



医药学院 610 2 12038178

十二五

高等教育“十二五”规划教材
全国高等医学院校规划教材

实验动物学

第2版

主编 邹移海 徐志伟 黄 韧
陈民利 余 亮



科学出版社



医药学院 610 2 12038178

普通高等教育“十二五”规划教材
全国高等医学院校规划教材

实验动物学

第2版

主 编 邹移海 徐志伟 黄 韧
陈民利 余 亮



科学出版社

北 京

· 版权所有 侵权必究 ·

举报电话:010-64030229;010-64034315;13501151303(打假办)

内 容 简 介

本书为第2版,是普通高等教育“十二五”规划教材、全国高等医学院校规划教材之一。全书内容共分10章,包括绪论、实验动物遗传学、实验动物微生物学与寄生虫学、实验动物环境生态学、实验动物营养学、常用实验动物、人类疾病动物模型、动物实验质量监控、转基因动物与克隆动物、动物实验基本技术。书后附录还收集了实验动物常用化学消毒剂,国家实验动物管理法规,北京等五省、市实验动物管理条例及实验动物国家标准等内容。本书收录了最新颁布的实验动物国家标准。全书内容新颖、实用性强。

本书可供高等医学院校研究生和本科生作为教材使用,也可作为实验动物和动物实验技术人员的培训教材。

图书在版编目(CIP)数据

实验动物学 / 邹移海等主编. —2版. —北京:科学出版社,2012.6
普通高等教育“十二五”规划教材·全国高等医学院校规划教材
ISBN 978-7-03-034854-8

I. 实… II. 邹… 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(2012)第128771号

责任编辑:郭海燕 / 责任校对:宋玲玲

责任印制:刘士平 / 封面设计:范璧合

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

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>

骏杰印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2004年8月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2012年6月第 二 版 印张:17 1/2

2012年6月第九次印刷 字数:416 000

定价:49.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《实验动物学》编者名单

主 编 邹移海 徐志伟 黄 韧 陈民利 余 亮

副主编 王 萧 王思成 郭学军 张 薇 蔡贞贞
陈 嘉 张惠云 张永斌 杨龙会 刘忠华

编 委

王 萧	王思成	刘忠华	余 亮	陈 嘉
陈民利	李自发	杨龙会	郭学军	邹移海
邹皓龙	欧阳轶强	罗 益	张惠云	张 薇
张永斌	张延英	赵君玫	徐志伟	黄 韧
黄正华	黄海定	符路娣	蔡贞贞	苏 乔

协 编 左红梅 侯启壬 茹 丽 郭起岳 梁海香

第2版前言

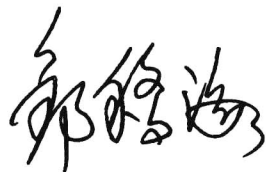
实验动物学是生命科学领域一门新兴的学科,其研究对象主要是实验动物和动物实验。实验动物是生命科学研究的重要对象和材料,作为活的试剂与度量衡被广泛应用于生物学、医学、药学、中医学、宇航科学、国防和军事科学等领域。而动物实验是以实验动物为材料,采用各种方法在实验动物身上进行实验,研究动物实验过程中实验动物的反应、表现及其发生、发展规律等问题,从而使人的认识深入到直接观察难以达到的物质内部,甚至更深的层次,揭示其规律性。因此,实验动物学对生命科学研究及其相关产业的发展具有重要的支撑作用。

自1988年原国家科委《实验动物管理条例》颁布实施以来,我国的实验动物工作开始走上了行政法规管理的轨道,这是实验动物学发展史上的里程碑。从2002年起,国家科学技术部在全国推行实验动物生产和使用许可证制度,对实验动物和动物实验单位的机构、人员、设施、动物质量、规章制度等进行全面考核,有力地推动了实验动物工作的全面发展。近几年来,北京、湖北、云南、黑龙江和广东等五省(市)的《实验动物管理条例》先后通过了人民代表大会立法,把对实验动物科学的管理工作上升到法律层面,此举将大大提高实验动物的质量和动物实验的水平。

本书第1版自2004年8月出版发行,先后8次印刷,发行范围遍及全国,在业界产生了一定的影响。2010~2011年,国家质量监督检验检疫局和国家标准委员会陆续发布了新的实验动物国家标准,对实验动物环境设施等标准进行了较大幅度的改动,第1版《实验动物学》教材已经不再适应新的教学需要,为此我们进行了第2版《实验动物学》的编写工作。需要特别说明的是,本书中部分内容用粗黑字体,表示该内容为教学重点内容。

本书的编写工作得到广东省科学技术厅和广州市白云区科技和信息化局的项目立项支持(广东省科技基础条件建设专项项目,编号:2010B060500002;广州市白云区科技计划项目,编号:2011-kz-24),另外,广州中医药大学科技产业园和广东新南方集团有限公司在人力和物力方面给予了许多帮助,在此一并表示感谢!

