



国家出版基金项目
NATIONAL PUBLISHING FUND PROJECT

现代农业科技专著大系

兽医实验动物学

程水生 崔保安 陈光华 主编

LABORATORY
ANIMAL SCIENCE





国家出版基金项目
NATIONAL PUBLICATION FOUNDATION

现代农业科技专著大系

兽医实验动物学

程水生 崔保安 陈光华 主编

中国农业出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

兽医实验动物学 / 程水生, 崔保安, 陈光华主编

· 一北京: 中国农业出版社, 2012. 5

ISBN 978-7-109-16700-1

I. ①兽… II. ①程…②崔…③陈… III. ①兽医学
: 实验动物学 IV. ①S852.16

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 068334 号

中国农业出版社出版

(北京市朝阳区农展馆北路 2 号)

(邮政编码 100125)

责任编辑 黄向阳

中国农业出版社印刷厂印刷 新华书店北京发行所发行

2012 年 7 月第 1 版 2012 年 7 月北京第 1 次印刷

开本: 889mm×1194mm 1/16 印张: 38.75 插页: 12

字数: 1170 千字 印数: 1~2 000 册

定价: 180.00 元

(凡本版图书出现印刷、装订错误, 请向出版社发行部调换)

发居实验动物学

提高兽医科技水平

于康震

二〇二二年十月二十日

发展实验动物科学
为生命科学科学研究
作贡献

夏咸柱

二〇二二年十一月

编写人员

主 编 程水生 崔保安 陈光华

副主编 李新生 王忠田 王乐元

编写人员 (以姓名拼音为序)

陈光华	中国兽医药品监察所
陈红英	河南农业大学
陈丽颖	河南农业大学
陈先国	中国兽医药品监察所
程君生	中国兽医药品监察所
程水生	中国兽医药品监察所
崔保安	河南农业大学
高文明	河南农业大学
胡 慧	河南农业大学
胡清林	河南农业大学
黄小洁	中国兽医药品监察所
李双亮	河南农业大学
李新生	河南农业大学
罗玉峰	中国兽医药品监察所
牛维乐	中国建筑科学研究院
曲鸿飞	中国兽医药品监察所
滕 颖	中国兽医药品监察所
王 北	北京贝斯普锐咨询有限公司
王金和	郑州牧业工程高等专科学校
王乐元	中国兽医药品监察所
王学兵	河南农业大学
王亚宾	河南农业大学
王忠田	中国兽医药品监察所
魏战勇	河南农业大学
夏平安	河南农业大学
夏业才	中国兽医药品监察所
肖 璐	中国兽医药品监察所
严春炎	中国兽医药品监察所
杨明凡	河南农业大学
张红英	河南农业大学
左继荣	中国兽医药品监察所



序

众所周知，在生命科学研究领域中，所有科学实验都需要具备最基本的研究条件——实验动物（Animal）、设备（Equipment）、信息（Information）和试剂（Reagent）四个基本支撑条件，通常称 AEIR 要素，而其中实验动物居于首位，有“活天平”和“活试剂”之称。生物医学研究课题的确立、研究过程的科学性及成果鉴定，在很大程度上取决于实验动物的质量。在符合标准的动物设施中，使用高质量的实验动物进行生命科学研究及药品质量检测，有利于研究、检测结果的真实性、可靠性和准确性。

实验动物学是研究有关实验动物和动物实验的一门综合性边缘学科，是在现代科学发展中形成的一门独立的新兴学科。实验动物科学的发展水平和应用程度是衡量一个国家和地区科学水平高低、经济实力强弱的重要标志之一。随着世界科学水平的不断发展，各国对实验动物科学的重视程度不断提高，进而推动了实验动物科学的进一步发展。

本书系统编撰了在兽医学领域常用实验动物（如 SPF 鸡、猪、牛、羊等）的饲养管理，动物实验操作方法，动物保定和安乐死处置等，书中合理编排相关专业知识点：根据兽医领域动物实验的特点及作者多年从事实验动物的工作经验，介绍了兽医生物制品检验动物设施的平面设计实例以及动物生物安全实验室的设计、管理等内容；同时该书还介绍了发达国家动物生物安全实验室的设计理念和管理办法以及实验动物福利和健康的基本评价方法。本书体现了系统性、科学性和先进性。

我相信本书的出版，对于从事实验动物的生产、应用和管理的科技人员，兽医学、医学和其他生命科学的研究人员，相关专业的博士生、硕士生、本科生，以及兽药企业从事动物试验的研究、检验人员均会有很大的帮助。

