

The Laboratory Mouse

实验小鼠

[美] Mark A. Suckow 著
Peggy Danneman
Cory Brayton

孙 璘 吴晓晖 等译



高等教育出版社
Higher Education Press



实验小鼠

Mark A. Suckow

[美] Peggy Danneman 著

Cory Brayton

孙 璘 吴晓晖 等译



高等教育出版社

图字:01 - 2007 - 4094 号

译自

Mark A. Suckow, Peggy Danneman, Cory Brayton

The Laboratory Mouse

©2001 by CRC Press LLC

This book contains information obtained from authentic and highly regarded sources. Reprinted material is quoted with permission, and sources are indicated. A wide variety of references are listed. Reasonable efforts have been made to publish reliable data and information, but the author and the publisher cannot assume responsibility for the validity of all materials or for the consequences of their use.

All Rights Reserved.

Authorized translation from English language edition published by CRC Press, part of Taylor & Francis Group LLC.

封面图片介绍(丁昇 李刚 摄影)

作为重要的哺乳类模式动物之一,小鼠和人有超过 99% 的基因同源,在基因功能研究中起重要作用。该图片显示了复旦大学发育生物学研究所通过 PB 转座系统培育的红色荧光蛋白转基因小鼠。

图书在版编目(CIP)数据

实验小鼠/(美)苏科(Suckow, M. A.), (美)丹内曼(Danneman, P.), (美)布雷顿(Brayton, C.)著;孙磷等译. —北京:高等教育出版社, 2007. 11

书名原文: The Laboratory Mouse

ISBN 978 - 7 - 04 - 022822 - 9

I. 实... II. ①苏...②丹...③布...④孙...
III. 实验动物 - 鼠科 - 饲养管理 IV. S865.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 141086 号

出版发行	高等教育出版社	购书热线	010 - 58581118
社 址	北京市西城区德外大街 4 号	免费咨询	800 - 810 - 0598
邮政编码	100011	网 址	http://www.hep.edu.cn
总 机	010 - 58581000		http://www.hep.com.cn
		网上订购	http://www.landaco.com
经 销	蓝色畅想图书发行有限公司		http://www.landaco.com.cn
印 刷	北京未来科学技术研究所 有限责任公司印刷厂	畅想教育	http://www.widedu.com
开 本	787 × 1092 1/16	版 次	2007 年 11 月第 1 版
印 张	10.75	印 次	2007 年 11 月第 1 次印刷
字 数	170 000	定 价	24.00 元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换。

版权所有 侵权必究

物料号 22822 - 00

《实验小鼠》译校人员名单

孙 璘 吴晓晖 等译
孙 璘 吴晓晖 校

参加翻译人员(按姓氏笔画为序):

丁 旭	丁 昇	万 敏	王家婧
田 蕾	朱化星	朱焕乎	池丛武
孙 磊	孙 璘	应明耀	吴晓晖
吴 越	杨艳玲	陈月英	陈禹雷
夏衍倩	高春燕	黄晓萍	谭艳凤

前 言

小鼠等实验动物的使用一直是生物医学研究中重要的组成部分。这类研究人员常承担着广泛的责任,包括设备管理、动物饲养与管理、相关规定的遵守以及直接进行与研究项目相关的技术操作。这本手册的写作目的是为在研究机构中饲养或使用小鼠的研究人员、技术人员和动物饲养员提供一本简便迅捷的参考手册。它尤其适合那些缺少组织优良的大型动物设施的小型研究所或研究中心,以及刚接触小鼠实验的研究人员。

本手册分为六章:“重要的生物学特征”(第一章)、“饲养”(第二章)、“管理”(第三章)、“兽医照管”(第四章)、“实验方法学”(第五章)和“资源”(第六章)。最后一章“资源”为读者提供了有关额外的信息、动物、饲料、卫生设施、笼盒、研究及兽医设备的各种可能来源和供应商的清单。这份清单并不完全,也不表示所列商家比未列的要好。它的出发点只是便于读者建立一个自己喜欢的供应商名单。