由于编者水平所限,对于本书中的错漏之处,恳请读者提出宝贵意见,以便使这本教材更臻完善和更符合实验动物学课程教学的需要。



2012年4月31日

于广州中医药大学科技产业园

目 录

第 2 版前言

第一章 绪论	(1)
第一节 实验动物学的概念	(1)
第二节 实验动物学发展简史	(3)
第三节 实验动物学的意义与作用	(14)
第四节 动物福利	(15)
第二章 实验动物遗传学	(18)
第一节 实验动物的分类	(18)
第二节 近交系动物	(19)
第三节 封闭群动物	(25)
第四节 杂交群动物	(26)
第三章 实验动物微生物学与寄生虫学	(28)
第一节 实验动物微生物与寄生虫控制	(28)
第二节 实验动物常见感染性疾病	(35)
第四章 实验动物环境生态学	(44)
第一节 实验动物环境	(44)
第二节 影响实验动物环境的因素	(45)
第三节 实验动物设施	(53)
第四节 生物安全防护实验室	(57)
第五节 实验动物饲养的辅助设施和设备	(60)
第五章 实验动物营养学	(66)
第一节 饲料中的营养成分	(66)
第二节 实验动物的营养需要	(69)
第三节 实验动物饲料的质量标准	(70)
第六章 常用实验动物	(73)
第一节 小鼠	(73)
第二节 大鼠	(83)
第三节 豚鼠	(91)
第四节 家兔	(94)
第五节 猫	(99)
第六节 犬	(102)
第七节 猕猴	(105)
第八节 小型猪	(110)

第九节 地鼠	(117)
第十节 鸡	(120)
第七章 人类疾病动物模型	(125)
第一节 人类疾病动物模型的概念	(125)
第二节 诱发性疾病动物模型	(126)
第三节 自发性疾病动物模型	(137)
第四节 中医证候动物模型	(142)
第八章 动物实验质量监控	(159)
第一节 动物实验设计	(159)
第二节 实验动物选择	(161)
第三节 动物实验结果的评价及其意义	(165)
第九章 转基因动物与克隆动物	(169)
第一节 转基因动物	(169)
第二节 克隆动物	(181)
第三节 转基因动物和克隆动物的生物安全与社会安全	(185)
第十章 动物实验基本技术	(189)
第一节 实验动物分组与标记	(189)
第二节 实验动物抓取与保定	(191)
第三节 实验动物被毛去除方法	(193)
第四节 实验动物给药和采血	(194)
第五节 实验动物麻醉方法	(200)
第六节 实验动物体液采集	(203)
第七节 实验动物处死方法	(206)
第八节 实验动物的病理剖检	(207)
参考文献	(212)
附录	(214)
一、实验动物常用化学消毒剂	(214)
二、国家实验动物管理法规	(215)
三、北京等五省、市实验动物管理条例	(226)
四、实验动物国家标准	(241)

第一章 绪 论

动物用于实验源于古代人们对动物治病的本能及人为对动物施加某种因素后的观察,已有几千年的历史。在其后的漫长岁月里,随着自然科学和生物医学的发展,至 20 世纪 50 年代以后,实验动物学逐渐发展成为一门具有自身理论体系的独立学科。该学科从动物学、兽医学、畜牧学、解剖学、组织学、胚胎学、遗传学、生理学、营养学、环境生态学、微生物学和病理学等角度,对实验动物的群体及个体、各器官组织以及细胞直至分子生物学水平做多层次全方位的系统研究,培育出多种符合标准的实验动物,并制作出一系列人类疾病的动物模型,提供生物医学以及环保、商检、质检和军事科学等广阔领域应用。实验动物学的发展为生命科学的高水平研究奠定了物质基础。

第一节 实验动物学的概念

一、实验动物学及其基本内容

实验动物学(laboratory animal science,LAS)是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综合性学科。简而言之,它是研究实验动物和动物实验的一门综合性学科。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。后者是用标准的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、质检和军事科学等广阔领域的研究需要。

二、实验动物

实验动物(laboratory animal,LA)指经人工培育,对其携带微生物和寄生虫实行控制,遗传背景明确或者来源清楚,用于科学研究、教学、生产、检定以及其他科学实验的动物。

实验动物追溯其祖先,可来源于野生动物、经济动物(家畜、家禽)、警卫动物和观赏动物(宠物),却又有异于这些动物。实验动物一般具有以下三大特点:

1. 遗传学要求

遗传学要求必须是人工培育,来源清楚,遗传背景明确的动物。即实验动物应是遗传限定,且经人工培育的动物。根据遗传特点的不同,常把实验动物划分为近交系(inbred strain)、封闭群或远交群(closed colony or outbred stock)和杂交群(hybrids)三大类群。

2. 微生物和寄生虫的监控要求

在实验动物繁育的全过程中,必须严格监控其所携带的微生物和寄生虫。目前,我国根据对微生物、寄生虫的控制程度将实验动物划分为 4 个等级,即普通级动物[conventional(CV) animal]、清洁级动物[clean(CL) animal]、无特定病原体级动物[specific pathogen free(SPF) animal]、

无菌级动物[germ free(GF)animal]。SPF级动物和无菌级动物不仅对其携带的微生物、寄生虫进行人工监控,而且是经剖宫产净化获得的。而国际上较通用的分级法则将实验动物分为普通级动物、SPF级动物和无菌级动物3个等级。

3. 应用要求

实验动物主要应用于科学实验。有学者称实验动物为“活的分析天平”,犹如理化实验需要精密仪器和高纯度化学试剂一样,生命科学研究和相关试验更要求实验动物对试验因素的敏感性高、反应一致,从而使研究结果具有可靠性、精确性、可比性、可重复性和科学性。

未经驯化的野生动物虽然也用于实验,但由于其遗传背景不清楚,健康状况有差异,机体反应性不一致,对试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,而难被国际学术界公认。只有通过驯化培育,才能获得遗传性稳定、纯合性好的实验动物,发现和保留具有不同生物学特性的品种、品系,培育和制作出有关疾病的动物模型。还可以在人工培育中控制环境条件和监控动物所携带的微生物、寄生虫,培育出无菌级动物或无特定病原体级动物,从而为生命科学及医药研究提供符合要求的标准化实验动物。

