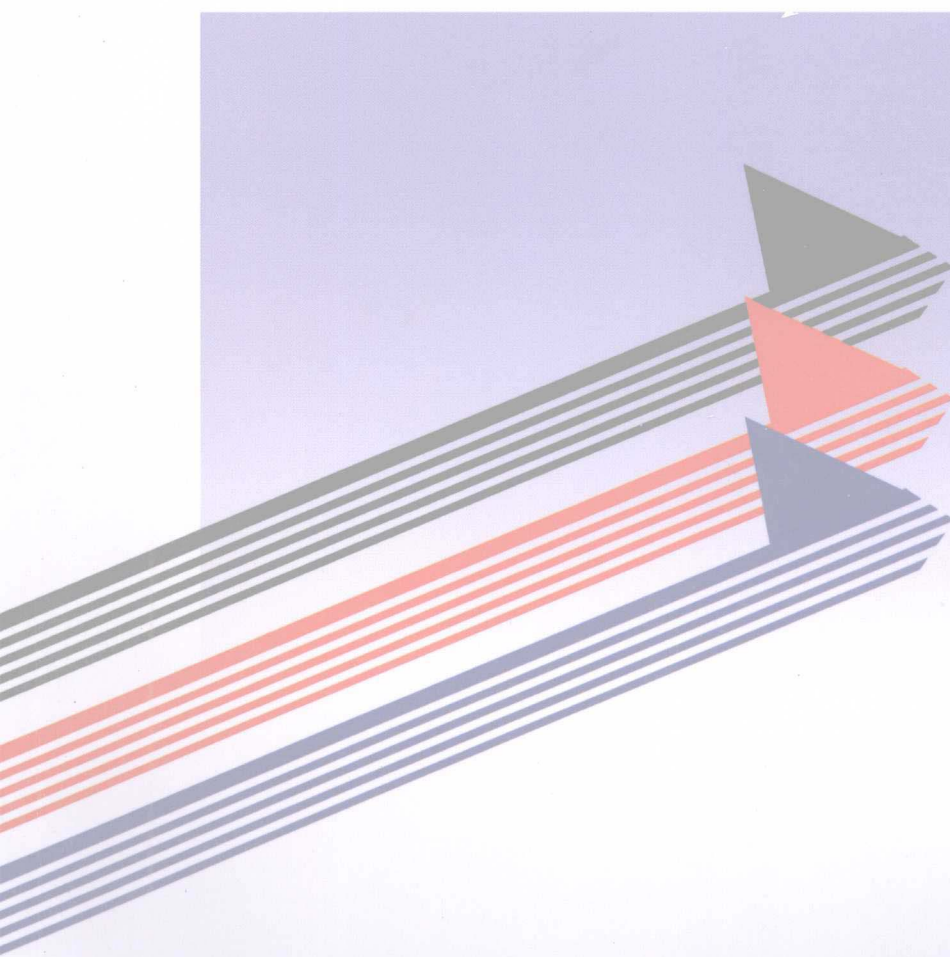


医药院校硕士生及七年制临床等专业推荐教材

SHIYAN DONGWU XUE

实验动物学

刘福英 刘田福 主编



中国科学技术出版社

11

医药院校硕士生及七年制临床等专业推荐教材

实验动物学

刘福英 刘田福 主编

中国科学技术出版社

· 北 京 ·

图书在版编目(CIP)数据

实验动物学/刘福英,刘田福主编. —北京:中国科学技术出版社,2005.8

ISBN 7-5046-4102-2

I. 实... II. ①刘...②刘... III. 实验动物—医学院校—教材 IV. Q95-33

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 074774 号

实验动物学

刘福英 刘田福 主编

中国科学技术出版社出版

北京市海淀区中关村南大街 16 号 邮政编码:100081

电话:010-62103210 传真:010-62183872

科学普及出版社发行部发行

北京玥实印刷有限公司印刷

*

开本:787 毫米×1092 毫米 1/16 印张:17.5 字数:420 千字

2005 年 8 月第 1 版 2005 年 8 月第 1 次印刷

印数:1—5000 册 定价:35.00 元

(凡购买本社的图书,如有缺页、倒页、
脱页者,本社发行部负责调换)

《实验动物学》编委会名单

主 编 刘福英 刘田福

副主编 (按姓氏笔画排序)

刘军须 孙全文 陈贵良 金孟珏 徐增年

编 者 (按姓氏笔画排序)

