

医学实验动物学

主编 周光兴



21世纪复旦大学研究生教学用书



复旦大学出版社

医学实验动物学

主 编 周光兴

副主编 杨 斐 杨 萍

编 委 (以姓氏笔画为序)

巩	江	乔伟伟	杨	萍	杨	斐
周文江	周光兴	胡	樱	姚	明	
敖	红	徐	平	高	诚	潘
						华



21世纪复旦大学研究生教学用书

图书在版编目(CIP)数据

医学实验动物学/周光兴主编. —上海:复旦大学出版社,2012.11
21世纪复旦大学研究生教学用书
ISBN 978-7-309-09295-0

I. 医… II. 周… III. 医学-实验动物学-研究生-教材 IV. R-332

中国版本图书馆CIP数据核字(2012)第242203号

医学实验动物学

周光兴 主编
责任编辑/肖 英

复旦大学出版社有限公司出版发行
上海市国权路579号 邮编:200433
网址:fupnet@fudanpress.com <http://www.fudanpress.com>
门市零售:86-21-65642857 团体订购:86-21-65118853
外埠邮购:86-21-65109143
上海浦东北联印刷厂

开本 787×1092 1/16 印张 18 字数 482 千
2012年11月第1版第1次印刷

ISBN 978-7-309-09295-0/R·1282

定价:48.00元

如有印装质量问题,请向复旦大学出版社有限公司发行部调换。
版权所有 侵权必究

内 容 提 要

本书结合实验动物科学和比较医学之间的密切关系，以及实验动物在医学研究领域中所起的作用，参照目前国内外实验动物科学的最新发展趋势，较为系统的介绍了实验动物科学的基本概念以及实验动物在生物医学研究领域中的应用。内容包括实验动物学绪论、实验遗传学和微生物学分类、实验动物常见传染性疾病和质量监测、环境和营养因素对实验动物的影响、实验动物生物学特性、人类疾病动物模型、免疫缺陷动物及应用、实验动物选择和应用、实验动物福利和伦理、遗传工程动物、生物安全和动物实验、动物实验技术和方法等章节。

本书在写作特点、结构及内容方面，完全根据复旦大学本课程的教学大纲和开课学时要求编写。经过长期的教学实践，具有较为鲜明的实践性特点，符合本校对研究生及本科生培养的具体要求。本书主要适合于医学、药学及生物学等专业研究生和本科生的教学使用，也适合用于动物实验研究人员的参考工具书。

编辑出版说明

21 世纪,随着科学技术的突飞猛进和知识经济的迅速发展,世界将发生深刻变化,国际间的竞争日趋激烈,高层次人才的教育正面临空前的发展机遇与巨大挑战。

研究生教育是教育结构中高层次的教育,肩负着为国家现代化建设培养高素质、高层次创造性人才的重任,是我国增强综合国力、增强国际竞争力的重要支撑。为了提高研究生的培养质量和研究生教学的整体水平,必须加强研究生的教材建设,更新教学内容,把创新能力和创新精神的培养放到突出位置上,必须建立适应新的教学和科研要求的有复旦特色的研究生教学用书。

“21 世纪复旦大学研究生教学用书”正是为适应这一新形势而编辑出版的。“21 世纪复旦大学研究生教学用书”分文科、理科和医科三大类,主要出版硕士研究生学位基础课和学位专业课的教材,同时酌情出版一些使用面广、质量较高的选修课及博士研究生学位基础课教材。这些教材除可作为相关学科的研究生教学用书外,还可以供有关学者和人员参考。

收入“21 世纪复旦大学研究生教学用书”的教材,大都是作者在编写成讲义后,经过多年教学实践、反复修改后才定稿的。这些作者大都治学严谨,教学实践经验丰富,教学效果也比较显著。由于我们对编辑工作尚缺乏经验,不足之处,敬请读者指正,以便我们在将来再版时加以更正和提高。

复旦大学研究生院

Preface

前 言

实验动物科学作为现代科学技术发展带动下崛起的一门以生物学为主体、以医学和动物医学为核心的新兴综合交叉学科,目前正以崭新的面貌、异乎寻常的速度,开始影响着生命科学的各个领域,成为生命科学研究中不可替代的重要基础和支撑条件。自从 20 世纪 80 年代初,本教研室在原上海医科大学研究生院的指导下,首先在国内高校中为医学专业研究生和部分专业本科生开设《医学实验动物学》以来,经过本教研室 20 多年的教学实践,本课程对培养和提高选课学生的专业素质及综合科研能力均取得了良好的效果。

本教材是在本教研室原来所用教学讲义的基础上,根据本课程在研究生培养方案中开设的学时数,并结合实验动物科学和比较医学的内容编写完成的。编写过程中,我们根据目前国内外实验动物科学的发展趋势,参照国内实验动物科学的管理体系和现状,删除了讲义中原有的部分陈旧性章节内容,增加了一些新的实用性章节,如实验动物福利和伦理、生物安全和动物实验、遗传工程动物、动物实验技术和方法等章节,以进一步增加教材内容的全面性和实用性。本教材的编写内容吸取了许多本学科领域的最新研究成果,采纳并引用了许多本专业前辈教师的教学经验,这是本教材得以顺利完成并出版的重要学术基础。在此,我们对为实验动物科学发展曾经作出重大贡献的专家学者们表示深深的谢意,尤其是曾经为本教研室《医学实验动物学》教学讲义编写付出辛勤劳动的杨幼明、程鸿、舒家模、许兰文、汤家铭等教授,予以一并致谢!

