

普

普通高等院校教材

# 实验动物学

*Laboratory Animal Science*

汤宏斌 孔利佳 主 编

Laboratory Animal Science  
Laboratory Animal Science  
Laboratory Animal Science  
Laboratory Animal Science

湖北长江出版集团  
湖北人民出版社

# 实验动物学

*Laboratory Animal Science*

汤宏斌 孔利佳 主 编

编者（参编单位以拼音为序）

华中科技大学同济医学院

孔利佳 叶明霞 罗 杰 彭佳林

许 迪 郑春敏 周顺长 熊美云

湖北省预防医学科学院

张金明

湖北中医学院

高尚民 吴 萍

武汉大学

汤宏斌 程腊英 钟作权 代 明

Laboratory Animal Science  
Laboratory Animal Science  
Laboratory Animal Science  
Laboratory Animal Science

湖北长江出版集团  
湖北人民出版社

鄂新登字 01 号  
图书在版编目(CIP)数据

实验动物学/汤宏斌,孔利佳主编.  
武汉:湖北人民出版社,2006.6

ISBN 7-216-04757-5

I. 实…  
II. ①汤…②孔…  
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(2006)第 067839 号

实验动物学

汤宏斌 孔利佳 主编

出版发行: 湖北长江出版集团  
湖北人民出版社

地址:武汉市雄楚大街 268 号  
邮编:430070

印刷:安陆市鼎鑫印务有限公司

经销:湖北省新华书店

开本:850 毫米×1168 毫米 1/16

印张:19.75

字数:396 千字

插页:1

版次:2006 年 6 月第 1 版

印次:2006 年 6 月第 1 次印刷

印数:1-2 000

定价:30.00 元

书号:ISBN 7-216-04757-5/Q·2

本社网址:<http://www.hbpp.com.cn>

## 再版前言

《实验动物学》教材第一版于2002年出版,至今已有4年,在有关院校使用,受到广大师生的普遍好评和欢迎。4年来,实验动物学发展极为迅速。为了适应生物学发展和培养高素质人才的需要,充分体现学科内容与发展方向,我们对《实验动物学》教材进行了调整、修改和扩充。

本版教材是在第一版教材的基础上进行修订的,采用了第一版的基本框架,其内容大致为实验动物总论、各论和动物实验三篇。根据学科的新进展,第二版增添了“转基因实验动物”、“实验动物营养控制”两章;将原“实验动物的选择”和“高新技术在生物医学研究中的应用”两章删去,将原“实验动物的选择”和“动物实验质量控制”合并为一章。原有各章节内容均有不同程度的增补,如第一章“绪论”,增加了动物福利的法律、法规的新内容;第二章“实验动物遗传控制”,增添各种近交系培育的方法等新内容;第三章“实验动物微生物与寄生虫控制”,增添了重要特定病原体的生物学特性;第十五章“免疫缺陷动物”,增加了实验动物的抗体免疫特点和实验动物的免疫基因等等。

参与编写的人员均长期从事实验动物学的教学及科研工作,具有丰富的教学经验及较高的学术水平。全书共三篇十八章,力求反映实验动物学研究的基础理论与实验技术的新进展,各校可根据具体情况选择讲授。本书不仅可作为普通高等院校教材,亦可作为实验动物专业技术培训教材和临床医师、科研人员参考资料。

在本书编写过程中得到武汉大学和华中科技大学以及相关院校领导的积极支持,在此予以致谢。由于水平有限,书中难免有不当及错误之处,敬请批评指正。

汤宏斌 孔利佳  
2006年5月于武汉

# 目 录

## 第一章 绪 论

|     |                         |      |
|-----|-------------------------|------|
| 第一节 | 实验动物学的基本概念和内容 .....     | (1)  |
| 第二节 | 实验动物学发展概况 .....         | (4)  |
| 第三节 | 实验动物学的应用及动物实验的局限性 ..... | (6)  |
| 第四节 | 动物福利与实验动物的管理 .....      | (10) |

## 第二章 实验动物的遗传控制

|     |                             |      |
|-----|-----------------------------|------|
| 第一节 | 实验动物的遗传学分类 .....            | (13) |
| 第二节 | 近交系 .....                   | (14) |
| 第三节 | 同源突变近交系、同源导入近交系和分离近交系 ..... | (24) |
| 第四节 | 重组近交系和杂交一代 .....            | (27) |
| 第五节 | 封闭群动物 .....                 | (31) |
| 第六节 | 实验动物遗传监测 .....              | (35) |

## 第三章 实验动物的微生物和寄生虫控制

|     |                      |      |
|-----|----------------------|------|
| 第一节 | 实验动物分级 .....         | (39) |
| 第二节 | 普通动物 .....           | (42) |
| 第三节 | 清洁级动物与无特定病原体动物 ..... | (47) |
| 第四节 | 无菌动物 .....           | (58) |
| 第五节 | 悉生动物 .....           | (63) |
| 第六节 | 实验动物的微生物和寄生虫监测 ..... | (64) |

## 第四章 实验动物的环境控制

|     |                 |      |
|-----|-----------------|------|
| 第一节 | 实验动物与环境 .....   | (67) |
| 第二节 | 气候因素 .....      | (68) |
| 第三节 | 物理化学因素 .....    | (72) |
| 第四节 | 生物因素 .....      | (76) |
| 第五节 | 实验动物设施 .....    | (78) |
| 第六节 | 实验动物设施的管理 ..... | (84) |

