

实验动物学

SHIYAN DONGWUXUE

主 编 李凤奎 王纯耀



郑州大学出版社

实验动物学

SHIYAN DONGWULUE

第2版 2008年10月第1次印刷



实验动物学

实验动物学

实验动物学

主 编 李凤奎 王纯耀

郑州大学出版社

· 郑州 ·

图书在版编目(CIP)数据

实验动物学/李凤奎,王纯耀主编. —郑州:郑州大学出版社,2001.9
ISBN 7-81048-475-3

I. 实… II. ①李…②王… III. 实验动物 IV. Q95-33

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 062803 号

出版社:郑州大学出版社

(地址:郑州市大学路 40 号

邮政编码:450052)

发行单位:郑州大学出版社

承印单位:郑州市毛庄印刷厂

开本:787 mm × 1 092 mm

1/16

印张:11.875

字数:282 千字

印数:1~4 000 册

版次:2001 年 9 月第 1 版

印次:2001 年 9 月第 1 次印刷

书号:ISBN 7-81048-475-3/R·439

定价:20.00 元

主 审	祝庆蕃	王星所	
主 编	李凤奎	王纯耀	
副主编	李洪涛	金树兴	章金涛
	杜春燕	薛敬礼	
编著者	(按姓氏笔画为序)		
	王纯耀	王星所	闫红霞
	邢金山	李凤奎	李洪涛
	杜春燕	金树兴	祝庆蕃
	章金涛	樊 波	薛敬礼

序

实验动物是生命科学研究的前提和重要支撑条件之一,也是现代生物医药产业发展的基础和重要支撑。实验动物学是在现代科学带动下新兴的一门综合性独立学科,其发展水平是衡量现代生物学、医学、药学等科学研究水平的重要标志之一。通过动物实验,可以对化学药物和生物制品进行安全和效果评价;实验动物可以用作人类疾病的模型,研究许多疾病的发生发展及其结构和机能上的变化,探索和评估诊疗方法;实验动物还可作为人类的替身,在军事医学和航天科学中发挥作用,提供实验数据;实验动物也是器官移植研究领域不可代替的模型,甚至可能是异种器官移植的组织或器官提供者。由于它在生命科学研究领域中的重要地位和生物科学发展中的重要作用,受到世界各国政府的高度重视和科学家的关注。一些经济发达国家通过立法形式,快速推动实验动物科学的发展,以适应现代高科学技术发展的需要。经国务院批准,我国于1988年10月颁布了第一部管理实验动物法规——《实验动物管理条例》,随后颁布实施了《中华人民共和国实验动物标准》和《实验动物质量管理办法》等法规,由此全面促进了我国实验动物质量的提高和动物实验环境的改善。

近年来,我省实验动物在国家的指导下得到快速发展,先后制定实施了《河南省实验动物管理办法》、《河南省实验动物质量管理实施办法》等地方性法规,建立了省级实验动物科研生产基地,一批清洁级、SPF级实验动物环境设施在科研、药品生产单位相继建成并投入使用,促进了我省实验动物质量的提高。最近又制定了《河南省实验动物“十五”发展规划》,它的实施必将对我省实验动物事业的全面发展产生积极影响。

《实验动物学》一书,凝结了省内实验动物专家的集体智慧和辛勤劳动,是从事实验动物科学工作丰富经验的结晶。本书内容丰富,信息量大,既有系统的基础理论知识,又有较详细的实践操作技术,同时也关注到实验动物科学的发展趋势,具有较强的可读性、实用性和前瞻性。《实验动物学》的出版,无疑会对实验动物工作者提高理论素养和专业技术水平具有非常实际的指导意义,对提高我省实验动物质量和动物实验科学水平将产生积极作用。

河南省科学技术厅厅长



二〇〇一年九月六日

前 言

实验动物是现代科学技术的重要组成部分,是生命科学研究的基础和支撑条件之一。在生命科学研究领域里,几乎每项重大科研成果都与实验动物有关,尤其是近交系动物和突变系动物的培育,人类疾病动物模型的建立以及转基因动物和克隆动物的应用。实验动物的重要性愈来愈为人们所认识,而实验动物的标准化是实验动物科学中的一个基础课题,没有优质、标准的实验动物,就很难得到准确、可靠、重复性好的科学实验和产品检验的结果。随着医学生物学研究的不断深入和发展,对实验动物的种类和质量提出了愈来愈高的要求。实验动物学,已发展为一门独立的综合性基础学科,其发展水平已成为衡量生命科学发展水平的重要标志之一。

