



# 浅谈乳鼠在儿童药药理毒理学研究中的应用

朴成玉, 于敏, 刘永武, 刘树民

(黑龙江中医药大学 药物安全性评价中心, 哈尔滨 150040)

**【摘要】** 实验动物是医学生物学研究的重要手段, 儿童是特殊的用药人群, 故儿童药实验研究中选择合适的实验动物进行药理毒理学研究是保证新药研究科学性的关键问题。作者通过查阅大量文献, 总结乳鼠在儿童常见疾病及其治疗药物药理学研究和毒理学评价中的应用情况, 归纳乳鼠在药理毒理学研究中存在的问题, 提出解决方法, 为儿童药研发中受试动物的应用提供参考。

**【关键词】** 儿童用药; 乳鼠; 药理; 毒理

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2015) 06-0071-04

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2015.006.014

## Application of suckling mice in pediatric pharmacological and toxicological studies

PIAO Cheng-yu, YU Min, LIU Yong-wu, LIU Shu-min

(Heilongjiang University of Chinese Medicine Center for Safety Evaluation of Drugs, Harbin 150040, China)

**【Abstract】** Research on laboratory animals is an important issue in biomedicine. Children are a special drug-using population. The selection of suitable experimental animals is a key issue to ensure the scientific quality of research for pediatric drugs. Based on the review of a large number of literature, the authors summarized the application of suckling mice in the pharmacological research and toxicological evaluation of pediatric drugs for the treatment of common diseases in children. We also summarized the existing problems in pediatric toxicology and proposed solutions for providing a reference of test animal application in pediatric drug research.

**【Key words】** Pediatric drugs; Suckling mice; Pharmacology; Children; Toxicology

随着“夺命退烧药——尼美舒利”的出现、“叫停鱼腥草注射液事件”和“不合理使用抗生素致聋”等儿童药不良反应的频发, 儿童用药安全已成为我国乃至全球医药行业最关注的问题。目前我国儿童药存在品种少、剂型规格缺乏、儿童和成人用药不区分、不合理用药、不良反应发生率高等问题, 而儿童药研发不足为其主要原因<sup>[1,2]</sup>, 给我国儿童带来健康隐患。儿童为特殊用药人群, 处于生长发育

阶段, 生理生化功能与成人差异较大, 同一药物在儿童和成人体内的动态过程(吸收、分布、代谢、排泄)过程也不同<sup>[3]</sup>, 故儿童药药理毒理作用应根据适用儿童年龄选用不同生长发育阶段的实验动物进行研究, 但关于实验动物适用情况的报道较少。本文通过查阅文献, 就乳鼠在儿童常见疾病研究和药理毒理学研究中应用情况进行整理和总结, 为儿童用药的研发提供研究方法和技術。

[基金项目] 黑龙江省应用技术研究与开发计划项目(PC13S14)。

[作者简介] 朴成玉(1980-), 博士, 主要从事中药药物安全性评价。E-mail: anping0451@126.com。

[通讯作者] 刘树民(1963-), 教授, 博士生导师, 主要从事中药安全性评价。E-mail: keji-liu@163.com。

## 1 乳鼠在儿童常见疾病研究中的应用

手足口病是肠道病毒感染而得的急性传染病,3 岁以下儿童为主,多数以发热出诊为主要特征<sup>[4,5]</sup>。防治手足口病研究中多位学者选用 ICR、KM、BALB/c 不同日龄的乳鼠接种 CoxA16 或 EV71 病毒复制手足口病模型,观察给药后乳鼠的体重、死亡率、生命延长率、脑、后肢骨骼肌、肠组织中 EV71 病毒 VP1 蛋白表达等,研究对感染手足口病乳鼠的防御作用及其作用机理<sup>[6-8]</sup>。袁媛等<sup>[9]</sup>分别于交配前和受孕时注射免疫 ICR 雌鼠 EV71 VLP 疫苗、CVA16 VLP 疫苗和双价 VLP 疫苗,使母鼠产生抗体,产下仔鼠第 5 天乳鼠接种 EV71 和 CVA16 病毒,观察单价和双价疫苗对 5 日龄手足口病模型乳鼠的免疫保护作用,发现 EV71 VLP 疫苗、CVA16 VLP 疫苗和双价 VLP 疫苗均能通过母鼠传代于仔鼠降低乳鼠的死亡率,改善体重下降趋势。