## 第五章 实验动物的营养控制

|     |                      |       |
|-----|----------------------|-------|
| 第一节 | 营养概述 .....           | (88)  |
| 第二节 | 实验动物的营养需要 .....      | (92)  |
| 第三节 | 实验动物的饲料分类及配制 .....   | (95)  |
| 第四节 | 饲料的加工、灭菌 .....       | (102) |
| 第五节 | 营养因素对动物实验结果的影响 ..... | (106) |
| 第六节 | 实验动物饲料的营养监测 .....    | (107) |

## 第六章 小鼠

|     |                     |       |
|-----|---------------------|-------|
| 第一节 | 小鼠的生物学特性 .....      | (110) |
| 第二节 | 小鼠在生物医学研究中的应用 ..... | (114) |
| 第三节 | 常用品种 .....          | (116) |
| 第四节 | 饲养管理 .....          | (118) |

## 第七章 大鼠

|     |                     |       |
|-----|---------------------|-------|
| 第一节 | 大鼠的生物学特性 .....      | (119) |
| 第二节 | 大鼠在生物医学研究中的应用 ..... | (122) |
| 第三节 | 常用品种 .....          | (124) |
| 第四节 | 饲养管理 .....          | (125) |

## 第八章 豚鼠

|     |                     |       |
|-----|---------------------|-------|
| 第一节 | 生物学特性 .....         | (126) |
| 第二节 | 豚鼠在生物医学研究中的应用 ..... | (129) |
| 第三节 | 常用品种 .....          | (130) |
| 第四节 | 饲养管理 .....          | (131) |

## 第九章 实验兔

|     |                   |       |
|-----|-------------------|-------|
| 第一节 | 生物学特性 .....       | (132) |
| 第二节 | 在生物医学研究中的应用 ..... | (137) |
| 第三节 | 常用品种、品系 .....     | (139) |
| 第四节 | 饲养管理 .....        | (140) |



## 第十章 实验犬

|     |                  |       |
|-----|------------------|-------|
| 第一节 | 犬的生物学特性 .....    | (141) |
| 第二节 | 犬在生物医学中的应用 ..... | (144) |
| 第三节 | 实验犬的常用品种 .....   | (144) |
| 第四节 | 饲养管理 .....       | (145) |

## 第十一章 猕猴

|     |                   |       |
|-----|-------------------|-------|
| 第一节 | 生物学特性 .....       | (146) |
| 第二节 | 猕猴在生物医学中的应用 ..... | (150) |
| 第三节 | 常用品种 .....        | (152) |
| 第四节 | 饲养管理 .....        | (154) |

## 第十二章 小型猪

|     |                    |       |
|-----|--------------------|-------|
| 第一节 | 小型猪的生物学特性 .....    | (157) |
| 第二节 | 小型猪在生物医学中的应用 ..... | (157) |
| 第三节 | 主要品种 .....         | (159) |
| 第四节 | 饲养管理 .....         | (159) |

## 第十三章 其他实验动物

|     |             |       |
|-----|-------------|-------|
| 第一节 | 猫 .....     | (161) |
| 第二节 | 鸡 .....     | (162) |
| 第三节 | 蟾蜍和青蛙 ..... | (163) |
| 第四节 | 树鼩 .....    | (164) |
| 第五节 | 地鼠 .....    | (166) |
| 第六节 | 长爪沙鼠 .....  | (167) |
| 第七节 | 羊 .....     | (167) |

## 第十四章 人类疾病动物模型

|     |                     |       |
|-----|---------------------|-------|
| 第一节 | 人类疾病动物模型评估及分类 ..... | (169) |
| 第二节 | 肿瘤动物模型 .....        | (172) |
| 第三节 | 心血管系统动物模型 .....     | (178) |
| 第四节 | 呼吸、消化系统动物模型 .....   | (188) |
| 第五节 | 糖尿病动物模型 .....       | (191) |
| 第六节 | 神经系统动物模型 .....      | (197) |

|                    |       |
|--------------------|-------|
| 第七节 骨骼系统动物模型 ..... | (202) |
|--------------------|-------|

## 第十五章 免疫缺陷动物

|                        |       |
|------------------------|-------|
| 第一节 实验动物抗体免疫特点 .....   | (204) |
| 第二节 实验动物免疫基因系统 .....   | (208) |
| 第三节 免疫缺陷动物的分类 .....    | (213) |
| 第四节 T 淋巴细胞免疫缺陷动物 ..... | (214) |
| 第五节 联合免疫缺陷动物 .....     | (221) |
| 第六节 其他免疫缺陷动物 .....     | (225) |

## 第十六章 转基因动物

|                       |       |
|-----------------------|-------|
| 第一节 概述 .....          | (227) |
| 第二节 雄原核注射转基因小鼠 .....  | (233) |
| 第三节 完全基因剔除转基因小鼠 ..... | (235) |
| 第四节 条件基因剔除转基因小鼠 ..... | (239) |
| 第五节 ENU 诱导点突变动物 ..... | (244) |
| 第六节 转基因动物的饲养管理 .....  | (251) |

## 第十七章 动物实验质量控制

|                            |       |
|----------------------------|-------|
| 第一节 动物实验质量控制的意义 .....      | (254) |
| 第二节 动物实验设计与分组 .....        | (256) |
| 第三节 实验动物的选择 .....          | (263) |
| 第四节 实验技术环节对动物实验效果的影响 ..... | (271) |

