

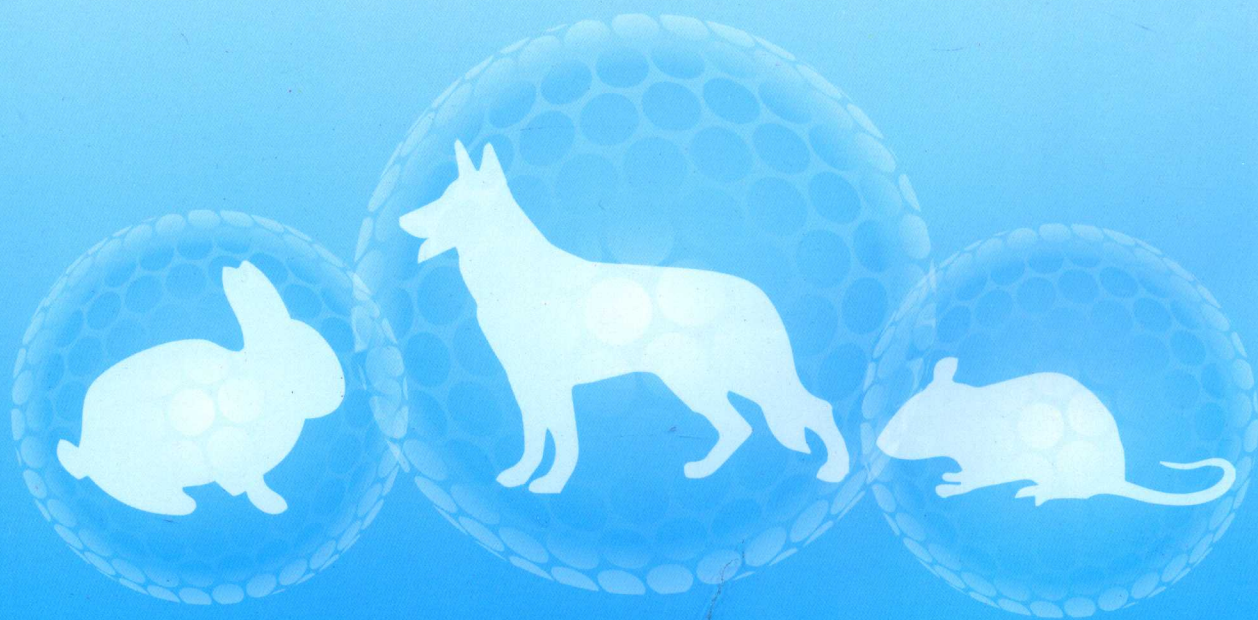
博雅系列精品教材

实验动物学

主编 崔淑芳 陈学进

laboratory animal science

第4版



第二军医大学出版社
Second Military Medical University Press

Q95-33
2009.4

P2

阅 览

实验动物学

(第4版)

主 编 崔淑芳 陈学进

副主编 汤 球 李 焱 陈 炎

张玉霞 余琛琳

编 者 (以姓氏笔画为序)

汤 球(第二军医大学实验动物中心)

孙 伟(第二军医大学实验动物中心)

李 焱(交通大学医学院实验动物部)

余琛琳(第二军医大学实验动物中心)

张 璐(第二军医大学实验动物中心)

张玉霞(第二军医大学教学保障处)

陈 炎(第二军医大学药学院药剂教研室)

陈学进(交通大学医学院实验动物部)

林丽芳(第二军医大学实验动物中心)

赵善民(第二军医大学实验动物中心)

袁 卫(第二军医大学实验动物中心)

袁子彦(第二军医大学实验动物中心)

徐 晨(第二军医大学实验动物中心)

崔淑芳(第二军医大学实验动物中心)

蔡丽萍(第二军医大学实验动物中心)



第二军医大学出版社

Second Military Medical University Press

内 容 简 介

本书是在第三版基础上,联合上海交通大学实验动物学部,密切结合医学院校“实验动物学”教学现状与需求,参考国内外最新文献所编撰的实验动物学专著。全书共十章,约70万余字,以实验动物与动物实验为主线,在系统阐述实验动物科学的基本概念、基本理论与基本技术的基础上,融进了近年来3Rs、生物安全、动物福利、比较医学等领域的最新研究成果。

本书适于医学院校、农业院校等相关院校的本科生、研究生,也可作为继续教育和实验动物从业人员培训教材。

图书在版编目(CIP)数据

实验动物学 / 崔淑芳, 陈学进主编. —4 版. —上海: 第二军医大学出版社, 2013. 1

ISBN 978-7-5481-0564-0

I. ①实… II. ①崔… ②陈… III. ①实验动物学
IV. ①Q95-33

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 006841 号

出 版 人 陆小新
责任编辑 高 标 刘 向

实验动物学(第4版)

主 编 崔淑芳 陈学进

第二军医大学出版社出版发行

<http://www.smmup.cn>

上海市翔殷路800号 邮政编码: 200433

发行科电话/传真: 021-65493093

全国各地新华书店经销

江阴市天源印刷有限公司

开本: 787×1092 1/16 印张: 28 字数: 750千字

2013年1月第4版 2013年1月第1次印刷

ISBN 978-7-5481-0564-0/Q·037

定价: 49.80元

序

实验动物科学是伴随着生命科学的兴起而诞生与发展起来的一门年轻学科。该学科具有以下特点：一是应用性强。无论是实验动物新资源的开发、饲养管理、疾病控制，还是动物实验设计、实施，以及人类疾病动物模型的制备与应用等，都与生命科学研究实践息息相关。作为一名生物医药工作者，能根据具体的研究项目选择恰当的实验动物（模型），掌握科学的、规范的、人道的动物实验技术，是其开展科学研究必备的基本素养。二是交叉性、综合性强。该学科的发展史，就是与生命科学相关分支，如遗传学、微生物学、免疫学、细胞生物学、基因组学、伦理学等学科相互交融、共同发展的历史。实验动物科学的每一次突破性进展，如近交系动物、无菌动物、免疫缺陷动物、基因工程动物的诞生等，既源自于相关学科的研究需求，又进一步拓宽了实验动物科学在生命科学中的应用价值与范畴。因此，在实验动物科学的理论体系当中，处处折射出生命科学众多分支学科的新知识、新技术。时至今日，实验动物与动物实验技术几乎被运用到生命科学的所有领域。三是系统性强。在内容上，该学科以实验动物为主线，贯穿实验动物质量控制、模型动物、动物实验技术等三大类，自成一体。在理念上，始终贯穿动物福利与科学研究辩证统一的观点，倡导人文精神与科学精神的完美结合。

