

医学实验动物资料专辑

(第二~四辑)

中国医学科学院医学实验动物中心

一九八二年六月 北京

第二辑

实验动物学大纲

An Outline of Laboratory Animal Science

〔法国〕米·沙博德

江苏工业学院图书馆
藏书章

整 理 说 明

鉴于我国实验动物处于比较落后的状态,而实验动物又是生物学及医学发展的基石。为迅速改变我们实验动物的落后面貌,法国实验动物专家沙博德(Michel Sabourdy)教授受世界卫生组织的委托,于1979年12月,在中国医学科学院基础医学研究所举办了为期两周的实验动物学学习班。我国各地实验动物学工作者50余人参加学习和讨论。并特约具有各种业务专长的专家教授作讲课口译。他们是:余铭鹏,吴安然,卢明义,陈天培,罗会元,钟品仁,梁宇(法语),讲课录音由陈锡萍、祖小刚等同志承担。课程内容比较系统全面,既有深湛的理论,又有最新的实验动物生产饲养和实验使用的技术知识。

现将全部授课内容汇集成文,并参照有关资料于1980年底整理成这份《实验动物学大纲》。

实验动物学是一门综合性科学,涉及到许多学科的专门知识。限于我们的业务水平仍不免有许多缺点和错误,希望同志们给予批评指正。

本书整理后分十四章。各章内容及其课堂口译人员,详见本书目录。

整理人:苏蕴诚 高朋根

目 录

各 章 内 容	课堂口译(按出席顺序)
第一章 实验动物的应用.....	余铭鹏
第二章 实验动物传染病及其预防(总论).....	余铭鹏
第三章 各种实验动物的特殊疾病(各论).....	余铭鹏、卢明义
第四章 营养.....	卢明义
第五章 消毒和灭菌.....	陈天培
第六章 遗传学基本知识.....	罗会元
第七章 近交繁殖和近交品系.....	罗会元、陈天培
第八章 实验动物保种.....	罗会元、陈天培、钟品仁
第九章 遗传检测.....	陈天培、卢明义
第十章 突变株.....	陈天培
第十一章 实验动物的繁殖交配和饲养管理.....	钟品仁、卢明义、陈天培
第十二章 实验动物检疫.....	梁宇
第十三章 实验动物房舍设计.....	梁宇
第十四章 已知菌动物.....	吴安然

第一章 实验动物的应用

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。

常用的实验动物有小鼠、大鼠、豚鼠、家兔、狗和灵长类以及鸡、羊等。

有些动物如家兔、鸡、羊、虽然也用于实验，但有的饲养繁殖是用于肉食，就不是实验动物。

第一节 实验动物在教学和实验研究中的应用

一、教学 在解剖学、生理学和药理学等教学中常用动物，使用的类别和品种各异。通常是，解剖学多用大鼠和小鼠；生理和药理多用狗和猫。

二、实验研究 研究工作中使用动物的类别、品种和数量依其目的而定。

用于研究动物的生长发育和探讨病因等理论研究时，使用动物的类别和品系比较广泛，但所用数量较少。

用于研究化合物治疗疾病的疗效时，一般使用小动物，使用的数量较多。

1、肿瘤研究：研究肿瘤病因、预防、治疗需要近交品系动物；需要有多种实验动物模型和瘤株。这些瘤株要能在相应动物体上进行移植传代，在接种瘤株时与移植正常组织一样，受体能否接受异体的移植物取决于受体基因的接受性。因而在进行肿瘤研究时，必须了解品系的情况，才能用到肿瘤研究上去。这就是当前为什么60%的实验肿瘤研究要用小鼠，因为小鼠比较容易得到更多的近交品系。另外40%的动物用大鼠。鸡和地鼠及其他动物。

2、毒理研究：在应用一个药物到人或动物身上治疗疾病，首先要了解这种药物对人或动物的有效剂量，这一有效剂量，必需先通过动物实验而获得，另外要了解药物的副作用，其副作用不致加重病情和延长病程。

近年来大量的化学药物应用到食品和制药工业以及其它一些方面。应用的根据之一，视药物对实验动物的毒性如何。在此基础上发展了毒理方面的科研工作。当一种药物应用到人体之前，最好选择与人接近的动物进行实验。如用灵长类做毒理实验。但由于灵长类在饲养管理等方面存在许多困难，因此，不能大量的在常规毒理实验中使用。一般用不同的动物品种进行毒理研究。如大鼠，可使用大量的大鼠观察毒理反应，用不同的剂量观察其效果。又如狗也是常用于毒理实验的动物，因狗在毒理方面的反应和人比较接近。西方国家用的是小猎狗（Beagle），这种狗体重15公斤左右，体形不太大，颜色为黄、黑、白三色。

3、临床诊断：

（1）细菌和病毒疾病的诊断：如分枝杆菌（Mycobacterium），流产杆菌（Bacillus abortus），白喉杆菌（B. diphtheriae），马尔他杆菌（B. melitensis）。

（2）妊娠试验诊断：①Aschheim-Zondek试验：用小鼠的卵巢进行妊娠诊断；②Friedman's试验：用兔子的卵巢进行妊娠诊断，近年来改用其它方法进行妊娠诊断，这些方法已不常用了。

4、生物鉴定（bioassay）：

(1) 免疫血清的抗体滴定, 如白喉抗毒素, 常用的有三种动物, 即兔子、豚鼠和小鼠。猩红热用兔子、破伤风抗毒素用小鼠。

(2) 测定溶液中生物活性物质的浓度, 如测定胰岛素。在进行这方面工作时应十分小心, 因各种动物的敏感度不同, 即或近交品系小鼠, 不同品种对某一化合物的敏感度也不一样。一般是测定性腺激素用兔子, 测定肾上腺皮质激素用雄性大鼠; 测定甲状腺激素用蝌蚪。

(3) 测定疫苗的效能。

(4) 测定注射液中的热源。

在西方国家大约实验动物中30%用来进行上述几方面的工作。

第二节 实验动物的种类、特征和用途

一、小鼠 (Mouse; *Mus musculus*)