尤红煜 王 莉 王智华 王秋红 王光亮

冯 旭 刘凤勇 刘健敏 李兴琴 陈朝阳

宋国华 宋淑霞 杜建华 杨晓东 张焕铃

胡拥军 钱月辉 蔡月花

《实验动物学》编者名单

刘福英	河北医科大学	教授
刘田福	山西医科大学	教授
刘军须	河北医科大学	副教授
徐增年	河北医科大学	高级实验师
金孟珏	天津医科大学	副主任技师
宋淑霞	河北医科大学	博士、副教授
陈贵良	华北煤炭医学院	高级实验师
孙全文	河北北方学院	高级实验师
刘健敏	河北医科大学	讲师
冯 旭	河北医科大学	实验师
宋国华	山西医科大学	讲师
陈朝阳	山西医科大学	讲师
刘凤勇	天津医科大学	讲师
张焕铃	河北医科大学	讲师
蔡月花	河北医科大学	高级实验师
李兴琴	河北省疾病预防控制中心	副研究员
胡拥军	河北医科大学	主管技师
尤红煜	河北医科大学	实验师
王 莉	河北医科大学	实验师
王秋红	河北医科大学	实验师
杜建华	河北北方学院	实验师
钱月辉	天津医科大学	实验师
王光亮	邢台医学高等专科学校	副教授
王智华	河北省人民医院	副主任医师
杨晓东	承德医学院	实验师

序 言

21 世纪是生命科学的新时代,实验动物是生命科学发展的基础和条件。作为支撑现代科学技术发展的重要条件之一,实验动物科学越来越受到各国政府和科学界的重视。人们期望借助对于实验动物的研究,来揭示遗传的奥秘、攻克癌症的堡垒、探索生命的起源,利用人类疾病的动物模型研究人类疾病与衰老的机制,提高人类的福利与健康水平。实验动物科学的发展已经成为衡量现代生命科学技术水平的重要标志之一。

我曾在河北医科大学实验动物学部工作多年,深知实验动物科技发展的重要性。为了适应教学工作的需要,1997 年我们就编写出版了《实验动物学》一书。时至今日,实验动物学科已经有了新的进展。在本书即将付印之际,我高兴地看到又有很多实验动物的专家和学者,尤其是一批年轻的学者脱颖而出,同时山西医科大学、天津医科大学等兄弟院校的同行也加入到了编写本书的行列,为此感到欣慰。

愿本书的出版,对我们的实验动物科学事业发展和《实验动物学》教材建设做出贡献。

全国人大第十届常务委员会委员 丛斌
河北医科大学教授、博士生导师

2005 年 1 月 28 日

前 言

实验动物科学随着生命科学的发展而兴起,但又对生物学的发展起到了很大的推动作用。在整个生命科学领域,几乎每一项重大科研成果都与实验动物有着密切的关系。近半个世纪以来,实验动物科学在世界发达国家得到了飞速发展。无菌动物、无特定病原体动物、近交系、杂交系及突变系动物的培育和使用,尤其是各种人类疾病动物模型的建立以及转基因动物的出现和使用,极大地推动了生命科学的前进和发展。品质优良的实验动物被称为“活的仪器”、“活的试剂”,在生命科学研究中起到了独特的、不可替代的重要作用。随着科学的发展,人们也愈来愈认识到,没有标准的实验动物和正确的操作方法,就难以得出准确的实验结果,也难以得到国际、国内科学界公认。

实验动物既是发展生命科学的基础,又是衡量科学技术水平的一项重要标志。世界各国都非常重视实验动物科学的发展工作。随着我国的改革开放和提倡大力发展科学技术,从20世纪80年代开始,实验动物科学受到我国政府和科学界的高度重视。1982年国家科委主持召开了第一届全国实验动物工作会议。1988年经国务院批准,国家科委颁布了《实验动物管理条例》,这是我国实验动物管理工作的第一个法规,为我国的实验动物科学发展起到了巨大的推动作用。经过艰苦的努力,20多年来我国的实验动物工作,不论是科技水平还是动物质量方面均有很大提高,这一点是无可争议的。

