



卫生部“十一五”规划教材 全国高等医药教材建设研究会规划教材
全国高等学校医学研究生规划教材

医学实验动物学

主 编 秦 川



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



卫生部“十一五”规划教材 全国高等医药教材建设研究会规划教材
全国高等学校医学研究生规划教材

医学实验动物学

主 编 秦 川

副主编 张连峰 刘福英 王 钜

编者(以姓氏笔画为序)

- | | |
|--------------|------------------|
| 于学慧(山东大学) | 邹移海(广州中医药大学) |
| 王 钜(首都医科大学) | 汪思应(安徽医科大学) |
| 王纯耀(郑州大学) | 张连峰(北京协和医学院) |
| 王禄增(中国医科大学) | 陈民利(浙江中医药大学) |
| 王靖宇(大连医科大学) | 陈振文(首都医科大学) |
| 尹海林(四川大学) | 岳秉飞(中国药品生物制品检定所) |
| 孔 琪(北京协和医学院) | 郑振辉(北京大学) |
| 孔利佳(华中科技大学) | 俞远京(中南大学) |
| 师长宏(第四军医大学) | 秦 川(北京协和医学院) |
| 朱 华(北京协和医学院) | 顾为望(南方医科大学) |
| 刘云波(北京协和医学院) | 高 虹(北京协和医学院) |
| 刘田福(山西医科大学) | 涂新明(北京协和医学院) |
| 刘恩岐(西安交通大学) | 黄芝瑛(中山大学) |
| 刘福英(河北医科大学) | 崔淑芳(第二军医大学) |
| 杜晓燕(首都医科大学) | 康爱君(北京大学) |
| 李 涛(哈尔滨医科大学) | 谭 毅(重庆医科大学) |
| 杨伟敏(上海交通大学) | 潘振业(上海交通大学) |
| 杨志伟(北京协和医学院) | 魏 强(北京协和医学院) |
| 肖 杭(南京医科大学) | |



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

图书在版编目(CIP)数据

医学实验动物学/秦川主编. —北京:人民卫生出版社,
2008. 11

ISBN 978-7-117-10507-1

I. 医… II. 秦… III. 医药学:实验动物学-研究生-
教材 IV. R-332

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 120481 号

本书本印次封底贴有防伪标,请注意识别。

医学实验动物学

主 编: 秦 川

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京智力达印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 37.75

字 数: 894 千字

版 次: 2008 年 11 月第 1 版 2008 年 11 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-10507-1/R·10508

定 价: 72.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

出版说明

随着医学研究生培养规模的不断壮大,国内研究生培养硬件及软件水平的相对落后与培养高素质研究生之间的矛盾日益突出,如何解决这一矛盾成为我们国家医学研究生培养迫切需要解决的问题。

为了适应新时期国内研究生教育和教学的需要,全国高等医药教材建设研究会、卫生部教材办公室自2004年开始,针对各高校研究生院(处)、研究生导师、在校和毕业后研究生有计划、分期分批地进行了大量、大规模的调研和专家论证工作。在深入探讨“研究生规划教材在研究生培养过程中应该发挥的作用;研究生教材与五年制教材、八年制教材、专科医师培训教材、专著之间的区别与联系”的基础上,根据我国医学研究生教育的实际需要,率先组织策划了这套全国高等学校医学研究生规划教材。

在内容的组织上,该套教材突破传统应试教育教材系统全面的特点,紧扣研究生培养目标,着眼于学生进一步获取知识、挖掘知识和实践创新能力的培养。全套教材包括公共基础课和临床专业课两个系列:公共基础课系列主要围绕研究生科研过程中,从最初的科研设计到最终论文发表的各个环节可能遇到的实际问题展开。临床专业课系列以临床诊疗的回顾·现状·展望为线索,通过对具有转折点意义的诊疗理论、技术或方法探索过程的回顾,目前诊疗中的困惑、局限与不足以及诊疗实践中应注意问题等现状的分析,以及所在学科领域研究热点及发展趋势的展望来探讨新的解决问题的切入点,启发和培养临床创新思维。