## 第十八章 动物实验技术

|                            |       |
|----------------------------|-------|
| 第一节 实验动物之抓取、固定、标记 .....    | (277) |
| 第二节 实验动物的给药途径和采血方法 .....   | (278) |
| 第三节 实验动物用药量的确定及计算方法 .....  | (281) |
| 第四节 实验动物外科基本技术 .....       | (282) |
| 第五节 实验动物的麻醉和处死方法 .....     | (285) |
| 第六节 实验动物免疫血清制备方法 .....     | (287) |
| 参考文献 .....                 | (290) |
| 附录 1 实验动物许可证管理办法(试行) ..... | (292) |
| 附录 2 部分实验动物国家标准 .....      | (295) |
| 附录 3 实验动物常用的各种生物学数据 .....  | (301) |



# 第一章 绪 论

## 第一节 实验动物学的基本概念和内容

### 一、实验动物

实验动物(laboratory animal)是指经人工饲养,对其携带微生物实行控制,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。即实验动物是其先天遗传性状、后天的繁殖条件、微生物携带状况、营养需求以及环境因素等方面受到全面控制的动物。控制的目的是为了实验应用,保证实验结果的可靠性、精确性、均一性、可重复性和可比较性,同时保护接触和应用动物人员的健康。这是一个狭义的概念,按照这个定义,实验动物一般必须具备以下三个特点:

1. 从遗传控制角度 实验动物必须是来源清楚、人工培育、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)。利用基因调控原理,对动物进行纯化,获得基因均一的近交系动物,可减少动物个体差异,保证动物个体的均一性及动物实验结果的可重复性;利用遗传工程技术,培育出新的动物品种和各种疾病的动物模型;利用动物物种的突变,发现和培育出遗传突变型、免疫缺陷型动物,如无胸腺、无脾脏、无B细胞、无NK细胞和巨噬细胞功能的动物等,所有这些经人工培育的动物模型,均来源清楚,遗传背景明确。目前,按遗传学控制将实验动物分为近交系(inbred strain)、封闭群(closed colony)和杂交群(hybrid colony)三大类。

从1980年以来,动物遗传工程技术日益成熟并迅速发展,培育了大量的遗传修饰动物(genetically modified animals)。如转基因动物(transgenic animal)、基因敲除(knock out)小鼠、基因替换(knock in)小鼠、克隆动物(clone animal)及基因封闭(knock down)动物等,这些遗传修饰动物的产生和广泛应用极大地丰富了实验动物的资源,为生物医学研究提供了有力的工具。

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,一级为普通级动物(conventional animal, CV),二级为清洁级动物(clean animal, CL),三级为无特定病原体动物(specific pathogen free animal, SPF),四级为无菌动物(germ free animal, GF),其中包括悉生动物(gnotobiotic animal, GN)。各级别的实验动物均对其携带的微生物、寄生虫进行了人工的监控,而且三、四级动物本身必须是经人工剖腹产净化而获得的。

3. 从应用角度 培育所有实验动物的最终目的都是用于科学实验。目前,几乎所有的生命科学实验,如医学、药学、化工、农业、畜牧业、环保、商检、外贸、军工、宇航等方面的研究,实验动物总是被当做前沿哨兵和人类的替身,用来验证一个又一个的生命科学真理。由于生命现象的

复杂性,目前根本没有其他方法能够完全代替实验动物进行实验研究。

实验动物的定义是随着生命科学的发展和要求逐步确立的。人们最初认为:凡是科学实验研究中使用的动物统称为实验动物。后来又提出:凡是为了科学实验的需要而专门饲养、繁殖的动物,称谓实验动物。20世纪50年代实验动物成为一门新兴的独立学科,对实验动物的认识不断提高,并从以上三方面对实验动物进行了限定,使实验动物从概念上很容易与自然界其他动物区分开。

自然界的动物种类繁多,目前已知的大约有150万种以上,但是只有很少一部分用于科学研究。按照以上实验动物的定义,目前应用最多的实验动物是小鼠、大鼠、地鼠、豚鼠、家兔和犬等,这些动物常年进行人工培育饲养,已经完全成为标准化的合格实验动物,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之中,还不能称为严格意义上的实验动物。

综上所述,实验动物虽然来源于大自然,但已经不同于大自然的动物。从某种意义上说,实验动物是经人类用现代科技手段创造的用于为人类科学实验服务的,并具有新的生物学特性的动物物种。

## 二、实验用动物

通常将用于实验的各种动物统称为实验用动物(experimental animal)。它是一个广义的概念,泛指一切用于科学实验的动物,包括严格意义上的实验动物(laboratory animal),还包括家畜(禽)(domestic animals fowl)和野生动物(animal obtained from nature)。某些家畜、家禽和未经驯化的野生动物由于它们对特定实验敏感性很高,或实验操作较方便的缘故,亦被开发提供实验应用。如给遗传学带来划时代发现的果蝇(*Drosophila*)和目前生物医学研究的热点模型动物斑马鱼(*Zebra fish*)、秀丽隐杆线虫(*C. elegans*),从实验动物的定义要求,它们都不能属于严格意义上的实验动物,很难区分它们属于遗传学控制中的哪种遗传类型,也很难确定它们属于微生物控制中的哪一级别。

实验用动物的范围比实验动物要广。我们将实验动物和实验用动物区分开来是有重要意义的。动物实验研究得到的研究结果必须具有重复性,即不同的实验工作者,在不同的时间,不同的地点使用同种同级别动物所作的实验研究,能够获得相同的实验结果。动物实验的重复性要求动物实验能够达到像化学反应一样的精确,这就要求所用的动物具有像化学试剂那样的“纯度”,对于野生动物和经济动物来说这几乎是不可能的。野生动物生长在自然环境中,是按照“适者生存”的原则自然选择的产物;家畜等经济动物虽然是人工培育选择的品种,但它选择培育的目的是获得最大的经济效益和利润。由于这些动物在遗传背景、健康状况方面有差异,机体反应性不一致,对实验物的敏感性也不同,因此实验结果的重复性较差、可信性较低,难以被国际学术界公认。只有按照实验动物的要求进行驯化培育开发,才能使其达到标准化实验动物的要求。

