

实验动物 与 肿瘤研究

吴细丕 钱林法 主编

Shiyan
Dongwu
Yu
Zhongliu
YanJiu

中国医药科技出版社

112890

实验动物与肿瘤研究

主 编 吴细丕 钱林法
副主编 牛青霞 程爱明 曹 巍 段文杰
楚广民 李玉富 马旭升

参编人员

(以姓氏笔画为序)

马旭升 牛青霞 刘彩玉 李玉富
吴细丕 吴秋霞 段文杰 钱林法
曹 巍 程爱明 楚广民

中国医药科技出版社

登记证号：(京) 075 号

内 容 提 要

本书介绍了实验动物、实验动物的选择与应用、动物实验方法和技术、实验动物肿瘤模型的制备，并以荷瘤动物的实验肿瘤尤其是活体肿瘤研究为主线，重点介绍了实验动物与肿瘤放疗、肿瘤热疗、肿瘤化疗和现代免疫生物治疗以及肿瘤研究的其他问题。也比较系统地介绍了实验动物与实验肿瘤学的关系和与此有关的临床研究成果及相关资料。书中关于肿瘤热疗的动物实验资料是该领域国内迄今最完整的资料之一。本书可作为从事肿瘤研究的科研人员 and 肿瘤临床医生的工作参考书，也可作为医药院校、综合性大学、师范院校生物学相关专业师生的参考书目。

E203/3726

图书在版编目 (CIP) 数据

实验动物与肿瘤研究/吴细丕, 钱林法主编. —北京:
中国医药科技出版社, 2000.3
ISBN 7-5067-1836-7

I. 实… II. ①吴…②钱… III. ①肿瘤学—实验—
研究②医药学: 实验动物学—研究 IV. R73-3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2000) 第 03932 号

中国医药科技出版社 出版
(北京市海淀区文慧园北路甲 22 号)
(邮政编码 100088)

北京昌平精工印刷厂 印刷
全国各地新华书店 经销

开本 787×1092mm^{1/16} 印张 28
字数 665 千字 印数 1—3000
2000 年 4 月第 1 版 2000 年 4 月第 1 次印刷

定价：45.00 元

编写说明

实验动物在医学研究中被广泛应用。肿瘤这一危害人类健康和生命的严重疾病，目前还不能被完全攻克，但受到世界各国广泛重视。研究肿瘤有许多方法，其中最重要的是利用实验动物进行活体研究。以实验动物为对象，进行肿瘤研究的整体实验，可以比较直接地为肿瘤的临床研究，提供科学的、客观的实验依据及其他有重要临床价值的参考资料。迄今为止，关于实验动物、肿瘤研究的专著不少，但它们都是独立成书的。应用实验动物进行肿瘤研究的科研人员，要想得到有关实验动物、实验肿瘤等方面的资料，必须查阅不同的专著，而且还不能比较完整地将其组合起来为研究服务。因此，把实验动物与肿瘤研究有机地结合起来，并尽可能详细地介绍它们各自的特点及相互关系的书，是肿瘤研究人员的期待，也是肿瘤研究深入发展的需要。为此，早在1992年亚太地区国际实验动物科学论文报告会期间，我们就酝酿写一部实验动物与肿瘤研究直接联系的专著，得到许多专家、学者的赞同。经过几年的资料准备，在众多专家、学者的热情支持下，得以定稿。对于国内外同行的热情支持和提出的宝贵意见和建议，谨此表示亲切的谢意。

本书共九章。第一章为实验动物，第二章到第四章介绍动物实验、动物肿瘤模型及活体肿瘤研究，第五章至第九章分别专章介绍肿瘤放疗、肿瘤热疗、肿瘤免疫生物治疗、肿瘤化疗以及肿瘤转移、肿瘤流行病学研究、肿瘤的中医研究等。本书第六章第一次综合介绍了肿瘤热疗研究的许多新资料，第七章关于肿瘤的免疫生物学治疗，则以综合介绍为主，动物实验资料相对较少。

本书是国内第一部把实验动物与肿瘤研究结合在一起的专著，但限于我们的专业水平和缺乏编写经验，一定有不少缺点和错误，热忱欢迎同行及读者批评指正，并在使用过程中，不断提出宝贵意见，以便进一步修改完善。

