



实验动物 在生物医学研究中的 应用与选择

张业彬 吴白燕 编

科学出版社

实验动物在生物医学研究中的 应用与选择

张业彬 吴白燕 编

科学出版社

1997

内 容 简 介

生命科学的研究离不开实验动物。实验动物的正确选择对提高实验结果的准确性和可重复性等具有重要意义。为了便于从事动物实验的科技工作者更好地选择适合于自己研究目的的动物对象,作者收集了国内外有关实验动物在生物、医学研究中的应用等有关资料编成此书。旨在为从事生物、医学研究的科技工作者借鉴、参考。

图书在版编目(CIP)数据

实验动物在生物医学研究中的应用与选择/张业彬,
吴白燕编.-北京:科学出版社,1997
ISBN 7-03-005491-1

I. 实… II. ①张…②吴… III. 实验动物-应用-生物-
医学 IV. R318

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (96) 第 17038 号

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1997 年 1 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

1997 年 1 月第一次印刷 印张: 22

印数: 1—1 700 字数: 505 000

定价: 49.00 元

序

动物在生物医学科学研究中的应用有着悠久的历史，公元前，Arstotle（384—322 BC）即进行动物解剖学和胚胎学实验，创立了以描述为特征的生物学，以揭示不同动物间的内部的差异；Erasistratus（304—258 BC）被认为是最早进行动物活体实验的人。虽然，在中世纪，动物实验被教会的权威们认为是亵渎自然界而被禁止，但是，到了1500年前后，再度唤起科学家们在科学研究中对动物实验的兴趣，并导致生物医学等一系列学科的飞跃，使人类在探索生命奥秘和人类疾病防治中不断取得进步。1628年，Willam Harvey通过动物实验，发表了动物心脏与血液循环研究的重大成果；英国牧师Stephen（1700）报告了血压的测量；1800年期间，France成为最早的实验生物学和医学的鼻祖。科学家们通过各种动物实验，在生物医学的各个领域中，如实验生理学、微生物学、免疫学、病理学、肿瘤学等，都作出过巨大的贡献。在生物医学研究中许多重大成果，都离不开动物实验。

在动物实验中，所获得的结果准确与否，能否经得巧重复，受诸多因素的影响。其中正确选择动物是十分重要的，它有利于提高实验结果的准确性和可重复性，可以大大地节省实验者的人力、物力及实验时间。为了便于从事动物实验的科技工作者更好地选择适合于自己研究目的的动物对象，我们收集了国内外有关实验动物（包括实验用动物）在生物医学研究中的应用与选择的有关资料，编成此书，以资参考。由于篇幅限制，许多资料尚未编入。我们希望将来此书有再版机会时，有更多的专家、学者与我们一道，不断地充实，不断地提高，不断地完善此书，使它成为一部完整的工具书。

由于本书涉及的专业范围较多，限于专业水平和编写能力，书中难免有错漏之处，欢迎读者批评指正。

张业彬

1996年5月

目 录

序

第一章 概论	(1)
一、动物实验的起源、发展及其意义.....	(1)
二、实验动物的分类及其意义.....	(2)
三、动物模型的分类.....	(8)
四、实验动物的选择	(10)
第二章 实验动物在细菌研究中的应用	(13)
一、动物的选择与有关因素的考虑	(13)
二、实验细菌病模型	(15)
三、在传染病发生过程中生化变化的研究	(28)
四、悉生动物在细菌研究中的应用	(29)
第三章 动物在病毒研究中的应用	(32)
一、动物的选择及其考虑的因素	(35)
二、病毒感染的动物模型	(38)
第四章 实验动物在寄生虫研究中的应用	(46)
一、疟原虫	(46)
二、阿米巴	(51)
三、弓形体	(52)
四、锥虫	(53)
五、孢子虫	(54)
六、利什曼原虫	(55)
七、梨浆虫属	(57)
八、实验性鼠贾第虫感染	(57)
九、旋毛虫	(57)
十、钩虫	(57)
十一、丝虫	(58)
十二、蠕虫	(59)
十三、体外寄生虫	(60)
第五章 免疫缺陷动物及其应用	(61)
第六章 实验动物在老年医学研究中的应用	(85)
一、动物的寿命和影响寿命的因素	(85)
二、与年龄有关的病理资料的收集与评价	(91)
三、实验动物的选择	(92)
四、衰老过程的形态学和生理学变化	(97)
五、衰老过程的生化变化	(97)