本教材的编写出版工作,得到了复旦大学研究生院的大力支持和指导,并获得了“研究生重点课程及教材建设项目”的资助,谨表我们衷心的感谢!

实验动物科学作为一门涉及知识内容范围很广的综合性基础学科,尤其是实验动物和医学研究领域之间存在的密切关系,使得医学研究领域中有实验动物应用、动物实验条件控制和疾病动物模型开发等新知识、新技术、新方法及新趋势不断涌现。由于受编者知识及学术水平的限制,本教材肯定还存在着不少缺点及错误,恳请读者批评指正,以臻完善。

编者

2012 年 7 月

Contents

目 录

第一章 绪论	1	一、普通级动物	26
第一节 概述	1	二、清洁动物	27
一、实验动物科学	1	三、无特定病原体动物	27
二、实验用动物	2	四、无菌动物	27
三、模式生物	3	五、实施不同等级实验动物微生物 控制的意义	28
第二节 实验动物科学的重要性及 应用领域	5		
一、重要性	5		
二、应用领域	5		
第三节 实验动物科学发展概况	7		
一、国内实验动物科学发展概况 及趋势	7		
二、国外实验动物科学发展概况 及趋势	11		
第二章 实验动物分类及质量控制	14	第三章 实验动物环境控制	30
第一节 遗传学分类基本概况	14	第一节 概述	30
一、种、品种及品系的概念	14	一、环境的定义	30
二、品系的基本条件	14	二、环境因素的分类	30
三、遗传学分类的原则	15	三、环境对实验动物的作用	31
第二节 实验动物遗传学控制分类及 应用	16	四、环境控制的必要性	31
一、近交系动物	16	第二节 实验动物环境因素及其控制	32
二、杂交群动物	20	一、温度	32
三、封闭群动物	21	二、相对湿度	35
四、突变系动物	22	三、气流速度	36
第三节 实验动物遗传质量检测	23	四、空气洁净状况	37
一、遗传质量检测的意义	23	五、新风量和新风换气次数	39
二、遗传改变的原因	23	六、压强梯度	40
三、遗传质量检测	24	七、噪声	40
第四节 实验动物微生物控制分类及 应用	26	八、光照	41
		第三节 实验动物的饲养条件	42
		一、笼具	42
		二、饮水	45
		三、垫料	45
		四、空气调节	46
		第四节 实验动物环境设施	47
		一、隔离环境设施	48
		二、屏障环境设施	48
		三、普通环境设施	49

第四章 实验动物饲料及营养控制	50	第六节 犬	88
第一节 实验动物的营养	50	一、生物学特性	89
一、实验动物所需的营养素	50	二、饲养管理	90
二、实验动物的营养利用	58	三、常用品种	90
第二节 实验动物营养需要及特点	59	第七节 非人灵长类动物	91
一、常用实验动物的营养需要	59	一、生物学特性	91
二、常用实验动物的营养特点	61	二、饲养管理	94
第三节 实验动物饲料分类与特点	62	三、常用品种	94
一、实验动物饲料的分类	62	第八节 猪	95
二、实验动物饲料的配方	63	一、生物学特性	95
三、实验动物饲料的加工	64	二、饲养管理	96
四、实验动物饲料的消毒	64	三、常用品种	96
第四节 营养因素对实验动物的影响	65	第六章 实验用动物生物学特性	98
一、饲料化学因素对实验动物的影响	65	第一节 长爪沙鼠	98
二、饲料微生物因素对实验动物的影响	65	一、生物学特性	98
三、饲料营养素对实验动物的影响	66	二、饲养管理	99
四、特殊饲料对实验动物的影响	68	第二节 猫	99
第五章 常用实验动物生物学特性	70	一、生物学特性	99
第一节 小鼠	70	二、饲养管理	100
一、生物学特性	70	第三节 鸡	101
二、饲养管理	74	一、生物学特性	101
三、常用品系	74	二、饲养管理	101
第二节 大鼠	77	第四节 羊	101
一、生物学特性	77	一、生物学特性	101
二、饲养管理	79	二、饲养管理	102
三、常用品系	80	第五节 树鼩	102
第三节 豚鼠	81	一、生物学特性	102
一、生物学特性	81	二、饲养管理	103
二、饲养管理	83	第六节 鼠兔	103
三、常用品系	83	一、生物学特性	103
第四节 地鼠	84	二、饲养管理	104
一、生物学特性	84	第七节 旱獭	104
二、饲养管理	85	一、生物学特性	104
三、常用品系	85	二、饲养管理	104
第五节 兔	86	第八节 鱼	104
一、生物学特性	86	一、生物学特性	105
二、饲养管理	87	二、解剖学和生理学特性	105
三、常用品种	88	第七章 实验动物常见疾病及控制	106
		第一节 感染性疾病的危害性	106
		一、经济损失严重	106

