

医学院校协作教材

安徽医科大学

皖南医学院

安徽中医学院

联合编写

# 实验外科学

安徽科学技术出版社

医学院校协作教材

# 实验外科学

安徽医科大学

皖南医学院 联合编写

安徽中医学院

安徽科学技术出版社

(皖)新登字02号

主 编 陈国钧 吴仁秀 张方振

副主编 刘乾驼 陈守廉

编写者 陈国钧 吴仁秀 张方振 刘乾驼 陈守廉

梁万年 陈家骅 王家骥 王贵松 李光武

〔医学院校协作教材〕  
**实 验 外 科 学**  
安徽医科大学等联合编写

安徽科学技术出版社出版

(合肥市九州大厦8楼)

邮政编码: 230063

安徽医科大学印刷厂印刷

开本: 787×1092 1/16 印张: 18 字数: 428,000

1991年10月第1版 1991年10月第1次印刷

印数: 00001—8000

ISBN-7-5337-0708-7/R·132 定价: 7.40元

## 前 言

实验外科是外科学的重要组成部分和不可缺少的基础,对促进临床外科诊疗技术的提高和发展,以及外科专业人才的培训具有十分重要的作用。已往,实验外科学在医学院校只是在外科学总论和外科手术学的教学中有部分涉及,因此尚不够全面。随着医学科学的发展和外科研究生等高层次专业医务人才的培训,原有的外科手术学基地和内容已显得远远不够,必需进一步全面发展实验外科,以适应客观的需要。鉴于目前实验外科学在国内尚无系统的专著,我们在原有外科手术学的基础上结合实验外科的要求,综合国内、外有关资料,编写了这本《实验外科学》。目的在于既能为医学院校学生的外科基础教学提供试用教材,又能为年轻外科医生和研究生提供实验研究参考资料。所以,除了外科手术学的内容外,本书还重点介绍了实验动物的分类与管理、常用实验动物的解剖及生物学特征、实验动物的麻醉、实验外科的环境、管理及基本原则、实验动物的疾病模型、实验检测电子仪器和特殊手术设备等方面的内容,力求能满足实验研究人才培养的需要。

本书在安徽医科大学、皖南医学院和安徽中医学院领导的关心与支持下编写完成。秦利华、胡勇等医师也参加了编写工作。由于我们的水平所限,而且编写时间匆促,书中难免存在缺陷甚至错误之处,敬希同道们批评指正,以便今后修订改进。

陈 国 钧

于安徽医科大学

1991年5月

# 目 录

|                     |       |
|---------------------|-------|
| 概 论                 | (1)   |
| 第一章 实验动物的分类与管理      | (5)   |
| 第一节 实验动物概念          | (5)   |
| 第二节 实验动物的分类         | (7)   |
| 第三节 实验动物的监测         | (12)  |
| 第四节 实验动物与环境         | (19)  |
| 第五节 实验动物的营养与饲料      | (24)  |
| 第六节 实验动物的卫生防疫       | (32)  |
| 第二章 常用动物的解剖及生物学特性   | (37)  |
| 第一节 大白鼠             | (37)  |
| 第二节 豚 鼠             | (45)  |
| 第三节 家 兔             | (58)  |
| 第四节 狗               | (72)  |
| 第五节 小型猪             | (86)  |
| 第六节 实验动物的生物学指标      | (101) |
| 第三章 动物实验的设计与评价      | (106) |
| 第一节 实验动物的选择         | (106) |
| 第二节 动物实验研究的设计       | (109) |
| 第三节 动物实验研究的测量       | (142) |
| 第四节 动物实验研究的评价       | (146) |
| 第四章 实验动物的麻醉         | (151) |
| 第一节 麻醉方法的选择         | (151) |
| 第二节 麻醉方法的分类和常用麻醉药物  | (152) |
| 第三节 麻醉的实施           | (155) |
| 第四节 麻醉及术中、术后的管理     | (157) |
| 第五章 实验外科的环境、管理及基本原则 | (160) |
| 第一节 实验外科的环境与管理      | (160) |
| 第二节 常用手术器械及手术基本操作技术 | (162) |
| 第三节 实验外科手术的原则和要求    | (176) |
| 第四节 实验动物的术前、术后处理    | (182) |
| 第五节 实验外科常用护理操作技术    | (184) |
| 第六章 实验动物疾病模型        | (198) |
| 第一节 动物疾病模型的概念和意义    | (198) |
| 第二节 动物疾病模型的分类和使用原则  | (199) |
| 第三节 主要的几种动物疾病模型的介绍  | (200) |

