

---

# 医学实验动物学教程

YIXUE SHIYAN DONGWUXUE JIAOCHENG

主 编 孙以方 白德成 张文慧

---



河南医科大学出版社

# 医学实验动物学教程

主 编 孙以方 白德成 张文慧

河南医科大学出版社

· 郑州 ·

**医学实验动物学教程**

主 编 孙以方 白德成 张文慧

责任编辑 李龙传

责任监制 何 芹

责任校对 李同奎

---

河南医科大学出版社出版发行

郑州市大学路40号

邮政编码 450052 电话 (0371)6988300

河南地质彩色印刷厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 20.5 字数 486千字

1998年7月第1版 1998年7月第1次印刷

印数 1~3150册

---

ISBN 7-81048-228-9/R·219

定价:26.00元

# 内 容 提 要

本书共 12 章,主要介绍了实验动物的遗传育种繁殖、饲养管理、实验动物营养与饲料、实验动物微生物与寄生虫学、实验动物的微生物与寄生虫学监测方法、实验动物的设施环境、环境监测方法,以及医学教学与科研工作中常用实验动物的生物学特性及其在医学科学研究中的选择应用,医学科学研究中的动物实验技术和常用实验动物的生理生化等方面的生物学指标。

本教程主要为高等医药院校的本专科学生和研究生医学实验动物学教材,也适合从事医学科学和实验动物科学的工作人员参考。

# 前 言

“AEIR”要素,即生命科学研究领域中,所有科学实验都需要具备的最基本的研究条件,包括实验动物(Laboratory animal)、设备(Equipment)、信息(Information)和试剂(Reagent)。实验动物之所以位居四项条件之首,是因为它是一门综合性独立的新兴科学,是生命科学研究的基础和支撑条件,是衡量现代科学研究水平的标志。在医学科学研究领域中,实验动物作为人的替身,被应用于各种疾病机理的探索、疑难顽疾的攻克以及各种药物的安全评价和效果实验。目前实验动物已成为学术交流、成果比较的科学标志,发展实验动物学科是当今实验科学必不可少的科学门类。医药院校开展实验动物学教学,是培养现代医学人才的重要内容。因此,结合医药院校的教学实际,编写适合于医药学教学和科研的教材是十分必要的。

《医学实验动物学教程》密切结合了医药院校的特点,并结合了编者十几年的教学经验,在内容安排上尽可能地反映现代医学实验动物学的新成就和新进展以及实验动物学与现代医学间的密切关系,贯彻因繁就简和少而精的原则,深入浅出、系统扼要地介绍给学生。使学生学有兴趣、学而致用,不但能系统了解或掌握现代实验动物学的基本理论知识和动物实验方法,同时也能从中获得实验动物法制化管理的有关知识。我国医学实验动物学教学刚刚起步,教与学的经验均感不足,渴望同行与读者共同努力,使其不断走向完善。

编 者

一九九八年元旦

# 目 录

<b>第一章 绪 论</b> .....	( 1 )
第一节 实验动物学的基本概念与研究范围 .....	( 1 )
第二节 实验动物学的发展概况 .....	( 4 )
第三节 实验动物的法规 .....	( 9 )
<b>第二章 实验动物的分类</b> .....	(11)
第一节 动物学分类法 .....	(11)
第二节 实验动物的分类法 .....	(12)
<b>第三章 实验动物的遗传与育种</b> .....	(15)
第一节 遗传的细胞学基础 .....	(15)
第二节 实验动物育种学 .....	(18)
第三节 实验动物的群体遗传 .....	(21)
第四节 封闭群动物 .....	(28)
第五节 近交系动物 .....	(33)
第六节 重组近交系 .....	(45)
第七节 同源近交系、突变近交系和分离近交系 .....	(46)
第八节 突变系动物 .....	(52)
第九节 杂交一代动物 .....	(56)
第十节 新技术在实验动物育种中的应用 .....	(58)
<b>第四章 实验动物的遗传质量监测</b> .....	(61)
第一节 近交系动物的遗传监测 .....	(61)
第二节 封闭群动物的遗传监测 .....	(70)
<b>第五章 实验动物微生物学和寄生虫学</b> .....	(72)
第一节 实验动物病毒学 .....	(72)
第二节 实验动物细菌学 .....	(79)
第三节 实验动物真菌学 .....	(85)
第四节 实验动物寄生虫学 .....	(87)
<b>第六章 实验动物微生物学与寄生虫学监测</b> .....	(93)
第一节 实验动物病毒学监测 .....	(95)
第二节 实验动物细菌学监测 .....	(130)
第三节 实验动物寄生虫学监测 .....	(163)
<b>第七章 实验动物环境与监测</b> .....	(171)
第一节 环境因素对实验动物的影响及其控制标准 .....	(172)
第二节 实验动物设施 .....	(179)

