

陈玥,苏丹,贵文娟,等. 实验动物与人类年龄相关性研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(11): 116–122.
Chen Y, Su D, Gui WJ, et al. Advances in research on the correlation of ages between laboratory animals and humans [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(11): 116–122.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2019. 11. 018

实验动物与人类年龄相关性研究进展

陈 玥¹, 苏 丹¹, 贵文娟², 孙效容^{1*}

(1.成都合拓创展生物科技有限公司,成都 610000; 2.宁夏医科大学总医院,银川 750004)

【摘要】 动物实验在医学领域的研究中不可或缺,众多学者致力于使动物实验数据结果更加准确、可靠、科学,与人体反应更加接近。大多数人类疾病及并发症往往具有年龄相关性,药物研究也需与年龄匹配,且机体发育和衰老的不同阶段对药物的反应也不尽相同。因此,良好的动物实验必须在尽可能与人类年龄相似的生命阶段中开展。多年来国内外学者们针对动物与人类发育比对及年龄相关性进行了大量研究,本研究旨在总结常用实验动物(大小鼠、兔)与人类发育,年龄匹配相关理论和研究方法,即物种之间的相似性在特定发展阶段反映出基本相似的生物过程的程度,为动物实验提供参考。

【关键词】 实验动物;生物学年龄;发育;人类年龄

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2019) 11-0116-07

Advances in research on the correlation of ages between laboratory animals and humans

CHEN Yue¹, SU Dan¹, GUI Wenjuan², SUN Xiaorong^{1*}
(1. Chengdu Bio-HT Company Limited, Chengdu 610000, China.
2. General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004)

【Abstract】 Animal research, which plays a critical role in drug discovery, has been of central importance for the production of background knowledge for clinical investigations and the optimization of procedures prior to human trials. An important feature of in vivo modeling is matching of the age of animals used in preclinical research to the age of peak incidence for a disease state in humans. Indeed, it is clear that animal models must match humans at a similar stage of life to be used as successful platforms for clinical translation, as many conditions that are targeted for drug treatment are age dependent. Valid age matching is critical for successful use of animal modelling in biomedical research in general and, in particular, drug discovery. It is important for researchers to understand that relative ages are different depending upon the stage of life. Therefore, one has to determine the relevant age under investigation and what factors are being analyzed. For this, special attention is needed to verify the phase of life of the animal (in days) and its correlation with the age of humans (in years). In this article, we focus on an even more specific issue: the degree to which similarities between species reflect fundamentally similar biological processes at a particular stage of development or age.

【Keywords】 laboratory animal; biological age; developmental biology; human lifespan

[作者简介]陈玥(1984—),女,硕士,研究方向:药物临床前有效性评价。E-mail: yue.chen@bio-ht.cn
[通信作者]孙效容(1986—),女,硕士,研究方向:药物临床前有效性评价。E-mail: xiaorong.sun@bio-ht.cn

动物实验在基础研究、药物发现、药物临床前研究中至关重要^[1]。多学科研究者广泛使用实验动物作为研究对象,包括:毒理学、肿瘤学、免疫学、遗传学、病理学、儿科学、妇产科学、老年医学等学科范畴^[2-4]。动物实验为临床研究背景提供重要信息,并对人体实验前的程序优化具有重大意义。然而,在神经保护^[5]、消化系统^[6]和癌症研究等诸多领域,从临床前动物研究到有效临床治疗的年龄匹配度并不高。

体内实验的一个重要特征是需要将临床前研究中使用的动物年龄与人类疾病状态的峰值发病年龄相匹配,但离乳动物物种之间的生长和发育变化很大,年龄匹配总是基于对发育性质的假设。许多作为药物治疗的目标病症都具有年龄依赖性,疾病病变发生率和严重程度以及对治疗的反应都随着年龄而变化。此外,年龄的变化通常会带来不同的并发症,使药物治疗和检测复杂化^[7]。很明显,良好的动物实验必须在尽可能相似的生命阶段匹配人类年龄,以便使动物实验结果更加科学可靠。

物种之间的相似性在特定发育阶段反映出基本相似的生物过程的程度,称之为年龄匹配问题。动物在发育和衰老过程中对许多药物的反应不同。因此,有效的年龄匹配对于在生物医学研究中成功使用动物模型至关重要。

