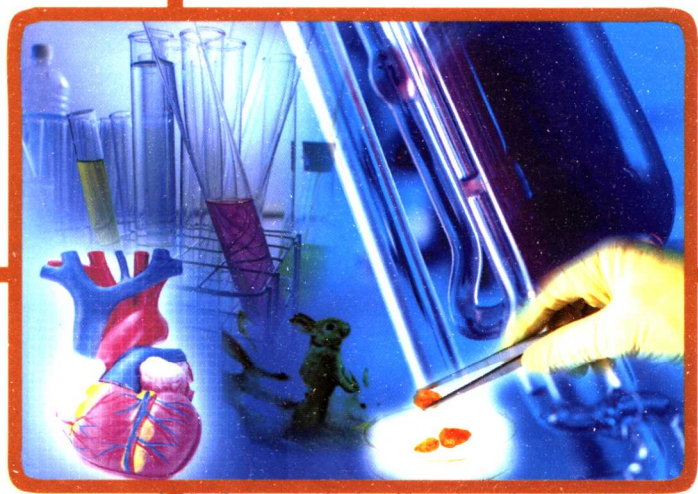


21

世纪高等医学院校教材

实验动物学

主编 邹移海 徐志伟 苏钢强



科学出版社
www.sciencep.com

21 世纪高等医药院校教材

实验动物学

主编 邹移海 徐志伟 苏钢强

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书是 21 世纪高等医药院校教材之一,共分 10 章,内容包括实验动物学绪论、实验动物遗传学、微生物学与寄生虫学、环境生态学、实验动物营养学、常用实验动物、人类疾病动物模型、动物实验质量监控、转基因动物与克隆动物、动物实验基本技术。在附录中收集了实验动物管理法规、标准及实验动物常用化学消毒剂。本书特点:内容新、实用性强。

本书适合作为高等医药院校研究生和本科生的教材,也可作为实验动物和动物实验技术人员的培训教材。

图书在版编目(CIP)数据

实验动物学/邹移海,徐志伟,苏钢强主编 —北京:科学出版社,2004 8

21 世纪高等医学院校教材

ISBN 7 03 013681-0

I 实 · II ①邹 · ②徐 · ③苏… III. 实验动物 医学院校教材 IV.Q95 33

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 057234 号

责任编辑:方 霞 乐俊河 / 责任校对:李奕莹

责任印制:刘士平 / 封面设计:卢秋红

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用。

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

西源印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2004 年 8 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2004 年 8 月第一次印刷 印张:16 1/4

印数:1—5 000 字数:379 000

定价:28.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

《实验动物学》编者名单

主 编 邹移海 徐志伟 苏钢强
副主编 彭 成 陈民利 杨龙会 汤家铭
编 者 (按姓氏笔画为序)

丁荣光 (安徽中医学院)
王志华 (北京中医药大学)
王春田 (辽宁中医学院)
王思成 (国家中医药管理局)
王 晖 (广东医学院)
申士小 (山西省中医药研究院)
白殿卿 (海南省医学实验动物中心)
汤家铭 (上海中医药大学)
许 新 (长春中医学院)
陈 云 (佛山科学技术学院)
陈民利 (浙江中医学院)
陈 刚 (湖北中医学院)
杨龙会 (国家中医药管理局)
严 灿 (广州中医药大学)
李宗铎 (河南中医学院)
苏钢强 (国家中医药管理局)
杜家忠 (黑龙江中医药大学)
余望贻 (湖南中医学院)
邹移海 (广州中医药大学)
张惠云 (山东中医药大学)
张延英 (甘肃中医学院)
罗小泉 (江西中医学院)
柳占彪 (天津中医学院)

姚养正 (陕西省中医药研究院)

凌子平 (广州中医药大学)

钱 宁 (贵阳中医学院)

徐志伟 (广州中医药大学)

黄正团 (广西中医学院)

彭 成 (成都中医药大学)

谢仰民 (汕头大学医学院)

谢忠泽 (云南中医学院)

鞠晓云 (南京中医药大学)

协 编 (以下人员均属广州中医药大学教师)

郭学军 王 箫 张 薇 苏 乔

张永斌 苏小茹 陈 嘉 符路娣

桑传兰 谢玲玲 黄海定 段宏利

前 言

实验动物学是生命科学领域一门新兴的学科,其研究对象主要是实验动物和动物实验。实验动物是生命科学研究的重要对象和材料,作为活的试剂与度量衡被广泛应用于生物学、医学、药学、中医学、宇航科学、国防和军事科学等领域。而动物实验是以实验动物为材料,采用各种方法在实验动物身上进行实验,研究动物实验过程中实验动物的反应、表现及其发生、发展规律等问题,从而使人的认识深入到直接观察难以达到的物质内部,甚至更深的层次,揭示其规律性。因此,实验动物学对生命科学研究及其相关产业的发展具有重要的支撑作用。

