

乳腺增生动物模型制备规范(草案)

中华中医药学会 中药实验药理专业委员会

[摘要] 乳腺增生是一种与内分泌功能紊乱密切相关的既非炎症又非肿瘤的乳腺增生性病变,是以乳腺腺泡、导管的上皮细胞及结缔组织增生为基本病理变化的一类疾病的总称。现乳腺增生模型有根据内分泌激素失调引起的病因性动物模型,也有针对症状设计的动物模型。基于对中西医临床病症特点分析及大量动物实验研究基础上,形成了乳腺增生动物模型制备规范(草案),为相关的实验研究提供参考。

[关键词] 乳腺增生; 动物模型; 规范; 评价指标; 草案

[中图分类号] R339.2+3; TU202; R285; R2-031 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)24-0017-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017240017

Specifications for Preparation of Mammary Gland Hyperplasia Models (Draft)

Traditional Chinese Medicine Experimental Pharmacology Professional Committee,
China Association of Chinese Medicine

[Abstract] Mammary gland hyperplasia is a class of diseases in general closely related to endocrine dysfunction, which is neither inflammation nor tumor of the breast hyperplasia lesions, and its basic pathological changes is the hyperplasia of breast acinar, duct epithelial cells and connective tissue. The mammary gland hyperplasia model is based on endocrine hormone disorders caused by the cause of animal models, but also for the design of animal models with symptoms. Based on the analysis of characteristics of clinical symptoms of Chinese and western medicine, and a large number of animal experiments, preparation specifications (draft) of mammary gland hyperplasia animal model are formed.

[Key words] mammary gland hyperplasia; animal model; specification; evaluation index; draft

1 造模动物

目前用于制备乳腺增生模型的动物主要为大、小鼠、家兔、豚鼠等。现以大鼠、小鼠、家兔更为常用。

2 造模方法

2.1 雌二醇与黄体酮制备大(小)鼠、家兔乳腺增生模型

2.1.1 原理 内分泌及卵巢相关功能出现失调。雌激素与孕激素长期刺激乳腺组织,使其不能由增殖转入复旧,从而诱导乳腺组织增生。

2.1.2 方法 ①雌性未孕 SD 大鼠,体重 190~200 g,大鼠按剂量 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 肌内注射苯甲酸雌二醇;给药 25 d 后按剂量 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 肌内注射黄体

酮,共计 5 d。于第 31 天可成功制备大鼠乳腺增生模型。该模型可维持不少于 40 d。②雌性未孕大鼠,体重 220~250 g,大鼠按剂量 $0.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 腹腔注射苯甲酸雌二醇,共计 15 次;按剂量 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 腹腔注射黄体酮,共计 5 d。第 36 天,可制备大鼠乳腺增生模型。该模型可维持不少于 40 d。③雌性小鼠,体重 18~22 g,小鼠按剂量 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 腹腔注射苯甲酸雌二醇,共计 25 d;随后按剂量 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 肌内注射黄体酮,共计 5 d。第 31 天可制备小鼠乳腺增生模型。该模型持续不少于 40 d。④未孕雌性新西兰白兔,体重 2.0~2.5 kg,家兔按剂量 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 肌注苯甲酸雌二醇,每天 1 次,连续 25 d;随后按剂量 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 肌注黄体酮,

[收稿日期] 20171020(006)

[基金项目] 国家“十一五”科技支撑计划项目(2008BAI53B09);国家中医药管理局中医药标准化专项(2017-149-11)

隔天 1 次,共 3 次。于第 31 天可制备家兔乳腺增生模型。该模型持续不少于 2 周。

2.2 雌激素与孕激素联用 + 激怒刺激制备大鼠肝郁型乳腺增生模型

2.2.1 原理 雌激素和孕激素联用可致大鼠乳腺增生,激怒可致大鼠出现肝郁,两者结合,可形成肝郁型乳腺增生模型。

2.2.2 方法 6 月龄大鼠,雌性,大鼠按剂量 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 肌内注射苯甲酸雌二醇,连续 25 d;随后肌内注射黄体酮 ($4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),共计 5 d。在第 1 次造模的同时,用鼠夹夹尾,激怒大鼠,刺激持续 30 min,每天 1 次,连续 30 d。于第 35 天可成功制备大鼠肝郁型乳腺增生模型。该模型持续不少于 2 周。