1 物种间相似性发展理论假说

在进化论中,物种之间的相似性有三种类型^[7]:①血缘相似性(同源性);②适应进化而产生的相似性(类比);③来自类似祖先状态自适应形式的并行发展相似性。这意味着功能相似性可能受到不同生物化学和生理过程的影响,并且同源的生物化学反应可以在不同物种发挥不同的功能作用。在当前的动物实验中,这些复杂的相似性经常被忽略。事实上,所有动物与人类年龄匹配方式都取决于生物进化发展理论。目前有许多进化发展理论:如经典发育生物学,“进化论”^[8]等。

2 实验动物与人类年龄匹配发展理论

目前,动物实验中动物与人类年龄匹配中所探讨的发展理论,主要包含以下四种^[7]。

2.1 线性缩放

线性缩放是一种简单的年龄匹配方法,离乳动

物的发育被认为是一种高度进化保守的序列(即离乳动物物种之间高度相似),通过计算模型物种的平均寿命与人类的平均寿命百分比,最终计算得出动物相对于人类的年龄^[7]。

2.2 非线性缩放

在该理论中,仍然假设离乳动物的发育遵循相对一致的步骤顺序。较为流行的发展理论是关于性成熟的理论,认为相关物种之间的一个关键差异是性成熟发育阶段的相对持续时间^[9]。可以说,非线性缩放是研究人员在尝试将动物与人类进行年龄匹配时使用的较多理论之一。研究者们认识到每个阶段的相对持续时间和速度对于每个物种而言差异是非常显著的。

两种缩放理论具有直观的意义,它们是基于分支因果关系的发展理论^[7]。

2.3 解剖结构模块化

Williams^[10]认为机体发展包括组织解剖模块的定时增长。模块化发展理论认为不仅离乳动物物种的某些发育阶段可能不同,甚至某些阶段的序列也可能不同,各种物种机体子系统以不同的速度发展。基于这种发展理论,年龄匹配不是根据人类和模型物种之间发育阶段的匹配顺序发生的,而是更加集中在身体发育状态上。子系统被认为部分地与身体的其他部分隔离开来,当解剖标记做为使用的主要标准时,可以称为结构模块性。

2.4 功能模块化

在该理论中,发育不仅仅是一个系统通过不成熟阶段进入成熟阶段的过程,而是一个过程中,根据生物体在该特定点的需要,机体功能发育过程中在机体系统内发生变化^[7]。发育可以被视为遵循一系列生理和生态优先事项,其中一些功能早期出现(例如,血管循环,其执行在生物体发育早期需要的功能)和一些晚期出现(例如,生殖系统往往是许多物种中最后完全发育的系统)。

3 实验动物与人类年龄相关性的几种常用研究方法

有多位学者进行了离乳动物与人类年龄相关性研究,例如:通过人体和动物晶状体质量对比^[11]、牙齿发育对比^[12]、胫骨骨内膜层数对比^[13]、骨骺闭合情况对比^[14]等。但是,这些技术都以相对的方式对动物年龄与人类年龄相关性进行研究,而不能准

确定绝对年龄,因此,研究人员在每一次进行年龄换算时常需同时采用多种方法。

3.1 晶状体重量对比法

已有研究尝试通过关联动物和人类眼晶状体在生命周期中的发育过程,找寻动物与人类年龄相关性^[11]。在大多数离乳动物的正常生命周期内,晶状体重量呈渐进曲线增加,且与动物营养状态无关,但该方法适用于发育阶段动物^[15]。这项技术在 20 世纪 80 年代后期被广泛接受,认为是一种较为准确的方式,然而,这种方法只适用于 3~4 月以内的大小鼠,对于超过该年龄阶段的大小鼠,则无法得出准确的相关性。

3.2 牙齿发育

一些研究人员确定了使用臼齿生长的情况来测定小型离乳动物年龄的方法。幼年动物的磨牙仅由一个特殊棱镜部分(即齿冠)组成,经过大约 2.5 个月的牙根部生长,并且连续向上推动齿冠的发育,而在老年动物中,大部分的齿冠都发生了磨损,相比较而言牙根部较长。所以,该推算方式主要包括臼齿老化法或齿冠法。主要观察动物磨牙和臼齿的牙根、牙冠发展情况^[16]。由于饮食和地理区域的等因素均会影响原生磨牙硬度,因此,磨牙老化方法并不能直接适用于广泛地区内的实验动物。

