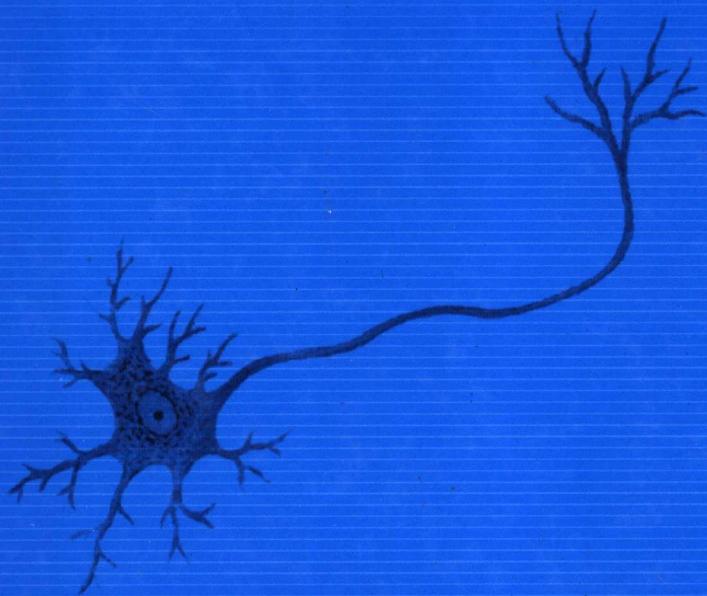


EXPERIMENTAL  
NEUROLOGY

# 实验神经病学

主编 / 刘新峰 陈春富



 人民軍醫出版社  
PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

# 实验神经病学

EXPERIMENTAL NEUROLOGY

主编 刘新峰 陈春富



人民军医出版社

People's Military Medical Press

北京

---

**图书在版编目(CIP)数据**

实验神经病学/刘新峰,陈春富主编. —北京:人民军医出版社,2006.8

ISBN 7-5091-0152-2

I. 实… II. ①刘… ②陈… III. 神经病学—实验 IV. R741-33

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 001129 号

---

策划编辑:丁 震 文字编辑:张 维 责任审读:余满松

出版人:齐学进

出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编:100036

电话:(010)66882586(发行部)、51927290(总编室)

传真:(010)68222916(发行部)、66882583(办公室)

网址:[www.pmmp.com.cn](http://www.pmmp.com.cn)

---

印刷:三河市春园印刷有限公司 装订:春园装订厂

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:26.75 彩页 1 面 字数:644 千字

版、印次:2006 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

印数:0001~2500

定价:98.00 元

---

版权所有 偷权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

电话:(010)66882585、51927252

# 主编简介



**刘新峰** 男，瑞士洛桑大学医学博士，美国明尼苏达大学博士后，现任南京军区南京总医院神经内科主任，主任医师，南京大学医学院神经病学教研室主任，教授，博士生导师。担任国际卒中学会神经血管介入专家委员，中华医学会江苏省神经病学分会脑血管病学组组长，任《International Journal of Stroke》、《中华神经医学杂志》、《中国脑血管病杂志》、《中国临床神经科学》和《医学研究生学报》等期刊编委，国际卒中学会2004年在北京举办的国际脑血管病大会执行主席。擅长脑血管病、脑血管介入和卒中的危险因素控制、各类脑血管病的病因诊治、卒中单元治疗、颈动脉和脑动脉狭窄或闭塞的诊断和脑血管成形术及血管内支架治疗。对老年性痴呆和其他神经变性病痴呆的诊断以及脑神经损伤后的修复治疗方面具有独到的见解。在国内核心期刊和国际权威期刊上发表论文100余篇，以第一完成者获省部级科技进步二等奖6项。以主要负责人承担国家自然基金、江苏省杰出人才基金、总后卫生部和南京军区医学重点科研基金项目多项。主要研究方向包括中枢神经损伤的再生与修复、脑血管病介入治疗以及脑血管病注册研究。已培养博士后、博士和硕士研究生多名。