自 1988 年原国家科学技术委员会颁布的《实验动物管理条例》实施以来,我国的实验动物工作开始走上了行政法规管理的轨道,这是实验动物学发展史上的里程碑。从 2002 年起,国家科学技术部在全国推行实验动物生产和使用许可证制度,对实验动物和动物实验单位的机构、人员、设施、动物质量、规章制度等进行全面考核,有力地推动了实验动物工作的全面发展。此举将进一步提高实验动物的质量和动物实验的水平。

为了进一步深化实验动物学的学科建设,编者在给研究生、本科生授课多年的基础上,查阅大量文献资料,对原有讲义进行反复修订编成本书(注:正文中小 5 号字体内容为教学参考内容),以期抛砖引玉,吸引更多更好的实验动物学方面的优秀著作面世。

由于时间较为仓促,加之编者水平有限,对于本书中的疏漏,恳请读者提出宝贵意见,以使这本教材更臻完善和更符合实验动物学教学的需要。

邹移海

2004 年 4 月 20 日

目 录

前言

第一章 绪论	(1)
第一节 实验动物学的概念	(1)
第二节 实验动物学发展简史	(4)
第三节 实验动物学的意义与作用	(12)
第四节 动物福利	(14)
第二章 实验动物遗传学	(15)
第一节 实验动物的分类	(16)
第二节 近交系动物	(17)
第三节 封闭群动物	(22)
第四节 杂交群动物	(23)
第三章 实验动物微生物学与寄生虫学	(25)
第一节 实验动物微生物与寄生虫控制	(25)
第二节 实验动物常见感染性疾病	(33)
第四章 实验动物环境生态学	(44)
第一节 实验动物环境	(44)
第二节 影响实验动物环境的因素	(46)
第三节 实验动物设施	(53)
第四节 实验动物饲养的辅助设施和设备	(56)
第五章 实验动物营养学	(62)
第一节 饲料中的营养成分	(62)
第二节 实验动物的营养需要	(65)
第三节 实验动物饲料的质量标准	(67)
第六章 常用实验动物	(69)
第一节 小鼠	(69)

第二节 大鼠	(81)
第三节 豚鼠	(90)
第四节 家兔	(94)
第五节 猫	(100)
第六节 犬	(104)
第七节 猕猴	(108)
第七章 人类疾病动物模型	(115)
第一节 人类疾病动物模型的概念	(115)
第二节 诱发性疾病动物模型	(116)
第三节 自发性疾病动物模型	(127)
第四节 中医证候动物模型	(132)
第八章 动物实验质量监控	(152)
第一节 动物实验设计	(152)
第二节 实验动物选择	(154)
第三节 动物实验结果的评价及其意义	(159)
第九章 转基因动物与克隆动物	(162)
第一节 转基因动物	(162)
第二节 克隆动物	(170)
第三节 转基因动物和克隆动物的生物安全与社会安全	(174)
第十章 动物实验基本技术	(176)
第一节 实验动物分组与标记	(176)
第二节 实验动物抓取与保定	(179)
第三节 实验动物被毛去除方法	(181)
第四节 实验动物给药与采血	(182)
第五节 实验动物麻醉方法	(190)
第六节 实验动物体液采集	(193)
第七节 实验动物处死方法	(196)
第八节 实验动物的病理剖检	(197)
附一 实验动物常用化学消毒剂一览表	(204)
附二 实验动物管理法规和标准	(206)
实验动物管理条例	(206)
实验动物质量管理办法	(208)

实验动物许可证管理办法(试行)·····	(211)
实验动物 寄生虫学等级及监测·····	(214)
实验动物 微生物学等级及监测·····	(217)
实验动物 哺乳类实验动物的遗传质量控制·····	(222)
实验动物 小鼠大鼠配合饲料·····	(228)
实验动物 兔配合饲料·····	(230)
实验动物 豚鼠配合饲料·····	(233)
实验动物 地鼠配合饲料·····	(235)
实验动物 犬配合饲料·····	(238)
实验动物 猴配合饲料·····	(240)
实验动物 环境及设施·····	(243)
参考文献 ·····	(248)