2.3 二甲基苯蒽 (DMBA) + 颈部佩带枷具制备大鼠肝郁血瘀型乳腺非典型增生模型

2.3.1 原理 DMBA 可使大鼠乳腺组织的终末芽体不是向腺泡芽体分化,而是呈现导管内增生。颈部佩带枷具可致大鼠出现神情痴呆、郁郁寡欢、反应迟钝、不爱运动,继而出现肝郁血瘀症状。两者结合,形成肝郁血瘀型乳腺非典型增生模型。

2.3.2 方法 未育 SD 雌性大鼠,鼠龄为出生后 40 d 左右。于造模第 1 天,按剂量 $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 一次性灌服 DMBA,制作大鼠乳腺非典型增生模型。大鼠正常喂饲,于第 1 周大鼠颈部佩带枷具(选取直径 4.5 mm 软硬适中的胶皮套铁丝制成枷锁,从一侧腋下环绕至颈部呈斜跨式,每 24 h 左右交替佩戴,使之有束缚感,确保长时间佩戴并不伤皮毛),共 8 周。于第 55 天,制备肝郁血瘀型乳腺非典型增生模型。该模型持续不少于 2 周。

2.4 苯甲酸雌二醇诱导制备大(小)鼠和家兔的乳腺增生模型

2.4.1 原理 雌激素的生理作用是刺激乳腺导管和小叶增生,同时导致乳腺不能由增殖转入复旧,组织水钠潴留,进一步引起小叶间质水肿。

2.4.2 方法 ①SD 雌性大鼠,体重 200 ~ 230 g,大腿外侧肌内注射苯甲酸雌二醇 ($0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$),每天 1 次,连续 30 d。第 30 天,可制备成大鼠乳腺增生模型。该模型持续不少于 2 周。②雌性小鼠,体重 18 ~ 22 g,实验前禁食不禁水 16 h,腹腔注射苯甲酸雌二醇,每 2 d 注射 1 次,每次剂量 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 给药,共注射 15 次。注射苯甲酸雌二醇后第 4 天,小鼠可出现不同程度的乳腺外观隆起。第 30 天,可制备成小鼠乳腺增生模型。该模型持续不少于 2

周。③雌性日本大耳白家兔,体重 2.0 ~ 2.5 kg,按剂量 $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 肌肉注射苯甲酸雌二醇,每 2 d 注射 1 次,共 15 次。第 30 天,可制备成家兔乳腺增生模型。该模型持续时间不少于 2 周。

2.5 雌激素诱导 + 摘除卵巢制备大鼠(家兔)乳腺增生模型

2.5.1 原理 未孕大鼠、家兔摘除卵巢,以避免动物本身性激素的影响。经肌内注射雌二醇造模型,乳腺体积和腺泡直径可增大,乳腺小叶数和腺泡数可增多。

2.5.2 方法 ①未孕雌性大鼠,体重 200 ~ 230 g,大鼠用 3% 戊巴比妥钠麻醉,摘除双侧卵巢(大鼠麻醉固定下腹部先用碘酒消毒,在下腹部用手术剪开 1 个约 1 cm 口,用镊子拉出卵巢及输卵管,下侧输卵管用手术线结扎,然后将卵巢切除)。术后肌内注射青霉素钠(给药剂量 $25 \text{ 万 U} \cdot \text{kg}^{-1}$),每天 1 次,连续 5 d,以防感染。摘除两侧卵巢 1 周后,每 2 天腹腔注射 1 次苯甲酸雌二醇 ($0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$),连续 30 d。可制备大鼠乳腺增生模型。该模型持续不少于 60 d。②雌性未孕家兔,体重 2.3 ~ 2.6 kg,家兔用戊巴比妥钠溶液按 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 耳缘静脉注射麻醉,下腹部正中切口,打开腹腔,摘除双侧卵巢,结扎输卵管,缝合腹壁各层,术后肌内注射青霉素钠(给药剂量 $25 \text{ 万 U} \cdot \text{kg}^{-1}$),每天 1 次,连续 5 d,以防感染。术后 1 周,家兔肌内注射雌二醇(给药剂量 $0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$),隔日 1 次,共注射 15 次。第 32 天,可制备家兔乳腺增生模型。该模型持续不少于 60 d。