此外,某些动物如家禽、家畜等,由于它们对特定试验物敏感性较高,或实验操作较方便的缘故,亦被开发提供实验应用,但目前尚未完全达到实验动物的标准要求,称为实验用动物(animals for research)。实验用动物实际上是指一切可以用于实验的动物,包括野生动物、经济动物、警卫动物、观赏动物和实验动物。

三、实验动物学的分支学科

实验动物学吸收其他学科的知识、积累本学科的研究成果,至今已形成了较完整的理论体系,并衍生出以下分支学科。

1. 实验动物遗传育种学

实验动物遗传育种学(laboratory animal genetic breeding science)是应用遗传调控原理,控制实验动物的遗传特性,培育新的实验动物品系和多种动物模型,以实现实验动物化的目标。

2. 实验动物微生物学与寄生虫学

实验动物微生物学与寄生虫学(laboratory animal microbiology and parasitology)是研究实验动物的微生物、寄生虫分类以及与实验动物和人类的相互关系,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与寄生虫的质量监控,以达到控制和消灭实验动物疾病的目的。

3. 实验动物环境生态学

实验动物通常是在人工控制的最适环境中生长发育并存活的,它们不断与人工环境,并通过人工环境与自然环境进行物质及能量交换,从而构成与环境的统一。实验动物环境生态学(laboratory animal environmental ecology)就是研究实验动物与环境相互关系的分支学科;实际上主要研究气候因素(温度、湿度、气流、风速、气压等),理化因素(光照、噪声、粉尘、有害气体等),生物因素(病原体等),栖居因素(动物密度等)对实验动物的影响。维持实验动物的人工控制环境恒定的是实验动物设施,分为普通环境、屏障环境(SPF级动物设施)和隔离环境。原国家技术监督局于1994年颁布的实验动物国家标准中,还设有亚屏障系统(清洁级动物设施)这一等级实验动物设施。

4. 实验动物营养学

实验动物营养学(laboratory animal nutriology)是研究饲料(营养素)与实验动物机体生长、发育、繁殖、健康及实验结果关系的学科。

5. 实验动物医学

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、预防及其在生物医学领域中应用的分支学科。

6. 比较医学

比较医学(comparative medicine) 是对实验动物与人类基本生命现象的异同,进行比较研究。对在实验动物与人类都会发生的疾病,建立有关疾病的动物模型,以研究人类相应疾病的发生、发展规律。对实验动物与人类发病的不同点进行研究,还有助于寻找治疗人类相关疾病的手段和方法。

7. 动物实验

动物实验(animal experiment)是应用标准的实验动物进行科学研究,观察实验过程中实验动物有关器官的组织形态改变、机能反应变化及其发生发展规律。

8. 实验动物饲养管理

实验动物饲养管理(laboratory animal husbandry)是研究实验动物的繁育和生产管理,并使管理标准化和规范化。

9. 中医实验动物学

中医实验动物学(laboratory animal science of traditional Chinese medicine, LAS of TCM)是以中医药理论为基础,运用实验动物学的理论和方法,进行中医药研究的实验学科。中医实验动物学将实验动物学与中医固有的实验研究融为一体,既要在内容上为现代医学有关的理论方法所包容,更要在具体的实验方法和思路上体现和忠实于中医的学术思想。

第二节 实验动物学发展简史

一、实验动物学的产生与发展概况

(一) 古代国外的动物实验

实际上,古代各国对毒药的研究与使用都很普遍。古希腊帝王为谋取权位,往往用毒物杀人,因而重视毒物与解毒药的研究。史载米特利德替斯六世(Mithridates VI,公元前120年至前63年)酷嗜研究毒药与解毒药,其中许多毒药知识即来自动物实验。他研制的一个由50余种药物组成的解毒秘方,后来命名万应解毒方(Mithridaticum),并在欧洲流传应用达数世纪之久。古代阿拉伯名医累塞斯(Rhazes,841~926年)研究汞软膏时曾试用于猴子,发现纯汞并不十分危险,虽可引起剧烈腹痛,但其后可排出体外,服汞制剂后活动可加速其排出。这些动物实验为汞制剂的临床应用提供了重要依据。

在欧洲医学发展史上,动物实验推动医学发展的事例颇多,现今临床常用的输血疗法就是由同种动物及不同种动物的大量试验来奠定基础的。而19世纪初,法国医药学家马根迪(F. Magendie,1783~1865年)则从箭毒研究入手,开创了近代实验药理学。

(二) 实验动物学相关学科的创立与发展

实验动物学是与动物学、兽医学、畜牧学、解剖学、组织学、细胞学、生理学、微生物学、寄生虫学、免疫学、遗传学等相关学科的建立及发展密切相关,并逐步形成的一门新兴学科。

