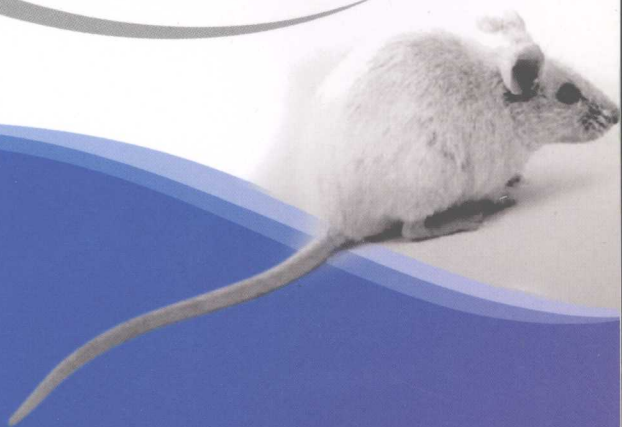




西安交通大学研究生教育系列教材

# 医学实验动物学

刘恩岐 尹海林 顾为望 主编



科学出版社

[www.sciencep.com](http://www.sciencep.com)

西安交通大学研究生教育系列教材

# 医学实验动物学

刘恩岐 尹海林 顾为望 主编

科学出版社

## 内 容 简 介

实验动物学是生物医学研究的基础和前沿学科。在西安交通大学“985”工程项目资助下，作者结合在国内外学习和工作的经验，并参照发达国家相关学科教学和培训的内容，组织一线教师编写了这本教材。

本书以学生利用实验动物进行生物医学研究为出发点，系统介绍了实验动物基础知识、动物实验基本技术及详细麻醉方法等；注重理论讲授、实验操作和技术训练三结合；强调了动物伦理、福利和3R理论；突出了动物实验设计、组织、管理和实施；阐述了实验动物学的新理论、新方法。

本书读者对象为高等院校医药、生物、农业相关专业的科研工作者及硕士、博士研究生。

### 图书在版编目 (CIP) 数据

医学实验动物学/刘恩岐,尹海林,顾为望主编.—北京:科学出版社,2008

(西安交通大学研究生教育系列教材)

ISBN 978-7-03-021351-8

I. 医… II. ①刘…②尹…③顾… III. 医药学:实验动物学  
IV. R-332

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 032470 号

责任编辑:李秀伟 沈晓晶 李 锋/责任校对:赵燕珍

责任印制:钱玉芬/封面设计:王 浩

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

铭浩彩色印装有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2008年5月第一版 开本:B5(720×1000)

2008年5月第一次印刷 印张:19 1/4

印数:1—5 500 字数:375 000

定价:38.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

## 《医学实验动物学》编委会

主 编：刘恩岐 尹海林 顾为望

副主编：薛智谋 杨卫东 杨鹏辉 刘田福

编 委：（以姓氏笔画为序）

孔利佳	华中科技大学
尹海林	四川大学
王忠东	青海省实验动物中心
北嶋修司	日本佐贺大学
刘田福	山西医科大学
刘恩岐	西安交通大学
师长宏	第四军医大学
朱德生	北京大学
杨 萍	复旦大学
杨卫东	宁夏医学院
杨鹏辉	西安交通大学
赵四海	西安交通大学
夏 洋	陕西省实验动物管理委员会
顾为望	南方医科大学
薛智谋	苏州大学

## 前 言

生物医学研究中大约 70% 的课题要用到实验动物, 动物实验增加了人类的科学知识, 极大地改善了人类和动物的健康状况。如从 1900 年到现在, 来自动物实验取得的成果, 使美国人的平均寿命增加了 25 岁。但是, 国际社会也有一部分人认为动物实验不但成本太高, 而且会给动物带来痛苦和伤害, 因而对动物实验研究有异议。如何看待和有效地实施动物实验研究、遵循以“减少、替代、优化”为主要内容的 3R 原则、保障动物福利, 是即将从事生物医学研究的学生必须要面对的问题。