六、衰老过程的临床和病理变化·····	(100)
七、衰老过程中各种代谢研究的动物模型·····	(104)
八、大鼠心血管系统的自发性疾病·····	(108)
第七章 实验动物在营养研究中的应用·····	(111)
一、食谱需要中种的变化·····	(111)
二、营养的增效作用和拮抗作用·····	(113)
三、饥饿和营养不良的动物模型·····	(113)
四、动物在蛋白质及其与传染病相互作用研究中的应用·····	(118)
五、动物在脂肪及其与传染病相互作用研究中的应用·····	(122)
六、动物在碳水化合物研究中的应用·····	(124)
七、动物在维生素及其与传染病相互作用研究中的应用·····	(125)
八、动物在矿物质及其与传染病相互作用研究中的应用·····	(131)
九、无菌动物在营养代谢研究中的应用·····	(133)
第八章 实验动物在毒理学与药理学研究中的应用·····	(139)
一、动物的选择·····	(139)
二、动物在评价药物毒性中的应用·····	(146)
三、实验动物在药物评价中的应用·····	(148)
(一) 用于镇痛药评价的动物模型·····	(148)
(二) 评价抗惊厥药物的动物模型·····	(152)
(三) 评价麻醉剂的动物模型·····	(153)
(四) 评价镇咳药的动物模型·····	(154)
(五) 评价抗震颤药的动物模型·····	(156)
(六) 评价抗帕金森氏综合征药物的动物模型·····	(156)
(七) 动物在评价催眠药中的应用·····	(157)
(八) 评价抑制脊髓药物的动物模型·····	(157)
(九) 评价精神治疗药物的动物模型·····	(158)
(十) 评价作用于血管药物的动物模型·····	(158)
(十一) 评价作用于心脏药物的动物模型·····	(159)
(十二) 评价影响肾脏药物的动物模型·····	(159)
四、悉生动物在药物代谢研究中的应用·····	(160)
(一) 药物动力学和药物代谢·····	(160)
(二) 通过菌丛的药物代谢·····	(160)
(三) 悉生动物的应用·····	(161)
(四) 悉生动物的未来应用·····	(164)
第九章 内分泌疾病的动物模型·····	(165)
一、糖尿病的动物模型·····	(166)
二、雌激素引起高血脂症的动物模型·····	(174)
三、垂体障碍的动物模型·····	(174)
四、尿崩症的动物模型·····	(175)

五、库兴氏症的动物模型·····	(176)
六、甲状腺机能减退的动物模型·····	(176)
七、髓质甲状腺癌的动物模型·····	(177)
八、甲状腺炎的动物模型·····	(177)
九、甲状旁腺机能亢进的动物模型·····	(178)
十、高钙血症的动物模型·····	(178)
十一、食物诱发的甲状旁腺机能减退的动物模型·····	(179)
第十章 实验动物在生殖生理研究中的应用·····	(180)
一、各种实验动物的繁殖特征·····	(180)
二、各种实验动物生殖器官的比较生理和比较解剖·····	(183)
三、动物模型的选择·····	(191)
第十一章 动物在肿瘤研究中的应用·····	(205)
一、可供选择的动物·····	(205)
二、动物在肿瘤病因学研究中的应用·····	(234)
(一) 辐射·····	(234)
(二) 创伤与炎症·····	(237)
(三) 营养与肿瘤·····	(237)
(四) 病毒与肿瘤·····	(240)
(五) 细菌与肿瘤·····	(243)
(六) 化学致癌物·····	(247)
(七) 影响化学致癌物致癌反应的因素·····	(250)
(八) 实验癌发生方法·····	(252)
第十二章 动物在行为研究中的应用·····	(254)
一、啮齿动物在行为学研究中的应用·····	(254)
二、猫在行为学研究中的应用·····	(257)
三、狗在行为学研究中的应用·····	(258)
四、灵长动物在行为学研究中的应用·····	(259)
五、神经机能病的动物模型·····	(260)
六、精神病的动物模型·····	(260)
七、躁狂——抑郁精神病的动物模型·····	(262)
八、精神分裂症的动物模型·····	(262)
九、抑郁性失调的动物模型·····	(263)
十、精神迟钝的动物模型·····	(265)
十一、酒精中毒的动物模型·····	(265)
十二、药物和毒性化合物的行为效应·····	(267)
十三、非人灵长类在精神药物研究中的应用·····	(268)
第十三章 实验动物在遗传学研究中的应用·····	(271)
一、用于遗传性疾病研究的动物模型·····	(271)
二、氨基酸代谢异常症的动物模型·····	(275)