1. 动物学

动物学的研究始于古希腊学者亚里士多德(Aristotle,公元前384年至前322年),他首次建立起动物分类系统并记述了454种动物。16世纪以后,许多动物学著作问世。在动物分类学方面,瑞典生物学家林奈(C. W. Linne,1707~1778年)创立了动物分类系统,将动物划分为哺乳纲、鸟纲、两栖纲、鱼纲、昆虫纲和蠕虫纲等6个纲,又将动、植物分为纲、目、属、种及变种5个分类阶元,并创立了动、植物命名法——双名法,为现代分类学奠定了基础。同时期,法国生物学家拉马克(J. B. Lamarck,1744~1829年)提出物种进化的思想,并且证明动、植物在生活条件影响下可以变化、发展和完善。法国学者居维叶(G. Cuvier,1769~1832年)认为有机体各个部分是相互关联的,确定了器官相关定律,在比较解剖学和古生物学方面做出了巨大贡献。19世纪中叶,德国学者施莱登(M. Schleiden,1804~1881年)和施旺(T. Schwann,1810~1882年)创立了细胞学,英国的达尔文(C. Darwin,1809~1882年)提出了进化论,奥地利的孟德尔(G. J. Mendel,1822~1884年)和美国的摩尔根(T. H. Morgan,1866~1945年)发现遗传学定律,这些发现有力地促进了动物学的发展。20世纪中叶美国的沃森(J. D. Watson)和英国的克里克(F. H. C. Crick)发现了DNA双螺旋结构后,动物学的研究和发展进入了分子水平。

2. 兽医学

兽医学的萌芽可以追溯到几千年以前,在古埃及、古希腊和我国古代的书籍中都有记载。例如,在圣经《旧约全书》“出埃及记”中就有大批家畜发生瘟疫死亡的记载。古希腊诗人荷马在著名的史诗中记载了公元前1200年狂犬病的流行。我国春秋时期《左传》有“鲁襄公十年(公元556年)国人逐瘕犬(狂犬)”的记载。北魏贾思勰所著的《齐民要术》中有关于“羊痘”的论述。在隋代已发现了马鼻疽,唐朝时就有了破伤风和马腺疫病因、病状和防治方法的详细记载。

19世纪中叶,随着病原微生物的发现,人们不断发现防治传染病的方法。例如,法国学者巴斯德(L. Pasteur,1822~1895年)就研究成功以致病力弱的病原微生物使动物获得免疫的方法,并创造了巴氏消毒法和高压蒸汽灭菌法。德国医生柯赫(R. Koch,1843~1910年)发明了细菌涂片染色和培养方法,并发现了炭疽杆菌和结核杆菌,创立了传染病发生和传播学说。20世纪以来,随着电子显微镜的发明、鸡胚培养和细胞培养技术的应用,各种抗生素、生物制品和免疫血清的使用,兽医学在防治动物传染病方面有了长足进步。

3. 畜牧学

早在距今20万至170万年以前,中国大陆旧石器时代的元谋人、蓝田人、北京人已经能够使用粗制的石器及木器从事渔猎。在内蒙古赤峰兴隆沟遗址中所发现的家犬的骨骼以及少量具有早期家猪特征的骨骼标本,证明距今8000年前,家犬已经被当地的先民所饲养,并可能已经开始饲养家猪。公元前3000多年的原始社会里,就知道养蚕和饲养家畜。到夏商时期,马、牛、羊、鸡、犬、猪等家禽、家畜饲养已有相当的经验。人工养鱼在周朝已有明确的记载。《左传》有园圃中放牧各种走兽,饲养鱼鳖的记载。许多早期文献之中,也将养鱼称之为“水畜”。秦汉时期,随着许多马匹等优良品种的广泛培育和交换,畜牧业得到了进一步的发展。《齐民要术》一书内容广博,系统地总结了饲养家畜和家禽、养蚕、养鱼等技术经验。

美国是世界上畜牧业发展较快的国家,从17世纪初,美国开始在国内进行家畜、家禽品种的改良、推广以及饲料和饲养方法的改革,并成立了育种公司等专门机构。其畜牧业主要以饲养牛和猪为主,牛的存栏数每年1亿头以上,猪的存栏数达5000万至6000万头。畜牧业的机械化程度在世界上居于领先地位。

4. 解剖学、组织学和细胞学

在古希腊时代(公元前500年至前300年),希波克拉底(Hippocrates,公元前460年至前

377年)和亚里士多德首先对动物做解剖观察,并著书描述多种动物脏器的差别。据考证,埃拉斯特拉塔(Erasistratus,公元前304至前258)可能是动物活体实验的创始人,他在猪的实验中确定了气管是吐纳空气的通道,而肺则是交换空气的器官。加伦(Galen,130~201年)为古罗马著名的医师和解剖学家,他对猪、猴及其他动物做解剖观察,提出在血管内运行的是血液而不是空气,神经是按区分布等重要观点,并编有解剖学专著《医经》。其后,由于宗教的严酷统治,禁止解剖人体,因而解剖学研究处于停滞状态。

随着15世纪西欧的文艺复兴,各学科包括解剖学都有了较大的发展。当时最伟大的人体解剖学家维萨里(Andreas Vesalius,1514~1564年),冒着受宗教迫害的危险,亲自解剖过许多人体,著成《人体构造》一书,共7卷,纠正了前人在解剖学上的许多错误,奠定了现代解剖学的基础。维萨里还用犬和猪进行公开的解剖学示范教学。马尔辟基(Malpighi,1628~1694年)研究了动、植物的微细结构,从而创建了组织学。德国动物学家施旺和德国植物学家施莱登分别对动、植物进行了显微镜观察,提出一切动、植物均由细胞组成,并由此创立了细胞学。细胞的发现和细胞学说的建立被恩格斯称为19世纪的三大发现之一。

5. 生理学

西欧文艺复兴时期及其后,维萨里用犬和猪进行的“活体解剖实验”在阐明形态与功能的密切关系上具有重大意义。英国解剖学家哈维(Harvey,1578~1657年)潜心进行血液循环研究,并于1628年出版《心血运动论》一书,从而为创建生理学开辟了道路,他还为开创近代胚胎学做出了努力。