|                                |         |
|--------------------------------|---------|
| <b>第七章 常用检测仪器和特殊手术设备</b> ..... | ( 204 ) |
| 第一节 血液循环功能检测仪.....             | ( 204 ) |
| 第二节 呼吸功能检测仪.....               | ( 213 ) |
| 第三节 电生理检测仪.....                | ( 218 ) |
| 第四节 特殊手术设备.....                | ( 220 ) |
| <b>第八章 对实验动物的外科手术实习</b> .....  | ( 229 ) |
| 第一节 手术人员及手术区的准备.....           | ( 229 ) |
| 第二节 打结法及常用手术器械的使用.....         | ( 229 ) |
| 第三节 外科手术操作基本技术.....            | ( 229 ) |
| 第四节 离体动物肠端对端吻合术.....           | ( 229 ) |
| 第五节 清创术.....                   | ( 230 ) |
| 第六节 静脉切开术.....                 | ( 231 ) |
| 第七节 胃(肠)壁伤口修补术.....            | ( 232 ) |
| 第八节 胃大部分切除术(Hoffmeister法)..... | ( 233 ) |
| 第九节 盲肠切除术.....                 | ( 235 ) |
| 第十节 小肠部分切除和端对端吻合术.....         | ( 237 ) |
| 第十一节 肾切除术.....                 | ( 239 ) |
| 第十二节 脾切除术.....                 | ( 241 ) |
| 第十三节 肋骨切除术.....                | ( 243 ) |
| 第十四节 瓣状截肢术.....                | ( 244 ) |
| 第十五节 剖腹全子宫切除术.....             | ( 245 ) |
| 第十六节 气管切开术.....                | ( 248 ) |
| 第十七节 眼球摘除术.....                | ( 250 ) |
| 第十八节 单纯乳突凿开术.....              | ( 252 ) |
| 第十九节 肌肉、肌腱缝合术.....             | ( 253 ) |
| 第二十节 小血管缝合术.....               | ( 255 ) |
| 第二十一节 创伤急救基本技术.....            | ( 261 ) |
| <b>附: 估计样本含量的查对用表</b> .....    | ( 272 ) |

# 概 论

实验外科学是外科学的重要组成部分,也是临床外科和各手术专业不可缺少的基础。这一学科的发展对促进外科诊疗技术的进步和医疗水平的提高具有重要作用。

## 一、实验外科的定义及其在医学中的地位

顾名思义,实验外科是一门为解决外科诊疗问题服务的动物实验研究专业学科,其内容包括实验动物、实验器材、实验方法和实验管理以及动物生理、病理与局部解剖等方面。但就广义的角度而言,实验外科的范围涉及两个部分:一是除外科外,尚包括与外科专业相类同的以手术治疗为主的专业学科如妇产科、眼、耳鼻喉科等的实验研究工作;二是对上述这些学科培养专业人才进行基本技能训练。所以,实验外科的确切含义应是对以模拟人体进行动物实验为基础的各手术专业诊疗方法的研究和培训,藉以促进各手术专业发展的桥梁学科或专业。

外科学的发展在我国若自有确切记载的汉代华佗(公元141—203年)施行剖腹等手术算起,已具有一千余年的历史,而在西方医学中则从19世纪40年代迄今亦已历经一百多年,但在本世纪40年代以前,外科的发展极为缓慢,至40年代以后,随着实验外科的兴起以及抗菌无菌、输血、止血技术和医疗器材等的快速进步,使得外科学出现了飞速的发展。时至今日,外科学已进入脏器移植和人工脏器置换的脏器、组织重建时代。上述移植和置换手术在临床上均已积累了数以万计的病例,取得了基本的成功。这些成功首先应归功于实验外科和免疫学、仿生学研究的发展;其中,实验外科是包括显微外科技术在内的外科操作技能训练、研究的基本环节,也是掌握与外科诊疗有关变化规律的基本环节,是保证外科各种新的治疗能够顺利进行和取得成功的重要基础,因此,实验外科在医学领域中对促进有关专业的重大发展和推广应用具有十分重要的作用;在外科专业,其重要性更是不言而喻。

## 二、实验外科的进展

19世纪初期曾有人进行过动物外科实验,其中颇为著名的有俄国伟大的外科学家Н.И. ПИРОГОВ(1810—1881年),他将一些新的手术方法经动物实验成功后应用于临床,取得了良好的效果,这是实验外科的萌芽。实验外科的真正兴起和迅速发展则发生于本世纪初到本世纪50年代,是随着实验动物科学的创建和形成而获得的。所以,真正的实验外科发展历史,迄今不过90年左右。在这90年的发展过程中,包括实验动物和实验设备条件的发展大体可分三个阶段:

1950年以前,实验动物科学处于创建时期,随着1907年C.C. Little在W.E. Castle指导下建立了世界上第一株近交品系动物——小鼠DBA, J.A. Reyniers(1928年)和B. Gustafsson(1930年)研制成功两型金属隔离器取得了无菌隔离技术的初步突破;1946年,美国劳邦德实验室(Lobund Laboratory) Reyniers等人育成无菌大鼠等,使实验动物科学的基本技术和理论得以初步建立。此时,受实验动物科学发展的

