



Shiyan Dongwuxue Jichu

实验动物学基础

邵义祥·主编

 东南大学出版社
SOUTHEAST UNIVERSITY PRESS

南通大学杏林学院专业建设项目资助
应用型本科适用

实验动物学基础

主编 邵义祥

东南大学出版社
· 南京 ·

内容提要

本书系统地介绍了实验动物科学的基本概念和基础知识,阐释了实验动物环境设施概念与要求以及实验动物标准化的内涵、要求与实现路径;介绍了常用实验动物的生物学特性、应用及饲养管理基本知识;阐述了动物实验所涉及的基本概念和相关要求;对实验动物福利基本概念、深刻内涵及监管要求做了较为详尽的阐述,也简要概述了人类疾病动物模型的相关基本知识。本书既注重基础理论知识的传授,又贯彻应用型人才培养的目标,具有很强的实用性和指导性。主要适合于医学、药学、生物学、动物医学、动物科学类本科生教学使用,也可以作为相关专业专科生的教学参考书,对动物实验研究者亦具有很好的参考价值。

图书在版编目(CIP)数据

实验动物学基础 / 邵义祥主编. —南京:东南大学出版社, 2018. 11

ISBN 978-7-5641-8079-9

I. ①实… II. ①邵… III. ①实验动物—实验动物学—医学院校—教材 IV. ①R-332

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2018)第 261416 号

实验动物学基础

出版发行 东南大学出版社
社 址 南京市玄武区四牌楼 2 号(210096)
网 址 <http://www.seupress.com>
出 版 人 江建中
责任编辑 张 慧
经 销 新华书店
印 刷 江苏凤凰数码印务有限公司
开 本 787mm×1092mm 1/16
印 张 15.25
字 数 380 千字
版 次 2018 年 11 月第 1 版
印 次 2018 年 11 月第 1 次印刷
书 号 ISBN 978-7-5641-8079-9
定 价 39.00 元

实验动物学基础

编写人员

主 编 邵义祥

副主编 朱顺星 王生存 刘 春 何远清

编 者 (以姓氏笔画为序)

王生存(南通大学)

王庆华(南通大学)

王 旭(南通大学)

王胜洁(南京医科大学康达学院)

朱顺星(南通大学)

刘 春(南通大学)

何远清(江苏大学)

吴刘成(南通大学)

邵义祥(南通大学)

杨晋娴(南通大学杏林学院)

胡安康(徐州医科大学)

袁红花(徐州医科大学)

景 瑾(南通大学)

蒋荧梅(南通大学)

缪 进(南通大学)

前 言

人类对生命现象的了解和认识是在对生物体尤其是实验动物的观察、实验、分析过程中逐步积累发展起来的,医学、医药则是伴随着各种动物实验的开展而不断取得新的进展和突破的。由此可见,实验动物科学作为生命科学的基础学科,为人类卫生健康事业及经济社会发展做出了巨大贡献。进入 21 世纪,实验动物作为生命科学研究和生物技术发展不可或缺的基础材料和支撑条件,作为国家科技创新的重要生物资源,其重要作用更进一步凸显,实验动物标准化和动物实验规范化成为现代实验动物科学发展的必然要求,其发展必将推动生命科学尤其是医学、药学、生物学的更深入研究和更大发展,从而造福人类社会。

本书较为系统地解读了实验动物科学的内涵和外延,重点介绍了生命科学研究领域实验动物科学的基本概念、技术及其应用;阐述了实验动物标准化和动物实验规范化的意义和管理要求;介绍了实验动物福利的概念、要求及动物实验伦理审查的有关知识,概述了人类疾病动物模型的定义、意义及应用。力求使医学、生物学、药学、动物科学类学生掌握实验动物科学基础知识,认识实验动物科学在医学进步、医药研发和维护人类健康事业中所发挥的重要作用,拓宽视野,提升创新思维能力和实际应用能力。本教材适用于基础医学、生物学、药学、动物医学、动物科学类专业以及医学技术类专业本科教学使用。

该书吸取了本学科的最新研究成果,引用了多位专家学者公开发表的论文论著成果。在此,谨向这些为实验动物科学发展做出很大贡献的专家学者们表示真诚的感谢!特别要感谢扬州大学李厚达教授,他在实验动物科学领域的建树和学术观点,给编者很多启发。感谢南京医科大学、江苏大学、徐州医科大学同仁给予的支持和帮助!

衷心感谢东南大学出版社的热情支持! 特别感谢医学编辑室张慧老师等给予的真诚帮助!

本教材出版得到了南通大学杏林学院的大力支持和资助,谨致以诚挚感谢!

