

YIXUE SHIYAN DONGWUXUE

# 医学实验动物学

魏泓 主编



四川科学技术出版社

## 内 容 提 要

本书由两个相关的理论体系构成:其一为标准化实验动物的培育及饲养,即实验动物的标准化;其二是怎样在各种医学生物学研究中准确地选择和正确地应用各类标准化实验动物,即动物实验的标准化。具体内容包括:学科概述;实验动物的遗传学控制分类体系(近交系、封闭群、杂交群动物);实验动物的微生物学控制分类体系(普通、清洁、SPF、无菌及悉生动物);实验动物的环境控制;实验动物的营养控制;常用实验动物的特点及其应用;实验动物的选择;动物实验基本技术和方法;人类疾病动物模型;免疫缺陷动物;实验动物胚胎工程;转基因动物。本书可作医药院校研究生、本科生的实验动物学教材,可供实验动物学科技工作者和从事动物实验的医学生物学工作者参考。

### 医学实验动物学

主 编 魏 泓  
责任编辑 康利华  
特约编辑 沈锡庚 冷怀明  
封面设计 王 红 刘 鹏  
版面设计 王 红  
责任校对 戴 林 张大春 汪勤俭  
出 版 四川科学技术出版社  
发 行 成都盐道街3号 邮编610012  
开 本 787×1092毫米 1/16  
印张 31 插页 6  
字数 800千字  
印 刷 达川新华印刷厂  
版 次 1998年3月第一版  
印 次 1998年3月第一次印刷  
印 数 3000册  
定 价 38.00元

ISBN 7-5364-3656-4/R·786

- 本书如有缺损、破页、装订错误,请寄回印刷厂调换。
- 如需购本书,请与本社邮购组联系  
地址/成都盐道街3号  
邮编/610012

■ 版权所有·翻印必究 ■

## 医学实验动物学

主编:魏 泓

副主编(以姓氏笔划为序):孙敬方 李双良 朱德生  
陈振文 郝光荣 顾为望

编委:田克恭 孙敬方 李双良 朱德生 邵军石  
陈振文 郝光荣 顾为望 魏 泓

编者:

军事医学科学院	田克恭	周吉盛	徐植岚	邵军石	
解放军总医院	李双良				
第一军医大学	顾为望	王洪涛	袁 进	余林中	
第二军医大学	郝光荣	孙 伟	黄立志		
第三军医大学	魏 泓	陈丙波	刘中禄	周建华	吴丰春
	牛 荣	罗 刚	黄中波	王家成	卞修武
	梁 平	梁后杰	李 羲	郭先健	杨晓静
	黄 岚	袁发焕	郭啸华	冯 华	王宪荣
	孟 萍	胡 建	伍津津	刘荣卿	张学渊
	王 一	张丛纪	王凤英	孔祥英	刘力建
	刘树刚	徐迪雄	史 源	桂 芹	李为明
	郝 飞	黄复生	姜 军	刘宝松	谢尔凡
	冉新泽	罗奇志			
第四军医大学	朱德生	刘玉林	王玉清	刘水冰	
	王连钢	张 莉			
解放军农牧大学	陈振文	任文陟	叶华虎	崔宗虎	
	宋德光	姜永和	母连志	王承利	
南京军区总医院	孙敬方				
成都军区总医院	吴 锐				
中国医学灵长类研究中心		代解杰			
湖南医科大学	蒋德昭	谢兆霞			
西安医科大学	刘恩歧				
西安儿童医院	李 华				

加強實驗動物學科建設  
促進軍民已生事業發展

陸以祺

九七年一月

# 序

实验动物是生命科学研究的基础和重要支撑条件。作为一门综合性的新兴学科,实验动物学发展水平是衡量现代生物医学科学研究水平的重要标志。

生命科学中的许多研究领域依赖于实验动物。借助于实验动物,我们可以开展有关生命现象及其本质的许多研究。通过动物实验,我们可以对化学药物和生物制品进行安全和效果评价。实验动物可以用作人类疾病的模型,研究许多疾病的发生发展及其结构和机能上的变化,探索和评估诊疗方法。实验动物还可作为人类的替身,在军事医学和航天科学中发挥作用,提供实验数据。实验动物也是器官移植研究领域不可代替的模型,甚至可能是异种器官移植的组织或器官提供者。因此,合理培育和利用实验动物,正确开展动物实验,可使我们准确、全面、多方位、多层次地了解 and 回答生命科学,特别是生物医学的许多基本问题。

有鉴于此,以魏泓博士为首的一大批实验动物科学工作者和医学专家,团结协作,集思广益,在各自总结长期从事实验动物学教学和科学研究的经验体会的同时,广泛归纳国内外有关实验动物和动物实验的最新进展和成就,精心编纂,撰写成这本 80 万字的专著。内容新颖实用,理论与实际结合,在国内同类书籍中独树一帜,颇有特色。相信本书的出版定能推动我国医学实验动物学的发展,故乐以为之作序也。

解放军农牧大学教授 殷 震  
中国工程院院士

一九九七年六月十五日于长春

# 序

生命科学是当代科学发展中最活跃的领域之一。有人预测,下一世纪的领衔学科群就是生命科学。生命科学之所以在近年来得到飞速发展,其中一个主要原因就是作为基础支撑学科的实验动物学有了长足的进步与发展。