6. 微生物学和免疫学

(1) 微生物学 1676年荷兰人吕文虎克(Antony van Leeuwenhoek,1632~1723年)首次发现细菌的存在,并详细描述了细菌的形态。19世纪中叶,工业生产的需要促进了微生物学的发展。法国著名学者巴斯德关于病原微生物的研究奠定了微生物学的基础。英国外科医生李斯特(Joseph lister,1827~1912年)根据巴斯德的防腐理论,创造了无菌外科手术,并为无菌技术奠定了基础。德国医生柯赫创建了一系列微生物学研究方法,他提出的确定微生物的柯赫三原则一直沿用至今。1892年,俄国学者伊凡诺夫斯基(Ивановский)首先发现烟草花叶病病毒,这实际上是创立病毒学的前奏。

(2) 免疫学 明朝隆庆年间(1567~1572年),我国就有人用天花患者身上的痘痂接种在儿童鼻孔中,以预防天花的发生,这是免疫学知识应用的最早例证。1789年英国的琴纳(E. Jenner,1749~1823年)进一步发明给人接种牛痘,以预防天花。法国的巴斯德用减低细菌毒力的方法创制了鸡霍乱菌苗、炭疽病菌苗、狂犬病疫苗。上述工作大大推动了传染病特异性预防的进展。19世纪末,俄国学者梅契尼可夫(Мечников И.И.,1845~1916年)创立了细胞免疫学说,欧立希(P. Ehrlich,1854~1916年)创立了体液免疫学说,他们的研究以及后来学者们的工作,使人们对免疫本质的认识不断深入。

7. 遗传学

遗传学发展的历史源远流长。从古代至18世纪,是遗传学的萌芽时期,人们在认识、利用和改造动、植物的过程中,逐渐了解了生物遗传和变异的特性。19世纪则是遗传学的奠基时期。达尔文创立了进化论,对物种的起源作出了回答,并论证了物种的可变性。孟德尔于1865年发表了在遗传学上具有历史意义的文献“植物杂交试验”,文中提出遗传学的两个基本定律:分离定律和自由组合定律。而第三基本定律(基因互锁及互换定律)则是摩尔根在1926年出版的《基因论》中提出的。魏斯曼(A. Weismann,1834~1914年)提出了“生殖质选择学说”,强调种质连续,不承认获得性遗传,并且预言了染色体的减数分裂,被称为“新达尔文主义”。上述研究奠

定了现代遗传学的基础。直至 20 世纪,遗传学才进入了建立和发展的时期。

上述学科都是在实验科学,特别是在动物实验研究的基础上形成和发展起来的,而这些学科的发展,亦为实验动物学的建立打下了基础。

(三) 实验动物学发展简史

1. 实验动物机构的建立与实验动物学的发展

实验动物学被看作一门独立学科,仅是 20 世纪后半叶的事情。1944 年,美国科学院在纽约召开会议,首次把实验动物标准化问题提上了议事日程;人们通常将此事件看作实验动物学的起点。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)”,人们则以此为标志,而将 20 世纪 50 年代中期作为实验动物学真正形成的时期。其后,世界各国相继成立实验动物机构。1967 年,美国实验动物科学协会(American Association of Laboratory Animal Science, AALAS)成立;1961 年,加拿大建立了动物管理常务委员会。1952 年,日本成立了实验动物中央研究所;1957 年,原西德成立中央实验动物研究所。1965 年,美国组建了美国实验动物管理评估和认证委员会(the American Association for Accreditation of Laboratory Animal Care, AAALAC),旨在通过该机构的评估和认证,提高对实验动物饲养管理和使用的水平,并促进动物福利的实施。经过 40 年来的发展,该机构逐步为国际上所公认,成为国际化的实验动物认证机构——国际实验动物管理评估及认证协会(the American Association for Accreditation of Laboratory Animal Care International, AAALAC International)。许多国家及地区实验动物有关研究机构都积极推行 AAALAC 认证过程,1996 年美国国家研究委员会(National Research Council, NRC)制定了《实验动物管理和使用指南》(*Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*),它不仅是各个国家提高使用动物质量和标准的通用指导原则,也是 AAALAC 结合各国情况制定的适合评价方案的重要依据,从而达到对实验动物质量、动物福利严格执行的目的,获得大众认可。AAALAC 发起的奖学金授予等活动,给予了实验动物管理者更多的信心和积极性。美国实验动物医学院明确规定,针对动物的教学和实验研究必须要进行医学登记,参加的兽医人员必须获得 AAALAC 或其他国际组织的资格认证,以利于有效开展对该程序的指导作用。2004 年前苏联科学院生物组织化学研究所的 SPF 级动物饲养设施通过了 AAALAC 认证,充分证明了 AAALAC 在国际中的重要地位。目前大约有 25 个国家的 670 多个机构和公司通过了 AAALAC 的评估和认证,其中包括 Charles River Lab. 等国际知名公司。我国近几年随着实验动物科学和新药研发的迅猛发展,大陆有 10 家,香港 1 家、台湾 5 家,总数达到 16 家机构通过 AAALAC 认证。随着全球一体化和我国实验动物和医药产品不断进入国际市场,AAALAC 认证必将成为我国该领域必不可少的重要认证之一。