中国工程院院士、扬州大学教授

2012年2月1日



序 二

随着国内外科学研究对实验动物需求的不断增长，各国对实验动物科学的重视程度越来越高，实验动物科学的发展水平和应用程度已成为衡量一个国家和地区科学水平高低、经济实力强弱的重要标志之一。研究实验动物特性和动物实验技术，为相关研究提供实验数据的实验动物学已成为一门综合性边缘学科。

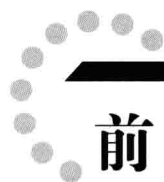
与国外相比，我国实验动物科学事业基础相对薄弱，发展相对落后。尤其是兽医实验动物学作为实验动物学科的一个分支，尚处于发展阶段，许多概念有待进一步发掘和探讨，许多理论有待进一步丰富和发展，一些操作规范还需要在实践中检验和完善。为满足我国畜牧兽医科学研究工作对实验动物科学的发展要求，填补国内兽医实验动物学方面学术专著的不足，我所与河南农业大学等单位于2009年启动了本书的编写工作。

本书编委会在总结以往案例及实践经验的基础上，参考国内外先进技术知识，同时广泛征求业内专家意见，几易书稿，凝聚了业内专家的毕生经验和心血。该书不仅有丰富的理论知识，更有翔实的实践操作，既能给读者传播基本原理，又能提供可操作性的规程，同时还引入了兽医生物制品检验所使用试验动物设施的设计及管理内容，不失为一本颇为实用的专著。相信该书的出版，一定能为实验动物学知识在畜牧兽医行业的理论印证、实践应用、技术规范和学科发展奠定良好基础，发挥重要作用。

中国兽医药品监察所所长、研究员

冯忠斌

2012年2月3日



前 言

实验动物学是研究有关实验动物和动物实验的一门综合性边缘学科，是在现代科学带动下新崛起的一门独立的新兴学科。实验动物科学的发展水平和应用程度是衡量一个国家和地区科学水平高低、经济实力强弱的重要标志之一。随着世界科学水平的不断发展，各国对实验动物科学的重视程度不断提高，进而推动了实验动物科学的进一步发展。

已出版的相关实验动物科技图书，均从医学角度介绍医学常用实验动物（如小鼠、大鼠、豚鼠、猴等）等相关实验动物学内容。而本书除涵盖上述内容外，还从兽医兽药行业实验动物发展的角度侧重介绍了在兽医领域常用实验动物（如 SPF 鸡、猪、牛、羊等）的饲养管理及其常规的动物实验基本操作方法，包括动物保定、麻醉、各种体液样本的采集、安乐死处置等。此外，还根据兽医领域，特别是在兽医生物制品检验与研究中，常用病原微生物进行染毒试验的特点，编撰了常用兽医生物制品检验动物设施的平面设计实例以及动物生物安全实验室的设计、设施的运行与管理等内容，并重点阐述了发达国家动物生物安全实验室的设计理念和管理办法。参阅国外实验动物福利书籍，比较系统地归纳了实验动物福利的定义、动物福利和健康的基本评价方法及鸡、鸭、猪等十几种动物的福利。在本书的第十一章简要编入了人兽共患传染病和实验动物易患传染性疾病的病原、流行病学、临床症状、病理变化、诊断等有关内容。

本书在编写过程中，得到了田克恭研究员、李根平研究员、冯忠武研究员、李向东研究员、荣瑞章研究员、徐平研究员、孙德明研究员、曲连东研究员、陈洪岩研究员、朱德生教授、岳秉飞研究员、孟春高级工程师及北京市实验动物专家委员会许多专家的大力支持和热心帮助，同时加拿大人类及动物卫生科学中心（CSCHAH）、美国国家动物卫生中心（NCAH）提供了多幅彩图，在此一并谨表深切谢意。

尽管编写人员尽了最大的努力，但由于时间仓促、专业水平和文字表达能力有限，不足和错误在所难免，望读者批评指正。

编 者

2012年2月6日

序一	
序二	
前言	
绪论	1
第一章 实验动物的基本概念	16
第一节 实验动物的定义与分类	16
第二节 实验动物在各学科领域的应用	18
第二章 常用实验动物和实验用动物	22
第一节 SPF 鸡	22
第二节 猪	43
第三节 鸭	55
第四节 鹅	62
第五节 鸽	68
第六节 家兔	75
第七节 牛	89
第八节 羊	94
第九节 马	98
第十节 犬	102
第十一节 猫	110
第十二节 鱼	115
第十三节 小鼠	122
第十四节 大鼠	131
第十五节 豚鼠	136
第十六节 地鼠	140
第十七节 水貂	142
第十八节 狐狸	145
第十九节 旱獭	149
第二十节 猕猴	151
第二十一节 蟾蜍和青蛙	155
第三章 基因工程动物和克隆动物	160
第一节 基因工程动物	160