第一章

绪 论

动物用于实验源于古代人们对动物治病的本能及人为对动物施加某种因素后的观察,已有几千年的历史。在其后的漫长岁月里,随着自然科学和生物医学的发展,至 20 世纪 50 年代,实验动物学逐渐发展成为一门具有自身理论体系的独立学科。该学科从动物学、兽医学、畜牧学、解剖学、组织学、胚胎学、遗传学、生理学、营养学、环境生态学、微生物学和病理学等角度,对实验动物的群体及个体、各器官组织以及细胞直至分子生物学水平作多层次全方位的系统研究,培育出多种符合标准的实验动物,并制作出一系列人类疾病的动物模型,提供生物医学以及环保、商检、质检和军事科学等广阔领域应用。实验动物学的发展为生命科学的高水平研究奠定了物质基础。

第一节 实验动物学的概念

一、实验动物学及其基本内容

实验动物学(laboratory animals science, LAS)是以实验动物为主要研究对象,并将培育的实验动物应用于生命科学等研究的一门综合性学科。简而言之,它是研究实验动物和动物实验的一门综合性学科。前者指对实验动物本身进行生物学及生理学特性的系统研究,实施遗传育种、保种以维持其遗传学和生物学特性,培育新品系,并生产繁殖出标准化的实验动物。后者是用标准的实验动物进行科学实验,研究其生命过程的组织形态、机能反应的变化,并在动物自然发生的疾病及人为制作的病理模型中观察疾病发生、发展的规律,研究药物等因素的作用,以适应生物学、医药学、环保、商检、质检和军事科学等广阔领域的研究需要。

二、实验动物

实验动物(laboratory animals, LA)是指由人工培育,来源清楚,遗传背景明确,对其携带的微生物和寄生虫实行监控,用于生命科学研究、药品与生物制品生产和检定以及其他科学研究的动物。实验动物追溯其祖先,可来源于野生动物、经济动物(家畜、家禽)、警卫动物和

观赏动物(宠物),却又异于这些动物。实验动物一般具有以下三大特点:

(1) 遗传学要求 必须是人工培育,来源清楚,遗传背景明确的动物。即实验动物应是遗传限定,且经人工培育的动物。根据遗传特点的不同,常把实验动物划分为近交系(inbred strain)、封闭群或远交群(closed colony or outbred stock)和杂交群(hybrids)三大类群。

(2) 微生物和寄生虫的监控要求 在实验动物繁育的全过程中,必须严格监控其所携带的微生物和寄生虫。目前,我国根据对微生物、寄生虫的控制程度将实验动物划分为4个等级,即普通级动物[conventional (CV) animals]、清洁动物[clean (CL) animals]、无特定病原体动物[specific pathogen free (SPF) animals]、无菌动物[germ free (GF) animals]。SPF和GF动物不仅对其携带的微生物、寄生虫进行人工监控,而且是经剖腹产净化获得的。而国际上较通用的分级法则将实验动物分为普通级动物、SPF动物和无菌动物3个等级。

(3) 应用要求 实验动物主要应用于科学实验。有学者称实验动物为“活的分析天平”,犹如理化实验需要精密仪器和高纯度化学试剂一样,生命科学和相关试验更要求实验动物对试验因素的敏感性强、反应一致,从而使研究结果具有可靠性、精确性、可比性、可重复性和科学性。

未经驯化的野生动物虽然也用于实验,但由于其遗传背景不清楚,健康状况有差异,机体反应性不一致,对试验物的敏感性也不同,因此实验结果的重复性较差,可信性较低,而难被国际学术界公认。只有通过驯化培育,才能获得遗传性稳定、纯合性好的实验动物,发现和保留具有不同生物学特性的品种、品系,培育和制作出有关疾病的动物模型。还可以在人工培育中控制环境条件和监控动物所携带的微生物、寄生虫,培育出无菌或无特定病原体动物,从而为生命科学及医药研究提供符合要求的标准化实验动物。

此外,某些动物如家禽、家畜等,由于它们对特定试验物敏感性较高,或实验操作较方便,亦被开发提供实验应用,但目前尚未完全达到实验动物的标准要求,称为实验用动物(animals for research)。实验用动物实际上是指一切可以用于实验的动物,包括野生动物、经济动物、警卫动物、观赏动物和实验动物。

三、实验动物学的分支学科

实验动物学吸收其他学科的知识、积累本学科的研究成果,至今已形成了较完整的理论体系,并派生出以下分支学科。

1. 实验动物遗传育种学

实验动物遗传育种学(laboratory animal genetic breeding science)是应用遗传调控原理,控制实验动物的遗传特性,培育新的实验动物品系和多种动物模型,以实现实验动物化的目标。

2. 实验动物微生物学与寄生虫学

实验动物微生物学与寄生虫学(laboratory animal microbiology and parasitology)是研究实验动物的微生物、寄生虫分类以及与实验动物和人类的相互关系,探讨与实验动物疾病作