3.3 胫骨骨内膜层数

在脊椎动物中应用较广泛的方法是计算胫骨的骨内膜层数推算实验动物年龄。但在几项研究报告中发现在幼龄动物体内发现的骨板与它们的年龄并不完全匹配^[13, 17]。所以,该计算方式未得到广泛推广,而仅限于有限的实验动物物种,如双冠鸬鹚^[13]、Lewis 大鼠^[17]。

3.4 骨骺闭合

对动物年龄的估计部分依赖于观察骨骼的形成,尤其是长骨的长度,以及其他骨骼的发育,如评估髌骨和颞部的皮脂部分的发育情况。在动物的幼年期,通常采用额中缝闭合和骨化中心的出现进行判断^[14]。除了测量骨骼和评估牙齿,骨骺的形成和愈合程度也很重要。在人类 6 岁之前,骨化中心主要出现在肱骨、股骨、胫骨、桡骨、髌骨和尺骨;14~18 岁上肢骨骨骺闭合;18~25 岁下肢骨骨骺闭合。骨骺评估包括骨骺的大体检查和动物放射学评估^[18]。由于人类是直立行走的哺乳动物,其骨化

中心发育情况和骨骺的形成和愈合程度与主要利用四肢行走及攀爬的动物差异较大,所以该计算方式更加适用于计算灵长类动物相对于人类的年龄。

上述四种常见方法均针对某一种实验动物的某段年龄,无法对某一种实验动物的全部生命周期进行推演,不能精准实现动物与人类年龄相关性对比。因此近年来不断有研究者尝试探索更准确的方法。

4 实验动物全生命周期与人类年龄匹配相关性研究

曾经大多数研究人员简单的将人类和实验动物的寿命联系起来,来判断人类和实验动物的年龄的关系,但是,因为在一项特定的研究工作中,人们使用的是实验动物处于特定的发育阶段,简单的推算并不科学。研究中应考虑动物生命的不同阶段来推断准确的相关性。

4.1 大鼠年龄与人类年龄的匹配相关性

4.1.1 常见的线性缩放的推算方法

实验大鼠的寿命约为 2~3.5 岁(平均 3 岁)^[19],而全球人类的预期寿命为 80 岁^[20],各国根据各自的社会经济条件而有所不同。将他们的寿命统一衡量,可以计算为:

$$(80 \times 365) \div (3 \times 365) \approx 26.7 \text{ 人类日} = 1 \text{ 大鼠日};$$

$$365 \div 26.7 \approx 13.7 \text{ 鼠日} = 1 \text{ 人类年}。$$

因此,当与大鼠的整个寿命周期相关联时,人类 1 年约相当于 13.7 个大鼠日^[21]。

然而,考虑到大鼠的不同生命阶段,从离乳到老年阶段,相对于人类,大鼠有一个短暂而快速的童年。大鼠在婴儿期发育迅速,在 6 周左右性成熟,在 5~6 个月大社会成熟^[22]。而人类发育缓慢,直到 11~12 岁左右才进入青春期。大鼠和人类在不同的生命阶段中的发育速度不同,不能粗暴的将大鼠看做人类的微缩版,不能以同等倍数的关系看待人类与大鼠年龄的相关性,因此简单的线性缩放推算整个生命周期不够客观合理。

4.1.2 依据生长发育阶段进行推演的方法

(1) 离乳阶段年龄匹配:从一般意义上讲,离乳是实现独立的一个里程碑,这是离乳动物发展中标志着生活模式发生重大变化的一个突出而普遍的不连续现象^[14],严格地说,离乳过程涉及到进食行

为的改变,婴儿期的营养获取完全依靠母乳,而离乳后大鼠则需独立选择和摄取食物。大鼠是研究摄食行为的重要实验动物物种,幼鼠在出生后 18 d (postnatal day 18, P18) 左右开始确定能够摄取固体食物, P21 左右摄乳时间开始减少, 摄入固体食物的时间增加。人的平均离乳年龄约为 6 个月 (180 d), 而实验大鼠平均约为 3 周 (P21)^[2]。据此,从离乳年龄进行计算:

$180 \div 21 \approx 8.6$ 人类日 = 1 大鼠日;
 $365 \div 8.6 \approx 42.4$ 大鼠日 = 1 人类年。
因此,在离乳阶段,人类 1 年约相当于大鼠的 42.4 d^[21]。

(2) 青春期阶段年龄匹配: 大鼠生命的第二阶段是青春期,这时大鼠第一次拥有繁殖能力。大鼠在出生后平均 50 d 进入青春期 (P50), 而人类发育缓慢,直到 11.5 岁左右进入青春期^[23] ($11.5 \times 365 \approx 4\,198$ d)。另一方面,大鼠在 6 周时性成熟 (P42)。然而,在几项比较大鼠和人类出生体重的研究,均认为大鼠在出生后第 12 天 (P12) 才真正达到人类的“出生”。这意味着大鼠在大约 38 d 左右达到性成熟 (即比它们在 P50 时的青春期实际年龄少 12 d)。据此,从青春期阶段年龄计算:

$4\,198 \div 38 \approx 110.5$ 人类日 = 1 大鼠日;
 $365 \div 110.5 \approx 3.3$ 大鼠日 = 1 人类年。
因此,在青春期阶段,人类 1 年约相当于大鼠的 3.3 d^[21]。

(3) 成年阶段年龄匹配: 青春期阶段之后,大鼠开始经历性成熟^[24]。性成熟通常是由阴道开口 (雌性) 或龟头包皮分离 (雄性) 进行定义。个体间性成熟的年龄差异很大,雌性大鼠在 P32~P34 左右达到性成熟,而雄性大鼠的性成熟年龄从 P40 到 P76 不等^[25]。性成熟本身并不标志着成年的开始,大鼠长骨中没有骨骺闭合,所以用大鼠的肌肉骨骼成熟度来确定是否成年也存在问题^[26]。在大约 7~8 个月大 (P210) 时,雄性和雌性 SD 大鼠的骨骼生长逐渐减弱^[21]。在人类生长板闭合过程中,个体间以及个体内不同生长板之间存在较大的不一致性,人体最后融合的生长板之一是肩胛骨,肩胛骨平均在 20 岁左右闭合^[27] ($365 \times 20 = 7\,300$ d)。因此采用大鼠骨与人类骨融合时间作为成年的标志较为客观统一。据此,从骨融合时间计算:

$7\,300 \div 210 \approx 34.8$ 人类日 = 1 大鼠日;

$365 \div 34.8 \approx 10.5$ 大鼠日 = 1 人类年。
因此,在成年阶段,约 10.5 大鼠日相当于人类 1 年^[21]。

(4) 生殖衰退阶段年龄匹配: 大多数老年雌性啮齿动物表现出持续发情期 (持续的性接受能力)。由于强化的雌激素分泌刺激阴道上皮细胞的角质化,这种状态也称为持续性阴道角质化,这是实验室大鼠最常见的非循环性状态,雌性大鼠在 15~20 个月 (600 d) 之间进入更年期^[21]。人类妇女生殖衰退的传统标志是更年期,其特征是中年时月经减少或生育周期终止,据美国医学协会统计,女性的更年期平均年龄为 51 岁^[28] ($51 \times 365 = 18\,615$ d)。因此,从生殖衰退计算:

$18\,615 \div 600 \approx 31.0$ 人类日 = 1 大鼠日;
 $365 \div 31.0 \approx 11.8$ 大鼠日 = 1 人类年。
在生殖衰退期,约 11.8 个大鼠日相当于人类 1 年^[21]。

(5) 老年阶段年龄匹配: 比较生殖衰退期至死亡的时间,雌性大鼠在生殖衰退后平均存活 495 d, 而人类女性在衰老后平均存活 10 585 d^[29]。由此进行计算:

$10\,585 \div 495 \approx 21.4$ 人类日 = 1 大鼠日;
 $365 \div 21.4 \approx 17.1$ 大鼠日 = 1 人类年。
在老年阶段,约 17.1 个大鼠日相当于人类 1 年^[21]。