第二节	克隆动物	168
第四章	实验动物模型	175
第一节	实验动物模型的概述	175
第二节	常用动物模型复制	178
第三节	影响动物模型质量的因素	192
第五章	实验动物福利	198
第一节	动物福利的定义	198
第二节	动物福利和健康的基本评价方法	204
第三节	常用实验动物的福利	211
第六章	实验动物营养与饲料的质量控制	247
第一节	实验动物的营养需要	247
第二节	实验动物的营养标准	253
第三节	实验动物饲料厂工艺设计	266
第四节	实验动物饲料的加工与调制	268
第五节	实验动物饲料的质量控制	272
第七章	实验动物环境、设施质量控制	279
第一节	实验动物与环境	279
第二节	环境因素对实验动物的影响	282
第三节	实验动物环境设施的设计和运行管理	300
第四节	等级动物的设施与饲养管理	348
第五节	常用仪器设备操作技术	352
第八章	动物生物安全实验室设计与管理	368
第一节	动物生物安全实验室分级	369
第二节	实验动物、动物实验设施的选择与应用	370
第三节	美国、加拿大三（四）级动物生物安全实验室概况	375
第四节	动物生物安全实验室设计要求	384
第五节	动物生物安全实验室管理要求	386
第九章	动物实验中实验动物设计的原则和方法	400
第一节	实验设计概述	400
第二节	实验计划	401
第三节	实验设计的基本原则	402
第四节	实验设计的方法	403
第五节	样本含量的确定	406
第六节	实验结果的统计分析	410
第十章	动物实验基本操作技术	417
第一节	动物实验环境消毒与灭菌技术	417
第二节	动物实验操作技术	427

第十一章 实验用动物常见疾病	470
第一节 实验动物疾病的危害性	470
第二节 实验用禽疾病	471
第三节 实验用兔常见疾病	490
第四节 实验用猪疾病	498
第五节 实验用羊疾病	511
第六节 实验用牛疾病	519
第七节 实验用猫疾病	525
第八节 实验用鼠疾病	531
第九节 实验用犬疾病	539
第十节 实验用猴疾病	543
第十一节 人兽共患病	546
附录 1 有关实验动物的法律法规及其主要内容	573
附录 2 与实验动物相关的中国国家标准和国际标准	579
附录 3 部分实验动物的生物学和生理学参数	586
附录 4 与实验动物有关的知名网站	604

绪 论

19世纪,因门捷列夫的元素周期表,而导致化学突飞猛进,其影响超过了工业革命,被称为化学世纪;20世纪,由于核裂变、核聚变、相对论、宇宙守恒学说的快速发展,而成为物理学的世纪;21世纪,随着艾滋病的蔓延、疯牛病的扩散、口蹄疫的肆虐、禽流感的风波、高致病性猪蓝耳病的暴发、Ⅱ型猪链球菌病的突袭、狂犬病的散发流行、SARS的扑朔迷离、结核病的卷土重来、布鲁氏菌病的死灰复燃,人类迎来的必将是生命科学的世纪。众所周知,在生命科学研究领域中,所有科学实验都需要具备最基本的研究条件——实验动物(Animal)、设备(Equipment)、信息(Information)和试剂(Reagent)四个基本支撑条件,通常称AEIR要素,而实验动物居首位。人们期望借助于实验动物科学来探索生命的起源,揭示遗传的奥秘,研究各种疾病的机理,攻克疑难病症。

实验动物学(Laboratory animal science)是在现代科学带动下新崛起的一门独立的新兴学科,是研究有关实验动物和动物实验的一门综合性边缘学科。实验动物研究是以实验动物本身为对象,专门研究它的育种、保种、生物学特性、繁育、饲养管理、质量控制以及疾病的诊治和预防等,以期达到培育标准化的实验动物;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,不断创新和完善各种动物实验方法,使实验动物更好地应用于各个科学研究领域。它涉及医学、生物学、兽医学、动物疫苗学、生物制品学、水产学、动物学、植物学、化学、物理学、畜牧学、遗传学、生理学、病理学、营养学、建筑学、机械工程学、生态学、气象学以及药物评价和航天、军事等诸多学科和领域。

一切研究课题的确立、研究过程的科学性及其成果的鉴定,都取决于实验动物的质量。在符合标准的动物设施中,使用高质量的实验动物进行生命科学研究及药品、生物制品质量检测,有利于研究、检测结果的真实性、可靠性和准确性,反之,在不符合标准的动物设施中使用不合格的实验动物,一切科学实验就不能在时间、空间和研究者之间进行比较和验证,科研成果与检测结果就变成建立在沙丘上的大厦,不能令人信服,甚至成为一堆废纸。