国家科技部对我国的实验动物科学事业极为重视,经国务院批准先后颁布了《实验动物管理条例》、《中华人民共和国实验动物标准》、《实验动物质量管理办法》等法规。河南省科技厅也十分重视实验动物事业的发展。经河南省人民政府批准,河南省科委于1992年3月发布实施《河南省实验动物管理办法》,随后发布实施了《河南省实验动物管理办法实施细则》和《河南省实验动物质量管理实施办法》,明确指出在全省范围内实行实验动物合格证制度和技术人员持证上岗制度。为满足从事实验动物管理、实验及饲养工作的人员需要,我们编写了这本《实验动物学》。

本书共十一章,包括实验动物定义、实验动物分类、常用实验动物、实验动物环境设施、实验动物营养与饲料、实验动物的选择及应用、影响实验动物和动物实验的因素、人类疾病动物模型、转基因动物与克隆动物、动物实验技术等,系统地阐述了有关实验动物的饲养、管理和动物实验技术。

本书主要是为提高实验动物科学技术水平,加强实验动物的管理,提高实验动物质量,根据我们十多年来对不同层次学生的教学特点而出版的一本适用于从事实验动物饲养、管理和动物实验人员的培训教材,也可作为高等院校教学用书。内容系统而新颖,既有系统的理论知识又有较详细的实践操作技术;同时也关注实验动物学的学科发展趋势,对免疫缺陷动物、转基因动物及克隆动物等实验动物学前沿领域也给予了充分反映。

本书的形成是集体劳动的产物。在此,向所有帮助和支持我们的领导和同志们表示衷心的感谢。

由于编者水平有限,加之时间紧促,书中不足和错误之处在所难免。恳切希望各位读者给予批评指正,以便再版时改进。

编者

2001年8月9日

内容提要

本书系统而详细地介绍了实验动物科学领域中所涉及的实验动物饲养、管理、动物实验技术和常用实验动物的生物学特性。全书共分十一章,主要内容包括实验动物定义、实验动物分类、常用实验动物、实验动物环境设施、实验动物营养与饲料、实验动物的选择及应用、影响实验动物和动物实验的因素、人类疾病动物模型、转基因动物与克隆动物、动物实验技术等。内容系统、充实而新颖,既有系统的理论知识又有较详细的实践操作技术;同时也关注实验动物学的学科发展趋势,对免疫缺陷动物、转基因动物及克隆动物等实验动物学前沿领域也给予了具体介绍。本书是适用于从事实验动物饲养、管理和动物实验人员的培训教材,也可作为高等院校教学用书。

目 录

第一章 绪 论	(1)
第一节 实验动物科学	(1)
第二节 实验动物科学发展简史及发展趋势	(2)
第二章 实验动物分类	(4)
第一节 实验动物遗传学分类	(4)
一、近交系	(4)
二、封闭群(远交群)	(10)
三、杂交一代动物(F_1 代)	(13)
第二节 实验动物微生物学分类	(15)
一、普通动物	(15)
二、清洁动物	(15)
三、无特殊病原体动物	(16)
四、无菌动物和悉生动物	(16)
第三章 常用实验动物	(21)
第一节 小鼠的生物学特性、应用及饲养管理	(21)
一、生物学特性	(21)
二、在生物医学中的应用	(25)
三、饲养管理	(26)
第二节 大鼠的生物学特性、应用及饲养管理	(27)
一、生物学特性	(27)
二、在生物医学中的应用	(30)
三、饲养管理	(32)
第三节 豚鼠的生物学特性、应用及饲养管理	(32)
一、生物学特性	(33)
二、在生物医学中的应用	(35)
三、饲养管理	(36)
第四节 地鼠的生物学特性、应用及饲养管理	(37)
一、生物学特性	(37)
二、在生物医学中的应用	(38)
三、饲养管理	(38)
第五节 兔的生物学特性、应用及饲养管理	(38)
一、生物学特性	(39)
二、在生物医学中的应用	(42)