最后需要指出的是所有打算按照本手册的描述进行各种操作的人员应得到正确训练。相关人员接受的初期和持续培训可以改善其对小鼠的人道管理和使用,这将促进利用小鼠进行相关研究、教育或检测项目的成功。

作者特别感谢以下人员的帮助:Muriel T. Davisson 博士和 Dorcas J. Corrow 博士在审阅部分章节时给予了极有价值的指导;Colleen M. Vallee 在许多图片中演示了实验;感谢 Valerie A. Schroeder 精心绘制的图片。本书从他们的努力中获益甚丰。

(孙 璘 吴晓晖 译校)

作者简介

Mark A. Suckow, 兽医学博士, 美国伊利诺斯州圣母大学 Freimann 生命科学中心主任。

Suckow 博士于 1987 年获得美国威斯康星大学兽医学博士学位, 于 1990 年在密歇根大学完成实验动物医学博士后住院医师培训。他拥有美国实验动物医学院的专业认证。

Suckow 博士已经发表了 50 多篇学术论著。他曾获美国实验动物医学联合会 1996 年度青年研究者荣誉称号, 并于 1998 年获得美国实验动物工作者学会和美国兽医学联合会颁发的实验动物优秀研究奖。

Peggy J. Danneman, 科学硕士及兽医学博士, 于 1982 年从宾夕法尼亚大学获得兽医学博士学位, 然后在宾州 Wernersville 的一个小兽医站工作了两年。1984 年她进入宾夕法尼亚州立大学 Hershey 医学中心进行实验动物医学住院医师项目学习。从这个项目获得科学硕士学位后, 她成为宾夕法尼亚州立大学的教员, 随后成为美国实验动物医学院认证的专业兽医。现在她在美国缅因州 Bar Harbor 的杰克逊实验室 (Jackson Laboratory) 任兽医主任。Danneman 博士一直积极从事有关痛觉、麻醉、痛觉丧失和人道安乐死的研究。她在这些研究领域以及实验动物科学和生物伦理学等方面有很多讲座和著作。

Cory Brayton, 兽医学博士, 于 1985 年获得康奈尔大学兽医学博士学位, 并拥有美国实验动物医学院和美国兽医病理学院专业认证。她在康奈尔大学动物医学中心和纽约市洛克菲勒大学做过博士后。从 1992 年到 1998 年, 她在纽约市特殊外科医院担任设备中心主任, 并于 1998 年成为德克萨斯州休斯敦贝勒医学院的比较病理学实验室主任。Brayton 博士希望把她对本书的贡献献给小鼠及其研究者, 献给支持人道主义及相关研究的饲养员和兽医, 献给理解她对于重大损伤和优秀科研的兴趣的家人和朋友。

(孙 璘 吴晓晖 译校)

目 录

第一章 重要的生物学特征	1
简介	1
保种和品系	2
命名	3
行为	5
解剖与生理特征	5
标准数值	7
血液学	11
第二章 饲养	13
动物房	13
屏障系统与防扩散系统	17
环境	18
卫生与有害生物控制	20
营养	22
水	23
繁殖	23
身份标识和记录保存	29
运输	31
第三章 管理	33
管理机构 and 章程	33
动物管理和使用委员会	34
职业健康和人畜共患的疾病	35
第四章 兽医照管	38
基本兽医装备	38
小鼠的常规体检	39
常见疾病	40
健康普查与监测	82
生物材料的测试	84
繁育	84

II 目 录

疾病治疗	85
采取卫生措施预防疾病	87
麻醉和止疼	87
安乐死	99
第五章 实验方法学	103
管束	103
取样方法	105
给药	109
单克隆抗体的制备	113
尸检	115
第六章 资源	122
机构	122
出版物	124
电子资源	125
小鼠	126
饲料	127
装备	127
参考文献	132
中英名词对照	149
索引	157