众所周知,医学研究工作,有许多是要通过动物实验来进行的。如果没有符合标准的实验动物,其实验结果的可靠性将会受到很大的影响。

现在,不少科研单位,由于人力物力等原因,缺乏具有先进设备和管理实验动物设施,无法生产和应用标准化的实验动物,科研人员对动物的质量控制也缺乏足够的认识,结果必然会降低科研的质量。因此,加强实验动物设施建设和提高科研人员有关实验动物的认识,并应用于实际,是我国医学研究面临的迫切任务之一。出版有关实验动物学的专著,就是这种努力的一部分。

在粗读了本书的样稿后,我认为本书至少具有以下4个特点:(1)在编排上力求体现“医学实验动物学”学科的系统性,努力达到相对的全面性。(2)在内容上力求反映和涵盖该学科领域中的新理论、新技术和新知识,如免疫缺陷动物、实验动物的胚胎工程、转基因动物等,均被包括在内,因而显示了一定的新颖性和先进性。(3)书中介绍的许多内容,如实验动物的环境控制、营养控制,实验动物的选择和应用,动物实验基本技术和方法,人类疾病的动物模型等,可操作性强,便于应用,因而具有较大的实用性。(4)编写人员包括国内多个单位的专家,有些作者所撰写的内容就包含有自已的研究成果,这样既保证了本书的高质量,又体现了编写人员分布的广泛性。特别可喜的是,作者群中涌现了一批年轻的“新生代”学者,主编魏泓博士就是一位很有才华的青年专家,他们朝气蓬勃、勤奋好学、勇于实践、大胆创新,这是学科发展的主要保证。

我相信,本书的出版,对于从事实验动物生产、应用、管理和科研人员均会有很大的帮助,对于实验动物学的发展也会起到一定的推动作用,因此乐于向广大读者推荐。

第三军医大学教授 王正国  
中国工程院院士

一九九七年六月十二日于重庆

## 前 言

实验动物是生命科学的基础和重要支撑条件。实验动物的标准化程度直接影响生命科学领域中研究成果的确立,研究水平的高低以及研究产品的质量。伴随着生命科学对实验动物要求的提高以及实验动物自身内涵的愈加丰富,逐渐产生了实验动物学这门融合生物学、医学、畜牧兽医学的知识为一体,具有自身独特理论体系的综合性新兴边缘学科。实验动物学的发展程度已被作为衡量一个国家生命科学水平的重要标志。

本书力求形成如下特点:(1)系统化。由于实验动物学尚处于积累学科资料、形成知识体系的学科发展初级阶段,本书力求构建“医学实验动物学”合理内容框架。(2)内容主线明确。全书以实验动物及动物实验标准化体系为框架,逐步展开,力求角度新颖,切合学科发展状况。(3)与医学的联系强化。注意从学科交叉中构成其知识体系,在注重学科知识整体性与独立性的前提下,强调与医学生物学不可分割的联系。该书不仅组织全军主要医学教学科研单位中从事实验动物工作的专家参与实验动物方面的编写,同时邀请从事动物实验的包括17名医学博士在内的36名医学领域的专家教授参与人类疾病动物模型方面的编写,以促进实验动物学与医学的融合,使该书更有效地为医学科研工作者服务。(4)先进性。力求关注实验动物学的学科发展趋势,对免疫缺陷动物、实验动物胚胎工程、转基因动物等实验动物学前沿领域给予了充分反映。(5)实用性。力求汇集各位编者长期从事实验动物与动物实验教学科研实践的经验。如郝光荣、顾为望、陈振文等为各自单位实验动物中心的学科带头人,长期从事实验动物教学科研工作;全军实验动物学专业委员会主任委员徐植岚培育了世界上第一株白化中国地鼠;孙敬方运用实验动物繁育理论培育了自发性高胆固醇血症并伴发动脉硬化的近交系小鼠;周吉盛从事获国家自然科学基金资助的实验动物胚胎学研究;田克恭主编了国内第一部实验动物病毒学专著;李双良重点参与了解放军总医院洁净动物设施的论证设计、竣工验收及运行管理;陈丙波在营养学研究生毕业后已从事多年的实验动物营养学研究;代解杰从事树鼩、狨猴的繁育研究;包括博士生导师谢兆霞教授等在内的医学专家在各自学科领域的动物模型研究和应用中颇有造诣。他们汇集自身的宝贵经验,结合目前各自研究领域的最新进展,其编写的内容无疑具有一定的先进性、实用性。

本书是集体劳动的结果、众多支持的产物。如果该书确有价值,首先要感谢各单位编者不计名利、鼎力相助的精神;更要感谢各位医学专家对实验动物学的关注及参与,他们的加盟使该书形成了国内同类书籍前所未有的特点,使得在本书编写的形式与内容上均产生了医学与实验动物学的融合;感谢全军实验动物管理委员会、全军实验动物学专业委员会对编者的鼓励;感谢第三军医大学教保处、学报编辑部的支持;感谢解放军总后勤部部长助理兼卫生部部长陆增琪将军为本书题词,第三军医大学王正国教授、解放军农牧大学殷震教授(二位分别属于医学、兽医学的中国工程院院士)为本书作序;感谢德高望重的实验动物学界老前辈孙靖研究员、中国实验动物学会副理事长邢瑞昌研究员、北京市实验动物研究中心荣瑞章研究员、天津市实验动物管理委员会张崇烈高级工程师、重庆医科大学实验动物中心主任韦克教授、华西医科大学实验动物中心主任尹海林副教授、重庆中药研究所实验动物研究室尹才渊主任,他们对本书部分章节进行了审稿,提出了许多宝贵意见。