编者

1999.12

目 录

第一章 实验动物	(1)
第一节 实验用动物的分类	(2)
一、按实际用途分类.....	(2)
二、按遗传学控制原理分类.....	(2)
三、按微生物学控制原理分类.....	(3)
四、按我国实际情况分类.....	(4)
第二节 实验动物的标准化	(4)
一、纯系小鼠的遗传学监测.....	(4)
二、实验小鼠的微生物学及寄生虫学质量控制.....	(4)
三、小鼠饲料的配制与营养分析.....	(5)
四、环境控制及其必要性.....	(5)
第三节 实验小鼠的分类	(6)
第四节 实验小鼠的特征	(7)
一、实验小鼠的生物学特征和解剖生理特征.....	(7)
二、近交系小鼠的特征.....	(9)
三、无菌小鼠的特征.....	(10)
四、突变系小鼠的特征.....	(11)
五、杂交群小鼠的特征.....	(16)
六、封闭群小鼠的特征.....	(17)
七、悉生小鼠的特征.....	(17)
八、无特定病原体小鼠的特征.....	(18)
九、裸小鼠的特征.....	(18)
第五节 有关实验小鼠的若干概念	(20)
一、小鼠在动物界的位置.....	(20)
二、品种.....	(20)
三、品系.....	(21)
四、实验小鼠的命名方法.....	(21)
五、各种实验小鼠之间的关系.....	(24)
第二章 动物实验	(27)
第一节 动物实验的基本方法	(27)
一、实验动物的选择.....	(27)
二、实验动物的抓取和固定方法.....	(32)
三、实验动物的标号方法.....	(35)
四、实验动物的麻醉方法.....	(37)

五、实验动物的给药途径和方法·····	(43)
六、实验动物的取血方法·····	(51)
第二节 动物实验的一般技术·····	(57)
一、实验动物被毛去除方法·····	(57)
二、实验动物各种体液的采集方法·····	(58)
三、实验动物的急救措施·····	(62)
四、实验动物的处死方法·····	(63)
五、实验动物的尸检方法·····	(65)
六、实验动物尸检时组织标本的选取和固定·····	(69)
七、实验动物电镜标本的采取及固定方法·····	(71)
八、实验后动物尸体的处理·····	(75)
第三节 动物实验的设计·····	(76)
一、动物实验的统计设计·····	(76)
二、设计方法·····	(78)
三、实验所需单位数的估计·····	(80)
第四节 动物实验资料的收集和整理·····	(81)
一、动物实验资料的收集·····	(81)
二、动物实验资料的整理·····	(82)
第五节 影响动物实验结果的因素·····	(83)
一、影响动物实验结果的动物因素·····	(83)
二、影响动物实验结果的动物饲养环境和营养因素·····	(86)
三、影响动物实验结果的动物实验技术因素·····	(88)
第三章 实验肿瘤研究 ·····	(94)
第一节 肿瘤的特征·····	(94)
一、癌细胞的生物学特征·····	(94)
二、肿瘤生长的特征·····	(95)
三、肿瘤生长的数学模型·····	(96)
四、肿瘤的发病特征·····	(99)
五、体内癌瘤的主要特征·····	(106)
第二节 实验肿瘤的研究方法·····	(109)
一、实验动物的选择·····	(109)
二、实验肿瘤的选择·····	(112)
三、移植性实验肿瘤的传代与接种·····	(113)
四、测量肿瘤生长的方法·····	(116)
五、实验肿瘤研究的常用方法·····	(118)
第三节 影响实验肿瘤研究的主要因素·····	(122)
一、实验动物因素·····	(122)
二、实验肿瘤因素·····	(125)
三、外界环境因素·····	(128)

第四章 实验动物肿瘤模型	(139)
第一节 自发性肿瘤模型	(139)
一、自发性动物肿瘤的种类.....	(140)
二、自发性动物肿瘤的应用.....	(150)
第二节 诱发性肿瘤模型	(153)
一、诱发肿瘤的实验设计要求和注意事项.....	(154)
二、诱发肿瘤的常用方法.....	(155)
三、长期诱癌实验时动物种类的选择.....	(157)
四、长期诱癌实验的剂量选择和实验期限.....	(159)
五、化学致癌物.....	(161)
六、几种常见的诱发肿瘤模型的建立.....	(174)
七、其他类型的诱发性肿瘤.....	(187)
第三节 移植性肿瘤模型	(190)
一、移植性肿瘤的基本特征.....	(190)
二、移植性肿瘤的广泛用途.....	(193)
第四节 人体肿瘤的异种移植性肿瘤模型	(196)
第五章 实验动物与肿瘤放疗研究	(201)
第一节 肿瘤的放射生物学基础	(201)
一、放射生物学简史.....	(201)
二、放射生物学的主要研究内容.....	(201)
三、电离辐射的一般概念.....	(202)
四、电离辐射生物学作用的一般规律.....	(207)
五、细胞存活曲线.....	(210)
六、组织水平的细胞动力学.....	(221)
第二节 肿瘤对放射的反应	(227)
一、肿瘤的剂量-效应关系.....	(227)
二、动物肿瘤模型与生长抑制.....	(229)
三、放射治疗中应考虑的生物因素.....	(232)
四、分析实体瘤对治疗方式反应的技术.....	(246)
第六章 实验动物与肿瘤热疗研究	(251)
第一节 肿瘤热疗概论	(251)
一、历史的回顾.....	(251)
二、肿瘤热疗的现状与展望.....	(252)
三、微波生物医学效应.....	(254)
第二节 小鼠实验肿瘤及其加温	(263)
一、肿瘤热疗实验动物模型.....	(263)
二、小鼠肿瘤的单纯热疗.....	(270)
三、小鼠肿瘤的热疗合并其他方法的实验研究.....	(280)
第三节 热耐受现象	(293)