早产儿视网膜病变是早产儿和低出生体重儿的常见疾病,也是儿童致盲的主要原因之一<sup>[10]</sup>,氧诱导视网膜病变(oxygen-induced retinopathy, OIR)动物模型是研究早产儿视网膜病变的常用手段,由于乳鼠的视网膜血管尚未发育完全,故为研究早产儿视网膜病变的良好动物<sup>[11]</sup>,C<sub>57</sub>BL/6J、SD 乳鼠常用于 OIR 的研究。文献报道<sup>[12-15]</sup>,7 日龄 C<sub>57</sub>BL/6J 乳鼠置高氧(75% ± 2%)条件下饲养 5 d,正常氧气条件下饲养 5 d,能成功复制 OIR 动物模型,研究发现缺氧条件能促进 OIR 乳鼠视网膜组织血管新生,降低抗氧化能力,缺氧条件下巨噬细胞具有促进新生血管形成作用。白内障是儿童致盲的主要原因,多位学者选用 12 日龄 Wistar 或 SD 乳鼠颈背部皮下注射亚硒酸钠溶液复制硒性白内障模型<sup>[16,17]</sup>,考察药物对硒性白内障的防治作用。胎儿酒精综合征是因孕期饮酒过量导致的新生儿发育异常综合征,唐永萍等<sup>[18]</sup>研究发现 5 日龄 C<sub>57</sub>BL/6J 颈部皮下注射 2 次 20% 酒精,两次给药间隔 2 h,给药第 2 天导致新生小鼠视网膜神经节细胞层神经元明显丢失。

新生儿缺血缺氧性脑损伤是新生儿窒息引起死亡或智力障碍的原因之一,研究报道<sup>[19,20]</sup>,不同日龄乳鼠麻醉手术结扎单侧颈总动脉,恢复后置低氧(氧/氮为 8/92)环境下饲养,可成功复制新生儿缺血缺氧性脑病模型,模型乳鼠学习记忆能力、平衡能力降低,出现脑水肿症状。

肠易激综合征是胃肠功能紊乱的慢性功能性疾病,而内脏高敏性是 IBS 的主要发病原因。旺建伟<sup>[21]</sup>,梁万年<sup>[22]</sup>等通过自幼年期刺激动物(8 日龄 Wistar 乳鼠、14 日龄 SD 乳鼠)肠道,增加成年后的内脏敏感性,成功复制 IBS 大鼠模型。

人类轮状病毒(HRV)和产肠毒素大肠杆菌是 2 岁以下婴幼儿发生腹泻的最主要病因,姜晓等选用 5 日龄 NIH 乳鼠灌胃 HRV 病毒成功造模后,连续给药 5 d 七味白术散发现该药物能清除感染乳鼠肠道内 HRV,明显改善乳鼠小肠粘膜上皮细胞病变<sup>[23]</sup>;赵姝静等<sup>[24]</sup>在抗大肠杆菌肠毒素卵黄抗体的研究中每只 3 日龄 KM 乳鼠灌胃给予 100 μL 致病菌和抗体混合物,验证了抗体对耐热肠毒素的中和作用。

## 2 乳鼠在药理学研究中的应用

胡金芳等将 7 日龄 C<sub>57</sub>BL/6J 乳鼠置 75% ± 2% 用高氧箱内饲养 5 d,正常空气中饲养 5 d 复制 OIR 动物模型,治疗后发现渴络欣胶囊通过 HIF1-VEGF 信号途径抑制 VEGF 分泌,抑制新生血管生成,改善无灌注区的形成<sup>[25]</sup>。张艳莎等<sup>[26]</sup>发现来源于人脂肪间充质干细胞的条件培养基可以改善缺氧缺血脑损伤 7 日龄 SD 乳鼠移植神经干细胞的存活,减少其凋亡,降低活化的 caspase-3 表达,为治疗新生儿缺氧缺血脑损伤提供有效方法。新生儿缺氧性脑病是新生儿脑损伤中常见疾病,张艳等<sup>[27]</sup>用珍宝丸干预 7 日龄 Wistar 乳鼠 7 d 后置缺氧(氧/氮为 8/92)箱内 1 或 4 h 复制缺氧性脑损伤模型观察脑组织,发现珍宝丸能明显改善治疗组脑组织结构,其作用机理可能与降低缺氧性脑损伤乳鼠脑组织中 p53 蛋白的表达有关。徐涛等<sup>[28]</sup>首先结扎 7 日龄 SD 乳鼠颈总动脉,恢复 2h 后置低氧(氧/氮为 8/92)环境下 2.5 h 复制新生儿缺血缺氧性脑病模型,用电针治疗能促进 GFR 生儿的表达,具有较好的脑保护作用。

## 3 乳鼠在毒理学研究中的应用

草泽彧等<sup>[29]</sup>选用 5 日龄 ICR 乳鼠单次 ip 0.1 mL(生药 26 g/kg)或 0.1 mL/次连续 ip 给药 13 d 考察儿童药热毒宁注射液的单次和多次给药毒性,未见异常不良反应,可知该药物在临床生药剂量 2.23 g/kg 下安全。

