21世纪高等医药院校教材

医学实验动物学

孙以方　主编

YIXUE SHIYAN DONGWUXUE

YIXUE SHIYAN DONGWUXUE

兰州大学出版社

21世纪高等医药院校教材

医学实验动物学

主　编　孙以方

副主编　（以姓氏笔画为序）

安　蓓　张文慧

段天林　程　杰

YIXUE SHIYAN DONGWUXUE

阜阳师范学院图书馆
藏书

兰州大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

医学实验动物学/孙以方主编.—兰州:兰州大学出版社,2005.8

ISBN 7-311-02615-6

Ⅰ.医... Ⅱ.孙... Ⅲ.医药学:实验动物学—医学院校—教材 Ⅳ.R-332

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 083398 号

医学实验动物学

孙以方　主编

兰州大学出版社出版发行

兰州市天水南路 222 号　电话:8912613　邮编:730000

E-mail:press@onbook.com.cn

http://www.onbook.com.cn

兰州大学出版社激光照排中心排版

兰州德辉印刷有限责任公司印刷

开本:787×1092　1/16　　印张:27.125

2005 年 8 月第 1 版　　2005 年 8 月第 1 次印刷

字数:620 千字　　印数:1~3000 册

ISBN 7-311-02615-6/R·113　　定价:36.00 元

前　言

实验动物学是一门综合性的新兴学科，它的发展水平可以作为衡量一个国家、一所研究机构或大学的生物医学科学研究水平的标志，这是由于实验动物是生命科学研究的基础和重要支撑条件。

生物医学科学中许多领域的实验研究都离不开实验动物。实验动物作为人的替身，被应用于各种疾病机理的探讨、治疗方法的研究以及药物效果实验和安全性评价，还可以在军事医学、放射医学和航天科学中发挥作用。作为生命科学必不可少的研究对象和材料，实验动物的质量对研究成果的准确性和可靠性具有决定性的作用，因此，实验动物已成为学术交流、成果比较的基础和条件。实验动物科学已成为当今实验科学中必不可少的学科，发展实验动物科学不仅可使我们更深入地了解生命的本质，也将对生命科学的其他领域起到重要的促进作用。

编者结合十余年的教学经验和医学教育的特点，编写了本教材。编写时在内容上尽可能反映现代医学实验动物学的进展，注重实验动物科学与医学的联系，贯彻少而精的原则，深入浅出、系统扼要地将现代实验动物学介绍给读者，使读者不仅可以了解和掌握实验动物学的基本理论和动物实验的方法，也能在今后的工作中学以致用。本书可供医学院校本科生、研究生教学使用，也可供实验动物科技工作者参考。

鉴于实验动物学的教学经验不足，渴望与同行和读者共同努力，使其不断完善。

编者

2005 年 6 月

目 录

第一章 绪论 …… (1)
1. 实验动物学的基本概念与研究范围 …… (1)
2. 实验动物学的发展概况 …… (5)
3. 实验动物法规 …… (11)
4. 动物实验中的动物保护与替代 …… (12)
第二章 实验动物的分类 …… (16)
1. 动物学分类 …… (16)
2. 实验动物学分类 …… (23)
第三章 实验动物标准化与质量控制 …… (42)
1. 实验动物标准化概述 …… (42)
2. 实验动物遗传质量标准和检测方法 …… (44)
3. 实验动物病原学标准与检测方法 …… (48)
4. 动物实验标准化 …… (61)
第四章 实验动物的生态环境与设施 …… (64)
1. 环境因素对实验动物的影响 …… (65)
2. 标准化实验动物与动物实验设施的建设 …… (75)
3. 生物安全动物实验设施 …… (82)
4. 放(辐)射污染(radiation pollution)防护动物实验设施 …… (85)
5. 实验动物与动物实验设施中的常用设备 …… (86)
6. 实验动物笼架具要求 …… (89)
第五章 实验动物的培育与饲养管理 …… (92)
1. 实验动物的遗传学基础 …… (92)
2. 近交系动物的培育与维持管理 …… (97)
3. 封闭群动物的培育与维持管理 …… (105)
4. 常用实验动物的饲养管理 …… (110)