第一章

重要的生物学特征

简介

人类在几百甚至上千年前就已开始饲养小鼠,并从 17 世纪开始将之应用于科学研究。然而,真正将实验小鼠发展成为一种模式动物则是从 20 世纪早期的遗传学实验开始。今天,实验小鼠已被公认为是一种在现代遗传学研究中非常出色的模式生物。小鼠还被运用于许多其他方面的研究,包括肿瘤、免疫学、毒理学、代谢、发育生物学、糖尿病、肥胖、衰老和心血管疾病的研究。实验小鼠在许多方面表现出它们的优势,包括体形小、世代周期短和易于实验室饲养。在所有的哺乳动物中,它们的遗传背景研究得最透彻,这一事实更增加了其在各种研究领域中的重要价值。

小鼠属啮齿目(Rodentia),大多数作为研究用小鼠都属于鼠属(*Mus*)。旧大陆的家鼠 *Mus musculus* 及其亚种 *M. musculus castaneus* 和 *M. musculus molossinus* 都很常用。其他用于研究的小鼠还包括 *Mus spretus*、*Mus caroli*、*Mus pahari*、*Mus domesticus* 和 *Peromyscus* spp.。

保种和品系

遗传多样和遗传稳定的小鼠在研究中都有使用。NIH Swiss、Swiss Webster、ICR 和 CD-1 是其中应用最普遍的具有遗传多样性的品系,而遗传稳定的品系则超过 3 000 种,其中包括:

- **近交小鼠**——由至少 20 代的连续兄弟和姐妹交配得到的一种特定的近交系,其同一品系内的小鼠几乎完全一致。C57BL/6、BALB/c、C3H、FVB、129、DBA 和 CBA 是其中应用最广泛的近交品系。

- **杂交小鼠**——是指两个不同的近交系小鼠交配后得到的第一代小鼠(F₁)。

- **重组近交小鼠**——当来自同一杂交的 F₁ 小鼠(杂交小鼠)再交配时得到的后代被称为第二代小鼠(F₂)。重组近交小鼠是由从 F₂ 代开始经连续 20 代兄弟和姐妹交配得到的品系。

- **带有自发突变的近交小鼠**——是指从一个出生时即带有显著遗传突变的单个小鼠繁衍而来的近交系。如肥胖小鼠系(C57BL/6J - *Lepod*)就是由于其编码激素的 *leptin* 基因突变造成过度肥胖。

- **同源突变品系**——这些品系的小鼠彼此只在单个基因上有差异,造成差异的原因是其在这个基因上发生了自发突变。当突变形成后,带有该突变的小鼠就与原来的近交系区分开来而作为另外一种品系保存下来。(注:同源突变品系也可以由人为“基因剔除”手段来实现,详见下文。)

- **带有诱发突变的小鼠**——突变可以由化学物质(如乙基亚硝基尿素)、辐射或者反转录病毒引入。这类小鼠还包括:

- **转基因小鼠**——这类小鼠的基因组上带有特定外源 DNA 的插入。例如几种侧索硬化肌萎缩(Lou Gehrig's disease)的转基因小鼠模型,它们都带有一段编码一种非正常酶的人源基因(比如, B6SJL - TgN[SOD1-G93A]1Gur 小鼠)。

基因剔除小鼠——是指通过一系列复杂的被称作“同源重组”的过程后,某个正常基因丧失功能的小鼠。如一种严重免疫缺陷的基因剔除小鼠,其缺失了一个B淋巴细胞和T淋巴细胞发育所必需的基因(比如,C57BL/6J-*Rag1tm1Mom*)。

同类小鼠——同类小鼠(同源导入小鼠)和同源突变小鼠大致相似,不同之处在于同类小鼠同品系内的基因差异不是由突变造成,而是通过杂交从另外一个品系引入的。培育同类小鼠需要选择一种特定的近交系作为宿主品系,将带有目的基因的品系与其交配,并让它们的后代与原宿主品系回交至少10代。

