此方法合併使用Frennd's完全佐劑，以加強測試物質的敏感性。
8. 當結果呈陽性時，表示人類接觸測試物較可能發生皮膚過敏性反應。



© 2016 BioLASCO Taiwan

61



## 亞慢性及慢性毒性試驗 (Subchronic and chronic toxicity)

1. 一般必須使用2種動物，大鼠是標準品種，第二種使用犬或迷你豬。
2. 亞慢性毒性測試主要在檢查在一定時間內重覆暴露劑量的可能毒性。
3. 對於標的器官累積毒性及低劑量下延遲暴露條件下，生理及代謝的評估有重要意義。
4. 評估項目包括組織病理學、血清學及血液生化等。
5. 同時，亞慢性毒性試驗也是建立任何一種待測物無毒性安全劑量的重要參考指標。
6. 亞慢性毒性試驗的劑量可作為繁殖及致癌毒性測試的參考。



© 2016 BioLASCO Taiwan

62



## 致癌毒性 (carcinogenicity) 試驗

- 一般使用大鼠或小鼠，每日投藥，持續18-24月，正常狀況下為口服投藥，動物分成四組，每組50隻公鼠，50隻母鼠，一組為對照組，其它三組為高、中、低劑量組。
- 致癌毒性試驗的目的在觀察受測動物在其大部份生命中，暴露或接觸到測試物發生腫瘤的機率。
- 此一類毒性測試必須有嚴謹計劃及實驗設計，詳細的病理學判讀，公正的統計分析。
- 觀察重點主要為針對受測動物任何肉眼可見或組織病理鏡檢下的腫瘤發生，所有在實驗期中死亡、安樂死及實驗期滿安樂死的動物皆必須詳細檢查。
- 同時比較測試組與對照組任何腫瘤發生是否有顯著差異，如果呈顯著，表示測試物為潛在致癌原。



© 2016 BioLASCO Taiwan

63



## 繁殖毒性試驗 (Reproductive and developmental toxicity)

1. 單(雙)、多胎 (one, two and multigeneration studies) 毒性試驗
2. 傳統致畸胎試驗 (conventional teratology studies)
3. 行為畸胎學試驗 (behavioral teratology)
4. 體內篩檢試驗 (in vivo screening tests)



© 2016 BioLASCO Taiwan

64



## 人道管理-3Rs

- 3Rs -- Reduction, Refinement & Replacement



© 2016 BioLASCO Taiwan