该套教材的临床专业课系列主要适用于临床型的硕士生、博士生及相应的临床工作者;公共基础课系列适用于医药卫生各专业的硕士生、博士生及相应的医药卫生工作者。

教材目录

一、公共基础课系列

医学科研课题的设计、申报与实施	主编 李卓娅 龚非力	中英文医学科研论文的撰写与投稿	主编 张学军
医学信息搜集的途径与方法	主编 聂绍平	医学免疫学实验技术	主编 柳忠辉
医学实验技术的原理与选择	主编 李幼平	组织化学与免疫组织化学	主编 李 和 周 莉
医学实验动物学	主编 秦 川	断层解剖学	主编 刘树伟
人类疾病动物模型	主编 施新猷 顾为望	医学免疫学	主编 曹雪涛
统计分析在医学课题中的应用	主编 蒋知俭	实验室生物安全	主编 叶冬青

二、临床专业课系列

呼吸内科学	主编 钟南山 王 辰	泌尿外科学	主编 杨 勇 李 虹
心血管内科学	主编 胡大一 马长生	妇产科学	主编 曹泽毅
消化内科学	主编 胡品津 刘新光	儿科学	主编 桂永浩 申昆玲
肾内科学	主编 谌贻璞	神经内科学	主编 刘 鸣 谢 鹏
血液内科学	主编 周 晋 黄 河	精神病学	主编 江开达
内分泌内科学	主编 陆召麟 宁 光	眼科学	主编 崔 浩 王宁利
风湿内科学	主编 陈顺乐 邹和健	耳鼻咽喉头颈外科学	主编 孔维佳
普通外科学	主编 赵玉沛 姜洪池	传染病学	主编 李兰娟
骨科学	主编 田 伟 陈安民	急诊医学	主编 黄子通
胸心外科学	主编 胡盛寿	老年医学	主编 张 建 范 利
神经外科学	主编 王忠诚		
血管淋巴管外科学	主编 汪忠镐		

前言

现代科学意义上的实验动物科学出现在 17 世纪。在 21 世纪，即生命科学的世纪，实验动物科学已经成为生命科学、医学和药学研究的交叉点。实验动物成为最常用的研究工具，同时，生命科学技术发展又进一步促进了实验动物科学的发展。

使用实验动物资源的生命科学和医学研究者越来越多，编写一本既能反映实验动物科学基本概念，又能体现实验动物科学发展前沿的教材，是十分必要的。

本教材的编委由来自 24 所医学院校的 37 位工作在教学第一线并同时具有相关领域研究经验的专家组成，基本代表了中国本领域的实际水平。全书分为四篇和附录，共五部分。第一篇“实验动物科学在医学研究中的延伸”以实验动物的外形特征、行为习性、解剖学特点、生理学特征、营养学特点、遗传学特征为重点，同时也介绍了实验动物科学的发展、基本原理、应用范围和国内外学术刊物对实验动物相关研究的要求。第二篇“善待动物——为医学科学研究提供更精准的结果”以生命科学研究对实验动物微生物背景和遗传背景的要求，实验动物对饲养环境、营养等要求、实验中动物常见病和护理措施，实验动物与动物实验的安全管理等方面的内容为主，介绍了研究者和实验动物两者之间的正确关系和实验动物伦理的内容以及善待实验动物对研究结果的重要性。第三篇“重要的人类疾病模型与比较医学用途”以人类疾病动物模型制备的一般原则、基本方法为主，重点介绍了人类疾病常见模型的制作方法、比较医学研究方法等。第四篇“动物实验常用实验技术”除介绍常用实验方法及检查方法，实验病理技术，麻醉、镇痛和安乐死方法，实验动物标记和技术与实验动物外科技术等基本技术外，还介绍了模式动物、模型动物和疾病模型的概念，动物实验的设计，实验动物行为学研究技术，比较影像学诊断及鉴别技术。本教材注重能力的培养，同时也介绍了一些具体技术方法，力图使在动物实验有关的医学与生命科学领域中学习的研究生通过学习本教材，掌握并更好的运用这一重要的研究工具。本书适合生物学、基础医学、临床医学、药学和农业等从事相关领域研究的本科生、研究生和青年科学家参考。

