

# 多器官功能不全综合征动物模型研究现状

谭清武, 李庆华

[摘要] 多器官功能不全综合征是危重病医学的重大研究课题,建立和选择适当的动物模型是多器官功能不全综合征实验研究的重要手段。本文从模型动物选择、模型判定标准、常用动物模型造模方法几个方面综述了国内外多器官功能不全综合征动物模型的研究现状。

[关键词] 多器官功能不全综合征;动物模型;综述

**Animal Model of Multiple Organ Dysfunction Syndrome (review)** TAN Qing-wu, LI Qing-hua. Bethune International Peace Hospital, Shijiazhuang 050082, Hebei, China

**Abstract:** Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) is an important area of critical medicine study. Establishing a suitable animal model is one of the important manner in the study. This article has reviewed the choice of animal, assessment of model and the method of making model.

**Key words:** multiple organ dysfunction syndrome; animal model; review

[中图分类号] R459.7 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2006)11-0981-02

[本文著录格式] 谭清武,李庆华.多器官功能不全综合征动物模型研究现状[J].中国康复理论与实践,2006,12(11):981-982.

多器官功能不全综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)是指机体遭受严重感染、创伤、休克、大手术等损害 24 h后,同时或序贯发生两个或两个以上器官或系统功能不全或衰竭的临床综合征。MODS为临床常见的危重症,病情凶险,病死率高,该病的防治成为当今医学难点和研究热点之一。本文就国内外 MODS动物模型的研究情况进行综述。

## 1 模型动物选择

用于复制 MODS模型动物的基本要求是模型动物的发病诱因、病变过程、病理改变和病情转归与本病在人体的变化相似,相似程度越高,模型的价值越大。除此之外,还要考虑模型动物的来源是否经济易得,是否易于进行各种实验操作。已报道用大鼠<sup>[1]</sup>、小鼠<sup>[2]</sup>、兔<sup>[3]</sup>、犬<sup>[4]</sup>、羊<sup>[5]</sup>、猪<sup>[6]</sup>等动物复制 MODS模型。小鼠虽然来源广泛,价格便宜,但因小鼠体型太小,不易进行各种复杂的有创操作和指标测量。体型较大的犬、羊、猪等动物较易进行各种复杂的有创操作,且这些大型动物的解剖和生理与人更为相似,但因成本相对较高,故而在 MODS实验研究中使用相对较少。大鼠相对小鼠而言体型较大,易于进行各种操作,相对于犬、羊、猪等大体型动物而言,价格相对便宜,因而成为 MODS实验研究中使用最多的动物。

造模动物的年龄选择应根据研究目的确定。单纯研究 MODS多选择成年动物,研究老年 MODS应选择老年动物。就大鼠而言,一般认为 3月龄是成年大鼠的起始年龄,老年大鼠的起始年龄一般认为在 12月龄以后。复制老年 MODS模型的大鼠多选 18~24月龄<sup>[7-8]</sup>。

## 2 模型判定标准

用于判断 MODS动物模型的标准不十分统一。许多 MODS模型研究多是参考有关临床 MODS诊断标准结合模型动物脏器病理形态学观察进行判定。国内有学者提出了实验动物 MODS诊断和评分标准。胡森等提出了肺、胃肠、心血管、肝、肾、凝血、脑等器官各自的分期诊断评分标准,根据受累器官功能障碍程度不同分为 I、II、III期<sup>[9]</sup>。曲度等采用钳夹犬腹动脉方法复制“多脏器微栓塞病细胞综合征”动物模型,并提出本

实验动物模型的参考指标及其判断标准,该标准针对肝脏、肺脏、肾脏、消化系统、神经系统、心血管系统、凝血系统等器官或系统,分功能学指标和形态学指标两个方面<sup>[10]</sup>。

## 3 常用动物模型及造模方法

各种 MODS动物模型的复制方法都是尽量模拟临床 MODS的诱发因素和病变过程。临床上,MODS多发生在机体遭受严重感染、创伤、休克、大手术等损害 24 h后。因而,MODS动物模型的复制方法也是将临床上类似的刺激因素(如感染、创伤、休克、手术等)施加给模型动物。下面以模型动物种类为基础介绍 MODS动物模型的复制方法。