三、甘露糖苷过多症的动物模型·····	(276)
四、淀粉样变性的动物模型·····	(276)
五、先天性胆红素血症 (Dubin-Johnson 综合征) ·····	(277)
六、血卟啉症·····	(279)
七、遗传性溶血性贫血·····	(279)
八、遗传性血红蛋白过少性贫血·····	(280)
九、血友病 A 和 B 的动物模型 ·····	(281)
十、周期性中性白细胞减少症动物模型·····	(282)
十一、严重的先天性畸形·····	(283)
十二、维生素 A 缺乏 (脑积水) 的动物模型 ·····	(283)
十三、神经节甙脂贮积症·····	(283)
十四、球样细胞白质病的动物模型·····	(284)
十五、神经元糖蛋白症的动物模型·····	(285)
十六、唐氏综合征的动物模型·····	(285)
十七、遗传性肌肉营养障碍·····	(286)
十八、心肌病·····	(286)
十九、遗传性淋巴水肿·····	(286)
二十、Waardenburg 氏综合征的动物模型 ·····	(287)
二十一、畸胎瘤、胚胎癌及畸胎癌·····	(287)
二十二、自体免疫病 (全身性红斑狼疮) ·····	(288)
二十三、性染色体异常 (Klinefelter 氏综合征) 的动物模型 ·····	(289)
二十四、由病毒病源体引起的先天性疾病·····	(290)
第十四章 实验动物在环境污染研究中的应用·····	(295)
一、空气污染物·····	(295)
二、空气污染物研究的动物模型·····	(296)
三、实验动物在重金属环境污染研究中的应用·····	(297)
四、实验动物在农药环境污染研究中的应用·····	(300)
五、实验动物在微生物环境污染研究中的应用·····	(305)
六、环境污染物的化学诱变·····	(308)
第十五章 在生物医学研究中有独特应用的动物·····	(313)
一、哺乳动物·····	(313)
二、禽类·····	(332)
三、两栖动物、爬行动物及鱼类·····	(334)
四、小鼠病理模型的性状与品系的关系·····	(337)
主要参考文献·····	(341)

第一章 概 论

一、动物实验的起源、发展及其意义

Aristotle (384—322 BC) 最早进行解剖学和胚胎学实验,以揭示不同动物间的内部差异,创立了以描述为特征的生物学;Erasistratus (304—258 BC) 被认为是最早进行活体动物实验的人。后来, Galen (130—200 AD) 进行猪、猴及各种其它动物的解剖学实验 (Cohen & Drabkin, 1948; Cohen, 1959)。草药医生曾证明对草药进行正当实验的必要性,并认为不根据实验的无对照性断言,不能导致科学的进步。为探究动物死亡原因的动物解剖,也是人们最早的实验类型之一。

在中世纪,教会的权威们为了阻止人们获得有关自然界的知识,认为动物实验亵渎自然界而禁止之。大约 1500 年前后,科学家们在科学研究中再度对动物实验发生兴趣。Andreas Vesalius (1514—1564) 为现代解剖学的创立者,他曾用狗和猪作为大学解剖学教学示范。这种“活体解剖”曾导致解剖学与生理学研究的进一步深入。1628 年,Willam Harvey 发表了动物心脏与血液运动研究的伟大成果。早在 1700 年,英国牧师 Stephen 最早报告血压的测量。1800 年期间,France 成为最早的实验生物学和医学的鼻祖。科学家们,如 Francois Magendie (1783—1855) 和 Claude Bernard (1813—1878) 在实验生理学, Louis Pasteur (1827—1895) 在微生物学,包括动物应用的科学方法的确立都作出过巨大贡献。

Pasteur 曾在各种动物中研究过传染病,如在蚕中研究微粒子病、在狗中研究狂犬病等。其紧紧抓住动物疾病研究的好处,加强对人类疾病和病理学的了解。Salmon (1879) 研究了细菌病和沙门氏菌种类,发现它是无处不在的人与动物的病原体。Cooper Curtice 和 Theobald Simth 等在他们研究的得克萨斯热疾病中,最早证明节足动物的媒介传播作用 (Schwabe, 1978)。

随着科学技术的不断进步,动物实验在生命科学、医学等研究中,越来越显示出它的巨大作用。在生物医学研究中的许多重大发现,大多是在动物实验中实现的,例如,在狗的实验中发现了胰岛素 (1921) 和成功地进行心脏移植手术 (1967) 等。

本世纪 50 年代,科学家们发现用于药物和细菌性检定的动物,即使采用同一方法进行实验,常会得到不同的结果,这在药物效价与安全和疫苗生产与检定方面造成不安全。因此,展开了实验动物科学化、现代化运动。使动物实验的结果更加准确、可靠。

动物实验已成为生物学、医学及教学中一门比较科学的方法之一,是探讨生命奥秘、人类疾病机制及治疗等不可缺少的手段。正确地掌握和运用动物实验方法,可以使实验者节省人力、物力和时间,同时获得更为可靠的实验结果,对广大科技工作者无疑是十分重要的。

二、实验动物的分类及其意义

(一) 按微生物控制的质量标准分类及其意义

在长期的实验研究中,最初涉及的是预防不需要的或有害微生物进入饲养实验动物的环境中,并在其整个生命过程中提供高度微生物稳定的动物。虽然,大多数研究者很清楚动物流行病会给进行实验的动物和实验结果造成严重的危害(如表1和2),但是,很少了解在宿主中潜伏的微生物所产生的各种更为细微的作用。微生物在健康宿主中成功地共生或共栖,并在宿主中容易受实验改变,混淆实验结果的解释。