## 三、实验动物学

实验动物学(laboratory animal science, LAS)是一门研究实验动物和动物实验的科学。即以实验动物为主要研究对象,并将培育的实验动物应用于生命科学等研究的一门新兴综合性、应用性学科。前者指对实验动物本身进行生物学及生理学特性的系统研究,实施遗传育种、保种以维持其遗传学和生物学特性,培育新品系,并生产繁殖出标准化的实验动物。后者是应用实验动物进行科学实验,研究其生命过程的组织形态、机能反应的变化,并在动物自然发生的疾病及人为制作的病理模型中观察疾病发生、发展的规律,研究药物等因素的作用,以适应生物学、医药学、环保、商检、质检与军事科学等领域的研究需要。

实验动物学吸收其他学科的知识,积累本学科的研究成果,已形成其自身完整的理论体系。实验动物学的基本内容主要包括:

(1)实验动物遗传育种学(laboratory animal genetic breeding science)应用遗传调控原理,控制实验动物的遗传特性,培育新的实验动物品种品系和动物模型。

(2)实验动物微生物学和寄生虫学(laboratory animal microbiology and parasitology)研究实验动物的微生物、寄生虫分类及其与人类的相互关系,探讨与实验动物疾病作斗争的措施,实行对实验动物微生物和寄生虫的质量监控。

(3)实验动物环境生态学(laboratory animal environmental ecology)研究影响实验动物生存的环境和条件。例如:饲养动物的房舍、温度、湿度、气流、光照、噪音、风速、风压、笼具、饲料、饮水和垫料等。

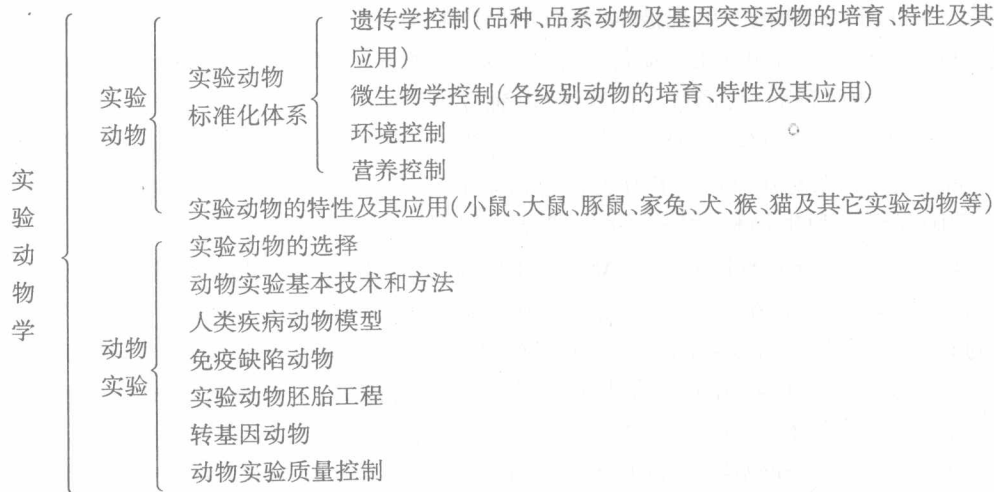
(4)实验动物营养学(laboratory animal nutriology)研究实验动物的营养需要及其对动物生长、发育、繁殖、抗病力及实验结果的影响。

(5)实验动物医学(laboratory animal medicine)研究实验动物疾病的诊断、治疗、预防,以控制和消灭实验动物的各种疾病。

(6)比较医学(comparative medicine)比较研究所有动物(包括人类)的基本生命现象的异同,并可采用动物与人疾病不同点的研究,通过建立实验动物疾病模型来研究人类的相应疾病。

(7)动物实验(animal experiment)指在实验室内,通过动物实验,解决科学实验中的问题,获得新的认识,发现新的规律,包括各种实验技术、实验方法和技术标准等。

从实验动物标准化角度而言,实验动物学基本内容框架可划为:



实验动物的标准化主要是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(遗传质量控制和微生物寄生虫质量控制)和动物实验应用条件标准化。要达到实验动物的标准化控制,就必须从遗传、微生物及寄生虫、环境设施和营养方面进行控制。本教材将在第二、第三、第四和第五章分别介绍实验动物学的这“四大控制”,以利于医学实验研究人员能够系统学习,并按照标准化的要求使用实验动物。

实验动物学的任务是研究怎样以优质的实验动物和精确的实验方法,使动物经实验处理后,能获得良好的反应重复性,增强动物实验结果的可信性和科学性。实验动物学随着生命科学的不断发展而得到充实和提高,以其独特的社会应用价值自立于学科之林。

