

生物医学研究中国动物日粮选择与配合指南

[英] M.E. 科茨

生物医学研究中 动物日粮的选择 与配合指南

(国际实验动物科学委员会)

Q95-331
LY

北京医科大学图书馆

原子能出版社

原子能出版社

生物医学研究中 动物日粮的选择与配合指南

(国际实验动物科学委员会)

[英] M. E. 科 茨	编
刘 源	译
周毓平	校

原子能出版社

(京)新登字 077 号

图书在版编目(CIP)数据

生物医学研究中动物日粮的选择与配合指南(国际实验动物科学委员会)/(英)科茨(M. E. Coates)编;刘源译;周毓平校—北京:原子能出版社,1995.6

书名原文:ICLAS Guidelines On The Selection And Formulation Of Diets For Animals In Biomedical Research

ISBN 7-5022-1323-6

I. 生… II. ①科… ②刘… ③周… III. ①实验动物-粮食-选择-生物医学模式-指南②实验动物-粮食-配合-生物医学模式-指南 IV. Q95-331

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (95) 第 00327 号

**ICLAS Guidelines On The Selection And Formulation Of
Diets For Animals In Biomedical Research**

COPYRIGHT ICLAS 1987, ISBN 0 900490 17 9

PRINTED AND PUBLISHED FOR ICLAS BY INSTITUTE OF
BIOLOGY, 20 QUEENSBERRY PLACE, LONDON SW7 2DZ UK



原子能出版社出版 发行

责任编辑:张书贤

社址:北京市海淀区阜成路 43 号 邮政编码:100037

北京园丁胶印厂印刷 新华书店经销

开本 787×1092 1/32·印张 3.25·字数 70 千字

1995 年 6 月北京第一版·1995 年 6 月北京第一次印刷

印数:1—700

定价:6.00 元

内容简介

本书比较全面地叙述了在生物医学研究中,实验动物日粮中某些组分或污染物与测试物质(包括药物、添加剂等)之间可能发生的相互作用;日粮组成和提供形式对动物生理反应及试验处理过程产生的重要影响以及如何降低和消除这些影响的方法;同时还介绍了天然组分日粮和纯养分日粮的制备方法及适用的试验类型。

本书可供从事生物医学、药学、药品检验、食品检验以及其它需用实验动物进行研究的专业技术人员参考。

译者的话

随着我国生物医学科学研究的不断深入和发展,应用实验动物的科研单位日益增多。但是科研人员在制定动物试验计划时,一般只注重动物的品种、品系及等级,很少把实验动物日粮的组成和提供形式作为试验设计的重要部分加以考虑。然而国外最新研究结果已证实,实验动物日粮组成和提供形式能够对动物的生理反应及试验处理过程产生重要的影响,从而影响科研结果的重复性和准确性。

M. E. 科茨编的国际实验动物科学委员会的《生物医学研究中动物日粮的选择与配合指南》一书比较详细地总结了有关实验动物日粮与动物对试验处理反应之间的相互关系的最新知识,并附有大量的参考文献。希望此书的翻译出版,能够对国内从事生物医学研究和动物试验的专业人员改变传统观念和正确选择实验动物日粮提供帮助。

由于译者水平有限,书中错误和不妥之处在所难免,恳请读者批评指正。

前 言

近年来,为检验人类在现代世界上所接触的化学物质
的活性所需实验动物的数量巨增。测定新药的效力和毒性,检验杀虫剂和食品添加剂的安全性;以及甄别潜在的致癌物等需要,促使进行扩大到实验动物自然寿命的长期研究。这类性质的研究,使人们开始意识到日粮的组成能够对试验处理过程产生重要的影响。这种影响可能通过许多途径发生。日粮的组分或提供的形态,可能影响动物的生理反应;日粮组分或污染物与测试物质间可能发生相互作用;过量的能量或蛋白质可能缩短实验动物的寿命,以致在达到实验目的之前动物就死亡了。