现代生命科学技术发展迅速，实验动物科学依然在如饥似渴地吸纳新知识、新技术，同时，也在不断为生命科学奉献新思路、新技术。此前，本教研室已针对第一版《实验动物学》做过两次修改，至今已距第三版发行时间 5 年有余了。在暂短的 5 年时间内，无论在理论体系方面，还是技术创新方面，实验动物科学都取得了长足进步，尤其是在实验动物资源开发、3Rs、比较医学等研究领域，其应用范畴也得以进一步拓展，从业人员逐年稳步上升。将实验动物科学发展的最新成果与动态融进教材中，是本次修订再版的初衷和最主要的原因。其次，在长期的教学实践中，我们发现第三版教材除了内容不够新颖与全面之外，尚在其他方面存在不足，如部分知识点阐述不透彻，尤其是案例过少或过时等等。因此，我们在进一步征询校内外广大学员、实验动物从业人员、相关学科专家和教授宝贵意见的基础上，对第三版教材又做了一次较大篇幅的修订，力求在保持原教材的风格上，突出以下几点：①内容更加丰富。能充分反映实验动物科学最近 5 年以来的新成果、新技术、新思路、新应用、新法规、新标准，尤其是夯实了实验动物福利、比较医学、生物安全等备受关注领域的内容。②案例更加翔实。加入大量动物实验案例，力求能客观详细地反映实验动物或动物实验技术在生命科学各研究领域中的具体作用，帮助学员（或读者）深入理解相关概念。③结构更趋合理。以实验动物和动物福利为主线，贯穿实验动物学基本概念、质量控制、模型动物、动物实验几大类

循序渐进。

简言之,本书内容系统新颖,理论与技术、科学研究与行业规范并举,层次清晰,既适于医学院校、农业院校不同层次的学历教育,又适于实验动物从业人员岗前培训。

本书系众多从事实验动物科学教学、科研的中青年学者共同努力的结晶,感谢他们精益求精的科学精神和不计名利的态度;感谢全军实验动物管理委员会、全军实验动物专业委员会、上海市实验动物管理委员会、上海市实验动物学会对我们长期以来的支持与帮助;感谢广大学员、实验动物从业人员以及行内外众多专家、学者给我们提出了珍贵意见与建议。

由于实验动物科学涉及面广,对于相关学科的案例、知识点、技术的理解可能会有一定偏差;另外,限于撰写团队的专业水平与写作能力,书中自然会有疏漏、缺点甚至错误之处,恳请广大读者不吝赐教。

编者

2012. 11. 20

第二节	大鼠	(156)
第三节	豚鼠	(165)
第四节	家兔	(170)
第五节	犬	(180)
第六节	猫	(186)
第七节	小型猪	(190)
第八节	猕猴	(196)
第九节	地鼠	(202)
第十节	长爪沙鼠	(206)
第十一节	鼠兔	(210)
第十二节	旱獭	(212)
第十三节	树鼩	(213)
第十四节	鸡	(216)
第十五节	羊	(218)
第十六节	斑马鱼	(220)
第十七节	剑尾鱼	(222)
第十八节	果蝇	(223)
第十九节	秀丽隐杆线虫	(225)
第二十节	两栖类	(227)
第二十一节	雪貂	(228)
第二十二节	爬行类动物	(230)
第六章	动物实验	(236)
第一节	实验动物选择的基本原则	(236)
第二节	动物实验设计	(258)
第三节	动物实验的基本技术和方法	(260)
第四节	人类疾病动物模型	(275)
第七章	免疫缺陷动物	(304)
第一节	概述	(304)
第二节	免疫缺陷动物的分类	(304)
第三节	常用免疫缺陷动物的生物学特性及其应用	(305)
第八章	生物工程动物	(315)
第一节	基因工程动物	(315)
第二节	胚胎工程动物	(341)
第三节	克隆动物	(357)
第九章	实验动物与动物实验生物安全	(368)
第一节	实验动物引发的生物安全问题	(368)

第一章 绪 论

实验动物科学诞生于 20 世纪 50 年代,它抓住生命科学迅速发展的契机,锁定实验动物与动物实验为研究对象,不断融合生物学、动物学、兽医学、医学、营养学、微生物学、药学、基因组学、机械工程学、环境卫生学、伦理学等众多学科的理论体系与研究成果,从理论与实践两方面不断丰富学科内容,逐步形成自身完整的理论体系,发展成为生命科学研究体系中不可或缺的基础性学科,并不断为生命科学研究注入新思路、新技术,可谓相互依存,共同发展。现代生命科学技术的不断突破,实验动物科研团队的日益壮大,实验动物管理体系与法制的日臻完善,将进一步全面推动实验动物科学的发展。

第一节 实验动物学相关基本概念

一、实验动物

实验动物是指经人工饲养或人工改造,对其携带的微生物和遗传、营养、环境实行控制,遗传背景明确或者来源清楚的,用于科学研究、教学、生产、检定及其他科学实验的动物。

培育实验动物的目标是应用于科学研究。为了避免非实验因素对科研结果的干扰,人们通过制定系列法律、标准、行政法规等手段,规范实验动物的遗传育种手段,饲养与实验环境条件,以期获得遗传背景与微生物学背景清晰、表型稳定、反应均一的动物。只有在严格遵循系列规范下培育,并经检测达到一定标准的动物,才是严格意义上的实验动物。严格意义上的实验动物,必须具备以下几个显著特征。

1. 遗传背景明确 遗传物质是决定动物生物学特性最主要的“内因”,作为“外因”的实验因素必须在内因的作用下才能发挥作用,因此只有动物的遗传背景清楚,才能准确地对实验结果进行评估。不仅如此,用于实验的动物还应尽可能保证遗传特性均一,只有这样才能保证动物对实验操作的反应一致,确保实验结果的准确性和可重复性。根据培育方式和遗传背景的明确程度,实验动物可分为遗传不确定动物(封闭群、遗传杂合群、远交选择群、分离杂交群、深入杂交系等)、部分遗传确定动物(远交遗传背景的突变系、远交遗传背景的转基因动物等)和同基因型动物(近交系、同类近交系、重组近交系、重组同类系、染色体置换品系、F1 代杂交群、分离近交系、克隆动物和同卵双胞胎动物等)3 个等级。

2. 对携带的微生物和寄生虫实施控制 实验过程中,动物携带的微生物状况不明确,将有可能导致动物自身、饲养与实验人员感染相关病原微生物,或严重干扰科研结果。为此,在实验动物生产繁育和实验过程中,人们对实验动物的微生物携带情况也制定出严格的标准与监控措施。根据对实验动物微生物和寄生虫的控制程度,我国目前将实验动物划分为 4 个等级:普通级动物(conventional animal, CV)、清洁级动物(clean animal, CL)、无特定病原体动物(specific



pathogen free animal, SPF)、无菌动物(germ free animal, GF)和悉生动物(gnotobiotics animal, GN)。所有实验动物至少不能携带(或检测出)动物烈性传染病和人兽共患病,清洁级以上动物还不能携带对科学研究有潜在影响的微生物(寄生虫)。

3. 在特定的环境条件下实施人工控制 为保证实验动物质量,实验动物必须饲养于达到一定要求的环境中,即要对实验动物的环境实行控制。实验动物生产繁育设施以及动物实验设施环境的优劣,直接影响实验动物质量和动物实验结果。不同等级的实验动物必须饲养于与之相适应的环境设施中。目前我国按国标(GB14925-2010)将实验动物环境设施分为3类:普通环境、屏障环境和隔离环境。