实验动物学科的发展包括培训和教育,尤其是生物、医学、畜牧等专业的学生,几乎从入校开始就接触实验动物,然而由于他们缺乏对实验动物应有的知识,在学习过程中难免会遇到种种困难和发生一些问题。为了方便教学,1997年我们曾编写出版了《实验动物学》一书,作为教学和培训的参考书,发挥了很好的作用。几年来实验动物科学有了很大的进展,尤其是国家质量监督检验检疫总局于2001年8月重新颁布了经完善修改过的新的实验动物质量标准。我们按照新的国家标准和近年来实验动物科学的发展成就,对《实验动物学》一书进行了重新编写。而山西医科大学、天津医科大学、华北煤炭医学院、河北北方学院等同行学者的加入,也为提高本书水平及其应用增添了活力。

全国人大第十届常委、河北医科大学副校长、博士生导师丛斌教授欣然为本书作序,全体撰稿和编辑人员为本书付出了艰辛的劳动,许多领导和同仁也给予了热情的支持。当本书终于面世之际,对他们表示衷心感谢。本书的出版,希望能对实验动物学的教育和培训、促进实验动物科学事业发展,尽微薄之力。由于参加编写人员多数为年轻的实验动物工作者,专业知识有限,经验不足,本书一定存在不少缺点和需要进一步完善之处,恳切盼望读者和同行批评指正。

编 者

2005年2月18日

目 录

第一章 绪论	(1)
第一节 实验动物科学的定义及其研究内容	(1)
第二节 实验动物在生物学分类上的位置及其特点	(3)
第三节 实验动物在各科学领域的应用	(4)
第四节 实验动物科学发展的历史和现状	(5)
第五节 实验动物科学发展的方向和任务	(8)
第二章 实验动物遗传学质量控制	(11)
第一节 实验动物的遗传学分类	(11)
第二节 近交系动物	(12)
第三节 封闭群动物	(18)
第四节 杂交 F1 代动物	(20)
第五节 突变系动物	(22)
第六节 遗传质量检测	(25)
第三章 实验动物微生物及寄生虫学质量控制	(29)
第一节 实验动物微生物、寄生虫控制的意义	(29)
第二节 实验动物微生物和寄生虫学等级分类和控制标准	(33)
第三节 实验动物的培育	(39)
第四节 实验动物的卫生防疫	(44)
第五节 实验动物微生物和寄生虫监测	(46)
第四章 实验动物营养学与饲料质量控制	(55)
第一节 实验动物营养学的基本原理	(55)
第二节 实验动物的营养需要与饲养标准	(64)
第三节 实验动物饲料的种类及其营养价值评定	(68)
第四节 实验动物饲料的加工及质量控制	(71)
第五章 实验动物环境与设施	(75)
第一节 实验动物环境	(75)
第二节 实验动物设施	(80)
第三节 实验动物环境设施控制原则和标准	(82)
第四节 屏障环境设施运行管理	(84)
第五节 实验动物环境监测	(87)
第六章 常用实验动物的特点与饲养管理	(93)
第一节 小鼠	(93)

第二节	大鼠	(104)
第三节	豚鼠	(108)
第四节	家兔	(113)
第五节	犬	(116)
第六节	小型猪	(119)
第七节	猕猴	(121)
第八节	其他实验动物及实验用动物	(123)
第七章	实验动物常见疾病	(128)
第一节	小鼠常见疾病	(128)
第二节	大鼠常见疾病	(135)
第三节	豚鼠常见疾病	(137)
第四节	家兔常见疾病	(140)
第五节	犬常见疾病	(142)
第六节	猫常见疾病	(148)
第七节	猕猴常见疾病	(150)
第八章	实验动物的选择与应用	(155)
第一节	选择实验动物的原则	(155)
第二节	常用实验动物的生物学特性及其选择与回避	(159)
第三节	生物医学主要研究课题中实验动物的选择	(162)
第九章	人类疾病动物模型	(168)
第一节	人类疾病动物模型概述	(168)
第二节	常用人类疾病动物模型及复制方法	(171)
第三节	中医病症动物模型	(189)
第四节	转基因动物模型	(192)
第十章	动物实验基本技术	(197)
第一节	动物实验前的准备	(197)
第二节	实验动物的抓取和固定	(198)
第三节	实验动物的编号和分组	(201)
第四节	实验动物的麻醉方法	(202)
第五节	实验动物的除毛、给药方法	(205)
第六节	实验动物的采血法	(210)
第七节	实验动物各种体液、骨髓的采集方法	(212)
第八节	实验动物的处死	(216)
第九节	动物实验中应注意的问题	(217)
第十节	现代实验动物学技术	(218)
第十一章	实验动物管理的伦理道德与法规	(229)
第一节	实验动物学伦理道德	(229)
第二节	国外实验动物管理法规	(232)
第三节	我国实验动物管理政策与法规	(234)