第三节	实验动物设施环境监测方法	(184)
<b>第八章</b>	<b>实验动物的营养与饲料</b>	(193)
第一节	饲料的分类及其主要营养成分的作用	(193)
第二节	实验动物的营养需要与饲养标准	(201)
第三节	实验动物的饲料	(206)
<b>第九章</b>	<b>常用实验动物</b>	(211)
第一节	小鼠	(211)
第二节	大鼠	(221)
第三节	豚鼠	(228)
第四节	兔	(232)
第五节	犬	(237)
第六节	猫	(240)
第七节	猪和小型猪	(243)
第八节	非人灵长目	(246)
第九节	树鼩	(253)
第十节	其他实验动物	(256)
<b>第十章</b>	<b>悉生动物</b>	(261)
第一节	悉生动物的基本概念	(261)
第二节	无菌动物的人工培育	(263)
第三节	悉生动物生产与饲养管理	(266)
第四节	无菌动物的应用	(270)
<b>第十一章</b>	<b>人类疾病的动物模型</b>	(276)
第一节	人类疾病动物模型的疾病概念	(276)
第二节	人类疾病动物模型的分类	(278)
第三节	自发性人类疾病动物模型	(280)
第四节	诱发性人类疾病动物模型	(285)
第五节	转基因技术与人类疾病动物模型	(289)
<b>第十二章</b>	<b>动物实验技术</b>	(291)
第一节	实验动物的选择和应用	(291)
第二节	实验动物的抓取与固定方法	(295)
第三节	实验动物编号的标记方法	(296)
第四节	实验动物的取被毛方法	(297)
第五节	实验动物的给药途径和方法	(298)
第六节	实验动物体液、骨髓的采集	(303)
第七节	实验动物的处死方法	(309)
<b>附录一</b>	<b>实验动物常用生物学指标数据</b>	(311)
<b>附录二</b>	<b>实验动物管理条例</b>	(318)

# 第一章 绪 论

## 第一节 实验动物学的基本概念与研究范围

实验动物科学(laboratory animal science)是研究实验动物的一门科学,是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、疾病诊断与防治等方面的问题,以期解决如何使实验动物符合不同学科研究的共同需要,以及研究出适应某种特殊研究需要的实验动物,即模型动物的研究。所以实验动物科学是现代科学中的一门新兴的综合性学科,是生命科学的重要组成部分。也有人认为实验动物学中还包括动物实验,即是通过各种实验手段,研究动物在实验过程中的反应、表现及其发生发展的规律。

### 一、实验动物学的基本概念

在生物医学的许多学科的科学实验研究中,都需要动物作为实验材料或研究对象,但并不是说这些动物都是实验动物,所谓实验动物的定义应该是:根据科学研究的要求,在特定的环境条件下,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。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。而实验动物是在特定环境条件、经人工定向驯化培育而成的,所以不仅其机体所携带的病原微生物受到严格的控制,而且因其繁育过程受到严格的遗传学控制,具备明确的生物学特性和清楚的遗传背景。实验动物能够满足生物医学科学研究的需要。对于一般未经人工定向驯化培育的动物,由于其基因的杂合性,健康状况的差异等因素,致使其机体的反应性不一,受试动物的敏感性不同,实验结果的重复性较差,因此,用这样的动物做实验是不可能得到可信结果的。

一般认为,实验动物具有以下特点:

#### 1. 依据遗传学要求,实验动物应是遗传限定动物(genetically defined animal)

即必须是经人工培育,遗传背景明确,来源清楚的动物。通常依据动物基因纯合程度,把实验动物分为:近交系(inbred strain)、突变系(mutant strain)、杂交群(hybrid colony)和封闭群(closed colony)动物四大类。例如,近交系动物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;而无胸腺、无脾脏、无 B 细胞、无 T 细胞、无 NK 细胞、无巨噬细胞功能的动物及各种疾病模型动物等,则是基于物种突变现象,发现并培育出的免疫缺陷型或遗传突变型动物。所有这些经人工培育的动物模型,都具有来源清楚,遗传背景明确的特点。