**陈春富** 男，1964年出生，黑龙江省齐齐哈尔市人。1986年毕业于第四军医大学，获学士学位。1991年毕业于第二军医大学，获神经病学硕士学位。2005年毕业于解放军总医院，获神经病学博士学位。1998年被选拔为军区级科学技术拔尖人才。曾任济南军区神经内科专业技术委员会委员。现任《Correspondent Editor of Journal of Geriatric Cardiology》、《实用心脑肺血管病杂志》编委、《中华医学实践杂志》常务编委，山东省立医院神经内科主任医师，教授，硕士生导师。

擅长各类脑血管病的病因诊治、卒中单元治疗、癫痫的诊断和治疗，在血管性痴呆诊断治疗方面具有独到的见解。1993年在国内率先进行了栓线法大鼠大脑中动脉闭塞模型的研究，1998年率先进行了一氧化碳中毒大鼠迟发性脑病模型的研究，系统研究了宾斯万格痴呆（Binswanger病）的发病机制。在国内核心期刊和国际权威杂志上发表学术论文70余篇，文献综述12篇。主研课题获省部级科技进步三等奖6项，协作研究课题获省部级科技进步奖二等奖1项、三等奖4项、四等奖1项。参编专著3部。主要致力于脑缺血后神经再生的研究以及癫痫患者电子注册系统的研究。

# 内容提要

SUMMARY

本书从实验动物基本知识、常用实验动物、动物实验方法、实验动物解剖结构、神经科疾病动物模型及神经病学实验新技术等 6 个方面，系统介绍了神经病学实验的基本方法。其中，对神经科疾病实验动物的各种模型制作方法作了详细介绍，基本涵盖了常见的神经病学疾病与症状。在本书的编写过程中，作者查阅了大量的参考资料，力争提供完整的神经病学实验技术与方法，突出实用性与可操作性，为读者进行神经病学动物实验提供帮助。本书主要供从事神经病学、神经科学的科研人员、研究生参考使用。

责任编辑 丁 震 张 维

# 编著者名单

(以姓氏笔画为序)

|     |                      |      |
|-----|----------------------|------|
| 马晓涵 | 中国人民解放军南京军区南京总医院神经内科 | 医学博士 |
| 王培福 | 中国人民解放军总医院神经内科       | 医学博士 |
| 王湘庆 | 中国人民解放军海军总医院神经内科     | 医学博士 |
| 刘新峰 | 中国人民解放军南京军区南京总医院神经内科 | 医学博士 |
| 吴中亮 | 第四军医大学西京医院神经内科       | 医学博士 |
| 张金涛 | 首都医科大学宣武医院神经内科       | 医学博士 |
| 陈春富 | 山东省立医院神经内科           | 医学博士 |
| 金香兰 | 协和医科大学北京协和医院神经内科     | 医学博士 |
| 夏成  | 中国人民解放军沈阳军区总医院神经内科   | 医学博士 |
| 常富业 | 中国中医研究院              | 医学博士 |

# 前 言

PREFACE

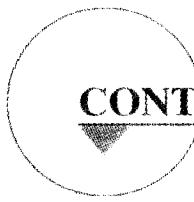
动物实验方法是现代神经病学的常用方法,也是神经科学的研究工作必不可少的手段。目前,我国虽在实验动物学方面有了一些著作,但尚无一本系统阐述神经科动物实验方面的专著和教材。鉴于此,本书试图弥补这一不足。我们收集了近20年有关各类实验动物在神经病学研究领域应用方面的参考资料,编写了这本《实验神经病学》。

神经病学基础研究以实验研究为主体,动物模型是其主要研究对象。因此,开展神经病学实验研究的首要任务是研制与神经科疾病近似的、适用的、重复性好的动物模型。本书各章作者在编写过程中广泛涉猎了国内、外具有代表性的专著和原始研究文献,除了介绍动物实验基础知识、实验动物神经及骨骼肌解剖、神经病学实验新技术等神经科实验基本理论、方法外,神经科疾病动物模型部分是本书的重点内容。在编写过程中力争详尽介绍,使读者阅读后具有良好的可操作性,以免工作中的重复浪费。本着相似性和统一性的原则,作者对包括中医病证在内的神经科疾病的动物模型复制方法也尽可能地作了系统介绍。然而,实验方法学方面的千差万别和原文报道简繁不一,致使本书在编写方式上无法强求完全一致。该书可供从事神经病学、神经科学实验研究的人员使用。