二、影响实验动物质量	106	四、生理与健康状况	125
三、严重危害人类健康	106	五、标准化控制状况	126
第二节 感染性疾病的表现形式及 流行病学特征	107	第二节 基本选择原则	126
一、感染性疾病的表现形式	107	一、相似性选择原则	126
二、感染性疾病流行病学特征	108	二、可靠性选择原则	128
第三节 实验动物疾病的预防及控制	108	三、重复性选择原则	128
一、预防措施	108	四、可控性选择原则	128
二、控制措施	109	五、经济性选择原则	128
三、应急处理措施	109	第三节 实验分组原则	129
四、定期监测	109	一、基本原则	129
第四节 实验动物常见病毒性疾病	111	二、实验方法	129
一、小鼠传染性脱脚病(鼠痘)	111	三、对照组	130
二、淋巴细胞性脉络丛脑膜炎	112	四、动物实验结果外推	130
三、流行性出血热	112	第四节 选择与应用索引	131
四、仙台病毒感染	113	一、两栖纲选择索引	131
五、小鼠病毒性肝炎	114	二、爬行纲选择索引	131
六、乳鼠流行性腹泻	114	三、鸟纲选择索引	131
七、兔病毒性出血症	115	四、哺乳纲选择索引	132
八、狂犬病	115	第九章 人类疾病的动物模型	141
九、犬瘟热	116	第一节 概述	141
十、犬细小病毒病	116	一、定义	141
十一、犬传染性肝炎	117	二、疾病动物模型的发展史	141
十二、猴B病毒病	117	三、使用人类疾病动物模型的 意义	143
第五节 实验动物常见细菌性疾病	118	四、人类疾病动物模型评价原则	144
一、布氏杆菌病	118	五、人类疾病动物模型分类	145
二、沙门菌病	118	六、疾病动物模型的致病因素	147
三、结核病	119	第二节 肿瘤动物模型	149
四、泰泽菌病	120	一、诱发性肿瘤动物模型	149
五、钩端螺旋体病	120	二、自发性肿瘤动物模型	153
六、支原体病	121	三、移植性肿瘤动物模型	154
七、鼠棒状杆菌病	121	四、转基因肿瘤动物模型	156
八、嗜肺性巴氏杆菌	122	第三节 心血管系统疾病模型	157
第六节 实验动物常见寄生虫疾病	122	一、心肌炎动物模型	157
一、弓形虫病	122	二、心包炎动物模型	157
二、兔球虫病	123	三、心肌梗死动物模型	157
第八章 实验动物选择与应用	124	四、心肌病动物模型	158
第一节 一般选择原则	124	五、心律失常动物模型	158
一、品种与品系	124	六、高血压动物模型	158
二、年龄与体重	125	七、动脉粥样硬化动物模型	159
三、性别	125	第四节 消化系统疾病动物模型	159

一、食管疾病动物模型	159	八、角膜新生血管动物模型	173
二、胃疾病动物模型	160	九、高眼压动物模型	173
三、肠疾病动物模型	160	十、低眼压动物模型	174
四、肝疾病动物模型	161	十一、中耳炎动物模型	174
五、胆囊疾病动物模型	162	十二、鼻窦炎动物模型	174
六、胰腺疾病动物模型	162	十三、上颌窦炎动物模型	174
第五节 呼吸系统疾病动物模型	163	十四、咽炎动物模型	175
一、慢性阻塞性肺部疾病动物模型	163	第十节 口腔疾病动物模型	175
二、慢性支气管炎动物模型	163	一、口腔溃疡动物模型	175
三、肺气肿动物模型	163	二、复发性口腔溃疡动物模型	175
四、支气管哮喘动物模型	164	三、牙龈增生动物模型	175
五、支气管扩张动物模型	164	四、牙髓炎动物模型	175
六、硅沉着病(矽肺)动物模型	164	五、牙周炎动物模型	175
七、肺纤维化动物模型	164	六、尖周病动物模型	176
八、肺水肿动物模型	165	七、氟斑牙动物模型	176
第六节 泌尿系统疾病动物模型	165	第十一节 骨骼疾病动物模型	176
一、肾小球肾炎动物模型	165	一、骨质疏松动物模型	176
二、肾小球硬化动物模型	165	二、骨关节炎模型	176
三、肾小管损害动物模型	166	三、类风湿关节炎模型	176
四、肾盂疾病动物模型	166	四、股骨头缺血性坏死模型	177
五、肾间质纤维化动物模型	166	五、椎动脉受压模型	177
六、肾代谢紊乱动物模型	166	六、第3腰椎横突综合征模型	177
七、肾衰竭动物模型	166	七、颈椎病动物模型	177
八、膀胱疾病动物模型	167	第十二节 皮肤疾病动物模型	178
九、尿道疾病动物模型	167	一、烫伤动物模型	178
十、肾脏结石动物模型	168	二、冻伤动物模型	178
第七节 生殖系统疾病动物模型	168	三、肌炎动物模型	178
一、女性生殖系统疾病动物模型	168	四、瘙痒动物模型	179
二、男性生殖系统疾病动物模型	169	五、皮肤过敏动物模型	179
第八节 内分泌疾病动物模型	170	第十三节 血液系统疾病动物模型	179
一、糖尿病动物模型	170	一、贫血动物模型	179
二、甲状腺疾病动物模型	171	二、急性白血病动物模型	180
三、银屑病动物模型	171	三、小鼠血小板减少性紫癜模型	180
第九节 眼耳鼻喉科疾病动物模型	172	四、高黏血症动物模型	180
一、近视眼动物模型	172	五、高尿酸血症动物模型	180
二、白内障动物模型	172	六、高脂血症动物模型	180
三、角膜炎动物模型	172	七、弥散性血管内凝血动物模型	181
四、表层角膜镜片术动物模型	172	第十四节 神经系统疾病动物模型	181
五、大泡性角膜病变动物模型	172	一、脑卒中动物模型	181
六、角膜斑痕动物模型	173	二、腔隙性脑梗死动物模型	182
七、角膜内皮损伤动物模型	173	三、缺氧缺血性脑损伤动物模型	182
		四、脑血肿动物模型	182