在本书的编写过程中得到了我国主要医学院校的专家和人民卫生出版社的支持，在此对他们表示衷心的感谢，并把本书献给那些关心、支持和帮助这项工作的人们。

秦 川

2008 年 8 月

目录

第一篇 实验动物科学在医学研究中的延伸

第一章	生物“天平”——在动物体内进行医学探索	1
第一节	实验动物科学的发展历程	1
第二节	实验动物对生命科学研究的贡献	8
第三节	实验动物的应用范围	12
第四节	学术刊物对实验动物和动物实验的要求	13
第二章	基因组学为比较医学研究开辟新的时代	16
第一节	人类基因组计划	16
第二节	小鼠和其他动物的基因组计划	18
第三节	比较基因组学	20
第四节	基因组学时代的实验动物科学和比较医学	22
第三章	解剖结构异同为比较医学研究提供可能	24
第一节	实验动物体表各部分名称以及主要脏器的位置和名称	24
第二节	骨骼	26
第三节	肌肉	34
第四节	呼吸系统	40
第五节	心血管系统	43
第六节	消化系统	47
第七节	泌尿系统	51
第八节	生殖系统	54
第九节	神经系统	61
第十节	内分泌系统	68
第四章	动物多样性为医学提供广泛的研究资源	71
第一节	总论	71
第二节	小鼠	73
第三节	大鼠	80
第四节	豚鼠	87
第五节	地鼠	94
第六节	长爪沙鼠	98

第七节 兔	105
第八节 犬	110
第九节 猫	113
第十节 小型猪	117
第十一节 非人灵长类	122
第十二节 鸟类	131
第十三节 鱼类、两栖类	134
第十四节 无脊椎动物	138

第二篇 善待动物——为医学科学研究提供更精准的结果

第一章 动物实验的社会问题和科学问题	149
第一节 动物实验带来的伦理问题和实验动物福利问题	149
第二节 动物实验的科学问题	152
第二章 医学研究中使用动物的伦理原则	155
第一节 医学研究中使用动物的伦理原则	155
第二节 实验动物福利立法	157
第三节 动物管理和使用委员会	160
第四节 国内外动物实验申请、审批程序和 AAALAC 规范的程序	162
第三章 医学研究对实验动物的要求	165
第一节 实验动物遗传学及遗传质量控制	165
第二节 实验动物微生物和寄生虫的质量控制	191
第四章 实验动物对实验者提出的要求	199
第一节 小鼠的要求	199
第二节 大鼠的要求	201
第三节 豚鼠的要求	202
第四节 兔的要求	203
第五节 犬的要求	204
第六节 猪的要求	206
第七节 鸡的要求	207
第八节 实验动物运输的要求	208
第五章 实验动物饲养的一般原则	212
第一节 实验动物的营养需求	212
第二节 实验动物对环境的要求	218
第三节 实验动物使用者的基本素质要求	225
第六章 实验动物常见疾病及对动物实验研究的干扰作用	233

第一节	实验动物病毒感染性疾病及对实验研究的干扰	233
第二节	实验动物细菌感染性疾病及对实验研究的干扰	240
第三节	实验动物寄生虫感染性疾病及对实验研究的干扰	244
第七章	实验动物与动物实验的安全管理	248
第一节	常见安全问题预见	248
第二节	管理措施	258
第三节	生物安全	265
第四节	基因工程中的生物安全	273
第五节	灾害等危机管理	274
第三篇	重要的人类疾病模型与比较医学用途	
第一章	模式动物、模型动物、疾病模型总论	277
第一节	模式动物、模型动物、疾病模型的概念	277
第二节	无菌动物、悉生动物和无抗原动物在比较医学研究中的应用	286
第三节	模型鉴定基本流程	287
第二章	常见感染模型	293
第一节	肝炎	293
第二节	艾滋病	302
第三节	禽流感	308
第三章	外科模型	314
第一节	显微外科手术模型	314
第二节	常规手术模型	327
第四章	常见诱导和移植模型	335
第一节	实验性糖尿病动物模型	335
第二节	神经退行性变疾病模型	339
第三节	诱发性自身免疫性疾病动物模型	347
第四节	高血压、肥胖症和动脉硬化模型	351
第五节	肿瘤模型	356
第五章	基因工程动物模型	372
第一节	基因工程技术和实验动物	372
第二节	基因工程动物模型	381
第三节	基因工程小鼠模型的局限性	383
第四篇	动物实验常用实验技术	
第一章	常用实验方法及检查方法	387