由于编者知识、水平、能力的局限,本书的实际效果可能与编者的主观愿望相去甚远。尽管在编写过程中丝毫不敢懈怠,成书后仍战战兢兢、诚惶诚恐,唯恐有负于读者。恳切希望各位读者不吝赐教,编者定将此书的完善作为一项长期任务,力争再版中能有所改进,有所提高。

魏 泓

一九九七年十月五日

# 目 录

第一章 绪论	(1)
第一节 实验动物学的基本概念及基本内容	(1)
第二节 实验动物学在医学生物学中的地位和作用	(3)
第三节 实验动物学发展的概况	(5)
第四节 我国实验动物科学发展的趋势	(8)
第二章 实验动物的标准化	(17)
第一节 实验动物标准化的意义	(17)
第二节 实验动物标准化的研究内容	(18)
第三节 实验动物标准化的实施	(21)
第三章 近交系动物、封闭群动物、杂交群动物及其在医学生物学中的应用	(24)
第一节 近交系动物及其在医学生物学中的应用	(24)
第二节 封闭群动物、杂交群动物及其在医学生物学中的应用	(36)
第四章 实验动物的繁育及遗传学质量控制	(44)
第一节 近交系动物的繁育	(44)
第二节 封闭群及杂交群动物的繁育	(47)
第三节 基因突变动物的繁育	(50)
第四节 实验动物的遗传监测	(52)
第五节 野生动物的实验动物化	(55)
第五章 普通动物、清洁动物、无特殊病原体动物和无菌动物及其在医学生物学中的应用	(57)
第一节 普通动物	(57)
第二节 清洁动物	(57)
第三节 无特殊病原体动物	(58)
第四节 无菌动物	(58)
第五节 悉生动物	(61)
第六节 洁净动物与普通动物特性比较	(62)
第七节 洁净动物的培育及其饲养管理	(64)
第六章 实验动物的微生物学寄生虫学质量控制	(74)
第一节 实验动物病毒感染	(74)
第二节 实验动物细菌感染	(79)
第三节 实验动物真菌感染	(81)
第四节 实验动物寄生虫感染	(81)
第五节 实验动物的卫生防疫	(83)
第六节 实验动物的微生物学、寄生虫学质量监测	(86)
第七章 实验动物的环境控制	(93)
第一节 环境因素对实验动物的影响	(93)
第二节 实验动物的环境标准	(98)
第三节 实验动物的设施	(99)



第四节	实验动物洁净设施运行及其管理	(111)
第五节	实验动物的环境监测	(114)
<b>第八章</b>	<b>实验动物的营养控制</b>	(117)
第一节	实验动物的营养需要	(117)
第二节	实验动物饲料的分类及其营养特性	(126)
第三节	实验动物饲料中的养分及其营养作用	(130)
第四节	饲料的配制	(133)
第五节	饲料的加工、消毒、贮存及其质量控制	(139)
第六节	营养因素对动物实验结果的影响	(145)
第七节	实验动物饲料的营养监测	(147)
<b>第九章</b>	<b>常用实验动物的特点及其在医学生物学中的应用</b>	(149)
第一节	小鼠	(149)
第二节	大鼠	(163)
第三节	地鼠	(170)
第四节	豚鼠	(173)
第五节	家兔	(179)
第六节	犬	(189)
第七节	猕猴	(197)
第八节	小型猪	(206)
第九节	其它实验动物及实验用动物	(211)
<b>第十章</b>	<b>医学生物学研究中实验动物的选择及应用</b>	(233)
第一节	实验动物选择的基本原则	(233)
第二节	人类与实验动物的生物学特性比较	(238)
第三节	常见动物实验中实验动物的选择	(244)
<b>第十一章</b>	<b>动物实验基本技术和方法</b>	(254)
第一节	动物实验前的准备	(254)
第二节	实验动物的抓取与固定	(256)
第三节	实验动物麻醉方法	(258)
第四节	实验动物给药方法	(263)
第五节	动物外科基本技术	(268)
第六节	实验动物体液采集与脏器活检	(273)
第七节	动物实验后的有关问题	(279)
<b>第十二章</b>	<b>人类疾病动物模型</b>	(283)
第一节	人类疾病动物模型概述	(283)
第二节	基因突变动物及其应用	(290)
第三节	肿瘤动物模型	(297)
第四节	消化系统疾病动物模型	(307)
第五节	呼吸系统疾病动物模型	(313)
第六节	心血管系统疾病动物模型	(322)
第七节	泌尿系统疾病动物模型	(328)

第八节	神经系统疾病动物模型	(333)
第九节	造血系统疾病动物模型	(338)
第十节	内分泌系统疾病动物模型	(347)
第十一节	骨骼系统疾病动物模型	(350)
第十二节	皮肤疾病动物模型	(355)
第十三节	五官科常见疾病动物模型	(361)
第十四节	妇产科疾病动物模型	(366)
第十五节	儿科疾病动物模型	(369)
第十六节	传染性疾病动物模型	(374)
第十七节	寄生虫病动物模型	(378)
第十八节	普通外科手术动物模型	(384)
第十九节	创伤动物模型	(389)
第二十节	中医证候动物模型	(402)
<b>第十三章</b>	<b>免疫缺陷动物</b>	(412)
第一节	免疫缺陷动物的分类及其特点	(412)
第二节	人体肿瘤裸鼠移植瘤模型概述	(416)
第三节	人体肿瘤裸鼠移植瘤模型的建立方法	(422)
第四节	人体肿瘤免疫缺陷动物体内转移模型的建立	(427)
第五节	SCID-hu 模型的建立及其在肿瘤学研究中的应用	(430)
第六节	获得性免疫缺陷综合征(AIDS)的动物模型	(433)
<b>第十四章</b>	<b>实验动物的胚胎工程</b>	(437)
第一节	实验动物胚胎工程的基本内容	(437)
第二节	实验动物冷冻胚胎库的建立	(443)
第三节	试管动物的培育	(445)
<b>第十五章</b>	<b>转基因动物</b>	(451)
第一节	概述	(451)
第二节	转基因动物的建立	(453)
第三节	转基因动物在医学生物学中的应用	(466)
<b>索引</b>		(472)