我国绝大多数高等医药院校、农业院校给硕士研究生开设实验动物学课程, 但缺乏相应的教材。2004 年, 我们在卫生部教材办公室和全国高等医药教材建设研究会的支持下, 编写了全国第一本面向高等医药院校硕士研究生使用的《医学实验动物学》教材, 产生了一定的影响。最近, 在西安交通大学“985”工程研究生教材建设项目和科学出版社的支持下, 我们重新组织在实验动物学教学一线的老师, 吸收前本教材的优点、摒弃其缺陷, 编写了这本《医学实验动物学》教材。在编写过程中, 我们结合部分编委在国内外学习和工作的经验, 吸收了发达国家相关学科教学和培训内容, 以学生使用实验动物进行生物医学研究为出发点, 淡化了实验动物科技工作者本身研究的内容, 较系统地介绍了实验动物基础知识和动物实验基本技术, 包括: 实验动物质量控制、常用实验动物特性、动物实验技术、人类疾病动物模型、实验动物福利、动物实验设计、动物实验组织和管理。该书注重理论讲授、实验操作、技术培训三结合。

全书 8 章、39 节、37.5 万字。教材主要章节和编写分工如下: 第一章由刘恩岐、尹海林、夏洋、朱德生编写; 第二章由刘恩岐、顾为望、杨鹏辉、王忠东、杨萍、薛智谋编写; 第三章由刘恩岐、孔利佳编写; 第四章由刘恩岐、尹海林、师长宏、北嶋修司编写; 第五章由尹海林、刘田福、赵四海编写; 第六章由尹海林、杨卫东编写; 第七章由尹海林、刘恩岐、杨鹏辉编写; 第八章由顾为望、刘恩岐、尹海林编写。初稿完成后, 由副主编负责初审、互审, 然后经编委会讨论后由主编统稿、征求编委意见后定稿。

各位编委都是多年从事实验动物学教学一线的老师, 力求把实验动物学的精髓写进这本教材。科学出版社极其认真、负责的精神, 一直贯穿在组稿、内容确定、文字推敲、校对等教材出版的各个环节。西安交通大学“985”工程研究生教材建设项目给予了一定的经济支持。以上的工作基础, 使该教材的质量得到了

保障。

因各院校开设的实验动物学课程重点有所不同，教师可以结合自己的教学实践，取舍所需内容。

最后，我们认为教材中仍有一些内容需要推敲和完善，敬请使用这本教材的老师和同学及时将你们的意见和建议反馈给我们，以便再版时补充、完善。

编 者

二〇〇八年五月

# 目 录

## 前言

第一章 导论	1
第一节 实验动物学概论	1
第二节 实验动物研究的历史和应用	6
第三节 实验动物的管理	11
第二章 实验动物质量控制	18
第一节 遗传控制标准化	18
第二节 微生物控制标准化	33
第三节 实验动物的环境和设施	43
第四节 营养和动物实验	55
第三章 常用实验动物的特性	68
第一节 小鼠、大鼠和地鼠	68
第二节 沙鼠、豚鼠和家兔	84
第三节 犬、猫、猪、绵羊/山羊	97
第四节 非人灵长类	105
第五节 鸟类、鱼类、两栖类和爬行类	109
第四章 动物实验技术	115
第一节 基本实验技术	115
第二节 动物给药途径和方法	126
第三节 动物体液的采集	135
第四节 动物外科操作及成像技术	141
第五节 实验动物麻醉	143
第六节 安乐死	166
第七节 病理解剖及病理组织学材料的选取	168
第五章 人类疾病动物模型	171
第一节 动物模型的意义	172
第二节 动物模型的分类	174
第三节 动物模型的选择和设计	176
第四节 动物模型的建立	183
第五节 转基因动物模型	201

---

第六节 中医证候实验动物模型·····	216
<b>第六章 实验动物福利</b> ·····	224
第一节 动物福利·····	224
第二节 实验动物的应激、疼痛和痛苦·····	226
第三节 动物实验伦理学·····	232
第四节 3R 原则 ·····	240
第五节 动物实验的仁慈终点·····	250
<b>第七章 动物实验设计</b> ·····	253
第一节 差异的控制·····	253
第二节 动物实验设计的内容和步骤·····	260
第三节 样本大小的确定·····	265
第四节 动物实验设计、分析和解释中辅助变量的应用·····	270
<b>第八章 动物实验组织和管理</b> ·····	275
第一节 系统观察和实验研究·····	275
第二节 动物实验结果的推演·····	276
第三节 动物实验过程·····	278
第四节 动物实验组织和管理·····	282
第五节 动物实验标准化·····	288
<b>参考文献</b> ·····	292
<b>索引</b> ·····	294