三、饲养管理	(43)
第六节 犬的生物学特性、应用及饲养管理	(44)
一、生物学特性	(44)
二、在生物医学中的应用	(46)
三、饲养管理	(47)
第七节 猫的生物学特性、应用及饲养管理	(48)
一、生物学特性	(48)
二、在生物医学中的应用	(49)
三、饲养管理	(50)
第八节 非人灵长类的生物学特性、应用及饲养管理	(51)
一、生物学特性	(51)
二、在生物医学中的应用	(53)
三、饲养管理	(54)
第九节 禽类的生物学特性、应用及饲养管理	(54)
一、生物学特性	(54)
二、饲养管理	(55)
三、鸡	(55)
四、鸽	(56)
第十节 猪的生物学特性、应用及饲养管理	(57)
一、生物学特性	(57)
二、在生物医学中的应用	(58)
三、饲养管理	(58)
第四章 实验动物环境设施控制	(60)
第一节 实验动物环境设施	(60)
一、实验动物环境	(60)
二、实验动物设施	(61)
三、实验动物设施建设的规划设计要求	(62)
四、不同等级实验动物设施的布局	(63)
五、实验动物设施的组成及基本要求	(66)
六、实验动物设施的辅助设备和材料	(67)
第二节 实验动物环境设施的管理	(68)
一、开放系统设施的管理	(69)
二、屏障系统(亚屏障系统)设施的管理	(69)
三、隔离系统设施的管理	(71)
四、层流架的使用管理	(73)
五、洁净物品的消毒管理	(73)
第五章 实验动物微生物、寄生虫疾病及质量控制	(75)
第一节 实验动物传染病	(75)

一、实验动物传染病的分类	(75)
二、实验动物常见的传染病	(75)
三、人兽共患病	(83)
第二节 实验动物卫生防疫	(87)
一、实验动物传染病流行的基本环节	(87)
二、实验动物的卫生防疫与隔离措施	(88)
第三节 我国实验动物微生物学、寄生虫学等级标准	(90)
第四节 实验动物病原微生物感染对实验研究的干扰作用	(96)
一、实验动物病毒感染对实验研究的干扰作用	(96)
二、实验动物细菌感染对实验研究的干扰作用	(100)
三、实验动物寄生虫感染对实验研究的干扰作用	(101)
第六章 实验动物饲料与营养	(103)
第一节 实验动物的营养需要	(103)
一、实验动物的营养需要	(103)
二、常用实验动物营养需要的特点	(106)
第二节 实验动物饲料与日粮	(107)
一、饲料分类	(107)
二、实验动物配合饲料分类	(108)
三、实验动物饲料配合的注意事项	(109)
四、饲料营养价值的评定	(109)
第三节 实验动物饲料的质量控制	(110)
一、实验动物饲料生产加工、贮存与管理	(110)
二、实验动物饲料的消毒	(110)
三、实验动物饲料的检测	(111)
第七章 医学生物学研究中实验动物的选择及应用	(115)
第一节 实验动物的选择原则	(115)
第二节 实验动物选择应注意的问题	(117)
一、年龄、体重	(117)
二、性别	(119)
三、生理状态	(120)
四、健康状况	(120)
五、品系、等级	(120)
六、实验动物的选择和应用应注意有关国际规范	(121)
第三节 常见动物实验中实验动物的选择	(121)
一、药物毒性实验的动物选择	(121)
二、消化、呼吸系统实验的动物选择	(122)
三、泌尿、生殖系统实验的动物选择	(123)
四、心血管系统实验的动物选择	(123)