由于神经病学实验研究涉及多学科,编著者的学识水平和编写经验有限,对新的资料很难收集齐全,在编写过程中难免有片面、肤浅、疏漏之处。为此,殷切期望广大读者不吝赐教。

编 者

2006年2月



## CONTENTS

# 目 录

|                             |      |
|-----------------------------|------|
| <b>第 1 章 实验动物基本知识</b> ..... | (1)  |
| 第一节 实验动物学在生物医学中的地位及其应用..... | (1)  |
| 第二节 实验动物按遗传学控制分类.....       | (2)  |
| 第三节 实验动物设施的分类.....          | (3)  |
| 第四节 实验动物的环境控制.....          | (4)  |
| 第五节 实验动物的营养需要与日粮供给.....     | (7)  |
| 第六节 实验动物疾病.....             | (8)  |
| 第七节 实验动物的选择与应用.....         | (9)  |
| 第八节 影响动物实验结果的因素 .....       | (12) |
| <br>                        |      |
| <b>第 2 章 常用实验动物</b> .....   | (14) |
| 第一节 小鼠 .....                | (14) |
| 第二节 大鼠 .....                | (15) |
| 第三节 豚鼠 .....                | (17) |
| 第四节 兔 .....                 | (18) |
| 第五节 犬 .....                 | (18) |
| 第六节 猫 .....                 | (19) |
| 第七节 猕猴 .....                | (19) |
| 第八节 地鼠和长爪沙鼠 .....           | (20) |
| 第九节 小型猪 .....               | (20) |
| 第十节 其他动物 .....              | (21) |
| <br>                        |      |
| <b>第 3 章 动物实验方法</b> .....   | (23) |
| 第一节 动物实验的常用方法 .....         | (23) |
| 第二节 健康动物的识别 .....           | (24) |
| 第三节 实验动物的捕捉和固定 .....        | (24) |
| 第四节 实验动物的随机分组方法 .....       | (26) |
| 第五节 实验动物的编号标记方法 .....       | (27) |
| 第六节 手术部位准备的要求 .....         | (27) |
| 第七节 实验动物麻醉技术 .....          | (30) |
| 第八节 常用的神经、血管和器官的分离技术.....   | (39) |

## CONTENTS

|                            |       |
|----------------------------|-------|
| <b>第4章 实验动物解剖结构</b> .....  | (45)  |
| 第一节 实验动物的解剖方位 .....        | (45)  |
| 第二节 家兔的解剖 .....            | (46)  |
| 第三节 犬的解剖 .....             | (62)  |
| 第四节 猫的解剖 .....             | (72)  |
| 第五节 豚鼠的解剖 .....            | (82)  |
| 第六节 鼠的解剖 .....             | (92)  |
| 第七节 鸽的解剖 .....             | (97)  |
| 第八节 蛙的解剖 .....             | (100) |
| 第九节 实验动物头部局部解剖 .....       | (108) |
| <br>                       |       |
| <b>第5章 神经科疾病动物模型</b> ..... | (116) |
| 第一节 周围神经疾病模型 .....         | (116) |
| 一、视神经萎缩 .....              | (116) |
| 二、面神经麻痹与面肌抽搐 .....         | (117) |
| 三、神经炎 .....                | (118) |
| 四、神经痛 .....                | (119) |
| 五、臂丛神经损伤 .....             | (127) |
| 六、巨球蛋白血性神经病 .....          | (128) |
| 七、瘤型麻风 .....               | (129) |
| 八、遗传性感觉性神经病 .....          | (129) |
| 九、周围神经卡压损伤 .....           | (130) |
| 十、失神经支配骨骼肌萎缩 .....         | (130) |
| 第二节 脊髓病和脊髓损伤模型 .....       | (131) |
| 一、脊髓空洞症 .....              | (131) |
| 二、脊髓缺血 .....               | (133) |
| 三、脊髓灰质炎 .....              | (137) |
| 四、脊髓损伤 .....               | (137) |
| 第三节 脑血管疾病模型 .....          | (147) |
| 一、局灶性脑缺血 .....             | (147) |
| 二、全脑缺血 .....               | (160) |
| 三、不完全性脑缺血 .....            | (165) |