4. 应用范围明确 实验动物是用于科学研究、教学、生产、检定以及其他科学实验的动物,其应用领域广泛,包括医学、药学、产品质量检验、生物制品、轻工业、食品工业、农业、畜牧兽医、环保、国防、航空航天,乃至实验动物科学本身等。在研究人类生命现象方面,实验动物作为人类的“替身”和“活的精密仪器”,为科学发展、人类的生存和健康服务。

按照上述特征,目前常用的实验动物,如小鼠、大鼠、地鼠、豚鼠等啮齿类,以及家兔、比格犬、小型猪,经多年培育,已经成为合格的实验动物了。在遗传学控制方面,小鼠与大鼠等啮齿类走在最前列。如所谓近交系动物的标准,要求群体近交系数达到98.6%,主要是由于小鼠与大鼠已经培育出众多符合这一要求的近交品系,而啮齿类以外的动物,很多种类无法忍受如此高度近交,如果严格按照近交系动物的概念来界定其他动物,恐怕有很多动物都不能算严格意义上的实验动物。因此,有学者认为,某些种属,如鸡、鹌鹑等鸟类,只要近交系数大于50%,就可以认为是近交系动物了。

二、实验用动物

实验动物与通常意义上的实验用动物是有严格区别的,实验动物属于实验用动物中的一种,实验用动物(animals for research)是一切被用于科学实验的动物的统称,包括实验动物、经济动物、野生动物和观赏动物。

从古希腊时代开始,人类就开始使用动物进行解剖学、生理学等领域的科学研究,以探索生命活动现象和规律。在实验动物尚未诞生之前,早期人们科研活动所用的动物直接来自于经济动物、野生动物或观赏动物。即使在20世纪专用于科学研究的实验动物诞生以后,实验动物的种类与生产规模依然满足不了科学研究的需要。人们至今有时还是因研究需求或其他原因而采用经济动物、野生动物来从事科学研究。

1. 经济动物(economical animals) 是指为了满足人类生活需求(或作为肉、乳、蛋、蜜等食物,或提供皮毛、织物,或作为伴侣、导盲、役用等)而驯养的动物,包括家畜(猪、马、牛、羊、豚鼠、兔)、家禽(鸡、鸭、鹅)、鱼类(鱼、虾、龟鳖类)、家养昆虫(蚕、蜂)和伴侣动物(犬、猫、金鱼等)。尽管经济动物是人工饲养的,其遗传背景与微生物学背景相对野生动物清晰,但个体间基因型差异可能很大,导致特定的表型差异大,用于科学研究,不同个体得到的实验数据可能差异显著,实验结果重复性不稳定。另外,还可能携带一些对动物生产性能不产生显著影响,但干扰实验结果的微生物或寄生虫,如铜绿假单胞菌(绿脓杆菌)、金黄色葡萄球菌等,或在运输或使用过程中感染了病原微生物,给实验人员和科研带来灾难性结果。但在科学研究中,至今尚不能完全取消使用经济动物,如抗血清生产中常用马,转基因乳腺反应器研究常用到羊,手术技能训练和医疗器械效价分析有时会用大型家犬或家猪,等等。使用经济动物从事科研,需要进行生物危害评估。

2. 野生动物(wild animals) 是指直接从自然界捕获的未经人工繁殖饲养的动物,如两栖、爬行类(青蛙、蟾蜍、蝾螈、龟鳖等)、鱼类(鲫鱼、泥鳅等)、无脊椎动物(蛤蜊、墨鱼、蟹、海胆、蚊

蝇、蟑螂等)、鸟类、啮齿类(黑线仓鼠、长爪沙鼠、黑线姬鼠等)、灵长类(猿猴等)动物等。除特殊原因,一般不提倡使用野生动物做实验研究。首先,其遗传背景不明确,个体差异大,实验结果重复性很差。另外,携带动物传染病或人兽共患病病原的概率要显著高于经济动物,实验过程的生物安全风险相当高。如野生鼠类可携带流行性出血热病毒,自身不呈现临床症状,但对实验人员可能造成致命打击。其次,野生动物来源有限,过多地抓捕一类野生动物,会对生态环境造成威胁,尤其是珍稀野生动物,如非人灵长类。

某些特定的实验也不得不选择特定的野生动物。某些生理学实验中用青蛙、蟾蜍比用实验大小鼠要恰当得多。又如野生小鼠与实验小鼠相比,存在着生存力、抗病力、繁殖力强,基因库大等优势,运用野生小鼠与标准实验小鼠杂交,依托染色体替换技术,可获得来自野生小鼠染色体的系列替换群体,此类群体是研究小鼠功能基因定位克隆的绝佳材料。其次,充分利用与挖掘野生动物资源,不断丰富标准实验动物类别,是当今实验动物科技工作者所急需进行的一项重要工作。在培育新类别初期,人类也不能不与野生动物打交道。

3. 观赏动物(exhibiting animals) 是指提供人类玩赏和游人观赏而饲养的动物,如踏车小鼠、花鼠、观赏犬和猫等。观赏动物的遗传学与微生物学背景与经济动物大致相同,但其来源也有限。在全面倡导动物福利的今天,人类已经不再可能也没有必要用观赏动物来从事活体实验了。

4. 实验动物(laboratory animals) 此概念是伴随着实验动物科学的诞生而提出来的。随着科学技术的发展和人类生物医学的进步,在解决了生命现象“是什么”的问题之后,科学实验进入“为什么”的深入探索阶段。使用上述3类实验用动物的种种弊端逐渐暴露出来,科研工作者逐渐对实验所需动物提出了更加严格的要求,标准化实验动物的研究开始吸引越来越多科技工作者的关注,人们开始有意识地培育专用于科学研究的动物。实验动物的始祖无一不是野生动物或经济动物,我们将野生动物或者经济动物按照实验动物的标准进行驯化、培育,最终使之成为标准实验动物的过程,称为实验动物化。自然界野生动物的种类繁多,目前已知的野生动物有150万种以上。基因组和后基因组时代的发现表明,任何动物,都有可能成为研究生命本质、人类疾病极具吸引力的模型。从野生动物中开发新型实验动物资源,已经引起各国政府的高度重视。经过一个多世纪的发展,实验动物培育技术逐渐成熟,尤其是21世纪以来,随着胚胎工程技术、转基因技术、基因敲除技术、克隆技术、分子检测技术、生物净化技术的不断发展,新的实验动物资源不断涌现,为生命科学研究提供了越来越丰富的实验材料。

三、动物实验

动物实验(animal experiment)是指在实验室内,为了获得有关生物学、医学或兽医学方面的新的知识或解决具体问题而使用动物进行的科学研究。动物实验必须由经过培训的、具备研究学位或专业技术能力的人员进行或在其指导下进行。我国已经形成动物实验持证上岗制度,即规定只有获得省级实验动物管理机构颁发的《实验动物从业人员上岗证》的专业技术人员方可从事动物实验。