# 第一章 导 论

实验动物学是研究实验动物和动物实验的学科，是生物医学实验研究的基础和条件。本章简要介绍了实验动物的基本概念和动物实验的基本知识、实验动物和生物医学研究的关系以及动物实验伦理、动物实验管理等内容。

## 第一节 实验动物学概论

### 一、实验动物学

20世纪50年代后期，生物医学（biomedicine）实验研究迫切需要高质量的实验动物（laboratory animal）和准确的动物实验（animal experimentation）结果，于是就诞生了一门独立的专门研究实验动物和动物实验的科学——实验动物学（laboratory animal science）。实验动物是研究实验动物的遗传、育种、质量控制、疾病防治以及动物福利等内容；动物实验指以科学实验研究为目的，在动物福利得到保障的前提下，对动物进行各种处理，获得新的、科学的实验数据。

实验动物学的主要任务是提供实验动物用于生物医学研究，以便收集信息，获得准确的、可重复性资料。

动物实验主要应用于医学、生物学、兽医学和农学等生物医学研究领域。从实验动物使用数量来讲，医学领域使用动物的数量最大，主要应用在教学培训、医学研究、药品、生物制品、食品等功能及安全性检测中。专门研究医学实验动物和医学动物实验的科学就叫医学实验动物学。

实验动物学作为一门独立的新兴学科，是在孟德尔定律被重新发现以来，得到了迅速发展的。1944年，美国科学院首次把实验动物标准化的问题提上了议事日程，人们通常把这一事件看作是现代实验动物学的起点。1966年，“实验动物科学”的名字第一次出现在科学文献中，标志这门新学科的诞生。

相对来讲，实验动物学还是一门比较年轻的科学，但它已经建立起自身完整的理论体系，也派生出相关分支学科，如实验动物育种学（laboratory animal breeding）、实验动物微生物学（laboratory animal microbiology）、实验动物环境生态学（laboratory animal environmental ecology）、实验动物营养学（laboratory animal nutrition）、实验动物医学（laboratory animal medicine）、比较医学（comparative medicine）、动物实验、实验动物饲养管理（laboratory animal hus-

bandry) 等。

实验动物科学的重要性在于：一方面它是医学生物学研究的重要手段和支撑条件，直接影响着许多生物医学研究课题的确立、实施和结果的可靠性；另一方面，它的提高和发展又把许多领域课题的研究引入新的境地，推动了医学生物学的发展。

## 二、实验动物

### (一) 实验动物的种类

自然界动物种类繁多，到目前为止已知的约有 150 万种以上。采用物种的自然分类法，以动物的外部性状、内部构造、生活方式、生物的发生和彼此间的血缘关系等为依据，可以将所有动物以门 (phylum)、纲 (class)、目 (order)、科 (family)、属 (genus)、种 (species) 进行分类，除此之外，还可用亚门、亚纲、亚目、亚科、亚属、亚种等来表示更细的分类等级。

种 (species) 就是物种，是存在于自然界中的一个特定种群的生殖群体，与其他种群的生殖群体之间存在着生殖隔离。物种是生物分类的基本单位，它的形成是自然选择的结果。如现代生物医学研究中最常用的“标准”近交系 (inbred strain) 小鼠 C57BL/6，在物种分类上属于脊椎动物门 (Phylum Vertebrata)、哺乳纲 (Class Mammalia)、真兽亚纲 (Subclass Eutheria)、啮齿目 (Order Rodentia)、鼠型亚目 (Suborder Myomorpha)、鼠科 (Family Muridae)、小家鼠属 (Genus Mus)、小家鼠种 (*Mus musculus*)。目前，全世界在生物医学研究中广泛使用的实验小鼠主要来源于 *M. m. domesticus*、*M. m. musculus*、*M. m. molossinus*、*M. m. castaneus* 4 个亚种。

自然界所有动物中，只有很少一部分用于科研，进行动物实验研究。生物医学研究中使用的实验动物，除了少量的无脊椎动物外，绝大多数是脊椎动物门的哺乳纲动物。其中，啮齿目动物的使用量占整个脊椎动物的 80% 以上，而小鼠又占整个啮齿目实验动物的 70% 以上。