## CONTENTS

|                                 |       |
|---------------------------------|-------|
| 四、多发性脑梗死 .....                  | (166) |
| 五、脑缺血再灌流损伤 .....                | (167) |
| 六、脑白质缺血性损伤 .....                | (169) |
| 七、脑出血 .....                     | (169) |
| 八、脑蛛网膜下腔出血(SAH) .....           | (174) |
| 九、脑血管痉挛 .....                   | (177) |
| 十、脑室出血 .....                    | (182) |
| 十一、脑动脉瘤 .....                   | (184) |
| 十二、脑血管畸形 .....                  | (189) |
| 十三、脑血管疾病动物模型的标准化 .....          | (195) |
| 十四、脑血管病危险因素 .....               | (198) |
| 十五、椎动脉恒速灌流 .....                | (211) |
| 第四节 颅内感染模型.....                 | (211) |
| 一、脑炎 .....                      | (211) |
| 二、脑膜炎和脑膜脑炎 .....                | (214) |
| 三、脑脓肿 .....                     | (218) |
| 四、巨细胞病毒感染后脑钙化 .....             | (219) |
| 五、皮质—纹状体—脊髓变性 .....             | (220) |
| 第五节 记忆障碍和痴呆模型.....              | (221) |
| 一、记忆获得障碍 .....                  | (221) |
| 二、记忆巩固障碍 .....                  | (221) |
| 三、记忆再现缺失 .....                  | (222) |
| 四、混合记忆障碍 .....                  | (222) |
| 五、鹅膏蕈氨酸诱发痴呆 .....               | (223) |
| 六、烟碱型乙酰胆碱受体阻滞早老型痴呆 .....        | (224) |
| 七、氯化铝诱发 Alzheimer 型痴呆 .....     | (225) |
| 八、氯胺酮和 D-半乳糖诱发痴呆 .....          | (226) |
| 九、一侧海马伞切断老年痴呆 .....             | (226) |
| 十、慢病毒诱发大脑老年性退行性变 .....          | (227) |
| 十一、海马注射 $\beta$ 淀粉样蛋白记忆障碍 ..... | (227) |
| 十二、基底神经核损毁老年痴呆 .....            | (228) |
| 十三、早老性痴呆转基因小鼠的制备 .....          | (229) |

## CONTENTS

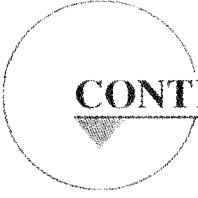
|                                |       |
|--------------------------------|-------|
| 十四、Alzheimer's 痘常用动物模型评价 ..... | (229) |
| 十五、血管性痴呆 .....                 | (234) |
| 第六节 脑水肿和脑积水模型.....             | (239) |
| 一、脑水肿 .....                    | (239) |
| 二、血脑屏障通透性测定方法 .....            | (245) |
| 三、脑积水 .....                    | (246) |
| 第七节 锥体外系疾病模型.....              | (247) |
| 一、帕金森病 .....                   | (247) |
| 二、慢性进行性舞蹈病 .....               | (257) |
| 三、药物性肌肉震颤 .....                | (260) |
| 四、肝豆状核变性 .....                 | (261) |
| 第八节 癫痫及其他发作性疾病模型.....          | (262) |
| 一、急性简单部分发作 .....               | (262) |
| 二、慢性简单部分发作 .....               | (265) |
| 三、复杂部分发作 .....                 | (270) |
| 四、全身强直阵挛发作 .....               | (274) |
| 五、小发作 .....                    | (280) |
| 六、癫痫持续状态 .....                 | (283) |
| 七、难治性癫痫 .....                  | (284) |
| 八、转基因动物癫痫 .....                | (285) |
| 九、偏头痛 .....                    | (285) |
| 第九节 中枢兴奋和抑制模型.....             | (287) |
| 一、中枢兴奋 .....                   | (287) |
| 二、中枢抑制 .....                   | (288) |
| 第十节 脱髓鞘疾病和多发性肌炎模型.....         | (288) |
| 一、多发性硬化 .....                  | (288) |
| 二、实验性变态反应性脑脊髓炎 .....           | (290) |
| 三、吉兰-巴雷综合征 .....               | (296) |
| 四、多发性肌炎 .....                  | (297) |
| 第十一节 肌营养不良和神经肌肉病模型.....        | (299) |
| 一、肌营养不良症 .....                 | (299) |
| 二、重症肌无力 .....                  | (301) |