试读结束：需要全本请在线购买： www.ertongbook.com

第六章　实验动物的饲料与营养 …… (116)
1. 饲料中的主要营养物质及其作用 …… (117)
2. 饲料的分类 …… (125)
3. 饲料的质量评价 …… (128)
4. 实验动物的营养需要与营养标准 …… (130)
5. 实验动物配合饲料的设计 …… (135)
6. 实验动物饲料的加工与贮存管理 …… (137)
7. 饲料的消毒灭菌 …… (137)
第七章　常见实验动物疾病 …… (139)
1. 实验动物疾病的危害性 …… (139)
2. 实验动物疾病的卫生防疫 …… (140)
3. 常见实验动物病毒性疾病 …… (141)
4. 常见实验动物细菌性疾病 …… (150)
5. 常见实验动物寄生虫病 …… (159)
第八章　常用实验动物及其在生物医学研究中的应用 …… (169)
1. 小鼠 …… (169)
2. 大鼠 …… (186)
3. 豚鼠 …… (196)
4. 家兔 …… (202)
5. 地鼠 …… (214)
6. 长爪沙鼠 …… (218)
7. 犬 …… (221)
8. 小型猪 …… (229)
9. 猫 …… (234)
10. 猕猴 …… (237)
11. 树鼩 …… (243)
12. 鼠兔 …… (245)
13. 鸡 …… (246)
14. 羊 …… (249)
15. 旱獭 …… (249)
16. 雪貂 …… (251)
17. 青蛙和蟾蜍 …… (251)
18. 爬行类动物 …… (252)
19. 鱼类 …… (253)
第九章　实验动物的选择与人类疾病动物模型 …… (256)
1. 实验动物的选择 …… (256)
2. 人类疾病动物模型概述 …… (259)
3. 常见自发性人类疾病动物模型 …… (264)

4. 诱发性人类疾病动物模型 …… (265)
第十章　免疫缺陷动物 …… (327)
1. 免疫缺陷动物的分类 …… (327)
2. 常用先天性免疫缺陷动物 …… (328)
3. 常用获得性免疫缺陷动物疾病模型 …… (336)
第十一章　实验动物的胚胎工程 …… (337)
1. 超数排卵 …… (337)
2. 胚胎培养 …… (339)
3. 胚胎保存 …… (339)
4. 胚胎嵌合 …… (340)
5. 胚胎分割 …… (341)
6. 胚胎细胞核移植 …… (342)
7. 体外受精 …… (342)
8. 胚胎移植 …… (343)
9. 胚胎干细胞(embryonic stem cell,ES) …… (343)
10. 实验动物冷冻胚胎库的建立 …… (344)
11. 试管动物的培育 …… (349)
第十二章　转基因动物及其应用 …… (351)
1. 概述 …… (351)
2. 转基因动物的建立 …… (353)
3. 动物转基因技术在生物医学研究中的应用 …… (357)
第十三章　克隆动物及其应用 …… (362)
1. 概述 …… (362)
2. 动物克隆技术 …… (364)
3. 影响核移植效率的主要因素 …… (369)
4. 克隆动物的研究价值和意义 …… (372)
附录 1. 实验动物管理条例 …… (373)
附录 2. 实验动物质量管理办法 …… (377)
附录 3. 实验动物许可证管理办法 …… (381)
附录 4. 动物饲育及实验中相关制度和规程示例 …… (385)
附录 5. 实验动物常用生物学指标数据 …… (400)
附录 6. 小鼠突变基因表 …… (408)
主要参考文献 …… (425)

第一章

绪　论

人类应用动物进行各种科学实验的历史，可以追溯到公元前300多年。人类在科学实验活动中，对受试动物内在条件对实验结果产生的影响的认识经历了一个漫长的过程。直至进入20世纪后，人们才逐渐认识到实验用动物本身及周围环境因素对实验研究、鉴定或测试结果的可靠性和精确度的深刻影响。特别是近半个世纪以来，伴随着生物学、动物学、遗传学、畜牧兽医学、医学、营养学、环境卫生学等学科和工程技术（如设施与材料）的进步，逐步形成了现代实验动物科学。

1　实验动物学的基本概念与研究范围

实验动物学（laboratory animal science）是20世纪50年代在吸收和融合其他自然科学成就的基础上，新崛起的一门独立的综合性边缘学科，是专门研究实验动物和动物实验的一门重要的应用学科。

实验动物学以实验动物为研究对象，研究它的育种、生态、饲养管理、解剖生理、疾病诊断与防治等，以期解决如何使实验动物满足不同学科研究的共同需要和适应某种特定需要的问题。前者即实验动物的标准化研究，后者即模型动物研究。实验动物学还包括动物实验，即通过各种实验手段，研究动物在实验过程中的反应、表现及其发生发展的规律。随着生命科学的发展和技术进步，实验动物科学亦得到了前所未有的飞速发展。21世纪是生命科学快速发展的新时代，实验动物科学则是生物医学乃至整个生命科学研究的基础和重要的支撑条件，它几乎涉及与生命科学有关的各个领域，在新技术革命蓬勃发展的当今世界中占有重要地位，已成为现代科学技术的重要组成部分。

1.1　实验动物的定义

实验动物的定义是：根据科学研究的要求，在特定环境条件下，经过人工定向驯化培育而成的，具备明确的生物学特性和清楚的遗传背景，作为科学实验的对象或材料的动物。

动物是生物医学科学实验研究中常用的实验材料或研究对象，但并不是说这些动物都是实验动物。生物医学的科学研究要求作为科学实验对象或材料的动物应具有较强的敏感性、较好的重复性和反应一致性等特点，这一要求同我们对化学试剂、仪器的要求一样。为使实验动物具有这些特点，我们必须把普通动物置于特定环境条件下，定向驯化培育，对其繁育过程在遗传学、病原学、营养学、环境生态学等方面实施严格的控制，使其具备明确的生物学特性和清楚的遗传背景。这样，实验动物才能够极好地满足生物医学科学研究的需要。而一般未经人工定向驯化培育的动物，由于其遗传和生活环境等方面的差异，致使受试动物的个体敏感性不同，个体间的反应性不一，因而影响实验结果，实验结果的重复性较差。