实验动物科学是一门新兴的综合性的学科,新知识、新技术发展很快,涉及的知识十分广泛,囿于我们的知识面和学术水平,疏漏和错误在所难免,恳请同行和读者批评指正。

编者

2018 年 05 月

目 录

第一章 绪论	1
第一节 实验动物科学的形成与发展	1
第二节 实验动物科学的概念	5
第三节 医学研究与实验动物	9
第四节 我国实验动物科学发展概况	12
第五节 实验动物科学发展趋势	18
第二章 实验动物的基本概念	21
第一节 实验动物的定义	21
第二节 实验动物的微生物学控制分类	23
第三节 实验动物的遗传学控制分类及命名	29
第三章 实验动物环境与设施	35
第一节 实验动物环境因素及其影响	35
第二节 实验动物环境要求与标准	44
第三节 实验动物设施	50
第四节 实验动物的饲养器材	59
第四章 实验动物标准化	68
第一节 实验动物标准化的定义	68
第二节 实验动物标准化的要求	69
第三节 实验动物标准化与医学研究的关系	71
第四节 实验动物标准化的保证体系	73
第五节 实验动物许可证管理	74
第五章 常用实验动物的生物学特点及应用	77
第一节 小鼠	77

第二节	大鼠	81
第三节	豚鼠	85
第四节	地鼠	88
第五节	家兔	90
第六节	犬	93
第七节	猫	96
第八节	非人灵长类动物	98
第九节	其他实验用动物	100
第六章	动物实验概论	111
第一节	实验动物生产供应管理及使用的特点	111
第二节	实验动物的领取或外购	113
第三节	动物实验准备与实施	115
第四节	影响动物实验结果的因素	120
第五节	动物实验人员的健康与安全防护	123
第六节	实验观察动物的日常管理	133
第七章	实验动物的饲养与管理	140
第一节	实验动物饲料与管理	140
第二节	常用实验动物的饲养管理	145
第三节	实验动物饮水与管理	150
第四节	实验动物垫料与管理	151
第五节	实验动物的卫生管理	152
第六节	实验动物的记录管理	158
第七节	繁殖生产计划与生产指数	161
第八节	不同遗传背景实验动物的繁育生产	162
第八章	实验动物福利	170
第一节	实验动物福利的定义及概况	170
第二节	减少、替代和优化	174
第三节	动物实验的伦理审查	178
第四节	动物实验过程中的福利原则	184
第五节	饲养管理过程中的福利原则	189

第九章 人类疾病动物模型概论	192
第一节 人类疾病动物模型概念	192
第二节 人类疾病动物模型分类	194
第三节 人类疾病动物模型的设计原则及注意事项	197
第四节 免疫缺陷动物	199
第五节 肿瘤动物模型	202
第十章 实验动物学基础实验指导	207
实验一 实验动物环境设施观摩	207
实验二 人员、动物及物品进出实验动物屏障设施的实践操作	209
实验三 实验动物抓取保定与编号标记方法	213
实验四 常用实验动物性别及年龄鉴定	216
实验五 实验动物健康的观察与评价	219
附 录	221
附录一 实验动物管理条例	221
附录二 实验动物微生物学质量控制标准	224
附录三 实验动物寄生虫学质量控制标准	227
附录四 实验动物常用参数	229
参考文献	233

本书课件资料请扫码下载：



第一章 绪 论

随着现代科学技术的迅猛发展,实验动物科学作为一门新兴的综合性的交叉学科也正以异乎寻常的速度不断取得新的进展,影响着生命科学的各个领域,成为生命科学研究的基础,成为医、药领域科技创新的基础支撑学科。实验动物和动物实验构成了实验动物科学的两个方面,而实验动物标准化和动物实验规范化则是现代实验动物科学的真正内涵,是现代科学技术革命对实验动物科学提出的新命题和新要求,也是实验动物科学研究和发展所要达到的最终目标。实验动物科学既是现代科学技术的组成部分,也是现代科学技术的催化剂,它的发展将在我国建设创新型国家,实现人与自然和谐发展的进程中发挥更大的作用!

第一节 实验动物科学的形成和发展

一、实验动物科学的萌芽期

人类对生命现象的了解和认识是在对生物体的观察、实验、分析过程中逐步积累发展起来的,医学、医药则是伴随着各种动物实验的开展而不断发展。

在世界四大古文明中,均有关于生命、疾病等朴素医学知识的记载,如公元前 2500 年埃及就有外科手术和尸体防腐技术(木乃伊制作),他们的医学文献上也最早记述了消除皱纹和染黑头发的方法。中国的《神农本草经》《黄帝内经素问》等也有用人体和动物进行传统医药实验的描述。公元前 1750 年的印度文献《吠陀》中亦有大量的活体解剖动物的资料。