第一节	实验动物的抓取与固定	387
第二节	给药方法	390
第三节	血液采集方法	395
第四节	尿液、粪便及其他体液采集方法	400
第五节	血常规和血液生化分析	404
第六节	血液细胞和骨髓象形态学检查	406
第七节	生理指标采集技术	415
第八节	动物的标记	417
第九节	动物芯片	419
第二章	病理技术	420
第一节	一般病理观察	420
第二节	解剖流程	422
第三节	组织取材	425
第三章	麻醉、镇痛和安乐死方法	430
第一节	麻醉和镇痛	430
第二节	安乐死方法	436
第四章	实验动物外科技术	438
第一节	外科无菌技术	438
第二节	手术基本操作	444
第三节	实验动物头颈部常用外科手术	450
第四节	实验动物胸部常用外科手术	455
第五节	实验动物腹部常用外科手术	456
第六节	呼吸机的使用	459
第七节	生理监测系统	464
第五章	影像学技术在比较医学中的应用	467
第一节	活体动物体内光学成像	468
第二节	核素成像	469
第三节	核磁成像	470
第四节	小动物超声成像	472
第五节	X线成像	474
第六章	实验动物行为学研究技术	476
第一节	实验动物行为学的基本概念和行为谱	476
第二节	实验动物行为学的主要研究内容	479
第三节	实验动物行为学常用的研究方法和结果处理	481
第七章	动物实验的设计	484

第一节	动物实验的基本要求	484
第二节	动物实验设计的方法和步骤	487
第三节	动物实验中的偏倚及其控制	490
第四节	动物实验记录的规范要求	495
第五节	论文写作中常出现的有关动物实验问题	497

附录

附录一	数据库及生物信息检索	501
附录二	实验动物常用数据	537
附录三	重要实验动物供应机构信息	569
中英文名词对照索引		579

第一篇

实验动物科学在医学研究中的延伸

第一章 生物“天平”——在动物体内进行医学探索

第一节 实验动物科学的发展历程

一、动物实验的历史

(一) 动物实验的目的

开展动物实验的初衷并不是为了日后的医学,而是为了了解和认识生命现象,怀疑并挑战宗教神学对人类思维的禁锢,最终形成了动物学、解剖学、生理学等基础生命科学的理论框架。

在四大古文明(埃及文明、美索不达米亚文明、印度文明和中国文明)中,均有关于生命、疾病等朴素医学知识的记载,如公元前 2500 年埃及就有外科手术,这与制作木乃伊而对人体的神秘观念有密切的关系。中国的《神农本草经》、《黄帝内经素问》等也有用人体和动物进行传统医药实验的描述。著于公元前 1750 年的《吠陀》是目前已知印度最古老的宗教文献和科学文学作品,被婆罗门教尊为神圣的经典。《吠陀》中有大量的活体解剖动物的资料。

起源于公元前 776 年的希腊文明最早对生命的认识充满了宗教迷信色彩,于是有了著名的《希腊神话》和随后的《罗马神话》。一些自然科学家以非宗教的思想、不以神和魔法为基础来探索世界和生命是如何形成的,这种探索就是科学和哲学的起源,他们天才地提出的一些问题和所作的回答是现代生物学、医学、天文学、物理学等的种子。亚里士多德(Aristotle, 公元前 384—322)不仅像他的老师苏格拉底(Socrates)和柏拉图(Plato)一样是伟大的哲学家,而且是伟大的博物学家,他亲自解剖各种动物,著有《动物的组成部分》、《动物的生死》等。公元前 269 年,知识活动中心逐渐从希腊的雅典转到埃及的亚历山大利亚。直至公元前 30 年,埃及被罗马吞并(恰值我国战国中期到西汉后期)。亚历山大利亚时期在生命科学方面的主要成就是解剖学和医学。埃及的传统是用香料保存尸体,这就需要将尸体解剖并取出一些器官。而在中国和希腊是十分反对伤残尸体,提倡尸体完整。埃拉吉斯塔特(Erasistratus, 公元前 310—250)和希洛费勒斯(Herophilus, 公元前 330—260)是当时两位

有名的解剖学家,他们不仅解剖了多达 600 具尸体,还解剖了大量的动物,确定肺和气管是呼吸的器官。

到了公元前 2 世纪,罗马帝国大举向东扩张,希腊被并入罗马版图,希腊文明逐渐衰退,罗马文明兴起。当时著名的医学家盖仑(Galen,公元 130—200)受神学的限制,不能对人体进行系统解剖,转向猪、羊、猴和猿的解剖,并推广到对人体的认识。尽管盖仑的著作不可避免地有很多错误,并且统治了学术界几百年,但最终还是激发了解剖学和生理学的一场革命。公元 476 年,罗马帝国灭亡,基督教思想在欧洲中世纪占统治地位,不允许对教会有任何怀疑,开始了长达 1000 多年的欧洲黑暗时代,学术处于后退状态,直到意大利文艺复兴的到来。