五、脑积水动物模型	182	三、微生物学和寄生虫学研究	202
六、颅内高压动物模型	182	四、组织工程研究	203
七、迟发性脑病动物模型	183	五、干细胞研究	204
八、精神抑郁症动物模型	183	六、生物制品和药品检定	204
九、老年痴呆症动物模型	183	七、其他领域的研究	204
十、帕金森病动物模型	185		
十一、癫痫动物模型	186	第十一章 实验动物福利和伦理	205
第十五节 感染性疾病动物模型	186	第一节 实验动物福利的定义	205
一、重症急性呼吸综合征(SARS)		一、实验动物福利的基本概念	205
病毒感染动物模型	186	二、实验动物的基本福利	205
二、高致病性禽流感(H5N1)病毒		三、实验动物福利的特殊性	206
感染模型	186	第二节 实验动物福利的本质	206
三、汉坦病毒感染动物模型	187	一、实验动物福利起源和发展	206
四、艾滋病病毒感染动物模型	187	二、动物保护、动物权利和动物	
五、甲型肝炎病毒感染模型	187	解放	207
六、乙型肝炎病毒感染模型	188	三、实验动物福利的科学涵义	208
七、丙型肝炎病毒感染模型	188	第三节 实验动物福利原理	209
八、戊型肝炎病毒感染模型	188	一、动物福利和应激的生物学	
九、庚型肝炎病毒感染模型	188	代价	209
十、单纯疱疹病毒感染模型	188	二、应激的表现形式	210
十一、白念珠菌疾病动物模型	189	三、应激评估	210
十二、结核分枝杆菌感染动物		第四节 实验动物的应激原及其	
模型	189	福利损害	213
十三、沙眼衣原体生殖道感染动物		一、实验动物的福利损害类型	213
模型	190	二、应激原种类及其效应	214
十四、弓形虫感染动物模型	190	第五节 动物福利的实现	215
第十章 免疫缺陷动物模型及应用	191	一、标准化技术	216
第一节 概述	191	二、健康管理技术	216
一、先天遗传性免疫缺陷病	191	三、运输管理技术	216
二、后天继发性免疫缺陷病	192	四、行为管理技术	217
第二节 免疫缺陷动物及其发展史	192	五、环境增益技术	217
一、概述	193	六、营养干预技术	218
二、免疫缺陷动物的发展史	193	七、遗传改良技术	219
第三节 免疫缺陷动物分类	196	八、疼痛控制技术	219
一、T细胞功能缺陷动物	196	九、安乐死术	220
二、B细胞功能缺陷动物	197	十、动物实验的3Rs方法与技术	221
三、NK细胞功能缺陷动物	197	第六节 动物实验伦理	223
四、联合免疫缺陷动物	198	一、动物实验研究中的伦理问题	223
第四节 免疫缺陷动物的应用	200	二、动物实验伦理审查	223
一、肿瘤学研究	200	三、伦理审查内容	224
二、免疫学和遗传学研究	202	四、审查机构和程序	225