古希腊的阿耳克美翁(Alcmaeon,约公元前 500 年)是第一个对动物进行系统解剖的学者。据记载,生物学史上第一本解剖学专著就是阿耳克美翁在解剖了大量动物尸体基础上而编写的。他认为,系统地解剖动物,尤其是对动物进行活体解剖,是获得解剖学知识的重要途径。亚里士多德(Aristotle,公元前 384—前 322 年)、埃拉西斯特拉塔(Erasistratus,公元前 304—前 258 年)和赫洛菲拉斯(Herophilus,公元前 335—前 280 年)等人研究动物形态学和分类学,将动物学体系分为形态描述、器官解剖和动物生殖三部分,也对动物进行了一系列解剖实验,从而对动物器官的结构和功能方面做出了开创性研究。公元前 2 世纪,希腊文明逐渐衰退,罗马文明兴起,当时的医学家盖伦(Galen,130—200 年)对猪、山羊、猴子和猿类等活体动物进行实验,并推广到对人体的认识,在解剖学、生理学及医学方面有许多发现。

在这个解剖学鼎盛的时期,人类利用动物进行观察、探索和实验研究,实验用动物为人类揭开生命之谜做出了巨大贡献。公元 476 年,罗马帝国灭亡,基督教思想在欧洲中世纪占

统治地位,自然科学研究受到了极大的压制,对动物进行的解剖试验也被禁止。直到16世纪,比利时解剖学家维萨里(Andreas Vesalius,1514—1564年)公开对犬和猪进行解剖实验,阐明了解剖学与生理学的关系,并进行活体解剖实验的公开示范教学,为现代解剖学的建立奠定了基础,引发了动物实验的新一轮高潮,《人体的构造》等相关学术著作纷纷问世。维萨里的同行,意大利著名解剖学家科伦布(Readus Columbus,1510—1559年)基于临床观察和动物解剖实验发现了肺循环。英国医生哈维(William Harvey,1578—1657年)通过对蛙、蛇、鱼、犬及其他动物进行一系列实验,发表了《动物心血管运动的解剖研究》,系统总结了动物体内血液循环运动的规律,并阐明了心脏在此过程中的作用。他还发表了《论动物的生殖》,对生理学和胚胎学的发展起了很大作用。

17世纪有人开始用犬进行临床试验,研究血液循环生理机制和糖尿病发病机制等。18世纪英国医生琴纳(Edward Jenner,1749—1823年)经过细致观察,研究牛、马和猪的痘疹,比较人类的天花,发现奶牛乳房的牛痘和挤奶者手部接触的关系,提出牛痘免疫人来预防天花,于1798年首次给人接种牛痘,取得良好的免疫效果,首次把动物实验与人类疾病联系在一起。

实验医学之父法国生理学家贝尔纳(Claude Bernard,1813—1878年)率先倡导以活体动物为主要实验材料,探究各种人类疾病。发明了很多动物研究的复杂方法,创立的实验室培养了大批优秀的学生,基于动物实验的经验与教训,他的学生卡雷尔于1912年因血管吻合术的发明和完善以及他在器官移植领域进行的研究而获得诺贝尔医学奖。法国科学家巴斯德(Louis Pasteur,1822—1895年)通过对牛注射弱株炭疽杆菌,对鸡注射减毒霍乱病原菌,用兔子致弱狂犬病毒等实验,最终发现了一种预防疫病的新方法——接种疫苗,奠定了现代微生物学的基础。德国科学家科赫(Robert Koch,1843—1910年)通过研究农畜的炭疽病,并在兔和小鼠身上做实验,于1876年分离发现了炭疽杆菌,原创性地证明了炭疽病的细菌性病理学和孢子形成。1882年科赫又证明结核病由结核杆菌引起,并提出了可能的治疗方案。德国细菌学家莱夫勒(Friedrich Loeffler,1852—1915年)在白喉研究的早期,证明了实验动物因注射白喉杆菌而死亡时,细菌仍留在注射点附近,他认为动物死亡是由细菌的毒素所造成。这一假说为后来的豚鼠动物实验所证实,从而发现了预防白喉的免疫法。在此基础上,1890年德国科学家贝林(Emil von Behring,1854—1917年)首创血清疗法,开启了抗毒素治疗的新时代。

俄国生理学家巴甫洛夫(1849—1936年)以犬为实验研究对象,从1891年开始研究消化生理,创造了一系列研究消化生理的慢性实验方法,揭示了消化系统的一些基本活动规律,为此于1904年获得诺贝尔生理学奖;他指出:“整个医学,只有经过实验的火焰,才能成为它所应当成为的东西。”“只有通过实验,医学才能获得最后的胜利。”

二、实验动物科学的诞生期

通过动物观察、解剖和动物实验获得医学发现和发明的例子很多,举不胜举。这些人类健康史上的重要发现都是用一般动物进行实验来完成的,这些动物大多来自农场、市场或野外,实验室饲养也是一般饲养,随意性强,流行病和慢性病很常见,实验结果不稳定,重复性、可比较性差。随着遗传学的兴起,人们开始关注研究所用动物的种类和质量,关注实验结果的可靠性、可重复性。