2. 实验动物与疾病动物模型的发展

(1) 实验动物的微生物监控 纳陶(Nuttal)和谢菲尔德(Thierfelder)于 1885 年成功培育出无菌豚鼠,解决了动物在无菌条件下能否生存的理论问题。1915 年雷尼尔(Reynier)等人成功研制出金属隔离器,1957 年特雷勒(Treyler)又研制出塑料隔离器。隔离器的诞生,改进了无菌技术,推动了无菌动物工作的开展。至今,已培育成功的无菌级动物有大鼠、小鼠、豚鼠、家兔、猫、犬、猴、鸡等。

此后又根据实验要求,给无菌级动物体内注入一种或几种特定的微生物,使其成为已知菌动物即悉生动物。如将无菌级动物饲养在屏障环境内,仅控制特定病原体感染,则可得到无特定病原体级动物。

(2) 实验动物的遗传特性研究 1909 年,立陶(Little)在研究小鼠毛色基因时,采用近亲繁殖法培育出第一株近交系小鼠 DBA。近交系小鼠培育成功对实验动物学发展具有重大意义。至今,国际上公认的近交系小鼠已有 300 多个品系,近交系大鼠有 100 多个品系,近交系地鼠 30 多个品系,近交系豚鼠 15 个品系,近交系兔 6 个品系。近年,在近交系和突变系动物的基础上,尚培育成同源突变近交系(coisogenic inbred strain)、同源导入近交系(congenic inbred strain)、重组同类系(recombinant congenic strain)动物以及重组近交系(recombinant inbred strain)动物。

实验动物培育的上述工作成果,大大推动了生命科学研究的进展。

1966 年,弗连纳根(Flanagan)培育出了突变系裸小鼠,以后又有人培育出裸大鼠。人们利用此类免疫缺陷动物,在免疫学、肿瘤学、药理学和组织移植等方面获得了许多突破性的研究成果。

近年,随着基因工程研究的进展,转基因动物和克隆动物的研究和培育也成为实验动物学的热门课题。

(3) 疾病动物模型 1914 年,日本人山极和市川用沥青长期涂抹家兔耳朵成功诱发皮肤癌,并进一步研究发现沥青中的 3,4-苯并芘为化学致癌物,从而证实了化学物质可以致癌的理论。但人类疾病的动物模型作为专题进行开发研究则是在 20 世纪 60 年代初才真正开始的。1961 年 10 月,美国国立卫生研究院(National Institute of Health,NIH)提出大力发展人类疾病的动物模型。此后,国际上多次召开“实验动物模型”专题会议,促进了动物模型研制工作的发展。至 1980 年,亨格利伯格(Hegreberg)和李瑟斯(Leathers)在其编著的《动物模型》一书中记载的自发性疾病动物模型已有 1289 种,而诱发性疾病动物模型则达 2707 种。

二、古代中国有关动物实验的记载

(一) 观察动物的治病本能

刘寄奴、蛇衔草等中药即由观察动物使用植物疗伤而得名。南朝刘敬叔在《异苑》中描述:“昔有田父耕地,见伤蛇在焉,有一蛇衔草著疮上,经日,伤蛇走。田父取其草叶以治疮,皆验,本不知草名,因以蛇衔为名。”《抱朴子》有:“余数见人以蛇衔膏连已断之指,桑豆易鸡鸭之足,异物之益,不可诬也。”

《抱朴子》曰:“张相国庄内有鼠狼穴,养四子为蛇所吞,鼠狼雌雄情切,将蛇当腰咬断而劈腹,衔出四子,尚有气,以大豆叶嚼而傅之,皆活,后人本于此而以豆汁治蛇咬。”《南史》传说:“宋武帝刘寄奴见一蛇妖中箭后,寻草治伤,遂采此草治人伤亦效。”《本草衍义》载:“蜈蚣畏蛞蝓,不敢过所行之路,触其身即死,故人取以治蜈蚣毒。”

(二) 观察动物应用药物的效果

我国古代典籍中,通过观察药物对动物的作用而获取药物知识的事例比比皆是,其中有关药物毒性实验的记载尤为多见。如《山海经》按功能划分的五类药物中,即有“毒药”与“解毒药”等记载,并称“无条(草类)可以毒鼠”,“焉酸(草类)治毒”;这显然是先民长期观察动物对草药的反应所得。关于毒药对人影响的认识,早在先秦时代已用于攻战与守备。《墨子·守杂篇》中有:“常令边县预种蓄芜、芸、乌喙、秣味”,以备城池陷落后投毒于水源,杀伤敌人。宋初,官修《太平圣惠方》收载毒药 46 种,详述了药物中毒的症状及其轻重鉴别。如口含熟银可鉴别是否有毒,此法在民间一直沿用。明代倭寇侵扰沿海地区,大将胡宗宪将倭寇频发地区列为“海市”,嘱用毒药渍米,以毒杀倭寇。后来倭寇为防中毒,逼令边民先行尝试,然后才敢下箸。明·揭喧

《揭子战书·饮食篇》卷十四有以上记载。显然,对毒药的认识源于人误服毒药或给动物服食毒药的经验总结。

乌头(箭毒)是人类较早认识的麻醉药,中外均有益于战争和狩猎的早期记录。《北史·勿吉传》第八十二载:“常以七八月造毒药傅矢以射禽兽,中者立死;煮毒药气,亦能杀人。”而确切将“酒调服草乌头”用于整骨,则首见于中唐的《仙授理伤续断秘方》。由介绍常用整骨药(方名)的文字中“如未觉”、“再添”、“俟了”以及“用生葱嚼解”等记录看,唐代中期的骨伤医家已熟练掌握以草乌作全身麻醉的方法及量效关系,并知道解毒方法。宋·僧养宁在《物类相感志》中还谈到:“草乌切碎,同米做饭,喂雀儿,尽皆醉倒。”由上述史料可以推断,古代关于草乌作用的探索绝不只在捕捉小鸟,而会有许多较深入的动物实验。

