

# 无菌动物在人类疾病研究中的应用

邓墨曦<sup>1</sup>, 苏宓<sup>1</sup>, 周燕霞<sup>1</sup>, 张晓梅<sup>1\*</sup>

(1.四川大学华西基础医学与法医学院, 成都 610065)

**摘要:** 人体中栖息着数以万亿的微生物, 这些数量庞大且复杂的微生物群被认为是维持机体动态平衡的关键因素, 目前已成为疾病预防、诊断和治疗的新靶点。良好的实验动物模型是研究人类疾病发生发展机制、药物筛选及疗效评价不可或缺的工具。无菌动物因其清晰的微生物背景, 逐渐成为研究宿主与微生物互作机制最有效的动物模型。本综述重点介绍了无菌动物的特征及其在炎症性肠病、肥胖和癌症研究中的应用, 旨在为微生物相关研究开辟一条新途径。

**关键词:** 无菌动物; 微生物群; 炎症性肠病; 肥胖; 癌症

## Application of germ-free animals in human disease research

Deng Zhaoxi<sup>1</sup>, Su Mi<sup>1</sup>, Zhou Yanxia<sup>1</sup>, Zhang Xiaomei<sup>1\*</sup>

(1. West China School of Basic Medical Sciences & Forensic Medicine, Sichuan University, Chengdu 610065)

**Abstract:** The human body is home to trillions of microbiota, which are thought to be critical in maintaining homeostasis. The microbiota has become a new target for disease prevention, diagnosis and treatment. Appropriate animal models are indispensable tools for studying the occurrence and development mechanisms of human diseases, drug screening and efficacy evaluation. Due to their clear microbial background, germ-free animals have gradually become the most effective animal model to explore the interaction mechanism between hosts and microbiota. This review focuses on the characteristics of germ-free animals and their application in inflammatory bowel disease, obesity and cancer, aiming to open up a new avenue for microbial-related research.

**Keywords:** germ-free animals; microbiota; inflammatory bowel disease; obesity; cancer

人体是一个具有生物多样性的动态环境, 栖息着数量庞大且复杂的微生物群, 其与宿主之间的共生关系对维持内环境稳态具有决定性的作用<sup>[1]</sup>。越来越多的研究证实, 微生物群的变化和紊乱与各种疾病的发生存在密切关联, 包括肥胖相关疾病、心血管疾病、代谢性疾病、

炎症性肠病和结直肠癌等<sup>[2,3]</sup>。无菌动物模型的出现为探究宿主-微生物相互作用机制提供了一条有效途径。无菌动物（germ-free, GF）是指在宿主体内外无可检出一切活的生命体的动物。所谓“无”不是绝对的，即是一定时期内通过现有技术动物体内外的任何部位及生活环境中均无法检测出任何活的动物，包括细菌、真菌、病毒和寄生虫等。

## 1 无菌动物概况

按照对微生物的控制程度，可以将实验动物分为清洁动物（clean, CL）、无特定病原体动物（specific Pathogen Free, SPF）、无菌动物和悉生动物（gnotobiotics, GN）四个等级（如表 1 所示）。随着生物学技术的进步和发展，无菌动物品种日益丰富，不仅有小鼠、大鼠、豚鼠和家兔等小型无菌动物，也开发出了犬、猪、绵羊和牛等大型无菌动物，甚至还包括媒介生物如苍蝇、白蚁等。悉生动物则是在无菌动物的基础上，选择性的用一种或多种已知微生物定植于无菌动物体内。

表 1 实验动物微生物控制等级分类

等级分类	饲养方法	说明
清洁动物	屏障环境	不携带人畜共患病和主要传染病病原体
无特定病原体动物	屏障环境	无特定的微生物和寄生虫存在
无菌动物	隔离环境	现有技术无法检测出任何微生物
悉生动物	隔离环境	确知携带特定微生物

### 1.1 无菌动物的特征

无菌动物的理论依据和实践基础源自于胎盘屏障和屏障概念，其在专业设备仪器和严格无菌操作技术的支持下得以生存繁殖。虽然无菌动物外观和普通动物毫无差异，但其形态学和生理学均发生了显著变化。在形态学上，无菌动物消化系统异常的主要表现是盲肠膨大、肠壁薄软和肠绒毛增加。研究发现，无菌小鼠盲肠内黏液和未消化纤维的堆积，使得盲肠体积增大了 4~8 倍<sup>[4]</sup>。同时，无菌啮齿类动物的小肠表面积减少，肠蠕动速率降低，肠上皮细胞更新速率减慢。因此，无菌动物也常常因为盲肠扭转或肠壁破裂而导致死亡。在生理学上，无菌动物会出现免疫系统和代谢系统异常。由于肠道内微生物缺失，使得机体对微生物应激性增高、对物质代谢速率降低等，这也导致无菌动物摄取营养物质的能力显著下降。与常规饲养的动物相比，无菌动物详细的形态学和生理学特征如表 2 所示<sup>[5,6]</sup>。

表 2 无菌动物形态学和生理学特征

特征	差异
----	----