陈祥鹏等<sup>[30]</sup>将 CVA16 病毒从  $1 \times 10^6$  按 10 倍稀释至  $1 \times 10^2$  CCID<sub>50</sub>/mL 接种于 2 日龄 ICR 乳鼠脑

腔感染,观察 21 d 内乳鼠的死亡情况,根据 Reed-Muench 法计算得 CVA16 病毒感染 ICR 乳鼠的 LD<sub>50</sub> 为 6.5CCID<sub>50</sub>,为手足口病模型制备提供接种病毒剂量依据。

徐培渝等<sup>[31]</sup>连续观察 30 d 离乳 SD 大鼠体重、摄食量、肝、肾、脾、睾丸、卵巢等主要脏器,确定双性别 SD 大鼠的正常值范围,为药物毒理学研究提供正常参考值。

#### 4 乳鼠在药理毒理学研究中存在的问题及展望

实验动物是指经人工饲养,对其携带微生物实行控制,遗传背景明确或者来源清楚,用于科学研究、教学、生产、检定以及其它科学实验的动物,是医学生物学研究的重要手段,常用实验动物包括啮齿类、非啮齿类、灵长类等,其中小鼠和大鼠为最常用的啮齿类实验动物。

儿童是特殊的用药人群,因其特殊的生长发育情况,药物在儿童体内的动态过程不同于成人,故儿童药研究应根据儿童常见疾病特点选择适宜的实验动物开展实验研究。经文献检索可知,目前关于幼龄实验动物生长发育成熟情况报道较少,乳鼠的生物学特征尚不清楚,尤其是解剖学和生理学特点不明确,因此在儿童药毒理学研究中如何有效结合用药儿童年龄、儿童疾病特征和乳鼠年龄、疾病在乳鼠的敏感性、动物模型稳定性,尽可能减少人类与实验动物种属间差异是促进儿童药研发成功的有效措施。

#### 参考文献:

[ 1 ] 郭志刚,吴彬,管晓东,等. 中国儿童用药研发现状及存在问题分析[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(22): 2602-2606.

[ 2 ] 吴世启,王强. 儿童用药现状浅析[J]. 中国药事, 2012, 26(7): 787-789.

[ 3 ] 刘恩梅,陆权. 促进我国儿科临床合理用药[J]. 临床儿科杂志, 2014, 32(11): 1005-1007.

[ 4 ] 刘瑞海,李晶,曲先锋,等. 需机械通气的危重症手足口病患儿临床特点及预后因素分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(3): 249-253.

[ 5 ] 胡茂红,陈盛恩,吴景文,等. 2009-2013 年南昌市重症手足口病疫情分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2014, 9(11): 1025-1028.

[ 6 ] 任庆杰,李敏,杨晓岚,等. Cox. A16 型手足口病乳鼠动物模型的建立及免疫、病理特征[J]. 中国兽医学报, 2013, 33(11): 1685-1690.

[ 7 ] 杨倬,田波. 五肽对肠道病毒 71 型在人横纹肌肉瘤细胞和小鼠体内复制的抑制作用[J]. 药学报, 2014, 49(4):

457-462.

[ 8 ] 郭姗姗,金亚宏,王意忠,等. 疏风解毒颗粒防治手足口病的体内外药效学研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(2): 206-209.

[ 9 ] 袁媛,刘鑫,周娅,等. 重组 EV71 和 CVA16 型手足口病双价 VLP 疫苗构建及免疫保护效果评价[J]. 免疫学杂志, 2014, 30(6): 469-473.

[ 10 ] 欧阳丽娟,皮练鸿. 早产儿视网膜病变治疗研究进展[J]. 激光杂志, 2015, 36(2): 135-138.

[ 11 ] 伍蒙爱,陈婕灵,王维,等. Apelin 及其受体和一氧化氮合酶在氧诱导的新生小鼠增生性视网膜病变中表达上调[J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(6): 1081-1085.

[ 12 ] 潘琪琦,周容,刘晓铃. 改良的可定量氧诱导法建立视网膜新生血管小鼠模型[J]. 眼科研究, 2008, 26(7): 486-489.

[ 13 ] 孟凡星,王志军,罗瑶,等. 氧诱导视网膜病变小鼠模型的建立与评价[J]. 暨南大学学报(医学版), 2011, 32(2): 199-204.

[ 14 ] 余增洋,龚陈媛,张国庆,等. 氧诱导新生小鼠视网膜病变中血管新生和氧应激相关基因表达的变化[J]. 中国药理学通报, 2014, 30(10): 1397-1401.

[ 15 ] 高翔,王雨生. 巨噬细胞在小鼠氧诱导视网膜新生血管形成中的作用[J]. 眼科新进展, 2015, 35(3): 201-204.