第十二章 与实验动物科学相关的资料与信息	(236)
第十三章 影响动物实验的因素与常用生物学数据	(241)
第一节 实验动物与动物实验的环境条件数据	(241)
第二节 实验动物一般生物学数据	(246)
第三节 实验动物生物化学数据	(250)
附录	(256)
附录一 实验动物管理条例	(256)
附录二 实验动物质量管理办法	(259)
附录三 常用近交系小鼠、大鼠的生化标记基因	(262)
附录四 部分饲料常规营养成分表	(264)
附录五 常用饲料原料的蛋白质及氨基酸含量	(265)
主要参考文献	(266)

第一章 绪 论

第一节 实验动物科学的定义及其研究内容

自古至今,人类与动物都有着密切的关系。实验动物学将动物划分为野生动物(wild animal)、家禽家畜(fowls and domestic animal)和实验动物(laboratory animal)。

野生动物是指自然界中未经人工培育驯化的动物。其生长、繁育以及所携带的微生物和寄生虫、遗传基因的改变均受控于自然界。野生动物在维系自然生态平衡、人类与大自然和谐共处方面具有重要意义,也是培育实验动物新的品种、品系的重要资源。

家禽家畜和实验动物均为经过人工开发和培育的动物群体。家禽家畜是人类为满足社会生活需求而人工饲养的动物。从培育的方向上看,人类对于家禽家畜微生物、寄生虫、营养和遗传学方面的研究,主要是为了获得抗病、高产、优质等特点的动物群体;从经济目的出发,规模化饲养的家禽家畜,又可称其为经济动物(economical animal),例如在饲养场饲养的鸡、鸭、猪、兔、羊、奶牛、鱼、虾等。一些动物则专供人们观赏或玩耍,如金鱼、鸟类和动物园里供观赏的动物、家庭饲养的宠物(pet)等等,称其为观赏动物(exhibiting animal)。另外一些家畜,如牛、马、驴、骆驼等,经过训练可代替人类承担某些劳役,故又称为使役动物(service animal)。

实验动物是在生物医学科研中作为专门的实验材料供科学研究所采用的动物。尽管人类使用动物进行实验的历史可以追溯到公元前4~前3世纪,但公元19世纪、20世纪才是动物实验科学技术发展的鼎盛时期。在生命科学发展的历史上,通过动物实验,获得了一个又一个的巨大成就。随着近代生物医学研究的快速进展,更多的动物被用于各种实验观察。与此同时,科学研究对受试动物本身不断提出更高的要求,人们更加重视受试动物的质量控制,以提高实验结果的准确性和可重复性。从使用各种不同的动物做试验,发展到使用专门培育的实验动物进行实验研究,促使了实验动物科学的产生和发展。

一、基本概念

1. 实验动物。根据1988年国家科委发布的《实验动物管理条例》所称,“实验动物是指经人工饲育、对其携带的微生物实行控制、遗传背景明确或者来源清楚的,用于科学研究、教学、生产、检定以及其他科学实验的动物。”作为一种活的实验材料,实验动物必须具备以下基本条件,即对实验处理的高度敏感性、个体反应的均一性和遗传上的稳定性。除了其先天性的遗传性状之外,后天的繁育条件、营养条件以及微生物和寄生虫携带情况也非常重要,这些均完全依赖于严格的人为控制。

2. 动物实验。动物实验(animal experiment)是指在实验室内,为了获得有关生物学、医学或兽医学方面新的知识或解决具体问题而使用动物进行的科学研究。这类研究必须由经过培训的、具备研究学位或专业技术人员指导或亲自实施,如博士(doctor)、硕士(master)、

兽医师(veterinarian)、专业技术人员(special technician)等。

3. 实验动物学。实验动物学(laboratory animal science)是研究有关实验动物和动物实验的一门新兴学科。前者是以实验动物本身为对象,专门研究它的育种、保种、生物学特性、繁育、管理以及疾病的诊疗和预防等,以期达到培育标准的实验动物;后者是以实验动物为材料,采用各种方法在动物身上进行实验,研究动物实验过程中实验动物的反应、表现及其发生发展规律等,着重解决实验动物如何科学应用的问题。总之,实验动物科学应该服务于整个生命科学领域和有益于一切生物。