实验动物科学的发展和应用程度是衡量一个国家和地区科学水平高低、经济实力强弱的重要标志之一,因此,实验动物科学备受世界各国政府的重视和科学家的关注,经济发达国家不惜投入大量的人力、物力和资金,推动实验动物科学的发展。1983年美国能称得上实验动物专家的仅有64人,而美国政府规定,没有实验动物专家管理,繁育的动物不能用于研究和生产,通过动物取得的研究成果和生产的生物制品及化妆品等不予认可,实验动物的重要性可见一斑。目前,世界经济发达国家实验动物已逐步实现了管理法制化、生产产业化、供应社会化、使用商品化,实验动物的质量标准也逐步提高。

我国实验动物的起步可追溯至1918年,原北平中央防疫处齐长庆首先饲养繁殖小鼠做实验并从日本引进了豚鼠。1919年原北平协和医院从市场购买小鼠做实验。同年,谢恩增首先使用仓鼠做肺炎球菌的检定,当时靠捕捉野生仓鼠做实验,这个鼠种已被许多国家引入,被称为中国地鼠。1941年原华北农事试验场家畜防疫系从日本兽疫调查所引进日本大耳白种兔,中国兽医药品监察所和许多省、市兽医生物药品厂繁育的家兔就是这群兔的后代。1946年,我国从印度Haffkine研究所引进瑞士小鼠在昆明繁殖,1952年空运北京,经隔离饲养逐步扩群,1954年推广全国各地。之后我国科学家又进行了纯系动物的培育,先后培育成功了低乳腺癌的津白Ⅰ(TA1)品系、高乳腺癌的津白Ⅱ(TA2)品系、615品系等,1985年由CANCER RESEARCH Vol. 41予以刊载,得到国际小鼠命名委员会承认。

与国外相比,我国实验动物事业的发展仍存在较大的差距。虽然我国政府制定了一系列实验动物法规及标准,但贯彻不坚决,落实不彻底。各地区、各行业发展很不平衡。农业系统的差距尤其明显。目

前农业系统生产、检验用小鼠、大鼠、兔，虽然大部分获得实验动物生产许可证和实验动物使用许可证，但猪、羊、鸭、鹅、牛没有标准和级别（属等外品）。SPF 鸡胚、SPF 鸡使用情况相对较好。

一、实验动物学发展历史

实验动物学的发展始终是与人类的生存活动和科学技术的发展相伴而行。科学技术越发达，人类健康水平要求越高，对实验动物的支撑作用的需求就越多，也就越有利于学科发展。同时，实验动物学的不断进步，也必然推动生命科学的进一步发展。

（一）无菌繁育技术的发展

法国伟大的微生物学家 Pasteur 用马、牛、羊研究炭疽，用犬研究狂犬病，并成功研制了狂犬病疫苗。德国科学家 Gerhard Domagk 首次发现磺胺药物就是用小鼠进行试验的，这都大大促进了实验动物学的发展。19 世纪末，科学家讨论了生物能否在无菌条件下生存的问题。1885 年 Pasteur 认为动物的肠道内没有细菌就无法生存。然而，在 1886 年 Neneki 提出相反的看法，认为细菌对于动物的生存不是必要的，因此展开了一场争论。约十年后即 1895 年，Nuttall 和 Thierfelder 经剖腹产获得豚鼠，饲养于玻璃罩内，每小时人工哺以灭菌牛奶纯动物性饲料一次，共饲养了 8d，动物外观健康。此动物于第 8d 处死，其肠道内容物没有检出细菌，这可能是最早的无菌动物。1914 年 Cohendy 也曾饲养过无菌豚鼠，但是没有获得成功。14 年后，Glimstedt 继续开展无菌豚鼠的研究，于 1932 年终于能把无菌豚鼠养活 2 个月，取得了初步进展，由于无菌豚鼠营养方面的问题没有解决，直到 1957 年，日本宫川氏将无菌豚鼠饲养了 300 多日。以后，1959 年 Teah 在 Notre Dame 大学已能使无菌豚鼠繁殖后代，这才真正称得上无菌动物培育成功。1897 年，Schottelius 注意到鸡胚无菌，并成功地使雏鸡无菌化，虽曾获得无菌鸡，但没有继续养活。1908 年 Cohendy 始育成无菌鸡。1935 年 Kimura, Naito 和 Kobayashi 在日本京都大学饲养了无菌鸡。1944 年，Luckey 和 Lackey 又开始了无菌鸡饲料营养的研究。1948 年，美国 Lobund 小组饲养的无菌鸡成长后第一次产蛋并孵化出新一代。1913 年 E. Kusler 在柏林大学养育了 1 只无菌山羊。1942 年，J. A. Reyniers 发表了无菌猴的试验报告。1945 年，J. A. Reyniers 和 P. C. Trexler 获得无菌大鼠。1946 年，G. Glimstedt 获得无菌犬。1951 年，美国 Lobund 小组建立了第一个无菌大鼠群。第二个无菌大鼠群是 Gustafsson 于 1956 年在瑞典建立。1958 年，Pleasants 成功繁殖无菌 Swiss 小鼠。1959 年，Pleasants 成功繁殖无菌兔。印度的无菌动物群于 1959 年在印度大学医学中心建立。1960 年 C. K. Whitehair, C. K. Smith D. A. Schmiat 和 G. L. Waxler 在美国密歇根州立大学兽医学院饲养无菌猪和无菌绵羊。1969 年，J. Bleby 育成无菌猫。我国实验动物科学起步晚，与发达国家相比，有一定差距。20 世纪 80 年代初期，由于政府对实验动物的重视，我国实验动物科学工作者开始涉及悉生动物技术领域。经过短短十多年的努力，已成功培育出无菌动物。王阴槐教授 1983 年成功培育无菌兔饲养了 5 个月、无菌豚鼠饲养了 7 个月；王阴槐教授 1990 年成功培育无菌大鼠并繁殖下一代；舒家模教授 1991 年成功培育无菌犬，离乳后转为 SPF 犬；刘连生教授 1991 年成功培育无菌金黄地鼠并在离乳后转为 SPF 鼠。