如果动物被绿脓杆菌感染,可以明显地改变照射后的生存曲线(Flynn, 1963)。类似地,具有弗氏柠檬酸杆菌感染的动物, X 射线照射后,引起动物较早地死亡(Fritz et al., 1968)。鼠肝炎病毒对实验产生免疫抑制作用,可以促进疾病的暴发;还可抑制网状内皮系统的吞食作用,增加小鼠淋巴样细胞的细胞毒性作用。另外,它可以抑制肝功能,而使GOT、GPT升高。有免疫学意义的其它疾病包括小鼠多发瘤(Hirsh et al., 1969), C3H小鼠的Maloney白血病(Proffit et al., 1973)和小鼠的LDH病毒感染(Notkins et al., 1966)

表1 啮齿类实验动物病毒性疾病的危害作用

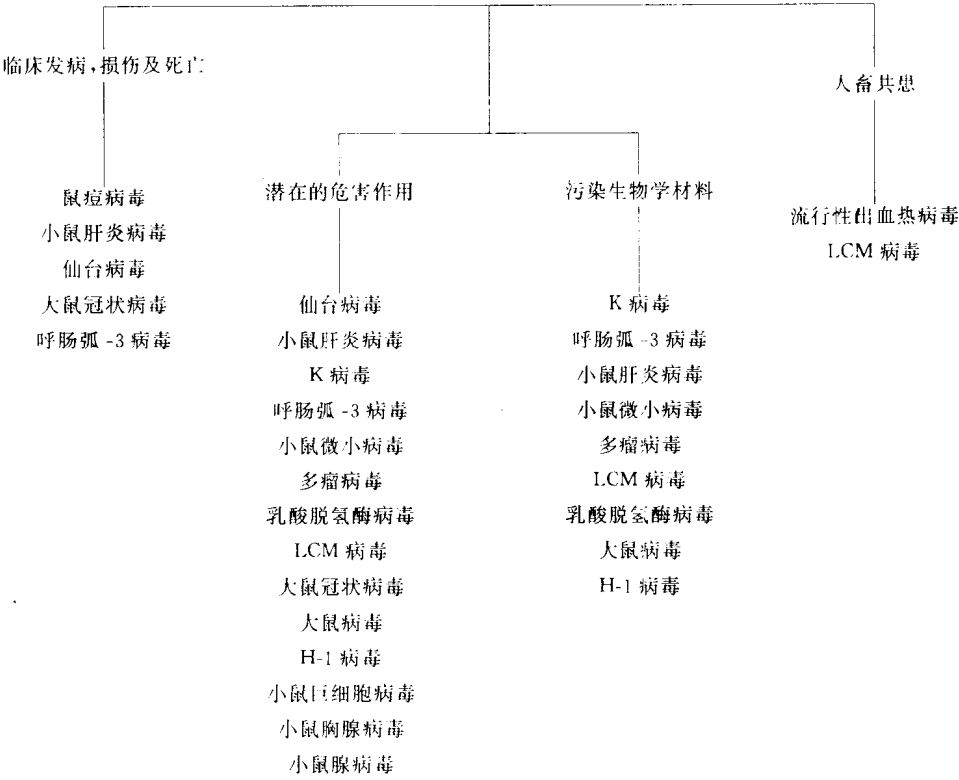
病 毒	人畜共患	动物传染病		干扰实验					
		急性	隐性	代谢	免疫	致肿瘤	污染生物材料	协同作用	
脱脚病 (Ect)		+	+						
仙台 (Sendai)		+	+		+	+			
鼠肝炎 (MHV)		+	+	+	+	+		+	
淋巴细胞性脉络脑膜炎 (LCM)	+		+	+	+	+		+	
K 病毒 (新生小鼠肺炎)			+		+			+	+
流行性出血热 (EHF)	+	+	+						
呼肠弧-3 (Reo-Ⅲ)			+	+		+		+	
小鼠微小病毒 (MVM)			+	+	+	+		+	
多瘤病毒 (Polyoma)			+			+		+	+
乳酸脱氢酶病毒 (LDHV)			+	+	+	+		+	
小鼠巨细胞病毒 (MCMV)			+	+	+	+			+
大鼠巨细胞病毒 (RCMV)			+		+	+			
大鼠冠状病毒 (RCV)		+	+						+
小鼠胸腺病毒 (MTV)			+		+				
大鼠病毒 (RV)			+		+	+		+	
H-1 病毒 (Toolan H-1)			+		+	+		+	

仙台病毒的隐性感染严重地影响体液和细胞介导的免疫应答,如:

- (1) 抑制大鼠淋巴细胞对羊红细胞的抗体应答;
- (2) 减弱大鼠、小鼠淋巴细胞对植物血凝素和刀豆素的致有丝分裂应答;