1.2 实验动物的特点

实验动物是为满足科学研究需要而人工定向培育的动物。从某种意义上讲，是自然界中并不存在的动物。实验动物具有以下特点：

1.2.1 实验动物是遗传限定动物(genetically defined animal)

动物对外界刺激的反应是由动物的基因决定的。自然界中动物的基因是杂合的，因此，对实验研究中给予的刺激的反应就会出现大的偏差。为了保证实验研究结果的可靠与准确，必须对动物的基因进行限制。实验动物是按照遗传学原理，经过人工培育，对其基因进行限制的生物，具有遗传背景明确、来源清楚的特点。例如，近交系动物就是根据遗传基因调控原理，采用近交方法，使动物基因纯化而获得的遗传基因均一的动物。

1.2.2 实验动物所携带的微生物、寄生虫受人工控制

自然状态下，动物受到病原微生物(微生物、寄生虫等)的感染，由于所感染的病原体的种类与性质不同，动物的健康状况也会不同。用这样的动物进行科学研究，必然会影响研究结果。因此，必须对实验动物所携带的病原微生物实行人工控制，使所采用的实验动物健康。对实验动物携带的微生物、寄生虫实行人工控制不仅可保证实验结果的正确、可靠，也可起到预防人畜共患病的目的。

1.2.3 实验动物主要应用于科学实验中

实验动物主要应用于生命科学各个领域的科学研究中，如医学、制药、化工、畜牧、农业、工业、环保、商检、外贸、军工、宇航以及实验动物科学等。在生命科学实验中，实验动物是研究的材料或对象，但它起的作用却是人类的替身，这一作用是最精密的仪器也无法替代的。因此，人们说实验动物是人类的替身，活的精密仪器。

1.3 实验用动物(animals for research)

在生物医学的科学研究中往往要用各种动物作为实验对象或材料，如：鸡、鸭、猪等家禽、家畜，尽管它们也用于科学实验，却不符合实验动物的定义。在广义上，我们将凡能用于科学实验的动物统称为实验用动物，除实验动物外，还包括经济动物、观赏动物和野生动物。

实验用动物和实验动物都起源于野生动物，但两者的概念却不尽相同，应注意区分二者的相同与相异点。从科学研究的角度出发，将在不同时间、地点所进行的科学研究的结

果进行分析比较，是推进科学进步的重要方法，而分析比较需要有相同的条件。犹如采用相同的仪器、相同的化学试剂所进行的同一化学实验，其结果才具有可比性一样，欲对动物实验研究结果进行分析比较，必须是使用相同的实验动物所进行的同一科学实验。为此，须从遗传学、微生物学、营养和环境生态学等方面对实验动物进行严格的控制。而其他动物由于没有严格的遗传学和病原学方面的人工控制，动物种群之间、种群内的个体之间有较大的差异。所以，采用这样的动物进行的实验结果，难以在空间与时间方面与他人的研究结果比较。因此，实验用动物不等于实验动物，而实验动物只是实验用动物之一。实验用动物包括：

1.3.1 **实验动物**(laboratory animal)

专供医学、药学、生物学、兽医学等生命科学领域的科学研究、教学、医疗、鉴定、诊断、生物制品生产等需要而定向培育的、具备明确的生物学特性和清楚的遗传背景的动物。常用的实验动物有无脊椎动物和脊椎动物，其中哺乳类动物是最常用的，包括大鼠、小鼠、豚鼠、兔、犬、猫和灵长类动物等。

1.3.2 **经济动物**(economical animal)

一般指经人工驯化的，人类社会经济生活中需要的动物，如家禽、家畜。经济动物经过人类的长期驯化和定向培育，并在某种程度上实行遗传学、微生物学控制，但与实验动物相比，在理论和实际控制方面完全不同。从遗传育种学角度看，经济动物的育种目标是为满足人类社会的某种特殊需要，向高产、优质方向培育，如奶牛的泌乳能力、肉鸡的出栏时间、蛋鸡的产蛋能力、羊的产毛能力等。育种方法实行择优汰劣，排除一切低生产能力的遗传性状，去除对各种疾病易感的品类。这和实验动物定向选育、保存、建立各种疾病动物模型形成明显对照。常见的经济动物有马、牛、羊、猪、鸡、鸭等。

1.3.3 **观赏动物**(exhibiting animal)