### (二) 实验动物和实验用动物

为了将真正用于科学研究的动物和其他类型的动物区分开来，可以将自然界所有动物按照其存在状态分为实验动物、经济动物 (economical animal) 和野生动物 (wild animal)。

#### 1. 实验动物

狭义上的实验动物是指专门培育供生物医学实验研究使用的动物。主要指以生物医学研究、教学、医疗、鉴定、诊断、生物制品制造等需要为目的，通过人

工培育、繁殖而来的标准化动物品种或品系。按照这个定义，成为真正的实验动物必须具备以下3个特点：

(1) 从遗传控制角度来讲，实验动物必须是来源清楚、人工培育的、遗传背景明确的动物。所以，实验动物是遗传限定的动物 (genetically defined animal)。按遗传背景不同，可以简单分为同基因型动物和不同基因型动物两大类。同基因型动物指近交系和杂交一代 ( $F_1$  hybrid) 动物；不同基因型动物主要指远交系 (outbred strain) 和杂交二代动物 ( $F_2$  hybrid) 等。近交系动物又包括普通近交系、同源导入近交系 (congenic inbred strain)、同源突变近交系 (coisogenic inbred strain)、重组近交系 (recombinant inbred strain) 和分离近交系 (separate inbred strain) 等。

(2) 从微生物控制角度，所有实验动物携带的微生物、寄生虫都是在人工严格控制之下的。为了保证动物实验的准确性、敏感性和可重复性，实验动物的微生物学和寄生虫学控制除必须控制动物疾病外，还要控制动物的无症状性感染以及对动物虽不致病，但可能干扰动物实验结果的病原体。据此，我国将实验动物分为四个等级：普通动物 (conventional animal, CV)、清洁动物 (clean animal, CL)、无特异病原体动物 (specific pathogen free animal, SPF)、无菌动物 (germ free animal, GF)，其中包括悉生动物 (gnotobiotic animal, GN)。对 SPF 和无菌动物携带的微生物、寄生虫不仅实行人工监控，而且动物本身必须是经人工剖腹产或胚胎移植生产的。

(3) 从应用角度，所有实验动物最终目的都是用于科学实验。目前，在生物医学、制药、化工、农业、畜牧、环保、商检、外贸、军工、宇航等领域，实验动物总是作为前沿哨兵，在不能用人进行科学实验的最低伦理要求线上，代替人类本身，验证了一个又一个生命科学真理。生命现象如此复杂多变，到目前为止没有其他方法能完全代替实验动物进行实验研究。

按照以上狭义的实验动物概念，对小鼠、大鼠、地鼠、豚鼠、兔子等进行了多年人工饲养，已经完全成为合格的实验动物。而其他一些哺乳类、鸟类、鱼类以及非人灵长类等动物的实验动物化工作正在进行中，从严格意义上讲还不是真正的实验动物。

经济动物也称家畜 (domestic animal)，是以人类社会生活需要为目标，以经济性状 (肉、乳、蛋、皮毛等) 作为人工选择指标，定向驯养、培育、繁殖的动物。很多经济动物也用在生物医学研究中，如猪、马、牛、绵羊、山羊、鸡、鸭、鹅、鸽、鱼类等，其中一部分经济动物已经十分接近作为实验动物苛刻的标准，但与小鼠、大鼠之类“标准”动物相比，还需要进一步的标准化。

野生动物是指在自然状态下生存的动物。为了研究的需要，人类有时从自然界捕获的这些动物进行动物实验研究，而没有进行人工繁殖、饲养。如生物医学

教学中大量使用的青蛙、蟾蜍、蝶螈等,科学研究中使用的野生鱼类、无脊椎动物、鸟类、非人灵长类等,除少数外,一般均没有进行人工繁殖生产。

## 2. 实验动物标准化含义

指实验动物生产条件(环境和设施)标准化、实验动物质量标准化(微生物学和寄生虫学控制,以及遗传质量控制)、动物实验条件标准化。要达到这几个“标准化”,必须对实验动物进行遗传控制、微生物学控制、寄生虫学控制、营养控制、环境和设施控制。