五、神经系统实验的动物选择	(124)
六、其他实验的动物选择	(125)
第八章 影响实验动物和动物实验的因素	(126)
第一节 环境因素对实验动物的影响	(126)
一、环境因素的重要性	(126)
二、环境因素对实验动物的影响	(127)
第二节 影响动物实验的因素	(133)
一、动物实验的定义	(133)
二、生物因素对动物实验的影响	(133)
三、遗传因素对动物实验的影响	(134)
四、环境因素对动物实验的影响	(135)
五、实验操作对动物实验的影响	(135)
第九章 人类疾病的动物模型	(137)
第一节 人类疾病动物模型的定义和分类	(137)
一、自发性疾病动物模型	(137)
二、诱发性动物疾病模型	(137)
三、抗疾病型动物模型	(137)
四、生物医学动物模型	(138)
第二节 人类疾病动物模型的意义	(138)
一、避免在人体进行实验	(138)
二、简化缩短研究周期	(138)
三、提供发病率较低的疾病材料	(138)
四、可以严格控制实验条件,增强实验材料的可比性	(138)
五、易于收集样品	(138)
六、有助于全面认识疾病的本质	(139)
第三节 人类疾病动物模型的复制原则	(139)
一、尽可能重现所要求的人类疾病的模型	(139)
二、选用有实用价值的实验动物、使用标准化的动物	(139)
三、经济易行	(139)
四、不能盲目的使用近交系动物	(139)
第四节 免疫缺陷动物	(140)
一、裸小鼠	(140)
二、裸大鼠	(141)
三、B淋巴细胞缺陷的动物起源于CBA/N品系小鼠	(141)
四、Beige小鼠	(141)
五、严重联合免疫缺陷小鼠	(142)
第十章 转基因动物与克隆动物	(143)
第一节 转基因动物	(143)

一、转基因动物的发展现状及应用前景	(143)
二、转基因动物的概念和基本原理	(143)
三、转基因动物的构建	(144)
四、基因导入技术	(145)
五、胚胎的移植	(146)
六、转基因动物的鉴定	(146)
七、转基因动物的应用	(147)
第二节 克隆动物	(148)
一、克隆动物的发展概况	(148)
二、克隆技术的原理和方法	(148)
三、动物克隆技术的应用	(149)
第十一章 动物实验技术	(150)
第一节 动物实验前的准备	(150)
一、编号	(150)
二、实验动物的抓取与固定	(151)
三、被毛的去除	(152)
第二节 实验动物的麻醉	(153)
一、全身麻醉	(153)
二、局部麻醉	(153)
第三节 实验动物的给药途径和方法	(154)
一、经口给药法	(154)
二、注射给药法	(154)
三、其他途径给药法	(156)
四、给药容量	(156)
五、给药剂量的计算	(156)
第四节 实验动物体液的采集	(157)
一、采血	(157)
二、采尿	(159)
三、消化液的采集	(159)
四、淋巴液的采集	(159)
五、脑脊液的采集	(160)
第五节 实验动物的处死	(160)
一、化学药物致死法	(160)
二、断颈法	(160)
三、空气栓塞法	(160)
四、急性失血法	(160)
五、击打法	(160)
六、断头法	(161)

附录 I	实验动物管理条例	(162)
附录 II	实验动物质量管理办法	(165)
附录 III	河南省实验动物管理办法	(169)
附录 IV	河南省实验动物质量管理实施办法	(172)
参考文献		(176)

第一章 绪 论

科学研究的发展是从单纯表面现象的观察,进而到实验研究。所谓实验研究就是在人为控制的条件下,向研究对象施加某种或某些因素处理,根据实验结果来分析阐明某个问题或检验某种假说。在生命科学研究的领域里,进行实验研究需要的基本要素可概括为 AEIR, A 为 animal(动物), E 为 equipment(设备), I 为 information(信息), R 为 reagent(试剂)。这四种要素在实验研究中具有同等重要的地位,为生命科学研究必要的支撑条件,有如“水桶效应”:一只由多块木板拼接成的水桶,其木板都高而齐,所存的水是高水平的;如其中一块木板很低,结果是这只水桶所存的水不会达到高木板的水平,而只是低木板的水平。在生命科学研究中,仪器精密度再高,试剂再纯正,信息再灵通,而实验动物却是低质量的,其获得的实验结果就将是低水平的。在科技发达的今天,要获得高精密的仪器,高纯度的试剂以及及时准确的科技信息,并不困难。人们在研究工作中往往把仪器、试剂和信息看得比较重要,然而对实验动物却不太重视,随便在市场上买几只动物,饲养在走道里进行实验,其所得的结果只会是低水平的,得不到国际公认。这主要是对实验动物在生命科学研究中的重要作用和意义认识不足。应当把实验动物当作“活的仪器和试剂”。