一般指经人工驯化的，供人类观赏和玩耍的宠物，如鱼类、鸟类、犬、猫等。观赏动物经人类长期驯化和培育，具有满足人类观赏需要的特殊表型。

1.3.4 **野生动物**(wild animal)

是在自然环境中生长繁育、延续其种族的物种，未经人工培育，如熊猫、金丝猴等。其所携带的微生物和寄生虫受控于自然界物种间的食物链和生存竞争法则，以维持与自然环境之间的生态平衡。这类动物在自然条件下，个体与群体间遗传基因杂合，不同条件下可出现不同突变基因。野生动物是作为相应生态系统中维持其生态平衡的自然物种群，物种与物种及周围环境之间形成相互依赖、相互依存和相互适应的关系。未经开发和实验动物化的野生动物，很难成为标准的实验动物。

实验动物、野生动物、经济动物和观赏动物的区别见表 1－1。

表 1-1 实验、经济、观赏和野生动物的区别

动物	人工培育	繁殖控制	遗传背景	物种来源	微生物寄生虫	用途
实验动物	严格	人工	明确	明确	人工控制	科学实验
经济动物	一定程度	人工	一般	一般	择优汰劣	发展经济
观赏动物	一定程度	人工	一般	一般	择优汰劣	观赏宠物
野生动物	未经	自然	不明确	不明确	自然选择	保护发展

1.4 实验动物学的研究范围

实验动物学内容丰富、范围广泛。不仅已形成了完整的理论体系，而且派生出有关分支学科。

1.4.1 **实验动物遗传育种学**(laboratory animal genetic breeding science)

是利用遗传调控原理，采用传统和现代的生物技术手段，控制动物的遗传特性，培育新的动物品系和各种动物模型，使家畜或野生动物实验动物化的科学。

1.4.2 **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、寄生虫分类学以及与人类的相互关系，探讨预防和治疗实验动物疾病的方法与措施，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科学。

1.4.3 **实验动物环境生态学**(laboratory animal environmental ecology)

环境是生物赖以生存的重要条件，所谓环境，泛指生物机体外的一切客观条件，包括非生物性与生物性因素。实验动物的培育过程一般都是在人工控制下的最适环境中进行的，实验动物不断从这一人工环境中进行能量与物质交换，构成与环境条件的统一。实验动物环境生态学是研究实验动物与外界环境相互关系的学科。它主要研究理化因素(温度、湿度、气流、风速、气压、臭气等)、营养因素(饲料、水等)、栖居环境(房舍、笼具、垫料、饮食器具等)、生物因素(地位、势力范围、咬斗和密度等同种生物因素，微生物、寄生虫、其他动物和人类等异种生物因素)等对实验动物的影响作用。

1.4.4 **实验动物营养学**(laboratory animal nutriology)

是研究动物摄入、利用营养物质的过程与生命活动的相互关系的学科。营养对实验动物的生长、发育、繁殖、抗病力、实验结果有直接影响。由于不同品种、不同品系、不同等级、不同生长阶段的实验动物对营养的需求是不一样的，因此应根据需要组成不同的饲料配方，生产不同饲料。

1.4.5 **实验动物饲养管理学**(laboratory animal husbandry)

是以实验动物科学理论为指导，以实验动物标准化为目的，对实验动物的繁育和生产过程进行规范化管理的科学。

试读结束：需要全本请在线购买： www.ertongbook.com

1.4.6 **实验动物医学**(laboratory animal medicine)

是专门研究实验动物疾病的诊断、预防、治疗以及在生物医学领域中的应用的学科。

1.4.7 **比较医学**(comparative medicine)

是研究实验动物与人类的基本生命现象,比较研究动物与人类生命现象的异同,特别是对各种人类疾病进行类比研究,了解人类疾病的发生、发展,并通过建立人类疾病的实验动物模型来研究人类相应的疾病,以用于病理、生理、药理、毒理等学科的实验研究和人类疾病的诊断和治疗,为保护和增进人类健康服务的科学。

1.4.8 **动物实验**(animal experiment)

是指在实验室内利用动物进行实验,解决科学实验中的问题,获得新的认识,发现新的规律。进行科学实验研究还包括研究各种实验技术、实验方法及技术标准等。

2 实验动物学的发展概况

实验动物学是在生命科学的发展过程中,随着实验科学的兴起而逐步形成并发展起来的,是现代科学中新崛起的一门综合的、独立的学科。特别是二次世界大战后的几十年中,实验动物学得到了迅猛发展。作为一门新兴的基础学科,实验动物学反过来也促进了生物医学及整个生命科学的发展。在实验动物学的发生、发展过程中,有两项重要的突破性进展为实验动物学独立于其他学科奠定了基础:其一是美国杰克逊研究所第一任所长Little教授首次成功地培育出DBA纯系小鼠;其二是免疫缺陷型动物的培育成功。这两项研究成果,是实验动物学发展史上的重大成就。另外还应当提到的是,Glimstedt于1932年在无菌环境中饲育了豚鼠,Teah于1959年在Notre Dame大学成功地繁殖了无菌豚鼠,并使悉生动物学得以发展。上述研究成果使实验动物学真正从普通动物学中脱颖而出,成为一门独立的学科。