进入 20 世纪之后, 生物医学开始进入实验性研究阶段。人们开始重视实验动物的饲养和培育, 小鼠是最早出现的实验用动物, 早在 17 世纪, 小鼠就用于比较解剖学研究。1900 年, 被尊称为“哺乳动物遗传学之母”的莱斯罗普(Abie E. C. Lathrop)在美国的马萨诸塞州的 Granby 建立了一个小型宠物“鼠场”, 专门繁殖小鼠作为宠物销售, 出售的小鼠很快被 Bussey 研究所和美国其他一些实验室作为实验用动物使用, 实验小鼠很多品系都是从这里选育而成的。1902 年, 哺乳动物遗传学之父——美国哈佛大学 Bussey 研究所的卡斯特(William E. Caste, 1867—1962 年)购买宠物鼠用于孟德尔遗传定律研究。作为卡斯特的学生, 近交系小鼠培育的先驱之一, 莱托(Clarence Cook Little, 1888—1971 年)于 1909 年培育出了第一个近交系小鼠, 命名为 DBA 近交系小鼠, 其分支 DBA/1 和 DBA/2 一直沿用至今。1929 年, 莱托在美国的缅因州的 Bar Harbor 建立了杰克逊实验室(Jackson Laboratory), 开始进行大规模的近交系小鼠的育种、繁育工作, 并以此对肿瘤遗传学和辐射生物学等领域进行研究。1941 年, 杰克逊实验室出版了第一部小鼠专著《实验小鼠生物学》。80 多年来, 该实验室逐渐发展壮大, 培育出上千种近交系小鼠, 保存有 3 000 多个小鼠品系, 占世界已知小鼠品系的 3/4, 已成为世界最大的实验动物供应商, 每年向世界各地实验室输送约 250 万近交系小鼠。同时, 杰克逊实验室科学家利用丰富的小鼠资源, 对肿瘤、免疫学、遗传学等领域进行深入研究, 为人类生命科学做出了巨大贡献。

费城威斯塔研究所(The Wistar Institute)是美国历史上第一家独立的研究所, 它是为了纪念宾州大学医学院的解剖学教授卡斯帕·威斯塔(Caspar Wistar, 1761—1818 年)而命名的。威斯塔研究所的首届学术委员会主任唐纳德(Herry Herbert Donaldson, 1857—1938 年)为了给神经生长发育研究提供可靠的大鼠, 从 1906 年开始对白化大鼠进行繁育, 1907 年建立了较为稳定的 Wistar 大鼠种群。

在此期间, 人们还开始了无菌动物培育的探索。巴斯德认为动物在没有肠道细菌参与的情况下不能生存, 但 Neuki 却对此提出质疑, 并开始无菌动物的培育研究。1895 年, Nuttall 和 Thierfelder 经剖宫产获得豚鼠, 饲养于玻璃罩内, 饲喂无菌牛奶和饲料, 动物外观健康。将此动物于第 8 天处死, 其肠内容物没有检出细菌, 标志着世界上首只无菌动物的诞生。但其后继续培育无菌豚鼠的努力都以失败告终。直到 1932 年, Glimstedt 才把无菌豚鼠养活。到 1945 年, 美国圣母大学 Lobund 实验室成功研制出金属隔离器, 并率先培育出无菌大鼠, 并建立了繁殖种群。1948 年, 该实验室又孵化出无菌鸡, 且使无菌鸡的培育和繁殖技术有了长足的进步。1955 年, 无菌小鼠、兔、犬也相继培育成功。1957 年, Treyler 研制出塑料薄膜隔离器, 使得无菌动物的饲养更加方便。此后, 猫、猴、猪、山羊、绵羊和牛等大动物也都培育出了无菌动物。1959 年, Reyniers 在其所著《无菌脊椎动物现状》中, 首次明确了无菌动物的概念、特征与应用价值, 建立了悉生动物学, 对其后全面控制实验动物的微生物学质量起到重要作用。

因此, 20 世纪初至 20 世纪中叶, 是实验动物物种和品系资源的重点发展阶段, 各种近交系、封闭群的大、小鼠品系, 以及兔、比格犬等实验动物品种被相继培育出来, 不同种类的无菌动物得以培育和应用。上述资源的产生和应用, 使科学家们充分认识到了实验动物在科学研究、生物医学进步中的独特优势和作用。1942 年, 英国病理学会向医学研究会和农业研究会提出建议, 重视培育健康的实验动物, 并于 1947 年成立了实验动物局(后改称实验动物中心)。1944 年美国科学院首次正式讨论实验动物标准化问题。1950 年美国成立了美国