#### 2. 对实验动物携带的微生物、寄生虫实行人工控制

对实验动物所携带的微生物、寄生虫实行人工监控的目的之一是预防人畜共患病,之



二是避免由于病原微生物对实验动物健康的影响,而影响实验研究的结果。根据对微生物、寄生虫的控制程度,我国将实验动物划分为四个等级:一级为普通级动物(conventional animal, CV);二级为清洁级动物(clean animal, CL);三级为无特定病原体动物(specific pathogen free animal, SPF);四级为无菌动物(germ free animal, GF),其中包括悉生动物(gnotobiotic animal)。

### 3. 实验动物主要应用于科学实验中

几乎在所有的生命科学实验中,如医学、制药、化工、畜牧、农业、工业、环保、商检、外贸、军工、宇航、以及实验动物本身等。实验动物是研究的材料或研究的对象,但它起的作用确是人类的替身,这一作用是最精密的仪器也无法替代的。最常用的实验动物有无脊椎动物和脊椎动物,其中哺乳类动物中最常用的有大鼠、小鼠、豚鼠、家兔、犬、猫和灵长类动物等。

在生物医学的科学研究中往往要用各种动物做为实验对象或材料,如某些家禽、家畜如:鸡、鸭、猪等。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(animal for research)。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。实验用动物是指一切能用于科学实验的动物,其中除实验动物外,还包括野生动物、经济动物和观赏动物,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。尤如采用相同的仪器、相同的化学试剂所进行的化学实验,其结果具有可比性一样,欲对动物实验研究结果进行分析比较,必须是应用相同的实验动物所进行的科学实验。为此,必须从遗传学、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。而用于一般实验的野生动物、经济动物和观赏动物,通常来源于自然环境之中,没有严格的人工控制,这些动物种群之间、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,与他人的研究结果难以比较。因此,实验用动物不等于实验动物,实验动物只是实验用动物之一。实验用动物包括:

实验动物:小鼠、大鼠、豚鼠、家兔、犬等。

经济动物:马、牛、羊、猪、鸡、鸭等。

观赏动物:家犬、家猫等。

野生动物:鼠、兔等。

经济动物(economical animal)或家禽、家畜:是指人类社会生活需要的动物,特别是用科学方法饲养的家禽、家畜等经济动物,虽经人工培育,并在某种程度上实行遗传学、微生物学控制,但其严格程度与实验动物相比,相差悬殊。从育种学角度看,经济动物的育种目标是满足人类社会需要,向高产、优质方向培育,即向泌乳能力高,育肥、育瘦能力强,产出毛、皮能力多的方向发展。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。

观赏动物(exhibiting animal):是指供人类观赏和玩耍的宠物而言,如鱼类、鸟类、狗、猫等。

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,

所携带的微生物和寄生虫受控于自然界物种间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,很难成为标准的动物模型,所以,一般不用作科学实验。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

## 二、实验动物学的研究范围

实验动物学研究的是实验动物。在生物医学的科学研究中,实验动物总是作为人类的替身,替代本应在人体进行的实验。因此,实验动物是生命科学的探针,是活的精密仪器。实验动物学内容丰富、范围广泛,不仅要以生物医学、药学、畜牧兽医学为主要研究对象,而且还要以实验动物遗传学、微生物学、病理学、生理学、生物化学为研究基础,同时还要对实验动物环境生态学、建筑学进行开发研究。

自从第二次世界大战以来,由于实验动物学自身的发展,目前已成为综合性独立的新兴学科,并且广泛应用于诸多学科领域的研究,积累了丰富的研究成果,现在实验动物科学不仅形成了完整的理论体系,并派生出有关分支学科。

实验动物遗传育种学(laboratory animal genetic breeding science),是利用遗传调控原理,控制动物的遗传特性,培育新的动物品系和各种动物模型,达到实验动物化目的。

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的疾病。

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,所谓环境是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。实验动物环境生态学是研究实验动物与外界环境相互关系的科学。实验动物的生长发育一般都是在人工控制下的最适环境中生存的,不断从自然环境和人工环境中进行能量与物质交换,构成与环境条件的统一。它主要研究理化因素(温度、湿度、气流、风速、气压、氨、臭气等)、营养因素(饲料、水等)、栖居环境(房舍、笼架具、垫料、食饮器具等)、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。