4.2 小鼠年龄与人类年龄的匹配相关性

4.2.1 常见的线性缩放的推算方法
与大鼠的线性缩放推算方法一样,该方法以实验小鼠的寿命约为 24 个月^[30],而人类的预期寿命为 80 岁。因此,将小鼠与人类寿命统一衡量,可以计算为:

$(80 \times 365) \div (2 \times 365) = 40$ 人类日 = 1 小鼠日;
 $365 \div 40 = 9.125$ 小鼠日 = 1 人类年。
以简单线性缩放推算方法计算,人类 1 年相当于小鼠的 9.125 d。

4.2.2 依据生长发育阶段进行推演的方法

(1) 离乳阶段年龄匹配: 小鼠幼鼠在出生后第 3~4 周,第 28 天 (P28) 左右开始确定能够摄取固体食物^[31]。人的平均离乳年龄约为 6 个月 (180 d)。据此,从离乳阶段年龄进行计算:

$180 \div 28 \approx 6.43$ 人类日 = 1 小鼠日;
 $365 \div 6.43 \approx 56.77$ 小鼠日 = 1 人类年。

因此,在离乳阶段,人类 1 年约相当于小鼠的 56.77 d^[32]。

(2)青春期阶段年龄匹配:小鼠青春期最常见的标志是阴道角化^[33],小鼠在出生后平均 42 d 进入青春期(P42)^[33-34],而人类 11.5 岁左右才进入青春期(4198 d)。据此,计算青春期阶段年龄相关性:

$$4198 \div 42 \approx 99.95 \text{ 人类日} = 1 \text{ 小鼠日};$$

$$365 \div 99.95 \approx 3.65 \text{ 小鼠日} = 1 \text{ 人类年}。$$

因此,在青春期阶段,人类 1 年约相当于小鼠的 3.65 d^[32]。

(3)成年阶段年龄匹配:小鼠 8~12 周时达成年阶段,平均 10 周(P70)^[23],人类成年平均 20 岁(7300 d)。据此,计算成年阶段年龄相关性:

$$7300 \div 70 \approx 104.3 \text{ 人类日} = 1 \text{ 小鼠日};$$

$$365 \div 104.3 \approx 3.50 \text{ 小鼠日} = 1 \text{ 人类年}。$$

因此,在成年阶段,约 3.50 小鼠日相当于人类 1 年^[32]。

(4)生殖衰退阶段年龄匹配:小鼠生育功能在 15 个月结束(P450)^[35],人类女性绝经平均年龄为 51 岁(18 615 d)。因此,计算生殖衰退阶段年龄相关性:

$$18\,615 \div 450 \approx 41.37 \text{ 人类日} = 1 \text{ 小鼠日};$$

$$365 \div 41.37 \approx 8.82 \text{ 小鼠日} = 1 \text{ 人类年}。$$

在生殖衰退期,约 8.82 个小鼠日相当于 1 个人类年^[32]。

(5)老年阶段年龄匹配:小鼠在衰老后平均存活约为 280 d,人类女性在衰老后平均存活 10 585 d。因此,计算老年阶段年龄相关性:

$$10\,585 \div 280 \approx 37.8 \text{ 人类日} = 1 \text{ 小鼠日};$$

$$365 \div 37.8 \approx 9.66 \text{ 小鼠日} = 1 \text{ 人类年}。$$

在老年阶段,约 9.66 个小鼠日相当于 1 个人类年。

4.3 兔年龄与人类年龄的匹配相关性

4.3.1 常见的线性缩放推算方法

兔寿命约为 8~12 岁^[36],实验兔的平均寿命约为 10 岁^[37],与大、小鼠的线性缩放简单推算方法一样,将它们的寿命统一衡量,可以计算为:

$$(80 \times 365) \div (10 \times 365) = 8 \text{ 人类日} = 1 \text{ 兔日};$$

$$365 \div 8 = 45.625 \text{ 兔日} = 1 \text{ 人类年}。$$

以简单线性缩放推算方法计算,人类 1 年相当于兔的 45.625 d^[38]。

4.3.2 依据生长发育阶段进行推演的方法

(1)离乳阶段年龄匹配:兔在出生后约第 28 天

(P28)离乳^[37],人的平均离乳年龄约为 6 个月(180 d)。因此,从离乳阶段年龄计算:

$$180 \div 28 \approx 6.43 \text{ 人类日} = 1 \text{ 兔日};$$

$$365 \div 6.43 \approx 56.77 \text{ 兔日} = 1 \text{ 人类年}。$$

在离乳阶段,人类 1 年约相当于兔的 56.77 d^[38]。

(2)青春期阶段年龄匹配:兔进入青春期平均年龄约为 150 d(P150)^[39],人类 11.5 岁左右进入青春期(4 198 d)。因此,计算青春期阶段年龄相关性:

$$4\,198 \div 150 \approx 27.99 \text{ 人类日} = 1 \text{ 兔日};$$

$$365 \div 27.99 \approx 13.04 \text{ 兔日} = 1 \text{ 人类年}。$$

在青春期阶段,人类 1 年约相当于兔的 13.04 d^[38]。

(3)成年阶段年龄匹配:兔大约在 1 岁时达到性成熟(P365)^[39],人类平均约 20 岁(7 300 d)。因此,计算成年阶段年龄相关性:

$$7\,300 \div 365 = 20 \text{ 人类日} = 1 \text{ 兔日};$$

$$365 \div 20 = 18.25 \text{ 兔日} = 1 \text{ 人类年}。$$

在成年阶段,18.25 兔日相当于人类 1 年^[38]。

(4)生殖衰退阶段年龄匹配:兔生殖衰退时间约为出生后 6 年(P2 190)^[39],人类生殖衰退平均年龄为 51 岁(18 615 d)。因此,计算生殖衰退期年龄相关性:

$$18\,615 \div 2190 = 8.5 \text{ 人类日} = 1 \text{ 兔日};$$

$$365 \div 8.5 \approx 42.94 \text{ 兔日} = 1 \text{ 人类年}。$$

在生殖衰退期,约 42.94 个兔日相当于一个人类年^[38]。

(5)老年阶段年龄匹配:兔在生殖衰退后生活近 4 年(1 460 d)^[39],女性在衰老后可存活约 10 585 d。因此,计算老年阶段年龄相关性:

$$10\,585 \div 1\,460 = 7.25 \text{ 人类日} = 1 \text{ 兔日};$$

$$365 \div 7.25 \approx 50.34 \text{ 兔日} = 1 \text{ 人类年}。$$

在老年阶段,约 50.34 个兔日相当于人类一年^[38]。

4.4 小结

实验动物与人年龄相关性理论及计算方式不同,根据研究类型可采用不同计算方式。通过本文动物与人年龄相关性理论及计算方式,将上述计算方式汇总,得到人类年龄计算实际动物年龄(表 1),人类年与实验动物日匹配表(表 2),便于广大研究者查阅。

表 1 以人类年龄计算实验动物年龄

Table 1 Correlating human age with laboratory animal age

阶段 Stages	人类 Humans	大鼠 Rats	小鼠 Mice	兔 Rabbits
整个生命周期 Entire lifespan	29 200 d	1 095 d	730 d	3 650 d
离乳期节点 Time point of weaning period	P180	P21	P28	P28
青春期节点 Time point of adolescent period	P4 198	P38	P42	P150
成年期节点 Time point of adulthood	P7 300	P210	P70	P365
生殖衰退期节点 Time point of reproductive senescence period	P18 615	P600	P450	P2 190
老年期持续时长 Duration of aged period	10 585 d	495 d	280 d	1 460 d

注:P 表示出生后的天数;表格内容为笔者根据参考文献^[22, 32, 38]整理汇总所得。

Note. P indicates postnatal day. Table contents were collected by us according to the references^[22, 32, 38].

表 2 人类年与实验动物日匹配表

Table 2 Correlating human year with laboratory animal days

时期 Periods	大鼠(d) Rats	小鼠(d) Mice	兔(d) Rabbits	人类(年) Humans (year)
整个生命周期 Entire lifespan	13. 7	9. 125	42. 625	
离乳期 Weaning period	42. 4	56. 77	56. 77	
青春期 Adolescent period	3. 3	3. 65	13. 04	
成年期 Adulthood	10. 5	3. 50	18. 25	1
生殖衰退期 Reproductive senescence period	11. 8	8. 82	42. 94	
老年期 Aged period	17. 1	9. 66	50. 34	

注:表格内容为笔者根据参考文献^[22, 32, 38]整理汇总所得。

Note. Table contents were collected by us according to the references^[22, 32, 38].