- (3) 对小鼠免疫系统可产生长期的影响，包括自发性自体免疫病发病率的明显增高；
- (4) 减轻大鼠机体佐剂诱发性关节炎的严重性；
- (5) 抑制巨噬细胞的吞噬能力及在细胞内杀灭、降解被吞噬细胞的能力；
- (6) 对移植免疫学研究的影响：仙台病毒的感染能加速同种异系，甚至同系小鼠之间皮肤移植的排斥。

表 2 啮齿类动物病毒性疾病的危害作用



仙台病毒还可以影响对致癌作用的研究，如：

- (1) 仙台病毒感染后遗留的组织学改变酷似浸润性肺癌，易被误诊；
- (2) 对实验性化学致癌作用具有较强的影响：例如，能抑制以氨基甲酸乙酯诱发肺腺瘤，减少以 10-氯甲基-9-氯蒽处理过的小鼠肺肿瘤数，增加由 7，12-二甲基-苯并蒽所致的肺肿瘤数；
- (3) 对致癌病毒和可移植性肿瘤的影响：例如，感染仙台病毒的 DBA/2 小鼠，接种 Friend 白血病病毒 (FV) 后，FV 不能在脾内复制，所以，动物也不发生白血病，这可能是由于病毒之间的相互干扰所致；仙台病毒感染可移植肿瘤后，能改变肿瘤细胞的表面抗原及其致癌性，例如，经仙台病毒处理的艾氏腹水瘤细胞 (Ehrlich Ascites tumor, EAT) 会产生变异株，细胞内异质染色体数比未经处理的多，对小鼠的致癌性明显下降。

肠内微生物群体的改变，也可以影响宿主的微生物应答 (Dubos, 1969; Lee, 1970)。肠

道微生物数量与种类可以改变各种实验化合物的代谢 (Willams, 1972)。因此, 对于一个实际的实验化合物, 在屏障设施维持的动物的应答可能相当不同于在常规环境维持的动物。在某些种类的实验中, 可能要求在实验动物中应用特定的菌群或菌丛。

由于微生物会广泛地影响各种动物的实验结果, 根据不同的实验要求, 实验动物按微生物控制的质量标准分类, 具有重要意义 (见表 3 和表 4)。对于不同的实验目的, 应当考虑选择尽可能有利于实验结果解释的实验动物级别, 排除在动物中带有影响实验结果的各种微生物。

表 3 不同微生物控制程度的实验动物的优缺点比较

项 目	GF	SPF	CV
传染病	无	无	有或可能有
寄生虫	无	无	有或可能有
实验结果	准确	准确	有疑问
应用的动物数	少量	少量	多或大量
长期实验	可能好	可能好	困难
死亡率	很少	少	高
长期实验的存活率	约 100%	约 100%	约 40%
实际标准设计	可能	可能	不可能
统计价值	很好	可能好	不准确
实验结果的讨论价值	很高	高	有疑问

表 4 不同微生物控制程度的实验动物的应用

研究领域	GF		GN		SPF		CV
	短期	长期	短期	长期	短期	长期	
老年学		+		+	—	—	×
微生物学	+	+	+	+	—	—	×
病毒学	+	+	—	—	—		
肿瘤学	+	+	+	+	—	—	×
免疫学	+	+	—	—	—	—	×
药理学	—	+	+	+	+	—	×
生物学	+	+	+	+	+	+	+
生理学	+	+	+	+	+		
营养生理学	+	+	+	+	—	—	×
遗传学		+		+	+		
病理学	+	+	+	+	+		
器官移植	+	+	+	+	—	—	
实验外科学		+	+	+	+	—	

+: 可用或必须用; —: 不可用或不适用; ×: 不用或不能用。

通过微生物学的监测手段, 按照对微生物控制的净化程度, 把实验动物分为以下四个等级 (具体微生物标准可参考 1989 年卫生部颁发的《医学实验动物管理实施细则》中有关规定)。

四级动物 [无菌 (GF) 动物、悉生 (GN) 动物] 无菌动物是由无菌技术剖腹取仔,

在隔离器内培育成功的,其体内外无任何可检测到的微生物和寄生虫。悉生动物是人为地把指定的微生物菌丛定居于无菌动物体内而得;根据定居菌类的种数,又分为单菌动物、双菌动物及多菌动物。悉生动物的饲养环境与无菌动物的一样,也是在隔离器中。

三级动物〔无特定病原体动物(SPF)〕 是指机体内不携带特定的致病微生物和寄生虫的动物。除所规定的微生物不允许存在外,其它微生物是允许存在的。一般地说,所指特定微生物都是对动物健康或动物实验有害的微生物。SPF动物是把四级动物从隔离器中转移到屏障系统中饲养、维持即可。

二级动物〔清洁动物(CL)〕 把SPF动物转移到清洁室饲养、繁殖的动物。这种动物除血清病毒抗体检查(如脑脊髓炎病毒等)经常可检出定滴度的抗体(但不允许出现临床症状和脏器的病理变化和死亡)外,其微生物控制标准基本上与SPF动物相同。