随着时代的发展,实验动物的重要性愈来愈为人们所认识,现已成为一门新兴的学科——实验动物科学(laboratory animal science)。它随着生命科学的发展而兴起,同时又对生命科学的发展起着很大的推进作用,如果蝇对遗传的贡献、青蛙对生理学的贡献以及犬对实验外科的贡献,均已载入科学史册。在生命科学领域里,几乎每项重大科研成果都与实验动物有关,尤其是无菌动物、无特殊病原体动物、近交系动物、突变系动物以及转基因动物、克隆动物的培育,都为生命科学的研究提供了标准化的动物和研究材料,从而促进了生命科学的发展。现应认识到没有标准化实验动物,其实验结果的重复性就差,得不到可信的结果,也就难以得到国际公认。20 世纪 80 年代 Kohler 和 Millstein 之所以在生物医学领域取得了突出的成就而获得诺贝尔奖,是他们在单克隆抗体研究中,使用近交系 BALB/c 小鼠产生杂交瘤,提供了富含抗体的腹水。21 世纪是生命科学世纪,实验动物科学将成为一门不可缺少的重要学科。

第一节 实验动物科学

实验动物科学是一门综合科学,它融会了生物学、动物学、遗传学、微生物学、寄生虫学、兽医学和医学等为一体。它包含两个方面的内容:即实验动物和动物实验,前者是以实验动物为对象研究其驯养、育种、繁殖、饲养、管理、解剖、生理及动物各种疾病的表现和防治,以及对野生动物的开发和应用;而动物实验则是应用实验动物进行生命科学的研究,包括各种实验方法、技术操作及人类疾病的动物模型复制等。总的来说,实验动物科

学是培育优质标准的实验动物和应用科学精确的实验方法使实验动物经过处理后能获得重复性高的试验结果。

一般认为凡用于实验的动物皆称为实验动物,这是不正确的。这类动物只能称为实验用动物(animal for research),两者不能混淆,应明确区分。可作为实验用的动物包括:

野生动物(wild animals),指自然界捕获到的动物,如两栖类、鱼类、鸟类、猿猴及猩猩等。这类动物没有用人工方法加以繁殖和培育。

家畜(domestic animals),指为人类社会生活需要而驯养、培育繁殖生产的动物,如猪、马、牛和羊等。

观赏动物(pet animals),指为人们观赏的目的而驯养、培育繁殖生产的动物,如犬和猫等。

野生动物、家畜和观赏动物可作为一般实验用,但作为重要的科学研究则不行。因为动物实验特别重视实验的可比性和重复性。而野生动物、家畜和观赏动物,通常来源于自然环境中,没有严格的遗传学控制,这些动物种群之间有较强的个体和群体差异,故实验的可比性、重复性差,也缺乏科学性。现部分家畜和观赏动物已培育成为实验动物。

实验动物(laboratory animals)是指经人工定向培育,对其携带的微生物和寄生虫实行控制,其遗传背景明确,来源清楚,并在相应的环境设施内饲养,可用于科学研究、教学、生产、检定以及其他科学实验的动物。如实验大、小鼠中的近交系,是按实验要求严格进行遗传学和微生物、寄生虫学控制培育建立各种品系,实验时具有较高的重复性、反应的一致性和可比性等特点。

第二节 实验动物科学发展简史及发展趋势

实验动物科学是随着生物学和医学的发展兴起的,但又对生物学和医学的发展起了很大的推进作用。回顾生物医学的发展史,我们就可以看到动物对这些学科发展所作出的贡献。

在古代医学发达的国家,如中国、埃及等国家,都曾用动物进行实验和医药应用。我国养兔已有几千年的历史,兔肉除作为肉食外,还做药用,有活血和催生的作用。在埃及为保存尸体,制作木乃伊,首先是用昆虫、猫进行试验观察,后用于人。Galen 为了解人体结构,在猴和猪身上进行解剖。Harvey 在鱼、蛙和犬身上发现了血液循环。Jenner 发现奶牛乳房患牛痘和挤奶者手接触,而使挤奶者免于发生天花,提出用牛痘接种预防天花。Pasteur 用鸡进行细菌发病与免疫的研究,用羊和牛研究炭疽,用犬研究狂犬病,并制成狂犬疫苗。Koch 通过研究牛、羊的疾病,证实了细菌与疾病的关系,而提出了疾病的外因论。Banting 用犬进行胰岛素的研究。