1543 年两本书的出版向当时有关宇宙和人体本质的旧观念发起了挑战,被认为是近代科学的开端之年,其中一本是波兰天文学家哥白尼的《天体运行论》,另一本是现代解剖学奠基人——维萨里(Andreas Vesalius,1514—1556)的《人体的构造》,该书来自大量的动物和人体解剖,从根本上改变了西方世界对人体的传统观念,动摇了盖仑生理学的体系。有趣的是,文艺复兴时期的伟大画家达芬奇(Leonardo da Vinci,1452—1519)曾解剖过昆虫、鱼、蛙、犬、猫等动物,绘制了许多比较解剖的图解。15 世纪 50 年代,维萨里的同行,意大利著名解剖学家科伦布(Readus Columbus,1510—1559),基于临床观察和动物解剖实验发现了肺循环。

1628 年,英国医生哈维(William Harvey,1578—1657)(图 1-1-1),出版《动物心血运动的解剖研究》,证明血液循环的观念。哈维放弃了一般科学家只研究人的方法,而采取比较解剖和活体解剖不同动物的方法,了解心脏跳动的实际情况。血液循环学说解释了许多临床的疑问,如局部中毒(如被蛇咬)或感染会影响全身、内服药物能被吸收并分布到全身。基于哈维的发现,1660 年,哈维的追随者,如英国的列恩(Christopher Wren)在动物身上进行了多次实验后,在人体身上进行了第一次有意义的输血实验。1740 年,英国牧师赫尔斯(Stephen Hales,1671—1761)在



图 1-1-1 William Harvey(1578—1657)

马的肩部安置瘘管,测量出马的血压。

实验医学之父贝尔纳(Claude Bernard,1813—1878)(图 1-1-2)发明了很多动物研究的复杂方法,他评论说:“对每一类调查,我们应当仔细地指出所选动物的适当性,生理学或病理学问题的解决常常有赖于所选择的动物。”他创立的实验室培养了几代优秀的学生。基于动物实验的经验和教训,他的学生卡雷尔(Alexis Carrel)于 1912 年因血管缝合与移植的成功而获得诺贝尔生理学或医学奖。

俄国生理学家巴甫洛夫(Ivan Pavlov,1849—1936)以犬为研究对象,从 1891 年开始研究消化生理。他在“海登海因小胃”基础上,制成了保留神经支配的“巴甫洛夫小胃”,并创造了一系列研究消化生理的慢性实验方法(如唾液瘘、食道瘘、胃瘘、胰腺瘘等),揭示了消化系统活动的一些基本规律。为此他获得 1904 年诺贝尔生理学或医学奖。

(二) 与人体疾病相关的动物实验

当对人体和动物正常解剖与生理的认识逐渐清楚以后,人们才开始观察、理解,并着手解决疾病的预防和治疗,使动物实验的目的性更强,范围更局限。得益于动物实验,免疫学、微生物学、传染病学、病毒学等概念在 18~19 世纪最早形成,现代医学的体系也才逐渐形成,以至于诺贝尔逝世后在设立生命科学的奖项时还以生理学为主,称为“诺贝尔生理学或医学奖”。

1798 年英国医生琴纳(Edward Jener, 1749—1823)第一次给人接种牛痘(cowpox 或 *variolae vaccinae*, 是一种温和的牛天花病),证明可以免除人感染天花。事实上,在琴纳以前,我国宋代(960—1279)就有将人身上的痘疱接种到人身上或收集天花患者皮肤上的痘痂,磨成粉末,吹入健康人的鼻腔来预防天花的经验,但接种人痘有可能引起天花病的传染,而牛痘比人痘的毒性低,却有同样的预防效果。

法国化学家巴斯德(Louis Pasteur, 1822—1895)通过揭示发酵本质而彻底否定“生命自发生论”后,转而研究鸡霍乱和狂犬病。尽管巴斯德本人当时还不清楚引起发病的具体病原,但发现体外培养等处理可以减弱“病原物质”的毒性或致病能力,在 1879—1885 年期间先后发明了鸡霍乱、犬与人狂犬病疫苗。