## CONTENTS

|                            |       |
|----------------------------|-------|
| 三、先天性肌强直症 .....            | (303) |
| 第十二节 运动神经元疾病模型.....        | (304) |
| 一、肌萎缩性侧索硬化症 .....          | (304) |
| 二、运动神经元疾病 .....            | (305) |
| 三、甲基汞诱发运动神经元病 .....        | (308) |
| 四、下运动神经元疾病 .....           | (308) |
| 第十三节 神经系统发育异常和先天性疾病模型..... | (309) |
| 一、兔被动吸烟法胎儿宫内发育迟缓 .....     | (309) |
| 二、大鼠被动吸烟法胎仔宫内发育迟缓 .....    | (310) |
| 三、宫内缺血发育迟缓胎鼠 .....         | (310) |
| 四、对乙酰氨基酚致仔鼠生理行为发育迟缓 .....  | (311) |
| 五、MAM-Ac 所致脑发育异常 .....     | (312) |
| 六、小鼠维生素 A 缺乏神经反射发育迟缓 ..... | (313) |
| 七、大鼠维生素 A 缺乏脑发育迟缓 .....    | (313) |
| 八、胎儿宫内发育迟缓动物模型的评价 .....    | (314) |
| 九、积水性无脑和孔洞脑 .....          | (317) |
| 十、猕猴先天性脑积水 .....           | (317) |
| 十一、大鼠先天性脑积水 .....          | (318) |
| 十二、先天性交通性脑积水 .....         | (318) |
| 十三、脑膨出畸形 .....             | (319) |
| 十四、胆红素血症性脑性瘫痪 .....        | (320) |
| 十五、脊椎分叉、骶裂和脊髓膨出症 .....     | (321) |
| 十六、智能发育不全 .....            | (321) |
| 第十四节 精神障碍模型.....           | (322) |
| 一、获得性无助抑郁 .....            | (322) |
| 二、大鼠抑郁 .....               | (323) |
| 三、吗啡依赖动物戒断 .....           | (324) |
| 四、二醋吗啡依赖催促戒断 .....         | (325) |
| 五、大鼠烟碱依赖戒断 .....           | (326) |
| 六、高架十字迷宫和明暗箱焦虑 .....       | (327) |
| 七、间氯苯哌嗪诱导小鼠明暗箱焦虑 .....     | (327) |
| 第十五节 神经系统遗传代谢性疾病模型.....    | (328) |