2.6 己烯雌酚制备豚鼠乳腺增生模型

2.6.1 原理 肌内注射己烯雌酚导致体内雌激素大幅增多,致乳腺体积和腺泡直径增大,乳腺小叶数和腺泡数增多。

2.6.2 方法 雌性未孕豚鼠,体重 200 ~ 250 g,肌注己烯雌酚 ($0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),隔日 1 次,共注射 15 次。于第 30 天,可制备成豚鼠乳腺增生模型。该模型持续不少于 2 周。

3 模型指标

3.1 病理学标 乳腺增生模型制备成功后乳腺组织会出现明显增生,乳腺小叶体积增大,乳腺小叶中腺泡及小导管出现扩张,小导管及小叶内腺泡数增多,互相靠近至融合;腺泡的上皮细胞数目增多;毛囊鞘根细胞中度增生,皮肤基底细胞增生成团块状,皮脂腺数增多。病理指标是乳腺增生的最直观证据,是乳腺增生模型成功与否的核心指标。权重系

数设定为 0.4。

3.2 表观指标 乳腺增生慢性的表观指标有大鼠第 2 或 3 对乳头竖起较坚实,有乳晕,乳头直径和高度显著增大,乳头竖起充血;在第 3 周达肿胀高峰,第 4 周肿胀度持平,在第 5 周开始下降。动物易怒、易躁动。表观指标在乳腺增生疾病临床诊断中具有重要地位,是乳腺增生模型成功与否的直接相关指标,权重系数设定为 0.3。

3.3 生化指标 多数乳腺增生造模成功后机体生化指标也会发生相应变化,如血清促性腺激素释放激素(Gn-RH),促卵泡激素(FSH),催乳素(PRL),雌二醇(E₂),5-羟色胺(5-HT)水平增加,血清孕酮

(P)含量减少;乳腺组织雌激素受体(ER),孕激素受体(PR)的蛋白表达量显著增加等。必要时加测血液流变学指标。生化指标是乳腺增生模型发生、发展、恢复过程的机体反映,检测指标多,是模型成功与否的间接相关指标,权重系数设定为 0.3。

4 备注

本规范(草案)介绍的是与乳腺增生中西医临床病症特点吻合度较高且应用较多的动物模型。还有一些乳腺增生模型,如甲氧氯普胺致大鼠乳腺增生模型,瘤菌株乳腺增生模型,因与临床病症特点的吻合度低,或成本高、应用少等情况,故未纳入本制备规范草案。

乳腺增生动物模型制备规范(草案)起草说明

1 造模动物

目前可用于造乳腺增生模型的动物有小鼠、豚鼠、大鼠、灵长类动物、基因小鼠、家兔等。家兔和大鼠的乳腺组织形态、结构与人相似,常被采用。大鼠操作简单易行、成功率高、重复性好、饲养成本较低;家兔的乳腺组织较大鼠明显,有利于形态学的观察。常采用雌性成年动物。

2 饲养环境^[1-2]

动物饲养环境应符合 GB 14925-2010 实验动物环境与设施,《实验动物管理条例》,《实验动物国家标准》,《关于善待实验动物的指导性意见》和《中华人民共和国动物保护法》等要求,符合相应标准及等级动物饲养环境的要求。

3 造模原理及评价依据

乳腺增生的发生与内分泌系统紊乱有直接关系,乳腺组织内雌激素受体及孕激素受体水平、乳腺组织自身敏感性的增高是乳腺增生发生的重要因素。

本模型主要体现的是西医临床指标,动物模型的评价也以西医诊断标准为主,中医诊断标准作为参考。西医标准依据的是陈志强《中西医结合外科学》^[3]和施献猷《人类疾病动物模型》2008 年版^[4],包括①乳房出现不同程度的疼痛,与月经周期有关;②乳房出现大小不等、形态多样的肿块,与其他组织不粘连,推之可动,有触痛感;③肿块呈结节状,质韧而有囊性感,与其他组织之间无粘连,可推动;④腋窝、肩背部有酸胀感,但腋窝处淋巴结无肿大现象;⑤乳房疼痛与情绪及劳累的程度有关;⑥偶有乳头