2.1 国外实验动物学的发展概况

早在公元前300多年以前,人类就开始了用动物进行各种科学实验的历史。古代一些医药学较为发达的国家和地区,开始利用多种动物进行实验观察,如在毒药研究中,使用鸟和猴观察毒性效果;古埃及为保存尸体,用猫、蛇等动物制成木乃伊;古罗马为研究人体结构,解剖了猪、猴等。Aristotle(前384—前322年)创动物解剖之先河,观察了动物脏器结构。Erasistratus(前304—前258年)进行了动物活体解剖。Galen(130—200年)在动物解剖的基础上,提出实验研究是科学发展的基础。然而,在此后较长的一段时间内,由于宗教的专制统治,与实验医学一样,实验动物学的发展便延缓下来。

16世纪,Andreas Vesalius(1514—1564年)根据对人体解剖的直接观察,出版了《人体解剖》这一划时代的巨著,并用犬、猪做解剖学示教,奠定了现代解剖学的基础。William Harvey采用犬、蛙、蛇、鱼和其他动物进行了一系列的动物实验,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,即:泵出血液,使血液沿动脉流向全身各部位,

再沿着静脉返回心脏;并于 1628 年发表了《动物心血管运动的解剖研究》,以后又发表了《论动物的生殖》。这些成就对生理学和胚胎学的发展起到了很大的推动作用。恩格斯对 William Harvey 发现血液循环给予了高度的评价。由于 William Harvey 的工作,生理学被确定为一门学科。

真正应用实验方法研究与观察动物是在自然科学各个领域与医药学蓬勃发展的 18 世纪。Edward Jenner(1749—1823 年)观察到挤牛奶的小姑娘手上的伤口触及牛痘液而得以免患天花,从而提出牛痘可以预防天花的理论,这是比较医学最杰出的范例。至 19 世纪,法国成为当时全世界广泛开展动物实验的医学研究中心。Francois Magendie(1783—1855 年)和 Claude Bernard(1813—1878 年)在实验生理学方面做了大量工作。Pasteur(1827—1895 年)在微生物学和免疫学方面做出了卓越贡献。他在研究蚕病、鸡霍乱和炭疽病的过程中,证实了传染病是由病原微生物所引起的。Pasteur 在病原微生物方面的研究,奠定了医学微生物学的基础。在免疫学领域,他发现了减毒的鸡霍乱和炭疽病原菌能诱发免疫性,并用鸟、兔进行狂犬病疫苗的研究,对狂犬病免疫做出了很大贡献。他还将此方法推广用于制备炭疽疫苗和其他人畜疾病的菌苗、疫苗,以预防人类的疾病,成为预防免疫工作的先驱。

19 世纪末期到 20 世纪 50 年代,医学科学工作者利用其他学科的科学成就,将医学实践逐渐上升到理论阶段,形成了以动物实验为主要方法的基础医学的繁荣时期,其中包括实验动物学。20 世纪初(1909 年),Little 在研究小鼠毛色基因时,首先采用近亲繁殖法育成命名为 DBA 的近交系小鼠。近交系小鼠的培育成功,是实验动物发展史上的重大贡献。由于近交系动物具有高度的纯合性与一致性,实验结果重复性好,因而被广泛应用于医学、生物学实验中。据不完全统计,目前世界上至少有小鼠近交系 250 个,大鼠近交系 130 个,地鼠近交系 45 个,豚鼠近交系 15 个,兔近交系 20 个,鸡近交系 40 个,还有两栖类、爬虫类和多种鱼类近交品系。除此之外,其他遗传类型的品系也相继培育成功,如同源突变系(coisogenic inbred strain)、同源导入系(congenic inbred strain)和重组近交系(recombinant inbred stain)动物。这些品系的研究培育成功及其在生物学中的应用,成功地解决了哺乳动物遗传、发育、病理、药理学等方面的诸多问题,同时建立了多种人类疾病动物模型,对生物医药学发展起到了不可估量的作用,推动了生命科学研究工作的迅速发展。

无菌(germ free,GF)动物的饲育研究是从 19 世纪开始的。当时的一些科学家就生物能否在无菌条件下生存的问题进行探讨,Pasteur(1885 年)认为动物体内没有细菌就不能生存。4 年后,Nuttall 和 Thierfelder 成功地培育出无菌豚鼠,回答了动物在无菌条件下能否生存的理论问题,这无疑是对实验动物学发展的又一突破。1915 年 Reyniers 等人成功地研制出金属隔离器,1957 年 Trexler 又研制出塑料隔离器。隔离器的诞生,改进了无菌饲育技术,推动了无菌动物工作的发展。此后,又根据实验要求,给无菌动物体内注入一种或多种指定的微生物,将其培育成已知菌动物;将无菌动物与已知菌动物饲养在屏障系统内,仅控制特定病原体感染,得到无特定病原体(specific pathogen free, SPF)动物。1966 年,在无菌动物技术的基础上,又培育出突变系裸鼠。裸鼠为肿瘤学的研究开创了新的道路,推动了肿瘤学、免疫学和传染病学的研究,被称为实验动物科学的一颗“明星”。

