

遗传性大鼠脐疝模型的选育

张涛,尚世臣,张广州,高青松,刘源

(军事医学科学院实验动物中心,北京 100071)

【摘要】 目的 近交繁殖先天性脐疝大鼠获得能稳定遗传的大鼠脐疝模型,大鼠脐疝结构观察及治疗。方法 每代大鼠全同胞交配,记录产子数及脐疝情况,分析大鼠脐疝率;取 F₂ 代6月龄脐疝雌雄大鼠各6只,其中雌雄各2只进行解剖观察,雌雄大鼠各4只进行外科手术缝合。结果 随近交系数增大,大鼠脐疝率升高,F₁₂、F₁₃ 代大鼠均为脐疝;F₁ 代至 F₁₃ 代雌性大鼠总体脐疝率显著高于雄性大鼠($\chi^2 = 11.1, P = 0.001$);雌雄大鼠脐疝结构一致,手术后3~4周痊愈无复发。结论 经连续13代全同胞交配获得了遗传性状稳定的大鼠脐疝模型。

【关键词】 脐疝;Sprague-Dawley 大鼠;动物模型

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2014) 05-0084-03

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2014.05.019

Selective breeding of a rat model of congenital umbilical hernia

ZHANG Tao, SHANG Shi-chen, ZHANG Guang-zhou, GAO Qing-song, LIU Yuan

(Laboratory Animal Center, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China)

【Abstract】 Objective To obtain a stably inherited Sprague-Dawley rat model of congenital umbilical hernia by inbreeding, and to observe the structure of umbilical hernia and treat it surgically. **Methods** Congenital umbilical hernia rats were fostered by full-sib mating. The birth number and umbilical hernia quantity were recorded, and the umbilical hernia rate of rats was analyzed. Six female and 6 male rats with congenital umbilical hernia of 6-month aged F₂ generation were selected randomly, among which 2 female and 2 male rats were examined anatomically, and the rest rats underwent surgical suture. **Results** The umbilical hernia rate was increased along with the increasing inbreeding coefficient, and the rats of F₁₂ and F₁₃ generations were all with congenital umbilical hernia. The umbilical hernia rate in female rats was significantly higher than that in male rats based on the total number of rats from F₁ to F₁₃ generation ($\chi^2 = 11.1, P = 0.001$). Female and male rats had the same structure of umbilical hernia, and all rats recovered 3-4 weeks after surgery without recurrence. **Conclusion** After 13 consecutive generations of full-sib mating, a rat model of congenital umbilical hernia with stable genetic properties is successfully established.

【Key words】 Umbilical hernia, congenital; Sprague-Dawley rat; Animal model

脐疝在人及其他胎生哺乳动物中普遍存在^[1-4],统计资料显示新生儿先天性脐疝率为1/5000~1/2000^[5,6]。其临床症状为脐带内结构与脐环之间没有自然闭合,腹腔内容物在腹压作用下通过腹壁孔突出腹腔在皮下形成疝囊,随着身体的发育,疝环及疝囊逐渐变大。脐疝主要通过外科手术方法进行治疗^[7]。因缺乏能稳定遗传的动物模型,脐疝遗传机理尚不清楚。我们实验室在2009年偶然发现患有脐疝的SD大鼠,由于希望保留自发突

变性状,为生物医学研究提供动物模型,又意识到该性状可能具有遗传性而且通过大鼠更容易获得大量数据,因此对这一性状的大鼠进行了近交繁殖,目前已繁育至F₁₃代。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF级亲本脐疝SD大鼠,来自本单位小动物繁育室[SCXK-(军)2007-004],体重(180±20)g,均为

【作者简介】张涛,男,硕士,助理研究员。研究方向:实验动物营养及代谢异常模型。E-mail: zhangtao2006a@163.com。

【通讯作者】刘源,研究员。研究方向:实验动物营养及代谢异常模型。E-mail: Bj_liuyuan@163.com。

6 周龄,大鼠饲养于军事医学科学院实验动物中心屏障环境中【SYXK-(军)2012-0021】,明暗周期 12h (6:00 ~ 18:00),温度(23 ± 1)℃,湿度(50 ± 5)%。

1.2 大鼠饮食

以本单位生产的繁殖鼠料[SCXK-(军)2007-003]饲养大鼠,母鼠妊娠期、哺乳期及小鼠离乳 1 周内辅以生葵花籽喂养。自由饮水。

1.3 近交繁育

选择繁殖力强的亲本进行连续全同胞交配, F₁ 代连续生育 3 ~ 4 胎扩大群体数量,以后每代第一胎个体作为下一代的亲本,每窝小鼠配 3 对繁殖,选择性状稳定的一窝作为下一代亲本。记录产子数、雌雄数量及脐疝数量。大鼠脐疝通过肉眼辨别,未对疝囊大小进行分级,繁殖系谱图图 1 所示。