元代《世医得效方》更发展了曼陀罗花麻醉法。为验证该药的效果,李时珍还进一步做了人体实验,认为“饮须半酣,更令人或笑或舞引之,乃验也。”(见于《本草纲目》卷一,曼陀罗条)。古代关于毒药和麻醉药的研究大大推动了中医外科和骨伤科的进步。

在中国古代文献中,还有许多由动物实验而发现新药物、新疗法,其后进一步通过医疗实践总结经验的记载。如《抱朴子》载:“韩氏以地黄苗喂五十老马,生三驹,又一百三十乃死。”从而得出地黄苗的药物作用。又如《本草拾遗》记载:“赤铜屑主折伤,能焊人骨,六畜有损者,细研酒服,直入骨损处,六畜死后,取骨视之,犹有焊痕,可验。”宋代《本草衍义》描述:“有人以自然铜饲折翅胡雁,后遂飞去,今人用治打扑损。”而《朝野僉载·卷一》则有:“定州人崔务坠马伤足,医令取铜末和酒服之,遂痊平。及亡后十余年改葬,视胫骨折处有铜末束之。”《外台秘要》卷二十九《救急疗骨折接令如故不限人畜方》载:“取钻莽铜错取末仍寿,以绢筛,和少酒服之,亦可食物和服之,不过两方寸匕以来,任意斟酌之。”李唐以来,寇宗、陈藏器、朱震亨、李时珍等医家都说铜末有接骨作用,而江湖铃医治疗骨折秘方的枳马金钱散,也以铜末为主药。

(三) 观察动物对其他人为因素的反应

前人还以动物实验结果判断讼案。如和凝《疑狱集》“张举烧猪”条中记载:“张举(三国时)吴人也,为句章令;有妻杀夫,因引火烧舍,乃诈称火烧夫死;夫家疑之,诣官诉妻;妻拒而不承,举乃取猪二口,一杀之,一活之,乃积薪烧之,察杀者口中无灰,活者口中有灰,因验夫口中果无灰,以此鞠之,妻乃伏罪。”

三、我国近代现代实验动物学的发展

(一) 我国实验动物学发展简史

新中国成立前,我国仅有很少的实验动物研究工作。1918年,北平中央防疫处齐长庆首先饲养繁殖小鼠做试验,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、印度等国带回小鼠、大鼠、豚鼠、兔和金黄地鼠等动物进行繁殖、饲养。但当时实验动物的饲养和使用,仅局限在几个大城市的少数研究单位。

新中国成立后,随着科学事业的发展,实验动物工作也随之进步。20世纪50年代,我国政府为研制生产疫苗菌苗以预防传染病,在北京、上海、武汉、长春、成都、兰州建立了六大生物制品所,并建立了规模较大的实验动物饲养繁殖基地。其后,在各高等院校、医药研究所、药厂、药品检定所和卫生防疫站等机构,亦相继建立了实验动物饲养繁殖室。

十一届三中全会为我国的科学事业乃至实验动物工作的开展,注入了生机和活力。1981年,根据全国人大和政协的提案,国务院责成原国家科学技术委员会就实验动物问题进行调查

研究。1982年和1985年,原国家科学技术委员会先后在西双版纳和北京召开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。卫生部也在1983年、1988年、1992年和1999年4次召开医学实验动物工作会议,布置了医学实验动物工作。原国家科学技术委员会还按照1982年第一次会议精神,着重抓了云南、上海、北京、天津4个国家级实验动物中心的建设。1988年,原国家科学技术委员会颁布了《实验动物管理条例》,标志着我国实验动物工作走上了行政法规管理的轨道。1997年,原国家科学技术委员会发布了《科研条件发展“九五”计划和2010年远景目标纲要》,提出了“实验动物、仪器、试剂、文献信息”四大科研条件的发展规划。1998年,国家科学技术部组建成立国家实验动物种子中心和国家实验动物质量检测机构。1999年,国家科学技术部组织实验动物专题组起草了《实验动物发展“十五”计划和2015年远景目标纲要》,对实验动物工作发展进行了规划。国家科学技术部联合有关部委先后颁布了《实验动物质量管理办法》(1997年)、《实验动物许可证管理办法(试行)》(2001年),从2002年起,在全国推行实验动物生产和使用许可证制度。

目前,我国实验动物和动物实验的质量管理逐步走上正轨,组织机构体系、法规标准体系和质量保障体系不断完善。形成了具有我国特色的实验动物法制化、规范化管理体制和发展模式。

(二) 我国实验动物工作的管理机构及法规

1. 管理机构

全国的实验动物工作由国家科学技术部主管;各地区的实验动物工作,则由各省、自治区、直辖市的科学技术厅(局、科委)主管。国务院各有关部委负责管理本部门的实验动物工作。