在这本指南中,营养学家和毒理学家共同总结了有关实验动物日粮与动物对试验处理反应之间相互关系的最新知识。其目的在于引起从事生物医学研究的科研人员注意,奉劝他们需要把他们所用动物的日粮组成和形式作为试验设计的重要部分加以考虑。对于这个问题已公布和综述过的方面,本书只给出主要参考文献。而证据比较新的或引起争论的内容则做了较详细的论述。

在整个指南中,术语“天然组分日粮”(natural ingredient)或“动物日粮”(stock diet)是用来描述原粮,例如禾谷类、鱼粉、粗矿物源等配合而成的日粮。术语

“纯的”(purified)表示用比较限定的组分,如酪蛋白、淀粉、葡萄糖、添加分析级的纯维生素和矿物质组成的日粮。主要由低分子量水溶性组分组成的更纯的日粮叫做低抗原(low-antigen)或化学限定日粮(chemically-defined diet)。

目 录

第一章 动物营养与实验结果的相互关系	(1)
1.1 日粮和生理状态	(1)
1.2 日粮与药物的相互影响	(3)
1.2.1 药物对营养状态的影响	(3)
1.2.1.1 进食量	(3)
1.2.1.2 可利用性	(4)
1.2.1.3 吸收性	(4)
1.2.1.4 排泄	(5)
1.2.1.5 代谢	(6)
1.2.1.6 拮抗作用	(6)
1.2.2 日粮影响动物对测试物质的反应	(7)
1.2.2.1 日粮对动物生理和代谢的影响	(7)
1.2.2.2 日粮对肠道微生物的影响	(9)
1.2.2.3 喂不同全价日粮动物在反应上的区别	(12)
1.3 日粮与免疫功能	(14)
1.3.1 日粮蛋白	(14)
1.3.2 日粮脂肪	(16)
1.3.3 维生素和矿物质	(19)
第二章 实验中日粮影响的实际考虑	(21)
2.1 日粮的描述	(21)
2.1.1 物理形状	(21)
2.1.2 限制饲喂和自由采食	(23)
2.1.3 配对饲喂	(26)
2.2 与测试物质口服有关的问题	(26)
2.2.1 获得均匀混合物的方法	(27)

2.2.2	测试物质混合到日粮中引起的养分平衡紊乱	(28)
2.2.3	测试物质同其它日粮组分间存在的潜在相互 影响	(29)
2.2.4	管饲法给药	(30)
2.3	实验动物日粮的污染	(31)
2.3.1	污染物种类	(31)
2.3.2	环境污染物浓度及其影响	(33)
2.3.3	日粮加工是控制污染的手段	(34)
2.3.4	污染物的代谢和清除及其与养分之间的相互 作用	(36)
2.3.5	高日粮养分浓度对污染物作用的影响	(37)
2.3.6	关于污染物的实际考虑	(38)
第三章	日粮的配合及制备	(39)
3.1	日粮标准化	(39)
3.1.1	日粮作为动物试验中不能控制的变异来源	(39)
3.1.2	商品日粮的变异性	(42)
3.2	天然组分日粮原料的选择	(43)
3.2.1	养分含量	(43)
3.2.2	组分的可获得性	(44)
3.2.3	适口性	(45)
3.2.4	污染物	(45)
3.3	纯养分日粮原料的选择	(45)
3.3.1	组分的纯度	(45)
3.3.2	组分的化学形式	(48)
3.3.3	纯养分日粮的制备	(50)
3.4	日粮的配合	(50)
3.4.1	天然组分日粮	(51)
3.4.2	纯养分日粮	(53)