4. 实验用动物和实验动物化。实验动物和家禽家畜来源于野生动物,实验动物也可由家禽家畜培育而来。有些动物,如家禽、家畜及部分野生动物,也往往被用于科学实验,但此时一般考虑这些动物对某些受试物的敏感性或操作技术上的需求,此种动物现阶段尚不可能完全达到以上对实验动物所定义的要求,我们称其为实验用动物(animals for research)。过去习惯上认为,实验用动物就等于实验动物是不确切的。实验动物与其他动物的相互关系如图1-1所示。



图1-1 实验动物与其他动物的相互关系

经过实验观察,具有很高科学实验价值的动物,可以经过严格的驯养(domestication)、微生物净化、遗传及饲养环境等因素的控制,按实验要求进行培育,使之达到实验动物的标准。我们把这种将野生动物或者家畜驯化、培育成实验动物的过程叫做实验动物化(laboratory animal domestication)。

二、实验动物学研究的内容

实验动物学诞生于20世纪50年代初期,现在已经发展成为一门独立的、综合性的基础学科。它所研究的主要内容包括:

1. 实验动物遗传育种学(laboratory animal genetic breeding science)。主要研究实验动物的遗传改良和遗传控制,培育新的动物品系和各种动物模型,以及野生动物的实验动物化。

2. 实验动物医学(laboratory animal medicine)。是专门研究实验动物疾病的诊断、治疗、预防以及它在生物医学领域里如何应用的科学。在一些西方国家,实验动物医学是由兽医协会认可的兽医学范畴的一个专业领域,其职责还包括研究和评估生物医学业务活动中,如何为所用动物减轻恐惧、疼痛和不适感等问题。

3. 比较医学(comparative medicine)。研究所有动物(包括人的)基本生命现象的科学称为比较医学。它研究人类、动物甚至包括植物的异常结构和功能的性质、原因以及纠治的方法,最终运用并有益于一切生物。

4. 实验动物环境生态学(laboratory animal environmental ecology)。是研究实验动物与外界环境相互关系的科学。实验动物被限制在人为的控制之下,因此,必须研究诸如理化因素

(温度、湿度、通风、光照、噪声、有害气体等)、营养因素(饲料、饮水等)、居住环境(房舍、笼具、垫料、饮食器具等)、生物因素(饲养密度、微生物、寄生虫等)对实验动物的影响作用。

5. 实验动物管理学(laboratory animal husbandry)

(1)宏观管理(administrative management):由政府部门制定的有关实验动物的法律、法规、条例或相关的国家标准、规程等。

(2)饲养管理(breeding husbandry):研究实验动物饲养、繁殖的科学管理以及生产供应的相关技术。

6. 动物实验技术(animal experiment technique)。应用动物进行科学实验时的各种操作技术和实验方法。还包括对于实验动物生态环境及设施、饲料营养和实验动物的微生物、寄生虫、遗传、病理等的检测技术。

第二节 实验动物在生物学分类上的位置及其特点

一、生物学分类位置

根据自然分类法,生物被分为两大界,即动物界(animal kingdom)和植物界(vegetable kingdom)。界以下为门(Phylum)、纲(Class)、目(Order)、科(Family)、属(Genus)、种(Species)。

目前所用的绝大多数实验动物属于动物界,脊椎动物门(Phylum Vertebrata),该门下有六个纲:圆口纲、鱼纲、两栖纲、爬行纲、鸟纲和哺乳纲。最常用的实验动物均为哺乳类动物(mammalian),主要分布在12个目。见表1-1。

表 1-1 常用哺乳类实验动物的分类学位置

动物目名称	实验动物名称
有袋目 MARSUPIALIA	袋鼠
贫齿目 EDENTATE	犰狳
食虫目 INSECTIVORA	刺猬、鼯鼠
翼手目 CHIROPTERA	蝙蝠
灵长目 PRIMATES	猕猴、狨猴、猩猩
兔形目 LAGOMORPHA	兔、鼠兔
啮齿目 RODENTA	大鼠、小鼠、豚鼠、仓鼠、地鼠、沙鼠等
鲸 目 CETACEA	江豚
食肉目 CARNIVORA	狗、猫、鼬
鳍足目 PINNIPED	海狗
奇蹄目 PERISSODACTYLA	马、驴、骡
偶蹄目 ARTIODACTYL	猪、牛、羊、鹿

另外,鸟纲如鸽(pigeon)、鸡(chicken)、鸭(duck)等以及两栖纲如青蛙(frog)、蟾蜍(toad),也常被选作实验动物。圆口纲、鱼纲和爬行纲的少数动物也有被用于动物实验。