实验动物营养学(laboratory animal nutriology),实验动物营养是控制实验动物的四大要素之一,对动物的生长、发育、繁殖、抗病力、实验结果均产生直接影响。因此,不同品系的实验动物,根据不同动物等级和营养需求,均应组成不同饲料配方和各种不同饲料。

实验动物饲养管理(laboratory animal husbandry),是针对实验动物本身进行繁育和生产管理,从宏观上对各种实验动物进行标准化和法规化管理。

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应用的科学。

比较医学(comparative medicine),是研究实验动物与人类的基本生命现象,对于人类疾病进行类比研究,建立各种实验动物模型,研究人类相应疾病,了解人类疾病的发生、发展,用于诊断、治疗、病理、生理、药理、毒理等实验,为保护和增进人类健康服务。

动物实验(animal experiment),是指在实验室内,通过动物实验,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各种实验技术,实验方法及技术标准等。

## 第二节 实验动物学发展概况

实验动物学是在生命科学的发展中逐步形成并发展的,特别是实验科学的兴起,进一步推动了实验动物学的进步。作为在现代科学中新崛起的一门综合的、独立的学科,自二次世界大战结束后的几十年中,实验动物学得到了迅猛的发展。同时,它作为一门基础学科,反过来也促进了生物医学及整个生命科学的发展。从遗传学角度看,有 2 项重要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立特(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 年把无菌豚鼠养活 2 个月,1959 年 Teah 在 Notre Dame 大学繁殖无菌豚鼠成功,悉生动物学得以发展。上述研究成果的问世,使实验动物学真正从普通动物学中脱颖而出,形成一个独立的学科。

### 一、国外实验动物学的发展概况

古代,一些医药学较为发达的国家和地区就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、蛇和昆虫等动物制成木乃伊,古罗马为研究人体结构,解剖了猪、猴等。Artstotle(公元前 384 年~公元前 322 年)创动物解剖之先河,以观察动物脏器结构。Erashratus(公元前 304 年~公元前 258 年)作动物活体解剖。Galen(130 年~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。

在 16 世纪动物实验的萌芽已开始,Andreas Veasalius(1514 年~1564 年)根据对人体解剖的直接观察,出版了《人体解剖》的巨著,并用狗、猪做解剖学示教,奠定了现代解剖学的

基础。William Harvey 与 Saephen Hale 采用狗、蛙、蛇、鱼和其他动物进行一系列的动物实验,证实了动物体内的血液循环现象,并阐明了心脏在此过程中的作用:推出血液,使血液沿动脉流向全身各部,再沿着静脉返回心脏。并于 1628 年发表了《动物心血运动的解剖研究》,以后又发表了《论动物生殖》。这些成就对生理学和胚胎学的发展起了很大的推动作用,恩格斯对 William Harvey 发现血液循环给予了高度的评价。由于 William Harvey 的工作而把生理学确定为一门科学。

真正应用实验方法进行研究及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 年~1823 年)观察到挤牛奶小姑娘手伤口触及牛痘液而免患天花,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,法国成为当时世界的实验动物学和医学的研究中心。Francois Magendie(1783 年~1855 年)和 Claude Bernard(1813 年~1878 年)在实验生理学上做了大量工作。Pasteur(1827 年~1895 年)在微生物学和免疫学方面作出了卓越贡献,Pasteur 在研究蚕病、鸡霍乱和炭疽病中,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,晚年在鸟、家兔上进行狂犬病疫苗的研究,对狂犬病免疫作出了很大贡献,并将此方法推广制备炭疽、狂犬疫苗和其他人畜疾病的菌苗疫苗,用于预防人类的疾病,成为预防免疫工作的先驱。

19 世纪末期到本世纪 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。本世纪初(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,实验结果重复性好的特点,而被广泛应用于医学、生物学实验中。到目前为止,国际上公认的近交系小鼠有 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 5 个品系,近交系兔 6 个品系。近年来,在近交系和突变型动物的基础上,又培育出同源突变系(coisogenic inbred strain),同源导入系(congeneic inbred strain)和重组近交系(recombinant inbred strain)动物,推动了生命科学研究工作的迅速发展。