## 第二节 实验动物学发展概况

### 一、国外发展概况

#### 1. 发展概况

人类使用实验动物已有近千年的历史,古代对毒药和解毒药的研究即来自动物实验。古埃及为保存尸体,首先用猫、蛇和昆虫等动物制成木乃伊进行观察。古希腊时代(公元前300—前500)Hippocrates 和 Aristotle 就对动物作解剖观察,并著书描述多种动物脏器的差别。英国解剖学家 Harvey (1578—1657) 采用犬、蛙、蛇、鱼和其他动物进行一系列的动物实验,证实了动物体内的血液循环现象,阐明了心脏在此过程中的作用,从而为创建生理学开创了道路。法国著名学者 Pasteur (1822—1895) 在研究蚕病、鸡霍乱和炭疽病中,证实了传染病是由病原微生物引起的,奠定了医学微生物的基础。1885 年 Nuttall 和 Thierfelder 成功地培育出无菌豚鼠,解决了生物能否在无菌条件下生存的理论问题,这无疑是实验动物学发展的一大突破。1909 年 Little 在研究小鼠毛色基因中,首先采用近亲繁殖培育了第一个近交系小鼠 DBA。由于近交系动物的基因具有高度的纯合性和一致性,实验结果重复性好,而被广泛应用于生命科学实验研究中。近交系小鼠的培育是实验动物学发展史上的又一重大事件。1932 年 Glimstedt 将无菌豚鼠养活 2 个月。1959 年 Teah 在 Notre Dame 大学繁殖无菌豚鼠成功,使悉生动物学得以发展。1962 年苏格兰医师 Issacson 等首先发现无胸腺裸小鼠。1969 年,丹麦学者 Rygaard 首次成功地将人类恶性肿瘤移植于裸小鼠体内,在裸小鼠体内肿瘤存活并生长,开创了免疫缺陷动物研究和应用的新局面,给肿瘤学的研究提供了新的手段,裸鼠的出现被称为实验动物科学的一颗“小明星”。20 世纪末分子遗传工程小鼠的创立被称为近十年新的“遗传革命”。这些实验动物学发展史上的重大成就使实验动物学从普通动物学中脱颖而出,形成一门新兴的、独立的学科。

1944 年,美国纽约科学院将实验动物标准化提上议事日程,专门讨论实验动物与医学生物学发展的关系,所以人们通常把 1944 年作为实验动物学的起点。1956 年,联合国教育、科学、文化组织,医疗科学国际组织和生物科学协会联合建立了“国际实验动物科学委员会”(International Committee of Laboratory Animal Science, ICLAS),人们以此为标志,将 20 世纪 50 年代中期作为实验动物学真正形成的时期。该组织每三年召开一次国际学术讨论会,交流信息,加强合作,对促进实验动物的标准化、商品化、社会化,推动实验动物科学的发展起了良好的作用。其间世界各国相继成立实验动物机构。1947 年英国最早成立实验动物管理署,它成为英国实验动物中心的前身;1951 年日本成立全国性的实验动物研究会,1952 年成立实验动物中央研究所;法国 1953 年,德国 1957 年设立了实验动物中心机构;1961 年加拿大建立了动物管理委员会;1967 年美国实验动物科学协会成立。这些实验动物科学水平较高的国家相继颁布了实验动物管理条例、法规和规范,实现了实验动物生产的标准化、商品化和社会化,并且形成了较完整的实验动物教育、科研、生产管理与应用体系。

#### 2. 发展趋势

(1) 使用动物的数量不断下降,质量不断提高。早在 20 世纪 70 年代西方主要实验室使用动物的数量已趋平衡,并开始缓慢下降趋势。近二十几年来,随着动物权利运动的迅速掀起,人们对动物保护关注的增加,公众对动物的感性认识日益变为同情,许多科学研究人员对动物的态度有了改变,他们不断改变实验研究和安全测试的方法,使动物使用量大约减少了 50%。同时使

用动物的种类也发生明显变化,在一些研究领域,大量哺乳动物被鱼类代替,鸟类(包括受精蛋)、白鼬的使用量也有较大幅度增加。啮齿类动物、灵长类、犬和猫的使用量减少。生物医学研究使用动物的总量在减少,但动物实验研究的强度和力度不但没有减弱,反而在加强。明显的特征在于:高质量实验动物的使用量呈明显上升趋势。发达国家使用的动物大多为无特殊病原体动物(SPF动物),遗传修饰动物使用量急剧增加。如从1990年至1999年英国的动物使用量减少了17%,而转基因动物的使用增长了10倍多,2000年又比1999年增加14%,达到581 740只,占到英国全年动物使用量的21%。转基因的动物广泛应用使在实验动物活体内集整体水平、细胞水平和分子水平为一体,更能体现生命整体的研究效果。

(2) 实验动物模型走向商品化,人类疾病的动物模型大量发展。发达国家已从实验动物生产供应的专业化、产业化发展到了动物实验技术服务的社会化,实验动物模型的商品化。特殊疾病动物模型,如心血管病、老年病、肿瘤、肝炎、艾滋病等医学热点研究需要的模型,已可提供市场供应。遗传修饰动物大量开发并生产,由于其体积小,价位高,具有很强的专一性和较好的经济效益,吸引了各国的生产企业纷纷投入人力、物力进行研究、开发生产。许多国家的实验动物生产厂商已可出售多种经过遗传修饰的动物模型。

(3) 动物替代物和替代方法不断推广应用。实验动物的福利和动物保护运动呈现全球化趋势,发达国家有关实验动物的法律和法规逐步完善,普遍开展了以替代(replacement)、减少(reduction)和优化(refinement)为核心的“3R”运动。即以单细胞生物、微生物或细胞、组织、器官甚至电子计算机模拟替代整体动物的实验;选用最恰当的实验动物进行规范化的动物试验,提高实验动物的利用率,减少使用动物的数量;通过使用麻醉等适当的实验方法减少动物精神紧张和痛苦。“3R”研究的深入和发展将使实验动物的使用量不断减少,为生命科学和其他领域的研究提供有力的研究手段,使生命科学研究更加科学化,实验结果更加准确可靠。