命名

命名规则统一由国际小鼠遗传标准命名国际委员会(International Committee on Standardized Genetic Nomenclature for Mice)制定。使用适当的命名对于鉴别小鼠相当重要,因为对于其遗传构成的认识和其他上千种小鼠品系的区别都包括在这些小鼠命名的信息中。小鼠的命名相当复杂,如何正确地理解和使用也相当困难并富于挑战。下文是一些关于如何命名的简要概述。如想得到关于命名方法和规则的详细描述,请参阅杰克逊实验室网站(www.jax.org)的“JAX Mice”一栏下的“基因和品系名词汇编(Gene & Strain Nomenclature)”。这些信息会每四年一次地刊登在杂志《癌症研究》(*Cancer Research*)上(“近交系小鼠标准命名规则(Standardized Nomenclature for Inbred Strains of Mice)”)。

远交小鼠的命名方式为实验室(或提供者)的编号后面跟着一个冒号和品种名称。品种名称通常由2~4个大写字母组成。例如Crl:ICR是来自于Charles River Laboratories的ICR远交小鼠。

近交小鼠的命名由一组字母和数字组成,字母通常用大写。如FVB、C3H、129等。**亚系**是指同一个近交系的后代中隔离了18代以上形成的种群。亚系的命名方式为品系名加斜线,后加一个数字或一些字母或两者同时存在,代表维持这个种群的研究所/实验室的名字。

如 DBA/1J 和 DBA/2J 代表两个不同的 DBA 亚系,它们都由 Jackson Laboratory(J)保存。杂交小鼠用亲代品系的标准品系名缩写命名(如 D2 代表 DBA/1, B6 代表 C57BL/6),通常母本品系名缩写在前。B6D2F1/J 代表雌 C57BL/6 小鼠与雄 DBA/2 小鼠交配产生的后代,F1 则表示该交配得到的第一代小鼠。重组近交小鼠的命名由祖先品系名的单字母或双字母缩写组成(如 D 代表 DBA/2, B 代表 C57BL/6),祖先品系缩写之间用“X”分隔。如 BXD 代表由 C57BL/6 和 DBA/2 近交小鼠自交的后代。

带有自发突变的近交小鼠命名采用标准品系名后跟突变基因的符号组成。如 C57BL/6J - *Lep*^{ob} 表示 C57BL/6J 小鼠在 *leptin* (*Lep*) 基因中发生了 *obese* (*ob*) 突变。

转基因小鼠的命名采用近交种(或杂交种)的标准品系名后跟由三部分组成的转基因名构成,如 B6SJL - TgN(SOD1 - G93A)1Gur。

1. 命名的第一部分(*TgN*)代表外源基因的插入方式(在这里表示通过显微注射将外源 DNA 导入受精卵的原核中)。

2. 命名的第二部分(*SOD1 - G93A*)代表插入的外源基因(在这里表示人 *SOD1* 基因的一种突变形式)。

3. 命名的第三部分(*1Gur*)表示奠基者品系编号(在这里是 1)和分配给制造这个转基因品系的实验室的注册号(在这里 *Gur* 表示 Dr. Mark Gurney)。

基因剔除小鼠的命名方式与自发突变小鼠的命名方式相同,后面跟着描述目标基因失活方法的字符串和构建该基因剔除小鼠的实验室名称。C57BL/6J - *Rag1tm1Mom* 表示 *Rag1* 基因剔除的 C57BL/6J 小鼠,该小鼠是通过定点突变的方式构建(*tm*, targeted mutation)的第一个奠基者品系(1),而构建该小鼠的实验室是 Drs. P. Mombaerts 和 S. Tonegawa(*Mom*)的实验室。

同类小鼠的命名通常用背景或宿主品系名(通常用缩写)后面跟英文的句号(.),然后是提供该性状的品系名称(通常用缩写),最后用横线(-)连接转移的基因名。例如 B6. AKR - *H2k* 表示该小鼠来源于 C57BL/6,与原品系的差别在于有来自 AKR 小鼠的主要组织相容性抗原基因 *H2k*。