**3.1 大鼠** 大鼠是 MODS实验研究中使用最多的模型动物。自 1986年 Grois等<sup>[2]</sup>介绍一种应用腹腔注射酵母多糖(zymosan)诱发非细菌性 MOF大鼠模型后,使用大鼠复制 MODS动物模型在 MODS实验研究中应用得较为广泛。利用大鼠腹腔注射酵母多糖<sup>[11]</sup>或去甲斑蝥素<sup>[12]</sup>等药物复制非细菌性 MODS模型,特别是腹腔注射酵母多糖的方法是目下最常用的方法。这类模型刺激因素单一,制备方法简单,造成严重炎症及 MODS而不引入外源性细菌和内毒素,适用于 MODS发病机制的研究。但其发病诱因及病理生理过程与临床 MODS有较大差距。

为了模拟与临床 MODS发病诱因及病变过程更为相似的大鼠模型,许多学者针对 MODS不同发病诱因复制了相应的大鼠模型。Yassin等利用大鼠后肢缺血再灌注损伤诱发 MODS<sup>[13]</sup>;庞荣清等用人为方法使大鼠失血,两后肢粉碎性骨折合并软组织挫伤形成复合伤,诱发 MODS<sup>[14]</sup>;胡森等采用大鼠肠缺血再灌注损伤后腹腔注射小剂量酵母多糖复制 MODS模型<sup>[15]</sup>;郭洪志等分别采用胶原酶+肝素注入大鼠尾状核构建脑出血致 MODS的大鼠模型,阻断大鼠双侧颈总动脉建立脑缺血并发 MODS的大鼠模型<sup>[16-17]</sup>;竞花兰等采用盲肠结扎穿孔术复制老年 MODS大鼠模型<sup>[8]</sup>;徐智等选用 24月龄大鼠,经颈外静脉缓慢注射油酸,自由摄食 8 h后,再经颈外静脉缓慢注射脂多糖,然后放入氧气舱中持续给氧 4 h,此模型较好地模拟了临床急性肺损伤继发感染后发展为老年 MODS的过程<sup>[7]</sup>。

**3.2 小鼠** 小鼠价格便宜,成本低廉,因而便于进行大样本的 MODS实验研究,特别适合用于观察某种药物或治疗措施对 MODS发病率或死亡率影响的实验研究。如 Caballero等在观察表皮生长因子降低多器官功能衰竭发病率的实验研究中选

作者单位:解放军白求恩国际和平医院干部病房三科,河北石家庄市 050082。作者简介:谭清武(1972-),男,湖北巴东县人,硕士,主治医师,主要从事老年病的中西医结合诊治与研究。

用小鼠造模<sup>[18]</sup>。由于小鼠体型较小,不方便进行各种复杂的有创操作和指标测量,因而,选择小鼠复制 MODS模型时,多采用致病因素单一、操作相对简单的造模方法,如腹腔注射酵母多糖(zymosan)<sup>[2]</sup>或硫代乙酰胺(thioacetamide)<sup>[18]</sup>。由于单一因素致伤难以复制出符合临床实际的标准化的 MODS小鼠模型,因而有学者开始采用操作相对简单的复合因素致伤复制 MODS小鼠模型。如 Davis等选用雄性小鼠,烫伤小鼠背部,同时气管内接种铜绿假单胞菌,建立复合因素致伤的 MODS小鼠模型<sup>[19]</sup>。

**3.3 兔** 兔相对于小鼠和大鼠而言体型较大,便于进行各种复杂的操作,因而许多学者在复制兔 MODS模型时多施以多因素刺激且在刺激后引入复苏支持过程,以使动物模型与临床相似性更好。方国恩等给兔颈动脉放血导致失血性休克 1 h,然后将所失血液及等量平衡液自颈外静脉快速回输复苏,12 h后给予内毒素复制兔 MOF模型<sup>[3]</sup>。唐文杰等给兔胃内注入大肠杆菌造成肠源性感染,然后经颈静脉插管,放血形成失血性休克,维持 1 h,回输失血及 1 倍失血量的林格氏液,拔管,缝合伤口,按有关要求饲养 5 d后成功复制 MODS兔模型<sup>[20]</sup>。曹红卫等改进以往使用肠系膜上动脉完全阻断复制肠缺血再灌注损伤所致 MODS的方法,采用部分阻断肠系膜上动脉+术后复苏支持诱发 MODS模型<sup>[21]</sup>。