自十九世纪末以来西方国家使用大量近交品系小鼠进行实验研究, 占全部实验动物的80% (注1)。

1. 特征

(1) 繁殖快: 小鼠6~7周龄时性成熟, 性周期短, 孕期20天左右, 特别有产后发情 (post partum oestrus) 便于繁殖的特点。每窝幼仔平均10~12只, 繁殖率高。

(2) 个体小, 节省饲养场地面积。

(3) 近交品系小鼠目前世界上常用的约有250种, 均各具有不同特征。如C3H雌鼠乳腺癌自发率达90% (注2); AKR小鼠白血病自发率达65% (注3)。此外不同品系的小鼠对化学药物的敏感性不同, 对不同病原体的敏感性也不同。

2. 用途

(1) 进行药物筛选: 筛选对细菌、病毒、寄生虫有疗效的药物。

(2) 毒性试验: 不同品系的小鼠对毒物的反应也不同。

(3) 生物鉴定。

(4) 实验诊断。

(5) 疫苗鉴定。

(6) 激素测定。

(7) 肿瘤研究: 肿瘤移植选用近交品系小鼠。

(8) 免疫遗传研究: 选用先天性免疫缺陷品系。

3. 品系 (或株) 数

(1) 近交品系小鼠达250余种, 已如前述。

(2) 非近交品系小鼠: 瑞士 (Swiss) 小鼠, 白色, 远交株, 无特征。

二、大鼠 (rat) 褐家鼠 (*Rattus norvegicus*); 黑家鼠 (*Rattus rattus*) 黑色。十四世纪至十八世纪从中东传到西欧, 十八世纪后传到中亚。西方国家多用第一种。

1. 特征 大鼠用于外科手术比小鼠方便。

(1) 繁殖快: 7周龄时性成熟, 妊娠期21天, 有产后发情特征, 每窝幼仔9~11只。

(2) 夜间活动。

(3) 无胆囊。

(4) 不能呕吐, 因此药理实验时应予注意。

(5) 生长发育期长, 长骨长期有骨骺线存在, 不骨化。

(6) 肝脏再生力强, 切除60~70%

(注1) DBA是国际上第一株近交品系小鼠 (1909年, C.C. Cittle)

(注2) 美国国立肿瘤研究所 C3H/He10.5月龄雌鼠乳腺癌自发率为100%

(注3) 美国NIH的AKR/N 300日龄雌鼠白血病自发率为80~90%

的肝叶，仍有再生力。

(7) 对营养、维生素、氨基酸缺乏敏感，因此对大鼠的营养消耗量了解较清楚。

(8) 行为表现多样，情绪敏感，如换环境时表现排粪。因具有行为情绪的变化特征，可在新环境下观察一些数据。

(9) 侵袭性不强，可大批在一笼内饲养。

2、用途

(1) 营养研究：如氨基酸、钙、磷代谢的研究。

(2) 进行传染病如支气管肺炎、副伤寒研究。

(3) 肿瘤研究：大鼠易患肝癌。

(4) 多发性关节炎的研究和化脓性淋巴腺炎的研究。

(5) 畸胎学研究。

(6) 行为表现的研究。

(7) 中耳疾病和内耳炎的研究。

3、品系(或株)

(1) 近交品系大鼠，约100种左右。

(2) 非近交品系大鼠：

Wistar大鼠：白色，相当小鼠的瑞士(Swiss)种。

Sherman大鼠，白色。

Osborne—Mendel大鼠，白色。

Sprague Dawley大鼠，白色。

Long Evans大鼠，黑白色。

Hooded大鼠，黑色及棕色。

三、豚鼠(Guinea-pig; Cavia porcellus) 产于南美，十六世纪传到西欧。

1、特征

(1) 食草类(Herbivorous)，豚鼠在实验室为杂食动物，但生理上属食草类。

(2) 体内不能合成维生素C，所需维生素C必须来源于饲料中。人、灵长类

及豚鼠体内缺乏合成维生素C的酶。因此，饲养豚鼠时，需在饲料或饮水中加维生素C或给新鲜蔬菜。当维生素C缺乏时出现坏血症，其症状之一是后肢出现半瘫痪。尤其冬季易患，补给维生素C，则症状消失。

(3) 妊娠期长65~70天。初生豚鼠，有被毛，牙齿。出生后即可吃食。

分娩前耻骨联合离开2~3公分宽。进行剖腹取胎时可根据耻骨联合开张情况而定。

(4) 耳窝管敏感，便于做听力试验。

(5) 抗缺氧力强，比小鼠强4倍，比大鼠强2倍。

(6) 对青霉素敏感，比小鼠敏感1000倍，用青霉素治疗时应特别小心。

(7) 不会爬高，不会跳，不咬人。

(8) 对结核杆菌，布氏杆菌敏感。

(9) 对马尔他热布鲁氏菌(*Brucella melitensis*)，白喉杆菌，Q热病毒，淋巴细胞性脉络丛脑膜炎(lymphocytic choriomeningitis)病毒敏感。

2、用途

(1) 进行营养研究，维生素C的生物学测定。

(2) 进行细菌学研究，如结核菌，炭疽菌，钩端螺旋体等。

(3) 进行传染病的实验诊断研究：细菌性疾病如结核病，白喉，布病(现已少用，因已有其它方法)；病毒性疾病，如Q热，淋巴细胞性脉络丛脑膜炎等。

3、品系(或株)

(1) 近交品系豚鼠，大约10种左右。培育新品系，占面积大，妊娠期长，繁殖量少，每窝幼仔1~4只。

(2) 非近交品系豚鼠。

(3) Dunkin Hartley豚鼠：白

色，有近交品系及非近交品系的普通豚鼠与无菌豚鼠。一般豚鼠为短毛的，也有长毛的。长毛的作皮毛用，实验室少用。

四、兔 (Rabbit; *Oryctolagus cuniculus*; *Lagomorpha*) 为食肉及利用皮毛。人类对兔子进行研究已有几个世纪。实验研究用兔有38种不同的类型。还有些是供玩赏的。