同一时期,与巴斯德有学术密切交往的德国科学家科赫(Robert Koch, 1843—1910)通过研究农畜的炭疽病,并在兔和小鼠身上做实验,于 1876 年分离发现了炭疽杆菌,原创性地证明了炭疽病的细菌性病理学和孢子形成,但还是巴斯德抢先发明了抗炭疽病的疫苗。1882 年科赫证明结核病由结核杆菌引起,并提出了可能的治疗方案。后来发现许多动物包括牛、马、猴、兔和豚鼠等都能罹患结核病,但所能感染的结核杆菌品系不相同。科赫晚年致力于结核疫苗的研究,但没有成功。尽管如此,1905 年他仍然获得了诺贝尔生理学或医学奖。

1890 年,德国科学家贝林(Emil Von Behring, 1854—1917)与日本科学家北里柴三郎(Shibasaburo Litassto, 1852—1931)以豚鼠等动物研究白喉杆菌(*Corynebacterium diphtheriae*)与破伤风杆菌(*Clostridium tetani*),发现是细菌毒素而非细菌本身造成动物死亡,首创血清疗法,于 1901 年获得首届诺贝尔生理学或医学奖。1890 年被公认为开拓了医学的新纪元。

在 1900 年前后,通过动物实验获得的医学发现和发明的例子很多,举不胜举。但用于实验的动物大多来自农场、市场或实验室的一般饲养,随意性很强,因此,实验的结果不稳定,重复性差。动物实验的这种随意状态一直持续到此后的 40~50 年代,直到各主要国家乃至国际实验动物科学学会成立之后才发生根本的改变。与此同时,随着遗传学的兴起和蓬勃发展,对所研究的动物提出了特殊的要求。

二、实验动物学的诞生

(一) 第一只实验大鼠和实验小鼠的培育

先有实验动物的出现,然后才有实验动物学(laboratory animal science)的诞生。应用

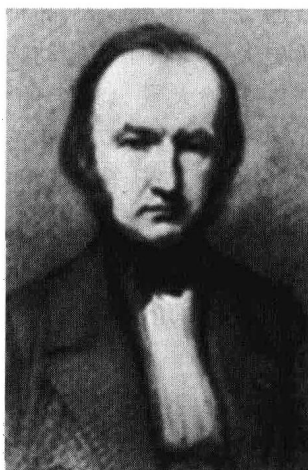


图 1-1-2 Claude Bernard
(1813—1878)

最普遍、使用数量最大、品种或品系也最多的实验动物是小鼠和大鼠,因此,实验小鼠和大鼠的历史大致反映了实验动物学诞生的早期背景。

1. 实验大鼠 现今的大鼠(*rat, Rattus norvegicus*)起源于亚洲的温带地区,1728—1730年传到英国,1775年传入美国,最早叫 Norway 大鼠,与经过挪威传入美国有关。1850年以前 Norway 大鼠在欧洲驯化,并有用大鼠进行营养实验的记载。1856年法国菲利普欧(Philippeaux)发表观察白化大鼠肾上腺摘除的论文。1863年英国医生塞沃瑞(Savory)以棕、黑、白三色或混合色大鼠为例研究蛋白质在哺乳动物的营养质量。1877—1885年德国的科瑞普(Crampe)开始繁育大鼠。瑞士日内瓦大学动物学系的神经病理学家迈耶(Adolf Meyer)1890年移民美国,将培育的大鼠带到芝加哥大学。海泰(Hatai)在1890年对大鼠进行了神经解剖。1894年克拉克大学的斯图尔特(Stewart)用大鼠观察了酒精、饮食对行为的影响。斯图尔特先期实验使用的是野生大鼠,然后转用白化大鼠。现在认为美国的白化大鼠要么是在欧洲培育的白化大鼠的后代,要么来源于野生大鼠的突变。