溢液,溢液可出现为黄色,黄绿色或无色浆液性等。

评价乳腺增生中医标准依据的是邹本贵主编的《中医外科学》^[5]及李中玉主编的《乳腺增生病中西医诊治全书》^[6],包括①乳房疼痛以胀痛为主,也有刺痛、牵拉痛或隐痛,疼痛随情绪波动而变化;②乳房肿块多为片状、团状,光滑,质韧而不硬;③乳头有溢液,一般为黄色、乳白色、浆液性或清水样,偶见血性;④胸闷不舒、心烦易怒或抑郁;遇恼怒或劳累症状加重;⑤月经无规律,月经量过少、过多或淋漓不尽,血色淡或紫暗,常伴痛经、闭经;舌淡红或暗红有瘀,苔白或苔黄,脉弦细。

3.1 雌二醇 + 黄体酮联用制备大(小)鼠、家兔乳腺增生模型^[7-10]

3.1.1 原理 引起乳腺增生病最主要的原因是内分泌及卵巢相关功能出现失调。雌激素与孕激素长期刺激乳腺组织,使其不能由增殖转入复旧,从而诱导乳腺组织增生。本方法造模采用给雌性未孕大鼠注射雌二醇及黄体酮,破坏大鼠体内的性激素分泌,从而诱导大鼠的乳腺组织出现增生。

3.1.2 与临床指标吻合情况 大鼠乳腺增生模型与临床指标吻合情况为符合西医标准①②③⑤⑥,吻合度≥80%;符合中医标准①②③④,吻合度≥80%。小鼠乳腺增生病模型与临床指标吻合情况为符合西医标准①②③⑤⑥,吻合度≥80%;符合中医标准①②③④,吻合度≥80%。家兔乳腺增生病模型与临床指标吻合情况为符合西医标准①②③⑤⑥,吻合度≥80%;符合中医标准①②③④,吻合度≥80%。

3.1.3 注意事项 长期注射时,应注意避免伤及坐骨神经。

3.2 雌激素与孕激素联用 + 激怒刺激制备大鼠肝郁型乳腺增生模型^[11-12]

3.2.1 原理 乳腺的发育和增生受雌二醇、孕激素等激素的调节。雌二醇、孕激素水平增高和活性增强,孕酮不足,雌激素、孕激素比例失衡,雌二醇、孕激素长期刺激乳腺组织使乳腺导管和小叶增生过度而复旧不全,雌激素、孕激素持续刺激乳腺组织,可使其不能由增殖转入复旧,诱导动物的乳腺组织增生。长期激怒刺激可致大鼠出现肝郁。两者结合,可形成肝郁型乳腺增生模型。

3.2.2 与临床指标吻合情况 符合西医标准①②③⑤⑥,吻合度 $\geq 80\%$;符合中医标准①②③④,吻合度 $\geq 80\%$ 。

3.2.3 注意事项 注意使每个动物受到的激怒刺激尽量一致。

3.3 DMBA + 颈部佩带枷具致大鼠肝郁血瘀型乳腺非典型增生模型^[13]

3.3.1 原理 DMBA 可使大鼠乳腺组织的终末芽体不是向腺泡芽体分化,而是呈现导管内增生。长期颈部佩带枷具可致大鼠出现神情痴呆、郁郁寡欢、反应迟钝、不爱运动,继而出现肝郁血瘀症状。两者结合,即可形成肝郁血瘀型乳腺非典型增生模型。造模前大鼠性情柔和,胆小怕声,用镊子挑逗只会躲避;造模一段时间后大鼠性情暴躁易怒,同笼经常互相厮咬,用镊子挑逗会发怒躁狂;模型成后可见大鼠神情痴呆、郁郁寡欢、反应迟钝、不爱运动等。