影响,实验外科亦开始正式形成,但其工作祇是局限于无菌概念、无菌操作技能和普通动物的实验研究等的初期发展阶段。

1950年后至60年代初,实验动物科学获得重大发展,实验动物的质量显著提高。1957年Trexler在金属隔离器的基础上创制了塑料薄膜隔离器,改进了无菌技术,推动了无菌动物工作的发展。其后,无菌兔、猫、狗、猪、羊、牛、驹、猴等动物相继培育成功。1959年Reyniers主编出版了《无菌脊椎动物现状》专著,使无菌动物的概念和特征更趋明确。鉴于医学和生命科学研究的需要,联合国教、科、文组织(UNESCO)与医学科学国际组织协会(CIOMS)以及生物科学协会联合会(IUBS)于1956年共同创建了国际实验动物委员会(ICLA),这个组织本着促进实验动物国际合作、实验动物标准化和收集、传播有关实验动物科学技术情报,以及出版《实验动物科学公报》(ICLAS Bulletin)等宗旨进行工作。迄今,全世界已有40多个国家参加这一组织,这对推动和促进世界各地实验动物研究和实验外科等专业的发展起了积极作用。在此阶段,实验动物按照胎盘屏障和屏障概念等基本观点,培育和区分为无菌动物、悉生动物(包括单菌、双菌和多菌动物)、无特定病原体动物、清洁动物及普通动物或称经典动物的理论基础与实践依据明确确立。随着剖腹取胎、大型Vickers塑料薄膜隔离器的制备和运用、过氧乙酸空间消毒和特制罐装消毒饮食的问世,以及利用放射线消毒保存饲料和人工乳粉饲养剖腹产幼仔等技术的出现与发展,使实验动物科学的理论和技术日臻完善。在实验动物生活环境方面亦逐步形成了无菌屏障(绝对屏障)、无特定病原体屏障(SPF屏障或相对屏障)环境、卫生环境和开放环境等标准规范条件和格局。这一阶段,实验外科亦相继进入全面深入发展的时期。在休克的实验研究方面,确立了微循环学说;器官移植通过动物实验亦开始进入临床试用的重要发展时刻,1954年Murray在实验研究的基础上首先施行同卵双生姐妹间的肾移植获得成功,并于术后长期生存;1962年Murray又第一次用尸体肾进行人的异体移植而长期存活,从而打开了脏器移植的大门。1960年美国医生Jacobson和Saurez开创了显微血管外科技术,他们用放大25倍的手术显微镜吻合26条口径在1.6毫米以上的动物小血管,通畅率达100%,这一实验结果为1962年Malt和1963年陈中伟等在临床取得断肢、断手再植成功奠定了基础。至于人工心肺机体外循环以及人工心肺、人工心脏瓣膜、人工血管和人工肾的研制及实验研究亦在这一时期得到了突破,并在临床开始应用;1955年美国成立了世界上第一个人工内脏器官学会(简称ASAIO),对人工脏器的研制和实验研究起了很大的促进作用。60年代以来的20余年,是动物科学和实验外科具有划时代意义的发展阶段,亦即第三发展阶段。这一阶段,在工业和有关科学技术迅速发展的基础上,实验动物具备了大生产的条件,从而出现了各种规格实验动物生产、供应的商品化,这就保证了高质量实验动物的来源和供应。随着高质量实验动物的商品化,实验外科亦步入了脏器移植和生物医学工程的崭新时代。这一时期,通过实验外科的深入研究,在脏器移植方面突破了三个重要关键,即:①显微血管吻合技术和吻合器械过了关;②离体供移植用的器官能够始终保持活力的低温保存法创制成功,此种方法包括Belzer 1967年发表的持续低温脉冲式机器灌洗和1969年Collins创用的细胞内液型液体低温储存;③HLA配型和免疫抑制药物(硫唑嘌呤,1961年;类固醇药物强的松等,1964年;抗淋巴细胞球蛋白ALG,1969年;环孢霉素CSA配合甘露醇,1979年)的相继应用。从而使现代器官移植的概念进一步明确确立,

并在临床应用取得成功。迄今,肾、肝、心脏、胰腺与胰岛、心肺、肺、小肠、脾、骨髓、甲状旁腺、肾上腺、睾丸以及胸腺等脏器组织的同种异体移植已相继在临床开展应用。至于吻合微血管的游离皮瓣、游离肌肉、游离骨和骨膜、游离足趾以及游离大网膜等自体组织移植则已逐步完善,开始普遍推广使用。随着人工心脏使试验动物存活达300余天的可喜进展,1982年美国犹太州大学Devris首次对一名心脏病晚期患者置换了永久型人工心脏取得初步成功,其后,人工器官医学工程研究在世界各地兴起了热潮,并取得了新的进展。目前,不同规格的Toflon(聚四氟乙烯网络结构材料)人造膨体血管已在血管外科方面取得良好效果;人工心脏瓣膜自1960年Harken首创球形瓣膜进行心脏瓣膜置换术成功后,至今已发展成生物瓣和机械瓣两大类,其中硅橡胶球形瓣和各向同性碳侧倾碟瓣及新型G—K钩孔碟形瓣等机械瓣,经动物试验证明结构合理、性能良好而已在临床应用。由于医学生物材料的发展,医用生物材料的动物实验研究十分活跃,研究的重点是筛选复合材料体系、确定生物学检测和标准化,以及材料和制品对机体的安全性、相容性与界面作用机制。当前,除医用金属材料AISI 316、含钛钴铬合金Titano、Crutanium和软磁性合金外,医用无机材料亦有惰性生物陶瓷、玻璃碳和低温各向同性碳、可吸收陶瓷以及可控表面活性陶瓷和玻璃等品种;在医用高分子材料方面则有硅橡胶、新颖脂环热塑型聚氨酯和新型聚氯乙烯制品。这些材料为研制人工器官提供了必要的物质基础,所以,80年代以来,除大脑外,没有一种人工器官包括人工心、肺、肾、胰、肝、关节、耳蜗、晶体、膀胱、喉、食管以及皮肤、肌腱、血液等不被进行人工制造的研究,因此,有人预言21世纪的医学特点之一,是人工器官在临床医疗中被广泛应用。