一、有关热耐受的早期实验·····	(294)
二、热耐受现象与热化疗·····	(296)
第四节 大动物的热疗·····	(300)
一、医学研究常用的大动物·····	(300)
二、大动物正常组织的热疗·····	(301)
三、大动物肿瘤的热疗·····	(305)
第七章 肿瘤的免疫生物治疗·····	(309)
第一节 免疫学基本理论·····	(309)
一、免疫器官和组织·····	(309)
二、免疫细胞·····	(311)
三、免疫分子·····	(316)
四、免疫应答·····	(325)
第二节 肿瘤抗原·····	(327)
一、分类·····	(328)
二、肿瘤抗原与 MHC 抗原的相关性·····	(332)
三、肿瘤的发生、发展与肿瘤抗原的关系·····	(332)
第三节 机体抗肿瘤的免疫效应机制·····	(332)
一、体液免疫效应·····	(332)
二、细胞免疫效应·····	(334)
第四节 肿瘤的免疫逃避机制·····	(338)
一、肿瘤免疫原性低下·····	(339)
二、细胞因子产生异常·····	(340)
三、肿瘤诱发的免疫抑制·····	(340)
四、其他·····	(341)
第五节 肿瘤的免疫治疗·····	(341)
一、疫苗疗法·····	(342)
二、免疫导向疗法·····	(344)
三、细胞因子疗法·····	(347)
四、过继免疫疗法·····	(359)
第八章 肿瘤的化学药物治疗研究·····	(365)
第一节 化疗在肿瘤治疗中的地位·····	(365)
第二节 肿瘤化疗的特点·····	(367)
一、肿瘤化疗的一般基础·····	(367)
二、肿瘤扩散期细胞抑制性化疗的效果·····	(368)
三、辅助性化疗的适应证·····	(368)
四、实体性肿瘤的化疗·····	(371)
五、造血组织增殖症的化疗·····	(381)
六、临床肿瘤化疗存在的问题·····	(385)
七、化疗治疗肿瘤的新途径·····	(388)

第三节 肿瘤化疗药物·····	(392)
一、细胞周期与两类化疗药物·····	(393)
二、肿瘤化疗药物的联合应用·····	(395)
第四节 肿瘤化疗药物的研究·····	(404)
第九章 肿瘤研究的其他问题·····	(410)
第一节 肿瘤转移·····	(410)
一、肿瘤转移的研究方法·····	(410)
二、肿瘤转移的途径·····	(413)
三、肿瘤转移的机制及影响因素·····	(416)
第二节 肿瘤的流行病学研究·····	(420)
第三节 实验动物与肿瘤的中医药研究·····	(425)
一、中药在抗癌中的应用·····	(425)
二、中医药和常规治癌方法的合用·····	(426)
三、癌症治疗辨证论治的实验探索·····	(426)
第四节 肿瘤外科的实验研究·····	(434)

第一章 实验动物

恶性肿瘤是威胁人类健康最严重的疾病之一。不论在发达国家还是发展中国家，恶性肿瘤都是5岁以上的人群中前三位的死亡原因之一。因此，恶性肿瘤的防治是全人类共同关心的问题，人类对恶性肿瘤的研究逐步深入。

实验动物在肿瘤研究中占有极其重要的位置。作为生命科学研究的基础和条件，实验动物受到世界各国普遍的高度重视。这是因为在生命科学领域内，不能用人进行实验研究，必须借助实验动物探索生命的起源，攻克恶性肿瘤的堡垒，揭示遗传的奥秘，研究各种疾病与衰老的机制，探求艾滋病的防治方法，监测公害，防止环境污染，保护人类生存的环境，生产优质量大的农畜产品为人类服务。恶性肿瘤的发生、发展、治癌方法的探索和疗效的验证，抗肿瘤药物的筛选、研究和试用，肿瘤转移的机制及其防治、控制，肿瘤监测手段的建立和完善，以及肿瘤患者的生存质量等等诸多肿瘤研究所涉及的内容，都必须在实验动物身上进行。

用于实验研究的动物，能为实验研究提供有关数据和资料者，称为实验动物。实验动物是按照研究的目的、要求而进行驯养、繁殖、培育成的动物。以往把实验用的动物统称为实验动物，以为实验用动物和实验动物是一样的。其实不然，实验用动物是指一切用于实验研究的动物，其中包括符合严格要求的实验动物、家畜和野生动物。例如，家兔、鸡、猪等，虽然也用于动物实验，但有的饲养繁殖是用于食用的，就不是实验动物。也就是说，实验动物是实验用动物的一部分，是最重要的一部分。

实验动物具有无菌或已知菌丛、遗传背景明确、模型性状显著且稳定、纯度高、敏感性高、反应性一致、重复性好以及繁殖快（世代间隔短）、产仔多、价格相对低廉、实验操作方便（通常一个人即可进行）等特点，是“活的试剂”、“活的精密仪器”，可以满足各种不同研究的要求和生产需要。尤其是实验小鼠，充分具备上述特点，是肿瘤研究中应用最多的实验动物。尽管也有用兔、鸡、犬甚至猿、猴等进行肿瘤实验研究的，但相对较少。