## 3. 遗传修饰实验动物

Gordon等(1980)采用显微注射技术将外源DNA注入到小鼠受精卵的原核期细胞的雄性原核,用这种方式成功地获得了带有外源基因并能稳定遗传的转基因动物(transgenic animal)。与此同时,建立的携带外源基因的胚胎干细胞(embryonic stem cell, ES)被注入正常囊胚,发育成为嵌合体小鼠(chimera mouse)。随后,内源性的基因被敲除(基因失活)后培育的工程化小鼠基因敲除(knock-out)小鼠,以及与某种生理现象相关的两个基因中的一个基因被另一个基因所替代后(基因功能改变)培育的工程化小鼠基因敲入(knock-in)小鼠相继培育成功。如采用核移植培育的克隆动物(clone animal),以及近几年开始的N-乙基N-亚硝基脲(N-ethyl-N-nitrosourea, ENU)诱发突变模型动物、利用RNAi(RNA interference)原理培育成功的基因敲低(knock-down)动物。目前,动物遗传工程技术日益成熟,这些技术经过迅速扩展,培育了大量的遗传修饰动物(genetically modified animal),大大丰富了实验动物的资源,为生物医学研究提供了一个强有力的工具。

# 三、动物实验

## 1. 动物实验含义

生物医学研究领域内许多里程碑式的研究成果,都来自于实验动物,这一点已被许多事实所证实。根据前美国国会技术评估办公室(Congress Office of Technology Assessment)和美国国家生物医学协会(National Association for Biomedical Research)统计:美国政府资助的所有生物医学研究项目中,70%以上课题要使用实验动物;历年来三分之二的诺贝尔生理学 and 医学奖获得者所取得的研究成果,都是从动物实验中得来的。

生物医学实验研究中使用了动物,并且实验过程会给动物带来疼痛或伤害的实验类型,是本教材中特指的动物实验类型。如果利用动物的器官、组织和细胞进行的体外实验研究,不属于动物实验研究的范畴。

大多数实验动物的生命周期比较短,如小鼠的寿命只有2~3年,一个繁殖周期只有70d。用做动物实验,可以在很短的一段时间内研究、观察到一个动物

的整个繁育和生命过程。人类各种疾病的发展过程十分复杂,要深入探讨其疾病的发病及防治机制是不能也不应该在病人身上进行的,但可以通过对动物相关疾病和生命现象的研究来理解人类相关疾病的发生发展。实验动物容易感染类似人类的一些疾病,对动物这些疾病研究的结果,可以应用于人类的类似疾病的防治和其他动物类似疾病的预防和治疗。所以,动物实验对人类和动物本身都是有益的。

脊髓灰质炎(俗称小儿麻痹症)是一种古老而可怕的疾病。第二次世界大战后,在欧美国家流行。1948~1952年,美国有11 000名患者死于脊髓灰质炎,200 000人因为脊髓灰质炎造成瘫痪或肢体萎缩畸形。今天,几乎人人都知道,儿童服用脊髓灰质炎糖丸疫苗后,终生不再受脊髓灰质炎的威胁。除了脊髓灰质炎外,儿童注射了伤寒、白喉、百日咳、天花、破伤风疫苗后,同样可以有效预防这些疾病的感染。现在绝大多数的成年人能够健康地生活,也得益于疫苗的贡献,但很少有人知道,这些疫苗是经过无数次的动物实验才取得成功的。

另外,开展动物实验研究也有利于改善动物的福利。如犬瘟热(canine distemper)是由病毒引起极易传播的一种犬的传染病,过去英国就有80%的幼犬因为感染犬瘟热而死亡。20世纪20~30年代,科学家利用动物实验研究犬瘟热疫苗时,遭到了反对动物实验组织的强烈反对,他们甚至向英国国会下议院提出了“犬保护议案”(Dog Protection Bill),企图说服下议院医学研究使用犬是非法的。幸运的是英国医学研究组织,说服了政府,使得反对动物实验组织的提案未能通过。科学家们研究出了犬瘟热疫苗,使英国每年有20万只幼犬获得了新生。再如猫免疫缺陷病毒(FIV)和猫白血病病毒(FeLV)是导致猫死亡的主要原因,大约有15%的猫感染FIV或FeLV。动物实验研制成功FIV和FeLV疫苗后,使猫避免了感染这些疾病。

## 2. 动物实验原理

目前使用的大多数种类的实验动物,虽然在进化史上与人类的血缘关系比较远,但仍然是非常有用的实验动物。因为实验动物身体的组织、器官、生理代谢特征与人类及其他动物有相似之处,动物的生理学、解剖学、药理学及外科学的基本原理对于所有动物,包括人,都是适用的。