1962年Clark和Lyons首次报道了生物传感器的酶电极应用于医学检测后,随着微电子技术的发展,生物传感器(包括细胞型即FET型和神经纤维型即光极型生物传感器)已飞速向微型化、集成化、智能化、多功能化和分子化发展,并已着手研究合成分子传感系统,这无疑将为人工脏器和生物医学监测装置的进一步研制开创新的基地和提供新的手段。1963年美国脑外科医生Cooper和Lee设计创造了冷冻技术设备,并经动物实验研究后应用于临床丘脑手术,取得了成功,从而掀起了冷冻治疗和低温医学研究的热潮,通过实验研究,现已基本阐明了低温保持生命的机理及其变化过程和进一步探索研究避免杀伤性温度( $-30^{\circ}\text{C}$ — $-40^{\circ}\text{C}$ )而进入胶相状态以保证生命的方法,这方面的动物实验研究将为生命科学和生命移植的发展作出贡献。

我国实验外科的起步较国外要晚10—15年,但在脏器移植、人工器官研制和实验动物基地的建立等方面亦已作了大量的工作,取得了明显的成绩,有些研究项目已达到和超过国际先进水平,在一些有条件的单位,实验外科亦已初具规模。1963年9月起,北京积水潭医院开始作兔耳血管吻合的研究,使1mm直径以下的微血管吻合通畅率达100%,至1964年3月该院进一步获得了兔耳完全离断再植研究的成功,从而使我国显微外科技术达到了国际先进水平。50年代末,国内曾有一些单位进行过动物肾、肝移植的实验研究,至1974年首次正式报道了我国肾移植病例,1978年发表了临床肝移植报告,这对推动我国脏器移植研究的发展起了非常积极的作用。此后,全国各地有关单位对各种器官的移植均作了探索性的实验研究和临床试用,取得了一定的成绩。1980年,广西医学院成功地创用了带血管肾上腺移植;1984湖北医学院报道同种睾丸移植成功;1985年无

锡、西安等地分别应用胚胎胸腺移植取得了延长生命的良好效果。在人工器官研制方面，我国亦已作了大量工作。1960年上海报道研制成人工心脏，1978年起这一研制工作在国内有关地区相继开展，取得了一定的进展。继1976年北京制成牛心包瓣后，天津、上海、广州、大连、四川、西安、石家庄等地都开展了人工生物心脏瓣膜和机械瓣的研究，其中上海研制的硅橡胶球型瓣与各向同性碳侧倾碟瓣及北京研制的G-K新型钩孔碟型瓣，均已通过动物试验而过渡到临床应用。关于人工血管、人工心肺、人工肾、人工肝、人工胰等各种人工器官亦都有研究，并取得了可喜的进展。但就总体而言，我国实验外科的发展与先进国家相比尚有不少差距，今后亟待大家重视和努力发展，以赶上和超过世界先进水平。

没有实验外科的先导就很难有临床的新突破与发展。回顾过去，展望未来，实验外科必将为包括重建颅脑在内的智能脏器和生命的再现等的实现作出不可磨灭的贡献而造福人类。

(陈国钧)

# 第一章

## 实验动物的分类与管理

实验动物在医学教学和科学研究中已成为必不可少的重要手段和试验材料。实验动物质量的好坏直接影响动物实验结果的准确性,对医学科研工作质量与成败起着决定性作用。因此,科研、教学人员必须了解和掌握实验动物学的基本知识。

### 第一节 实验动物的概念

#### 一、实验动物

实验动物(laboratory animals)是指按实验要求,经人工方法科学驯养、繁殖、育成的,具有明确遗传背景的,专门供科研、教学以及其他科学实验用的动物。

实验用动物(experimental animals)是可用于实验的各种动物的统称。它包括实验动物、家畜(禽)和野生动物三类。由于三者之间存在着密切的联系,人们常把用于实验的动物统称为“实验动物”。

实验动物来源于野生动物,但野生动物必须经过家养驯化、定向培育,并按照科学研究的需要加以科学选育,才有可能成为实验动物。目前世界上已培育出种类繁多的,适用于不同研究需要的实验动物,其中纯品系小鼠已达500多种,大鼠已有200多个品系,豚鼠有14个品系,家兔有6个品系。近20年来,实验动物学工作者通过遗传学和微生物的控制,不仅培育了纯系动物,还培育了指定菌动物、无特定病原体动物、无菌动物和裸鼠等,并为适应生物医学研究的不同需要培育了多种实验动物疾病模型。

#### 二、实验动物科学

实验动物科学(laboratory animal sciences)是研究有关实验动物和动物实验的一门新兴的综合性学科。前者是以实验动物本身为研究对象,专门研究实验动物的育种、保种、生产繁殖、饲养管理、生物学特性(包括解剖、生理、生化及生态等)以及疾病的诊断、治疗和预防等问题;后者是以实验动物为材料,采用各种方法在其身上进行实验,研究实验动物在实验过程中的反应、表现及其发生发展规律等问题,着重解决实验动物如何更好地应用到各个科学领域,为生命科学和国民经济服务。简言之,实验动物科学是专门研究实验动物的生物学特性、饲养繁殖、遗传育种、质量控制、疾病防治和开发应用的科学。