肿瘤研究，通常有离体、活体和离体-活体三种方法。离体方法，由于肿瘤细胞在体外培养，其实验结果对人类肿瘤的指导意义相对不大。离体-活体的方法，只有在研究中有必要时才采用。所以，通常应用最多的是活体研究方法，即实验肿瘤在实验动物身上，研究者可以获得整体动物在荷瘤（自发、诱发或移植接种肿瘤）情况下的各种实验研究资料。因此，实验动物与肿瘤研究有着极其密切的关系。由于实验肿瘤种类的逐年增加以及实验动物品种和品系的不断增加，使实验动物与肿瘤研究的密切关系被全世界更加重视。

第一节 实验用动物的分类

一、按实际用途分类

(1) 实验动物 主要指以药学、医学、生物学、兽医学等的科研、教学、医疗、鉴定、诊断、生物制品制造等需要为目的而驯养、繁殖、育成的动物。如小鼠、大鼠是最先按实验要求, 严格进行培养繁殖的实验动物, 地鼠、豚鼠, 其他啮齿类以及犬、猪等也已实验动物化。

(2) 经济动物 又称家畜家禽, 是指为满足人类社会生活需要(如肉用、乳用、蛋用、皮用等)而驯养、培育、繁殖生产的动物。其转为实验用的有: 产业家畜(猪、马、牛、羊、鸡、鸽、兔、鱼等)和社会家畜(犬、猫、金鱼等), 其中, 一部分虽经培育能达到实验动物的要求, 但与具有高标准水平的实验鼠类相比, 其品质还是比较低的。

(3) 野生动物 是指为满足人类需要, 从自然界捕获的动物, 它是没有经过人工繁殖、饲养的动物。例如两栖类、爬行类、鱼类、无脊椎动物、鸟类、啮齿类(如黑线姬鼠、长爪砂鼠等野鼠)、灵长类(猿、猴)等。这些野生动物, 除少数外, 一般不能进行人工繁殖生产。

(4) 观赏动物 指供人类玩耍和动物园里供游人观赏而饲养的动物, 如玩赏犬和猫, 踏车小白鼠等。

实验用动物来源于野生动物, 并经过从野生到家养, 再通过纯化(定向培育)而发展成为多种实验动物。因此, 野生动物家畜化, 家畜动物种化, 实验动物纯化, 是野生动物演变成实验动物的必经过程, 也是一个时间相当长的过程。

二、按遗传学控制原理分类

(1) 近交系动物 一般又称为纯系动物。是采用“兄妹”交配或亲子交配, 连续繁殖 20 代以上而培育出来的纯品系动物。一般以小鼠为典型代表。因此, 把啮齿类动物“同胞兄妹”连续交配 20 代以上的品系, 称为近交系, 其近交系数可达到 99.8%; 也可用亲子(“父女”、“母子”)连续交配 20 代以上达到近交系的要求, 其近交系数可达 99%, 但必须用年轻的双亲同其子女交配, 而且亲子交配不能同“兄妹”交配用。

很多学者认为, 较大动物的纯种培育很难获得成功, 而且因为其成功率低, 往往造成沉重的经济负担。例如犬和猫分别连续“兄妹”交配 20 代需经 20 年左右; 鸡和兔也要花费较长的时间。但由于研究上的特殊需要, 已经培育出犬、猫、兔、羊、猪等的若干近交系, 今后还将有如马、牛等若干近交系出现。有些学者建议, 禽类和兔的血缘系数达到 80% 以上时(相当于“兄妹”交配 4 代)即可称为近交系。

(2) 突变系动物 是指保持有特殊的突变基因的品系动物, 即正常染色体的基因发生了变异的、具有各种遗传缺陷的品系动物。生物在长期的繁殖过程中, 子代突变发生变异, 使其变异的遗传基因等位点可以遗传下来, 或即使没有明确的遗传基因等位点, 但经过淘汰或选拔后, 仍能维持其稳定的遗传性状。这种变化了的、能保持遗传基因特性的品系, 称为突变品系。在小鼠和大鼠中, 通过自然突变和人工定向突变, 已经培育

出数量众多的突变品系动物。

(3) 杂交群动物 也称杂交一代动物或系统杂交动物。是指两个近交系动物之间进行有计划交配所获得的第一代动物，简称 F_1 动物。一般只用于一代 (F_1)，有时也用于二代 (F_2)。

(4) 封闭群动物 是指一个动物种群在 5 年以上不从外部引进其他任何品种的新血缘，而由同一血缘品种的动物进行随意交配，在固定场所进行繁殖的动物群。一般对群的大小、封闭年月、繁殖结构等均有明确的规定。可分为起源于近交系但未进行“兄妹”交配的维持群和不起源于近交系也不进行“兄妹”交配的维持群两类。

封闭群动物和近交系动物不同，在动物群中的个体之间，具有某种程度的遗传学差异。也就是说，在这固定的动物群中，有的可能有近交关系，有的则无近交关系，但都要避免“兄妹”交配，也要避免亲子、“表兄妹”、“侄伯”之间的相互交配，以保持一定的遗传学差异。