基因组和后基因组时代的发现证明:任何动物(即使无脊椎动物)都可能成为研究人类疾病极具吸引力的模型动物。如看起来与人类毫无关系的、生活在土壤中的长度不到1mm秀丽隐杆线虫,基因组序列也有40%与人类同源,蛋白质中平均49%的氨基酸与人类相同。人类就是通过秀丽隐杆线虫发现了与机体器官发育和很多疾病的发生相关的细胞凋亡(apoptosis)现象,并发现了参与这一生命现象的关键基因,同时证明这些基因也存在于高等动物中(包括人类)。这一发现开启了探究人体细胞分化和演变的大门,并对人类很多疾病发病机制的研

究产生深远的影响。

在生物进化史上, 7500 万年前就与人类分道扬镳的小鼠, 基因组序列研究表明其有 27 000~30 500 个蛋白编码基因 (protein-coding gene), 其中 99% 的基因在人类基因组中可以找到匹配的序列。通过研究小鼠每一个基因及其功能, 将对我们认识人类本身和人类的疾病产生最深远的影响。

实验动物和人类相比, 对药物和某些化学物质反应不同。通过现代生物技术可以改造动物的基因组, 使动物“人源化” (humanized), 减少与人类在某些方面的差异性, 以便更适合作为人类的模型。如利用转基因技术, 可以将人类的药物代谢相关的基因转入小鼠体内, 用于人类的药物研究开发。

在生物医学许多研究领域内, 动物实验在目前和今后相当长的一段时间内仍旧是有效的研究手段之一。如果采用其他方法取代常规 (routine) 的动物实验, 我们相对称之为动物实验替代法 (animal experiment alternative method)。

不是所有的生物医学研究都要使用实验动物, 受伦理、道德和法律、法规的约束, 也不是所有的动物都能应用于生物医学研究。

### 3. 动物实验结果

在动物实验研究中, 动物的反应 (动物实验的结果) 可以简单归纳为以下公式:

$$R = (A + B + C) \times (D + E) + F$$

式中,  $R$  是动物的反应, 也就是动物实验处理的结果;  $A$  代表动物 (非植物) 的反应;  $B$  代表动物种 (species) 不同对实验结果影响不同, 通过基因操作 (gene manipulation) 技术可以改造动物种, 从而达到影响动物实验结果的目的;  $C$  代表个体的反应, 对动物遗传质量进行控制, 可以减少动物个体之间的差异;  $D$  表示环境因素和动物种、动物个体相互作用后对实验结果的影响;  $E$  代表应激 (stress) 反应, 通过改善动物的福利, 减轻动物疼痛 (pain) 或痛苦 (distress) 可以获得更准确实验结果;  $F$  代表环境误差。

## 第二节 实验动物研究的历史和应用

### 一、实验动物的研究历史

动物实验研究中最常用的小鼠起源于非洲, 大鼠起源于中亚。据史料记载, 人类饲养小鼠的历史至少有 3000 年了。早在公元前 1100 年, 中国古籍中就有饲养花斑小鼠的记载。实验小鼠的一个主要来源是, 18 世纪中国和日本饲养的宠物小鼠传到了欧洲, 与当地的小鼠进行杂交, 成为现代实验小鼠的鼻祖。

科学研究中使用小鼠的历史也已经很久远了。早在 1664 年, Robert Hooke 就用小鼠研究空气的特性。记录小鼠毛色遗传的书籍于 18 世纪在欧洲出版。但



总的来说, 20 世纪以前, 人们使用实验动物进行科学研究是不系统和不连续的。

1902 年, 美国哈佛大学的 William Castle 揭开了近代生物医学研究领域中间养和使用小鼠的序幕。当时, 科研中使用的小鼠主要来源于 Abbie Lathrop 在马萨诸塞州一个农场里专门饲养的小鼠, Lathrop 不但出售小鼠给科研机构, 而且还进行了小鼠繁殖和育种研究, 培育成功自发形成肿瘤小鼠品系。现代生物医学研究中许多最常用的近交系小鼠, 均来自 Castle 和 Lathrop 饲养的小鼠。