3.3.2 与临床指标吻合情况 符合西医标准①②③⑤,吻合度 $\geq 60\%$;符合中医标准①②③④,吻合度 $\geq 80\%$ 。**3.3.3 注意事项** 注意颈部佩带枷具时松紧适宜,既要有适度的刺激,也要避免过紧致大鼠出现意外。

3.4 苯甲酸雌二醇诱导制备大(小)鼠、家兔乳腺增生模型^[14-16]

3.4.1 原理 雌激素的生理作用为刺激乳腺导管和小叶增生,同时可促进组织水钠潴留,进一步引起小叶间质水肿。

3.4.2 与临床指标吻合情况 符合西医标准①②③⑤⑥,吻合度 $\geq 80\%$;符合中医标准①②③④,吻合度 $\geq 80\%$ 。

3.4.3 注意事项 长期注射时,应注意避免伤及坐骨神经。

3.5 雌激素诱导 + 摘除卵巢制备大鼠(家兔)乳腺

增生模型^[17-18]

3.5.1 原理 采用未孕摘除卵巢的大鼠(家兔),以避免动物本身性激素的影响。经肌内注射雌二醇造模,使乳腺体积和腺泡直径增大,乳腺小叶数和腺泡数增多。

3.5.2 与临床指标吻合情况 大鼠乳腺增生模型为符合西医标准①②③⑥,吻合度 $\geq 60\%$;符合中医标准①②③,吻合度 $\geq 60\%$ 。兔乳腺增生模型为符合西医标准①②③,吻合度 $\geq 60\%$;符合中医标准①②③,吻合度 $\geq 60\%$ 。

3.5.3 注意事项 手术过程中应注意避免伤及其他脏器。

3.6 己烯雌酚肌内注射制备豚鼠乳腺增生模型^[19]

3.6.1 原理 经肌内注射己烯雌酚造模,乳腺体积和腺泡直径的增大、乳腺小叶数和腺泡数的增多,说明造模是成功的。

3.6.2 与临床指标吻合情况 符合西医标准①②③⑥,吻合度 $\geq 60\%$;符合中医标准①②③,吻合度 $\geq 60\%$ 。

3.6.3 注意事项 长期注射时,应注意避免伤及坐骨神经。

4 观测指标

4.1 病理变化——I类指标(核心指标) 局部皮肤病理变化为乳腺组织会出现明显增生,乳腺小叶体积增大,乳腺小叶中腺泡及小导管出现扩张,小导管及小叶内腺泡数增多,互相靠近至融合;腺泡的上皮细胞数目增多;毛囊鞘根细胞中度增生,皮肤基底细胞增生成团块状,皮脂腺数增多。病理指标是乳腺增生的最直观证据,是乳腺增生模型成功与否的核心指标,权重系数设定为 0.4。局部皮肤病理改变是评判乳腺增生的可靠指标,可半定量检测。腺泡和导管腔分泌物按分泌物量可分为 4 个级别:“-”为腔内无分泌物;“+”为有分泌物,占腔内体积 1/4 以下;“++”为分泌物占腔内体积的 1/4 ~ 1/2;“+++”为分泌物占腔内体积 1/2 以上。导管上皮增生按增生程度分为 4 个级别:“-”为无增生;“+”为上皮细胞层次 2 层以上;“++”为导管上皮呈乳头状突起;“+++”为实性增生,上皮细胞充满腔内。局部皮肤病理变化可直接反映乳腺增生病变特点,是核心指标。权重系数设定为 0.4。见表 1。

4.2 表观指标——II类指标(直接相关指标) 临床乳腺增生以表观变化为诊断标准,模型建立后,乳头竖起较坚实,有乳晕,乳头直径和高度显著增大,乳头竖起充血。在第 3 周达肿胀高峰,第 4 周肿胀

表 1 乳腺增生动物模型病理指标的分级

Table 1 Classification of pathological indicators of mammary gland hyperplasia animal models

病理分级	腺泡和导管腔分泌物的量	导管上皮增生程度
-	腔内无分泌物	无增生
+	分泌物占腔内体积 1/4 以下	上皮细胞层次 2 层以上
++	分泌物占腔内体积的 1/4 ~ 1/2	导管上皮呈乳头状突起
+++	分泌物占腔内体积 1/2 以上	实性增生, 上皮细胞充满腔内