斗争的措施,实行对实验动物微生物与寄生虫的质量监控,以达到控制和消灭实验动物疾病的目的。

3. 实验动物环境生态学

实验动物通常是在人工控制的最适环境中生长发育并存活的,它们不断与人工环境,并通过人工环境与自然环境进行物质及能量交换,从而构成与环境的统一。实验动物环境生态学(laboratory animal environmental ecology)就是研究实验动物与环境相互关系的分支学科;实际上主要研究气候因素(温度、湿度、气流、风速、气压等)、理化因素(光照、粉尘、噪声、有害气体等)、生物因素(病原体等)、栖居因素(动物密度等)对实验动物的影响。维持实验动物的人工控制环境恒定的是实验动物设施,分为普通环境(开放系统)、屏障环境(屏障系统或 SPF 动物设施)和隔离环境。原国家技术监督局于 1994 年颁布的实验动物国家标准中,还设有亚屏障系统(清洁级动物设施)这一等级实验动物设施。

4. 实验动物营养学

实验动物营养学(laboratory animal nutriology)是研究饲料(营养素)与实验动物机体生长、发育、繁殖、健康及实验结果关系的学科。

5. 实验动物医学

实验动物医学(laboratory animal medicine)是专门研究实验动物疾病的诊断、治疗、预防及其在生物医学领域中应用的分支学科。

6. 比较医学

比较医学(comparative medicine)是对实验动物与人类基本生命现象的异同,进行比较研究。对在实验动物与人类都会发生的疾病,建立有关疾病的动物模型,以研究人类相应疾病的发生、发展规律。对实验动物与人类发病的不同点进行研究,还有助于寻找治疗人类相关疾病的手段和方法。

7. 动物实验

动物实验(animal experiment)是应用标准的实验动物进行科学研究,观察实验过程中实验动物有关器官的组织形态改变、机能反应变化及其发生、发展规律。

8. 实验动物饲养管理

实验动物饲养管理(laboratory animal husbandry)是研究实验动物的繁育和生产管理,并使管理标准化和规范化。

9. 中医实验动物学

中医实验动物学(laboratory animal science of traditional Chinese medicine, LAS of TCM)属于实验动物学的分支学科,它是以中医药理论为基础,运用实验动物学的理论和方法,进

行中医药研究的实验学科。中医实验动物学将实验动物学与中医固有的实验研究融为一体,既要在内容上为现代医学有关的理论方法所包容,更要在具体的实验方法和思路上体现和忠实于中医的学术思想。

第二节 实验动物学发展简史

一、实验动物学的产生与发展概况

(一) 古代国外的动物实验

实际上,古代各国对毒药的研究与使用都很普遍。古希腊帝王为谋取权位,往往用毒物杀人,因而重视毒物与解毒药的研究。史载米特利德替斯六世(Mithridates VI,公元前120~前63)酷嗜研究毒药与解毒药,其中许多毒药知识即来自动物实验。他研制的一个由50余种药物组成的解毒秘方,后来命名为万应解毒方(Mithridaticum),并在欧洲流传应用达数世纪之久。古代阿拉伯名医累塞斯(Rhazes,841~926)研究汞软膏时曾试用于猴子,发现纯汞并不十分危险,虽可引起剧烈腹痛,但其后可排出体外,服汞制剂后活动可加速其排出。这些动物实验为汞制剂的临床应用提供了重要依据。

在欧洲医学发展史上,动物实验推动医学发展的事例颇多,现今临床常用的输血疗法就是由同种动物及不同种动物的大量试验来奠定基础的。而19世纪初,法国医药学家马根迪(F. Magendie,1783~1865)则从箭毒研究入手,开创了近代实验药理学。

(二) 实验动物学相关学科的创立与发展

实验动物学是与动物学、兽医学、畜牧学、解剖学、组织学、细胞学、生理学、微生物学、寄生虫学、免疫学、遗传学等相关学科的建立及发展密切相关,并逐步形成的一门新兴学科。