将实验动物作为一门正式的科学,始于 20 世纪。特别是 50 年代以后,随着人类社会的发展与科学的进步,实验动物科学在发达国家迅速发展。美国的 Jackson 实验室是世界上最大的遗传保种和遗传研究中心。它是近交系小鼠的发源地。其第一任主任 Little 培育出世界上第一株近交系 DBA 小鼠。在此实验室工作多年的 Snell 发现小鼠组织相容性抗原而获得了诺贝尔奖金。由于实验动物应用于相关学科研究领域及其对国民经济发挥

了重要作用,因此,实验动物科学得到了世界各国的高度重视,许多国家都成立了相应的组织,推进实验动物科学的发展。1950年,美国成立了实验动物管理小组。1961年,美国实验动物医学学会(ACLAM)成立且很有声望。1951年,日本成立了实验动物理事会。1953年法国,1956年德国先后成立了实验动物中心。1956年联合国教科文组织与医学科学国际组织和生命科学会联合成立了国际实验动物科学委员会(ICLAS),负责国际实验动物科学事业发展指导协调与管理工作。世界各发达国家都颁布了相关法规条例,将实验动物科学的发展纳入规范化、法制化和科学化的轨道上。

我国实验动物科学起步较晚。最早饲养繁殖小鼠是在1918年,由北平中央防疫处齐长庆教授开始。1919年谢增恩用野生鼠进行肺炎球菌的研究,这个鼠种后称之为中国地鼠,被许多国家引进。1946年我国从印度 Haffkine 研究所引入云南昆明的小鼠,名为昆明种小鼠,50年代初从昆明引到北京以后输送到全国各地,为我国目前使用最多的小鼠品种。1948年蓝春霖教授从美国引进金黄地鼠。随后有些单位小规模繁殖兔、豚鼠和大鼠应用于实验研究。我国实验动物科学在1978年第一次全国科技大会以后才发展起来。1987年,中国实验动物学会成立,并在同年申请加入了国际实验动物科学委员会。1988年,经国务院批准,由国家科委颁布了我国第一部关于实验动物的立法第二号令——《实验动物管理条例》。1998年,卫生部颁布了《医学实验动物管理实施细则》。1997年国家科学技术委员会、卫生部、农业部和国家医药管理局共同签发《关于“九五”期间实验动物发展的若干意见》。

目前,我国也开始建立实验动物种子库。由我国学者培育的实验动物新品系继津白1号、2号和615小鼠之后,又有多个品系的实验动物在各地育成并应用,如联合免疫缺陷小鼠、东方田鼠、长爪沙鼠、中国白化地鼠、树鼩、小型猪和豫医无毛小鼠等。我国已能自己培育生产无菌豚鼠、无菌兔、无菌大鼠和批量生产SPF鸡群。

近年来,国际实验动物科学发展迅速,建立了转基因动物和克隆动物。特别是转基因动物用于医药研究普及。据报道美国宾州大学一年使用65 000只小鼠,而且全为转基因小鼠。我国在80年代也开始进行转基因动物的研究,并获得了表达乙型肝炎病毒表面抗原转基因兔。近年又成功的研制出有目的基因整合的转基因羊,其乳汁中有活性的人凝血因子IX的表达,是治疗人血友病的珍贵药物。通过转基因动物来生产药物是迄今为止最为有效、最为先进而且成本较其他生产工艺为低的系统。

实验动物的福利和动物保护运动呈现全球化趋势,发达国家开展了“3R运动”。即替代(replacement):应用单细胞生物、微生物或细胞、组织、器官,亦可用低等动物代替,如果蝇用于致畸致突变的研究,还可利用植物细胞,甚至电子计算机模拟代替整体动物实验。减少(reduction):选用恰当的实验动物进行规范化的动物实验,提高实验动物的利用率,从而减少使用动物数量。优化(refinement):通过使用麻醉等适当的实验方法,减少动物紧张和痛苦。“3R运动”的推进,将使实验动物的使用量逐渐减少,动物实验结果的准确性和可靠性不断提高。