# 第一章 绪论

实验动物学作为一门独立学科,已经构筑学科独自的基本概念与基本内容,并具有自身理论体系且在生命科学领域中发挥重要作用。本学科的确立经历了多学科交叉与融合并在艰难而卓有贡献的发展历程中,显示了良好的学科发展前景及旺盛的发展态势。本章对上述内容作一概述。

## 第一节 实验动物学的基本概念及基本内容

### 一、实验动物(Laboratory animal)

由于动物培育目的及用途的不同、微生物学及遗传学控制程度的差异、以及是否为人工培育的动物将用于实验的动物均称为实验动物在概念上不准确,不符合学科定义。实际上用于实验的动物只能统称为实验用动物(Experimental animal),它包括:

1. 实验动物 经人工培育;对其携带的微生物实行控制、遗传学背景明确或来源清楚,用于科学研究、教学、生物制品或药品鉴定以及其它科学实验的动物。
2. 家畜(禽) 以满足人类社会生活需要而生产的动物。
3. 野生动物 直接从野外捕获的动物。

根据上述实验动物定义中三方面的限定,实验动物、家畜(禽)、野生动物极易从概念上加以区分。家畜(禽)虽然符合人工培育的条件,但其微生物学及遗传学控制的目的、方向、程度均与实验动物不能同日而语。家畜(禽)的微生物学控制重点在于动物的健康无病,着眼于动物的疾病控制,家畜(禽)的遗传学控制则着眼于高生产性能的优良品种的培育以及杂交优势的利用。作为用于医学生物学实验研究的实验动物,为了保证动物实验的准确性、敏感性和重复性,实验动物的微生物学控制除必须控制动物疾病外,还要控制动物的无症状性感染以及对动物虽不致病但可能干扰动物实验结果的病原体。同时,为了提高动物实验结果的科学性以及满足特殊医学生物学实验的需要,培育及应用洁净的超常规动物如无菌动物、悉生动物,也属实验动物微生物学控制的范畴。但此类动物必须饲养于特殊的洁净环境,其抗病力、生产力均明显低于常规的家畜(禽)。从遗传控制学而言,实验动物为了减少动物个体差异,保证动物个体的均一性及动物实验结果的可重复性,培育近亲交配的纯系动物是其重要的育种措施,但这明显有悖于利用杂交优势提高家畜(禽)生产力的育种目的。同时,为了满足医学生物学对人类疾病模型研究的需要,实验动物的遗传学控制还有目的地将具有某些明显遗传疾病的动物个体的基因在动物种群中加以固定及扩大,培育具有一定遗传缺陷及疾病特征的动物品系,这也与家畜(禽)的遗传学控制的目的及方向明显不同,此外在用途方面,家畜(禽)的主要作用是满足人们社会生活的需要,如蛋、肉、皮、奶、役用等,而实验动物则是用于医学生物学研究及其相关用途。对于野生动物,则更难以满足实验动物的严格要求。由于野生动物在野生自然状态下生存繁殖,其微生物学及遗传学均不能控制,常携带自然疫源性或人兽共患疾病,遗传背景极不清楚,用于实验不仅实验结果敏感性、重复性差,而且可使人感染某些疾病,对实验人员构成生命威胁。野生动物目前的主要用途是观赏和任其自然存在以保持自然界生物种类的多样性及区域内的生态平衡。

## 二、实验动物学(Laboratory animal science)

实验动物学的任务是研究怎样以优质的实验动物和精确的实验方法,使动物经实验处理后,能获得良好的反应重复性,研究的范畴包括实验动物和动物实验两大部分,具体内容包括如下五个方面:研究实验动物品系培育及遗传学控制的实验动物遗传学;研究实验动物解剖及生物学特点的实验动物生物学;研究环境条件、饲料、垫料等对实验动物影响的实验动物生态学;研究实验动物微生物、寄生虫控制及疫病防治的实验动物医学;研究人类疾病动物模型或模型动物的实验动物比较医学;研究动物实验的基本条件、方法、技术的动物实验方法学。总之,实验动物学随着医学生物学的发展而兴起,融合生物学、医学、畜牧兽医学等知识为一体,已成为一门具有自身理论体系、独立的综合性边缘基础学科。

从实验动物的标准化角度而言,实验动物学由二个相关的理论体系构成,其一为标准化实验动物的培育及饲养即实验动物的标准化,其二是怎样在各种医学生物学研究中准确地选择、正确地应用各类标准化实验动物即动物实验的标准化。医学实验动物学的重点在于根据不同医学生物学研究课题的需要,从实验动物学科的高度、实验动物标准化体系的组成、各种实验动物的生物学特性等不同层次进行动物实验设计及动物的选择,使医学生物学工作者从实验动物不同微生物学级别及遗传类别、饲养环境、饲料营养、饲养管理方法、动物实验的基本技术方法等方面了解和控制影响医学生物学研究中动物实验结果准确性、重复性的因素,增强动物实验结果的可信性、科学性,以形成完善的实验动物生产与应用的标准化系统。为此,医学实验动物学基本内容框架如下:

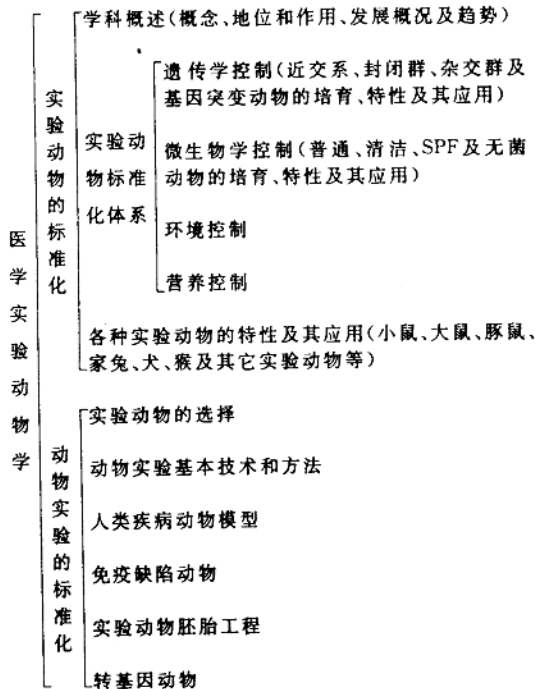


图 1-1 医学实验动物学基本内容框架

## 第二节 实验动物学在医学生物学中的地位和作用

实验动物学的重要性在于一方面它是医学生物学研究的重要手段,直接影响着许多领域研究课题成果的确立和水平的高低。另一方面,它的提高和发展又会把许多领域课题的研究引入新的境地,推动医学生物学的发展。

### 一、实验动物在医学生物学发展史中发挥了重要作用

回顾医学生物学发展的历史,不难发现,许多具有里程碑式的划时代研究成果,往往与实验动物及动物实验密切相关。

1628年,英国科学家哈维(William Harvey)通过对蛙、狗、蛇、鱼、蟹等动物的解剖与生理研究,发现了血液循环是一个闭锁的系统,阐明了心脏在动物体内血液循环中的作用。恩格斯对哈维的发现给予了高度的评价:“由于哈维发现血液循环,而把生理学确定为一门科学”。1878年,德国科学家科赫(Robert Koch)通过对牛、羊疾病的研究,发现了结核杆菌,指出了细菌与疾病的关系。1880年,法国微生物学家巴斯德(Louis Pasteur)在家禽霍乱病的研究中首先用人工致弱的巴氏杆菌,制造出禽霍乱疫苗,到1885年他又成功地研制出狂犬病弱毒疫苗,对狂犬病免疫做出了很大贡献,开辟了传染与免疫的新领域。19世纪,年青的德国医生冯·梅林(Baron Joseph Von Mering)和俄国医生闵可夫斯基(Oscar Minkowski)在以切除胰腺的狗进行胰腺消化功能的研究时,偶然发现狗的尿招来成群的苍蝇,证明了切除胰腺的狗尿糖的增加,从而认识了糖尿病的本质,并从犬胰腺中分离胰岛素,有效地用于糖尿病的治疗。19世纪末、20世纪初,俄国的生理学家巴甫洛夫致力于用狗研究消化生理和高级神经活动,提出了条件反射的概念,开创了高级神经活动生理的研究。19世纪末,德国细菌学家莱夫勒(Friedrich Löffler)等以豚鼠等动物研究白喉杆菌,发现造成动物死亡的原因不是细菌本身,而是细菌的毒素,这一发现导致了预防白喉的免疫疗法,从而开始了抗毒素治疗的新时代。1914年,日本人山极和市川用沥青长期涂抹家兔耳朵,成功地诱发出皮肤癌,进一步的研究发现沥青中的3,4-苯并芘是化学诱癌物,从而证实了化学物质的诱癌作用。从此,许多化学物质都相继被证实可以诱发动物的肿瘤,为肿瘤病因的化学因素提供了更多的证据,使人们充分认识到化学致癌因素在人类恶性肿瘤的病因中占有极重要的地位。法国生理学家里基特(Charles Ricet)通过动物实验发现了过敏的本质是抗原抗体反应,从而推动了变态反应性疾病的研究。1936到40年代,Selye实验室通过一系列动物实验创立了“应激学说”,对医学临床广泛应用激素治疗起了重要的指导作用。1975年,英国剑桥大学科学家 G. Kohler 和 C. Milstein 成功创造了用杂交瘤研制单克隆抗体的技术,从而给抗原的鉴定、传染病的诊断、肿瘤的研究与治疗等带来革命性的变化,是近代生物医学研究中的重大突破,这项新技术选用的主要材料就是 BALB/c 近交系小鼠与 BALB/c 小鼠骨髓瘤传代细胞。假设没有实验动物学家培育成功近交系小鼠以及医学生物学工作者对此的充分了解和利用,也就没有 BALB/c 小鼠骨髓瘤细胞与其免疫后的脾细胞融合技术的出现及单克隆抗体技术的产生。

巴甫洛夫指出,“没有对活动物进行实验和观察,人们就无法认识有机界的各种规律,这是无可争辩的”。英国医学研究委员会的 Himsivorth 写道:“过去半个世纪的医学和兽医学的进步大于人类历史上任何时期,没有什么时候疾病的发生情况会如此显著减少,任何有思想的人都清楚地知道,假如没有动物所进行的实验工作,这种进步是不可能的”。