1、特征

(1) 食草类 (Herbivorous)。

(2) 食粪癖 (coprophagy)，晚上吃自己白天的粪便。因其下段肠管可吸收维生素。如用兔进行营养实验时，应控制其食粪习性，否则把维生素又吃回去。

(3) 大盲肠，吃大量纤维素，混合液体到达盲肠。

(4) 体重变动范围大，由1.5公斤到8公斤，中间有不同类型。毒理研究用小型；取血用大型。

(5) 有大的耳静脉便于采血。

(6) 可诱导排卵：大部分实验动物为自然排卵。兔、猫均可因外来刺激诱导排卵。如雄兔要交配时的动作可诱导雌兔排卵。根据诱导可得知何时排卵，可确定何时进行剖腹切开子宫取胎兔。

2、用途

(1) 生殖生理研究，因有诱导排卵的特点。

(2) 血清学。

(3) 妊娠诊断 (Friedman's t_{est})，目前已不用。

(4) 实验生理学。

(5) 测定有致畸胎作用的药物。

(6) 热源试验。

五、地鼠 (hamster)

(一) 地鼠类别

1、金黄地鼠 (Golden hamster; *Mesocricetus auratus*)：体重约150克，

染色体22对，1930年自中东叙利亚引进，各实验室饲养有所不同，但遗传上比较一致，无大变异。

2、中国地鼠 (Chinese hamster, *Cricetus griseus*)：灰色、体形小。染色体22对。体重约40克。

3、欧洲地鼠 (European hamster; *Cricetus cricetus*)：体形大，性凶猛，重约200克，染色体22对。

(二) 地鼠特征和用途

1、特征：(1) 尾短，有颊囊；(2) 生殖周期短，妊娠为16天，为啮齿类动物中妊娠期最短者。雌地鼠一个月性成熟，之后即可繁殖；(3) 气温低时出现冬眠，一般于8~9°C时出现冬眠；此时体温、心跳、呼吸频率均降低；(4) 好斗，为其行为特征，难于成群饲养；(5) 中国地鼠可产生真性糖尿病。(变异小鼠也可获得遗传性糖尿病)。

2、用途：(1) 癌瘤研究：瘤组织接种于颊囊中易于生长，利用颊囊观察对致癌物的反应。另外金黄地鼠对移植瘤接受性强，比其它实验动物易长。近15年来大量开展用金黄地鼠研究移植瘤；(2) 寄生虫学的研究：如溶组织性阿米巴 (*Entamoeba histolytica*)，利氏曼原虫病 (*Leishmaniasis*)，旋毛虫 (*Trichinella spiralis*) 等；(3) 病毒学、细菌学的研究；(4) 生殖生理的研究：妊娠期短，15½天；雌地鼠出生后28天即可繁殖；(5) 冬眠时进行代谢方面的研究；(6) 心血管的研究；(7) 用于糖尿病研究；(8) 药物学研究；(9) 营养学关于维生素B₂缺乏 (riboflavin deficiency) 的研究；(10) 关于微循环的研究：利用颊囊粘膜观察淋巴细胞和血小板的变化；(11) 近交品系地鼠用于遗传学研究。

六、狗(Dog; Canis familiaris) 从十七世纪已开始使用狗进行试验研究。

1、特征

(1) 个体差异大。西欧多用小猎狗易成群, 便于繁殖。

(2) 胰腺小, 易摘除。

(3) 血管系统便于使用。

(4) 胃小, 相当人胃长径的一半, 容易做胃导管, 便于做胃肠道生理的研究。

2、用途

(1) 实验外科学。

(2) 营养学研究。

(3) 药理学研究和药物代谢研究: 如磺胺类药物代谢的研究

(4) 毒理学研究。

(5) 生理学研究。

(6) 行为研究。

七、猫(Cat; Felis catus) 十九世纪末开始用作实验动物。繁殖猫较困难, 困难在于不易成群饲养。猫发情期心理变态, 饲养中涉及到动物心理学问题。

1、特征

(1) 诱导排卵: 与兔一样, 交配时同时排卵。

(2) 大脑可用于研究脑神经和大脑图像。

(3) 血压稳定。

(4) 静脉壁坚强。

(5) 刺激脑子引起瞬膜收缩, 可用于定位。

(6) 有产生变性血红蛋白的能力(metahemoglobin)。

(7) 对所有酚类(phenol)敏感。如对杀蠕虫剂酚噻嗪(phenothiazine)非常敏感。

2、用途 主要用于急性实验研究。

(1) 用于神经生理研究: 如声音, 转瞬反射, 消化腺的分泌。

(2) 药理学研究: 观察用药后, 呼吸、心血管的功能效应, 药物的排泄与合成。

八、灵长类(Primates) 管理上困难, 也难于繁殖。猴捕到后进行隔离, 因有些传染病与人交叉, 如B病毒, 还有其它病原难控制。

(一) 灵长类的类别

1、巨大类人猿(Apes):

(1) 猩猩(Chimpanzee), 类人猿中的一种。因其对若干人的疾病有易感性而被用于实验; (2) 马来亚猩猩(Orang-utan), 类人猿中的一种。易感染与人类相同的某些病, 常用于实验研究。

2、狒狒(Baboons)

3、猴(Monkeys)

(二) 灵长类的特征和用途

1、特征: (1) 接近于人; (2) 老世界(亚洲、非洲、南太平洋诸岛): 印度恒河猴对结核病敏感; 携带B病毒; 有大颊囊; (3) 新世界(南美、中美)。南美产之戒猴, 对结核病有抗力; 不携带B病毒; 无颊囊; 有长尾。西方国家繁殖体小的新世界的猴子。

2、用途: (1) 用于研究生殖生理; (2) 用于研究人类垂体性侏儒(human dwarfism); (3) 用于研究血型。猴与人血液有交叉凝集; (4) 用于研究特殊疾病的感受性, 包括细菌、病毒和寄生虫病的研究; (5) 用于内分泌的研究; (6) 行为的研究。