目前世界上发达国家已普遍使用 SPF 动物，并且 SPF 化（动物质量和环境设施达到 SPF 标准）已成为国际学术交流和质量认定标准。我国国家技术监督局 2001 年颁布的实验动物国家标准中规定了 SPF 动物、SPF 动物饲育设施和 SPF 动物实验室标准，2003 年国家食品药品监督局颁布的新药临床前研究管理规范中，规定新药研究中使用的实验大、小鼠和动物实验室必须为 SPF 级。

20 世纪 60 年代，人类疾病的动物模型成为研究重点。美国国立卫生研究院（National Institute of Health，NIH）提出开展人类疾病动物模型研究的创意。此后，国际上多次召开有关实验动物模型的专题会议。1982 年 Hegreberg 和 Leathers 编著的《动物模型》一书中，就记载了自发动物模型 1 289 种，诱发动物模型 2 707 种，还有肿瘤模型等，可见动物模型研究进展之快、内容之丰富。

近年来，随着基因工程的进展，转基因动物的研究也成为实验动物学的重要课题。人们对动物的基因突变和由此产生的模型动物发生了浓厚兴趣。据统计，到 1993 年，已发现小鼠基因 5 937 个，其中 4 829 个已在 20 个不同染色体上定位，并且其中 1 002 个和人的基因同源。同时，随着分子生物学技术的飞速发展，人们利用分子生物学技术和胚胎工程技术进行了大量的突变基因定位、基因敲除（gene knock-out）和基因导入（gene knock-in）研究工作，成功地培育了上千种新动物和上百种用于生产外源性生物活性物质的转基因动物（transgenic animal），即动物生物反应器（animal bioreactor）。

随着国际人类基因组计划研究组宣布人类基因组序列“框架图”的基本完成，功能基因组学的兴起，拉开了 21 世纪生命科学研究的序幕。人类基因组“工作草图”不仅在解开生命的奥秘方面具有重要意义，对于制药业、农牧业、生物加工业、疾病的诊断治疗和预防以及相关分析测试等产业的发展亦将产生深远的影响。以整体动物模型为基础，以生物信息为导向的基因与人类健康关系的研究成为全球关注的焦点。应用基因重组、基因克隆、基因测序、基因转移、基因治疗、基因诊断、基因芯片、基因扩增等技术生产的产品和提供的服务既成为学术界研究的热点，更成为经济领域竞争的焦点。而在这一系列技术的开发与应用过程中，实验动物起着不可替代的作用。在高等生物体中没有一个基因是单独活动的，基因功能的评估，唯一的办法是从分子生物学本身转移到对生物个体——即整体动物模型的分析。只有通过整体动物实验，才能了解不同基因所决定的表型特征以及基因的相互作用。实验动物科学作为生命科学研究以及医药工程发展的重要支撑条件，将给 21 世纪生物医药技术产业带来新的革命，并因此得到国际社会的广泛关注。

自 1912 年 Carrel 通过动物实验开创了血管与器官移植的实验研究，并因此获得诺贝尔奖以来，随着实验医学的发展，不仅在医学基础学科，而且在临床医学领域也开展了动物实验。现在，几乎临床上所有在人体上能做的手术和技术操作都可以在动物身上实施。许多新手术、新技术也是先在动物身上进行摸索探讨，取得经验后再在人体上实施。

随着科学技术的发展，实验动物的用量急剧增加，人们开始认识到实验动物饲养管理和质量管理的重要性。1944 年美国纽约科学院召开会议，把实验动物标准化问题提上了议事日程，并呼吁要重视实验动物工作，否则必然会影响美国生物科学的发展。这一呼吁得到了当时联邦政府的重视，从而迅速改变了美国实验动物的落后状况。1950 年美国成立了实验动物管理小组，后改为美国实验动物科学协会（American Association of Labora-