无菌动物的培育成功是实验动物科学中的巨大突破，解决了生物在无菌条件下能否生存的理论问题。用无菌动物做试验的目的，就是为了在排除寄生菌丛的影响下，观察试验物质对机体的反应。常用于形态、生理、营养、感染、免疫、肿瘤、放射生物学以及其他领域。无菌动物是悉生动物的先驱动物。通过人工导入已知生物把无菌动物转化为已知菌动物或 SPF 动物，也可进一步转化为清洁级动物。

在无菌饲养技术方面，最早在 1915 年所设计的是金属的隔离器。1934 年以来，Reyniers 开始用不锈钢制造饲养无菌动物的隔离器，这种隔离器既笨重又昂贵，但使用寿命长。1957 年，出现塑料薄膜的隔离器，之后又出现玻璃钢隔离器。我国科学家徐振国和陈天培教授，相继于 1981—1982 年研制成功塑料薄膜隔离器。1994 年，北京实验动物中心与澳大利亚合作成功研制了玻璃钢隔离器。1998 年，天津津航净化空调设备厂在北京实验动物学学会、中国兽医药品监察所有关专家的指导下研制成功不锈钢正负压隔离器。目前，各种各样的隔离器在我国广泛应用。卫生部门多使用塑料隔离器饲养 SPF 大

鼠、小鼠，兽医部门多使用不锈钢隔离器和玻璃钢隔离器饲养 SPF 鸡、兔。中国农业科学院哈尔滨兽医研究所、中国兽药药品监察所、广东大华农动物保健品有限公司等兽医研究、监察、生产单位目前均使用几百台或近百台不锈钢隔离器和玻璃钢隔离器饲养 SPF 鸡进行动物实验。

20 世纪 60 年代，为了克服病原体对动物的严重危害，利用剖腹产获得无菌动物并饲养在设有屏障系统的动物设施内，而培育成无特定病原体的动物——SPF 动物。SPF 动物现已被美、英、日、法、德等国家广泛应用，并成为科研中的标准动物。澳大利亚规定从 1971 年 1 月 1 日起，凡是制造禽用活疫苗的蛋和检验用鸡都必须是 SPF 级别的，否则就违法。我国兽医部门分别于 2005 年和 2006 年规定：菌（毒）种鉴定、禽用活疫苗制造用蛋和检验用鸡都必须是 SPF 级别的，试验研究中用蛋和鸡，也必须是 SPF 级别的，否则，生产的兽药就会被查处为假兽药，研究结果也不予认可。

（二）纯系动物的培育

纯系动物是实验动物科学家们采用兄妹或亲子之间交配 20 代以上，其基因的纯合程度可达 98.6%，它们之间不存在个体之间的差异，遗传性、均一性、可靠性、重复性都是一致的，所以用途很广。实践证明，纯系动物是研究各种肿瘤遗传最有价值的实验动物，因而发展也很快。