二、实验动物区别于其他动物的特点

与其他动物相比,实验动物具有以下特点:

1. 实验动物是遗传限定的动物(genetically defined animal)。从遗传学角度看,实验动物必须是经人工培育,遗传背景明确或来源清楚。在人工控制的条件下,实验动物经过连续的近亲繁殖,可以达到遗传基因几乎完全的纯合,而这点在野生动物则是无法做到的。依据实验动物遗传基因纯合的程度,常把实验动物划分为近交系(inbred strain)、突变系(mutant strain)、杂交一代(hybrid F1)和封闭群(closed colony)四大类群。

2. 对实验动物携带的微生物、寄生虫实行人工控制。所有的实验动物,在繁育过程中,都对其携带的微生物和寄生虫进行严格的监控。根据微生物控制的程度,目前我国把实验动物划分成四个等级,即普通动物(conventional animal)、清洁动物(clean animal)、无特定病原体动物(specific pathogen free animal, SPF)和无菌动物(germ free animal)。

3. 实验动物是经专门人工饲养的,培育的目的是用于科学实验。因此,在育种方向上不同于经济动物那样,偏重于经济价值,也不同于观赏动物注重其观赏价值,而是利用遗传学原理和科学手段,培育出多种用于各种科学研究的品系动物、免疫缺陷动物、人类疾病动物模型等等。实验动物和其他动物的主要异同参见表1-2。

表1-2 实验动物、野生动物、经济动物和观赏动物的主要区别

动 物	人工培育	繁育控制	背景资料	微生物、寄生虫	用 途
实验动物	严格	人工	明确	严格控制	科学实验
野生动物	未经	自然	不明确	未控制	自然生态
经济动物	一定程度	人工	一般	一般控制	发展经济
观赏动物	一定程度	人工	一般	一般控制	玩赏

第三节 实验动物在各科学领域的应用

一、实验动物在生物医学中的地位和作用

现代科学技术发展所需要的基本支撑条件可概括为:实验动物、仪器设备、信息资料和化学试剂(Animal, Equipment, Information and Reagent)四个基本要素,简称为AEIR。由于科学技术的发展,获得高、精、尖的仪器设备和化学试剂以及必要的情报信息已经不是困难的事情了。但目前实验中,普遍地采用国际上公认的、标准化的实验动物进行实验研究,还需经过一段艰苦的努力才能办到。往往有人在科学研究中对实验动物的质量要求不够重视,而偏重于其他三个方面,其实是不正确的。应该讲四个因素同等重要,不应该偏废任何一个。

据统计,医学领域的研究课题有60%以上需要用实验动物。因为在生物医学研究中,不能用人去做实验,我们必须借助于实验动物去探索生命的起源,揭开遗传的奥秘,攻克癌症的堡垒,研究各种疾病与衰老的机理,检测公害、污染,保护人类生存的环境等。

总之,在人类健康和福利的研究中离不开实验动物,在对人的各种生理现象和病理机制及疾病防治研究中也需使用大量的动物,可以说实验动物是人类的替难者。例如,癌症是威胁人类健康最大的疾病之一,由于裸鼠的使用,使得肿瘤的移植、免疫、治疗、抗癌药筛选等

有了极大的进展。在免疫学研究、传染性疾病、外科学、计划生育等科学领域都离不开实验动物。因此可以认为,实验动物是生命科学发展的基础和条件,无它生命科学则无法进展。

二、在农业科学方面的应用

经转基因等新技术培育出的作物新品种及食品等,不仅要去做理化分析,还必须应用实验动物进行生物学鉴定。与农业生产关系密切的化肥、农药等使用后在粮食和经济作物中的残留量以及对人体健康的影响,均要通过动物实验来检测。例如通过动物实验证实,过去的许多农药使用后会产生较大危害,现在都已经禁止生产和使用。