除此之外,兔烫伤早期 MOF模型<sup>[22]</sup>通过盲肠结扎加穿孔方法造成腹腔感染诱发 MODS<sup>[23]</sup>也获得了成功。

**3.4 犬** 有关犬复制 MODS模型的文献报道相对较少,有采用钳夹犬腹主动脉的方法<sup>[10]</sup>以及犬胸部开放伤后海水浸泡<sup>[4]</sup>的方法复制犬 MODS模型的报道。

**3.5 羊** 成年羊体型大,便于进行各种复杂的操作,复制羊 MODS模型时多采用与临床更相符的多因素致伤。有学者采用手术创伤+失血性休克后输入内毒素(ET)和酵母多糖活化的血浆(ZAP)成功复制羊 MOF模型<sup>[5,24]</sup>。胡森等人在复制山羊 MODS模型时引入器官支持因素,模型复制分为首次打击(手术创伤+失血性休克+复苏再灌注)、二次打击(门静脉骨内毒素血症)和器官支持 3 个阶段<sup>[25]</sup>。

**3.6 猪** 猪的解剖和生理与人相似,且成年猪体型较大,便于进行各种复杂的手术操作,跟复制羊 MODS模型类似,多采用与临床更相符的多因素致伤。Schachtnupp等用 15 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)的二氧化碳(CO<sub>2</sub>)给家猪 24 h腹内持续加压复制 MODS模型<sup>[6]</sup>。王恒进等给猪行盲肠结扎加穿孔术,结合双侧输尿管结扎术复制 MODS合并急性肾衰竭(ARF)的模型<sup>[26]</sup>。姚宁等采用失血性休克+内毒素二重打击建立 MODS猪模型<sup>[27]</sup>。

#### 4 结语

以上介绍的几种 MODS动物模型,从与人体解剖及生理相似性来看,以犬、羊、猪等这些大型动物为好。这些动物体型大,方便进行各种复杂的操作及指标测量,且方便引入复苏及器官支持手段,便于复制与临床 MODS发病诱因及病变过程更为相近的动物模型。由于犬、羊、猪这些大体动物成本高,因而在 MODS实验研究中使用受到限制。大鼠由于相对于小鼠体型较大,操作相对方便,相对于大型动物成本低廉,成为目前 MODS实验研究中应用最广泛的模型动物。

没有一种动物模型完全适合于所有 MODS的实验研究,不同原因引起的 MODS应以不同动物模型进行研究。其造模方法多是针对 MODS不同发病诱因复制相应的动物模型。相信随着新技术的不断出现和 MODS研究的不断深入,MODS动物模型的造模方法、观察指标和研究领域会不断发展,新的 MODS