实验动物科学诞生于本世纪50年代初期,现已发展成为一门独立的、具有自己理论体系的、综合性的基础科学。其内容主要包括:

1. 实验动物育种学(laboratory animal breeding science) 主要研究实验动物的遗传改良和遗传控制,以及野生动物和家畜的实验动物化。

2. 实验动物生态学(laboratory animal ecology) 专门研究实验动物的生活环境与条件,如动物房舍、动物设施、笼具、通风、温度、湿度、光照、噪声、饲

料、饮水以及垫料等。

**3. 比较医学 (comparative medicine)** 其广义是研究所有动物 (包括人) 基本生命现象的科学。狭义是研究动物模型, 通过建立实验动物疾病模型来研究人畜相应的疾病, 即采用人工的即实验性 (experimental) 的和动物自发性 (spontaneously occurred) 的动物疾病作模式, 研究人类或其他动物疾病的发生、发展过程以及诊断、治疗与预后等, 直接为保护与增进人类健康服务。

**4. 实验动物医学 (laboratory animal medicine)** 是兽医科学的一个分科, 专门研究实验动物疾病的诊断、治疗、预防以及如何在生物医学领域里应用的科学。

**5. 动物实验技术 (animal experiment techniques)** 它包括各种实验动物的饲养管理技术、各种监测技术以及进行动物实验时的各种操作技术和实验方法等实验研究技术。

### 三、实验动物在生物医学研究中的作用

在医学教学、科研和医疗工作中, 无论是从事基础医学, 还是临床医学、预防医学等, 都需要用实验动物来进行各种实验, 通过对实验动物的观察和分析, 研究和解决医学上存在的各种问题。利用动物进行医学实验研究, 已有千余年的历史, 早在公元前, 希腊医学家希波克拉底等即已开始解剖动物来研究人体结构。至16世纪初, 已开始盛行用动物进行各种医学和生物学等实验, 研究疾病和探索生命的奥秘。特别是近几十年来, 实验动物学科的发展极为迅速, 实验动物已广泛应用于生物医学研究的各个领域, 成为医学教学、科研中必不可少的重要手段和试验材料。

**1. 动物实验的优点** 与临床研究相比, 动物实验具有如下独特的优点:

(1) 可以更严格地控制实验条件。临床上很难对病人的生活条件、活动范围等加以严格的控制。即使是同一类型的疾病, 由于病人的年龄、性别、体质、遗传和发病时间等都可能不同, 并且可能还并发有可影响或掩盖治疗效果的其他类型疾病, 因而疾病情况十分复杂, 给试验研究的进行和结果的分析带来许多困难。但在动物实验中, 受试对象和整个实验进程、实验条件等可完全处于研究者的严格控制之下, 如动物的品种、性别、年龄、健康状态、遗传素质、动物的饮食和活动范围以及实验室的环境等均可加以严格选择和控制, 并可许多在临床研究中非常复杂的问题简单化, 从而可对各种因素进行细致和深入的研究。

(2) 在人体不便进行的研究或对机体有害或可能有害的处理因素的研究 (如增加痛苦或疾病等) 可在动物身上进行。任何一种新的预防或治疗措施如一种新的手术, 必须先动物身上试验其可行性、效果及可能出现的问题等, 只有已在动物身上充分掌握了技巧之后, 才可试用于临床; 任何一种新的药物在临床试用前, 也必须先通过动物实验肯定疗效、确定剂量、弄清有无副作用和远期后果; 尤其是研究对机体有害的处理因素如研究各种因素的致癌作用等, 采用动物模型进行研究常常是唯一的途径。

(3) 对临床上平时难以遇见的疾病或发病率很低的疾病, 可利用动物进行复制而随时加以研究。如急性放射病、烧伤、各种癌症、遗传性疾病等, 研究者可在动物身上制成这类疾病的模型进行深入的研究。

(4) 可根据研究需要细致观察疾病的发生、发展、结局等全过程。如对于需要隔

数代才能显现的遗传性疾病的研究,可采用相应的动物模型进行全面研究。由于人类的寿命很长,而许多实验动物的寿命较短,通过对后者的实验研究,可观察数代甚至数十代。

(5)可缩短研究周期。很多在自然条件下潜伏期或病程很长的疾病(如肿瘤、肺心病等),利用动物复制成与人类相似的疾病模型,可大大缩短其研究周期。

2. 动物实验的缺点 动物实验也有一些缺陷,应在实验设计、结果的分析和判断等方面加以慎重考虑。

(1)多数实验动物的解剖结构和代谢特点与人类有较大的差异,因而动物实验结果不能完全照搬照套用于人。

(2)实验动物没有语言,不能直接表达主观感觉,如疼痛及其他精神因素等在动物身上难以直接观察。

(3)实验动物常常是在麻醉状况下进行实验和观察,与正常清醒状态有一定的区别。

由于实验动物存在以上的缺陷,因而在进行动物实验设计时,必须选择与人相似的实验动物作实验;实验过程中注意麻醉深度要适中;并严格控制其他可能影响实验结果的因素,来克服动物实验的缺陷。