费城威斯塔研究所(Wistar Institute)是美国历史上第一家独立的研究所,它是为了纪念宾州大学医学院的解剖学教授卡斯帕·威斯塔(Caspar Wistar,1761—1818)而命名的。正是威斯塔研究所培养并成就了当今的实验大鼠。威斯塔研究所的首届学术委员会主任唐纳德(Herry Herbert Donaldson,1857—1938)为了给神经生长发育研究提供可靠的大鼠,从1906年开始对白化大鼠进行标准化的繁育。事实上,唐纳德在大鼠上的设想和工作之后,莱托(Clarence Cook Little,1888—1971)(图1-1-3)在小鼠上也同样地实现了。唐纳德曾经在芝加哥大学医学院做了6年院长,1906年加入威斯塔研究所时,迈耶说服他,大鼠是比蛙类更好的研究神经的动物。于是他从同事海泰那里带了4对白化大鼠到威斯塔研究所。唐纳德一生发表了100篇文章或书籍,最著名的是出版于1915年的专著《大鼠:白化大鼠(*rattus norvegicus albinus*)和挪威大鼠(*rattus norvegicus*)的资料和参考值》。唐纳德的助手金(Helen Dean King)(1869—1955),从1909年开始近交培育白化大鼠,到1920年已经兄妹近交到第38代,以后逐渐培育出了现今的PA系和BN系近交大鼠;另一群远交大鼠即今天的Wistar大鼠在1911年左右就育成了。从1918年起,其他外来血缘的大鼠与Wistar大鼠杂交,最终培育出包括SD(Spragne Dawley)大鼠、Lewis大鼠、Long-Evans大鼠等在内的其他大鼠品种或品系。1935年,威斯塔研究所的助理教授格林(Eunice Chace Greene,1895—1975)出版《大鼠解剖》,这本书至今仍然是有关大鼠身体结构的标准参考书。有趣的是,也是这一年,莱托开始培育最古老的近交系小鼠DBA。



图1-1-3 Clarence Cook. Little
(1888—1971)

威斯塔研究所不但利用大鼠开展科学研究,而且对外提供销售服务。1939—1957年期间,威斯塔研究所平均每年自己使用6643只大鼠,每年向近50家大学或研究所供应29770只大鼠,直到1960年将所有种群及经销权转让给一家商业公司。

2. 实验小鼠 17世纪时,小鼠就用于比较解剖学的研究。哺乳动物遗传学之父、哈佛大学 Bussey 研究所卡斯特(William E. Castle, 1867—1962)(图 1-1-4)最早使用包括鸟、猫、犬、豚鼠、兔、大鼠、小鼠等动物进行变异特征的遗传研究,他也是第一个应用白化小鼠繁殖实验证明孟德尔遗传定律的美国科学家。被尊称为哺乳动物遗传学之母的莱斯罗普(Abbie E. C. Lathrop)1900年左右在马塞诸塞州的 Granby 建立了一个小型的“鼠场”,专门繁殖小鼠作为宠物销售。很快,莱斯罗普的小鼠被 Bussey 研究所和其他美国的实验室当作实验用动物使用。鼠场最初的种鼠来源包括在佛蒙特州和密执根州捕获的野鼠、来自欧洲和北美的各种毛色奇特的小鼠、从日本进口的华尔兹(Waltzing)小鼠。华尔兹小鼠可能是近亲繁殖了多代,导致内耳功能受损,易紧张、转圈,在中国和日本作为宠物。目前有 400 多种近交系小鼠,许多都来源于莱斯罗普维持的小鼠群。



图 1-1-4 William E. Castle
(1867—1962)

近交小鼠的衍生是小鼠遗传研究历史的重要事件,也使癌症研究、组织移植和免疫学发生了革命性的变化。作为卡斯特的学生,近交小鼠培育的先驱之一,莱托曾在 Bussey 研究所研究小鼠毛色的遗传性,1929年,他在缅因州的 Bar Harbor 建立了杰克逊(Roscoe B. Jackson)实验室(Jackson Laboratory)。自 1909年,最早培育的近交系小鼠有 DBA, DBA 的名称取自淡化(dilute, d)、褐色化(brown, b)、去杂色化(nonagouti, a)三种变异毛色的缩写。此外还有 C57 和 C58,分别从 Granby 鼠场编号为 57 和 58 的雌鼠培育而来。培育近交系小鼠的先驱还有斯壮(Lionelle Strong)、利奥(Leo Leob)、福斯(Jacob Furth)及英国遗传学家霍尔丹(John Burdon Sanderson Haldane)。1941年,杰克逊实验室出版了第一部小鼠专著《实验小鼠生物学》。