## 二、实验动物是现代医学生物学研究的重要条件

在医学生物学研究领域里,进行实验研究的条件可概括为 AEIR 四个基本要素。所谓 A 是指 Animal(动物),E 是指 Equipment(设备),I 是指 Information(信息),R 代表 Reagent(试剂),其中 Animal 放在首位,说明其重要性。当今由于科学技术的发展,要获得高、精、尖的仪器设备,纯度高的试剂,必要的情报信息,已是容易办到的事。但对于我国的实验动物科学,生产及推广应用标准化实验动物的工作仅是伴随着我国对外开放的形势及科学技术交流的日趋频繁才得以兴起,起步晚、任务重。如果历史的重负再加上现实中实验动物科学知识及标准化实验动物应用的不普及,将给医学生物学的发展形成桎梏。过去由于实验动物质量达不到标准,造成的沉痛教训已经不少。如由于实验动物质量的不标准,动物实验的敏感性、重复性差,致使动物浪费严重,科研论文的科学性及可信性降低,在国际学术界得不到公认,生物制剂、药品的安全性有效性评价试验得不到承认,影响出口,而且后者将在中国加入世界贸易组织后,形势会变得更加严峻。不良的动物意味着不良科学。正如英国国家实验动物中心 Bleby 所说:“若一个科研课题的经费为 5 万元,动物耗费 5 千元,占整个课题经费 1/10,但 1/10 的经费可影响 5 万元经费的成败”。因此,医学生物学工作者具备实验动物标准化知识,正确选择及利用与自身研究课题相适应的标准化动物具有重要意义。

## 三、新的实验动物种系及模型动物的培育及应用为医学生物学的发展开辟了广阔道路

无胸腺裸小鼠的培育为人类恶性肿瘤异种移植及体外研究带来了生机。目前,免疫缺陷动物的研究进展迅速,其培育及应用已从小型啮齿类动物扩展到马、牛等大型哺乳类动物,从单一 T 细胞缺陷的无胸腺裸小鼠扩展到 T、B 细胞联合免疫缺陷的 SCID 小鼠以及 T、B、NK 细胞三联免疫缺陷小鼠,从自发突变的先天性免疫缺陷到后天获得性免疫缺陷,并广泛应用于肿瘤学、免疫学、遗传学、微生物学以及临床医学等各个领域,而且已成为实验动物科学工作者与医学生物学工作者密切合作,共同促进的一个典范。其它具有鲜明人类疾病模型特征的动物品系尚有自发性高血压(SHR)大鼠、癫痫大鼠、白内障小鼠、糖尿病小鼠等数以百种。

1982 年,Palmiter 等首先报道将大鼠生长激素基因注入小鼠受精卵的雄性前核,其发育生产的小鼠生长迅速,个别的比正常小鼠大两倍,成为所谓的“超级小鼠”,为研究遗传基因与生长发育的关系及提高动物的生产力提供了新的方法和研究途径,开始了转基因动物在生物医学及畜牧业中广泛研究和应用的历史。此后,一些研究者将癌基因及病毒核酸转移入小鼠的受精卵,成功地培育了能表达癌基因并发生肿瘤的“肿瘤小鼠”以及能表达和复制病毒的“病毒感染小鼠”。同时,用人类遗传疾病基因转移形成的转基因动物可出现与人类相似的遗传疾病。因此,转基因动物为主动创造动物新品系及模型动物提供了最新手段。

无菌动物的培育及应用为微生物生态学、微生物与宿主的相互关系研究带来了崭新局面;小型猪的培育及应用为动脉粥样硬化等心血管系统疾病的研究带来了极为相似的动物模型;树鼯、矮马、鼠兔等实验动物小型化的培育研究,使医学生物学工作者开展对它们的常规应用及研究成为现实。

总之,医学生物学工作者自觉地了解并应用实验动物的新品系及模型动物,不仅可给自身课题带来新的研究工具与极大的方便,而且可推动医学生物学的发展。

## 四、实验动物在医学生物学、工农业等各个领域中的应用广泛

1. 医学生物学方面 人类各种疾病的发生发展十分复杂,要深入探讨其疾病的发病及防治

机理是不能也不应该在病人身上进行的,但可以通过对动物各种疾病和生命现象的研究,进而推用到人类。因此,实验动物是人类的替难者。同时,通过实验动物进行比较医学研究,有利于更准确、更全面、多方位、多层次地了解各种人体疾病以及各种生命现象的本质。再者,动物实验可采用不能应用于人类的某些途径进行研究如烈性传染病的人工感染、放射病与毒气中毒实验等,可由于动物繁殖周期短而缩短研究时期如遗传因素与某些疾病关系的研究,可根据实验目的随意安排采取研究样本的时间、方式及样本量。因此,尽管出于动物生存及福利权利考虑,经济发达国家近年来一直积极探索用计算机模拟、细胞培养等体外方法代替动物进行医学生物学研究,但是实验动物在医学生物学研究中的应用不可替代。有人统计医学生物学的科研课题有60%以上需要用实验动物,有许多课题的研究离开了实验动物就寸步难行。据日本实验动物学会统计,日本仅1986年各研究机构用于实验研究的动物数即达823万只。