第十二章 遗传工程动物及应用	227	一、实验目的和要求	254
第一节 基因工程动物	227	二、实验基本步骤	254
一、概述	227	第二节 大鼠的一般操作技术	260
二、转基因动物的原理和方法	227	一、实验目的和要求	260
三、转基因动物在生物医学中的 应用	230	二、实验基本步骤	260
第二节 胚胎工程动物	232	第三节 兔的一般操作技术	263
一、概述	232	一、目的和要求	263
二、胚胎工程的基本内容	232	二、实验基本步骤	263
三、试管动物	234	第四节 豚鼠的一般操作技术	266
四、克隆动物	235	一、实验目的	266
第十三章 实验动物的生物安全	240	二、实验基本步骤	266
第一节 生物安全概述	240	第五节 Beagle 犬的常用操作技术的 示教实验	267
一、定义	240	一、实验目的和要求	267
二、原理和基本方法	240	二、实验基本步骤	267
三、依据	241	第六节 小鼠无菌剖腹取胎术实验	269
第二节 实验动物相关生物危害及其 评估	241	一、实验目的和要求	269
一、实验室感染的风险及其评估	241	二、实验原理	269
二、过敏及其风险评估	244	三、实验基本步骤	269
三、污染及其风险评估	245	第七节 近交系小鼠皮肤移植实验	270
第三节 实验动物工作的生物安全 等级	247	一、实验目的和要求	270
一、实验动物设施的生物安全 风险因子	247	二、实验基本步骤	270
二、生物安全等级的划分	248	第八节 啮齿类动物性周期观察	271
三、各级动物生物安全实验室的 管理	249	一、实验目的和要求	271
第四节 实验动物生物安全设施设备和 相关技术	250	二、实验原理	271
一、物理控制	250	三、实验基本步骤	271
二、一级防护	250	第九节 大鼠急性肺水肿模型的复制	272
三、二级防护	252	一、实验目的和要求	272
四、实验动物相关生物安全技术	252	二、实验基本步骤	272
第十四章 动物实验常用操作技术与 方法	254	第十节 小鼠输精管结扎及卵巢切除 手术	273
第一节 小鼠的一般操作技术	254	一、实验目的和内容	273
		二、实验基本步骤	273
		第十一节 裸鼠肿瘤接种实验	273
		一、实验目的和要求	273
		二、实验基本步骤	273
		参考文献	275

第一章

绪 论

实验动物科学是随着现代生物医学科学的发展诞生于 20 世纪 50 年代初期,它融合了动物学(zoology)、兽医学(veterinary medicine)、医学(medicine)和生物学(biology)等科学的理论体系 and 研究成果,通过漫长的动物实验过程所形成的一门独立的、综合性的新兴学科。实验动物科学以相关科学为基础,结合自身的目标和特点,从理论和实践两个方面不断丰富学科的内容,使该学科逐渐形成了完整的理论体系。实验动物科学研究的目的是培育、维持和生产供应标准化的实验动物,改进或建立标准化的动物实验条件、技术与方法,为科学研究、生产、鉴定等服务,最终促进科学技术和国民经济发展,提高人民生活质量和健康水平。

第一节 概 述

一、实验动物科学

实验动物科学(laboratory animal science)是以实验动物资源研究、质量控制和利用实验动物进行科学实验的一门综合性学科。它主要包括实验动物和动物实验两方面的研究内容。前者是以实验动物本身为研究对象,专门研究其生物学特性、遗传育种、饲养管理、质量监测、营养需要及疾病控制等方面的问题,以达到提供标准化实验动物的目的;后者是以实验动物为研究材料,应用各种动物实验技术和方法在动物身上开展实验,专门研究动物实验过程中实验动物对外界刺激的各种反应,临床表现,发生、发展规律,以及建立疾病动物模型等问题,着重解决实验动物在生命科学领域中如何应用,以更好地为生命科学和国民经济服务。

因此,前者的研究内容就是实验动物的标准化,而后者则是动物实验的规范化,两者内容紧密相关,构成了实验动物科学的两大主线。实验动物标准化主要包括实验动物生物学、实验动物生态学、实验动物遗传学、实验动物营养学、实验动物繁殖学、实验动物微生物学和寄生虫学、实验动物医学等内容;而动物实验规范化则包括动物实验技术、动物实验伦理学、动物实验替代方法学等。

1. 实验动物育种学(laboratory animal breeding science) 主要研究实验动物遗传改良和遗传控制,以及野生动物和家畜的实验动物化,利用遗传控制的原理,培育出新的动物品种、品系和各种动物模型,以达到实验动物化的目的。

2. 实验动物微生物学与寄生虫学(laboratory animal microbiology and parasitology) 是研究实验动物微生物和寄生虫的分类学及质量控制,制定科学合理的质量标准的科学。采用快速、敏感、特异的检测技术和方法,对实验动物开展定期健康检查并对质量作出评价,指导实验动物的生

产与管理。

3. 实验动物环境生态学(laboratory animal ecology) 研究在特定的环境条件下,实验动物的生物学特性及其变化规律的科学。主要研究理化因素(温度、湿度、噪声、换气次数、风速、压力梯度、光照强度、氨浓度等)、生物因素(微生物、寄生虫、咬斗和密度及其他动物和人类异生生物因素等)、营养因素(饲料、饮水等)、居住环境(房舍设施、笼具及饮食器具、各种垫料等)等对实验动物影响的作用。

4. 实验动物营养学(laboratory animal nutriology) 是研究实验动物的营养需要、各种实验动物不同等级、各个发育时期的营养需求、饲料营养素及其与动物功能的相互关系、饲料配方、饲料质量控制和营养监测等的科学。根据不同种类实验动物的特点,研究其对营养的需求,制定科学的营养标准,研制不同饲料配方,以满足实验动物正常生长和繁殖的基本需求。