第三节 实验动物的标记和鉴别(Marking and Identification)

选择使用标记类别和鉴别方法以简便易行, 能够做到, 容易辨认, 标记保存久

长, 对动物无害为原则。常用的有以下几种方法:

一、染色法: 如

饱和苦味酸 (saturated picric acid) 黄色

复红 (fuchsin) 红色

甲基紫 (methyl violet) 紫色

煌绿 (brilliant green) 绿色

锥兰 (trypan blue) 蓝色

二、绘制花纹鉴别, 如豚鼠。

三、耳标 (ear marking), 用于小鼠, 见图 1。

四、纹身 (tattooing), 用印度墨制做。

五、金属环 (ring): 用于鸡。

六、颈圈 (collar)、链子 (chain): 用于狗、猫、猴。

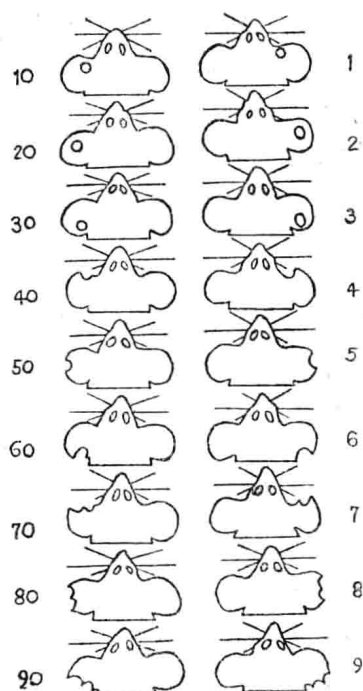


图 1 耳 标

第二章 实验动物疾病及其预防 (总论)

第一节 传染病发生的有关因素

一、定义 宿主+致病原=疾病 ($H+P=D$)。H=宿主 (Host), P=致病原 (Pathogen), D=疾病 (Disease)。

传染与疾病不能等同。有些动物有时虽受传染, 但不一定有病。如人受结核菌感染但不一定是结核病患者。构成疾病取决于很多因素。如: ①宿主遗传上的性状; ②宿主的营养状况, 营养缺乏时易罹患; ③致病原的剂量; ④环境因素。

二、机体应激 (stress) 状况 受以下因素影响。

(一) 营养不良。

(二) 不适宜的环境因素, 如温度不

恒定。

(三) 过于拥挤致病原体密度增加, 宿主心理改变, 致免疫机能下降。

(四) 管理不善。

(五) 实验操作: 如大剂量的放射线照射。

三、感染剂量 (ID, infective dosage)

微生物进入宿主体内构成疾病的最小剂量。

公式: $ID = N \times T$

N=致病微生物的剂量。

T=宿主暴露的时间。

预防措施: 减少病原菌剂量或缩短暴露时间。如乳鼠腹泻, 死亡率很高, 无法防止和治疗; 病原体为病毒; 但如在笼具上加纸盖 (厚约 0.5 毫米的滤纸), 每天将

乳鼠暴露于空气一分钟。缩短乳鼠与病原体接触的时间,则发病率大大下降。纸盖的孔隙为 0.3μ 。

四、非真性感染(inapparent infections) 受染无症状。

(一) 致病菌的致病作用: 受剂量、宿主健康状况, 环境因素的影响。

(二) 共生菌(commensals): 实验动物有许多共生菌, 在某些情况下可变为致病菌。如:

1、大肠杆菌(*Escherichia coli*): 通常为非致病性, 有时变为致病性。

2、绿脓杆菌(*Pseudomonas aeruginosa*): 存于实验动物的肠道中, 为产气菌。

3、变形杆菌(*Proteus vulgaris*): 为非致病性, 但可变为致病性。

4、葡萄球菌(*Staphylococcus*)。

5、产气荚膜梭菌(*Clostridium welchii*)。

6、小鼠肺炎病毒(PVM—*Pneumonia virus*): 平时存于小鼠体内, 情况改变时则致病。

7、淋巴细胞性脉络丛脑膜炎(lymphocytic choriomeningitis)。

五、免疫抑制剂(immunosuppressive) 如给实验动物使用可的松(cortisone)或大剂量照射时可使动物机体内存在的非致病菌变为致病菌。

六、营养不良(malnutrition) 过分拥挤(over crowding)以及管理不善(bad care)均可使无临床症状的感染变为疾病。

总之, 病原菌为相对的名词, 是否发病受许多因素影响, 例如, 实验动物在繁殖车间时情况良好, 当移入实验室出现应激情况: 饲料改变; 突然大量感染; 环境变化等, 常致动物罹患疾病。有时同一种

微生物, 这周致病, 下周又不致病, 主要取决于环境。又如机体再接受新的微生物则往往容易发病, 例如小鼠病毒性肝炎, 常为隐性感染, 当再有球状附红细胞体(*eperythrozoon coccoides*)感染时可出现肝炎症状。

从病原微生物控制的角度来说, 所谓现代实验动物是指已知菌动物(Gnotobiotic animals, GN)和无特殊病原体(Specific Pathogen Free, SPF)动物。它们饲养于屏障系统(barrier system)下, 微生物得到控制。但无特殊病原体环境有工作人员出入, 仍有微生物存在。而且菌量会随时间而增长。通过不断的消毒可以降低含菌量。一旦菌量超出允许的数量界线, 则此无特殊病原体环境只好暂时停用, 等待彻底消毒后再使用。

现代实验动物级别和使用价值是按其含菌量而定的。已知菌动物价值最高, 次为无特殊病原体动物。再就是普通动物(conventional animals, CV)。但这种动物亦来自剖腹产。

注: 沙博特(M. Sabourdy)工作所在机构——法国科学研究中心实验动物选种中心, 有11个经常使用的无特殊病原体(SPF)环境, 另外有5个备用的。有的可用4~5年。使用时间的主要根据是含菌量。这16个SPF环境各有独自的过滤系统, 互不干扰。可培育多种实验动物。菌量线定低, 花费大, 可以使用的时间短。所以他主张多用隔离器(isolator)。