培育标准实验动物的目的就是为了给动物实验提供合适的实验对象,通过对实验对象施加一定的处理因素,观察实验对象的反应。为获得准确的实验结果,要针对处理因素以外的一切非处理因素实施控制,尽可能减少非处理因素对实验结果的干扰。这些非处理因素包括实验动物,实验动物接受实验处理阶段的环境、营养,实验人员的操作流程、熟练程度等等。如何控制动物实验条件,规范动物实验操作技术,也是实验动物科学研究的重要范畴。

动物实验在实验医学研究中占有不可替代的重要地位。不同于动物离体组织、器官、细胞、



分子实验,动物实验的实验对象是整体动物,要获得的结果是整体动物对处理因素的综合反应。研究者通过结合动物整体实验结果与不同层次的离体实验结果,获得更为全面、客观的结论。因此,动物实验是符合系统论指导原则的,它可以把研究触点深入细胞、分子水平,但最终还是要通过整体的反应来判断自己的实验假设。转基因动物就是最好的例证。正因如此,尽管人类历史上自有动物实验的记载以来,反对的声音就从未停止过,但动物实验最终还是因其对生命科学研究、提高人类疾病预防治疗水平与效果不断作出重要贡献而坚定地开展下去。探寻动物福利和科学研究之间的平衡点,不断优化实验技术,也成为实验动物科学研究的重要内容。

四、实验动物学的研究内容

实验动物学(laboratory animal sciences)是一门研究实验动物和动物实验的科学。前者以实验动物为对象,主要研究其保种育种、繁殖生产、饲养管理、生物学特性及疾病防治等方面,以提供标准的实验动物为目的;后者则以实验动物为材料,对实验动物施加一些操作,通过观察实验动物的反应、表现及其发生、发展规律等现象,从而得出一些科学的实验结论或推论,以研究如何将实验动物如何应用到各个领域,为生命科学和国民经济服务为目的。

简言之,实验动物科学是专门研究实验动物的生物特性、饲养繁殖、遗传育种、质量控制、疾病防治和开发应用的科学。由于实验动物是一门新兴的交叉学科,应用领域越来越广泛,在半个世纪的发展过程中,不断衍生出系列相关分支学科和以实验动物为主要支撑的学科。

(1) 实验动物生物学(laboratory animal biology) 是一门研究实验动物的基本特征和生活规律的科学,主要研究以下4个方面的内容:①实验动物的生活习性。研究实验动物的营养需求、采食习惯、生存环境、昼夜活动等。②实验动物的繁殖特征。研究实验动物的发情、交配、产子、抚育后代等特征,解剖学特征和生理生化指标。③实验动物的解剖学特征。主要研究实验动物骨骼系统、肌肉系统、内脏系统、淋巴系统等组织器官的数目、分布、功能等特点。④实验动物的生理生化指标。主要研究动物在正常健康状况下各种生理指标,如呼吸频率、心率、血压、体温和血液指数等。由于不同大小、性别或种类的实验动物间生物学特性存在差异,不同动物针对同一种实验处理会产生不同的生物学效应。因此,实验动物生物学是实验动物学的基本内容,也是实验动物应用的前提和基础,更是实验动物广泛应用的内在因素。

(2) 实验动物医学(laboratory animal medicine) 是一门研究实验动物疾病发生和发展规律,以及研究如何建立有效的疾病控制和防治体系的学科。具体研究内容包括实验动物疾病的临床诊断和医疗护理,实验动物饲养过程中疾病的监测,实验动物体表和体内所携带微生物、寄生虫的监测,实验过程中实验动物生命活动的观察、监护和医治等。

(3) 实验动物遗传育种学(laboratory animal genetic and breeding science) 主要研究实验动物的遗传改良和遗传控制,新的动物品系或品种的培育,动物模型的建立,野生动物和家畜的实验动物化,以及实验动物遗传监测特性确定,以此阐明实验动物的外在表现和内在遗传因素之间关系,并达到保持实验动物新品系或品种以及动物模型稳定遗传的目的。

(4) 实验动物环境生态学(laboratory animal environmental ecology) 实验动物的生长发育、繁殖交配等生命活动都被控制在人工环境中,因此实验动物环境生态学就是研究实验动物在特定环境条件下的生物学特性和变化规律的科学。研究内容主要包括气候因素(温度、湿度、气流、风速等)、理化因素(压力、粉尘、氨浓度、噪声、气味、照明等)、营养因素(饲料、饮水等)、居住环境(房舍、笼具、垫料、饮食器具等)、生物因素(微生物、寄生虫、动物种类和密度等)。

(5) 实验动物营养学(laboratory animal nutriology) 营养是动物赖以生存和繁殖的基础。实验动物对营养的需求因动物的生长阶段、性别、品系、种类以及实验的要求不同而有较大差异。

因此,根据实验动物的差别和实验要求,研究其对营养的需求,制定科学的营养标准,从而研制出科学的饲料配方。

(6) 实验动物微生物学和寄生虫学(experimental animals microbiology and parasitology) 微生物和寄生虫不仅影响实验动物正常生命活动,还会对动物实验的结果产生干扰作用,更会对饲养人员和实验人员的生命健康带来威胁。因此,实验动物微生物学和寄生虫学主要研究不同微生物与寄生虫的危害,并制定科学合理的质量标准,采用敏感特异的检测技术和方法,开展定期检查,定制实验人员防护措施,从而达到对微生物和寄生虫进行有效控制和防治的目的。

(7) 动物实验方法学(animal experiment techniques) 动物实验方法学主要研究动物实验时的各种操作技术和实验方法,也包括实验动物本身的饲养管理技术和各种监测技术等。

(8) 比较医学(comparative medicine) 是对不同种动物(包括人)的健康和疾病状态进行类比研究的科学,其在生命科学研究中起着十分重要的作用。其对动物和人的基本生命现象,特别是各种疾病进行类比研究,以达到控制人类的疾病和衰老、延长人类的寿命的目的。比较医学已逐渐形成比较解剖学、比较生理学、比较病理学、比较外科学等,并可根据其异同点,通过建立实验动物疾病模型来研究人类疾病的发生、发展过程,诊断治疗,宿主抗力机制,临床变化,药物、致癌物质、残留毒物试验等,直接为保护与增进人类健康服务。

(9) 转化医学(translational medicine) 是研究如何将基础科学发现和临床诊疗应用联系起来的学科。其主要目的是为了打破基础医学与药物研发、临床医学之间固有屏障,在实验室与临床应用直接建立起直接关联,把基础研究获得的知识、成果快速转化为临床上立竿见影的治疗新方法,从而攻克疾病,促进人类健康。实验动物是基础研究的重要材料和对象,更是临床前研究的核心内容,因此实验动物学必将成为基础研究成果转化为临床应用的中间桥梁和关键环节。

(10) 实验动物管理学(laboratory animal administration) 包括宏观管理与微观管理。宏观管理是为了提高一个国家、地区的实验动物生产与使用的规范化程度,确保整体实验动物质量与动物实验结果的准确性与可比性,政府部门制定出相关法律、法规、条例、标准,建立完善的管理体系等。微观管理则是指结合某一机构的具体情况,研究实验动物繁殖、饲养、实验流程及相关人员、设施、卫生等运行管理的科学方法与措施,多以系列管理制度与标准化操作规程为形式。