2

5. 实验动物医学(laboratory animal medicine) 是阐明和研究实验动物健康标准、质量监测、疾病的发生、发展规律,建立有效的疾病控制和防治体系,利用先进的实验手段,开展疾病诊断和治疗的科学。

6. 比较医学(comparative medicine) 是对不同种类动物(包括人)之间健康和疾病现象进行类比研究的一门科学。根据实验动物和人类之间生命现象或疾病的异同,建立各种人类疾病动物模型,用以研究人类相关疾病,了解人类疾病的发生机制及发展规律,以期找到治疗人类疾病的有效药物和治理措施。

7. 实验动物管理学(laboratory animal husbandry) 包括由政府部门制定的有关法律、法规、条例,相关的国家标准、规程的标准化、法规化的宏观管理和研究实验动物饲养、繁殖的科学管理及生产经营管理等的科学。

8. 动物实验技术(animal experiment techniques) 是研究进行动物实验时的各种操作技术(包括实验技术、实验方法、实验设备、各项实验操作规程、实验后动物的观察和记录等)及技术规范,也包括实验动物生态环境及设施,实验动物的饲养管理技术、食料营养和遗传、病理、微生物各种监测技术的科学。

9. 动物实验伦理学(laboratory animal ethics) 是在保证动物实验结果科学、可靠的前提下,针对人类活动对动物所产生的影响,从伦理学方面提出保护动物必要性的一门科学。它是人类对待实验动物所持有的道德观念、道德规范和道德评价的理论体系,也是实验动物学、动物实验科学和伦理学相结合的产物,是传统伦理学在动物实验和实验动物繁育中的具体体现。

10. 动物实验替代方法学(animal experimental alternative methodology) 是在满足人类科学实验最终目的的前提下,使用无知觉试验材料代替以往使用有知觉的脊椎动物进行科学研究的一门科学。替代可分为相对性替代和绝对性替代两个方面。相对性替代是指采用人道的方法处死动物或使用细胞、组织及器官进行体外试验研究;绝对性替代则是在试验中完全不用动物。

11. 实验动物福利(laboratory animal welfare) 是在实验动物生产和使用中强调对各种不良因素的有效控制和条件改善,提倡对实验动物的福利保护,它是人类社会文明进步的重要标志。在兼顾科学研究和可能的基础上,如何保证动物健康,改善和提高动物生活的舒适程度,控制动物生活环境及实验条件,满足动物“内心感受”以及人道的动物实验技术等,都是实验动物福利的主要研究内容。

二、实验用动物

实验用动物泛指所有用于科学实验的动物,包括实验动物、经济动物、野生动物和观赏动物。

(一) 实验动物

实验动物(laboratory animal)是指经人工培育或人工改造,对其携带的微生物实行控制,遗传背

景明确或来源清楚,用于科学研究、教学、生产、鉴定以及其他科学实验的动物。实验动物来源于野生动物、经济动物(家畜、家禽)和观赏动物等,但却有别于这些动物。实验动物一般具有以下三大特点。

1. **遗传学要求** 实验动物必须是人工培育,通过培育驯化,获得遗传稳定及纯合性好的动物,根据遗传纯合程度,通常可把实验动物分为近交系(inbred - strain)动物、突变系(mutant strain)动物、杂交群(hybrid colony)动物、封闭群(closed colony)或远交群(outbred stock)动物四大类群。

2. **微生物和寄生虫要求** 实验动物体内携带的微生物和寄生虫必须实行人工控制。根据微生物监控的程度,我国将实验动物分为4个等级:即普通级动物(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),后者包括悉生动物(gnotobiotics animal, GN)。国际上则通常将实验动物的微生物和寄生虫控制分为普通级动物、SPF级动物和无菌动物(悉生动物)3个等级。

3. **应用要求** 实验动物培育的目的主要是应用于科学实验。实验动物是生命科学研究必备的重要支撑条件之一,有学者称之为“活的分析天平”。生命科学研究领域所使用的实验动物必须具备对外界因素敏感、反应均一、遗传背景明确、生物学特性稳定等基本条件,以保证动物实验结果的科学性、可靠性、可比性及可重复性。目前最常用的实验动物包括无脊椎动物和脊椎动物,其中哺乳动物中最常用的是大鼠、小鼠、豚鼠、家兔、猫、犬以及非人灵长类动物等。实验动物作为一种活的实验材料,除了其先天性的遗传性状之外,后天的繁育条件、营养条件以及微生物和寄生虫携带情况也非常重要,且完全依赖于严格的人为控制。

(二) 经济动物

经济动物(economical animals)或称家畜家禽(domestic animals and domestic fowl)是指作为人类社会生活需要(如肉用、乳用、蛋用、皮毛用等)而驯养、培育、繁殖生产的动物。家畜(禽)虽然符合人工培育的条件,但其微生物学及遗传学控制的目的、方向、程度均与实验动物不同。家畜、家禽的微生物学控制重点在于动物的健康无病,动物的疾病控制;家畜、家禽的遗传学控制则着眼于高生产性能的优良品种的培育以及杂交优势的利用。它们对某些实验具有较高的敏感性,实验操作也较为方便,如果按照实验动物的要求加以培育开发,它们当中很多种类都具有成为实验动物的潜力,如猪、羊等。