无菌动物(germ free animal, GF)的饲养研究是从 19 世纪开始。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 认为动物体内没有细菌就不能生存(1885 年),4 年后,Nuttall 和 thierfelder 成功地培育出无菌豚鼠,解决了动物在无菌条件下能否生存的理论问题,这无疑是对实验动物学科发展的又一突破。1915 年 Reynier 等人成功的研制出金属隔离器,1957 年 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发展。到目前为止,已育成无菌动物有大鼠、小鼠、豚鼠、兔、猫、狗、猴、鸡等,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。裸鼠给肿瘤学的研究开创了新的道路,推动了肿瘤、免疫、传染病学研究,被称为实验动物科学的一颗“明星”。

本世纪 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) 提出发展人类疾病的动物模型的创意。此后,国际上多次召开“实验动物模型”的专题会议,在 1982 年 Hegrtebreg 和 leatrer 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 种和肿瘤模型等,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科学的重要课题。

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,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能作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。

随着科学技术发展,实验动物的用量急骤增加,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 Laboratory 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任务和对实验动物人员实施资格认可。1963 年 B. Cohen 等编撰实验动物管理和使用指南, 成为美国各级研究单位、学校实验饲养管理和使用实验动物指南。凡向 NIH 申请课题基金资助的课题, 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, 后将条例扩展到动物范围, 称《动物福利条例》, NIH 颁布《实验动物管理和使用指南》, 美国食品药品监督管理局颁布《实验室操作规范》, 即 GLP。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 30 多家, 他们不仅生产一般的实验动物, 而且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化学药物检定的需要。位于美国缅因州巴港的杰克逊研究所, 是国际公认的哺乳动物遗传学研究中心, 该所自 1929 年创立以来, 立特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, 研究其与人类疾病关系。Snell (1903 年 ~ 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 4 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而开展的各项研究, 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。该院对灵长类动物的研究和应用也做了大量工作。

英国实验动物中心 (Laboratory Animal Centre, 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,曾经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作出不少成绩,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。

日本于第二次世界大战后,科学技术有了较大的发展,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方面,在国际上占有一定优势。

另外,法国于1953年前、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各方面科学研究工作。

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。

## 二、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。1918年原北平中央防疫处开始饲养、繁殖小鼠进行防疫试验,30年代,一些地区从日本引进一些品种的实验动物,并进行小规模饲养繁殖,但限于几个大城市的少数科学研究单位。

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,先后在北京、上海、武汉、长春、成都、兰州建立了6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,成为我国实验动物科学发展的基础。50年代我国李铭新、杨简和李漪教授就进行了小鼠培育工作,培育出了津白I、津白II、615等品系小鼠,1985年《Cancer Research》Vol41 No.3上刊载,命名为TA<sub>1</sub>、TA<sub>2</sub>、615,得到国际近交系小鼠命名委员的承认。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,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,素质差,与实验动物科学的发展不相适应。

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有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养,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,以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制度,卫生部于1985年起在北京、上海试行医学实验动物的合格证制度,并将实验动物的标准化工作纳入国家标准化管理渠道。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》,1989年国家科委组织制定了实验动物国家标准,使实验动物管理走上了法制管理的轨道,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我国的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、环境卫生等监测,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。1980年以来,我国各地相继成立了实验动物学学术团体,并积极与国际实验动物界开展学术交流。1987年中国实验动物学会成立,标志着我国实验动物科学事业迈进了一个新阶段。各地区也建立了省级实验动物学会,团结广大实验动物科技工作者,为发展我国的实验动物科学起到了积极作用。

### 三、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,E是指Equipment,I是指Information,R代表Reagent。其中Animal放在首位,说明其重要性。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,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;由于动物来源历史不清,科研论文在国际学术界得不到公认。因此,国家科委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、药品、食品、化妆品、军工、宇航产品的研究试验生产中,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试验。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。国际间的学术交流,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,便得不到国际间的公认,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,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作用。英国的哈维(Harvey)等发现血液循环,德国的科赫(Koch)发现结核杆菌,法国的巴斯德(Pasteur)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了化学致癌物的作用;英国的郭林(Kohler)等发明的单克隆抗体,无一不是通过动物实验获得的。

通过动物实验还证明了,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。

通过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,证明了营养素、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能和新陈代谢等方面的作用。脚气病、糙皮病、坏血病、克山病等都是营养缺乏的后果。