(11) 实验动物伦理学(laboratory animal ethics) 研究动物实验所涉及的伦理学问题,包括研究动物实验的替代方法、动物实验优化方案,研究动物实验伦理福利审查原则,拟定与动物福利相关的政策、制度等。

实验动物学是一门与众多学科交叉的综合性应用学科,融合了动物学、生物学、医学及兽医学等多个学科的理论体系与技术方法,与遗传学、生理学、解剖学、病理解剖学、病理生理学、生物化学、微生物学、免疫学、营养学、药理学、毒理学、环境卫生学、基因组学、伦理学等多个学科密切相关。同时又自成体系,在医学领域中,无论是临床医学、预防医学、药理学,还是基础医学研究,都离不开实验动物学的基本理论与技术。

第二节 实验动物科学的发展概况

从远古有文字记载的动物实验开始,到实验动物科学的初成体系,花了2 000余年时间,从实验动物科学的诞生到理论体系的相对完善,仅仅用了半个世纪。这是由于生命科学就是到20世纪中叶才真正兴起与发展的,作为生命科学的基础性学科,实验动物科学只有伴随着生命科学的兴起,才能开花结果,发展壮大。其实,在实验动物科学尚未成体系的时候,原始的实验用动物和动物实验就已经与生命科学,尤其是医学生物学一个个划时代的里程碑式的发现紧密联系在



一起,只是人们最初并没有过多地关注这些为重大发现作出重要贡献的生命。19世纪以来,实验医学的迅速发展,为现代医学奠定了基础。而实验医学主要是依靠实验动物与动物实验把古代医学推进到现代医学的。与此同时,反对动物实验的浪潮从没有完全停息过。在科学家与动物保护主义者的一次次斗争中,这门崭新的学科——实验动物学,在相关学科的发展需求与推动下,已然自成体系,并迅速发展。时代迈进新千年,实验动物科学发展水平已经与社会科技进步与人类健康事业息息相关,并在一定程度上关系到社会经济发展及环境生态安全,成为衡量一个国家科学技术整体水平以及社会文明程度的标志。

一、国外实验动物科学的发展概况

(一) 实验动物科学的形成与发展

1. 早期动物实验阶段 在古代的毒药研究和木乃伊的制作过程中,人类已经开始了动物实验。古希腊的阿耳克美翁(Alcmaeon,约公元前500年)是历史上第一个对动物进行解剖的学者。阿耳克美翁认为,系统地解剖动物的尸体,尤其是对动物进行活体解剖,是获得解剖学知识的重要途径。据记载,生物学史上第一本解剖学专著,就是阿耳克美翁在解剖了大量动物尸体的基础上而编写成功的。

公元前4至公元前3世纪,亚里士多德(Aristotle,公元前384—公元前322年)、埃拉西斯特拉塔(Erasistratus,公元前304—公元前258年)和赫洛菲拉斯(Herophilus,公元前335—公元前280年)等人也对动物进行了一系列解剖实验,从而对动物器官的结构和功能方面做出了开创性研究。后来的盖伦(Galen,130—200年)通过对猪、山羊、猴子和猿类等活体动物实验,在解剖学、生理学、病理学及医学方面有许多新发现。

在这个解剖学鼎盛的时期,实验用动物作为人类科学探索的主要研究对象,为人类揭开生命之谜作出了巨大的贡献。但是随后的几个世纪里,由于教会的干预,自然科学研究受到了极大的压制,对动物进行解剖的试验也被禁止。直到16世纪,比利时解剖学家Vesalius公开对犬和猪进行解剖实验,阐明了解剖学与生理学的关系,并进行了活体解剖实验的公开示范教学,为现代解剖学的建立奠定了基础,引发了动物实验的新一轮高潮。随后动物学呈现出勃勃生机,学术著作纷纷问世。英国医生哈维(William Harver,1578—1657年)通过对蛙、蛇、鱼、犬和其他动物进行一系列实验,发表了《动物心血运动的解剖研究》和《论动物的生殖》等著作。17世纪有人开始用犬做临床试验,研究血液循环生理和糖尿病发病机制等。

18世纪Jenner经过细致观察,研究牛、马和猪的豆疹,比较人类的天花,发现奶牛乳房的牛痘和挤奶者手部接触的关系,提出牛痘免疫人来预防天花,取得了良好的免疫效果,首次把动物实验与人类疾病联系在一起。这是比较医学的典型范例。

19世纪是自然科学发展最为迅猛的阶段,这一时期,动物解剖学、分类学和生理学等学科初步形成,大量的动物实验为这些学科的形成和发展提供了宝贵的素材。显微镜的问世,又推动了动物组织学、胚胎学及原生动物学的繁荣,而且也促进了病原微生物学的发展。法国生理学家贝尔纳(Claude Bernard,1813—1878年)率先倡导以活体动物为主要实验材料,探究各种人类疾病,开创了实验医学,迎来医学的蓬勃发展。他本人就利用动物实验发现了胰液在脂肪消化中的作用、肝脏的产糖功能和血管运动神经。德国细菌学家科赫(Robert Koch,1843—1910年)采用牛、羊和其他动物做实验,发现了结核杆菌;同时发明了基于固体培养基的“细菌纯培养法”,首次采用染色法观察细菌形态,并运用此法分离出炭疽杆菌、结核杆菌和霍乱杆菌,证明了细菌与疾病的因果关系,提出“科赫原则”,作为判断某种微生物引起某种疾病的准则。法国科学家巴斯德(Louis Pasteur,1822—1895年)通过对牛注射弱株炭疽杆菌,对鸡注射减毒霍乱病原菌,用兔子

致弱狂犬病毒等实验,最终发现了一种预防疫病的新方法——疫苗,奠定了现代微生物的基础。德国细菌学家莱夫勒(Friedrich Löffler, 1852—1915年)通过动物实验发现预防白喉的免疫法,并使用血清进行治疗,开启了抗毒素的新时代。德国内科医生冯梅林(Baron Joseph Von Mering, 1849—1808年),俄国内科医学家、病理学家闵可夫斯基(Oscar Minkowsk, 1858—1931年)通过手术切除犬胰脏,发现胰腺在糖尿病中的发病作用,胰岛素治疗糖尿病患者的治疗方法由此诞生。俄国生理学家巴普洛夫(Иван Петрович Павлов, 1849—1937年)一生做了大量动物实验,在心脏生理学、消化生理学 and 高级神经活动方面取得了重大成就。法国生理学家里基特(Charles Ricet, 1850—1935年)通过动物实验发现过敏本质是抗原、抗体的反应,从而推动了变态反应性疾病的研究。

但是由于19世纪的动物实验的大肆盛行,英格兰、美国等地的人们开始意识到,动物和人类一样,在实验中也会感知痛苦,因此开始反对在科学研究中使用动物。随后英国和美国等地都成立了“防止虐待动物协会(society for the prevention of cruelty to animals, SPCA)”,以监督动物不被人类粗暴对待,并在这个组织的推动下,相关动物保护法也逐渐颁布,反对动物实验的呼声再一次引起学者与民众的高度关注,科学家们开始寻求一种基于动物福利与科学研究相平衡的研究思路与方法。