行为

一般来说,实验小鼠攻击性不强,遇到危险时大都会逃跑而不是争斗。但当操作者抓小鼠的时候它可能会咬人,偶尔还会发生操作者接近时小鼠咬人的情况。

尽管是一种群居动物,小鼠之间仍会发生争斗甚至造成严重伤害。这种现象对于雄性小鼠和某些品系来说特别明显,如 Balb/c 小鼠。争斗的发生可能是为了争夺地位或维护地盘。通常所看到的争斗结果是毛发出现斑秃。斑秃是一种毛发或胡须在一定部位脱落的现象,通常斑秃的部位没有伤口,与正常部位之间的边界清晰。这是占统治地位的小鼠在被统治者身上留下的印记,统治者则一般毛发完好。尽管有这些争斗行为,小鼠依然是一种社会性动物,最好将其维持在一个合适的种群中。

小鼠是一种夜行性动物,在晚上最为活跃。在实验室环境中发现小鼠在白天也有许多活动。小鼠通常有打洞和筑巢的习性,因此需要给它们提供这种行为所需的垫料和其他材料。由于小鼠的体重与体表面积之比很小,这些行为可以帮助小鼠保持体温。

解剖与生理特征

小鼠特有的重要解剖和生理特征包括:

► 齿式

- 小鼠的齿式为 2(1/1 门齿、0/0 犬齿、0/0 前臼齿和 3/3 臼齿)。
- 小鼠的门齿会不停的生长,如果发生咬合不正则会过度生长。

► 骨骼

- 小鼠正常的椎式是 C7 T13 L6 84 C28。
- 小鼠一般有 13 对肋骨,近头部的 7 对属真肋骨并与胸骨相连。此外还有 6 对假肋骨,其中最靠近头部的 3 对与最尾端的真肋骨相连,后 3 对假肋骨则是游离的,不与任何其他骨骼相连。

► 外部特征

- 前后足各有 5 趾。
- 雌鼠一般有 5 对乳头,胸部 3 对,腹部 2 对。

► 消化系统

- 小鼠的消化道与其他哺乳动物(反刍动物除外)类似,由食道、胃、十二指肠、空肠、回肠、盲肠、结肠和直肠组成。
- 胃分为贲门部(无腺体)和幽门部(有腺体)两部分。无腺体的部分布满了鳞状上皮。
- 小鼠没有阑尾。

► 泌尿生殖系统

- 通常右肾较左肾靠前。
- 雄鼠腹股沟管敞开,睾丸可以缩入腹腔。雄鼠有阴茎骨,这是尿道上方在阴茎顶端的一块小骨。包皮腺是一对位于阴茎包皮顶端皮下的结构,有时这些腺体会形成脓肿成团状分布在包皮旁边。
- 雌性生殖道包括一双角子宫组成的中间体。阴蒂腺位于子宫开口的两侧的皮下,像包皮腺一样有时也会形成脓肿。
- 雄性小鼠与雌性小鼠差别明显,雄性有一对包有睾丸的阴囊,肛门与生殖器距离较大。(图 1.1)
- 小鼠的胎盘是绒(毛)膜受血胎盘。
- 尿一般澄清、黄色、渗透压高(约 4.3 osmol/kg)¹,常含有大量的蛋白质,包括尿类粘蛋白、 α -及 β -球蛋白,还有其他主要尿蛋白²。正常小鼠的尿液 pH 大约是 5.0。