第二节 疾病的表现(Manifestations of Diseases)

一、一般表现 腹泻、呼吸困难、精神不振、粘膜苍白、尿液色泽改变、行为改变。

二、疾病表现过程 根据疾病发展各阶段症状,可分为:

(一)前驱期(prodromal phase):从疾病出现最初症状到全部主要症状都显露出来的一段时间,称前驱期。此期动物表现精神抑郁,食欲减退,被毛逆立蓬松,生产率下降,体温轻度升高。应密切注意前驱期的症状,此时患病动物为少量散发。

(二)流行期(epidemic phase):此期疾病的主要症状完全表现出来(典型病例)。但也有个别病例主要症状并不明显(非典型病例)。

(三)流行后期(post epidemic phase):疾病的最后阶段,即转归。各种疾病的转归往往不一致,可分为完全痊愈,不完全痊愈和死亡三种。

1、完全痊愈(complete recovery):全部疾病症状消失,各器官的机能和结构恢复正常,称为完全痊愈。

2、不完全痊愈:疾病的主要症状消失,但器官或组织的机能和结构遗留一定的障碍,称之为不完全痊愈而成为带菌者(carriers)。发现带菌者很重要,因它本身无症状,但可引起群体发病。

3、死亡:动物机体主要器官受到严重损害,致机体适应性机能逐渐丧失,最后主要器官的机能活动停止而死亡。

一次疫情流行,轻者引致部分实验动物发病,称为发病率(morbidity)。重者引致部分动物死亡,称死亡率(mortality)。死亡率多少视疫情而定,可由50%~95%。严重时造成全部动物覆灭(total destruction),损失很大。因此平时须采取一些必要措施,如:①及时发现受染动物,降低动物受染率,提高动物的抵抗力。②动物的房舍要小。③适当的通风:通风不仅可减少气味,而且可降低微生物的浓度,从而可降低发病率。④设法减少暴露

时间。⑤加快周转率(turnover rate),饲养时间短,暴露时间也缩短,提早交配,提早发出。⑥笼具加0.3 μ 微孔的滤纸盖。

第三节 传染病的预防 (Prevention)

一、搞好卫生,加强消毒,降低病原体的含量,是预防工作根本措施

感染方式:

(一)直接感染:指动物与动物直接接触感染,又分:

1、垂直感染:指由母体传给胎鼠,垂直感染很重要。一般讲胎盘屏障是有效的,但淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒可通过胎盘屏障从母体进入胎体。对培育无菌动物是一大问题。

2、水平感染:指群体中发生的感染。

(二)间接感染:通过传染媒介的感染

1、非生物性传染媒介(nonliving vectors) ①空气:很多病原体通过空气散布。空气中的微尘颗粒大于5 μ 者可含有微生物。无特殊病原体(SPF)环境中的空气经过滤器。滤器的花费较大,最好先用预滤(prefilters),可滤去较大的颗粒。一般每小时通气10~15次,目的是稀释致病菌的浓度。②水:水瓶底常有绿脓杆菌(Pseudomonas属),预防此菌可加热消毒;或用蔡司滤器过滤;但以酸化水效果为佳。用盐酸把饮水酸化到pH 2.5~3,每30立升水中加8毫升密度为1.184的浓盐酸。用这种比例大致可得pH 2.5~3.0的水。或将水氯化(chlorination)。③饲料和垫料:饲料加热消毒,配方要调整。热处理指121°C,历时20分钟。有的主张用巴氏消毒法,温度达80~90°C,大部份的细菌,病毒可被消灭,但

芽孢菌的消灭需要 121°C 。另外,给动物喂新鲜蔬菜有危险,如豚鼠常出现假结核,家兔则引起球虫病。④器具:如笼具、水瓶等,可用高压蒸气消毒。器具不经消毒,各房之间互用是很危险的。用化学药品消毒时,要先洗干净。

2、生物性媒介(living vectors)

①实验动物:从外面引进动物,只能引进来自饲养在隔离器(isolator)条件下的;引进无特殊病原体(SPF)动物,需经检查合格后方可引进。引进普通动物(CV)时,为保住自己培育的动物群体,需经检疫严格分开。一般在一个群体中细菌在平衡情况下可不发病,当引进新动物则危险。即健康状况良好的A、B两个群体相遇,往往可引起疾病暴发(explosion)。②野生动物(wild animals):尤其是野生啮齿类,常带有各种细菌,应与原来动物严格分开。饲养动物的房门应设有0.5米高的防鼠板(rodent proof plate)。窗户也要有防护,一般不开。地板管道出入口隙也需注意。动物房四周放些杀鼠药(raticides),杀鼠药应常变换。③昆虫(insects):包括苍蝇;蟑螂(cockroach);蚊子常传染兔子的粘液瘤病(myxomatosis of rabbit)。④中间宿主(intermediate host)如:囊尾蚴(ercaria);短小蜂虫(Hymenolepis nana)。⑤工作人员:工作人员进动物房时要严格控制;从一动物房到另一动物房更要严格控制。法国实验动物机构的职工,在工作中饲养那种动物要保证在他自己家中不饲养同样动物。工作人员要注意卫生,经常换衣服。进无特殊病原体(SPF)环境,工作人员先淋浴,并穿消毒衣。饲养动物的房间谢绝参观,非本房间工作人员勿进。

二、早期发现,及时处理受染动物

为防止传染扩散,应及时处理受染动物,越早越好,最好处理于潜伏期。由于受染动物难于识别,对有受染可疑者要及时处理。要确定诊断,找其病原,根据一些检查指标和表现出的症状进行判断。牛场、鸡场根据产量下降说明有感染的可能。实验动物比家畜困难,可以根据生长曲线,繁殖曲线作出预测。