3.4.3 低抗原日粮	(53)
3.5 日粮加工过程的影响	(56)
3.5.1 粉碎	(56)
3.5.2 制粒	(57)
3.5.3 膨化日粮	(58)
3.5.4 消毒灭菌	(59)
3.5.4.1 加热	(59)
3.5.4.2 电离辐射	(60)
3.5.4.3 灭菌日粮的应用	(62)
3.6 日粮的贮存	(62)
一般性结论和建议	(64)
附录 A 日粮组成对试验反应影响的简要指南	(65)
附录 B 实验动物日粮中污染物的最大允许浓度	(69)
附录 C 化学限定日粮 L489E14SE 的组成和制备	(70)
参考文献	(72)

第一章 动物营养与试验结果的相互关系

1.1 日粮和生理状态

毫无疑问,日粮对处于各个生长发育阶段的动物的生理状态都有很大的影响。虽然此内容不包括在本指南范围内,但有描述日粮对动物生长、繁殖、机体构成、体力状况和生命长短等的影响的大量文献资料和综合性教科书(例如 Mitchell, 1962, 1964; Lodge 和 Lamming, 1968; Bell 和 Freeman, 1971; Coates, 1972; McDonald 等, 1981)。

哺乳类和鸟类动物营养及生理学的总原则主要是参考人和家畜的有关原则而确定的。这些原则同样适用于用作实验的各动物物种,不过在应用中需要对它们加以修正以满足实验动物所需要的特殊饲养环境和使用动物的目的的要求。

大多数家畜的营养需要已较完善地建立起来,但实验动物营养需要的研究尚少。虽然还不能精确地提出实验动物对大多数养分的需要,但已证明,已发表的推荐进食量能合理地满足动物生长和繁殖的需要(N. R. C, 1978; Clarke 等, 1977)。大、小鼠的营养需要即以已发表的推荐进食量为依据。实验动物饲料商为科学工作者提供了有价值的服务。他的产品的一般标准都较高。尽管如此,由于需保持动物经受可能的新药、食品添加剂和其它异生物质(Xenobiotics)的长期慢性毒性试验,因而人们把注意力集中在饲喂方式对动物生理状态可能的影响,从而对动物对试验处理的反应的影响方面。

在缺乏确定证据的情况下,主要借用满足家畜营养需要的配方作为实验动物日粮的构成。然而适合实验动物最佳营养需要的判断标准,不同于家畜营养需要的判断标准。实验动物通常被养在小笼子里,有人为控制的温暖环境。而家畜暴露在户外温度下,对日粮能量的需要增大。此外,从经济角度考虑,对产肉动物,要求在尽可能短的时间内获得所期望的体重,从而需要易消化的高养分浓度的日粮,而如此快速的生长,对实验动物是不期望的,因为这将导致过重的成年动物。

肥胖动物不适于做生物医学研究模型。如果相当量的组织是脂肪,则根据体重投入的待测药物不能在各代谢部位之间均匀分布。大量的脂溶性物质存留在脂肪组织中,它们在肥胖动物身上比在较瘦动物身上起着更长时间的作用。人的日益增多的证据表明,体瘦、有生气的个体比昏睡、过胖的人有更长的预期寿命,实验动物似乎也是如此。

自从 McCay 等(1935)的研究以来,限制热量进食可延长寿命的效果已被认识。然而,在过分的热量限食情况下,这些效果则被体内平衡异常所抵销,表现为内分泌失调,性成熟推迟,繁殖力下降以及机体免疫功能降低。这种动物模型仅适用于热量限制的特殊效果研究。大、小鼠具有天生的调节热量摄入的能力。褐色脂肪组织具有能量耗散的特性,因此,它似乎是热量进食的主要缓冲剂,但是只有当偏差保持在一定限度内才有效(Bukowiecki,1985)。

目前应用的日粮配方,特定养分的缺乏较少遇到。然而仍有日粮养分供给过剩或不平衡而影响动物生理状态的事情发生。例如,维生素 D 的超量供给导致钙在软组织中的沉积;维生素 A 的严重过量导致骨骼的改变。日粮脂肪的数量和组成