2. 实验动物科学的形成阶段 上述动物实验的发展为实验动物科学的形成奠定了基础。但这些人类健康史上的重要发现都是用一般动物来完成的。进入20世纪之后,生物医学开始进入实验性研究阶段。首先,动物实验的设计方法得到发展:实验用动物开始在人为控制的条件下被设置某种干预措施,然后基于重复和对照的原则对实验结果进行总结,最后得到科学的推论或者假设。如1921年由加拿大人F. G. 班廷(Frederic Banting)等人通过对19只犬进行胰腺结扎手术,并将结扎后滞留的分泌物注射给胰腺切除的犬,从而发现了胰岛素。克里斯蒂安·艾克曼(Christian Eijkman, 1858—1930年)通过对两组健康鸡群分别喂养米糠和白米饭,发现喂养米糠的鸡群一切正常,而喂养白米饭的鸡群则换上脚气病的现象,在米糠中发现了维生素。不仅如此,这种对动物的实验性操作理念随后被广泛运用到实验动物的免疫学、生物化学、肿瘤学、传染病等领域的研究中,各种复杂的免疫机制、代谢机制、肿瘤等疾病的发生、发展机制等都被学者们逐渐发现,对生命科学的发展起到了非常大的推动作用。其次,人们开始关注实验用动物自身质量的控制。近交系动物、无菌动物的成功培育宣告实验动物科学的初步形成。

(1) 近交系动物的诞生 1900年,孟德尔遗传学原理被De Vries、Correns和Tschermak等人重新发现和证实,标志着遗传学进入全新的时代。1903年Johannsen在豆科植物中首次发现近交现象。1902—1908年,研究者试图在不同小鼠之间进行肿瘤移植,结果发现,长期处于同一个群体内的小鼠,肿瘤移植往往能够成功,而不同群体间小鼠肿瘤移植则通常失败,使研究者们意识到肿瘤排斥源自于不同遗传背景“种”之间的差异,也即某些遗传物质的差异。

根据这个发现,科研工作者开始了近交系动物的培育工作。1906年开始,G. M. Romme开始对豚鼠进行近交培育工作,随后Sewall-wright对豚鼠进行了长达30世代的近交实验及对近交的遗传学效应的原理的分析,大大激励了动物遗传学家对动物近交系实验的兴趣,并成功培育出沿用至今的豚鼠近交系2和近交系13。

1909年,C. C. Little在研究小鼠的毛色基因时,采用兄妹交配的方法对小鼠进行近交实验,并成功培育出世界上第一个近交系动物,命名为DBA近交系小鼠,其分支DBA/1和DBA/2一直沿用至今。1929年,C. C. Little在美国缅因州的巴尔港成立了罗斯科杰克逊纪念实验室(即现在的杰克逊实验室),以此大规模开展近交系小鼠的育种工作,并以此对肿瘤遗传学和辐射生物学等领域进行研究。80多年来,杰克逊实验室逐渐发展壮大,目前已经培育出上千种近交系小



鼠,保存有 3 000 多个小鼠品系,占到全世界已知小鼠品系的 3/4,并逐渐成为世界最大的实验动物供应商,每年向全世界的实验室输送 250 万只近交系小鼠。同时,杰克逊实验室科学家利用实验室丰富的小鼠资源,对肿瘤、免疫学、遗传学等领域进行了深入研究,为人类生命科学作出巨大的贡献。

与此同时,大鼠的近交培育工作也逐渐开展起来。1909 年,Helen King 开始了大鼠近交培育,随后 Curtis 和 Dunning 也加入进来,并成功培育出近交系大鼠 F344 系、M520 系、Z61 系、ACI 系、ACH 系、A7322 系和 COP 系等。目前,大鼠的近交系品种已经达到 200 多种。

其他实验动物的近交品系也在随后几十年里逐渐建立起来,如黑线仓鼠有 2 个近交品系,猪有 3 个近交品系,兔有 6 个近交品系,豚鼠有 12 个近交品系,金黄地鼠有 38 个近交品系,为人类生命科学提供了丰富的实验动物资源。

除此之外,20 世纪 70 年代,有学者开始了重组近交系(recombinant inbred strains, RI)动物的研究,育种方法是将两个高度无关的近交系动物进行交配, F_2 代再进行全同胞交配 20 代以上获得一个近交系群体。该品系动物既具有其双亲品系的特性,重组后又产生了新的特性,因此广泛应用于新的多态性基因位点和新的组织相容性位点的鉴定,多态性位点的多效性和多态性位点的连锁关系的研究和探索,以及临界特性的遗传分析;除此之外,也用于寿命、自发性和诱发性疾病感受性的研究;还用于生理学、药效学、形态学和行为特性的生物统计分析等方面的研究。

(2) 无菌动物的诞生 人们对无菌动物培育的探索早在 19 世纪就开始了,只到 20 世纪中叶才完全获得成功。

1885 年,Dudeaux 曾用豌豆进行了无菌栽培试验,结果证明植物在无菌条件下不能利用供给的养分。同年 Pasteur 认为,动物在没有肠道细菌参与的条件下不能生存,但是 Neucki 却对此提出质疑,并开始无菌动物的培育研究。1895 年 Kijanizin 在无菌代谢试验笼内饲养兔,给予无菌空气、饲料和水,兔的体质量逐渐下降,并因负氮平衡而死亡,培育无菌家兔的努力失败。同年 Nuttall 和 Thierfelder 经剖宫产获得豚鼠,饲养于玻璃罩内,喂养无菌牛奶和饲料,动物外观健康。将此动物于第 8 天处死,其肠内容物没有检出细菌,标志着世界上首只无菌动物诞生。但是在随后的 40 多年里,继续培育无菌豚鼠的努力都以失败而告终。直到 1932 年,Glimstedt 终于把无菌豚鼠养活。至 1959 年,Teah 在 Notre Dame 大学已能使无菌豚鼠繁殖。1897 年,Schottelius 开始培育无菌鸡的尝试,但没有成功。1908 年 Cohendy 终于育成无菌鸡,且生长情况良好。随后日本等国也相继培育出无菌鸡,但是一直没有攻克无菌鸡繁殖后代的难题。

直到 1945 年,美国圣母大学 Lobund 实验室成功研制出金属隔离器,并率先培育成无菌大鼠,并建立了繁殖种群。1948 年,Lobund 实验室又孵化出新一代无菌鸡,使无菌鸡的培育和繁殖技术有了长足的进步。1955 年,无菌小鼠、兔、犬等也相继培育成功。1957 年,Treyler 研制出塑料薄膜隔离器,使得无菌动物的饲养更加方便。在此之后,猫、猴、猪、山羊、绵羊和牛等大动物以及火鸡、鹌鹑、青蛙、蛇,甚至蚕、苍蝇、白蚁等也都相继培育出无菌动物。1959 年,Reyniers 在其专著——《无菌脊椎动物现状》中,首次明确了无菌动物的概念、特征与应用价值,建立了悉生动物学,对全面控制实验动物的微生物学质量起到重要作用。