1. 动物学

动物学的研究始于古希腊学者亚里士多德(Aristotle,公元前384~前322),他首次建立起动物分类系统并记述了454种动物。16世纪以后,许多动物学著作问世。在动物分类学方面,瑞典生物学家林奈(C. W. Linne,1707~1778)创立了动物分类系统,将动物划分为哺乳纲、鸟纲、两栖纲、鱼纲、昆虫纲和蠕虫纲共6个纲,又将动、植物分为纲、目、属、种及变种5个分类阶元,并创立了动、植物命名法——双名法,为现代分类学奠定了基础。同时期,法国生物学家拉马克(J. B. Lamarck,1744~1829)提出物种进化的思想,并且证明动、植物在生活条件影响下可以变化、发展和完善。法国学者居维叶(G. Cuvier,1769~1832)认为有机体各个部分是相互关联的,确定了器官相关定律,在比较解剖学和古生物学方面做出了巨大贡献。19世纪中叶,德国学者施莱登(M. Schleiden,1804~1881)和施旺(T. Schwann,1810~1882)创立了细胞学,英国的达尔文(C. Darwin,1809~1882)提出了进化论,奥地利的孟德尔(G. J. Mendel,1822~1884)和美国的摩尔根(T. H. Morgan,1866~1945)发现遗传学定律,这些发现有力地促进了动物学的发展。20世纪中叶美国的沃森(J. D. Watson)和英国的克里克(F. H. C. Crick)发现了DNA双螺旋结构后,动物学的研究和发展进入了分子水平。

2. 兽医学

兽医学的萌芽可以追溯到几千年以前,在古埃及、古希腊和我国古代的书籍中都有记载。例如在圣经

《旧约全书》“出埃及记”中就有大批家畜发生瘟疫死亡的记载。古希腊诗人荷马在著名的史诗中记载了公元前 1200 年狂犬病的流行。我国春秋时期《左传》有“鲁襄公十年(公元 556 年)国人逐瘦犬(狂犬)”的记载。北魏贾思勰所著的《齐民要术》中有关于“羊痘”的论述。在隋代已发现了马鼻疽,唐朝时就有了破伤风和马腺疫病因、病状和防治方法的详细记载。

19 世纪中叶,随着病原微生物的发现,人们不断发现防治传染病的方法。例如法国学者巴斯德(L. Pasteur, 1822~1895)就研究成功以致病力弱的病原微生物使动物获得免疫的方法,并创造了巴氏消毒法和高压蒸汽灭菌法。德国医生柯赫(R. Koch, 1843~1910)发明了细菌涂片染色和培养方法,并发现了炭疽杆菌和结核杆菌,创立了传染病发生和传播学说。20 世纪以来,随着电子显微镜的发明、鸡胚培养和细胞培养技术的应用,各种抗生素、生物制品和免疫血清的使用,兽医学在防治动物传染病方面有了长足进步。

3. 畜牧学

早在距今 20~170 万年以前,中国大陆旧石器时代的元谋人、兰田人、北京人已经能够使用粗制的石器及木器从事渔猎。在内蒙古赤峰兴隆沟遗址中所发现的家犬的骨骼以及少量具有早期家猪特征的骨骼标本,证明距今 8000 年前,家犬已经被当地的先民所饲养,并可能已经开始饲养家猪。公元前 3000 多年的原始社会里,就知道养蚕和饲养家畜。到夏商时期,马、牛、羊、鸡、犬、猪等家禽、家畜饲养已有相当的经验。人工养鱼在周朝已有明确的记载。《左传》有园囿中放牧各种走兽,饲养鱼鳖的记载。许多早期文献之中,也将养鱼称之为“水畜”。秦汉时期,随着许多马匹等优良品种的广泛培育和交换,畜牧业得到了进一步的发展。《齐民要术》一书内容广博,系统地总结了饲养家畜和家禽、养蚕、养鱼等技术经验。

美国是世界上畜牧业发展较快的国家,从 17 世纪初,美国开始在国内进行家畜、家禽品种的改良、推广以及饲料和饲养方法的改革,并成立了育种公司等专门机构。其畜牧业主要以饲养牛和猪为主,牛的存栏数每年 1 亿头以上,猪的存栏数达 5000 万至 6000 万头。畜牧业的机械化程度在世界上居于领先地位。

4. 解剖学、组织学和细胞学

在古希腊时代(公元前 500~前 300),希波克拉底(Hippocrates, 公元前 460~前 377)和亚里士多德首先对动物作解剖观察,并著书描述多种动物脏器的差别。据考证,埃拉西斯特拉塔(Erasistratus, 公元前 304~前 258)可能是动物活体实验的创始人,他在猪的实验中确定了气管是吐纳空气的通道,而肺则是交换空气的器官。加伦(Galen, 130~201)为古罗马著名的医师和解剖学家,他对猪、猴及其他动物作解剖观察,提出在血管内运行的是血液而不是空气,神经按区分布等重要观点,并编有解剖学专著《医经》。其后,由于宗教的严酷统治,禁止解剖人体,因而解剖学研究处于停滞状态。