2. 制药工业方面 新的药品必须以大量的动物实验进行严格的安全性有效性评价,其中包括动物急性、亚急性及慢性试验,三致试验(致畸、致癌、致突变),包括以啮齿动物、犬或猴等不同进化程度动物进行试验,证明对人体安全可靠后,方能呈有关部门审批,申请生产批号。药品在正常生产过程中,产品也要以动物实验进行致热原检查等安全性检验,以保证产品的安全性。1962年,西德某药厂生产一种名为反应停(Thalidomide)的安眠药推广给孕妇使用,结果在若干年内发现畸胎发生率增高,究其原因就是与孕妇服用了未能进行严格有效的安全性评价工作的该药物有关。

3. 生物制品方面 实验动物不仅是生物制品生产的原料,也是其安全性有效性评价的必不可少的工具,如以地鼠肾制备乙脑及狂犬疫苗、以猴肾制备小儿麻痹症疫苗,以SPF鸡胚制备麻疹疫苗以及以兔生产各种免疫血清等。

4. 轻工业与食品工业方面 各种化妆品、食用保健品、饮料等的安全性有效性评价均应以动物实验进行。由于小型猪的皮肤构造与人极为相近,国外培育的具有毛稀肤白特点的Hanford小型猪被采用来进行人皮肤化妆品的安全性评价。国内曾多次发生皮肤化妆品毁容事件以及儿童饮用各种保健饮品后导致性早熟的个别现象。随着我国经济发展水平以及人民生活质量的提高,国家已经对上述各类产品的安全性评价工作给予高度重视。

5. 农业方面 以动物实验进行化肥、农药安全性评价极为重要。在合成的多种新农药化合物中,真正能通过动物试验对人体和动物没有危害的只占1/30000,其余都因发现对人的健康有危害而禁用。例如早在40年代,美国人应用的杀虫剂易乙酰胺,因发现它是强致癌剂而停用,但已经造成了对环境的污染。50年代研制出一种杀螨剂Aramite,广泛用于棉花、果树、蔬菜,用了7年后发现能引起大鼠和家犬的肝癌,不得不停用,但也已造成了环境的污染。我国过去大量使用有机氯农药,后也发现它们有致癌作用。70年代我国从瑞士进口了杀虫眯的生产流水线,由于忽略了动物的安全性试验而造成了很大损失。因为投产后才知道杀虫眯能致癌,国外已经不用。

6. 国防和军事科学方面 各种武器杀伤效果,化学、辐射、细菌、激光武器的效果和防护,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取得有价值的科学数据。

### 第三节 实验动物学的发展概况

#### 一、国外发展概况

人类使用实验动物已有近千年的历史。在1885年Nuttall等即成功地培育了无菌豚鼠,解决了生物在无菌条件下能否生存的问题。在1909年Little即培育了第1株近交系小鼠。但实验动物科

学作为一门学科却是近半个世纪的事。

1944年,美国纽约科学院召开会议将实验动物标准化提上了议事日程,专门讨论实验动物与医学生物学发展的关系,于是有人把1944年作为实验动物学的起点。

1947年,英国最早成立实验动物管理署,它成为英国实验动物中心(BKILAC)的前身。1963年英国成立了英国实验动物科学学会,并于1966年开始出版杂志“Experimental Animal”。

1950年,美国30多个州的75名兽医为交流信息,促进实验动物科学发展,在芝加哥成立了动物饲养管理小组(Animal care panel),1967改名为美国实验动物科学学会(AALAS),目前,AALAS已成为全美、全世界很有影响的实验动物科学的学会。拥有美国国内及国际成员4000多名,该学会现出版的双月刊“Laboratory Animal Science”,刊有实验动物的品系培育、微生物学及遗传学监测与研究、实验动物疾病、人类疾病动物模型与比较医学、实验动物新技术新方法等,内容丰富,基本可反映国际实验动物学的发展水平,成为该领域最具水准的杂志之一。1953年美国动物资料协会成立,1956年改名为美国实验动物资源学会(ILAR),下设遗传、营养、寄生虫、标准等委员会,定期发布有关信息。1961年,美国实验动物医学学会(ACLAM)成立,ACLAM在当今世界实验动物科技界很有声望。1965年,美国实验动物饲养管理认可协会(AAALAC)成立,该协会对各要求评估的科研单位的动物使用、管理及设施进行检查评估。目前该协会已对700多个动物设施颁发了认证,在世界范围内广受欢迎。

1961年10月,美国国立卫生研究院(NIH)提出大力发展人类疾病的动物模型,1980年Hegberg与Leathers编著的《动物模型》一书中,就记载了自发性动物模型1289种,诱发性动物模型2707种。

美国食品药品监督管理局(FDA)1978年12月颁布了《良好实验室操作规范》(Good Laboratory Practice)即所谓的“GLP”规范或称“药物安全性评价工作质量管理原则”,它是有关药品食品安全性评价工作的一个规范。凡向FDA申请研究或销售许可证的所有非临床研究项目,均要遵守GLP之规定。以后,荷兰、瑞士、瑞典、加拿大、意大利、西德、英国、日本、欧洲共同市场等相继效法,颁布了各自的“GLP”规范。GLP规范规定了实验者的责任,对所有人和动物食品、色素、添加剂、药品、生物制品、医疗设备等必须经过两种以上的大小实验动物的临床前实验观察,以保证人的健康。规范规定了详细的实验室操作法,规定了实验动物的要求以及实验室的特种要求,对动物的品系和实验要求记录详尽。