在具备了培育无菌动物技术原理与成熟方法的基础上,实验动物科学工作者综合运用环境控制、空气净化、自动控制与监控、建筑工程等工程技术,成功建设了实验动物屏障环境与隔离环境。因此,到 20 世纪 50 年代末,实验动物科学已经初步形成一门独立学科了。

3. 实验动物科学发展阶段 20 世纪下半叶开始,实验动物科学充分依托相关学科的理论、技术与研究成果,迅速发展起来。免疫缺陷动物、基因工程动物以及大量人类疾病动物模型的出现与广泛应用,标志着实验动物科学已进入迅速发展阶段。

(1) 免疫缺陷动物的诞生 1962年, Issacson 等首次报道无毛无胸腺的裸小鼠。1966年, Rygaard 等将人结肠癌移至裸小鼠体内获得成功。1968年佩蒂路易斯(Pantelouris)发现裸小鼠没有胸腺, 引起世界各国医学生物学工作者的极大兴趣。自发突变无胸腺裸鼠的培育成功, 揭开了免疫缺陷动物研究与应用的序幕。至今, 免疫缺陷动物已从啮齿类动物拓展到牛、马等大型哺乳动物, 从单一的 T、B 或 NK 细胞免疫缺陷动物到联合免疫缺陷动物, 从先天性免疫缺陷动物到后天获得性免疫缺陷动物。近年来结合转基因技术、基因敲除技术, 建立了系列新型免疫缺陷动物。免疫缺陷动物的问世及应用, 迅速推动了肿瘤学、免疫学、遗传学、病原生物学和细胞生物学等学科的发展。

(2) 基因工程动物的诞生 转基因动物是指以实验方法将外源基因导入胚胎, 使其在染色体体内稳定整合, 并能遗传给后代的一类动物。美国科学家 Jaenisch(1974年)最早把猿猴病毒 40(SV40)注入小鼠囊胚腔, 得到部分体组织中含有 SV40DNA 的嵌合体小鼠。1976年, 他们利用反转录病毒与小鼠卵裂球共培养, 把莫氏白血病病毒基因插入小鼠基因组, 建立了世界上第一个转基因小鼠系。1982年, Palmiter 和 Brinster 用显微注射法把大鼠的生长激素基因导入小鼠受精卵中, 获得了体质量是对照组小鼠 2 倍的“超级鼠”, 首先证明外源基因可在受体表达, 并且表达产物具有生物活性。1990年 12 月, 美国 Genpharm International 公司用酪蛋白启动子与人乳铁蛋白(human lactoferrin, hLF)的 cDNA 构建了转基因载体, 通过显微注射法获得了世界上第一头名为“Herman”的转基因公牛。2002年, Lavitrano 等利用 DNA 转染的精子进行人工授精, 获得了表达具有生物活性的人衰变加速因子(hDAF)的转基因猪。从此, 转基因技术已经能够在多种实验动物体内应用, 受到生物学界的广泛重视并得到迅速发展。至今已制备出转基因小鼠、大鼠、兔、鸡、鱼、牛、猪、羊等多种动物的转基因品系。

基因敲除(gene knockout)又称基因打靶(gene targeting), 是通过外源 DNA 与染色体 DNA 之间的同源重组, 精细地点修饰和改造基因 DNA 片段的技术。

基因敲除技术早在 20 世纪 70 年代就在酿酒酵母(*S. cerevisiae*)中得以应用。1981年小鼠胚胎干细胞(embryostem, ES)的分离为基因打靶提供了更为合适的操作对象。1985年, Smithies 首次利用同源重组将一段外源质粒 p Δ 117 插入到人染色体的 β -珠蛋白位点, 这是第一例在哺乳动物细胞中进行的基因打靶。2 年以后, Smithies 和 Capecchi 等 2 个研究小组同时报道在小鼠 ES 细胞中进行了基因敲除。此后, 用小鼠 ES 细胞进行基因敲除的研究蓬勃发展起来, 并成为研究基因结构功能和建立人遗传性疾病模型的一种常规实验方法。目前已经建立的突变小鼠有近千种, 并以每年数百种的速度增加。

然而, 相当长一段时间以来, 基因敲除技术只能在小鼠上完成, 因为只有小鼠的 ES 细胞能在体外培养中无限增殖, 并同时保持多分化潜能。但是大鼠、家兔、猪以及猴等大动物模型在疾病研究中更接近于人类, 大动物更有益于某些繁琐的手术操作, 同时血浆及组织样本量较多, 更有益于研究, 因此许多科研工作者一直都在进行这方面的探索。直到 2009 年, Geurts 等利用锌指核酸酶(ZFN)技术获得了的基因敲除大鼠。1 年后, Mashimo 等将编码特定锌指核酸酶的 mRNA 原核注射至大鼠受精卵中, 敲除了 IL-2 受体 γ 链基因, 从而获得了 X 连锁重症联合免疫缺陷(X-SCID)大鼠, 为评估药物治疗和基因治疗的效果提供了新的动物模型。同年, Tong 等攻克了大鼠 ES 细胞体外培养的难关, 用大鼠的 ES 细胞成功获得了 p53 基因敲除大鼠。随后 2 年来, ZFN 技术在其他哺乳动物身上也得到了成功应用。2010 年 Carbery 等采用 ZFN 技术成功地敲除了小鼠的 Mdr1a、Jag1、Notch3 3 个基因。2011 年 Whyte 等利用 ZFN 技术在带有增强型绿色荧光蛋白(eGFP)基因的转基因猪的成纤维细胞中敲除 eGFP 基因, 得到了不能发出荧光的后代, 成功建立了大动物基因敲除模型。



克隆动物即遗传物质完全相同的个体,常用的获得克隆动物的方法用核移植,将来源于同一受精卵的着床前胚胎细胞,或者成体细胞的细胞核移入去核的卵母细胞中,以获得遗传物质相同的个体。1986年,英国的维拉德森(Willadsen)用早期的羊胚胎细胞克隆出1只小羊。1993年,费尔斯特(First)用牛内胚团细胞进行核移植,成功获得了克隆牛。应用成体体细胞做供体,获得首例突破的是1997年多利羊的诞生,他们将一成年母羊的乳腺上皮细胞核移植到去核卵母细胞中,经胚胎移植获得了克隆羊。随之而来的是通过在克隆技术和方法上的改进,以适应不同物种的特殊性,在牛、小鼠、猪、兔、猫、大鼠、马和犬等动物上也获得了成功。