度持平, 在第 5 周开始下降。表观指标可量化积分, 例如分成 3 个级别指标(无、出现、明显)时, 可分别积 0, 1, 2 分。乳腺增生最直接判定标准是表观指标, 是临床诊断的依据, 也应是判断模型成功与否的直接相关指标, 权重系数设定为 0.3。表观指标分级见表 2。

表 2 乳腺增生动物模型各表观指标的分级

Table 2 Classification of apparent indicators of mammary gland hyperplasia animal models

指标 分级	乳头 坚实	乳晕	乳头 充血	乳头 直径	乳头 高度	情绪	躁动
0	无	无	无	无	无	无	无
1	出现	出现	轻度	轻度	轻度	轻度易怒	轻度躁动
2	明显	明显	重度	重度	重度	易怒	明显躁动

4.3 生化指标——Ⅲ类指标(间接相关指标) 多数乳腺增生模型成功后生化指标也会有所变化, 如血清 Gn-RH, FSH, PRL, E₂, 5-HT 水平增加, 血清 P 含量减少; 乳腺组织 ER 和 PR 的蛋白表达量显著增加。生化指标可用于反映动物模型机体的发生、发展、恢复过程, 具有一定的参考价值。权重系数设定为 0.3。

4.4 指标分类 将以上各类指标进行分类, 并确定各类指标的权重系数, 结果见表 3。

表 3 乳腺增生动物模型各类相关指标的分类及其权重系数

Table 3 Classification and weight coefficients of various indexes of mammary gland hyperplasia animal models

指标	级别	分类	权重系数
I 类	核心指标	病理变化	0.4
II 类	直接相关指标	外观表现	0.3
III 类	间接相关指标	生化指标	0.3

乳腺增生动物模型各类指标可参照文献均按整体为 1 进行各自的量化积分, 同一类指标如表观指标有乳头坚实、乳晕、乳头充血、乳头直径、乳头高度组成, 目前是按同一贡献度计算^[20], 如表观指标有

4 项, 积分时各项小指标均为 1/4, 该指标最高分值计为 1/4, 如具体每一类指标中有特殊重要的指标, 可参照指标分类时的权重, 再对同一类指标中的小指标给予不同的权重及分级, II 和 III 类指标的计算同此。每一类指标造模后的总积分, 乘以相应指标的权重, 再通过三类指标的相加, 即为乳腺增生复制成功时的总积分。按上述方法计算, 各乳腺增生动物模型制备成功后的总积分见表 4。

表 4 各乳腺增生动物模型制备成功后的总积分

Table 4 Total points of each mammary gland hyperplasia animal models after successful preparation

动物模型	总积分
雌二醇 + 黄体酮联用制备大鼠乳腺增生动物模型	0.90
雌二醇 + 黄体酮联用制备小鼠乳腺增生动物模型	0.82
雌二醇 + 黄体酮联用制备家兔乳腺增生动物模型	0.82
雌激素与孕激素联用 + 激怒刺激制备大鼠肝郁型乳腺增生动物模型	0.82
DMBA + 颈部佩带枷具致大鼠肝郁血瘀型乳腺非典型增生动物模型	0.79
苯甲酸雌二醇诱导制备大鼠乳腺增生动物模型	0.76
苯甲酸雌二醇诱导制备小鼠乳腺增生动物模型	0.82
苯甲酸雌二醇诱导制备家兔乳腺增生动物模型	0.88
苯甲酸雌二醇诱导制备家兔乳腺增生动物模型	0.63
己烯雌酚肌内注射制备豚鼠乳腺增生动物模型	0.78

乳腺增生动物模型制备成功率相对高, 每次造模总积分可能不同, 为确保每次制备乳腺增生动物模型的基本一致, 建议总积分可以有 20% 左右的偏差, 以此作为评价乳腺增生动物模型成功与否的标准, 所得总积分 > 0.6 时, 可认为该模型制备成功^[20]。本草案所采用的计算方法及所得总积分供参考, 研究者可根据不同的动物模型制备方法及其研究需要所观测指标的不同进行适当调整。