三、在医药生产和药品检验中的应用

我们必须用实验动物去研究新合成的化合物的药理、毒理作用,研究这些化合物在体内的代谢及其对生命的影响,如致癌、致畸、致突变作用等。

药品出厂前必须用实验动物做安全性和药效评价试验。在许多生物药品的生产中,实验动物提供重要的原材料,如在狂犬疫苗的生产中需要金黄地鼠肾脏细胞等。

四、在轻、化工方面的应用

食品、食品添加剂、皮毛制品、化妆品、化工产品等上市前必须用实验动物进行安全试验,以证明对人无毒、无害、无致癌、无致畸、无致突变作用。

五、在其他领域的应用

在行为科学研究方面、环境保护研究、商品鉴定和国际贸易方面以及国防科学和军事研究方面等等,均离不开实验动物。

第四节 实验动物科学发展的历史和现状

一、实验动物学发展的历史

古代人早就知道使用动物进行试验。例如,在毒药研究中,使用鸟和猴来进行试验;古埃及人为保存尸体用动物制成木乃伊(mummy)等等。

世界上最早有文字记载的动物实验可追溯到公元前4~前3世纪,亚里斯多德(Aristotle,公元前384~前322年)首先用解剖的技术展示了动物的内脏差别。

埃拉西斯特拉塔(Erasistratus,公元前304~前258年)在猪体内确定了气管是吐纳空气的通道,而肺则是呼吸空气的器官,被认为是进行活体动物解剖的创始人。

盖伦(Galen,公元130~200年)对猪、猴等多种动物进行了解剖检查,他总结了前人做过的若干实验,研究动物活体损伤、毁坏或切除某一器官后产生的后果,以推断器官的功能。他提出,不依据实验而妄断的论断,无助于科学进步。

在盖伦之后的若干世纪,实验工作受到攻击。尽管实验仅使用死亡的动物和人体进行解剖,也被当时的教会统治当局所禁止,他们阻止人们获得有关自然世界的知识。

直至16世纪初,科学意识才再度觉醒。A. 韦萨留斯(Andreas Vesalis, 1514~1564)利用

犬和猪进行了公开的解剖学的示范教学。这种活体解剖实验使解剖学和生理学发展产生了一系列的飞跃。

17 世纪,英国医生哈维(William Harver,1578~1657)采用狗、蛙、蛇、鱼和其他动物进行了一系列的动物实验。根据大量的实验研究结果,哈维发现了血液循环,并阐明了心脏在此过程中的作用。指出血液受心脏推动,沿动脉流向全身各部,再沿静脉返回心脏。1628 年发表了《动物心血运动的解剖研究》,1651 年发表了《论动物的生殖》。这些成就对于生理学和胚胎学的发展起了很大的作用。恩格斯对哈维的发现给予了高度的评价,他曾说:“由于哈维发现血液循环,而把生理确定为一门科学。”

巴斯德(Louis Pasture,1822~1895)是著名的法国微生物学家、化学家和近代微生物学的奠基人。他在病原微生物方面的研究,奠定了医学微生物学的基础。他在研究炭疽病时,从埋葬死于炭疽病的羊的尸体周围的土壤中分离到了这种病原菌,并接种到豚鼠,使豚鼠发病。巴斯德晚年时在鸟和家兔身上进行狂犬病疫苗的研究,对狂犬病免疫做出了很大的贡献,成为人类制备各种防疫疫苗的始祖。

俄国生理学家巴甫洛夫(Pavlov,1849~1936),一生中做了大量的动物实验。在心脏生理、消化生理和高级神经活动三个方面做出了重大的贡献。早年发现温血动物心脏有特殊的营养性神经,能使心跳增强或减弱。在消化腺的研究中,他在狗身上创造了许多外科手术,改进了实验方法,以慢性实验代替了急性实验,从而能够长期观察整体动物的正常生理过程。在研究消化生理的过程中,提出了条件反射的概念。1904 年巴甫洛夫获得诺贝尔生理和医学奖。由于在他的研究中不断地使用狗做实验,因此,他的许多著作都是用狗来命名的。他对动物实验给予高度的评价,他说:“没有对活的动物进行试验和观察,人们就无法认识有机界的各种规律,这是无可争辩的。”

巴斯德曾认为,动物在没有肠道菌参与的情况下不能成活。但 1886 年 Nenki 提出了相反的观点。10 年之后,Nuttall 和 Thierfelder 经剖腹产获得无菌豚鼠,用无菌牛奶饲喂了 8 天后处死,肠道内未检出细菌。1889 年 Schottelius 获得无菌鸡并在无菌环境中养活了 17 天。

1909 年,C. C. Little 首先采用近亲繁殖,育成了 DBA 近交系小鼠,成为实验动物科学发展史上第一个近交系动物。1913 年 Begg 用同样的方法培育出了 BALB/c 小鼠。至今世界上已经培育出数以千计的近交系动物,为生物医学研究提供了各种遗传几乎完全均一的实验动物。