## CONTENTS

|                           |       |
|---------------------------|-------|
| 一、神经元糖蛋白贮积症 .....         | (328) |
| 二、犬球状细胞白质营养不良症 .....      | (329) |
| 三、颤抖小鼠球状细胞白质营养不良症 .....   | (330) |
| 四、高同型半胱氨酸血症 .....         | (331) |
| 五、叶酸缺乏离乳大鼠 .....          | (331) |
| 六、B族维生素缺乏 .....           | (331) |
| 七、甘露糖苷贮积症 .....           | (332) |
| 八、糖原贮积症 .....             | (333) |
| 九、黏多糖贮积症 .....            | (335) |
| 十、神经节苷脂贮积症 .....          | (337) |
| 十一、蜡样质—脂褐素贮积症 .....       | (339) |
| 第十六节 神经系统肿瘤模型 .....       | (340) |
| 一、N-亚硝基脲诱发的中枢神经系统肿瘤 ..... | (340) |
| 二、神经纤维瘤病 .....            | (341) |
| 三、遗传性神经母细胞瘤 .....         | (342) |
| 四、C6 脑胶质瘤 .....           | (343) |
| 五、G422 移植性脑胶质瘤 .....      | (343) |
| 六、U-251MG 细胞脑胶质瘤 .....    | (344) |
| 七、神经母细胞瘤角膜 .....          | (344) |
| 八、神经母细胞瘤裸鼠移植 .....        | (344) |
| 九、神经母细胞瘤细胞分化 .....        | (345) |
| 十、垂体瘤 .....               | (346) |
| 第十七节 神经系统物理损害模型 .....     | (347) |
| 一、急性放射病 .....             | (347) |
| 二、大鼠减压应激损伤 .....          | (348) |
| 第十八节 神经系统中毒模型 .....       | (348) |
| 一、铅中毒 .....               | (348) |
| 二、甲基汞中毒 .....             | (350) |
| 三、酒精中毒 .....              | (351) |
| 四、一氧化碳中毒 .....            | (351) |
| 五、豚鼠庆大霉素中毒性耳聋 .....       | (354) |
| 六、有机磷酸酯迟发性神经病 .....       | (354) |



## CONTENTS

|                              |              |
|------------------------------|--------------|
| 七、丙烯酰胺亚急性中毒小脑损伤 .....        | (355)        |
| 八、鼠丙烯酰胺中毒 .....              | (356)        |
| 第十九节 · 神经系统症状模型 .....        | (357)        |
| 一、猴运动皮质损毁瘫痪 .....            | (357)        |
| 二、大鼠脑性瘫痪 .....               | (358)        |
| 三、旋转刺激晕动 .....               | (358)        |
| 四、实验性眩晕 .....                | (358)        |
| 五、耳鸣 .....                   | (360)        |
| 六、睡眠障碍 .....                 | (363)        |
| 第二十节 系统性疾病的神经系统并发症模型 .....   | (364)        |
| 肝性脑病 .....                   | (364)        |
| 第二十一节 其他模型 .....             | (366)        |
| 一、脑死亡 .....                  | (366)        |
| 二、神经系统疾病全身表现 .....           | (367)        |
| 三、小鼠获得性免疫缺陷综合征 .....         | (368)        |
| 四、朊蛋白病 .....                 | (369)        |
| 五、急性颅内高压 .....               | (370)        |
| 第二十二节 神经系统相关的中医证候模型 .....    | (371)        |
| 一、副交感神经功能亢进脾虚证 .....         | (371)        |
| 二、高脂性疾病血瘀证 .....             | (372)        |
| 三、脑血管疾病血瘀证 .....             | (373)        |
| 四、肾血管性高血压血瘀证 .....           | (376)        |
| 五、自主神经功能改变法阴证、阳证 .....       | (377)        |
| 六、全身性血液循环系统改变血瘀证 .....       | (377)        |
| 七、血栓形成血瘀证 .....              | (382)        |
| <b>第 6 章 神经病学实验新技术 .....</b> | <b>(385)</b> |
| 第一节 微透析技术 .....              | (385)        |
| 第二节 膜片钳实验技术 .....            | (402)        |
| 参考文献 .....                   | (409)        |

第1章

第一节 实验动物学在生物医学中的地位及其应用

**(一)实验动物学在生物医学中的地位** 陈振华著，科学出版社，1984年。

实验动物学是生命科学的基础。目前,几乎所有的生命科学领域的科研、教学、生产、安全评价和成果评定都离不开实验动物,实验动物被称为“活的仪器”,有着不可替代的作用。在现代科学的带动下,实验动物学已发展成为一门综合性的新兴学科,其发展和应用程度被作为衡量一个国家、一个地区、一个部门或行业,特别是生物医学发展水平的重要标志。