三、按微生物学控制原理分类

(1) 无菌动物 指动物机体内外无任何寄生物（微生物和寄生虫）的动物。这种动物在自然界并不存在，需用人为的方法培育出来。其方法是：一般将临产前的健康动物用麻醉药品或断颈法处死后，立即浸泡在 37°C 灭菌液中，送进无菌室（或无菌隔离器），按无菌手术进行剖腹，切除带胎子宫（子宫内首先要无菌），将其浸入消毒液中并立即输送到另一个无菌隔离器中，切开子宫取胎，经用灭菌纱布擦拭仔体并断脐（用电刀切断）后，放入无菌隔离器内人工喂乳或用其他品系的无菌母鼠作“保姆”代养。小鼠和大鼠一般采用“保姆”代养，因为人工喂乳很麻烦。

(2) 悉生动物 是指机体内带有已知微生物（动物或植物）的动物。这种动物是无菌动物，是人为地把指定的微生物丛投给其体内。一般投给一种微生物，也有投给两种以上已知微生物的。悉生动物一般可以分为单菌、双菌、三菌或多菌动物。它和无菌动物一样，是放在隔离器内饲养的，但因为带有人工给予的已知微生物，故隔离器内有微生物及其代谢产物的污染。

(3) 无特定病原体动物 指动物机体内无特定的微生物或（和）寄生虫存在的动物，简称为 SPF 动物。但是，非特定的微生物和寄生虫是允许存在的，所以实际上是指无传染病的健康动物。一般先培育出无菌动物或悉生动物，然后再将其转移到有封闭系统的设施中饲养繁殖。原则上 SPF 动物室内是不允许存在病原菌的，但在封闭系统环境中，难免有许多非病原性微生物会逐渐进入动物机体内，所以有人把这个转移过程称之为通常动物化。SPF 动物的祖先是无菌动物，按理无菌动物的子宫内和卵子中应该是无菌的，但是有些病毒实际上是通过亲代传给胎儿的，所以在做出无菌动物和 SPF 动物结论之前，要充分考虑这个问题。

(4) 清洁普通动物或称清洁动物 来自屏障系统的 SPF 动物，饲养在设有两条走廊的、温度和湿度恒定的普通设施中的动物。垫料、饲料、用具等均经高压消毒。饮水 pH 为 $2.5\sim 2.8$ ，鼠盒上带过滤帽，空气也应经过一定的过滤，工作人员需穿干净的服装操作。这类动物的微生物控制标准基本上与 SPF 相同，不同的血清病毒抗体检查经常可检出一定滴度的抗体，但不允许出现临床症状和脏器的病理变化和自然死亡。

(5) 普通动物 是指未经积极的微生物学控制, 随意地饲养在开放卫生环境中的动物。垫料、食物、用品不经高压消毒, 饮水为自来水, 且不喂青饲料。鼠类应排除肺炎病毒、沙门菌和链球菌, 地鼠不应有蛲虫。普通动物只能供教学和一般性实验用, 不适用于研究性实验。

四、按我国实际情况分类

实验动物通常分为五级或四级。

I级动物: 用于教学示范的动物。

II级动物: 用于一般的动物实验, 除I级标准外, 动物在一般实验动物室繁殖饲养, 种系清楚而不杂乱, 没有该动物所特有的疾病。

III级动物: 即SPF动物。

IV级动物: 即无菌动物。

又有分法为: 一级为普通动物, 二级为清洁动物, 三级为SPF动物, 四级为无菌动物或悉生动物。

第二节 实验动物的标准化

实验动物的标准化, 是实验动物科学领域中的一个核心问题。标准化的内容包括对实验动物进行遗传学、微生物学、寄生虫学、营养学、环境生理学等方面的监测和控制, 用科学的方法培育和使用动物。为了实现实验动物的标准化, 必须把上述几个方面的监测和控制等有机地结合起来, 认真地坚持下去, 才能保证工作的顺利开展。

各种实验动物的标准化是有差别的, 以下仅简单介绍实验小鼠的标准化问题。

一、纯系小鼠的遗传学监测

生物医学科学的日益发展要求提供各种不同基因型的近交系动物, 用作实验动物模型的研究。近交系动物是“兄妹”交配20代以上育成的纯系动物, 具有相对稳定的遗传特性。然而, 在长期的饲养过程中, 仍有可能发生变异和基因污染, 所以要定期进行遗传质量的检定和监测。对新引进的动物或新培养的品系更不可忽视, 以确保近交系动物的主要遗传特性, 有利于科研工作的顺利进行。

遗传质量监测的方法很多, 常用的有:

①皮肤移植法; ②毛色基因测试法; ③下颌骨形态分析法; ④生化标志监测法(目前, 在发达国家中普遍采用的是醋酸纤维薄膜电泳法(蛋白质及同工酶电泳法)。此方法可以检查近20个位点基因以上, 涉及到十多条染色体, 容易反映出被检品系的遗传概貌。); ⑤混合淋巴细胞实(试)验; ⑥组织相容性基因H-2监测(H-2, 有两个位点的交换)。