1.4 剖检及手术

取 F₂ 代 6 月龄脐疝雌雄大鼠各 6 只,其中雌雄各 2 只进行解剖观察,雌雄大鼠各 4 只进行外科手术缝合。肌肉注射速眠新,剂量:每 100 g 体重 1 mL。固定大鼠、剪毛并消毒,提起皮肤沿腹白线切开,避免损伤疝囊内容物,切口约 2 ~ 3 cm,还纳内容物后将疝环边缘较硬的疝轮减掉形成新创面,腹膜作连续缝合,皮肤作结节缝合并消毒处理。

1.5 数据统计与分析

大鼠资料用 Excel 建立数据库,并用 SPSS 19.0 统计软件包进行统计分析及 χ^2 检验。

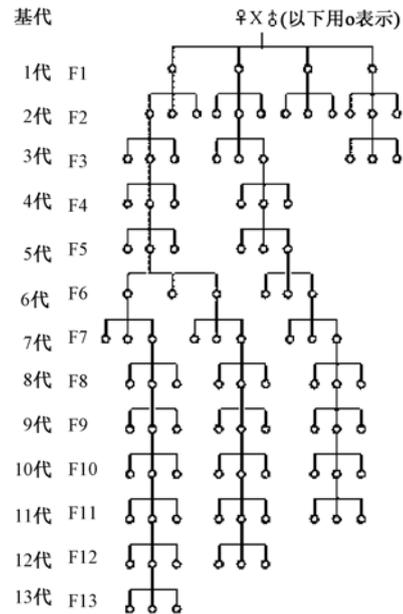


图 1 繁殖系谱图
Fig. 1 Breeding pedigree chart

2 结果及分析

2.1 脐疝发生率

从 F₁ 代至 F₁₃ 代共记录大鼠个体数 820 只,其中雌鼠 414 只,雄鼠 406 只;随近交系数增大脐疝比率逐渐增大, F₁₂、F₁₃ 代大鼠脐疝率达 100% (表 1)。表 2 数据显示 F₁ 代至 F₁₃ 代雌鼠总体脐疝率高于雄鼠,差异有统计学意义($\chi^2 = 11.1, P = 0.001$)。

表 1 每代大鼠脐疝率

Tab. 1 Umbilical hernia rate in the rats of different generations

繁殖代数 Generation	雌鼠个体数/只 Female number	雌鼠脐疝率/% UHR in females	雄鼠个体数/只 Male number	雄鼠脐疝率/% UHR in males
F ₁	15	6.67	29	13.79
F ₂	54	42.59	56	33.93
F ₃	22	40.91	26	38.46
F ₄	40	35.00	55	34.55
F ₅	53	64.15	54	59.26
F ₆	21	85.71	24	75.00
F ₇	30	90.00	26	80.77
F ₈	42	100.00	25	100.00
F ₉	18	94.44	18	83.33
F ₁₀	56	98.21	51	96.08
F ₁₁	25	100.00	16	93.75
F ₁₂	18	100.00	17	100.00
F ₁₃	20	100.00	9	100.00
合计	414		406	

注:UHR, Umbilical hernia rate Note. UHR, umbilical hernia rate

表 2 F₁ 代至 F₁₃ 代雌雄大鼠总体脐疝情况Tab. 2 Numbers of umbilical hernia in female and male rats from F₁ to F₁₃ generation

性别 Gender	总个体数/只 Total number	有脐疝/只 UH	无脐疝/只 No UH	脐疝率/% UH rate
雌 Female	414	303	111	73.19
雄 Male	406	253	153	62.32

注: $\chi^2 = 11.1$, $P = 0.001$, 雌鼠脐疝率显著高于雄鼠; UH: 脐疝。

Note. $\chi^2 = 11.1$, $P = 0.001$, the rate of female umbilical hernia rats was significantly higher than that of male rats. UH: Umbilical hernia.

2.2 解剖结构

脐疝在大鼠脐带部位向外凸出(图 2, 彩插 8), 疝囊柔软, 大鼠仰卧后手指轻压疝囊内容物可还纳腹腔, 较大的疝囊不易还纳。剪开皮肤后, 疝环处暴露腹腔, 疝环外侧边缘纤维化, 疝环直径 0.8 ~ 1.5 cm, 其他脏器未见异常。雌雄大鼠脐疝结构一致。

2.3 手术效果

手术切除大鼠纤维化疝环并缝合后 3 ~ 4 周内伤口愈合并长出被毛, 与周围无明显界限, 脐疝消失, 大鼠精神状态、饮食正常。术后直至处死大鼠, 16 周内脐疝没有复发。