## 第二节 实验动物的分类

动物的种类繁多,到目前为止,已知的约有150万种以上。为便于识别、选择、应用和研究它们,本节扼要介绍实验动物常用的几种分类方法以及各类实验动物的定义和优缺点。

### 一、按遗传学控制原理分类

从遗传学控制的角度,根据其基因纯合的程度,可将实验动物分为以下四类。

1. 近交系动物(inbred strain animals) 即一般所称的纯系动物(pure line animals),是指采用全同胞兄妹或亲子连续交配繁殖20代以上而培育成的纯品系动物。现已培育出小鼠、大鼠、兔、狗、猫、羊、猪等近交系动物。近交系动物具有如下特点:

(1)起源于共同的祖先,通过连续的近亲交配繁殖而成,因而遗传学上具有高度的基因纯合性和遗传稳定性。同一近交系内各个体间具有相同的基因型,在相同的条件下具有相同的表现型,其性状即各种生物学特性以及对外来刺激的反应均比较一致,并且每一品系均有各自的特性,因而在实验中如根据实验目的选用不同的近交品系进行实验,可增加实验结果的精确度和重复性,易于获得预期的结果。

(2)每种品系均有详细的遗传学资料,遗传背景明确,对其生物学特性、生理、生化特点、常见疾病(包括自发性疾病)等都有过系统的研究,便于研究者查阅和选择应用。

(3)每种近交品系都具有自己独特的生化标志基因等特点,便于研究人员定期进行检测和识别。

近交系动物与杂种动物相比也存在不足的一面,如其生活力、对疾病的抵抗力、对环境变异的适应能力、对慢性实验的耐受性等较差,较难繁殖和饲养;而且近交品系繁多,不易同时大量生产。

**2. 突变系动物 (mutant strain animals)** 指具有特殊突变基因并能遗传这些基因的动物。即某个品系实验动物的正常染色体的基因发生突变后,繁育出的与亲本基因型不同的、具有某种遗传缺陷的新品系动物。许多突变系动物具有与人类相似的疾病或缺损,如肌肉萎缩症小鼠、糖尿病症小鼠、癫痫大鼠等,这些突变系动物(即各种动物模型)是研究人类疾病的主要试验材料。利用**自然突变 (spontaneous mutation)**和**人工诱发突变 (induced mutation)**经过淘汰和选择,将需要的突变动物留种繁育成供特殊研究用的突变品系,已成为当今生物医学研究中动物模型的主要来源之一。目前国际上已发现的小鼠突变基因有648个,已培育出的突变系小鼠品系有350多个、大鼠有50多个,如无T、B细胞小鼠、无胸腺裸鼠、无毛豚鼠、无毛兔(但有胸腺)等。

**3. 杂交群动物 (hybrid animals)** 也称**杂交一代 ( $F_1$ ) 动物**或**系统杂交动物**,指两个不同的近交系动物之间进行有计划交配所获得的第一代动物。如C<sub>57</sub>BL/6J与DBA/2小鼠交配后培育的第一代动物为BDF<sub>1</sub>或B<sub>6</sub>D<sub>2</sub>F<sub>1</sub>。 $F_1$ 动物具有如下特点:

(1) 此类动物的基因是非纯合子,但基因型和表现型一致、遗传性状稳定,基本上具有近交系动物的特点,兼有亲代双亲的特点。

(2) 具有生命力、适应性和抗病力强、繁殖率高等优点,并具有高度的可靠性和实验结果的易重复性。

(3) 既具有与纯系动物基本相同的遗传均质性,又具有杂交优势,并克服了纯系动物因近亲交配繁殖所引起的近交衰退。

**4. 封闭群动物 (closed colony animals)** 也称**远交系动物 (outbred strain animals)**,指一个动物种群在5年以上未从外部引进新的血缘,仅在固定饲养室内由同一血缘品种的动物进行随机交配保持繁殖的动物群(但必须避免兄妹交配以及亲子、表兄妹、叔侄之间相互交配)。如目前在我国广泛培育和应用的昆明种小鼠、NIH小鼠、ICR小鼠、Wistar大鼠、新西兰白兔、大耳白兔和豚鼠等均属此类动物。封闭群动物具有如下特点:

(1) 此类动物保持了群体动物的一般特性和杂合性,并避免了近交衰退现象的出现。

(2) 生活力、抗病性和繁殖率均高于近交系动物,适于大量饲养和繁殖,并且反应的稳定性亦远优于普通杂种动物。

目前国内外封闭群动物的使用量大大超过近交系和杂种动物,被广泛用于各种筛选性和鉴定性实验。

**5. 杂种动物 (mongrel animals)** 指未经遗传学控制、无计划随意交配繁殖的动物。其特点为:适应性强,子代具有旺盛的生命力,繁殖率高,生长快,易于饲养管理,成本低。杂种动物最大的缺点是遗传背景不明确,无固定的遗传学特征,个体差异大,实验反应不规则,准确性和重复性差。杂种动物目前仅用于作各种筛选性实验和教学示教训练(表1-1)。