1914 年,日本科学家山极和川市使用沥青长期涂抹家兔耳朵,成功地诱发出皮肤癌,证实了化学物质的诱癌作用。

1921 年,洛伊(Otto Loewi)利用蛙心做实验,发现了副交感神经的神经介质为乙酰胆碱。

1945 年,Reyniers 研制出金属无菌隔离器并率先培育和繁殖无菌大鼠。1955 年无菌小鼠、1958 年无菌豚鼠等相继培育成功。1957 年 Treyler 研制出塑料隔离器,进而推进了无菌动物饲养的发展。

随着科学技术的发展,应用实验动物进行科学研究的数量急剧增加,取得了一个又一个令人瞩目的成果。与此同时人们也逐渐认识到实验动物的饲养管理和质量管理的重要性。1950 年美国成立实验动物管理小组,后改为美国实验动物科学协会(American Association for Laboratory Animal Science)负责进行学术讨论、交流经验和举行论文报告会。世界上经济发

达的国家,如德、法、英、日等国也先后建立了实验动物中心和专门的研究机构。

1956年,联合国教育、科学、文化组织与医疗科学国际组织以及生物科学协会联合,共同建立了国际实验动物科学委员会(International Council for Laboratory Animal Science, ICLAS),该组织每年召开一次国际学术研讨会,出版实验动物科学公报和不定期的技术资料,在实验动物的普及和推广中起着良好的作用。

1966年,在无菌动物技术的基础上,培育出了免疫缺陷的小鼠——裸鼠。为肿瘤、免疫、传染病学研究开创了新的道路。

1975年,英国剑桥大学 C. Kohler 和 C. Milstein 成功创造了杂交瘤研制单克隆抗体的技术,这一技术有赖于 BALB/c 近交系小鼠及该小鼠的骨髓瘤传代细胞。

1974年,Jaenish 等首次成功建立显微注射法转基因动物技术,Gordon 等 1980 年育成携带人胸苷激酶基因的转基因小鼠。1982年,Palmitre 获得携带有大鼠生长素基因的转基因小鼠,被称为“超级小鼠”。

1997年,英国爱丁堡大学罗斯林学院(Edinburgh's Roslin Institute)的胚胎学家伊恩·威尔马特(Ian Wilmut)领导的科研小组从一只成年绵羊的乳腺细胞克隆获得克隆羊“多莉”。

二、我国实验动物科学的发展概况

新中国成立前,我国的实验动物工作发展非常缓慢。国内仅限于几个大城市的少数科研单位小规模饲养和使用一些实验动物。新中国成立后,随着科学事业的发展,实验动物工作也逐渐发展起来。新中国成立初期为了预防各种传染病而大量生产和研制疫苗、菌苗,国家卫生部先后在北京、上海、武汉等地建立了生物制品研究所,并都建立了规模较大的实验动物饲养繁殖基地。此后,一些大专院校和科研机构也相继建立了实验动物饲养繁殖室。成为我国实验动物科学发展的基础。

20世纪50年代,我国的李明新、杨简和李漪教授等培育出 TA1、TA2 和 615 等近交系小鼠,并得到小鼠标准化遗传命名国际委员会的认可。但是我国的实验动物无论是在品种数量和质量上与国际水平都存在很大的差距,远远不能满足需要。

十一届三中全会以后,为了适应科技和建设的需要,国家逐渐重视实验动物工作,70年代初我国相继派出一些学者考察国外的实验动物科学情况,以推动实验动物科技发展。

1981年《上海畜牧兽医通讯·实验动物科学专辑》(现刊名“实验动物与比较医学”)、《北京实验动物科学》(现刊名“实验动物科学与管理”)先后问世,成为我国最早的实验动物科学专业杂志。

1982年国家科委在云南西双版纳主持召开了全国第一届实验动物工作会议,并批准建立四个国家级实验动物中心。此后各地区、部门也相继召开了本地区、本行业的实验动物工作会议,制定实验动物科学发展规划和政策、法规以及具体措施,从而加快了我国实验动物科学的发展步伐。在地方各省、市、自治区也相继建立起了省级的实验动物中心和各级实验动物管理委员会。许多大专院校和科研院所的实验动物机构也分别建立和加强。

1983年钟品仁等编写的《哺乳类实验动物》由人民卫生出版社出版。

1984年国务院批准建立了中国实验动物科技开发中心。

从1985年起,国家卫生部在北京和上海两地首先试行医学实验动物合格证制度,并将