三、治疗(therapy) 对实验动物群体治疗困难。进行治疗会影响使用时的实验结果。原则上实验过程中受染动物不给治疗。

(一)寄生虫病

1、家兔球虫病(Coccidiosis):大量发病时则处理之;少量发病可给予治疗,即在饲料中加杀球虫剂减少发病率。

2、小鼠的蠕虫(helminth),蛲虫(pinworm)病:用吡喹酮枸橼酸盐(piperazine citrate)治疗小鼠的蛲虫病。但治疗后再做实验则无价值。应把实验动物视为有生命的试剂,如化学药品的纯度一样。西方国家禁止给实验动物使用抗生素。

(二)细菌性疾病 用氧四环素(oxytetracycline)等化学药物治疗后的实验动物对实验不适宜。事先用过四环素或其它化学药物治疗的实验动物,应由实验动物使用者自己考虑此种动物是否适用。

(三)病毒性疾病

1、狗:犬瘟热(distemper);犬肝炎(犬钩端螺旋体病(Leptospirosis)。治疗与否视实验目的而定。如用于外科手术或示教可给予治疗。用于药物筛选(特别是大鼠、小鼠、豚鼠)则不可用化学药物治疗。一般对狗都要给狂犬疫苗注射。使用之前应了解给过什么治疗。

2、猫传染性粒细胞缺乏症,铂细胞(panleukopenia):

为猫的病毒性疾病，主要表现为白细胞减少，不活跃，拒食，腹泻和呕吐；又称猫传染性粒细胞缺乏症(agranulocytosis)，猫肠炎(feline enteritis)，猫瘟热和猫鼠疫(cat plaque)等。

3、小鼠脱脚病(ectromelia)：用牛痘疫苗接种治疗。

四、健康检测(health monitoring)

指对动物群体进行健康检测。

(一)微生物检测

1、取样(sampling)：饲养很多群体，从中抽样检查，难于解决的是取样。

抽查结果究竟代表的是1%还是10%？例如4,000只小鼠中有10%小鼠受染，也可能是25~30%受染，那些是代表性样品？多长时间做一次检查为好？

2、寻找特异细菌：一个实验室有许多群体，那些群体是未感染某几种菌的，另一些群体又如何？如此可掌握各群体的情况。小鼠中出现呼吸道肠道病毒(Reovirus)，一般不影响群体生产，但此种动物用于肿瘤研究则不适宜。应列一表格，那些科研题不能使用那几种菌感染的动物，或不能使用给过那些药物的动物。

啮齿类动物常见的病毒感染有15种：

病毒种类	动物	检测方法
①呼吸道肠道病毒	小鼠	补体结合试验(CFT)
②Riley病毒	小鼠	计算血浆乳酸脱氢酶(estimation of plasma lactic dehydrognase)
③副流感I型病毒(sendai virus)	小鼠 大鼠 地鼠 豚鼠	血凝抑制试验(HAI)
④Toolan病毒	大鼠 小鼠	血凝抑制试验(HAI)
⑤脱脚病病毒	小鼠	补体结合试验(CFT)
⑥K病毒	小鼠	血凝抑制试验(HAI)
⑦Kilhan大鼠病毒	大鼠	血凝抑制试验(HAI)
⑧Minute病毒	小鼠 大鼠	血凝抑制试验(HAI) 血凝抑制试验(HAI)
⑨腺病毒	小鼠	补体结合试验(CFT)
⑩小鼠肝炎病毒(MHV)	小鼠	补体结合试验(CFT)
⑪家兔粘液瘤病毒	兔	补体结合试验(CFT)
⑫小鼠肺炎病毒(PVM)	小鼠	血凝抑制试验(NAT)
⑬多瘤病毒(Polyoma virus)	小鼠	血凝抑制试验(HAT)
⑭冠病毒(Corona virus)	大鼠	补体结合试验(CFT)
⑮脑脊髓膜炎病毒(encephalomyelitis virus)	小鼠	血凝抑制试验(HAI)

对15种病毒全部进行检测花费太大，几年前西方国家在这方面的工作量很大，近年来大部分病毒已被控制。

(二)病理检测 将尸检结果写出记录连同标本一道保存下来，对全面情

况的掌握很重要，可观察出发病率的升降。尸检标本应是新鲜的，或濒死前处死进行肉眼检查，继之作病理切片镜检。切片要长期保存。最好每只处理动物均做尸检，同时做细菌培养。对不同的脏器进行取材

检查。

(三) 家谱统计 (demography)

每一群体产仔, 哺乳, 生长, 交配情况,

绘制图表, 可观察出该实验动物机构中各个群体动物的状况和存在问题。

第三章 各种实验动物疾病 (各论)

第一节 小鼠

一、病毒性疾病 有些为显性, 大部为隐性, 有时在应激状态下出现疾病。

(一) 小鼠病毒性肝炎: 病原因子为小鼠肝炎病毒(MHV), 为典型隐性感染, 当与寄生虫同时感染时则肝炎呈显性。裸鼠(nude mice)经常有小鼠肝炎病毒感染, 由于近年使用裸鼠日渐增多, 故此病毒的散布也比较广泛。

(二) 小鼠脑脊髓膜炎: 嗜神经性病毒(neurotropic virus; Theiler's virus)常为小鼠自然发生脑脊髓膜炎的病原因子。又称Theiler氏病。小鼠发生脑脊髓膜炎时有屈肌瘫痪症状。常见于幼鼠。

(三) 淋巴细胞性脉络丛脑膜炎(LCM): 大部为隐性, 少部分呈显性感染。感染后有些动物出现抽风和结膜炎。

尸检所见: 脾大, 脑膜可见白细胞浸润。此类病毒可引起多种实验动物发病, 包括传染给人, 狗, 豚鼠。在法国有10个左右的管理人员罹患此病, 病毒通过尿液或一些生物媒介如蚊子、寄生虫而传播。此病毒可通过胎盘屏障。