## 二、国内发展概况

### 1. 发展概况

我国的实验动物工作在20世纪80年代前发展缓慢,实验动物的饲养管理水平很低,动物饲养与实验观察条件仍很差。1918年,北平中央防疫处齐长庆教授首先饲养繁殖小鼠做实验,这是我国近代实验动物科学研究的开端。其后陆续有学者从美国、日本、瑞士和印度等国引回各品种的动物进行繁殖生产,但当时的实验动物饲养繁殖和使用仅限于在几个大城市的少数研究单位。1949年后,在国内相继成立六大生物制品研究所,并在大的科研单位和医学院校中建立了一定规模的实验动物繁殖场,奠定了我国实验动物事业发展的基础。

80年代以后,随着我国改革开放和科学技术的不断发展,为我国的实验动物工作注入了新的生机和活力。1981年,根据全国人大和政协的提案,国务院责成原国家科委就实验动物问题进行调查研究。1982年和1985年,原国家科委先后在西双版纳和北京召开了全国实验动物科技工作会议,研究制定我国实验动物科技发展战略。卫生部亦多次召开医学实验动物工作会议,并率先在全国实行了医学实验动物合格证认证制度,使实验动物的管理工作逐步走上正规化轨道。1988年原国家科委发布了第二号令《实验动物管理条例》,1989年国家卫生部颁布了《医学实验动物管理实施细则》。1994年国家技术监督局正式颁布《实验动物微生物学和寄生虫学检测等级》、《实验动物哺乳动物的遗传质量控制》、《实验动物全价营养饲料》、《实验动物环境及设施》、《实验动物微生物学和寄生虫学的检验方法》、《近交系小鼠、大鼠皮肤移植法》等7个中华人民共和国国家标准。实验动物国家标准是在全国范围内统一的技术要求。2001年中国实验动物学会



受国家科技部、国家技术质量监督局的委托对实验动物国家标准进行了修订和补充,使修订后的《实验动物国家质量标准》上了一个新的台阶。既与国际接轨又符合中国国情,为我国加入 WTO 作出了生命科学基础条件的技术储备和接轨准备,表明我国实验动物的法规体系已经形成。

我国 1987 年 4 月成立国家一级学会“实验动物学会”,并于 1988 年加入“国际实验动物科学委员会”。1989 年 11 月首次在上海成功地举办了“上海国际实验动物学术交流会”,1992 年在北京举办了“亚太地区国际实验动物科学学术交流会”,我国与国外的技术合作和学术交流日趋频繁。目前已经建立了实验动物情报咨询、图书出版与信息网络系统。《中国实验动物学报》、《中国比较医学杂志》、《上海实验动物科学》、《实验动物科学与管理》四种正式刊物定期出版。实验动物科学教育与专业训练工作正在加强。1998 年,国家建立了北京、上海两个国家级啮齿类实验动物种子中心,已开始向社会供应 SPF 级大、小鼠种子。云南灵长类实验动物中心在猕猴的繁育方面颇具特色,北京、广东、上海等地的实验用犬场也已初具规模,并可返销国外。全国的实验动物监测机构和检测手段正在建立和完善。我国生命科学的发展和实验动物标准化、法制化科学管理水平的提高,极大地促进了实验动物的产业化进程。

我国的实验动物科学事业 19 世纪 50 年代起步,80 年代成长,90 年代发展,尽管起步晚,但由于国家的高度重视及实验动物工作者的艰苦努力,其发展速度很快,正处于方兴未艾的历史时期。正像国际实验动物科学委员会前主席 Harry C. Rowsell 所说:“我亲眼看到新中国的实验动物科技事业,只用了不到 10 年的时间,走完了西方半个世纪的路。”中国作为发展中国家,对基础和应用研究以及基础研究资源的需要是显而易见的。

## 2. 发展趋势

“十一五”期间我国实验动物科学的研究重点是:(1)实验动物新品种与品系的研究与开发。如野生动物和水生动物的实验动物化;自发突变动物的保存与利用;与计划生育、中医中药、环境保护有关的实验动物品种、品系的研究与开发。(2)人类疾病动物模型的研究。如多发病和疑难病动物模型、转基因和基因敲除(入)动物模型、新技术和新方法等研究。(3)“3R”研究。如以细胞、组织、器官、微生物或计算机技术代替动物实验的研究。(4)实验动物质量控制。如研究与国际接轨的实验动物标准化快速检测方法、技术和试剂盒。(5)实验动物产业化和相关支撑条件的研究。如实验动物产业化途径和模式;饲料、垫料、笼器具、环境设施建设等的标准化和产业化。(6)信息网络和计算机在实验动物科学研究领域的应用研究。

21 世纪实验动物的发展和应用主要集中在以下几个方面:(1)功能基因组实验动物模型;(2)衰老实验动物模型;(3)复合疾病实验动物模型;(4)实验动物模型计算机模拟系统;(5)中医证候动物模型。还要将核酸分子杂交及 PCR 技术、DNA 指纹技术、转基因技术、克隆技术等高新技术应用于实验动物科学。

## 第三节 实验动物学的应用及动物实验的局限性

### 一、实验动物学的应用

21 世纪是生命科学的新时代,生命、人脑、遗传工程是当代高技术群体生物技术的重要内容。实验动物科学则是在现代科学带动下,迅速崛起的一门以生命科学为主体的综合性独立的新兴学科,是现代实验科学的重要内容。在新技术革命的洪流中它已经开始影响着整个生命科学的各个研究领域,受到世界科学家和各国政府的高度重视,甚至作为衡量一个国家科学水平高低的