实验动物学会,日本、法国、荷兰、联邦德国、英国、加拿大等国也先后成立了实验动物学会或类似组织。1956年,联合国教科文组织(UNESCO)、国际医学科学组织委员会(CIOMS)、国际生物科学联合会(IUBS)共同发起成立了国际实验动物科学理事会(ICLA)。这是一个以促进实验动物质量、健康和应用达到高标准的非官方组织。1961年,ICLA的活动得到世界卫生组织(WHO)的合作,并于1979年改名为国际实验动物科学协会(ICLAS)(网址<http://iclas.org>)。

国际实验动物科学理事会的成立,标志着实验动物科学已经成为一门新兴的独立学科。

三、实验动物科学的发展期

20世纪下半叶开始,实验动物科学充分依托相关学科的理论、技术与研究成果,结合生物医药发展的实际需要开展研究,极大地推动了实验动物科学的快速发展。突变系动物、转基因动物、克隆动物、免疫缺陷动物的培育与应用极大地推动了生命科学的研究,促进了医学的进步和发展,促进了新药的研究与开发应用。各种实验室技术的创新和进步、仪器设备的发明和创造更是加速了实验动物科学的发展,促进了医疗技术的进步和新药研发的进程。

1962年,苏格兰医生 Issacson 首次报道无毛小鼠。1966年,Flanagan证实了这种无毛小鼠是由于小鼠第11号染色体上基因突变引起的,命名为“裸”(Nude)小鼠,用(nu)表示裸基因符号。1968年,Pantelouris发现裸小鼠没有胸腺。1969年,Rygaard首先将人类结肠癌移植裸小鼠成功,为免疫缺陷动物研究和应用开创了新局面,迅速推动了肿瘤学、免疫学、遗传学、病原生物学和细胞生物学等学科的发展。免疫缺陷动物的发现、培育和在生物医学研究中的应用,成为实验动物科学发展新的里程碑。

美国科学家 Jaenisch(1974年)最早把猿猴病毒40(SV40)注入小鼠囊胚腔,得到了部分体组织中含有SV40DNA的嵌合体小鼠。1976年,他们利用反转录病毒与小鼠卵裂球共培养,把莫氏白血病病毒基因插入小鼠基因组,建立了世界上第一个转基因小鼠系。1982年,Palmiter和Brinster用显微注射法把大鼠的生长激素基因导入小鼠受精卵中,获得了体质量是对照组小鼠2倍的“超级鼠”,首先证明外源基因可在受体表达,并且表达产物具有生物活性。此后,转基因动物技术不断成熟和发展,在多种实验动物身上得到应用,至今已制备出转基因小鼠、大鼠、兔、鸡、鱼、牛、猪、羊等多种动物不同的转基因品系。

1985年,Smithies首次利用同源重组技术将一段外源质粒 $p\Delta\beta 117$ 插入到人染色体的 β -珠蛋白位点,这是第一例在哺乳动物细胞中进行的基因打靶。2年以后,Smithies和Capecchi等2个研究小组同时报道在小鼠ES细胞中进行了基因敲除。此后,用小鼠ES细胞进行基因敲除的研究日渐完善和发展,现已成为研究基因结构功能和建立人类遗传性疾病模型的一种常规实验方法。近几年,锌指核酸酶(zinc-finger nuclease,ZFN)技术、类转录激活因子效应物核酸酶(transcription activator-like effector nucleases,TALEN)技术、规律成簇间隔短回文重复相关系统(clustered regularly interspaced short palindromic repeat/CRISPR-associated system,CRISPR/Cas9)技术相继出现,并且已成功地应用于基因打靶,并且大大提高了基因打靶的效率。与ZFN和TALEN相比,CRISPR/Cas9表现出可同时敲除多个基因、构建简单等优越性,已经广泛应用于果蝇、斑马鱼、小鼠、大鼠、猪、牛、猴等动物的基因敲除模型的建立。

受精卵雄原核的显微注射是生产转基因小鼠最为广泛、常用和有效的方法,但该方法应

用于猪、牛、羊等大动物,外源基因转移整合率仅分别为 1%左右。1997 年,Wilmur 等将成年绵羊乳腺上皮细胞的核移植到去核的卵母细胞中,重构胚胎,经融合、激活等技术步骤,移植到同期假孕动物中,成功获得了体细胞克隆绵羊“多莉”。克隆动物即与细胞核供体动物遗传物质基本相同的个体。常用的获得克隆动物的方法是核移植,将来源于受精卵的着床前胚胎细胞,或者成体细胞的细胞核移入去核的卵母细胞中,以获得遗传物质相同的个体。利用该技术,研究者们相继获得了体细胞克隆牛、猪、兔等。

免疫缺陷动物培育技术、基因工程动物模型技术在人类疾病动物模型的开发和利用过程中发挥了巨大作用,使得实验动物科学对生命科学研究的基础支撑作用更加凸显,对医学、药学的贡献更加突现。而动物实验的合理设计,实验技术方法的正确运用,实验过程的精准控制,实验结果的科学分析等都是实验动物科学发展的题中应有之义。进入 21 世纪后,分子生物学、人类基因组学、干细胞工程学、再生医学、生物净化等新技术不断完善,日益成熟,正推动着实验动物科学的进一步发展。实验动物科学已经被推到了现代科学技术的前沿。