科学家们已成功培育了几百个大、小鼠近交品系。1909 年，Little 采用近亲繁殖方法培育成 DBA 纯系小鼠。1929—1930 年，将其亚系之间进行互交又育成许多新的亚系。DBA 纯系小鼠是历史上最早培育成功的近交小鼠。我国饲养的 DBA/1 和 DBA/2 系小鼠最早是 1977 年从英国实验动物中心引进的。1913 年，Bagg 从美国俄亥俄州商人那里购得小鼠，以封闭群繁殖方式维持，1923 年由 Macdowell 开始采用近亲交配，1932 年 Snell 得到第 26 代并命名为 BALB/C 品系，我国 1979 年从美国引进。1920 年 Strong 用雄性 DBA 和雌性 Bagg albino 小鼠杂交，再经过近亲交配而育成 C、CBA 和 C₃H 品系，C₃H 品系是国际上使用最广的品系之一，现又衍生了许多亚系。我国饲养的 C₃H 近交系是 1975 年从美国引进的，C₃H/Hemg 是 1975 年从英国实验动物中心引进的，C₃HA 是 1958 年从苏联引进的。我国天津医学院于 1955 年将市售的杂种白化小鼠经近交培育成 TA1，1963 年又将昆明种小鼠经近交培育成 TA2。中国医学科学院血液病研究所于 1961 年用昆明种白化雌性小鼠与从苏联引进的 C57BL/6 雄性小鼠所生子代经近亲交配 20 代以上育成 615 小鼠。还有许多小鼠品系如 A 系、AKR 系、C57 等都已成功地应用于肿瘤学、生理学、免疫学、遗传学等研究领域。

目前可知的纯系大鼠也有 100 多种，如 ACI、F344、SHR、LEW、LOU/CN、LOU/MN、COP 等，主要应用于毒理学、肿瘤学、代谢性疾病等方面的研究。

（三）免疫缺陷动物的发现

免疫缺陷动物是指由于先天性遗传突变或人工方法造成免疫系统某种或多种成分缺陷的动物，是进行生物医学研究的重要工具。免疫缺陷动物的研究和应用已成为国际上生物医学、免疫学、遗传学、肿瘤学、自身免疫性疾病、微生物学研究领域中的一个重要方面。

免疫缺陷动物的研究历史可追溯到 1962 年。当时苏格兰医师 Issacson 和 Cattnach 首先发现一种全身无毛的小鼠。后来证实这种无毛小鼠是由于基因突变造成的，并伴有先天胸腺发育不良，称之为裸小鼠。1969 年，丹麦学者 Rygaard 教授首次成功地将人类恶性肿瘤移植于裸鼠体内，肿瘤存活并生长，这一发现为免疫缺陷动物的研究和应用开创了新的局面。1973 年，鉴于世界许多国家的实验室已对裸小鼠的研究和应用产生兴趣，并取得了一定的研究成果，为了促进交流，在丹麦的 Aarhus 召开了第一届国际裸鼠会议。Rygaard 教授作为第一届主席主持了会议。会上收到论文 30 余篇，内容主要集中为裸小鼠的饲养、繁殖和管理；裸小鼠出生后胸腺的发育及其免疫系统的形态变化；异体胸腺移植对裸小鼠免疫系统的影响，以及裸小鼠体内建立的人类肿瘤移植瘤。此后，国际裸鼠会议每 3 年定期召开一次，1982 年第四届会议我国学者首次应邀赴会。会议收到论文共 82 篇，其中 1/4 的论文涉及除裸小鼠以外的其他免疫缺陷动物，因此，国际裸鼠会议从本届起改名为免疫缺陷动物实验研究国际会议。本次会议主要讨论了裸小鼠及其他免疫缺陷动物，裸小鼠对异体肿瘤的排斥问题，裸鼠移植瘤的生物学特性及实验治疗，免疫缺陷动物在其他领域（微生物学、寄生虫学、病毒学、皮肤病学）的应用。1985 年，

在丹麦哥本哈根召开第五届会议，我国北京医科大学病理教研室主任吴秉铨教授作为第一位中国学者成为 8 人组织委员会成员之一。会议汇集论文 83 篇，其中中国学者的 3 篇论文受到国外学者的重视。这次会议的主要内容为各种新型免疫缺陷动物的研究进展及免疫缺陷动物在实验肿瘤学、肿瘤治疗学、肿瘤分子生物学及肿瘤转移机制等方面的研究应用。1988 年 7 月 3~6 日，在中国北京召开了第六届免疫缺陷动物国际会议，说明我国在该领域学术水平和研究成果达到了国际水平。

在国际上免疫缺陷动物品系的培育已从啮齿类动物扩展到马、牛等大型哺乳动物，从无毛小鼠即单纯 T 细胞免疫缺陷到 SCID 小鼠即严重联合免疫缺陷（T、B 和 NK 细胞联合免疫缺陷）；从自发突变的先天性免疫缺陷到后天获得性免疫缺陷。经过近 20 年的研究，几乎所有类型人类肿瘤均在免疫缺陷动物体内建立了移植模型，人类肿瘤裸鼠移植模型在人类肿瘤化疗和新化疗药物筛选中起到越来越大的作用。