tory Animal Science, AALAS)，是美国实验动物学界最大的学术团体，出版杂志及通报，每年召开年会，开展学术交流、专题讲座等。1962 年成立实验动物学会和实验动物资源协会，承担制定实验动物标准和对实验动物人员实施资格认可的任务。1963 年 B.Cohen 等编撰了《实验动物管理和使用指南》，成为美国各级研究单位、学校实验动物饲养管理和使用实验动物的指南。凡向 NIH 申请基金资助的课题，其饲养使用的实验动物必须按指南的规定去做，否则不能申请。1966 年美国制定《实验动物福利条例》，由农业部主管实验动物工作，后将条例扩展到一般动物范围，称《动物福利条例》。目前，美国生物科学投资的 40%用于实验动物，60%的生物学科研究课题需要实验动物。生产实验动物的专业公司有 30 多家，它们不仅生产一般的实验动物，也生产大量的无特定病原体动物、悉生动物和无菌动物，满足了各种科学研究的需要，也满足了年产近万种的化学药物检定的需要。位于美国缅因州的杰克逊研究所，是国际公认的哺乳动物遗传学研究中心。该所 1929 年创立，所长 Litlle 教授一直致力于实验小鼠的培育，并以实验小鼠为工具，进行哺乳类动物遗传学研究，研究宗旨是通过培育、繁殖、使用近交系和突变系动物，发展哺乳类动物的遗传学，获得基本的生物学数据，研究其与人类疾病的关系。Snell(1903—1987 年)博士曾经在这里工作多年，他因发现小鼠组织相容抗原而获得诺贝尔奖金。NIH 的实验动物兽医部分设动物中心、比较病理、兽医内外科及小动物室四个机构，主要任务是提供高质量的实验动物，结合培育动物新品系和防治动物疾病开展各项研究。多年来，他们对几种严重危害动物健康的疾病进行了深入研究，并有效地控制了实验动物疾病的发生。该中心遗传育种研究室汉森博士收集了世界各地常用的啮齿类动物上百个品系。汉森博士还培育了无 T 细胞、无 B 细胞、无 NK 细胞动物，为免疫学研究提供了良好的动物模型。该院在灵长类动物的研究和应用方面也做了大量工作。

英国实验动物中心(Laboratory Animal Center, LAC)的前身是实验动物局，创建于 1947 年，为世界上最早成立的实验动物中心，曾因为实验动物科研提供信息和咨询闻名于世，并在实验动物的质量控制、检测、鉴定、人员培训、提供种子动物等方面做出不少成绩，在提高实验动物质量、推动实验动物科学的发展上发挥过重要作用。

第二次世界大战后，日本的实验动物科技有了较大的发展，于 1951 年成立了全国性的实验动物研究会。目前，日本的实验动物设施和技术在国际上占有一定优势。

另外，法国于 1953 年、前西德于 1956 年相继成立了国家级的实验动物中心，进行实验动物与动物实验等方面的科学研究工作。

总之，所有经济发达的国家，从 60 年代开始，实验动物科学都有了快速发展，成为独立的学科。美、德、法、英、日等国都建立了全国性的实验动物中心、研究中心和辅助用品规模化的生产公司。

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共同建立了国际实验动物委员会(International Committee on Laboratory Animal, ICLA)，现有 40 多个国家参加，我国于 1987 年被接纳为该委员会成员国。这个组织每年召开一次国际学术研讨会，促进国际间实验动物工作的合作，帮助提高各国实验动物科技水平，推广先进技术和经验，出版实验动物科学公报和不定期的技术资料，在实验动物的标准化以及完善实验动物学体系方面做了大量工作。

2.2 我国实验动物学的发展概况

我国的实验动物科技工作起步较晚。最早是由齐长庆教授1918年在原北平中央防疫处开始饲养、繁殖小鼠,进行防疫实验。30年代,一些地区从日本引进一些品种的实验动物,并开始进行小规模的饲养繁殖。1946年,我国从印度Haffkine研究所引入小鼠,这就是当今广泛应用的昆明种小鼠的原种。1948年,蓝春霖教授从美国旧金山Hooper基金医学研究所带回金黄地鼠12只,目前全国各地的金黄地鼠许多都起源于此。

解放后,随着科学事业的发展,实验动物工作也逐渐发展起来。50年代,为了预防各种传染病而大量生产和研究疫苗、菌苗,我国先后在北京、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。之后,在各医药院校、药品检定所、卫生防疫部门及某些研究机构也相继成立了不同规模的实验动物饲养繁殖室,成为我国实验动物学发展的基础。50年代我国的李铭新、杨简和李溺教授就进行了小鼠培育工作,培育出了津白1号、津白2号、615等品系小鼠,1985年在*Cancer Research*41卷第3期上刊载,命名为TA1、TA2、615,得到国际近交系小鼠命名委员会的承认。但我国实验动物学整体水平与国际水平相比仍有很大差距,实验动物质量差、品种少,数量也不足,远远不能满足需要。同时实验动物科技工作专业人员少,专业水平较低,与实验动物学的发展不相适应。