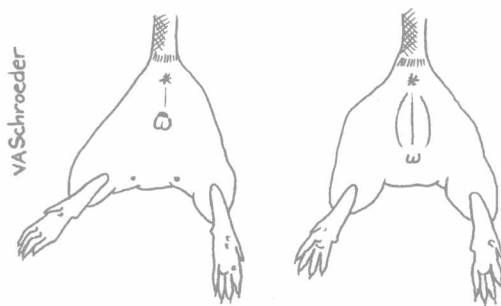


图 1.1 雌(左)雄(右)小鼠的肛门—外生殖器间距不同,雌性的比雄性的要短

- 母体免疫球蛋白通过胎盘传给胎鼠,在小鼠出生之后 16 天内通过初乳经肠系膜上皮细胞传给幼鼠。

► 呼吸系统

- 小鼠有 1 片左肺叶和 4 片右肺叶(上、中、后、次叶)。

► 与眼睛相关的腺体

- 哈氏腺是位于眼眶中的马蹄铁形腺体,其分泌物起到润滑眼睑的作用。

- 眼眶外腺位于耳朵前方的腹侧皮下,分泌润滑液润滑眼球。
- 眼眶内腺位于眼角,分泌润滑液润滑眼球。

► 脾脏

- C57BL 小鼠的脾脏具有非病理性的深色色素沉积,一般呈点状。这一色素的化学成分为黑色素^{3,4}、脂褐质⁵或血黄铁质⁶。

标准数值

基本生化指标

下文列举了多项生物学(表 1.1)、临床化学(表 1.2)、尿液(表

1.3)和血液学(表 1.4)的典型参数。(注:不同的小鼠个体、不同的品系、不同的实验室以及取样方法的不同都会使这些数据产生显著偏差。每个实验室应该为其动物房建立一套自己的标准数据。)

表 1.1 小鼠的各种生物学指标

指标	参考数值
双倍体染色体数目	40
寿命	2 ~ 3 年
成年小鼠体重	20 ~ 40 g
体温	36.5 ~ 38.0℃ (97.5 ~ 100.4 ℉)
代谢率	180 ~ 505 kcal/(kg · 天)
食物摄取	12 ~ 18 g/(100 g 体重 · 天)
饮水量	15 mL/(100 g 体重 · 天)
呼吸频率	80 ~ 230 次/min
心率	500 ~ 600 次/min

临床化学

一些临床化学指标的大概范围见表 1.2,其列举的这些数值范围表征了 1 至 12 个月大的小鼠的平均值。表 1.2 也综合了从不同的品系、性别、实验室和动物房条件得来的数据。

表 1.2 小鼠临床化学指标^a

分析指标	报道过的平均数值	评判和/或器官系统
葡萄糖	106 ~ 278 mg/dL	胰腺(糖尿病)
尿素氮(BUN)	19 ~ 34 mg/dL	肾脏
肌酸酐	0.5 ~ 0.8 mg/dL ^b	肾脏
钠	147 ~ 167 meq/L	电解质/水平衡
钾	5 ~ 9 meq/L	电解质/水平衡
氯	104 ~ 120 meq/L	电解质/水平衡

续表

分析指标	报道过的平均数值	评判和/或器官系统
钙	9 ~ 12 mg/dL	甲状腺/副甲状腺、 肠、胰腺、肾脏、骨转移
磷	6 ~ 13 mg/dL	肾脏
铁	210 ~ 474 mg/dL	铁的运输和储存
丙氨酸转氨酶 (AST 或 SGPT)	26 ~ 120 IU/L	肝脏
天冬氨酸转氨酶 (AST 或 SGOT)	69 ~ 191 IU/L	肝脏、心脏、骨骼肌
碱性磷酸酯酶 (ALP)	44 ~ 118 IU/L	肝脏、消化道、肾脏、骨骼
乳酸脱氢酶 (LDH)	26.8 ~ 34.4 mu/mL	肝脏、心脏、骨骼肌病 毒感染导致 LDH 升高
山梨醇脱氢酶 (SDH)	27 ~ 37 IU/L	肝脏
肌氨酸酐激酶	2.5 ~ 3.7 IU/L	心脏和骨骼肌， 肌肉营养不良
总蛋白	43 ~ 64 g/L	肝功能,免疫球蛋白状况
白蛋白	20 ~ 47 g/L	肝功能
胆固醇	63 ~ 174 mg/dL	肝脏
甘油三磷酸酯	71 ~ 164 mg/dL	心血管疾病
总胆红素	0.3 ~ 0.8 mg/dL	亚铁血红素分解代谢， 胆汁淤积

^a数值来自于参考文献 2,7 和 8。

^b肌氨酸酐水平高于 0.7 mg/dL 一般发生在 1 岁以上的小鼠中。

尿液分析

对小鼠的尿样进行分析比较复杂,因为通常情况下只有少量的尿液供研究。对那些需要进行多种或者定量的尿样检测,一般必须使用第 5 章所提到的代谢笼盒来收集 24 h 的尿液(注:在表 1.3 中,一些数值即指每 24 h 的值)。摄入水量和排尿量的上升(烦渴症和多尿