标志之一。

实验动物科学既是生命科学的重要组成部分,又是生命科学发展的重要基础条件,实验动物在保障人类健康和优化生存环境中的作用是无置疑的。天花的灭绝、各种疫苗的研制、异体器官移植以及克隆技术等重大突破,都是首先在实验动物上获得成功的。当今,人类仍面临重大疾病的威胁,疾病的诊断、治疗和预防,医药品的安全评价,与人类生存环境密切相关的重大研究,都需要实验动物科学的支撑。因此,实验动物科学的重要性一方面在于它是生命科学研究的重要手段和条件,直接影响着许多领域研究成果的确立和水平高低;另一方面,它的发展和提高又会把许多领域的研究引入新的境地,推动生命科学的发展。

在现代生命科学研究中,进行实验研究的条件可概括为 AEIR 四个基本要素。A 是 Animal (动物),E 是 Equipment(设备),I 是 Information(信息),R 是 Reagent(试剂)。这四个基本要素具有同等重要的地位,不能忽略或偏废。由于以往对设备、信息和试剂比较重视,资金投入相对较大,所以,要获得高、精、尖的仪器设备、化学试剂和情报信息已不是很困难的事。但实验动物学科起步晚,实验动物科学知识不普及,标准化实验动物应用不广泛,要获得高质量的标准实验动物并不很容易。由于实验动物质量达不到标准,曾经造成过不少沉痛的教训,如动物实验的敏感性、重复性差,致使动物严重浪费,科研成果的科学性和可信性降低,在国际学术界得不到公认,生物制品、药品的安全性有效性评价实验研究得不到承认,在中国加入世界贸易组织后,形势将更加严峻,直接影响到国家经济和贸易的发展。不良的动物意味着不良的科学。因此,我国的各种生命科学研究项目和成果要与国际接轨,要被国际承认,就必须以国际通用的实验动物标准和管理原则为指导,把我国的实验动物科学工作搞上去。

实验动物科学所研究的“实验动物”既是生命科学研究的对象,又作为“活的试剂与度量衡”在许多领域中广泛应用。

### 1. 在医学生物学方面的应用

实验动物科学为人类的健康和预防保健事业作出了突出贡献。人类各种疾病的发生发展十分复杂,要深入探讨其疾病的发病及防治机理是不能也不应该在病人身上进行的,但可以通过对动物各种疾病和生命现象的研究,进而推用到人类。因此,实验动物是人类的替难者。通过实验动物进行比较医学研究,有利于更准确、更全面、多方位、多层次地了解各种人类疾病以及各种生命现象的本质。在医学生物学的研究中使用实验动物,可以把人体非常复杂的问题简单化,并可以进行各种因素的细微探讨。再者,动物实验可采取某些不能应用于人类的途径进行研究,如烈性传染病的人工感染、放射病与毒气实验等;利用动物繁殖周期短而缩短研究的时间如遗传因素与某些疾病关系的研究;根据实验的目的而随意安排采取研究样本的时间、方式及样本量等。有人统计,医学生物学方面的科学研究课题有 60% 以上需要使用实验动物,以实验性学科为主的学科如:生理学、病理生理学和药理学等绝大部分论文是采用动物实验来完成的,有些课题离开了实验动物就寸步难行。尽管近年来发达国家出于动物生存和福利的考虑,一直在积极探索用计算机模拟、细胞、器官、微生物等体外方法代替动物进行医学生物学研究,但实验动物在医学生物学研究中的应用始终不可替代。

实验动物还是人类器官移植的供体,不久的将来,转基因动物就可以为人类提供角膜、皮肤、血管、肝、心、肾等救命器官。

强调动物实验的重要性,并不证明动物实验是促进医学生物学发展的惟一途径,和临床观察一样,动物实验的出现是医学发展的客观需要。人与动物从生物学的角度上比较是大同小异的,

这就从根本上保证了动物实验的可靠性。我们不能否认临床研究和实验室研究存在的差异,应当减少由于主客观原因可能造成动物实验与临床观察的脱节,使实验动物科学为医学生物学的发展服务。

### 2. 在制药工业方面的应用

药品在正常生产过程中,产品要以动物实验进行热原检查等安全性检验,以保证产品的安全性。新的药品在投产前必须用啮齿动物、犬或猴等不同进化程度的动物进行大量的严格的安全性有效性评价(GLP),包括动物急性、亚急性及慢性试验,特殊毒性试验(致畸、致癌、致突变),局部用药毒性试验和药物依赖性试验等,确认对人体安全可靠后,才能申请进行临床试验,否则会给人类造成不可挽回的损害。如1962年西德某药厂生产的反应停给孕妇服用后引起近万名婴儿畸形。

### 3. 在生物制品方面的应用

生物制品的生产和检验需要使用大量高质量的动物。实验动物是生产疫苗、诊断用血清、诊断用抗原及免疫血清等的重要材料,如以猴肾制备小儿麻痹症疫苗,地鼠肾制备乙脑及狂犬疫苗等。生物制品的安全性评价也离不开实验动物。所以实验动物的质量会直接影响到生物制品的质量,在质量方面稍一马虎,便有造成变态反应甚至致命的危险。

### 4. 在中医药研究方面的应用

中医药是中华民族的传统瑰宝,中医学是人体生命科学的一个分支,是一门实践性很强的学科。要使祖国医学发扬光大,走向世界,要深刻揭示中医药治病机理,进一步提高疗效,使中药产业成为新的经济增长点,就必须利用现代科学理论与方法,包括借助实验动物学的手段来进行研究,用客观、规范、国际认可的检测标准和评价指标加以验证。如将某些有待证实的假说,应用实验动物模型进行研究,并与临床研究相结合,以求使经验进一步上升为科学理论。因而,现代中医学与实验动物学相结合有利于科学化、客观化、量化地阐明中医理论,深化中医实践。