二、实验小鼠的微生物学及寄生虫学质量控制

实验小鼠的微生物学、寄生虫学的质量控制, 包括: 沙门菌、结核分枝杆菌、假结核、耶尔森菌、皮肤真菌、鼠肝炎病毒、仙台病毒、体外寄生虫、线虫、绦虫、肺炎链

球菌、肺炎支原体等 20 多种；对 SPF 动物，要达到 38 种以上。

三、小鼠饲料的配制与营养分析

营养学是实验动物标准化的重要内容之一。饲料配制的目的是：采用多种粮食、粮食加工的副产品、矿物质、维生素等组成混合饲料，防止实验小鼠偏食，提高饲料利用率，较全面地满足小鼠生长、发育、繁殖的营养需要。

饲料种类与数量的配比，视饲料来源种类和质量可作适当调整，大体的比例是：

粮食：标准粉 10%~15%；玉米粉 25%~35%；大麦粉 10%~15%

粮油加工副产品：麸皮 10%~15%；豆粕 15%~20%。

动物性及高蛋白饲料：鱼粉 5%~10%（不低于Ⅱ级品）；全脂奶粉 0~5%；酵母粉 5%（药用）。

矿物质、微量元素及维生素：食盐 1%；骨粉 1%；鱼肝油 2%；生长素 1%；维生素 50g。

其中，生长素（微量元素）是每 100g 内含 CoCl_2 0.10g, CuSO_4 0.15g, MnSO_4 0.20g, ZnSO_4 0.15g, FeSO_4 0.15g, MgSO_4 0.15g, KI 0.05g, 硼酸 0.05g, CaCO_3 加至 100g；

维生素为：维生素 A、维生素 D_3 、维生素 E、维生素 B_1 、维生素 B_2 、维生素 B_{12} 、维生素 K_3 ；泛酸钙和烟酸等所组合的营养添加剂。

在饲料加工中，要求：①保证用料的质量，不能使用虫蛀、霉变的用料；②混合均匀；③控制水分；④灭菌后保持硬度适当；⑤保持卫生；⑥成品登记。

饲料经灭菌后使用，特别是无菌动物和 SPF 动物，一定要注意饲料的灭菌。

饲料灭菌的方法有 ^{60}Co 辐射法（ $\geq 2\text{Gy}$ ）、高压蒸汽灭菌法、高压高温灭菌法等，具体采用什么方法应依具体条件而定。此外用紫外线灭菌也是可行的，但要注意灭菌的时间和程度。

饲料的主要营养成分，必要时应进行测定，以保证其质量。

四、环境控制及其必要性

所谓环境，是指对生物的生活具有直接关系的外界各种因素。实验动物的重要环境因素，可分为狭义的环境、营养、生物三大因素。

狭义的环境也称为一般环境，是指物理化学因素，指居住、气候等因素。它包括温度、湿度、气流、气压、换气、臭气、照明、尘埃等；动物室、笼具垫料、饮水器、给食器等以及杀虫药、有毒药、各种化学物质和宇宙线等等；还有噪音，也是重要的环境因素。

营养因素就是指饲料和饮水。

生物因素是指同居动物、人、寄生虫和微生物等。它包括种别、性别、年龄、只数（密度）、饲养人、常在微生物丛病原体（微生物寄生虫）、污染物等。

动物实验的结果，是受这些环境因素影响的。因此，要使实验结果稳定可靠，就必须控制环境。当然，对转用于实验的家畜和野生动物，在引进后也有必要进行环境的控制。

实验动物的环境是封闭式的人工环境，实验动物的环境要尽可能控制在恒定的水

平，特别是对微生物和寄生虫的控制要采取非常强有力的措施。

(一) 对环境因素的要求

(1) 居住因素 实验动物用的笼箱、给食器和饮水器，要考虑其摄食和饮水方便垫料要用吸湿性好的，使动物安逸、保温，并保持笼箱内清洁。

(2) 气候因素 不同种类的动物，要求不同的适当温度。不适当的温度会使实验动物繁殖成绩下降、生理值和血液成分变化，实验不易成功。不适当的温度还会影响动物生理和易发疾病。无空调装置的动物房，一昼夜和季节间的温度差异很大。

为了使动物房空气经常保持新鲜，要有通道换气机进行自动给气排气，因动物种别而决定换气次数。换气次数还受饲养密度、室内温度、室内湿度的制约（影响）。换气时，要避免对面风。