一级动物〔通常动物〕 是饲养在开放卫生环境的动物,一般要求来源于清洁动物。它只要求不携带可感染人的微生物。

(二) 按遗传学控制原理分类及其意义

在有关实验课题设计中,评价实验动物种、品系或株之间所固有的差异时,有利于进行试验。在这一点上,认为除了寿命、解剖、生理、代谢系统及营养要求不同外,有对传染病的敏感性、免疫应答、自发性肿瘤发生率及行为模式的差异。这些差异主要是由于它们的遗传背景不同而产生的。因此,在多种实验资料的解释中,用于长期实验的所有动物模型的完整遗传史是很有用的(Fox, 1967)。遗传史也提供已维持动物的完整性的某些保证。这就决定了实验动物按遗传学控制原理分类的意义。

远交系动物 是以趋向于最小近交繁殖系统维持的动物,并有最大的遗传变动。显然,繁殖群结束外来繁殖株的引入而自身繁殖许多世代后,会有少量近交繁殖产生。因此,远交系动物的遗传史应当包括:①繁殖群大小;②结束外部繁殖株的封闭群的时间;③评价封闭群的近交系数。

远交系动物具有广泛的遗传基础,个体间差异较大。因此,在模拟(仿效)人类群体的某些研究中,是比较有用的,其实验结果带有一般性和普遍性,因而,具有一定的代表性。其常用于药理、毒理、生理、生殖、肿瘤等研究工作中。

近交系动物 指已按兄妹交配或亲子交配20代或相当于20代的动物(NIH, 1974)。近交系内的遗传变化最小,其基因纯度在理论上为99.3%,因而,具有较为稳定的遗传特征,基本一致的遗传背景及比较狭隘的遗传基础,个体之间比较均一和相似。概括近交系的主要特征有7个方面。

(1) 纯合性 近交系的个体实际上在所有遗传位点都是纯合的(99.3%),相反,在远交系中,稀有基因会连续分离,而意外发生的偶然纯合隐性突变动物可能导致混乱。

(2) 同源性 一个近交系的所有成员,在遗传上是相同的(如同人类中的一卵双生儿)。一个近交系的个体可以接受来自相同品系的供体的皮肤和肿瘤的移植。整个品系也可以以血液、组织类型及生化多态性为特征。因此,只用一个近交系阐述是可能的,例如,“C3H/He品系在主要组织相容性位点上有H-2单型”。

(3) 长期的遗传稳定性 近交系在遗传上几乎长期不变地保持其特征。因此,可以搜集近交系特征有关的背景。随着胚胎冷冻技术的出现,在近交系中几乎完全可以排除属于突变而产生的轻微的遗传变化。在远交系动物中,其基因改变较频繁。因此,表型可以作为选择和意外发生的结果。

(4) 同一性 虽然,在一个品系永远不可能获得其全部真实性,但是,在近交系中至少可以通过生化多态性研究检验其真实性。Groen (1977) 曾利用这种方法检查了 53 个近交系,结果发现来自 Zeist 的 CPB-R 株在遗传上可能污染。在远交系动物中,品系的污染则更难以检定。

(5) 表型均匀性 不少特征,如肿瘤发生率,形态学及对药物的反应是高度遗传的。关于这种特征,近交系通常比远交系更为均匀,这提示对于获得统计学的精密水平所需要的动物数更少。在高度遗传的形态学特征中,如下颌骨, Festing (1976) 证明,如果在实验中,下颌骨发生一单位的改变,对与获得统计学水平,按需要的动物平均数计算为:近交系为 16,远交系为 25, F₂ 杂种为 34。因此,达到相同的统计学精密度需要远交系的动物数比近交系多出 50%。

(6) 独立性 每一近交系有自己独特的一套特征,可以发现各品系中,实际上每一特征的不同,从行为到对疾病的敏感性或酶活力的范围。因此,不论对任何给予的研究课题,可以选择最为适当的一个品系;对哺乳动物生物学的研究,可以应用品系间的差异。在近交系中,疾病模型特征的一些例子见表 5。

(7) 国际分布 由于一个近交系的所有个体在遗传上是相同的,其子群也相同。因此,不少近交系可以分布在世界各地,使采用同一品系动物进行研究,在各地可以进行比较。国际标准也提示在品系特征上的资料,可以更有效地收集。远交系动物则不,它可能无广泛的分布。

根据近交系的特征,在应用上也可分为 7 个方面。

(1) 作为标准的实验材料 因为近交系可以作为一种标准的实验材料,可以看到不少近交系动物应用的例子。例如, Spratt (1967) 对了解气压波动是否影响小鼠的行为发生兴趣,而分析收集近交系 C57BL/6 小鼠在旋转活动和气压方面超过 14 个月以上的资料,并注意到气压变化和活动之间有明显的关联作用。在这种研究中,不论是近交系还是远交系,基本上都可以使用,但在这种情况下,使用近交系的优点是获得属于极大的动物表型均匀性的高统计学的精密度,并可以重复实验的事实。