4.5 说明 权重系数仅指该类指标在乳腺增生模型制备及判定中的重要性, 并非绝对。研究者可根据具体乳腺增生模型的实际情况, 进行适当调整。表观指标、病理指标所采用的分类方法, 因不同的乳腺增生模型中采用标准不一致, 分类会有一些的差异; 生化指标也可能未全面涵盖乳腺增生相关的所有指标, 权重及指标仅作为参考, 研究者应根据各类指标对乳腺增生模型的贡献度不同进行分类, 并将定性描述转变成可量化或半量化的指标, 以提高判定的可控性; 对具体分类、权重及指标, 研究者可根据具体乳腺增生实验研究的特点进行调整或另行设定^[20]。

[起草人] 苗明三, 温亚娟, 白明, 苗艳艳

[参考文献]

- [1] 国家质量监督检验检疫总局,中国国家标准化管理委员会.实验动物环境与设施(GB 14925-2010)[S].北京:中国标准出版社,2010.
- [2] 国家科学技术委员会.实验动物管理条例[EB/OL].http://www.gov.cn/gongbao/content/2017/content_5219148.htm,2017-03-01.
- [3] 陈志强.中西医结合外科学[M].北京:科学出版社,2003:325.
- [4] 施献猷.人类疾病动物模型[M].北京:人民卫生出版社,2008:8.
- [5] 邹本贵.中医外科学[M].成都:四川科学技术出版社,2006:327.
- [6] 李中玉.乳腺增生病中西医诊治全书[M].北京:中国中医药出版社,2004:140-144.
- [7] 魏谭军,王毅,李霞,等.理气散结汤对大鼠乳腺增生的治疗作用及其机制[J].中国医院药学杂志,2017,37(7):603-607.
- [8] 罗伦才,季小平,黄兰雅,等.均匀设计法用于乳腺增生动物模型复制的研究[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(7):204-206.
- [9] Lucas J N, Rudmann D G, Credille K M, et al. The rat mammary gland: morphologic changes as an indicator of systemic hormonal perturbations induced by xenobiotics [J]. Toxicol Pathol, 2007, 35(2): 199-207.
- [10] 王琦,韩云志,尚立芝,等.柴胡疏肝散联合他莫昔芬对大鼠乳腺增生的干预作用[J].中医学报,2016,31(11):1734-1737.
- [11] 王灿,苗明三.乳络通胶囊对小鼠乳腺增生模型的影
响[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(20):259-262.
- [12] 王雄,吴金虎,陈永刚,等.回乳抑增 I 号对实验性乳腺增生大鼠的作用及其机制研究[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(13):274-279.
- [13] 李静蔚.乳腺增生病与血管生成因子表达的关系及中药干预作用的研究[D].济南:山东中医药大学,2005.
- [14] 胡彦武,任立群,金颖,等.复方鹿角乳痛宁胶囊抗乳腺增生和镇痛的作用[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(20):122-126.
- [15] 赵文静,冯丽,旺建伟,等.仙鹿消癖胶囊对乳腺增生小鼠雌激素信号转导机制影响的研究[J].中医药学报,2011,39(3):48-49.
- [16] 章建民,陈宇,杨明艳,等.乳腺增生兔模型的制备及初步评价消癖健乳巴布膏的药效[J].中华中医药刊,2013,31(10):2166-2168,2336.
- [17] 孟舒,关艳敏,李绍华,等.玄丹巴布剂对大鼠乳腺增生治疗作用的实验研究[J].天津中医药,2008,25(5):402-403.
- [18] 陈静,李渤文,孟宪波,等.消癖颗粒对家兔乳腺增生模型的影响[J].药学研究,2007,26(7):427-428.
- [19] 黄金华,钱东生.乳宁外敷膏对家兔乳腺增生模型作用的实验研究[J].现代中西医结合杂志,2004,13(21):2822-2823.
- [20] 苗明三,付珍娜,曹利华.黄褐斑动物模型制备规范(草案)[J].中药新药与临床药理,2017,28(5):649-653.

[责任编辑 刘德文]