表 1-1 近交系、F<sub>1</sub>代、封闭群和杂种动物的比较

| 特 性      | 近交系 | F <sub>1</sub> 代 | 封 闭 群   | 杂种动物 |
|----------|-----|------------------|---------|------|
| 基因纯合性    | 高   | 低                | 低(可变性)  | 很低   |
| 长期遗传稳定性  | 高   | 高                | 低       | 很低   |
| 同基因性     | 高   | 高                | 中 等 或 低 | 低    |
| 表现型的均一性  | 高   | 较高               | 中等      | 低    |
| 可检定的客观指标 | 高   | 高                | 中等      | 低    |
| 特征性      | 明显  | 较明显              | 中等      | 不明显  |
| 分布的广泛性   | 很广  | 很广               | 有限      | 极有限  |
| 背景资料     | 多   | 中等               | 中等      | 少    |
| 生活力      | 低   | 高                | 不定      | 高    |

## 二、按微生物学控制程度分类

在饲养动物的外界环境中以及动物的体内外均存在着大量的、种类繁多的微生物和寄生虫。有的动物外表健康，其实常常隐藏着某些疾病或微生物与寄生虫的感染。如果仅从遗传学上加以控制，而不同时进行微生物控制，排除自然感染的微生物和寄生虫的影响，仍不可能取得高质量、易重复、可靠的实验结果。因此必须对实验动物在遗传和微生物两方面同时加以控制，培育出标准的合格动物，才可能使实验结果正确可靠，达到反应的均一性和易重复性。按对微生物控制的程度可将实验动物分为以下四类（表 1-2）。

表 1-2 按微生物控制程度分类的各类实验动物

| 种 类   | 定 义                                  | 说 明          | 饲养方法 |
|-------|--------------------------------------|--------------|------|
| 无菌动物  | 以无菌技术取得的、用现代方法不能检出任何活的微生物或寄生虫的动物     |              | 隔离系统 |
| 悉生动物  | 机体内带有已知微生物的动物                        | 确知所带有的微生物    | 隔离系统 |
| SPF动物 | 机体内无指定的致病性微生物或寄生虫的动物                 | 确知不带有的微生物    | 屏障系统 |
| 普通动物  | 在自然环境中饲养的、未经微生物学控制的、不带有人畜共患传染病病原体的动物 | 对带有的微生物情况不明确 | 开放系统 |

**1. 无菌动物 (germ-free animals, GF)** 指根据现有的科学知识和现代检查方法，在动物的体内外任何部位均检不出任何活的微生物和寄生虫的动物。无菌动物在自然界并不存在，必须用人工方法在无菌屏障系统中以无菌技术剖腹取出胎仔，在无菌隔离器中饲养、培育而成。进入饲养室内的空气、饲料、饮水、垫料等均需经细菌滤器除菌或无菌处理。

无菌动物的外观与普通动物基本相同，但其机能和结构与普通动物有较大的差异，其形态及生理学改变的特性主要表现在：

(1) 无菌动物的小肠比普通动物短、肠道肌层薄，无菌大、小鼠的小肠表面积仅为普通动物的 $\frac{2}{3}$ ；但盲肠特别肥大，这是无菌动物与普通动物的主要区别。无菌大、小鼠、豚鼠、家兔的盲肠比普通动物大 4—7 倍，常因盲肠扭转或肠壁破裂而死亡。

(2) 肝、脾、心、肾等内脏器官的重量相对减轻。

(3) 网状内皮系统的淋巴组织发育不良，淋巴小结内缺乏生发中心，网状内皮细胞功能降低，产生丙种球蛋白的能力很弱（血清丙种球蛋白阴性可作为无菌动物无菌性

的一个辅助证据),血中无抗体,血清杀菌力以及吞噬细胞的噬菌力均较弱,对微生物感染异常敏感。

(4)因肠道内无正常菌丛,不能在肠内合成机体所需的维生素B族和K以及某些氨基酸等,不能帮助消化纤维素以提供机体所需的营养,必须从日常的饲料中补给。而且肠道上皮细胞的更新率,肠壁的物质交换能力,通过胆汁排泄代谢产物的速率均减慢。

(5)GF动物的寿命比普通动物长。

由于无菌动物对各种病原体的感受性相同,并可排除因微生物的潜在感染造成的功能及形态上的改变而干扰实验结果,因而在生物医学领域尤其是微生物学、免疫学、肿瘤学、临床医学等研究领域的应用愈来愈广泛。其品种也不断增多,不仅培育了无菌小鼠、大鼠、豚鼠和家兔等小动物,而且狗、猫、猪、羊等大动物也都有了无菌动物。无菌动物的主要缺点是:条件要求高,饲养管理困难,费用高,抵抗力很弱,生活能力差。

**2. 悉生动物(gnotobiotics animals, GN)** 也称**已知菌动物**或**指定菌动物**,是指机体内带有已知微生物的动物。此种动物来自无菌动物,系人为地将指定的肠道非致病微生物丛投入无菌动物机体内,按与无菌动物相同的饲养管理方法培育而成。悉生动物的特点是:

(1)可根据研究目的投入相应的微生物或寄生虫的种类,以满足特定实验研究的需要。

(2)可排除动物体内带有的各种不明确的微生物对实验结果的干扰,并可弥补无菌动物的某些缺陷。

(3)悉生动物的抵抗力和繁殖力相对较无菌动物强,饲养管理也相对较容易。

悉生动物已成为当今医学研究中大力提倡使用的实验动物,在绝大多数实验研究中可代替无菌动物使用。

**3. 无特定病原体动物(specific pathogen-free animals, SPF)** 是指机体内无特定的致病性微生物和寄生虫存在的动物。实际上是指不带有对人或动物本身致病的病原体以及影响实验结果的各种病原体的动物。此种动物既可来自无菌动物繁育的后裔,亦可经剖腹取出后,在隔离屏障设施内由SPF亲代动物抚育而成。SPF动物的优点是:

(1)可在大的屏障系统内饲养和繁殖,从而易于大规模繁殖饲养。

(2)排除了传染病和寄生虫等致病性微生物对实验结果的干扰,因而实验结果相对准确、可靠。

SPF动物是当今国内外使用最广泛的实验动物,并有逐步取代普通动物的趋势。

**4. 普通清洁动物(conventional clean animals, CCV)** 是指来自屏障系统内的SPF动物,但饲养于普通环境中的动物。此类动物对微生物仅在一定程度上加以控制,仅要求不带有能够感染人的微生物和寄生虫。其饲养条件要求空气过滤,饲料、饮水、垫料等经无菌消毒。

**5. 普通动物(conventional animals, CV)** 亦称**通常动物**或**常规动物**,是指在一般自然环境中饲养的、未经微生物学严格控制的带菌动物。此类动物是实验动物中在微生物控制上要求最低的动物,允许带有细菌和寄生虫,但不允许带有人兽共患疾病的病原体及体外寄生虫。由于普通动物对饲养的环境条件要求低,生产费用低,目前

在一些要求不严格的一般实验、教学实验和短期实验中仍被使用。由于普通动物是在开放系统条件下饲养的，不可避免的将会受到自然界中广泛存在的微生物和寄生虫的侵袭，因而大多带有细菌、病毒或寄生虫。有的动物外表看起来健康，其实大多隐藏着某些疾病或存在微生物与寄生虫的感染。在一般条件下，因微生物与宿主间能保持相对平衡，使动物不显现症状；但一旦条件发生突然的变化或受到实验处理因素的影响，这种平衡遭到破坏，隐性感染被激发，动物将出现疾病症状，从而严重干扰实验结果。因此用普通动物进行实验，敏感性差，反应性不一致，实验结果常缺乏再现性。目前美、日等国已不再使用普通动物进行生物医学的研究。

无菌动物、SPF动物与普通动物之间有明显区别（表1—3）。各类实验动物在生物医学各研究领域有不同的应用与选择（表1—4）。

表 1—3 无菌动物、SPF动物与普通动物的比较

|           | 无菌动物  | SPF动物 | 普通动物   |
|-----------|-------|-------|--------|
| 传染病       | 无     | 无     | 有或可能有  |
| 寄生虫       | 无     | 无     | 有或可能有  |
| 试验结果      | 明确    | 明确    | 有疑问    |
| 应用动物数     | 少数    | 少数    | 多(或大量) |
| 统计价值      | 很好    | 可能好   | 不准确    |
| 长期实验      | 可能好   | 可能好   | 困难     |
| 自然死亡率     | 很少    | 少     | 高      |
| 长期实验存活率   | 约100% | 约90%  | 约40%   |
| 实验的准确设计   | 可能    | 可能    | 不可能    |
| 实验结果的讨论价值 | 高     | 中     | 低      |

表 1—4 生物医学各研究领域对各类实验动物的选择与应用

| 研究领域  | 无 菌 动 物 |      | 悉 生 动 物 |      | SPF动物 |      | 普通动物 |
|-------|---------|------|---------|------|-------|------|------|
|       | 长期实验    | 短期实验 | 长期实验    | 短期实验 | 长期实验  | 短期实验 |      |
| 老年病   | +       |      | +       |      | -     | -    | ×    |
| 微生物学  | +       | +    | +       | +    | -     | -    | ×    |
| 病毒学   | +       | +    | -       | -    | -     | -    | ×    |
| 肿瘤学   | +       | +    | +       | +    | -     | -    | ×    |
| 放射医学  | +       | +    | -       | -    | -     | -    | -    |
| 免疫学   | +       | +    | -       | -    | -     | -    | ×    |
| 宇航研究  | +       | +    | +       | +    |       |      | ×    |
| 药理学   | +       | -    | +       | +    | -     | +    | ×    |
| 潜水研究  | +       | +    |         | +    |       |      | ×    |
| 生物化学  | +       | +    | +       | +    | +     | +    | +    |
| 生理学   | +       | +    | +       | +    |       | +    | ×    |
| 营养生理学 | +       | +    | +       | +    | -     | -    | ×    |
| 遗传学   | +       |      | +       |      |       | +    |      |
| 病理学   | +       | +    | +       | +    |       | +    |      |
| 器官移植  | +       | +    | +       | +    | -     | -    |      |
| 实验外科学 | +       |      | +       | +    | -     | +    |      |

注：+：可用或必须用    -：不可用或不适用    ×：不用或不能用

### 三、按我国的实际情况分类

目前我国用于生物医学研究的实验动物暂分为以下四级：

I 级——普通动物（CV）；