应及时清除污物，以保持动物室内清洁，控制臭气。

使用杀虫药、消毒药时，要注意安全，防止动物中毒。

动物饲养室和动物实验室要尽量做到无声操作。噪音会妨碍动物的繁殖活动，引起孕鼠流产等。

(二) 环境因素的控制指标

动物室一般环境因素的控制范围如下：

(1) 温度 21~27℃，可因动物种别而异。

(2) 湿度 45%~65%。

(3) 气流速度 10~25cm/s，避免直接对风。

(4) 换气 6~15次/h，循环使用时，以新鲜空气换入1/2为限。

(5) 气压 清净区(+)，感污区(-)，中间(±) (“+”为正压，“-”为负压，“±”为中间)。

(6) 照明 150~300lx，人工照明(定时)。

(7) 噪音 无动物时，40~50dB以下；有动物时，60dB以下。

这些标准值是以饲养室的整体为对象的。这些条件尽管大多数由机械设备来控制，但是否按照设定的环境值维持着，必须经常检查。

第三节 实验小鼠的分类

实验小鼠的分类，同实验动物分类一样。通常，按遗传学控制原理分为近交系、突变系、杂交群、封闭群；按微生物学控制原理分为无菌动物、悉生动物、无特定病原体动物、清洁动物（或普通清洁动物）；按我国实际情况分为Ⅰ级、Ⅱ级、Ⅲ级、Ⅳ级。

通常谈到实验小鼠的分类，实际上是指小鼠的品种和品系。这主要是由以下两个方面决定的：一方面，它是实验动物中培育品系最多的动物，单就目前世界上常用的近交系小鼠就有250多个，且都具有各自的特征，突变品系小鼠也有350多个；另一方面，它在科学研究，特别是在医学科学研究中有着广泛的、各式各样的用途，不用品种品系划分难以正确地选择应用。

(1) 以毛色分有白色、灰色、棕色、黄色、黑色等。白色小鼠有A、NIH、AKR、BALB/C、津白I号、SWR、RF等品系；灰色小鼠有C₅₇L、DBA/2品系等；野生毛色

小鼠有 C3H、CBA/N 等；黑色小鼠有 C₅₇BL/6、C₅₇BL/10、C₅₈ 等品系。

(2) 为肿瘤研究需要而培育的小鼠品系有①自发瘤品系，如高癌株的 C3H/HCN、A 系、津白Ⅱ号等；低癌株的 C₅₈、C₅₇BL/6N、津白Ⅰ号等；②诱发瘤品系，如乳腺癌小鼠有 C3H、A 系等；肺癌小鼠有 A 系、SWR、BALB/C、C₅₇BL 等品系；肝癌小鼠有 C3H、C3He、C3Hf 等品系；胸腺癌小鼠有 DBA (♀)、R111、BALB/C、C₅₇BR 等品系；卵巢癌小鼠 C3H 等品系。供肿瘤研究常用的品系还有 AKR、RF 等品系。

(3) 为研究各种人类疾病需要而培育的品系有①研究心血管疾病的小鼠 DBA 等品系；②研究自身免疫性疾病的小鼠 NZB×NZW、NZB/N 等品系；③研究脑积水病的小鼠 C₅₇BL/KaLwN、B₁₀、D2/nSnN 等品系；④研究肾盂积水的小鼠 C₅₇L/N、STR/N 等品系；⑤研究白内障的小鼠 STAR/N 等品系；⑥研究多尿症的小鼠 STR/N、STR/IN 等品系；⑦研究肾病的小鼠 A/HeN 等品系；⑧研究腭裂的小鼠 A/HeN (自发)、C₅₇BL/6N (诱发) 等品系；⑨研究放射病的小鼠 CdJN (有抗力)、BALB/CAnN、LAcA (敏感) 等品系；⑩研究毒浆原虫病的小鼠 BALB/CAnN 等品系；⑪研究疟疾的小鼠 C₅₈/LWN、DBA/1JN (对疟原虫感染有抗力)、C₅₇L/N (疟原虫易感) 等品系。

(4) 为药物和代谢等研究需要而培育的品系有①矿物油过敏小鼠 BALB/CAnN 等品系；②免疫球蛋白缺乏小鼠 CBA/N 等品系；③胰岛素敏感小鼠 C₅₇BR/CdJN 等品系；④类固醇代谢障碍小鼠 C₅₇BL/10seN 等品系；⑤维生素 K 缺乏小鼠 CBA/CaHN 等品系；⑥镇静剂实验小鼠 SJL、NZW 等品系。

(5) 还有为不同研究领域需要而培育的品系①生理学研究常用的 A、BALB/C、SWR、C3H、C₅₇BL、C₅₇BR 等品系；②辐射损伤研究常用的 RF、C3H、SJL、C₅₇BL 等品系；③遗传学研究常用的 C₅₇BL 等品系；④免疫学研究常用的 C3H、DBA/Z、BALB/C、C₅₇BL 等品系。

在微生物和各种实验研究中，以小白鼠最普遍被应用，有英国种、法国种、德国种和瑞士种等，其中以瑞士种最著名。我国各生物制品、医学研究单位繁育的小白鼠为昆明种，该品系为封闭种群，其特点是体型较大、繁殖力强、易于管理。我国科学工作者在肿瘤研究方面，培育出 L₆₁₅品系小鼠，它是研究白血病的一个较好品系；在这个品系的基础上，我国又培育出几个供研究白血病使用的小鼠品系，如 L₇₂₁₂、LS₇₈₃、RS₆₁₅、AL₇₇₁、L₆₅₆₅和津₆₃₈等品系。另外，我国培育出的自发瘤高癌系津白Ⅱ号小鼠，低癌系津白Ⅰ号小鼠，A 系小鼠和 Amml 小鼠等均已在我国广泛用于医学科学研究。