21世纪是高科技激烈竞争的年代,现代医学及生物高科技已成为时代竞争的热点和制高点,因此,实验动物科学备受重视。发达国家每年都投入大量资金,以促进实验动物学的发展。实验动物在科学的研究中占有重要地位,如美国生物科学课题投资的40%涉及实验动物,60%的生物学课题需要实验动物。英国肿瘤研究中心每年的研究经费为2.2亿美元,而需要利用实验动物进行研究的课题占1.4亿美元。有人统计,我国生物医学科研课题的60%以上需要实验动物,由此可见实验动物在科学的研究中占有重要的地位。

## (二)实验动物学在生物医学各领域中的应用

实验动物学与医学、生物学的关系尤为密切,生物医学各领域的许多重大发现和成就都与实验动物息息相关。正如巴甫洛夫所说:“没有对活动物进行的实验和观察,人们就无法认识有机界的各种规律。”

对于医学科学来说,探讨危害人类健康的各种疾病的发病、治疗与治愈机制及其生理、生化、病理、免疫等方面机制,无一不是通过动物实验而阐明或证实的。如在癌症的研究中,由于在肿瘤的移植、免疫、治疗等研究中使用了裸鼠、悉生动物和无菌动物,对各种肿瘤的致癌原因,尤其是化学致癌物质、病毒致癌,肿瘤的病毒、免疫、治疗等方面研究有了极大的进展。计划生育研究中有相当大的工作量是在动物身上完成的。外科中器官的移植必须先在动物身上

反复进行实验。其他疾病,如高血压、动脉硬化、肥胖症、糖尿病、肝炎、老年病、获得性免疫缺陷综合征(AIDS)等都必须运用相应的动物模型来进行实验研究,从而阐明各方面的机制,以达到预防和治疗的目的。

实验动物的特点决定了其应用的广泛性,因为它具有遗传背景明确,模型性状显著、稳定,纯度高,敏感性强,反应性一致,重现性好以及繁殖快、产仔多,价格相对低廉等特点。在科学的研究中,它成为“活的试剂”、“活的精密仪器”。实验动物科学的发展对科技进步和经济发展起了很大的推动作用,发展实验动物科学具有重大的现实意义和深远的战略意义。目前,对于生物学的研究已进入分子水平,而这一领域大部分研究材料也是来自实验动物。

## 第二节 实验动物按遗传学控制分类

动物实验需要有个体均一、敏感性强、适合各种实验目的要求的健康动物品系。人们通过遗传育种和遗传监测获得遗传上高度限定的动物。从遗传学质量控制的角度把实验动物分为近交系(inbred strain)、封闭群(closed colony)、突变系(mutant strain)、系统杂交动物(hybrid animal)四类。未经任何遗传学控制而进行无计划交配繁殖的杂种动物不属于本分类范围。

理论上把近交程度相当于连续同胞兄妹交配 20 代以上,近交系数达 98.6%以上,群体基因达到高度纯合和稳定的动物群称为近交系。近交系动物的培育始于 20 世纪初,至今学者们已培育出种类繁多的实验动物近交系。目前世界上至少有 250 个小鼠品系,111 个大鼠品系,20 个家兔品系和 14 个豚鼠品系。在生物医学实验中应用最多的绝大部分是小鼠和大鼠的近交系。

通常把 5 年以上不从外部引种,只在群体内进行随机交配,为日常提供实验动物而进行生产的群体称之为封闭群。封闭群动物又称远交原种、非近亲交系。常用的封闭群动物主要有:昆明小鼠、NIH 小鼠、ICR 小鼠、LACA 小鼠、Wistar 大鼠、SD(Sprague-Dawley)大鼠、Dunkin Harleg 豚鼠、青紫兰兔、新西兰兔等。