随着 15 世纪西欧的文艺复兴,各学科包括解剖学都有了较大的发展。当时最伟大的人体解剖学家维萨里(Andreas Vesalius, 1514~1564),冒着受宗教迫害的危险,亲自解剖过许多人体,著成《人体构造》一书,共 7 卷,纠正了前人在解剖学上的许多错误,奠定了现代解剖学的基础。维萨里还用犬和猪进行公开的解剖学示范教学。马尔辟基(Malpighi, 1628~1694)研究了动、植物的微细结构,从而创建了组织学。德国动物学家施旺和德国植物学家施莱登分别对动、植物进行了显微镜观察,提出一切动、植物均由细胞组成,并由此创立了细胞学。细胞的发现和细胞学说的建立被恩格斯称为 19 世纪的三大发现之一。

5. 生理学

西欧文艺复兴时期及其后,维萨里用犬和猪进行的“活体解剖实验”在阐明形态与功能的密切关系上具有重大意义。英国解剖学家哈维(Harvey, 1578~1657)潜心进行血液循环研究,并于 1628 年出版《心血运动论》一书,从而为创建生理学开辟了道路,他还为开创近代胚胎学作出了努力。

6. 微生物学和免疫学

(1) 微生物学 1676年荷兰人吕文虎克(Antony van Leeuwenhock, 1632~1723)首次发现细菌的存在,并详细描述了细菌的形态。19世纪中叶,工业生产的需要促进了微生物学的发展。法国著名学者巴斯德关于病原微生物的研究奠定了微生物学的基础。英国外科医师李斯特(Joseph Lister, 1827~1912)根据巴斯德的防腐理论,创造了无菌外科手术,并为无菌技术奠定了基础。德国医师柯赫创建了一系列微生物学研究方法,他提出的确定微生物的柯赫三原则一直沿用至今。1892年,俄国学者伊凡诺夫斯基(Ивановский)首先发现烟草花叶病病毒,这实际上是创立病毒学的前奏。

(2) 免疫学 明朝隆庆年间(1567~1572),我国就有人用天花患者身上的痘痂接种在儿童鼻孔中,以预防天花的发生,这是免疫学知识应用的最早例证。1789年英国的琴纳(E. Jenner, 1749~1823)进一步发明给人接种牛痘,以预防天花。法国的巴斯德用减低细菌毒力的方法创制了鸡霍乱菌苗、炭疽病菌苗、狂犬病疫苗。上述工作大大推动了传染病特异性预防的进展。19世纪末,俄国学者梅契尼可夫(Мечников и. и., 1845~1916)创立了细胞免疫学说,欧立希(P. Ehrlich, 1854~1916)创立了体液免疫学说,他们的研究以及后来学者们的工作,使人们对免疫本质的认识不断深入。

7. 遗传学

遗传学发展的历史源远流长。从古代至18世纪,是遗传学的萌芽时期,人们在认识、利用和改造动、植物的过程中,逐渐了解了生物遗传和变异的特性。19世纪则是遗传学的奠基时期。达尔文创立了进化论,对物种的起源作出了回答,并论证了物种的可变性。孟德尔于1865年发表了在遗传学上具有历史意义的文献“植物杂交试验”,文中提出遗传学的两个基本定律:分离定律和自由组合定律。而第三基本定律(基因互锁及互换定律)则是摩尔根在1926年出版的《基因论》中提出的。魏斯曼(A. Weismann, 1834~1914)提出了“生殖质选择学说”,强调种质连续,不承认获得性遗传,并且预言了染色体的减数分裂,被称为“新达尔文主义”。上述研究奠定了现代遗传学的基础。直至20世纪,遗传学才进入了建立和发展的时期。

上述学科都是在实验科学,特别是在动物实验研究的基础上形成和发展起来的,而这些学科的发展,亦为实验动物学的建立打下了基础。

(三) 实验动物学发展简史

1. 实验动物机构的建立与实验动物学的发展

实验动物学被看作一门独立学科,仅是20世纪后半叶的事情。1944年,美国科学院在纽约召开会议,首次把实验动物标准化问题提上了议事日程;人们通常将此事件看作实验动物学的起点。1956年,联合国教育、科学、文化组织,医疗科学国际组织和生物科学协会联合建立了“国际实验动物科学委员会(International Committee of Laboratory Animal Science, ICLAS)”,人们则以此为标志,而将20世纪50年代中期作为实验动物学真正形成的时期。其后,世界各国相继成立实验动物机构。1967年,美国实验动物科学协会(American Association of Laboratory Animal Science, AALAS)成立;1961年,加拿大建立了动物管理常务委员会;1952年,日本成立了实验动物中央研究所;1957年,原西德成立中央实验动物研究所。实验动物科学水平较高的国家还相继颁布了实验动物管理条例、法规或规范,逐步实现了实验动物生产的标准化、商品化和社会化,并形成了较完整的实验动物教育、科研、生产管理与应用体系。