(四) 小鼠病毒性肺炎: 病源为嗜肺性病毒(pneumotropic virus; Sendai virus), 一般为隐性感染, 也可为

实验感染。

K病毒, 发生于幼鼠吃乳前, 为自发性病毒性疾病, 出现呼吸道症状, 如给初生鼠接种K病毒, 可引起致死性肺炎。

(五) 小鼠腺病毒疾病: 腺病毒为典型隐性感染, 发病者少见。从实验观点它是细胞病理性病毒, 常在肾细胞上生长。

(六) 小鼠致癌病毒(oncogenic virus)病:

1、乳汁因子(milk factor, 又称Bittner agent), 常见于C3H株小鼠, 通过母鼠的乳汁传给子鼠。如剖腹取仔用别的品系母鼠代乳, 则子代不发生乳腺癌。

2、Gross病毒: 很像Rous肉瘤病毒(Rous sarcoma virus), 可致新生小鼠和大鼠的多种白血病。

3、多瘤病毒: 病毒存于唾液、尿、大便中, 为隐性感染。如将此病毒注入幼鼠, 可在全身引起多发性肿瘤。

(七) 幼鼠腹泻(infantile diarrhea): 幼鼠4~6天鼠龄时感染, 腹泻2~3天, 之后死亡或恢复。典型腹泻, 一般为淡黄色水泻。死亡率为30~50%, 视饲养环境卫生情况而定。绝大部分恢复, 死亡者多为比较小的发育不良的幼鼠。此种感染只见于幼鼠, 成年鼠为隐性, 从成年鼠传给幼鼠。

尸检：肠内容为淡黄色稀便。流行病学有季节性，秋季严重。此病难处理，一发现有病则处理掉。如为大鼠则剖腹取仔重新建立群体。

(八) 小鼠脱脚病：病原因子为脱脚病毒(ectromelia virus)，为自发感染。病毒属于痘病毒(pox virus)。有时为隐性感染的带菌者，难于发现。病毒在病鼠皮肤上皮细胞，肠上皮细胞，胰腺腺上皮细胞，唾液腺分泌细胞中形成色涵体。传染来源是脱脚病的病鼠和带毒鼠。通过直接接触及皮肤伤口而感染。也可由消化道感染，如病鼠的粪、尿和唾液(含有病毒)污染饲料和饮水，健康小鼠饮饲这些被污染的饲料和饮水经消化道感染。有时病毒存在于种鼠中。

1、临床过程：

(1) 急性：未接触过的动物，接触后突然暴发，24小时到2~3天突然死亡，死亡率达90~95%。尸检：无典型病变，只见体表淋巴结潮红，肿大，胸、腹腔、心包腔有渗出物，肠道充血，有时肝脏出现灶性坏死。

(2) 慢性：常见，症状典型，头部肿胀，继而出现皮肤病变，脚及尾局部灶性炎性肿胀，常有浆液性渗出物及皮肤的坏死性溃疡；有时伴发肢体脱落。尸检：肝脏呈灶性坏死，肝组织质地软，脾脏有时出现坏死灶。典型病变易于诊断，如非典型病例则难于诊断，可以进行：①病毒分离；②接种疫苗，做补体结合试验；③动物接种试验，取病鼠的肝脏，研磨，加生理盐水制成10%悬液，摇匀后再加0.2%福尔马林，置5°C冰箱内3日或10日，每日摇荡一次，取上清给其它鼠皮下注射，第一次皮下注10日疫苗0.25毫升，经七天后再注三日疫苗0.25毫升，观察有否发病。总之，诊断靠症状加血清学结果。肝病变

及细胞内包含体为非特异性的。

2、预防措施：首先搞好卫生；绝对防止野鼠入室；引进新鼠均做疫苗接种，使成为常规；哺乳幼鼠也给接种，观察6个月；加强对小鼠的管理工作，防止过度拥挤，及时做好仔鼠断乳，分窝工作；同时注意饲料的营养和质量，以提高小鼠自身的抗病力。

法国使用的皮下接种试验(IHD-T)疫苗来自巴斯德研究所，是用于给人接种的疫苗，不是从小鼠分离出来的。这种疫苗免疫力好，除引起抗体形成外并可引起干扰素的作用和凝集反应。

DBA小鼠对脱脚病抗力最强。

布斯特反应(Boostai reaction)：三周鼠龄时接种疫苗，观察六个月，无反应者表明带毒，处理之。有反应者保留下来。

二、细菌性疾病

(一) 沙门氏菌病(salmonellosis)：鼠伤寒沙门氏菌病(Salmonella typhimurium)，小鼠对鼠伤寒沙门氏菌特别敏感。大鼠和家兔也有易感性。大多数情况下经消化道发生感染。病菌随带菌动物的粪和尿排出体外，常因污染健康动物的饮水和饲料，病菌随饲料和饮水经口进入消化道而发生感染。

临床经过：

1、急性：症状明显，食欲不佳，腹泻软便，几天之内死亡。死亡率不高，但可致哺乳期动物不增体重，发现后应及早处理。

2、慢性：症状不明显，无腹泻，体重减轻，皮毛不光，食欲不佳。有些动物发育好，但带菌。

尸检：部分小鼠肝脏增大，色黄，其上有小白点。

诊断：靠肝、脾切片检查。肝、脾血

培养,用Muller Kaufman鉴别培养基。与其作5~6次细菌培养,不如及早处理有病动物。控制此病较难。此病传染源多半来自野鼠,控制办法,主要是消毒饲料和垫料,与在储存中不被污染。

治疗:对实验动物,不主张治疗,问题是如何控制和发现带菌幼鼠和防止野鼠。

(二)Tyzzer氏病:不常见,病原菌为毛发样杆菌(*Bacillus piliformis*)。最早发现于日本。此菌在培养基中难生长,在一般培养基中不长,需经组织培养后才生长。除累及小鼠外,大鼠、家兔、沙土鼠、狗、人类也可受累。一般无典型症状,只出现食欲不佳,有时腹泻。病鼠2~3天内死亡。