对免疫反应有重要的影响。碳水化合物的可利用性在很大程度上影响胃肠道的特性。

在为实验动物设计日粮时,所有必需养分的充足供给具有首要的重要性,但这不是需要考虑的动物营养的唯一方面。选择的饲料组分对生理和生物化学参数的影响也应考虑,特别是那些与实验目的有关的参数,一些推荐的用于实验动物的日粮配方列于附录 A。

1.2 日粮与药物的相互影响

1.2.1 药物对营养状态的影响

在毒理学研究中,给予药物或其他异生素(属于测试物质)能在许多方面改变动物的营养状态。营养状态的改变是一种或一组养分在进食量、可利用性、吸收、转运、排泄和代谢方面的改变的直接结果。当测试物质增加动物对特定养分的需要或当测试物质有意或无意作为养分的拮抗物时,可产生间接影响。

1.2.1.1 进食量

测试物质能以许多方式影响养分的进食量。如果添加在日粮中的测试物质使试验日粮比对照日粮增加或降低适口性,则试验组动物将有与对照组动物不同的养分进食量。如果测试物质有抑制或刺激食欲的作用,则通过任何途径给予的测试物质都能引起进食量的改变。如果消化道或肝脏是测试物质毒性反应的靶器官,则进食量的下降,也可能作为继发反应发生。

如果在诸如玉米油之类的介质中给予测试物质,则这类介质能为动物提供热量。过量热量能引起进食量的降低。无论进食量是否下降,来自介质的增加的热量进食,将引起养分与热量比的降低。虽然对照组和试验组受到同样的影响,但如果测试物质的作用受营养不平衡的影响,则试验结果仍能受到损害。

如果添加在日粮中的测试物质增大了某些养分的降解,该养分的摄入量也会降低。那些对氧化降解非常敏感的养分,如维生素 C 和脂溶性维生素尤其如此。降低的进食量对研究人员来说是容易发现的,但增大的养分降解却是看不见的。因此,最好将对照组日粮和试验组日粮的一部分贮存在相同的条件下,以便在试验期结束时进行养分分析。

1.2.1.2 可利用性

如果测试物质或任何日粮成分与特定养分形成复合物,则养分的可利用性将受到损害。二价的阳离子对形成不溶性络合物特别敏感,而所形成的络合物的吸收性很差或完全不能被吸收。例如,二价阳离子同日粮中一些非消化性碳水化合物(纤维)结合。如果非消化性碳水化合物用于形成胶体悬浮液以便日粮以液体或凝胶状态给予,养分的可利用性受到损害。

1.2.1.3 吸收性

测试物质可以通过许多机制影响养分的吸收。养分吸收不良是肠粘膜细胞受损害,伴随消化酶和吸收部位丧失的结果。如果外分泌胰腺是测试物质的靶器官,则淀粉酶、蛋白酶、

脂酶的减少将导致所有常量养分及脂溶性维生素的吸收受损。促使肠运动的测试物质可直接导致腹泻,或是通过肠腔内渗透压的增加,或是由于肠道微生物区系的改变而腹泻。这个作用的结果是日粮比较快速地通过消化道,从而降低日粮中养分的吸收。干扰胆汁盐产生和活性的测试物质也能妨碍脂肪和脂溶性维生素的吸收。

结合部位的竞争不仅影响养分的运输,也影响养分的吸收。测试物质能通过竞争或非竞争性地与肠粘膜细胞上主动运输部位结合而影响养分的吸收。测试物质可以与血清中的养分形成复合体,从而阻止养分与血液中的转运蛋白质结合或与细胞膜上的吸收部位结合。而测试物质本身能占有结合部位,结果是养分进入细胞的运输受阻。