5 结语

实验动物是生物医学研究中不可或缺的元素,通过大量文献发现动物不是一种微缩的人类;当年龄是关键因素时,对实验动物的任何研究结果进行分析,都必须考虑到解剖学、生理学、发育和生物学现象的差异。需要特别注意以天为动物年龄单位与以年为人类年龄单位的年龄相关性。

许多研究揭示了实验动物与人类发育持续时间和阶段的广泛差异,动物模型在生物医学科学中对于研究人体生理学及其调节至关重要,实验动物与人类的相对年龄在各个生命阶段中有较大差异。研究人员通过明确实验动物年龄与人类年龄的相关性,进而选择科学合理的动物种类和动物年龄,并在生物医学研究中科学合理地运用,使所得到的

动物实验资料更能拟推至人类具有重要意义。

参考文献:

[1] Fox JG, Anderson LC, Otto GM, et al. Laboratory animal medicine [M]. Third edition. Elsevier Academic Press, Amsterdam, 2015.

[2] Hernandez-Lallement J, Van Wingerden M, Kalenscher T. Towards an animal model of callousness [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2018, 91: 121-129.

[3] 叶尤松,王陈芸,李哲丽,等. 不同年龄段雌性 Wistar 大鼠不同骨骼区域骨密度值的测定与比较 [J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(4): 65-68.

[4] 袁松华,何涌泉,徐建青,等. 炎症因子风暴对老年小鼠感染免疫应答的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(12): 1-8.

[5] Ferraris S, van der Merwe J, Van Der Veeken L, et al. A magnetic resonance multi-atlas for the neonatal rabbit brain [J]. Neuroimage, 2018, 179: 187-198.