尸检:肝脏有灰白色小点,直径2毫米,肠系膜淋巴结可涨大。

诊断:根据组织培养结果,并做尸检,做肝脏切片进行病理观察。查出纺锤状微生物体时可确定诊断。

(三)胸膜肺炎样微生物(*pleuro-pneumonia like organisms*,缩写为pplo);为支原体属的一种可滤性微生物。在小鼠常为隐性感染,当存在混合感染时则出现症状。在普通(CV)动物中此病为100%。法国全为SPF动物,此病已控制。

临床经过:

1、急性:受染小鼠轻度喷嚏,鼻道有分泌物,将耳贴近鼠笼可听到喷嚏声。

2、慢性:小鼠头偏于一侧,将小鼠捏尾提起则表现打转。因此种微生物常引起迷路病变。病鼠常伴发支气管肺炎,为其它细菌感染的结果。做细菌培养需特殊培养基才能生长。

(四)念珠状链杆菌(*Streptobacillus moniliformis*)病:此病不常见,常致小鼠四肢关节肿胀,须与脱脚病鉴别

诊断。此病特点,肢体只肿胀不脱落。此病在法国少见,Sabourdy实验室仅见过3~4例。

三、寄生虫病

(一)体内寄生虫病(endoparasites)

1、肠寄生蠕虫(Helminth) (1)

囊尾蚴病(Cystercosis):成虫寄生于猫的消化道,含虫卵的猫粪污染鼠饲料而传给小鼠。鼠为中间宿主,幼虫寄生于肝脏。(2)绦虫病(*Taenia crassicolis*):寄生于猫。小鼠饲料被猫粪污染而带给小鼠。短小绦虫(*Hymenolepis nana*),长约7~80毫米,寄生于小鼠、大鼠和人,特别是小孩。受染者一般无症状,但大量感染时则有眩晕,腹痛,腹泻,失眠,抽疯等症状。同时可致小鼠隐性肝炎呈显性。(3)蛲虫病(Pinworms):主要寄生于盲肠。用吡嗪枸橼酸盐(piperazine citrate)治疗。取3克吡嗪枸橼酸盐放入1立升水中,相当200毫克/公斤体重。此寄生虫宿主无特殊症状表现。

2、原生动物(Protozoa) 球状附红血球体(Eperythrozoon coccoides) 血液寄生虫,寄生于红血球的表面。主要感染啮齿动物,牛、羊及猪。

(二)体外寄生虫(ectoparasites)

1、虱(lice),饲养条件差时出现,吸血后产卵于毛根。

2、螨(Mites):小形寄生节肢动物,鼠因有寄生虫,皮肤搔痒,抓伤处易发生继发感染。

第二节 大鼠

与小鼠相比,大鼠自发病少的多。

一、细菌性疾病

(一)沙门氏菌病:主要是鼠伤寒沙门氏菌和肠沙门氏菌(*S. enteritidis*)二种。

急性：体重减轻，腹泻，贫血，耳苍白，血便，食欲减退，皮毛松而逆立，病程约8~10天，死亡率60~70%。

慢性：除体重减轻外，无其它症状。

尸检：肝色淡，脾大，小肠集合淋巴结呈灶性坏死，肠系膜淋巴结肿大。

预防：防止野鼠及引进动物带进病原，检出带菌鼠。

(二) 呼吸系统疾病：比较重要。

1、传染性卡他(infectious catarrh)。为胸膜肺炎样菌(pleuropneumonia-like organisms, pplo)病，病原体为支原体。死亡率低，病鼠出气粗，口唇附近有出血点，患鼠偏头，因有中耳炎，提尾打转，走路摇幌。

2、病毒性肺炎：为地方性动物病，病鼠有支气管扩张(enzootic bronchiectasis)。

慢性病程，幼鼠可出现症状，因病程长，干扰实验。

尸检：肺叶因实变而收缩，呈灰白色，肺表面不规则，病程中可间发感染。

3、慢性呼吸道疾病(chronic respiratory disease, CRD)。

症状：喷嚏，中耳炎，消瘦，体重减轻，呼吸困难。

尸检：肺叶实变，与病毒肺炎同。一个肺叶上出现病灶，动物仍如正常，如群体中发生此病，则应剖腹取仔，重育新群。为避免慢性呼吸道病(CRD)可从无菌饲养条件过度到SPF环境的办法。

以上几种疾病常同时存在于一个动物体上。

二、寄生虫病

(一) 内寄生虫

1、囊尾蚴病与小鼠者相同。

2、长膜壳绦虫(Hymenolepis dimin-

uta)：主要寄生于大鼠和小鼠，偶而也寄生于人体。

3、鼠管状线虫(Syphacia obvelata)，蛲虫。

(二) 外寄生虫

1、虱

2、螨

有此种寄生虫病时，主要表现为耳鼻等处生痂，脚、腿及尾部亦可出现。

第三节 家兔

一、细菌性疾病

(一) 巴斯德氏菌病(pasteurellosis)

1、败血性巴斯德氏菌(Pasteurella septica)，患此病后易接受继发性感染。

临床经过：

急性：鼻有粘液性分泌物，食欲不振，呼吸困难，喷嚏，似肺炎。败血病者迅速死亡。有时出现腹泻，胀气等消化道症状。

慢性：颈背部皮肤出现脓疮。

尸检：坏死为非特异性的，可根据症状诊断。

2、假结核巴斯德氏菌(P. pseudotuberculosis)，与豚鼠者相似。兔子不太常见，致病菌为假结核巴斯德氏菌。

急性：体重减轻，食欲不振，轻度腹泻，消瘦，2~3天后死亡。

尸检：肠系膜淋巴结肿大，肝、脾可见结核样结节。

(二) 非特异性肠炎(non specific enteritis) 与兔龄有关，6~12周龄易患。病因极复杂，主要症状为胶冻样排泄物。

二、病毒性疾病

(一) 痘病(pox)：不常见，患兔眼睑肿胀，巩膜发炎，鼻有粘液性分泌物，身上出疱疹，死亡率高。法国不常见，