正常染色体的基因发生了突变,而具有了各种遗传缺陷的品系称为突变系。突变系动物种类很多,根据《国际实验动物索引》报道,小鼠有 100 多种,大鼠有 20 多种。如小鼠中常用的突变系有肌萎缩症小鼠(dy),肥胖症小鼠(od),侏儒症小鼠(dw),糖尿病小鼠(db),无胸腺裸鼠(nu)等。大鼠中常用的突变系有新西兰高血压大鼠(GHR),米兰高血压大鼠(MHS),糖尿病大鼠(di),肥胖症大鼠(fa),白内障大鼠(rc)等。

两个不同近交系杂交所产生的第一代动物称系统杂交动物或 F1 动物。F1 动物是两个近交品系杂交生育的第一代动物,出于杂交优势,具有较强的生命力,适合于进行各种长期慢性实验。由于遗传表型上的一致性,不容易受环境因素变化的影响,广泛地适用于营养、药物、病原体和激素的生物评估。

转基因动物(transgenic animal)是指以实验方法导入的外源基因在其染色体基因组内稳定整合并能遗传给后代的动物。建立转基因动物的转基因方法主要有：显微注射法、反转录病毒感染法与胚胎干细胞法。用转基因动物研究基因表达调控，采用的方法有单基因调节系统(SGRS)、多基因调节系统(MGRS)与基因敲除系统(gene knockout system,GKOS)。

转基因动物模型大致可分为两大类，一类是人类疾病相关基因的转基因动物模型，另一类是与家畜遗传育种有关的转基因动物模型。近年来用同源重组的方法使体外培养的胚胎干细胞定点突变，已建立多种基因突变的转基因动物模型。例如，采用定点突变方法制备编码低亲和力神经生长因子受体(NGFR)基因P57定点突变的转基因鼠能存活并有生殖力。突变鼠的外周神经支配能力显著降低，伴随热敏感丧失与进行性远端肢体溃疡，并发细菌感染和毛发脱落。与家畜遗传育种有关的转基因动物首推人类生长激素的转基因巨鼠。其主要目的是使转基因动物的性状更适合于人类需求。除转基因鼠外，目前已有兔、羊、猪、鱼的转基因动物，其中转基因鱼是国内首创。

嵌合体动物是指将动物早期胚胎进行分割后与同种或异种的胚胎细胞聚合而发育成的个体。联合体动物体内带有两种遗传组成不同的细胞，从遗传组成特征来说，是自然界前所未有的类型。广泛应用于基因表达、细胞分化、胚胎发育、免疫功能、遗传病等研究领域。嵌合体动物的培育方法主要有聚集法、胚胎干细胞移植法等。嵌合体动物不能进一步繁殖，只能在需要时随时生产。目前，同种、种间和属间嵌合体动物均已问世。

随着现代科学技术的发展，实验动物的质量也在不断提高，逐步走上标准化、规范化的轨道。根据实验动物所携带其他生命体的情况，目前国际上一般将实验动物分为四个等级，即：无菌动物(germfree animal,GF)，悉生动物(gnotobiotic animal,GN)，无特定病原体动物(specific pathogen free animal,SPF)和普通动物(conventional animal,CV)，对每个等级动物的微生物控制程度和饲育环境条件都有严格的规定。我国从实际情况出发，参照国外标准，制定了自己的实验动物微生物分类等级标准。依照1994年国家技术监督局发布的国家标准，将医学实验动物分为四级，即：一级，普通动物(conventional animal,CV)；二级，清洁动物(clean animal,CL)；三级，无特定病原体动物(specific pathogen free animal,SPF)；四级，无菌动物(germfree animal,GF)。

### 第三节 实验动物设施的分类

实验动物设施是指与实验动物和动物实验有关的实验动物的保种维持、生产、实验、研究、试验或制造等所需的建筑物和设备的总称。设施的规模可大可小，其作用可以是单一的，也可以是综合的大型设施。

实验动物设施可根据所饲养动物的微生物程度分为：隔离系统、屏障系统、亚屏障系统、开放系统四种。

隔离系统是饲养无菌动物和悉生动物所使用的方式。它能保证动物处于完全无菌的环境