通过动物实验,解决了临床医学中许多重要技术课题,如低温麻醉、体外循环、脑外科、心外科、器官移植等。

通过动物实验,扩大了军工、宇航的研究领域,进入太空的第一个“宇航员”,并不是人类,而是实验动物。

通过动物实验,使得遗传工程学的研究领域,从低等无脊椎动物扩展到高等动物。它借助于实验手段将一个生物体遗传物质定向转移到另一个生物体中去,使之获得人类希望的遗传性状,成为“新物种”。这样利用两种基因结合的方法,从根本上打破了两性杂交的育种方法。由此可见,实验动物与动物实验在促进生命科学发展中起着极其重要作用。

总之,实验动物学这门科学在生命科学领域里,发挥着愈来愈重要的作用。

### 第三节 实验动物的法规

实验动物的质量是保证生命科学实验研究结果及生物制品、药品质量的重要因素之一。因而,世界各国都有不同的立法形式管理实验动物科技工作,对与动物实验有关的条件,如实验动物的质量、实验动物设施、设备的条件,以及对工作人员等,都有具体的要求。实验动物法规的主要内容一是与实验动物质量有关的条款,其目的是保障实验取得可靠结果;二是从保护人类、其他动物和生态环境的目的出发,免遭由动物引起的疾病和危害。

#### 一、部分国家的实验动物法规

早在 1876 年英国议会通过一项禁止虐待动物的制度,随后又制定了狗法规和动物疾病法。

1966 年美国农业部制定了旨在保护动物、防止偷盗、搞好动物饲养管理、运输和销售、改善动物生活条件,善待动物的福利法规。1976 年美国食品药品监督管理局(FDA)提出实验室操作规范(Good Laboratory Practice, GLP),这是一项管理食品、药物安全的法规,要求通过动物实验评价食品、药物的安全性,法规对实验室的试验条件,实验动物的质量和动物饲



养条件,试剂和试验方法操作细则都有明确的要求,否则试验结果不予认可。GLP 颁布之后,各食品生产场所,药厂和检测机构都改善自己动物试验的场地,包括仪器设备,操作的标准化,实验动物的标准化,对工作人员进行培训以达到标准。

加拿大于 1968 年成立实验动物委员会,出版保护实验动物的书籍。提出不能虐待动物的制度,加拿大安大略省还规定了动物室建筑上的要求和进行动物实验的条件,实验动物工作人员的培训和无痛处死动物的要求。

日本制定了 30 多种有关动物的法规,1973 年制定了动物保护和管理法,家畜传染病预防法、兽医法,狂犬病预防法和动物进口检疫法等。1983 年和 1988 年厚生省两次修订 GLP 标准,规定了药物安全评价试验的要求,其中对实验动物和动物实验也提出了严格的要求。

## 二、我国实验动物法规

我国政府高度重视实验动物科技事业的发展,为提高我国实验动物质量和实验动物科技水平,1988 年 10 月 31 日经国务院批准,由国家科委主任宋健签发颁布了我国第一部实验动物管理法《中华人民共和国实验动物管理条例》。这是我国实验动物管理的第一部法规,对我国实验动物的饲养管理,检疫和传染病控制,实验动物的应用,实验动物的引进和出口,工作人员与工作的奖励和处罚等都有明确的规定。条例的颁布对提高我国实验动物的质量,使实验动物更好地为生命科学、生物医学和国民经济工作服务,发展实验动物科技事业具有重要意义。1995 年颁发了《实验动物国家标准》,包括微生物学和寄生虫学监测等级(啮齿类和兔类)、哺乳类动物的遗传质量控制、全价营养饲料、环境及设施、微生物学和寄生虫学检验方法(啮齿类和兔类)、近交系小鼠和大鼠生化标记检测方法、近交系小鼠和大鼠皮肤移植法等,规范了我国实验动物的标准。

根据国家科委 2 号令的要求,1989 年卫生部制定了《医学实验动物管理实施细则》,进一步将 2 号令具体化到卫生系统各个部门贯彻执行。之后,农业部、国家医药总局和中国人民解放军卫生系统也先后发布实验动物管理条例,以使本部门具体贯彻“实验动物管理条例”。接着,国务院各部委及各省市相继建立实验动物管理机构,作为执法、监督的职能部门。他们发放合格证,抽查动物的质量,监控动物的健康标准,考核和认可实验动物科技和饲养技术人员的资历。这些工作大大地促进了我国实验动物科技工作的发展。

(孙以方 张文慧)