[ 16 ] 韩真真,李楠,郭丽丽,等. 两种黄芩苷眼用制剂防治硒性白内障作用研究[J]. 天津中医药大学学报, 2014, 33(3): 164-167.

[ 17 ] 彭亚军,耿宇,张军,等. 二硫苏糖醇对大鼠硒性白内障的抑制作用[J]. 第二军医大学学报, 2007, 28(12): 1320-1323.

[ 18 ] 唐永萍,杨阳,徐培,等. TO901317 修复酒精致新生小鼠视网膜节细胞损伤的实验研究[J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(5): 376-380.

[ 19 ] 陈刚,王伟哲,陈明钊,等. 新生幼鼠缺血缺氧性脑损伤模型的实验研究[J]. 中国康复理论与实践, 2012, 18(7): 612-614.

[ 20 ] 毛娟,余加林,付雪梅,等. 新生大鼠缺氧缺血脑组织水肿及水通道蛋白 4 的表达变化[J]. 四川大学学报(医学版), 2014, 45(3): 386-389.

[ 21 ] 旺建伟,殷越,隋方宇,等. 痛泻要方对内脏高敏性大鼠结肠 MC 活化与 5-HT 相关性影响的研究[J]. 中医药学报, 2013, 41(1): 82-85.

[ 22 ] 梁万年,江涛,陈艳芬,等. 高良姜总黄酮对大鼠内脏高敏感性模型及镇痛作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(7): 263-267.

[ 23 ] 姜晓,伍参荣,田雪飞,等. 七味白术散对人类轮状病毒感染乳鼠小肠黏膜上皮细胞的保护作用[J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(5): 29-30.

[ 24 ] 赵姝静,李丹丹,朱颖,等. 抗大肠杆菌肠毒素卵黄抗体的制备和鉴定[J]. 黑龙江畜牧兽医(科技版), 2014, 9: 22-26.

[ 25 ] 胡金芳,王玮,吴建明,等. 渴络欣胶囊对缺氧诱导视网膜血管新生的抑制作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(10): 156-161.

- [26] 张艳莎, 杨印祥, 栾佐, 等. 间充质干细胞条件培养基对新生大鼠缺氧缺血脑损伤移植神经干细胞凋亡的影响 [J]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2014, 4(3): 175-182.
- [27] 张艳, 石博, 黄可欣, 等. 珍宝丸对缺氧性脑损伤新生鼠脑组织中 p53 蛋白表达的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2014, 29: 1258-1260.
- [28] 徐涛, 王琳, 万浩, 等. 电针对缺氧缺血性脑病模型大鼠 GFR $\alpha$ 1 干预研究 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(3): 480-482.
- [29] 草泽彧, 常秀娟, 赵忠鹏, 等. 热毒宁注射液抗 A16 型柯萨奇病毒的研究 [J]. 中草药, 2014, 45(10): 1450-1455.
- [30] 陈祥鹏, 檀晓娟, 张勇, 等. 柯萨奇病毒 A 组 16 型灭活抗原对小鼠免疫保护作用的研究 [J]. 病毒学报, 2014, 30(3): 226-232.
- [31] 徐培渝, 刘晓刚, 王正书, 等. 成都地区 SD 大鼠参考值范围的探讨(一) — 体重和主要脏器正常参考值 [J]. 现代预防医学, 2005, 32(9): 1055-1056.

[修回日期]2015-05-18

(上接第 70 页)

简 讯

## 实验动物福利操作技术规范网站

### Procedures With Care

[给药技术](#)    [无菌技术](#)    [英文版](#)    您是第3841位访客   

欢迎来到实验动物福利操作技术规范网站。本网站提供一系列的技术资料供研究人员学习实验动物研究中常用的最佳操作技术方法。主要涉及使用最多的实验动物小鼠和大鼠。未来本网站还会增加其他有关小鼠和大鼠的操作技术和其他实验动物的技术资料。

本网站中的技术资料是由英国纽卡斯尔大学 (Newcastle University) 编写, 同时动物技术研究所 (the Institute of Animal Technology) 和英国实验动物3R研究中心 (NC3R) 提供支持。

本网站视频可以下载, 但要遵从“使用条款”中的规定, 不得用于商业用途。如果视频不能正常播放, 请加载Flash插件。网页中的视频链接不能下载时, 请点击“英文对照”, 去对应的英文网站下载。请您把对本网站的意见和建议反馈给我们 (infor@cnilas.org), 以便于我们改进工作。









**■ 给药技术**



本网站包括一系列技术指南供研究人员学习实验动物给药技术。

**■ 啮齿类外科无菌技术**



这是一份全面的帮助研究人员使用最佳操作方法开展实验啮齿类动物的手术无菌技术的指南。

支持 使用条款 版权所有 ©2015英国纽卡斯尔大学。保留所有权利。