严重联合免疫缺陷症（Severe combined immunodeficient disease, SCID）小鼠是一种患有 SCID 遗传病的小鼠，是先天产生的突变体，由美国费城 Fox Chase 癌症研究中心免疫学家 Mel Bosma 于 1983 年首次发现的。科学家们当时培育 SCID 小鼠，原希望用于研究人类的 SCID 遗传病，但由于 SCID 小鼠缺乏有效的免疫系统，科学家们通过移植人免疫组织或免疫细胞，使 SCID 小鼠具有了人类部分免疫系统并称之为 SCID-hu 小鼠，具有人免疫系统的小鼠模型的用途十分广泛，可用于研究人类生物学、病理学和治疗学。因此各国对 SCID 小鼠的需求急剧上升，供不应求。SCID 小鼠用量最大的有美国、加拿大等。在病毒学研究领域内，美国加利福尼亚州 2 个研究小组首先用 SCID-hu 小鼠模型来研究人免疫缺陷病毒（HIV）的致病性，他们都已用 HIV 感染了 SCID-hu 小鼠，正在研究艾滋病（AIDS）的发展过程以及 HIV 是如何感染人 T 淋巴细胞的。SCID-hu 小鼠也可用于致癌病毒，如致淋巴瘤或血癌病毒的研究。La Jolla 研究小组已发现用受染 EB 病毒的人白细胞注入 SCID 小鼠后，小鼠能迅速地长出淋巴瘤，这为病毒致癌性的研究提供了良好的动物模型，研究者将用 SCID-hu 小鼠来研究白细胞和肝炎。此外 SCID-hu 小鼠模型还可以用于试验抗病毒药物和疫苗的研究，特别是那些不能用来测试或筛选药物的病毒，因而 SCID-hu 小鼠就为艾滋病提供了筛选 HIV 药物的极佳动物模型。1988 年，美国成立了一个 Systemix 公司，使用 SCID-hu 小鼠来研究各种药物如何能延缓 HIV 病毒感染的发展。在免疫学研究领域，利用 SCID-hu 小鼠模型研究人类免疫系统的发育过程，帮助人类进一步深入了解人类免疫系统，拓宽人类对细胞如何发挥功能以及疾病如何产生与发展的知识。更为重要的是，SCID-hu 小鼠可用来制备人单克隆抗体，以解决目前存在的不能用人直接进行体内免疫的问题。美国 La Jolla 研究小组已经证实，SCID-hu 小鼠注射病原体后能产生抗该病原体的人抗体而不产生小鼠抗体。他们给 SCID-hu 小鼠注射破伤风类毒素后小鼠产生了抗破伤风类毒素的人抗体。这表明也许能利用 SCID-hu 小鼠制备临床治疗免疫缺陷症的抗体，或用于体内致敏 B 淋巴细胞，制备高特异性、高滴度的人单克隆抗体的治疗制剂。在血液病学研究领域，加拿大多伦多研究小组将人的骨髓输入小鼠体内，小鼠体内具有人骨髓干细胞分化发育的各种人血细胞。可用于白血病、地中海贫血、镰刀细胞性贫血等血液疾病的研究。在其他医学领域，移植人肝组织于 SCID-hu 小鼠，即可用于人肝炎病毒感染的研究，也可进行人肝细胞正常功能的研究，如：研究肝细胞如何产生胆固醇。总之，研究者可根据其目的巧妙设计赋予 SCID-hu 小鼠以人类的任何组织器官、免疫系统或其他组织器官以进行深入研究，可以设想 SCID-hu 小鼠模型的广泛应用，将把生物医学的基础研究、临床研究和应用研究提高到一个新的高度。

（四）转基因动物的研究

转基因动物是通过人工的方法把外源基因整合到动物生殖细胞培养出的携带外源基因并能遗传给后代的一类动物。转基因动物是实验动物学起步最晚、最热门、发展最快的领域之一。自 1981 年，Gordon 等首次将克隆化基因（目的基因）注入小鼠受精卵，再移植于假孕雌鼠输卵管中，育成了转基因小鼠。第一次成功地将外源基因导入动物胚胎，创立了转基因动物技术。1982 年，Palmiter 等转入大鼠的生长激素基因，使小鼠体重为正常个体的二倍，因而被称为“超级小鼠（Super mice）”。显示了转基因动物技术人为改造物种或生物性状的可能，激发了此技术持续、深入研究的热潮。转基因动物已成为生物技术开发的热门项目，第一批医学研究用的转基因动物已于 1988 年在美国上市，这就是美国杜邦