(三) 野生动物

野生动物(wild animals)是指作为人类特殊需要,直接从自然界捕获,而没有进行人工繁殖及饲养的动物。这些野生动物,除少数外,一般均不能进行人工繁殖生产。未经驯化的野生动物,有时也可用于实验研究;但由于其遗传背景不清楚、健康状况不稳定,对实验反应缺乏一致性,实验结果可信度和重复性都很差。

(四) 观赏动物

观赏动物(exhibiting animals)是指可以作为人类宠物及公园里供人观赏而饲养的动物,如宠物犬和猫等。这些动物有的品种如犬已经培育成为实验动物,但由于其与人类的特殊关系,目前开展动物实验已经面临很大的动物伦理限制。

三、模式生物

模式生物(model organism)指作为实验模型用以研究特定生物学现象的动物、植物和微生物。从研究模式生物得到的结论,通常可适用于其他生物。由于生物进化的保守性,在某一种生物内的生物过程,很可能与高等生物(如人类)中类似甚至完全相同。生物学家通过对选定的生物物种进行科学研究,可用于揭示某种具有普遍规律的生命现象,此时这种被选定的生物物种即为模式生

物。例如,孟德尔在揭示生物界遗传规律时选用豌豆作为实验材料,而摩根则选用果蝇作为实验材料。在他们的研究中,豌豆和果蝇就是研究生物体遗传规律的模式生物。目前生命科学领域应用最广的模式生物主要包括:噬菌体、大肠埃希菌、酿酒酵母、秀丽隐杆线虫、海胆、果蝇、斑马鱼、爪蟾和小鼠。以下介绍主要的几种模式生物。

(一) 果蝇

果蝇(*drosophilidae*)英文名称之为 fruit fly 或 vinegar fly。果蝇的性状表现极为丰富,突变类型众多,而且具有许多易于诱变分析的遗传特征。果蝇的染色体数目极少,基因组大小约为 180 Mb,仅包括 4 对同源染色体,便于分析。果蝇的神经系统远较人类简单,但其同样可表现出许多与人类相似的复杂行为特征,如觅食求偶、学习记忆、休息睡眠等。与其他实验动物相比,它具有体型幼小、饲养管理简单、生活史短暂、繁殖高效、胚胎发育速度极快和完全变态等优点。由于果蝇自身独特的优势,它已在发育生物学、神经科学、人类疾病研究等领域得到广泛应用,并作出许多新的重要贡献。如遗传学研究、发育的基因调控研究、各类神经疾病的研究、帕金森病、老年痴呆症、药物成瘾和酒精中毒、衰老与长寿、学习记忆与某些认知行为的研究等都有果蝇的“身影”。

(二) 斑马鱼

斑马鱼(*daniorerio*, 俗称 zebrafish)是继小鼠后又一生物学研究的重要模式脊椎动物。斑马鱼属于高等脊椎动物,它的中枢神经系统、内脏器官、血液以及视觉系统,在分子水平上 85% 与人类相同;尤其是心血管系统,其早期发育与人类极为相似。由于斑马鱼在胚胎发育上的绝对优势,近年来它已成为研究动物胚胎发育的优良材料和人类疾病起因的最佳模式生物之一。作为一种新型的脊椎模式生物,它具有繁殖能力强、体外受精和发育、胚胎透明、性成熟周期短、个体小、易养殖等诸多优点,特别是可以进行大规模的正向基因饱和突变与筛选。这些特点使其成为功能基因组时代生命科学研究中重要的模型脊椎动物之一。斑马鱼的细胞标记技术、组织移植技术、突变技术、单倍体育种技术、转基因技术、基因活性抑制技术等已经成熟,且有数以千计的斑马鱼胚胎突变体,它是研究胚胎发育分子机制的优良资源,有的胚胎突变体还可作为人类疾病模型。

(三) 线虫

线虫(*nematoda*)也是目前发育生物学上一种重要的模式生物,它的构造简单、生长快速,可大量养殖,易于产生突变。此外它的细胞数目以及细胞命运图谱几乎固定,并且易于追踪,它是研究细胞分裂、分化、死亡等的好材料。线虫喜营自由生活,以大肠埃希菌为食,易在实验室培养;它在 20℃ 时,从一个受精卵发育成可以产卵的成虫的生命周期是 3~5 d,非常适合做遗传学研究。线虫仅有 1 000 多个体细胞,所以它的所有细胞都可以彻底地观察研究。由于具有雄性和雌雄同体这两种性别特征,线虫在遗传学研究上具有无可比拟的优势。不同遗传背景的一线虫也可以像果蝇一样遗传交配,进行遗传分析或获得具有多种性状的个体;经突变或交配产生的新性状无需再经交配,只需转接继代就可以保持了。同时线虫可以具有像动物培养细胞一样储存在 -80℃ 冰箱或液氮中的特点,这也是其他模式动物如像果蝇和小鼠等所不具备的。