(3) 大量人类疾病动物模型的建立与应用 实验动物科学尚未诞生之前,许多动物实验工作中已有模型的含义与作用,如数以百计的动物移植性肿瘤株,其技术规程与操作方法早已模型化了,传染病研究工作中动物模型的研制应用时间则更早。但有意识地关注模型的制备方法、评价指标,把人类疾病动物模型作为专题研究,是在20世纪60年代才真正开始的。1961年,美国国立卫生研究院(NIH)召开了一次比较病理学会议,首次提出要大力发展人类疾病动物模型。此后,国际上多次召开“实验动物模型”专题会议,有效促进了人类疾病动物模型研发工作。到1980年,亨格利伯格(Hegreberg)和李瑟斯(Leathers)在其编著的《动物模型》中记载的自发性疾病有1289种,诱发性动物模型2700余种。人类疾病动物模型的不断开发与利用,使得实验动物科学的应用范畴不断扩大,成为医学、药学等学科不可或缺的重要支撑学科。

进入21世纪后,干细胞工程学、分子生物学、转基因技术、基因敲除技术、克隆技术、人类基因组学、基因芯片、生物净化等新技术日益成熟,推动着实验动物科学进一步发展。如利用转基因技术或基因敲除技术,可以创造出大量遗传组成和特殊生物学特性的新品系,或制备成具有各种用途的动物模型,以适应现代科学研究的发展需求。实验动物科学已经被生命科学和现代生物学带进分子水平,并推到现代科学技术的前沿。

(二) 国外实验动物行业现状

由于实验动物科学得益于新技术的应用,发展迅速,在推动科学技术与国民经济发展中起到越来越直接的作用,因此,自其诞生之日起,就受到世界众多国家与地区的高度重视,区域性的学术组织、实验动物研究机构纷纷成立,法律法规、管理体系日臻完善。以美国、日本、欧洲为代表的国家和地区,已经基本实现了实验动物及其相关产品的生产供应商品化、社会化、标准质量行业化,实验动物资源的开发与保存实现政府扶持,科研经费资助力度大幅增加。大力促进了实验动物科学、行业及相关学科的发展。

1. 学术组织 20世纪40年代,美国科学院在纽约召开会议,成为全球第一个倡导实验动物标准化的国家,并深入讨论了实验动物标准化与生物医学发展的关系。这次会议也被列入实验动物科学发展史,作为实验动物科学发展的起点。1950年美国成立实验动物管理小组,即后来的美国实验动物科学协会(American association of laboratory animal science, AAALAS),专门负责动物实验相关的学术讨论等交流活动,还开展美国政府认可的实验动物科技人员培训及资质认定工作,并出版了Comparative Medicine和Contemporary Topics in Laboratory Animal Science两本专业期刊。日本于1951年成立了全国性的实验动物研究会。

1956年,联合国教科文组织(UNESCO)、国际医学组织联合会(CIOMS)和国际生物学协会(IUBS)共同成立了国际实验动物科学委员会(International Council for Laboratory Animal Science, ICLAS),强调人道使用实验动物,负责国际学术研讨会的召开和相关学术材料的出版。该委员会每年召开一次国际学术研讨会,出版实验动物科学公报和不定期的技术资料。

1965年美国成立实验管理评估与认可协会(AAALAC)。它要求在生物科学、医药领域人道、科学地对待动物。该协会系非营利性私人组织,通过资源接受评估认证,来推广人道的动物

饲养与实验技术。其在全球范围内的权威性毋庸置疑。美国食品药品监督管理局(FDA)和欧共体强力推荐在有 AAALAC 认证的实验室开展动物实验。世界 500 强医药巨头联合申明,他们医药产品的动物实验都将在 AAALAC 认证单位完成,因而与之相关的全球生物医药单位纷纷加入申请 AAALAC 认证的行列。迄今,全球已有 700 余家制药和生物技术公司、大学、医院和其他研究机构获得了 AAALAC 认证。AAALAC 认证是实验动物质量和生物安全水准的象征,也是国际前沿医学研究的质量标志。

1969 年,医学实验中动物替代基金会(the fund for the replacement of animals in medical experiments, FRAME)成立。该机构致力于通过实验动物减少、替代、动物实验优化(3Rs)来解决目前动物实验中存在的问题。该机构出版学术刊物 *Alternative to Laboratory Animals (ATLA)*。

1978 年,欧洲实验动物科学联盟(FELASA)成立。该联盟由英国、法国、意大利等 12 个欧洲国家发起。致力于在欧洲范围内相互交流实验动物科学信息,优化动物实验条件,出版学术刊物 *Laboratory Animals*。

2. 实验动物专业机构 美国、日本等国家专门设有为了实验动物科学的发展和动物质量提高的独立研究机构。在许多综合性大学、医学院、兽医学院、研究所和许多进行动物实验研究的单位,都设有规模相当大、水平相当高、设施和环境条件现代化的实验动物中心。

除了各单位设立的实验动物研究机构外,还有一些国家级、地域级的大型实验动物研发机构,这些机构在推动实验动物科学国际合作,促进实验动物资源开发、保存与应用等方面起到重要作用。

美国是实验动物科学发展最早、最快的国家,其国立卫生研究院(NIH)实验动物资源中心和杰克逊实验室至今仍是世界上最大的遗传保种与遗传研究中心。

美国国立卫生研究院设有 45 个动物资源开发中心,其中有 37 个设在各大学医院的比较医学系、兽医学院的实验动物科学系以及专门研究所内。该机构下辖的实验动物资源中心保存有 250 余种近交系大小鼠,20 余种不同背景的无胸腺裸鼠。重组近交系就是该机构培育成功的。

杰克逊实验室(the Jackson laboratory)创建于 1929 年,是一个非营利性的独立研究机构。80 多年以来,该实验室一直从事基于小鼠的生物医学研究,并在小鼠的繁育、小鼠遗传学和在选择如何运用实验小鼠方面积累了丰富的宝贵知识和经验。20 世纪 80 年代,基因工程技术的应用迅速发展起来。1993 年,全球生产转基因动物的实验室就有 1 000 余家,到 1997 年上升到 2 500 家。随着大量转基因品系的产生,实验动物种质资源保存和利用的问题开始凸显出来。无论是自发突变还是诱发突变或者基因工程动物,都是生命科学研究中非常宝贵的材料,应该加以利用和保存。为此,1992 年,在美国冷泉港召开的“小鼠分子遗传”会议上,与会科学家一致赞同了来自杰克逊实验室学者的意见,即成立“国际资源小鼠联盟”(IMR)。自 IMR 成立以来,已接受 650 余种不同的诱发突变小鼠品系,而且正以每年增加 100 种以上的速度发展。目前,该中心在小鼠基因组学信息学和比较基因组学研究方面居世界领先水平,拥有 3 000 余个小鼠品系,占全球实验小鼠资源的 97%。可用于不同类型癌症、心血管疾病、神经行为疾病、免疫系统疾病、发育代谢疾病、衰老性疾病等方面的研究。目前已有 60 个国家,近 12 000 家实验室使用该机构提供的小鼠。

近年来,美国政府在实验动物行业领域仍然投入大量资金,建立系列国家级实验动物资源和技术服务机构,鼓励实验动物资源与新技术开发。其中包括 12 个啮齿类国家中心,18 个灵长类中心,7 个无脊椎动物研究资源中心,6 个遗传资源分析库,1 个猪资源与研究中心(national swine