2. 管理法规和实验动物标准

原国家科学技术委员会先后颁布了《实验动物管理条例》(1988年)、《实验动物质量管理办法》(国家科学技术委员会、国家技术监督局,1997年)、《实验动物许可证管理办法(试行)》(国家科学技术部等七部委,2001年);国家质量监督检验检疫总局发布了《实验动物国家标准》(GB14922-14927,1994年、2001年、2011年);原国家医药管理局下发了《国家医药管理局实验动物管理办法》(1991年)、《国家医药管理局实验动物管理实施细则(试行草案)》(1991年);卫生部颁布了《医学实验动物管理实施细则》(1998年)。各地也相应发布了实验动物地方标准和行政法规;其中《北京市实验动物管理条例》于1996年经北京市第十届人大审议通过,成为我国第一部有关实验动物管理工作的地方法规;2004年12月2日,北京市第十二届人大第十七次会议通过了对《北京市实验动物管理条例》的修订。其后,湖北省(2005年)、云南省(2007年)、黑龙江省(2008年)、广东省(2010年)等4个省也先后通过了本省的实验动物管理条例立法。辽宁省(2002年)、重庆市(2006年)、浙江省(2009年)、陕西省(2011年)等省市则以省长令(市长令)的形式,颁布了实验动物管理的行政法规。2006年国家科学技术部颁布了《关于善待实验动物的指导性意见》,这标志着我国在实验动物伦理方面迈出了一大步。《广东省实验动物管理条例》首次将提高实验动物福利的相关内容写成法律条文,确保动物福利的实施。上述实验动物管理法规和标准的颁布实施,有力地推动了我国实验动物科技工作的进步。

3. 实验动物认证制度

实施实验动物认证制度是推行实验动物法规的有力保证,卫生部率先于1985年起在北京、上海试行医学实验动物合格证认证制度。“九五”期间,国家科学技术部投入数百万元建立实验动物质量国家检测中心和国家实验动物种子中心。目前许多省、直辖市、自治区建立了实验动物监测机构,负责检测和核发本地区实验动物监测报告。“九五”期间,1995年广东省发出了“关

于在科研计划和科研成果管理中执行实验动物合格证制度的通知”,率先在制度上对科研立项、成果鉴定、评奖实行实验动物一票否决制。随后,许多地方和系统在有关领域的科研立项、成果鉴定、新药评审、药品检验中,也逐步实行了实验动物一票否决制。从1996年起,在申请卫生部课题和成果评定时,凡涉及使用实验动物者,必须附有实验动物质量合格证和动物实验设施合格证。总后卫生部、国家中医药管理局以及北京、上海等省市的卫生厅(局)也先后发文提出了明确要求。这些文件的发布和实施,加强了对实验动物的法制化管理力度,极大地促进了实验动物质量和动物实验科学水平朝标准化、规范化的方向发展。伴随着2001年《实验动物国家标准》的颁布和实施,普通级大鼠和小鼠被禁止使用,清洁级动物设施(亚屏障系统)被淘汰,SPF级动物和屏障环境取而代之。从2002年起,国家科学技术部在全国推行实验动物生产和使用许可证制度,对申领许可证单位的实验动物组织机构、人员、设施、动物质量、规章制度等进行全面考核,从硬件和软件两个方面,有力地促进了实验动物机构的建设,大大提高了实验动物的质量和动物实验的技术水平。目前,最新版《实验动物国家标准》于2010年12月23日发布,2011年10月1日正式实施。

根据国家科学技术部2005年9月公布的实验动物资源调查结果来看,30个省(市、自治区)实验动物生产单位(352家)和使用单位(1458家)的许可证颁发率分别为33.21%(152/352)和39.81%(652/1458)。截止到2007年年底,中国大陆各省(市、自治区)发放实验动物生产许可证325个,实验动物使用许可证1248个,从业人员上岗证43 042个。仅北京地区发放实验动物生产许可证36个,实验动物使用许可证112个,从业人员上岗证18 492个。江苏省已发放实验动物许可证190余个,其中涉及医药行业的单位占80%以上,发放实验动物从业人员岗位证书9851个,其中硕士研究生以上占38%,本科占75%。广东省共颁发实验动物许可证87个,其中生产许可证18个,使用许可证69个。通过从网上公布的大陆各省市获得实验动物许可证的情况看,除西藏地区外,各省市都进行了实验动物许可证认证工作。

(三) 基础设施建设及辅助用品生产

随着我国实验动物工作的不断深入发展,有关基础设施建设、辅助用品生产及投资经费逐年增加。据不完全统计,1980~1989年全国改建和新建的实验动物设施达2万多平方米,相当于前30年建筑面积总和的70%,投入资金近1亿元,超过前30年的总和。进入20世纪90年代,实验动物事业的发展更为迅速。“九五”期间的1997年和1998年,国家科技部和全国35个省(市、自治区)科委投入实验动物设施建设的资金达7457.56万元。另根据卫生部1998年的调查材料,从1992~1998年,25个省(市、自治区)195个医学单位新建和改建的动物基础设施达13.13万平方米,总投资24 775万元;其中清洁级以上设施占14.8%。在北京和上海,清洁级动物设施所占比例分别高达65%和76%。截止1998年,全国用于实验动物生产繁育的设施达51.00万平方米,其中普通级动物设施占52%,清洁级占33%,SPF级占15%,用于动物实验的设施达29万平方米。不同省市的环境设施差别也比较大,北京、上海、广东等较为发达的省市走在前列,屏障环境达到70%左右,实验动物生产单位多数集中在这些省市,在一定程度上保障了实验动物质量。在这些省市,隔离环境设备,如IVC[单体通风笼盒(individually ventilated cages)]、EVC[废气排放笼具系统(exhaust ventilated closed-system cage rack)]等不断增加,经 ^{60}Co 照射的SPF动物专用饲料被越来越多的用户接受。目前(2011年)全国用于实验动物生产繁育的设施超过70万平方米,其中普通环境约48万平方米、屏障环境22万平方米、隔离环境3000m²,SPF级动物设施已超过总面积的30%。用于动物实验的设施超过30万平方米。