公司经销的所谓“肿瘤小鼠”，当时的售价是每只 50 美元。之后美国农业部农业服务局开发了一种转基因鸡，这种遗传工程鸡可制造鸡白血病毒的外壳蛋白并产生抗体，从而成为对白血病毒具有免疫力的新品种。以后相继在 10 年间报道过转基因兔、绵羊、猪、鱼、昆虫、牛、山羊、大鼠等转基因动物的成功。转基因动物的研究方法主要有显微注射法、胚胎干细胞法、精子载体法、体细胞核移植技术和逆转录病毒感染法。转基因动物可以给人类带来诸多好处的同时，也有许多安全性问题。如：转基因动物器官移植可能会增加“人和动物共患病”的传播机会，转基因动物的研究还将会引发一系列社会伦理问题，具有某些优势性状的转基因动物可能会对生态平衡及物种的多样性产生不良影响，用转基因动物生产的食物有可能使食用者发生过敏反应。我国的转基因动物技术也发展很快，转基因动物在实验动物领域应用相对较多。但研究人员对转基因实验动物尸体处理的认识有待提高。转基因实验动物尸体处理应与感染实验动物尸体处理一样，实施在位消毒，以免造成安全隐患。

二、实验动物学的发展进程

（一）实验动物管理逐步法制化、规范化

19 世纪 60 年代，在美国的纽约、费城等地曾先后成立了防止虐待动物的组织。1921 年，美国芝加哥科技协会成立，其任务涉及有关实验室分配与收受无主动物用于实验的问题。1944 年，美国纽约科学院召开会议讨论了实验动物标准化问题，呼吁要重视实验动物工作，否则必然会影响美国生物科学发展，呼吁得到了当时联邦政府的重视，从而改变了美国实验动物的落后状态。1950 年，美国 30 多个州 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 年改名为美国实验动物学学会（AALAS）。1956 年美国实验动物资源学会（ILAR）成立。美国也相继颁布了一系列有关法律和法规，20 世纪 60 年代，美国农业部颁布了《实验动物权益法》，70 年代由美国食品与药物管理局（FDA）颁布了《实验动物质量标准》，80 年代颁布了《实验动物保护与管理法规》，90 年代颁布了《实验动物管理守则》。美国的实验动物工作由美国农业部主管。

英国实验动物法制化、规范化管理工作做得较好，1906 年、1911 年、1951 年、1962 年、1977 年、1986 年、1987 年、1989 年、1991 年和 1992 年，就分别颁布了《犬管理法》、《动物保护法》、《动物使用保护（麻醉）法》、《善待（虐待、有害物）动物法》、《实验动物饲料标准》、《动物法》、《实验动物管理及其在科研中使用指南》、《科研用动物居住和管理操作规程》、《废弃物的管理操作规程》、《运输过程动物福利条例》和《动物设施中的健康与安全规定》。1947 年，英国成立了实验动物局（即后来的实验动物中心）主管实验动物工作。

世界其他国家，如日本、瑞典、法国、德国、荷兰和丹麦等也先后颁布了与实验动物管理和保护相关的法律法规。在一些发达国家的倡导下，国际实验动物组织也应运而生。1956 年 12 月 6 日在法国巴黎创立了国际实验动物委员会（ICLS）。当时参加该组织的只有几个国家，1972 年就有 37 个国家参加，我国于 1987 年参加该组织。在此前后，上海等也分别先后成立了地方实验动物学学会。1965 年美国成立了国际实验动物设施评估和认可管理协会（Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International, AAALAC），它是一个非官方、非营利机构，成立的目的是按照标准化的程序对实验动物和实验动物设施的运行管理进行认证，通过自愿认证和评估计划推动在科学工作中对动物进行人道的处理。1966 年将认证业务扩展到美国国外，首先在欧洲实施认证，到目前为止，已向比利时、加拿大、丹麦、英国、法国、德国、印度尼西亚、韩国、中国等许多国家和地区的公司、大学、医院、研究单位的约千个实验动物设施颁发了认可证，使实验动物设施的认定工作走上了国际化道路。该认证是质量的象征，是对动物福利的真正承诺，表明了责任，推动科学有效性的发展。

1981 年，根据全国人民代表大会和全国政治协商会议关于实验动物问题的提案，国务院责成国家科委就这个问题进行调查研究，做好组织协商工作，自此，我国实验动物发展加快。国家科委于 1982 年 11 月在云南西双版纳召开了第一次全国实验动物工作会议。1983 年 6 月 3 日北京实验动物学学会成立。1986 年 8 月 15 日经国家科委批准，1987 年 4 月 14 日中国实验动物学学会成立，同年，中国申请