1.2.1.4 排泄

测试物质能通过许多机制导致养分过度排泄。最明显的是利尿剂的作用。矿物质钾、镁、钙、锌和磷的过度排泄与利尿剂的服用有关。利尿剂也能引起水溶性维生素的过度排泄。螯合剂通过与矿物质形成易在尿中排出的稳定水溶性络合物而加强矿物质的排泄。测试物质还能通过竞争结合机制取代血液中运输蛋白质上的养分而引起养分的过度排泄。过度排泄也是某些测试物质产生腹泻作用的后果。

测试物质能改变各种养分活性形式的代谢合成。一些养分的利用依赖于这种代谢转化。例如,维生素 B₆、叶酸和维生素 K 先在肝脏中转化成活性形式。维生素 B₁₂ 的重要转化发生在回肠的上皮细胞中。维生素 D₃ 可在皮肤中合成,然后必须在肝脏和肾脏中经多步活化,最后必须与肠粘膜细胞结合。

当测试物质损害这些器官中任何一个器官的功能时,这些养分的利用也被损害。

1.2.1.5 代谢

测试物质也能改变养分的代谢降解。维生素 D 在代谢过程中通过阶段 I (多底物单[加]氧酶)和阶段 II (结合)反应而失活。这两个反应实际上是所有有机异生物制剂的解毒基础。因此维生素 D 的降解将随着测试物质所引起的这些反应的加强和受阻而被加强和受阻。

测试物质的一些作用也会增加对某些特定养分的需要。例如,某些测试物质增加多底物单[加]氧酶系统的活性,组织氧化活性的提高就会增加防止氧化损害机制的负担。结果就有对维生素 E 和硒的需要量的提高,这两种成分在防止过氧化损害中发挥作用。

1.2.1.6 拮抗作用

最后,测试物质能够直接作为养分的拮抗物。在许多情况下,这是对测试物质所期望的作用机制。维生素的结构类似物已被用作抗微生物药物,例如抗结核菌药物等。叶酸拮抗物是恶性肿瘤治疗中一些化学药物的基础。维生素 K 拮抗物干扰血液凝块的形成,该机制被用于治疗心血管疾病和开发杀鼠剂。

当测试物质成为养分的拮抗物时,则该养分的进食水平对试验结果是至关重要的。高进食水平能够掩盖测试物质预期或非预期效果。相反,异常低水平养分进食量能够导致不利的结果,而该不利效果在营养良好的个体身上表现不明显。因

此,确定某养分的进食水平对某测试物质效果比例适宜非常重要,特别是当测试物质为养分的拮抗物时更是如此。

许多有关药物对营养状态影响的比较详细的资料已由 Young 和 Blass(1982)及 Roe(1985)出版。

1.2.2 日粮影响动物对测试物质的反应

1.2.2.1 日粮对动物生理和代谢的影响

日粮的一些因素能影响测试物质的吸收、代谢和排泄率,从而引起不同时刻靶器官中测试物质浓度的差异。因此日粮的变化能导致测试物质剂量与反应间关系表现明显不同。

当测试物质混在日粮中食入或直接口服时,消化道中的内容物能影响其吸收率。日粮中的纤维成分变化非常大,它们能吸收水分,从而增加肠道内容物的体积,降低测试物质的浓度。测试物质通过消化道的速度也受纤维数量、类型及吸水程度的影响。此外,测试物质本身也能被纤维颗粒吸收。当测试物质与含有高纤维成分的日粮一同投喂时,净效应是测试物质吸收量降低和测试物质的效力或毒性明显下降。日粮“粗纤维”等价物在生理学和药理学效应上不是必然等价的,因此这些效应依赖于日粮纤维中某些特定成分的数量。来自纤维影响的变异性可通过采用纯养分日粮的方法来减小。另外,变异性也可通过利用固定而不是变化的配方来减小,但仅是减小到某个较小的程度。(见 3.1.2 节)

日粮中的矿物质也影响测试物质的吸收,就像竞争运输蛋白上的结合部位一样,二价阳离子互相竞争小肠内容物中的螯合部位。例如,铅和钙的竞争吸收已被证明;过量的锌阻