美国杰克逊实验室(其地址为:Jackson Laboratory 600 Main Street Bar Harbor, Maine 04609, USA)是世界上最大的遗传保种和遗传研究中心。它是近交系小鼠的发源地,其第1位主任是世界上第1株近交系小鼠DBA的培育者C. C. Little,在此工作多年的Snell博士因小鼠H-2抗原系统的发现而获1980年生物学诺贝尔奖。每年生产300多万只小鼠,是世界上最大的实验小鼠的生产基地,其中各种普通近交系、同源近交系、重组近交系等有700多种。

1961年,加拿大生物学联合会建立了动物管理常务委员会,后更改为加拿大动物管理委员会,由16个机构的代表组成,包括农业部、医学院联合会、农学院联合会、人道主义学会联合会、国防部、环境部、癌症研究所、药品制造商联合会等。该委员会于80年代出版了实验用动物管理与使用指南(Guide to the Care and Use of Experimental Animals),对实验动物标准、设施、各种实验动物特性以及动物实验技术作了介绍,全书始终贯彻了人道主义对待动物的主导思想,指出了优化动物、人道对待动物和有效研究三者之间同等重要关系,强调Rowell博士提出的“3R”信条:即正当的理由使用恰当的动物(The right animal for the right reasons),并且认为由于各种细胞培养法和微生物学方法、计算机模拟和其它各种“替代”技术等日益广泛的应用,研究人员应提倡Russell



和 Bursh 提出的“3R”原则,即减少(Reduction)、代替(Replacement)和精细(Refinement)。

1957年,原西德成立中央实验动物研究所,该研究所1984年被世界卫生组织(WHO)接纳为WHO的规范化实验动物协作中心,1988年被国际实验动物科学学会(ICLAS)指定为实验动物监测合作中心。

1952年,日本成立专门科研机构实验动物中央研究所,1962年开始生产SPF级大、小鼠。1965年成立日本中央实验动物公司,实现了实验动物的商品化。

1956年联合国教科文组织、医疗科学国际组织以及生物科学协会联合创立了国际实验动物科学委员会。(ICLAS, International Council for Laboratory Animal Science),每3年召开1次国际学术讨论会,交流信息,加强合作,对促进实验动物的标准化、商品化、社会化,推动实验动物科学的发展起了良好的作用。该学会目前有40余个国家参加,在1988年召开的第九届ICLAS全体会议上,其理事会接纳中国实验动物学会为科学会员,接纳中国实验动物科技开发中心为国家会员。以ICLAS的成立为标志,实验动物学作为一门独立的学科,通常被认为是本世纪50年代中期才形成的。

综上所述,目前实验动物科学水平较高的国家都相继颁发了实验动物管理条例、法规或规范,已实现了实验动物生产的标准化、商品化和社会化,并且形成了完整的实验动物教育、科研、生产管理与应用体系。以实验动物科学水平处于中等的原捷克斯洛伐克联邦共和国为例,在1990年联邦颁布了两个法案,一个是有关限制人对动物的各种行为,反对粗暴对待动物的动物保护法案;另一个有关实验动物及动物实验标准化指导实验动物的饲养和使用的法案。同时,该联邦的实验动物生产的专业化、商品化及社会化程度高,科学技术研究协作广泛,效果显著。其大型生产单位VELAZ实验动物企业专职以商品的形式为全社会生产实验动物以及饲料、垫料、笼具等配套或辅助产品,形成了专业化及一体化的综合经营规模,不仅可为社会提供完善方便的服务,而且由于其大规模的生产,动物质量便于控制和统一,产品的平均成本相对下降,不同动物品种的销售价格便于调节(如外销Beagle犬的售价是我国的6~7倍,而SPF大、小鼠的价格则仅相当于我国普通大、小鼠价格,促进了用量大的SPF大、小鼠的推广使用),产生了一定的科学效益及规模经济效益。实验动物以商品的形式参加流通,还可强迫生产单位注重经济规律,注重产品的质量及信誉,以便提高经济效益。而经济效益的提高又有利于改善实验动物生产的物质支撑条件,使实验动物这一项“投资大、难度大、风险大”的事业有了继续健康发展的经济保障。此外,VELAZ企业、捷克斯洛伐克科学院、查理大学等不同系统之间在实验动物质量检测、科学研究等方面开展了广泛的合作,为本国实验动物科学的发展起到了较好作用。因此,实验动物生产的标准化、商品化及社会化程度是一个国家实验动物科学发展水平的重要标志之一。

## 二、国内发展概况

1918年原北平中央防疫处长齐长庆首先开始饲养繁殖小鼠做实验,并从日本引进豚鼠。1919年谢恩增首先使用地鼠做肺炎球菌的检定,当时靠捕捉野生地鼠做实验(这个鼠种已被许多国家引入而称为中国地鼠)。1946年,我国从印度引入小鼠,这就是当今昆明种小鼠的原种。1948年,蓝春霖教授从美国引入金黄地鼠。1949年后,在北京、上海、长春、兰州、成都等地相继建立了生物制品研究所,它们和京沪的一些大科研机构以及高等医学院校都陆续建立了一定规模的实验动物繁殖场,培训了干部和工作人员,积累了不少经验,成为我国实验动物事业发展的基础。从50年代起,李铭新、杨简和李漪教授开始了近交系小鼠的培育,先后育成TA1、TA2、615近交系小鼠,并在1985年由《Cancer Research》Vol 41予以刊载,得到国际小鼠命名委员会承认。10年动乱,使我国起步较晚的实验动物事业受到摧残与滞缓。70年代末,国家相继派出一批学者考察国外实验动物科学情