开发建立近交系小鼠的一个主要动力是要合理地研究癌症易感性的遗传基础,除经典的近交系外,还开发了重组近交系、同源近交系等。1948年,利用 A 系、C57BL 和 DBA 近交小鼠,伦敦大学葛乐(Peter Gorer)和斯纳尔(George Snell)一起发现了组织相容性-2 基因(MHC, H2),斯纳尔并于 1980 年获得诺贝尔生理学或医学奖。60 年代在英国、80 年代在美国先后发现培育的裸小鼠(nude mice)和联合缺陷免疫小鼠(severe combined immune deficiency, SCID)为免疫学、肿瘤学、药理学、组织或器官移植等研究提供了难得的模型。

(二) 实验动物概念的产生

早在 19 世纪 20 年代,以满足科学好奇心为主的动物实验逐渐走向正规,德国和英国的生物学家开始抱怨所用动物得到的结果缺乏可重复性和可比较性。因为当时动物饲养在简易的棚舍里,流行病和慢性病很常见。1934年,德国科学家向德国研究会建议组建专门机构对动物的健康状况、遗传背景进行研究和管理工作。1942年,英国病理学会向医学研究会和农业研究会提出建议,重视培育健康的实验动物,并于 1947 年成立了实验动物局(后改称实验动物中心)。在美国,成立专业团体的初因是为了应对日益高涨的、来自反对动物实验的个人或组织的压力。1944年,美国科学院首次正式讨论实验动物标准化问题。1950年,美

国成立了美国实验动物学会(American Association for Laboratory Science, AALAS)。1956年,国际实验动物科学理事会(International Council on Laboratory Animal Science, ICLAS)在美国成立。1957年又成立了美国实验动物医学会(American College of Laboratory Animal Medicine, ACLAM)。1965年成立美国实验动物饲养管理认可协会(Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care, AAALAC),拥有实验动物管理职能,有权发放许可证。1957年,德国成立实验动物繁育中央研究所。1961年,加拿大建立动物管理委员会,并出版了《实验用动物管理与使用指南》(Guide to the Care and Use of Experimental Animals)。1951年,日本成立实验动物研究会,后改名为日本实验动物学会(Japanese Association for Laboratory Science, JALAS)。各国相继颁布了实验动物的相关条例和法规,逐步实现了实验动物生产的标准化、商品化和社会化,并形成了实验动物生产管理与应用的科学体系。

中国实验动物学会成立于1987年,1988年被正式接受为国际实验动物科学委员会的成员国。

(三) 实验动物学在中国的发展概况

中国实验动物科学的起步很晚,基础很差,但自80年代以来,发展迅速,前国际实验动物科学委员会主席罗素(Harry C. Rowsell)曾感慨道:“我亲眼看到中国的实验动物科技事业在不到十年的时间里,走完了西方国家半个世纪的路程。”

1918年原北平中央防疫处齐长庆教授首先开始饲养小鼠。1919年谢恩增用中国黑线仓鼠做肺炎球菌的实验,这个鼠种已被许多国家引入而称中国地鼠。1935年原中央防疫处由北平迁往南京。1937年在我国西北也成立了西北防疫处,开始小规模地饲养繁殖小鼠、大鼠和豚鼠等。抗日战争期间原中央防疫处由南京迁至昆明。1946年我国从印度 Haggkine 研究所引入小鼠,已成为我国目前使用最多的昆明种小鼠。1948年兰春霖教授从美国旧金山 Hooper 基金医学研究所带回金黄色地鼠雌雄共12只,目前全国各地的金黄地鼠多数是该鼠群繁殖的后代。50年代初,北京、上海、长春、大连、武汉、兰州和成都先后建立了生物制品研究所以及生物制品检定所,各所都设立了规模较大的实验动物饲养繁殖场,奠定了我国实验动物的发展基础。

1987年成立了中国实验动物学会,以后各省市相继成立了实验动物管理和学术机构。1988年国家科委发布了第二号令《实验动物管理条例》,对于我国实验动物突飞猛进的发展起到了积极的推动作用。目前,有《中国实验动物学报》、《中国比较医学杂志》、《实验动物科学》、《实验动物与比较医学》四种专业期刊定期出版。

(四) 实验动物学的发展大事

1909年,King开始近交培育白化大鼠, Little开始培育最早的近交系小鼠DBA。

1929年, Little建立 Jackson实验室。

1956年,国际实验动物科学理事会成立。

1962年,发现无胸腺裸小鼠。

1983年,发现严重联合免疫缺陷小鼠。

1987年,中国实验动物学会成立。