第二节 实验动物科学的概念

一、实验动物科学的定义

实验动物科学(laboratory animal science)是研究实验动物和动物实验的一门新兴学科。前者是以实验动物本身为对象,专门研究其育种、繁殖生产、饲养管理、质量监测、疾病诊治和预防以及支撑条件的建立等等,以满足实验研究、产品质量检验检测的需要;后者以实验动物为材料,采用各种手段和方法在实验动物身上进行实验,观察、研究实验过程中实验动物的反应、表现及其发生机制和发展规律,确保动物实验的科学性和实验结果的真实可靠性。

随着生物科学技术的进步和发展,人们对实验研究、鉴定和测试结果的可靠性和精确度要求越来越高,要求动物实验的结果具有准确性、重复性和可比性,要求所生产的生物制品具有切实可靠的质量和安全性。因此,对所用实验动物的质量提出了越来越高的标准,对动物实验的技术方法提出了越来越严格的规范。实验动物标准化和动物实验规范化是实验动物科学要努力达到的最终目标。简言之,现代实验动物科学可以被定义为关于实验动物标准化和动物实验规范化的科学。

在生命科学研究领域内,实验动物科学研究的中心对象就是实验动物,其目标就是保证现代医学的实验研究可以获得质好、量足、经济、安全、方便、符合各种实验要求的实验动物,并从实验动物一环出发,探讨各种动物实验得以成功地设计、进行并完成的技术和条件,同时也探索与上述目标相关的法制建设、组织管理及人员培训等问题。

二、实验动物科学研究的范围

(一) 实验动物科学研究的内容

实验动物科学,自 20 世纪 50 年代诞生以来,至今已成为一门具有自己理论体系的独立学科。其主要内容包括实验动物饲养学、实验动物医学、比较医学和动物实验技术。

1. 实验动物饲养学(laboratory animal feeding and breeding science) 主要研究实验动物的生物学特性与解剖生理特点、饲养与管理、育种与繁殖、生长与发育、饲料与营养、生存环境与条件、生态与行为等内容以及实验动物标准化的各种技术、手段和措施。

2. 实验动物医学(laboratory animal medicine) 研究实验动物各种疾病,包括传染性疾病、营养代谢性疾病、遗传性疾病以及劣质环境所致的疾病的病因、症状、病理特征,疾病的发生、发展规律以及诊断方法、防治措施等;研究实验动物微生物质量的等级标准、检测方法、控制措施以及微生物对动物实验的干扰;研究人畜共患病的预防、控制与治疗措施。

3. 比较医学(comparative medicine) 是对动物与人类的健康和疾病状态进行类比研究的科学。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以及发展规律,以期找到预防、控制和治疗人类疾病的有效药物和措施。它是西医、中医、兽医和实验动物学聚焦的科学。随着临床医学、实验医学和实验动物学的形成和发展,比较医学的研究就更为广泛,常被称为“广义医学”。比较医学包括比较解剖学、比较生理学、比较病理学、比较外科学和比较基因组学等分支学科。

4. 动物实验技术(animal experiment technique) 是进行动物实验时的各种实验手段、技术、方法和标准化操作程序,即在实验室内人为地改变环境条件,观察并记录动物的反应与变化,以探讨生命科学中的疑难问题,获得新的认识,探索新的规律。同时也探讨实验动物科学中实验动物的减少、替代、优化等问题。

(二) 实验动物科学所涉及的领域

1. 生命科学领域

在生命科学领域,研究人类的健康和福利是头等重要的事情,离不开应用实验动物。在对人的各种生理现象和病理机制及疾病的防治研究中,实验动物是人的替代者。譬如,癌症是对人类健康威胁最大的疾病,由于在肿瘤的移植、免疫、治疗等研究中使用了裸鼠、悉生动物和无菌动物,因而对各种恶性肿瘤的致癌原因,尤其是化学致癌物质、病毒致癌,肿瘤的病毒、免疫、治疗等方面的研究有了极大的进展,计划生育研究中有相当大的工作量是在动物身上完成的。人类各种疾病的发生、治疗与痊愈的机制及其生理、生化、病理、免疫等各方面的机制,都要经过动物实验加以阐明或证实。可以说离开了实验动物和动物实验,生命科学研究就寸步难行。

2. 制药工业和化学工业领域

此领域对实验动物的依赖更为明显。药物和化工产品的副作用,对生命的影响程度包括致癌、致病、致畸、致毒、致突变、致残、致命,都是从实验动物的试验中获得结果。

制药和化学工业产品如不用实验动物进行安全试验,包括三致(致癌、致畸、致突变)试

验,直接给人类应用将会造成十分严重的恶果。制药、化工等行业的劳动卫生措施,特别是各种职业性中毒(如铅、苯、汞、锰、砒、酸、一氧化碳、有机化合物等)的发生机制、危害程度以及防治方法,都必须选用实验动物进行各种动物实验后才能确定。