2. 实验动物与疾病动物模型的发展

(1) 实验动物的微生物监控 纳陶(Nuttall)和谢菲尔德(Thierfelder)于1885年成功培育出无菌豚鼠,

解决了动物在无菌条件下能否生存的理论问题。1915年雷尼尔(Reynier)等人成功研制出金属隔离器,1957年特雷勒(Treyler)又研制出塑料隔离器。隔离器的诞生,改进了无菌技术,推动了无菌动物工作的发展。至今,已培育成功的无菌动物有大鼠、小鼠、豚鼠、兔、猫、犬、猴、鸡等。

此后又根据实验要求,给无菌动物体内注入一种或几种特定的微生物,使其成为已知菌动物即悉生动物。如将无菌动物饲养在屏障环境内,仅控制特定病原体感染,则可得到无特定病原体动物。

(2) 实验动物的遗传特性研究 1909年,立陶(Little)在研究小鼠毛色基因时,采用近亲繁殖法培育出第一株近交系小鼠 DBA。近交系小鼠培育成功对实验动物学发展具有重大意义。至今,国际上公认的近交系小鼠已有 300 多个品系,近交系大鼠有 100 多个品系,近交系地鼠 30 多个品系,近交系豚鼠 15 个品系,近交系兔 6 个品系。近年,在近交系和突变系动物的基础上,尚培育成同源突变近交系(coisogenic inbred strain)、同源导入近交系(congenic inbred strain)以及重组近交系(recombinant inbred strain)动物。

实验动物培育的上述工作成果,大大推动了生命科学研究的进展。

1966年,弗连纳根(Flanagan)培育出了突变系裸小鼠,以后又有人培育出裸大鼠。人们利用此类免疫缺陷动物,在免疫学、肿瘤学、药理学和组织移植等方面获得了许多突破性的研究成果。

近年,随着基因工程研究的发展,转基因动物和克隆动物的研究和培育也成为实验动物学的热门课题。

(3) 疾病动物模型 1914年,日本人山极和市川用沥青长期涂抹家兔耳朵成功诱发皮肤癌,并进一步研究发现沥青中的 3,4-苯并芘为化学致癌物,从而证实了化学物质可以致癌的理论。但人类疾病的动物模型作为专题进行开发研究则是在 20 世纪 60 年代初才真正开始的。1961年 10 月,美国国立卫生研究院(National Institute of Health, NIH)提出大力发展人类疾病的动物模型。此后,国际上多次召开“实验动物模型”专题会议,促进了动物模型研制工作的发展。至 1980 年,亨德利伯格(Hegreberg)和李瑟斯(Leathers)在其编著的《动物模型》一书中记载的自发性疾病动物模型已有 1289 种,而诱发性疾病动物模型则达 2707 种。

二、古代中国有关动物实验的记载

(一) 观察动物的治病本能

刘寄奴、蛇衔草等中药即由观察动物使用植物疗伤而得名。南朝刘敬叔在《异苑》中描述:“昔有田父耕地,值见伤蛇在焉,有一蛇衔草著疮上,经日,伤蛇走。田父取其草叶以治疮,皆验,本不知草名,因以蛇衔为名。”《抱朴子》有:“余数见人以蛇衔膏连已断之指,桑豆易鸡鸭之足,异物之益,不可诬也。”

《抱朴子》曰:“张相国庄内有鼠狼穴,养四子为蛇所吞,鼠狼雌雄情切,将蛇当腰咬断而劈腹,衔出四子,尚有气,以大豆叶嚼而傅之,皆活,后人本于此而以豆汁治蛇咬。”《南史》传说:“宋武帝刘寄奴见一蛇妖中箭后,寻草治伤,遂采此草治人伤亦效。”《本草衍义》载:“蜈蚣畏蛞蝓,不敢过所行之路,触其身即死,故人取以治蜈蚣毒。”

(二) 观察动物应用药物的效果

我国古代典籍中,通过观察药物对动物的作用而获取药物知识的事例比比皆是,其中有关药物毒性实验的记载尤为多见。如《山海经》按功能划分的五类药物中,即有“毒药”与“解毒药”等记载,并称“无条(草类)可以毒鼠”,“焉酸(草类)治毒”;这显然是先民长期观察动物对草药的反应所得。关于毒药对人影响的认识,早在先秦时代已用于攻战与守备。《墨子·守杂篇》中有:“常令边县预种薔芫芸、乌喙、秣味”,以备城池陷落后投毒于水源,杀伤敌人。宋初,官修《太平圣惠方》收载毒药 46 种,详述了药物中毒的症状及其轻重鉴别。如口含熟银可鉴别是否有毒,此法在民间一直沿用。明代倭寇侵扰沿海地区,大将胡宗宪将倭寇