3 讨论

新生儿先天性脐疝在不同国家和地区均有报道^[6, 8-9], 但因缺乏能稳定遗传的动物模型, 该性状的遗传机制尚不清楚。Nwabueze-Ihekwa^[10]分析了尼日利亚伊巴丹大学医院 5 年新生儿脐疝情况, 结果显示先天性脐疝率为 1/1818, 并且该性状与早产、低出生体重没有因果关系。脐疝在其他胎生哺乳动物中也普遍存在。Herrmann 等^[11]记录了 77 个牛场的 53,105 头荷斯坦奶牛犊的脐疝发生情况, 结果显示犊牛先天性脐疝发生率为 1.8%, 并且该性状与犊牛性别、产子数、父本有关, 但不能通过常染色体隐性遗传、常染色体单基因显性遗传解释, 推测是多基因位点联合作用的结果。恽时锋^[12]在 SD 大鼠繁育过程中发现 3 只雌性自发性脐疝大鼠, 排除妊娠及过度肥胖的影响, 推测可能与遗传有关。胎生哺乳动物的脐带结构相似, 出生后脐带血管发生栓塞并逐渐纤维化, 结缔组织增生, 萎缩的脐与周围收缩的脐环发生粘连, 最后在脐部形成一个坚固的疤痕。人类肚脐肉眼可见, 而大鼠成年后很难辨认, 但在脐疝形成上有相似的病因。我们在实验中发现先天性脐疝大鼠, 并对这一性状大鼠进行近交繁殖。经过 13 代全同胞交配, 雌、雄大鼠的脐疝率基本稳定, F₁₂、F₁₃ 代大鼠均为先天性脐疝。所有雌雄个体的脐疝率分析表明, 雌鼠脐疝发生率显著高于雄鼠。而性别差

异会随近交系数的升高而减小。

近交繁殖容易导致大鼠体质变差、繁殖性能减弱, 全同胞繁育至 F₈ 代时大鼠妊娠率、产子数严重下降。通过在妊娠期、哺乳期补充营养, 调整每笼饲养密度及雌雄比例后这一现象得到改善。随着大鼠生长发育疝囊也不断变大, 部分大鼠因疝囊内小肠受压影响消化, 导致体质减弱甚至失去繁殖能力。

脐疝通过外科手术治疗可痊愈, 复发率很低。繁育过程中对 8 只脐疝大鼠进行还纳疝囊内容物, 切除疝环外侧纤维化部分, 肌肉、皮肤缝合后 3 ~ 4 周伤口愈合良好无复发。手术过程中要钝性还纳疝囊内容物, 切除疝环及缝合肌肉时避免刺伤腹腔脏器, 并注意消毒, 防止感染。

脐疝在胎生哺乳动物普遍存在, 但因缺乏理想的动物模型对其遗传机制尚不明确。Sprague Dawley 大鼠封闭群遗传背景清晰, 在此基础上近交选育的脐疝大鼠性状很快稳定, 该模型的建立对深入研究脐疝遗传机制有重要意义。

(本文图 2 见彩插 8。)

参 考 文 献

- [1] 盛文传. 犬的脐疝和腹股沟疝修补术 [J]. 产业与科技论坛, 2010, (4): 114-115.
- [2] 石文彦. 羊脐疝气的病症及治疗方法 [J]. 养殖技术顾问, 2008, (8)(总 164 期): 87.
- [3] 杨前锋, 毕志杰, 靳艳丰, 等. 犊牛脐疝的诊断和治疗 [J]. 安徽农业科学, 2007; 35(28): 8898-8899.
- [4] 朱颖. 猪脐疝的手术疗法 [J]. 畜牧兽医科技信息, 2012, (6): 76-77.
- [5] Havalad S, Noblett H, Speidel BD. Familial occurrence of omphalocele suggesting sex-linked inheritance [J]. Arch Dis Child 1979, 54: 142-143.
- [6] 马连第. 脐疝的临床遗传学分析 [J]. 国外医学. 遗传学分册 1988, (2): 111-112.
- [7] 姚胜, 李基业, 刘飞德, 等. 改良 Kugel 补片修补成人脐疝 23 例报告 [J]. 中国实用外科杂志, 2009, (2): 168.
- [8] Kanagawa SL, Begleiter ML, Ostlie DJ, et al. Omphalocele in three generations with autosomal dominant transmission [J]. J Med Genet, 2002, 39: 184-185.
- [9] 黄民主, 李登清, 易霞云, 等. 湖南省安仁县 1990 ~ 2000 年儿童先天性疝气发病率分析 [J]. 实用预防医学, 2004, (6): 1087-1089.
- [10] Nwabueze-Ihekwa F. Omphalocele: experience in the African tropics [J]. Postgrad Med J 1981, 57: 635-639.
- [11] Herrmann R, Utz J, Rosenberger E, et al. Risk factors for congenital umbilical hernia in German Fleckvieh [J]. Vet J, 2001, 162: 233-240.
- [12] 恽时锋, 孙敬方. 大鼠自发性脐疝观察初报 [J]. 畜牧与兽医, 1998, 29(3): 30-31.

[收稿日期] 2014-04-09