总之，实验小鼠的分类，有的以毛色分类，但更多的是以其在医学科学研究中的作用进行分类。后者随着科学技术和医学研究的发展，品系将不断增加。

第四节 实验小鼠的特征

一、实验小鼠的生物学特征和解剖生理特征

(1) 小鼠属于脊椎动物门哺乳纲啮齿目鼠科小鼠属动物。

(2) 成熟早，繁殖力强。小鼠 6~7 周龄时，性成熟，雌性 35~50 日龄，雄性 45~60 日龄；体成熟雌性为 65~75 日龄，雄性为 70~80 日龄；性周期为 4~5d；妊娠期为

19~21d; 哺乳期为 20~22d; 特别有产后发情便于繁殖的特点, 一次排卵 10~23 个 (随品种而异), 每胎产仔数为 8~15 只, 一年产仔胎数 6~10 胎, 属全年、多发情性动物, 繁殖率很高, 生育期为一年。

(3) 体型小, 易于饲养管理。小鼠是啮齿目实验动物中较小型的动物。小鼠出生时仅 1.5g 左右, 哺乳一个月后体重可达 12~15g, 哺乳、饲养 1.5~2 月可达 20g 以上, 可在短时间内为实验需要提供大量的实验动物。饲料消耗量少, 成年小鼠的食料量为 4~8g/(d·只), 饮水量为 4~7ml/(d·只), 排粪量 1.4~2.8g/(d·只), 排尿量 1~3ml/(d·只), 需要的饲养条件也较简单, 因个体小可节省饲养场地。

(4) 性情温顺, 胆小怕惊。小鼠经过长期培育, 在用于动物实验研究时, 性情温顺, 易于抓捕, 不会主动咬人, 但在雌鼠哺乳期间或雄鼠打架时“捉弄”则会咬人。除了性成熟的雄鼠, 一般很少相互斗架, 操作起来很方便, 是理想的实验动物。小鼠在笼、盒或罐内饲养时, 是很温顺的, 但将其放到笼外, 很快就恢复其到处乱窜的野性。雌鼠有时吃食仔鼠与其胆小怕惊有关。

(5) 对外来刺激极为敏感。对于多种毒素和病原体具有易感性, 反应非常灵敏, 如百万分之一的破伤风毒素能使小鼠死亡, 这是其他实验动物所不能比拟的。对致癌物质也很敏感, 且自发性肿瘤多。

(6) 便于提供同胎和不同品系动物。可以根据实验要求, 选择不同品系或同胎小鼠进行实验, 也可选择同一品种(或品系)、同年龄、同性别、同体重的小鼠做实验。由于它们的遗传性均一, 个体差异小, 实验结果精确可靠。

(7) 喜居于光线较暗的安静环境, 习惯于昼伏夜动, 喜欢啃咬。小鼠白天活动较少, 夜间却十分活跃, 互相追逐配种, 忙于觅食饮水, 故夜间应备有足够的饲料和饮水。

(8) 体小娇嫩, 不耐饥饿, 不耐冷热, 对环境的适应性差。对疾病的抵抗力也差, 因而遇到传染病时往往会发生成群死亡。如果中断饲料和中断饮水会发生休克, 恢复后对其体质会带来严重损害。小鼠特别怕热, 一出汗就易得病死亡, 如果饲养室温度超过 32℃ 时, 常会造成死亡。

(9) 成年雌鼠在动情周期的不同阶段, 阴道粘膜可发生典型变化。根据阴道涂片的细胞学改变, 可以推断其卵巢功能的周期性变化。成年雌鼠交配后 10~12h 阴道口有白色的阴道栓, 这是受孕的标志, 小鼠较为明显(大鼠、豚鼠不明显)。小鼠的动情期往往开始于晚间, 最普遍的是在晚 10 点到凌晨 1 点, 偶尔在早晨 1~7 点, 很少在白天。

(10) 小鼠面部尖突, 嘴脸前部有长长的触手, 耳耸立呈半圆形, 眼大鲜红, 生有较长的尾, 尾部有横列并覆有环状角质的小表皮鳞, 其数量少于 200 片。

(11) 小鼠发育成熟时, 体长小于 15.5cm, 雌性体重为 18~40g、雄性体重为 20~40g (均随品种而异); 双子宫型, 胸部有 3 对乳头, 鼠蹊部有 2 对乳头; 有胆囊, 胃容量小, 肠内能合成维生素 C; 小鼠的染色体为 20 对, 寿命 2~3 年。

(12) 小鼠的体温 38 (37~39)℃; 呼吸频率 163 (84~230) 次/min, 心跳频率 625 (470~780) 次/min; 耗氧量 1530mm³/g 活体重, 通气量 24 (11~36) ml/min, 潮气量 0.15 (0.09~0.23) ml; 收缩压 113 (95~125) mmHg^①, 舒张压 81 (67~90)

① 1mmHg = 133.322Pa