Castle 和他的学生 Clarence C. Little 最初对小鼠进行近亲交配, 采用连续高度近亲交配(兄妹交配)的育种方式, 1909 年培育成功世界上第一个近交系小鼠品系 DBA。在随后的 10 年内, Little 和 Strong、Dune、Furth 等人又陆续培育成功 A、C57BL, C3H, CBA、BALB/c、101、129、AKR 等著名近交系小鼠。目前生物医学研究中广泛应用的小鼠近交系大多是在 1920~1930 年完成的。同样, 最常用的大鼠近交系也是在这个时期培育成的。如 F344、M520、Z61、A732 等。1906 年美国农业部畜牧局的 Rommel 也开始进行豚鼠近交实验, 他培育的近交系豚鼠 2、13 现在仍在广泛地使用。

根据“小鼠、大鼠国际标准命名委员会”(International Committee on Standardized Nomenclature for Mice and the Rat)最新统计, 全世界已经培育成功近交系小鼠品系 478 个、近交系大鼠品系 234 个(Festing; University of Leicester, UK, 1998), 其中 TA1、615、LIBP/1、NJS、T739 这 5 个近交系小鼠是由中国培育成功的。目前, 世界上陆续还有一些新的近交系小鼠、大鼠培育成功, 也有一些品系逐渐被淘汰。

虽然有这么多小鼠和大鼠品系, 但在生物医学研究中常用的也只有 A、AKR、BALB/c、CBA、C3H、C57BL/6、DBA/2、129、SJL 等 10 多个小鼠品系。小鼠基因组序列的测定使用的就是 C57BL/6 小鼠, 该品系小鼠是世界公认的“标准”近交系实验动物。大鼠常用的品系有 F344、LEW、LOW、SHR、SD 等五六个品系。很多近交系动物因为缺乏特殊的生物学特性, 在研究中使用的机会较少。访问 <http://www.informatics.jax.org/external/festing>, 可以查阅目前全世界培育成功的近交系小鼠和大鼠的资料。

除了小鼠、大鼠外, 近交系地鼠、豚鼠、家兔、鸡等实验动物也先后培育成功, 用于生物医学研究。

1918 年, 我国也开始饲养繁殖小鼠进行实验研究, 并陆续从国外引进小鼠、大鼠、兔和金黄地鼠等饲养繁殖。其中, 1947 年从印度引进白化小鼠到昆明, 后来该种群遍布全国, 成为今天国内应用最多的远交系小鼠——昆明小鼠。目前, 在长爪沙鼠、黑线仓鼠、树鼩、旱獭、鼠兔、东方田鼠、剑尾鱼、小型猪等中国特色品种实验动物开发方面, 我国科技工作者做了大量工作, 为生物医学研

究提供了更多的选择。

## 二、动物实验和生物医学研究

实验动物作为研究人类疾病的替代者或模型，是伴随着生物医学一起成长、一起发展起来的。在现代生物医学研究的领域里，进行实验研究的条件可以概括为 AEIR 四个基本要素，A 代表 animal（动物）、E 代表 equipment（设备）、I 代表 information（信息）、R 代表 reagent（试剂）。其中动物是作为第一要素出现的。

西方医学主要起源于古希腊。公元前 400 年，第一本医学手册《希波克拉底文集》(*Corpus Hippocraticum*) 就有使用动物的例子。古罗马的物理和医学家 Galen（公元 130~201），使用猪、犬和猴子进行医学生理学研究。从那时起，医学研究使用动物一直持续了好几个世纪。基督教出现并统治罗马以后，实验科学研究几乎完全停止了，直到文艺复兴时期，重新开始实验医学研究，但当时流行的是解剖学。在这一时期，也出现了法国 Rene（1596~1650）这样的哲学家，用纯粹的机械原理来解释生命，认为动物和人的区别在于动物没有灵魂，所以没有意识，人能够思考并感受疼痛，动物的行为就像没有感觉的机器，从理论上支持了使用动物进行实验研究。到了 18 世纪，人们才逐渐认识到实验医学研究对于改善人类的生活方式和健康的重要性，开始了比较深入的实验医学研究。可以看出，从实验医学发展到现代医学只有 300 多年的历史。