(2) 以近交系应用为基础 某些类型的研究只能使用近交系动物来做,在牵涉可移植肿瘤应用的免疫学研究中,是实际的情况。另一种情况是 Coleman 和 Hummel (1969) 对小鼠突变“糖尿病”的一些作用的研究感兴趣的例子,他们主要了解是否糖尿病和正常小鼠的连体生活(以外科手术联合两个动物)会导致治愈糖尿病小鼠。为了避免属于免疫排斥的并发症,除了突变的糖尿病外,与遗传上相同的连体生活一起的小鼠作基础。糖尿病突变体在近交系维持,可强制分开,所以,连体生活是可能的。可以利用近交系进行这种研究。

(3) 作为病理模型 表 5 是小鼠病理模型的一些例子,这种模型也发生在其它种类。最典型的例子之一是在日本(Dkamoto, 1969) 开发的自发性高血压 SHR 大鼠。尽管人类的

高血压可能有与大鼠不同的病因学，事实上，存在导致高血压的许多缺陷，SHR 大鼠乃是实验可能抗高血压药物的良好动物模型 (Roha, 1976)。当然，病理模型可以在远交系中以外科手术或药物诱导，不过，这种干预可能引起属于随实验化合物的间接作用的其它结果。在许多情况下，遗传的模型比诱导的模型更为方便或更为可靠。

表 5 近交系小鼠中疾病模型特征的例子 (Festing, 1978)

特 征	品 系
嗜乙醇 (10%)	C57BL, C57BR/cd
攻击/好斗	SJL, NZW
音源性癫痫	DBA/2
自体免疫贫血	NZB
淀粉样变性	YBR, SJL
脾裂	CL, A
Chediak-Higashi 综合征	SB
高血压和心脏缺陷	BALB/c, DBA/1, DBA/2
血脯氨酸过多和脯氨酸尿	PRO
肥胖或糖尿病	NZO, PBB, KK, AY
膝关节的骨关节病	STR/1
烦渴	SWR, SWV
抗粘病毒感染	A2G
肿瘤: 白血病	AKR, C58, PL, RF
Hodgkin 氏症	SJL
肿瘤	A
肝细胞瘤	C3Hf
乳房肿瘤	C3H, C3H-A ^{vy} , GRS/A, RIII
卵巢畸胎瘤	LT
诱发浆细胞瘤	BALB/c, NZB
睾丸畸胎瘤	129/terSV
完全缺乏自发性肿瘤	X/Gf

(4) 增加遗传性 在不少情况下，实验结果是高度品系依赖性的。在本书的许多章节中都可以找到这种例子，这里不再列举。

(5) 证明特征之间的相互关系 如果使用几个近交系，有时表明各种特征有关联是可能的。这种方法被普遍采用，例如，证明免疫应答主要与组织相容性复合物有关。测定这种应答，若根据其单型分类各个品系，经常可以看到一些相互关系。另一例子是在脑生化和行为的研究中，Gaitonde 和 Festing (1976) 发现脑谷氨酸脱羧酶活力与开放性野外行为之间，在 10 个近交系小鼠中有明显的阴性关系。这种类型的研究可以帮助拣出这种特征中一些复合的相互关系，但是，它需要许多品系的应用，而应用远交系是根本不可能的。

(6) 收集品系特征资料 在生物医学研究中，近交系动物是很有价值的工具。在表现这些品系的特征中，进行大量的研究尝试是值得的，因为，这种资料在研究结果的解释中是很有价值的。小鼠在常规环境和 SPF 环境下寿命和死亡原因的资料已有收集 (Storer, 1966; Festing & Blackmore, 1971)。

(7) 研究某一特征遗传的方式 在某一特征的遗传方式的研究中，近交系动物是十

分有用的。在特征性研究中，存在品系差异的简单结果，事实上是特征在一定范围内遗传的。完整的遗传分析可以牵涉到发展起来的“重组近交系”（Bailey, 1971）、同类系及各种杂交的应用。近交也经常用于在选择性实验中应用分离株的合成。

小鼠、大鼠、豚鼠、兔子等各种近交系动物已日益增加其在生物医学研究中的应用。它作为一种精确的研究工具，随着趋向于了解疾病敏感性个体变化的研究进展，会日益增加其应用价值。

杂种 杂种具有两种类型：1) 单交：由两个品系之间进行杂交所产生的动物为单交动物。虽然，从一单交所得的动物在遗传上是相同的，杂种动物通常比其亲代更能适应于环境的变化，繁殖特性通常通过近交系杂交来改善。2) 双交：由两个单交杂种产生的动物为双交动物。双交动物比单交动物具有更广泛的遗传基础，对于杂种动物的资料，应包括近交系的遗传史较为适当。