- [6] Prieto V, Ludwig JM, Farris AB, et al. Establishment of human metastatic colorectal cancer model in rabbit liver: A pilot study [J]. PLoS One, 2017, 12(5): e0177212.
- [7] Rivers JR, Ashton JC. Age matching animal models to humans—theoretical considerations [J]. Curr Drug Discov Technol, 2013, 10(3): 177–181.
- [8] Brakefield PM. Evo-devo and accounting for Darwin's endless forms [J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2011, 366(1574): 2069–2075.
- [9] Penin X, Berge C, Baylac M. Ontogenetic study of the skull in modern humans and the common chimpanzees: neotenic hypothesis reconsidered with a tridimensional procrustes analysis [J]. Am J Phys Anthropol, 2002, 118(1): 50–62.
- [10] Williams GC. Natural selection: domains, levels, and challenges [M]. Oxford University Press, New York, 1992.
- [11] Hardy AR, Quy RJ, Huson LW. Estimation of age in the Norway rat (*Rattus norvegicus* Berkenhout) from the weight of the eye lens [J]. J Appl Ecol, 1983, 20(1): 97–102.
- [12] Pankakoski E. An improved method for age determination in the muskrat, *Ondatra zibethica* (L.) [J]. Annales Zoologici Fennici, 1980, 17(2): 113–121.
- [13] Broughton JM, Rampton D, Holanda K. A test of an osteologically based age determination technique in the Double-crested Cormorant *Phalacrocorax auritus* [J]. Ibis, 2010, 144(1): 143–146.
- [14] Kahana T, Birkby WH, Goldin L, et al. Estimation of age in adolescents—the basilar synchondrosis [J]. J Forensic Sci, 2003, 48(3): 504–508.
- [15] Augusteyn RC. Growth of the eye lens: I. Weight accumulation in multiple species [J]. Mol Vis, 2014, 20: 410–426.
- [16] Almayahi BA, Tajuddin AA, Jaafar MS. Measurements of natural radionuclides in human teeth and animal bones as markers of radiation exposure from soil in the Northern Malaysian Peninsula [J]. Radiation Physics and Chemistry, 2014, 97(4): 56–67.
- [17] Salazar-Noratto GE, De Nijs N, Stevens HY, et al. Regional gene expression analysis of multiple tissues in an experimental animal model of post-traumatic osteoarthritis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2019, 27(2): 294–303.
- [18] Ekizoglu O, Inci E, Ors S, et al. Applicability of T1-weighted MRI in the assessment of forensic age based on the epiphyseal closure of the humeral head [J]. Int J Legal Med, 2019, 133(1): 241–248.
- [19] Dye JA, Gibbs-Flournoy EA, Richards JH, et al. Neonatal rat age, sex and strain modify acute antioxidant response to ozone [J]. Inhal Toxicol, 2017, 29(7): 291–303.
- [20] Castanon A, Landy R, Pesola F, et al. Prediction of cervical cancer incidence in England, UK, up to 2040, under four scenarios: a modelling study [J]. Lancet Public Health, 2018, 3(1): e34–e43.
- [21] Robert Q. Comparing rat's to human's age: how old is my rat in people years? [J]. Nutrition, 2005, 21(6): 775–777.
- [22] Sengupta P. Health impacts of Yoga and Pranayama: A state-of-the-art review [J]. Int J Prev Med, 2012, 3(7): 444–458.
- [23] Taft RA, Davisson M, Wiles MV. Know thy mouse [J]. Trends Genet, 2006, 22(12): 649–653.
- [24] Sengupta P. Environmental and occupational exposure of metals and their role in male reproductive functions [J]. Drug Chem Toxicol, 2013, 36(3): 353–368.
- [25] Lewis EM, Barnett JF Jr, Freshwater L, et al. Sexual maturation data for Crl Sprague-Dawley rats: criteria and confounding factors [J]. Drug Chem Toxicol, 2002, 25(4): 437–458.
- [26] Bland R. Steroid hormone receptor expression and action in bone [J]. Clin Sci (Lond), 2000, 98(2): 217–240.
- [27] Grant JCB. An atlas of anatomy, by regions [M]. 6th ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1972.
- [28] Bhattarai T, Bhattacharya K, Chaudhuri P, et al. Correlation of common biochemical markers for bone turnover, serum calcium, and alkaline phosphatase in post-menopausal women [J]. Malays J Med Sci, 2014, 21(1): 58–61.
- [29] Sengupta P. The laboratory rat: Relating its age with human's [J]. Int J Prev Med, 2013, 4(6): 624–630.
- [30] Wilkinson JE, Burmeister L, Brooks SV, et al. Rapamycin slows aging in mice [J]. Aging Cell, 2012, 11(4): 675–682.
- [31] Lerch S, Brandwein C, Dormann C, et al. Mice age — Does the age of the mother predict offspring behaviour? [J]. Physiol Behav, 2015, 147: 157–162.
- [32] Dutta S, Sengupta P. Men and mice: Relating their ages [J]. Life Sciences, 2016, 152: 244–248.
- [33] Kercmar J, Tobet SA, Majdic G. Social isolation during puberty affects female sexual behavior in mice [J]. Front Behav Neurosci, 2014, 8: 337.
- [34] Hagenauer MH, Perryman JI, Lee TM, et al. Adolescent changes in the homeostatic and circadian regulation of sleep [J]. Dev Neurosci, 2009, 31(4): 276–284.
- [35] Fox JG. The mouse in biomedical research [M]. 2nd ed. Elsevier Academic Press, Amsterdam; Boston, 2007.
- [36] Del Amo EM, Urti A. Rabbit as an animal model for intravitreal pharmacokinetics: Clinical predictability and quality of the published data [J]. Exp Eye Res, 2015, 137: 111–124.
- [37] Elkomy AE, Abd El-hady AM, Elghalid OA. Dietary boron supplementation and its impact on semen characteristics and physiological status of adult male rabbits [J]. Asian J Poultry Sci, 2015, 9(2): 85–96.
- [38] Dutta S, Sengupta P. Rabbits and men: relating their ages [J]. J Basic Clin Physiol Pharmacol, 2018, 29(5): 427–435.
- [39] Mapara M, Thomas BS, Bhat KM. Rabbit as an animal model for experimental research [J]. Dent Res J (Isfahan), 2012, 9(1): 111–118.