### 5. 在轻工业与食品工业方面的应用

各种化妆品、保健品,饮料和化学制品的安全性有效性均需要使用实验动物进行试验。

### 6. 在农业科学方面的应用

新的农业优良品种的确立除需做物理的、化学的分析以外,利用实验动物进行生物学的鉴定是十分重要和有意义的,尤其是对转基因农产品的安全性鉴定是今后动物试验的重点。化学肥料、农药的残毒检测,安全性评价也要通过实验动物的试验来确定。畜牧业的各项研究,如生理试验、胚胎学研究、营养饲料的分析研究、疫苗的制备和鉴定等都要使用实验动物。

### 7. 在宇航、国防和军事科学方面的应用

各种武器的杀伤效果,化学、辐射、生物武器的效果和防护,以及在宇宙航天科学实验中,实验动物都作为人类的替身而取得有价值的科学数据。

巴甫洛夫指出:“没有对活动物进行实验和观察,人们就无法认识有机界的各种规律,这是无可争辩的。”英国医学研究会的 Himsivorth 写到:“过去半个世纪的医学和兽医学的进步大于人类历史上任何时期,没有什么时候疾病的发生情况会如此显著减少,任何有思想的人都清楚地知道,假如没有动物所进行的实验工作,这种进步是不可能的。”

## 二、动物实验的局限性

人们在实践中认识到了动物实验研究对发展生物医学的积极意义,在目前条件下还没有更

好的方式取代动物实验,因此动物实验的应用是很广泛的,并为人类的健康作出了不可磨灭的贡献。但是在看到动物实验积极作用的同时,我们还要充分认识和注意动物实验的局限性。在动物实验研究过程中,我们通常较多看到的是动物作为人类疾病模型的可利用性,实验动物常常被做为人的替代物,即借助于实验动物模型进行人类生命现象的研究。但是生物各物种间是有区别的,动物毕竟不是人,所以与人在解剖、组织细胞学、免疫学等诸多方面均存在差异,各种动物品种品系之间对各种实验反应也各有不同,我们在利用动物做实验的同时一定要充分注意动物实验所具有的不全面性和局限性,即并不是所有动物实验的结果都会在人身上得到印证。另外,将一种动物实验的结果外推到其他物种或人类从理论上讲也是缺乏逻辑性的。

### 1. 在药物和化学物质的药效和安全性实验中动物实验的局限性

人们经常使用实验动物来进行药物或化学物质的效果研究和安全性评价。但是实际上在进行测试时不同动物所测得的结果往往不一致,经常还出现矛盾。例如,1988年,Lester Lave在《自然》杂志上报道,使用大鼠和小鼠测试214种化合物的致癌性的双重试验,其反应一致性的仅有70%。啮齿类动物和人之间的相关性将会更低。许多药物在动物实验中似乎是安全的,而且获得了像美国食品和药品管理局(FDA)这样权威执法部门的批准,允许用于人类临床,但后来却被证明对人有危害。例如,提高心脏输出量的药物Milrinone可提高诱发性心力衰竭大鼠的存活率,但有严重性心力衰竭的人服用这种药物后死亡率却增大30%;抗病毒药物Fialuridine在动物试验中似乎是很安全的,然而服用这种药的15人中有7人出现肝脏衰竭(其中5人因此死亡,另两人接受了肝移植手术)。美国审计总局对1976年至1985年期间上市的209种新药中的98种进行评价,发现其中52%的药物具有“严重的批准后的危险”,而当时在动物试验和有限的人体试验中未曾预见。与此相反,又可以预测会有多少种具有潜在应用价值的药物,因动物试验结果的错误显示为无效或有毒性而被放弃或停止使用呢?

### 2. 由于动物本身生物学特性造成的动物实验的局限性

在人们对生物医学中一些理论产生怀疑或争论时,往往引用动物实验研究结果作为证据。但是由于动物自身生物学特性与人类的不同,动物试验得出的结果有时是不准确的甚至是误导的。香烟致癌就是一个典型的例子。20世纪60年代,科学家根据许多动物试验推断,吸入烟草烟雾不会引起肺癌,因为涂在啮齿类动物皮肤上的烟雾焦油不引起肿瘤发生,而吸入烟草烟雾的可能性就更小。在其后的许多年里,国际上许多烟草公司得以以这些研究的结论为依据,设法去推迟政府的警告,并阻止医生干涉他们的患者的吸烟习惯。而人类的群体研究提供了烟草与癌症之间密切相关的证据,证实烟草对癌症的发生具有不可推卸的责任。近年来的人类DNA研究也证实了烟草的这种劣迹行为,烟草中苯并芘的一种衍生物是致癌物,它将人类基因作为目标,引起癌症。

### 3. 动物应激反应造成的动物实验结果的不可靠性

人们在进行动物实验时对动物实施抓取固定、隔离处理、实验处置等都会使动物产生应激反应,进而改变动物体内的生理状态。比如,动物在实验室内的应激反应可以增加其对传染病及某些肿瘤的敏感性,影响其激素和抗体的水平,而抗体和激素的水平变化又能改变各种器官的功能,造成实验结果的不可靠。

总之,应用动物实验进行研究和检测,只是许多可用的实验技术之一。许多实验研究都充分证实了动物实验的局限性,如癌症研究、糖尿病研究、冠心病研究、先天性免疫缺陷症的研究等等许多的研究进展,并不能完全归功于动物实验。而来自人群的流行病学调查、临床干预实验、人