实验动物也是医药工业上生产疫苗、诊断用血清、某些诊断用抗原、免疫血清等的重要材料。例如利用牛体制备牛痘苗,利用猴肾制备小儿麻痹症疫苗,利用马体制备白喉、破伤风或气性坏疽等血清,利用金黄地鼠肾制备乙脑和狂犬病疫苗,利用接种脑炎病毒后的小鼠脑组织制备血清学检验用的抗原等。

3. 畜牧科学领域

家畜家禽等经济动物的生理试验、胚胎学研究、所用疫苗的制备和鉴定、营养价值的评估、保持健康群体以及淘汰污染动物等工作中,都要使用实验动物。特别是在畜禽传染病的研究工作中,必须要有合格的实验动物进行试验。在兽医科学研究中,如所用实验动物或鸡卵不合乎标准,质量很差,将严重影响试验效果。在某些疫病的研究工作中,如无 SPF 动物和 SPF 卵,试验甚至无法进行,所制备的疫苗的效果难以保证,将导致大量畜禽病死,在经济上带来重大损失。

4. 农业科学领域

新的优良品种的确立除要做物理的、化学的分析以外,利用实验动物进行生物学的检定是十分重要和有意义的。化学肥料、农药的残毒检测,粮食、经济作物品质的优劣等,最后也还是要通过利用实验动物做试验来确定。

化肥和农药是提高农业生产的重要材料,由于未经严格的动物试验而发生的问题很多。在合成的多种新农药化合物中,真正能通过动物试验证明对人体和动物没有危害的只占 1/30 000,其余都因发现对人的健康有危害而被禁用。

5. 轻工业科学领域

人们吃穿用的物品,包括食品、食品添加剂、皮毛及化学纤维等生活日常用品中有害化学成分的影响,都要用实验动物去试验。

按照规定,食品、食品添加剂、皮毛制品、化妆品等上市销售,都要求必须先经国家指定的机构采用实验动物进行安全性试验,以证明其对人体无急慢性毒性,无危害,且无致癌、致畸、致突变作用,才能进入市场。

6. 重工业和环境保护领域

对重工业中有害物的鉴定和防治,以及国土环境保护,包括废弃物、大气环境、光辐射、声干扰等各方面的研究工作中,实验动物都是监测的前哨和研究防治措施的标样。

7. 国防和军事科学领域

各种武器,包括化学、辐射、细菌、激光武器的杀伤效果和防护试验,以及在宇宙、航天科学试验中,实验动物都作为人类的替身而提供有价值的科学数据。

人们都知道,在宇宙飞船首次遨游太空时,代替人类受试做生理试验的是实验动物。通过动物实验,研究人体在太空条件下,失重、辐射和太空环境因素对机体生理状态的影响。在核武器爆炸的试验中,实验动物被预先放置在爆炸现场,以观察光辐射、冲击波和电离辐射对生物机体的损伤。此外,在战伤外科和防军事毒剂、细菌武器损伤的研究中,实验动物均被用来代替人类作为战争中的受难者,从而研究对各种战伤的有效防治措施。因此,实验动物在军事医学研究上具有特殊的应用价值。

8. 商品鉴定和国际贸易领域

在进出口商品的检验检疫中,许多商品的质量检验都必须按规定进行动物实验鉴定,或直接利用警犬、警鼠担任安全警察,这直接影响着对外贸易的数量、质量和信誉。

9. 行为科学领域

实验动物在行为科学的研究中也占有重要地位。例如,汽车设计中的撞击试验,土建设计中震动的允许程度试验,灾难性事故的处理等,经常利用实验动物模拟人类而取得相关数据。

10. 实验动物科学领域自身

由于实验动物科学综合性很强,涉及数学、物理、化学、生物学、动物学、胚胎学、营养学、微生物学、遗传学、解剖组织学,寄生虫学、传染病学、免疫学、血液学、麻醉学、生态学、建筑学等,所以,各个学科与实验动物科学相辅相成,相互渗透。虽然实验动物科学的直接研究目的是取得适用于各种特殊研究需要的实验动物,但它同时也促进了对生命科学的微观领域进行更为深入的探索,例如,在遗传学、生殖生理学等学科以及实用技术方面,都不断取得突破。

实验动物科学作为医学、兽医学和有关的生物学的理论研究以及生物药品制造,化学药物筛选、鉴定,环境保护等实现现代化的重要工具之一,有力地推动着国民经济的发展。

三、实验动物科学发展的意义

(一) 实验动物科学是现代科学技术的重要组成部分

实验动物科学是现代科学技术的重要组成部分,是生命科学的基础和条件,是衡量一个国家、一个地区或一个科研单位科学研究水平的重要标志。这是因为,一方面它作为科学研究的重要手段,直接影响着许多领域研究课题的确立和研究成果水平的高低;另一方面,作为一门科学,它的发展又会把许多领域课题的研究引入新的境地。