突变体 在动物繁殖中，常有个别基因发生变异，丧失了原有的正常功能，这种变异称为突变。突变体是指自然发生或人工诱发的遗传突变所产生的动物。1978 年国际公布的小鼠突变基因已有 638 个，大鼠 105 个，兔子 76 个，豚鼠 38 个。这些突变动物有些具有与人类某些疾病相似而用作动物模型进行研究，如肥胖 (Ob) 小鼠、自发性高血压大鼠 (SHR)、自体免疫小鼠 (NZB)、无胸腺裸鼠等。突变体动物一般繁殖不良，其遗传史应包括必要的近交系或远交系资料。

重组近交系 由两个近交系杂交后，其子代经连续 20 代以上兄妹交配育成的近交系。

同源突变近交系 两个近交系，除了在某个指明位点等位基因不同外，其它所有基因全部相同。

同源导入近交系 通过杂交、互交或回交等方式把一个基因导入到一个近交系中，由此形成一个新的近交系，它与原来近交系的差别只是在一个很小的染色体片断上的基因。如无毛品系 C3H/HeN-hr，是以突变的隐性基因无毛 (hr) 的纯合体 (hr/hr) 与 C3H/HeN 品系反复杂交产生的。从 C3H/HeN-hr 来的小鼠，实际上除了 hr 位点外，其遗传上与 C3H/HeN 品系小鼠是相同的。这些品系尤其应用于突变基因的研究，因为，近交系提供了理想的对照动物。

亚系和遗传漂变 享有相同品系名称而维持在不同地方的品系或株之间可能有遗传差异，当一个品系经过 8—19 代兄妹交配而分为 2 个或 2 个以上分支；或单个种群内的平行亚系中出现遗传差异时；或当另一实验室建立了一个新种群时称为亚系。维持在一个地方的品系或株，超过一年以上时，可能会发生遗传变异。因此，对于长期研究，不论何时使用它们，查明动物的遗传状态是十分重要的。

三、动物模型的分类

在生物医学研究过程中，对于实验和临床的假说，常常依赖使用动物模型作为实验的根据，尤其是在慢性疾病中，更为广泛地采用这种手段。应用与动物模型有关的基本生物医学资料，可以减少研究者的盲目性。

1. 按动物生活环境分类

(1) 实验室种类 这种动物模型是指正在实验室驯化，人工饲养、繁殖的各种实验动物，它可以提供最好的遗传学和环境控制的实验背景。

(2) 家养动物种类 指家庭饲养的各种家禽、家畜。无论是城市的，还是乡村的，人的影响范围可以变化，动物的生活环境可以密切地接近人类的环境。

(3) 野生动物种类 为自然生态背景，几乎不存在有意识的干扰。

以上三类动物都可以进行研究，在环境和遗传因素方面的比较研究有增加的可能。其优缺点如表 6。

表 6 三种动物类型优缺点的比较

优 点	缺 点
A. 实验室种类	
1. 连续饲养和记录	1. 生活在人工环境中
2. 观测迅速	2. 投喂标准饲料
3. 有众多的个体供选择	3. 宿主的大小和疾病的急性性质对临床的或应用的研究不太合适
4. 生命期短	
5. 标准环境或遗传组成的近交系：小鼠、大鼠、鸡、豚鼠、地鼠、兔子	
6. 在癌症研究领域中有可用于传播性和移植性肿瘤	
7. 有基本的生化、生理及病理资料	
B. 家养动物种类	
1. 生活于与人类相似或相同的环境	1. 饲养管理困难：空间、成本、管理、安置设施
2. 发病率常可进行比较	2. 实验对象损失：屠宰
3. 可研究经自然途径的感染	3. 疾病的记录和报告有限
4. 短时间内经历疾病的全过程	4. 可用的免疫学资料有限
5. 很适用于临床研究	
6. 有无限的生前和死后标本	
7. 可进行传播研究	
8. 在种群中，疾病的频率既有升高，也有降低	
C. 野生动物种类	
1. 可以评价自然条件下疾病的频率	1. 疾病记录和报告极有限
2. 揭示自然条件下的正常周期（非偶然性）	2. 关于动物模型的基本资料有限
3. 允许测定自然条件下的因素 a. 预后 b. 监测	3. 难以在实验室条件下饲养
	4. 带有对家畜和人潜在的危险性：人畜共患病

2. 按产生疾病的原因分类

(1) 自发性动物模型 指动物所产生仿效人类的某种疾病是自然发生的，事先未经任何有意识的人工诱导的动物模型。其包括各种遗传性疾病和肿瘤模型。在生物医学研究中，自发性动物模型的开发和利用已取得了惊人的成绩，极大地推动了生物医学研究的进展，尤其是在遗传学、肿瘤学、微生物学及免疫学等领域中。