频犯地区列为“海市”，囑用毒药渍米，以毒杀倭寇。后来倭寇为防中毒，逼令边民先行尝试，然后才敢下箸。明·揭喧《揭子战书·饮食篇》卷十四有以上记载。显然，对毒药的认识源于人误服毒药或给动物服食毒药的经验总结。

乌头(箭毒)是人类较早认识的麻醉药，中外均有用于战争和狩猎的早期记录。《北史·勿吉传》第八十二载：“常以七八月造毒药傅矢以射禽兽，中者立死；煮毒药气，亦能杀人。”而确切将“酒调服草乌头”用于整骨，则首见于中唐的《仙授理伤续断秘方》。由介绍常用整骨药(方名)的文字中“如未觉”、“再添”、“俟了”以及“用生葱嚼解”等记录看，唐代中期的骨伤医家已熟练掌握以草乌作全身麻醉的方法及量效关系，并知道解毒方法。宋·僧养宁在《物类相感志》中还谈到：“草乌切碎，同米做饭，喂雀儿，尽皆醉倒。”由上述史料可以推断，古代关于草乌作用的探索绝不只在捕捉小鸟，而会有许多较深入的动物实验。

元代《世医得效方》更发展了蔓陀罗花麻醉法。为验证该药的效果，李时珍还进一步做了人体实验，认为“饮须半酣，更令人或笑或舞引之，乃验也。”(见于《本草纲目》卷一，蔓陀罗条)。古代关于毒药和麻醉药的研究大大推动了中医外科和骨伤科的进步。

在中国古代文献中，还有许多由动物实验而发现新药物、新疗法，其后进一步通过医疗实践总结经验的记载。如《抱朴子》载：“韩氏以地黄苗喂五十老马，生三驹，又一百三十乃死。”从而得出地黄苗的药物作用。又如《本草拾遗》记载：“赤铜屑主折伤，能焊人骨，六畜有损者，细研酒服，直入骨损处，六畜死后，取骨视之，犹有焊痕，可验。”宋代《本草衍义》描述：“有人以自然铜饲折翅胡雁，后遂飞去，今人用治打扑损。”而《朝野僉载·卷一》则有：“定州人崔务坠马伤足，医令取铜末和酒服之，遂痊平。及亡后十余年改葬，视胫骨折处有铜末束之。”《外台秘要》卷二十九《救急疗骨折接令如故不限人畜方》载：“取钻莽铜错取末仍寿，以绢筛，和少酒服之，亦可食物和服之，不过两方寸匕以来，任意斟酌之。”李唐以来，寇宗、陈藏器、朱震亨、李时珍等医家都说铜末有接骨作用，而江湖铃医治疗骨折秘方的枳马金钱散，也以铜末为主药。

(三) 观察动物对其他人为因素的反应

前人还以动物实验结果判断讼案。如和凝《疑狱集》“张举烧猪”条中记载：“张举(三国时)吴人也，为句章令；有妻杀夫，因引火烧舍，乃诈称火烧夫死；夫家疑之，诣官诉妻；妻拒而不承，举乃取猪二口，一杀之，一活之，乃积薪烧之，察杀者口中无灰，活者口中有灰，因验夫口中果无灰，以此鞠之，妻乃伏罪。”

三、我国近代现代实验动物学的发展

(一) 我国实验动物学发展简史

解放前，我国仅有很少的实验动物研究工作。1918年，北平中央防疫处齐长庆首先饲养繁殖小鼠做试验，这是我国近代实验动物科学研究的开端。其后，陆续有学者从美国、日本、瑞士、印度等国带回小鼠、大鼠、豚鼠、兔和金黄地鼠等动物进行繁殖、饲养。但当时实验动物的饲养和使用，仅局限在几个大城市的少数研究单位。

解放后，随着科学事业的发展，实验动物工作也随之进步。20世纪50年代，我国政府为研制生产疫苗菌苗以预防传染病，在北京、上海、武汉、长春、成都、兰州建立了六大生物制品所，并建立了规模较大的实验动物饲养繁殖基地。其后，在各高等院校、医药研究所、药厂、药品检定所和卫生防疫站等机构，亦相继建立了实验动物饲养繁殖室。

十一届三中全会为我国的科学事业乃至实验动物工作的发展，注入了生机和活力。1981年，根据全国人大和政协的提案，国务院责成原国家科学技术委员会就实验动物问题进行调查研究。1982年和1985年，原国家科学技术委员会先后在西双版纳和北京召开全国实验动物科技工作会议，研究制定我国实验动物科技发展战略。卫生部也在1983年、1988年、1992年和1999年4次召开医学实验动物工作会议，布置