作为各种实验的特殊材料的实验动物本身以及利用实验动物去设计、开展各项动物实验的手段和方法的建立,则作为实验动物科学的核心内容而受到相关研究领域科学家的普遍关注。因此,实验动物科学被赋予了全新的概念,它的存在和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,成为现代科学技术的组成部分。

(二) 新的科学技术革命更需要实验动物科学

进入 21 世纪,生物技术已成为现代科学技术的最重要的组成部分,分子生物学成为生命科学的带头学科。干细胞的定向诱导和分化,基因药物的研制,生物反应器的利用,生物芯片技术的发展无不预示着生命科学研究的诱人前景。继人类基因组研究前期工程的完成,后期工程——功能基因组学研究的启动,具有自主知识产权的高技术产品的研制,太空条件下,失重、辐射和宇宙环境因素对机体生理状态和功能的影响,如何预防新的传染病对人类造成的新威胁?这一切都需要实验动物科学的参与并发挥重要作用。

随着人类社会的不断进步、人民生活水平的逐步提高,人们对生活质量的要求越来越高。这就要求经济发展、科教进步、社会和谐、环境优美、医疗卫生水平全面提高,人类能够

更加健康长寿。无疑,实验动物科学必将得到重视和发展。尽管当今的细胞、分子水平的研究突飞猛进,新材料、新技术不断涌现,信息技术更是日新月异,取得了大量的研究成果,令人惊叹。但是,人不是一个组织、一个细胞、一个分子,也不是组织、细胞或分子的简单叠加,人是经过长期进化形成的纷繁复杂、高度精密、协调统一的有机整体。而且,人具有社会性,有思想、语言、感情,受社会责任、伦理道德的规范,有无限的思维创造能力。因此,无论是什么水平的研究,都不可能拿人做实验,无论什么研究结果要应用于人,都必须进行风险评估,必须遵循分子水平—细胞水平—整体水平—群体水平的逐步验证,即利用实验动物进行整体水平的反复研究之后,确认对人有益无害,没有任何风险,才能供人类使用。这也正是各国政府制定严格的新药审批程序、食品药品监督管理规范、进出口商品检验检疫制度以及人民生活用品质量的检验监督制度的理由所在。

实验动物已成为各个相关学科交叉、渗透、综合的最好工具,实验动物科学既作为独立学科高速发展,又作为众多学科互相整合的技术平台,将发挥更加积极的作用。从辩证法的观点看,它能较好地处理自然科学研究中局部与整体、简单与复杂、分析与综合、线性与非线性的关系,从而也必将更有利于现代科技创新。

第三节 医学研究与实验动物

一、 医学研究离不开实验动物

据有关资料统计,生物学和医学实验中 60% 的课题要用到实验动物。我国卫计委下属的基础医学研究所科研课题的 91% 及首都医院科研课题的 78% 要利用实验动物来完成。

医学科学的使命是消除人类的一切疾病,保证人类健康,使人达到长寿。而它所面临的生命现象是自然界中各种现象中最复杂的一种,因为就目前而言,它是物质发展到最高阶段时表现出来的一种运动形态,这种物质的发展过程就是进化。经过了漫长的时日,生命现象呈现出难以设想的精微、细密、巧妙与和谐,面对这样复杂的生命现象,这样精巧、微妙的物质运动形态,要研究其中无限纷繁、盘根错节、众多方面的因果联系,进一步掌握其本质和规律,实非易事。可以想见,对人体本身的观察分析和认识,是有限制的,不方便的。以人为对象进行研究,所得到的材料是宝贵的,其结论可直接应用于人。但是,这种研究非常困难,不少观测和研究根本不可能进行。以人为对象进行研究,在方法上,常为事后回顾,不便预先设计;在条件上,复杂多变,不易控制,难于比较;在处置上,只能保护、挽救,不能有所伤害,更不用说危及生命的试验了;在结论上,常常停于推测,不能确证,发现相关,却不一定是因果,也很难去验证,等等。如此多的困难,势必造成医学发展迟缓,不利于防治人类的疾病和维护人体的健康。因此,离开动物实验,很难设想医学的进步。

然而,人的认识能力的发展是无止境的,人们在医学研究中采用生物学的、化学的、物理学的以至数学的方法进行各种医学问题的实验探索和观测,阐明生命活动在正常条件和异常条件下的表现与规律,了解它、控制它、利用它或改变它。更为可贵的是研究者们成功地找到替代者——实验动物。用实验动物来进行研究,就不再受方法上、手段上、条件上、时间