通过下面一个简单的事例，可以很清楚地看出实验医学对现代医学的贡献。美国现在有糖尿病患者 1570 万，占总人口的 5.9%，另外，每年新增患者 80 万人。如果不注射胰岛素，胰岛素依赖型糖尿病（I 型）患者会很快病情恶化死亡。20 世纪初，加拿大的 Fredrick Banting 和 Charles Best 等许多科学家使用犬和兔子反复实验，分离、提纯、鉴定了胰岛素，确定了胰岛素的功能。目前，全世界有 3000 多万糖尿病患者通过注射胰岛素来治疗糖尿病，延长了寿命。动物实验研究对于高血压（仅美国就有 5000 多万）患者来说，也受益匪浅。科学家通过动物实验，发明了许多治疗和预防高血压及由高血压引起的中风、心脏病的药物。犬的心脏手术和移植实验的成功，使得人类进行类似的手术成为可能。今天，治疗癌症所采用的杀死癌细胞的放射线疗法和化学疗法（药物），是用鸡、大鼠、小鼠和兔子反复实验发展起来的。过去，治疗癌症一个严重的副作用是患者出现恶心、呕吐反应，现在，通过白鼬（ferret）进行研究，人们发明了一种新的药物来防止恶心和呕吐。如果不进行动物实验，现在治疗癌症的方案就不可能出现。

当然，人们对疾病的认识还很有限，很多动物实验还在继续进行中。随着人类寿命的不断增加，很多人可能患诸如帕金森病（Parkinson's disease）一类的



老年病和某些癌症。对于艾滋病以及其他许多折磨人的目前不能治愈的疾病、遗传病等，还需要更深入地研究。注射胰岛素不是理想的治疗糖尿病的办法，科学家正在进行动物实验研究，寻找理想的治愈糖尿病的方法。如通过胰岛素缓释释放技术代替注射法、通过干细胞技术，组织工程等方法有望彻底治愈糖尿病。

在生物医学研究中，实验动物既是实验研究的载体，又是人类疾病的模型，同时还可以用来生产生物制品和进行生物学检测。实验动物也是军事、航天等诸多领域的“功臣”。在未来，实验动物不但可能成为人体器官移植的供体，而且是进行功能基因组和疾病基因组学研究的核心模型。

### 三、实验动物使用现状

据粗略估计，1960年，全世界科学研究中使用的脊椎动物大约3000万只，到了1970年，这个数字翻了几番，估计为1亿~2亿只。

以英国为例，1940年，科学研究只使用了100万只实验动物，而到了1960年则增长为350万，1970年达到了550万只，随后几年一直保持550万只左右，1980年以后使用数量开始明显减少，2000年下降到265万只左右，这不到1970年的一半（图1-1）。美国在过去的25年内，科研中使用动物的总数下降了将近40%。加拿大使用实验动物方面，1992年和1975年相比，科研中使用动物的比例也大幅度减少。日本在1975年小鼠和大鼠使用量为11 281 680只，1989年下降到7 041 578只。欧洲大多数国家也存在类似情况。

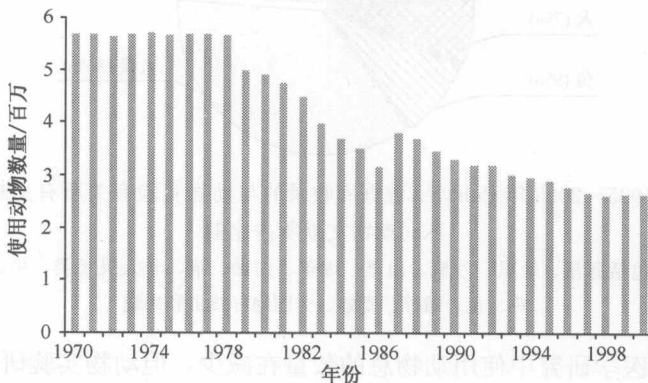


图 1-1 1970~2000 年英国科学研究中使用的动物的数量

图中1987年后动物使用量略有增加，原因为从1986年起，英国政府对有关统计动物数量法律进行了修正，把以前没有计算在内的生产治疗和研究使用的天然产品（natural product）的动物包括在内，所以图中统计数据略有增加，并不反映动物使用量上升

总体上，从20世纪初到70年代初期，实验动物的使用量急剧上升，70年代中后期处于稳定时期。从80年代以后，逐步下降，目前又处在比较平稳的时期。