动物模型会不断出现。

#### 【参考文献】

- [1] Goris RJ, Boekholtz WK, van Bebber IP, et al. Multiple-organ failure and sepsis without bacteria. An experimental model[J]. Arch Surg, 1986, 21(8): 897 - 901.
- [2] Jansen MJ, Hendriks T, Vwehofstad AA, et al. Gradual development of organ damage in the murine zymosan-induced multiple organ dysfunction syndrome[J]. Shock, 1997, 8(4): 261 - 267.
- [3] 方国恩,华积德,沈炎明,等. 一种新的动物多器官衰竭模型的建立[J]. 第二军医大学学报, 1995, 16(1): 86 - 87.
- [4] Li H, Lu E, Yu J, et al. Multiple organ dysfunction syndrome after open chest wound and seawater immersion: experimental study[J]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi, 2000, 38(8): 630 - 632.
- [5] Pape HC, Grotz M, Remmers D, et al. Multiple organ failure (MOF) after severe trauma - a sheep model[J]. Intensive Care Med, 1998, 24(6): 590 - 598.
- [6] Schachtnupp A, Toens CH, Hoer J, et al. A 24-h pneumoperitoneum leads to multiple organ impairment in a porcine model[J]. J Surg Res, 2002, 106(1): 37 - 45.
- [7] 徐智,吴国明,钱桂生,等. 油酸-内毒素序贯致伤老年鼠 MODS模型的建立[J]. 第二军医大学学报, 2004, 26(10): 852 - 855.
- [8] 尧花兰,李艳容,姜富学,等. MODS模型的生理生化及组织学研究[J]. 中国法医学杂志, 2003, 18(5): 262 - 265, 268.
- [9] 胡森,盛志勇,薛立波,等. 多器官功能障碍综合征动物模型的系列研究[J]. 解放军医学杂志, 1996, 21(1): 5 - 9.
- [10] 曲度,张弦. 多脏器微栓塞病细胞综合征动物实验模型——定义、判断标准、发生机制及其与临床的关系[J]. 天津医药, 1999, 27(12): 734 - 738.
- [11] Steinberg S, Flynn W, Kelley K, et al. Development of a bacteria-independent model of the multiple organ failure syndrome[J]. Arch Surg, 1989, 124(12): 1390 - 1395.
- [12] 胡森,盛志勇,薛丽波,等. 去甲斑蝥素致大鼠腹腔炎症与多脏器功能失常综合征[J]. 中国危重病急救医学, 2003, 10(10): 603 - 606.
- [13] Yassin MM, Harkin DW, Barros D'Sa AA, et al. Lower limb ischemia-reperfusion injury triggers a systemic inflammatory response and multiple organ dysfunction[J]. World J Surg, 2002, 26(1): 115 - 121.
- [14] 庞荣清,陈忠明,徐永清,等. 一种多器官功能障碍综合征模型的建立[J]. 中华实验外科杂志, 2001, 18(6): 506 - 507.
- [15] 胡森,盛志勇,黎君友,等. 小剂量酵母多糖诱发肠缺血再灌注后全身炎症反应和多器官功能障碍综合征[J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15(1): 11 - 14.
- [16] 郭洪志,王蕾,孙海荣,等. 大鼠脑出血致多器官功能障碍综合征模型的建立[J]. 脑与神经疾病杂志, 2004, 12(5): 338 - 341.
- [17] 郭洪志,屈传强. 大鼠急性前脑缺血致多器官功能障碍综合征模型的建立[J]. 脑与神经疾病杂志, 2004, 12(1): 11 - 13.
- [18] Caballero ME, Berlanga J, Ramirez D, et al. Epidermal growth factor reduces multiorgan failure induced by thioacetamide[J]. Gut, 2001, 48(1): 34 - 40.
- [19] Davis KA, Santaniello JM, He LK, et al. Burn injury and pulmonary sepsis: development of a clinically relevant model[J]. J Trauma, 2004, 56(2): 272 - 278.
- [20] 唐文杰,吴学豪,孙海晨,等. 多脏器功能障碍综合征兔模型制作中的技术问题[J]. 江苏医药, 1999, 25(1): 30 - 31.
- [21] 曹红卫,胡森,孙丹,等. 肠道部分缺血再灌注损伤诱发多器官功能障碍综合征的实验研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2003, 12(10): 655 - 657.
- [22] 刘亚玲,林树新,徐明达,等. 兔烫伤早期多器官功能衰竭模型的制备[J]. 第四军医大学学报, 2001, 22(3): 246 - 248.
- [23] 余竹富,汪义军,刘放南,等. 腹腔感染对机体器官结构和功能的影响[J]. 医学研究生学报, 2000, 13(1): 33 - 36.
- [24] Grotz M, Regel G, Dwenger A, et al. A standardized large animal model of multiple organ failure after severe trauma[J]. Unfallchirurg, 1995, 98(2): 63 - 71.
- [25] 胡森,盛志勇,周宝桐,等. 双相迟发多器官功能不全综合征(MODS)动物模型的研究[J]. 中华创伤杂志, 1996, 12(2): 102 - 106.
- [26] 王恒进,王笑云,应旭旦,等. 猪多器官功能障碍综合征合并急性肾衰竭模型的制作[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2003, 22(3): 196 - 199.
- [27] 姚宁,方国恩,杜成辉,等. 猪多器官功能障碍模型的建立[J]. 中华实验外科杂志, 2005, 22(1): 108 - 109.

(收稿日期:2006-06-15 修回日期:2006-07-19)