十一届三中全会以后,为了适应我国"四化"建设的要求,我国实验动物科学有了较快的发展,并取得了显著的成绩。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,会议在着重解决思想认识问题的基础上,总结了多年来实验动物工作的经验教训,交流讨论了实验动物工作在各相关领域内的重要意义和地位,制定了工作规划和具体措施。1984年国务院批准建立了中国实验动物科技开发中心,它在国家科学技术发展总方针的指导下,研究提出发展我国实验动物科学技术的方针、政策、法规和规划,协调落实实验动物科学技术开发研究和人才培训,组织实施实验动物科技领域的国际合作和学术交流,对我国实验动物科技工作的发展起着重要作用。1982年以来,国家相继建立起4个国家级实验动物中心,之后国务院有关部门和各省、市也相继成立了行业或区域性实验动物中心,从而使我国的实验动物也可用于国际交流。近年来,全国开始推行实验动物的认证工作,实施实验动物生产许可证和实验动物使用许可证制度,并将实验动物的标准化工作纳入国家标准化管理轨道。我国在1987年4月成立国家一级学会"中国实验动物学会",并于1988年加入国际实验动物科学委员会(International Council for Laboratory Animal Science, ICLAS)。1988年,经国务院批准,国家科委发布了2号令《实验动物管理条例》,这是我国的第一个有关实验动物的法规,这一法规的建立,翻开了实验动物向标准化、法制化迈进的新篇章。1989年国家科委组织制定了实验动物国家标准,2001年又颁布了新的实验动物国家标准,使实验动物管理走上了法制管理的轨道。目前,各省市均已成立了实验动物管理委员会和医学实验动物管理委员会,这必将对我国实验动物工作的发展起到促进作用。

近年来,我国实验动物工作取得的进展还表现在建立了实验动物质量监测系统,开展了对多种实验动物的微生物、遗传、营养、环境卫生等的监测工作,加强了检疫工作和卫生

条件，改善了动物饲养和实验的环境条件，有力地控制了实验动物疾病的流行与发生，建立了实验动物的保种中心。目前我国保存的近交系动物已有40多个品系，其中包括5个不同品种的裸鼠。开展了悉生动物的研究，各地都可生产繁殖无菌动物、悉生动物、SPF动物及免疫缺陷动物。清洁级动物在一些地区正在推广使用。我国自制成功塑料薄膜隔离器、层流架、笼具及其他配套设施，颗粒饲料已推广普及，野生动物实验动物化的研究也取得了可喜的进展。

2.3 实验动物学在生命科学中的作用

在生命科学研究领域内，进行实验研究所需的基本条件可概括为四个基本要素，即AEIR，所谓A是指animal（动物），E是指equipment（设备），I是指information（信息），R是指reagent（试剂）。由于科学技术的发展，要获得高、精、尖的仪器设备或纯度高的试剂以及必要的情报信息已非不易，而在我国目前要普遍采用国际上公认的标准动物进行实验研究却比较困难，还需经过一段艰苦的努力才能办到。过去由于动物质量达不到标准，造成的沉痛教训是不少的，如：由于动物不合格，致使疫苗生产达不到要求，影响出口；由于动物来源遗传背景不清，科研论文在国际学术界得不到公认。因此，国家科技部决心加强我国实验动物的管理和标准化工作，以适应我国建设社会主义现代化强国的需要。

在生命科学研究中，尤其是医药学的研究，不容许直接用人做实验。因此，不得不借助于实验动物来完成各种实验，用以探索生命的起源，揭示遗传的奥秘，研究各种疾病与衰老的机理，攻克癌症、心脑血管病、传染性和遗传性疾病等；同样，在保护人类生态环境、监测公害以及药品、食品、化妆品、军工、宇航产品的研究、实验、生产中，都必须采用实验动物作为人类的替身或模型，承担安全评价和效果实验。一些研究课题的确定，研究成果的评定，都需要有高质量的实验动物。国际上的学术交流，在时空之间、科学家之间、科研成果之间的相互比较、重复，必须要有国际标准，标准的实验动物即是其中之一。只有这样，国际间的学术交流才会有统一的科学语言。反之，如果实验动物没有国际标准，那么我们以实验动物为研究对象的科学实验、研究论文便无法交流、比较，得不到国际上的公认，我们的科研成果，就可能成为无效的、不被公认的成果。在医学研究领域中，已经有过多次这样的教训。

无论是医学，还是生命科学其他领域的历史，都能证明实验动物在生命科学中的重要性。英国的Harvey（哈维）等发现血液循环，德国的Koch（科赫）发现结核杆菌，法国的Pasteur（巴斯德）在微生物学方面的重大成就，俄国的巴甫洛夫在生理学、特别是高级神经活动方面的研究成果，日本的山极市川证明化学致癌物的作用，英国的Kohler（郭林）等发明单克隆抗体，无一不是通过动物实验获得的。

动物实验还证明了人类许多传染性疾病的传染源是各种微生物，如鼠疫、布氏杆菌病、白喉、破伤风、天花等。这些科研成果，确定了各种致病微生物与人类疾病的关系，使预防疾病、预防免疫和治疗各种传染病成为可能。

动物实验发现的抗生素、各种化学药物和生物制品用于人体疾病的预防和治疗，挽救了无数人的生命。如果离开动物实验，人类至今不可能从地球上消灭天花。

通过动物实验，证明了各种维生素、微量元素、氨基酸等食物成分在维持人体生理功

试读结束：需要全本请在线购买： www.ertongbook.com