(四) 家蚕

家蚕(*bombyxmori*)是目前唯一完成全基因组测序的鳞翅目生物,也是第一个由中国主导完成基因组研究工作的模式生物。特有的生物学特性使家蚕在生物学教学及研究中具有很多独特的优点。它为完全变态休眠性鳞翅目昆虫,一个世代经历卵、幼虫、蛹(茧)、成虫(蛾)4 个显著不同的发展阶段,遗传性状丰富。家蚕具有 28 对染色体,而果蝇仅有 4 对;家蚕核基因组的大小约为 5.3 亿个碱基对(bp),为人类的 1/6,是果蝇的 4.4 倍;家蚕的基因数目为 18 500,远多于果蝇的 13 600,有利于试验设计和选择调查指标。自然和人为诱发家蚕遗传变异的获得较为容易。家蚕的人工孵化处理技术成熟简便、生活周期短,一年内桑叶结合人工饲料繁育可多达 7~8 个世代。它可在室内

饲养,并能在较小空间内群体饲养,不受外界条件限制;家蚕的生态和环境影响的知识积累十分雄厚,饲养技术体系完整成熟。家蚕的繁育系数高,1头雌蛾产卵约500粒,雄蛾可以与多个雌蛾有效重复交配;其个体大小适中,雌雄易于分辨,更便于观察和采集。近年来,有关酶、蛋白质等生理活性物质、癌变、神经功能、寿命等家蚕突变体不断发现,这些突变体作为人类疾病、老化、致癌等相关研究的实验对象具有非常重要的实用价值。

第二节

实验动物科学的重要性及应用领域

一、重要性

实验动物科学是伴随着生物医学科学的发展,通过漫长的动物实验过程形成的。人类使用实验动物在世界上已有近千年的历史,但对实验动物高度重视并赋予科学定义,使之全面而迅猛发展仅有近百年的历史。特别是20世纪初,美国遗传学家 Little C C 首先采用近亲繁殖法,培育出世界上第一株 DBA 近交系小鼠,才揭开了现代实验动物科学的发展序幕。随着实验动物科学的迅速发展,实验动物的研究价值已经不仅局限于生命科学领域,它们已经广泛应用于众多科学领域的实验研究中,成为现代科学实验研究中不可替代的重要支撑条件。在生物科学领域内采用实验动物代替人类开展实验,广泛应用于探索生物的起源,揭开生物遗传的奥秘,研究人类各种疾病的发生、发展规律及防治措施,探讨研究人类衰老的机制,寻找延年益寿的方法等研究领域。在环境监测和污染治理,药品、生物制品及化工产品的生产和检验,乃至军工产品的开发、宇宙空间的探索研究中,实验动物都是不可替代的研究材料。因此,实验动物科学的发展已经与人们的日常生活、与经济建设、与国际交流和合作密不可分、息息相关,成了现代科学技术的组成部分。回顾生物医学发展的历史不难发现,许多具有里程碑式的划时代研究成果,往往与实验动物及动物实验密切相关。

现代生物医学中培育开发新的动物种系及模型动物,已成为生物医学发展的重要内容,具有极其广阔的应用前景。根据研究工作的需要,世界上现已培育出近交系、突变系、杂交一代、基因敲除、转基因、克隆等动物,并培育出了无菌动物、无特定病原体动物、清洁动物。由于培育、饲养各种特殊实验动物的需要,人们发明了特殊的育种、保种和专门的饲养、繁殖技术。通过遗传育种目前已开发出许多具有明显人类疾病模型特征的动物品系,如糖尿病小鼠、白内障小鼠、自发性高血压(SHR)大鼠、癫痫大鼠等。通过转基因和基因敲除的方法来制作开发动物新品系及新的动物模型已成为实验动物科学发展的新领域。同时,其他学科的许多研究技术和方法也开始应用于实验动物领域,如现代光学技术、电子技术、显微摄影及成像技术应用于实验动物科学研究;建筑工程设计、环境控制、空气净化、自动调控等技术应用于实验动物环境设施建设中;现代信息技术用于实验动物管理工作中,进一步促进了实验动物标准化和动物实验规范化。现代分子生物学技术加快了实验动物新品系的培育速度,建立各种人类疾病动物模型有了更好的手段和更广阔的空间。新的动物品系和疾病动物模型的建立,为生命科学的各个领域提供了可靠而有效的实验材料和工具,既促进了生命科学研究的快速发展,也促进了现代科学技术向更高的层次迈进。

二、应用领域

(一) 生命科学领域的应用

1. 地位 实验动物是开展生命科学研究的四大基本条件之一。在生命科学研究领域,目前公认“AEIR”是生命科学研究的四大基本条件,“A”即 animal(实验动物),“E”即 equipment(设备),“I”即 information(信息),“R”即 reagent(化学试剂)。其中实验动物是最主要的,居于首位。随着现代