



方喜业 邢瑞昌 贺争鸣 主编

实验动物 质量控制 (下)



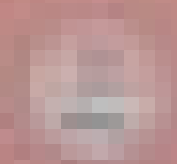
 中国标准出版社



教育部 2019 年 12 月 1 日 10 时 10 分

实验动物 质量控制

(下)



教育部 2019 年 12 月 1 日 10 时 10 分

国家科学技术学术著作出版基金资助出版

实验动物质量控制

(下)

方喜业 邢瑞昌 贺争鸣 主编

中国标准出版社

北京

国家自然科学基金出版基金资助

实验动物质量控制

(下)

图书在版编目(CIP)数据

实验动物质量控制/方喜业,邢瑞昌,贺争鸣主编. —北京:
中国标准出版社,2008

ISBN 978-7-5066-4707-6

I. 实… II. ①方…②邢…③贺… III. 实验动物—质量
控制 IV. Q95-33

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 011855 号

中国标准出版社出版发行
北京复兴门外三里河北街 16 号

邮政编码:100045

网址 www.spc.net.cn

电话:68523946 68517548

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷

各地新华书店经销

*

开本 880×1230 1/16 印张 31.5 字数 918 千字

2008 年 4 月第一版 2008 年 4 月第一次印刷

*

定价(上、下册合计): 260.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换

版权专有 侵权必究

举报电话:(010)68533533

保证实验动物质量
促进生命科学发展

孫儒泳

2007. 8

主 编 简 介



方喜业, 中国医学科学院、中国协和医科大学教授

1949年毕业于哈尔滨医科大学、1959~1963年在北京师范大学、中国科学院动物研究所研修动物分类学、生态学; 1985年受WHO派遣赴美国、英国、日本研修考察实验动物科学管理及实验动物遗传学。

1949~2007年曾任卫生部中央鼠疫研究所、中国医学科学院流行病学研究所动物研究室、人畜共患病研究室主任; 实验动物研究所副所长, 动物学部副主任; 卫生部实验动物管委会副主任; 中国实验动物学会秘书长、副理事长、名誉理事长; 中国比较医学杂志主编。

从事中国鼠疫防治科研教学40年; 实验动物科研教学、科学管理20年; 撰写有关鼠疫、实验动物学等专业图书10部。发表论文85篇。

首次发现喜马拉雅旱獭鼠疫自然疫源地, 提出鼠疫自然疫源地生物地理群落指征分型法、分型监测预报、分型防控鼠疫的科学理念。

获1959年自然科学进步奖; 1962年、1986年两届卫生部自然科学甲级奖; 两届国家自然科学进步二等奖; 2004年中国实验动物科学突出贡献奖; 1991年获国务院颁发的政府特殊津贴。毕生从事鼠疫、实验动物科学研究。



邢瑞昌, 1944年10月出生, 1969年毕业于北京大学生物系。中国药品生物制品检定所研究员。

1980年开始从事实验动物标准化研究, 在我国首先建立了实验动物遗传质量检测的生化方法。1983~1984年赴美国杰克逊研究所访问学者。1984年任中检所实验动物标准化室主任, 1987~2006年任中检所实验动物中心主任。1988~1995年主持中检所实验动物中心在我国首先大规模繁殖生产SPF动物获得成功, 从1998年起承担《国家啮齿类实验动物种子中心》项目, 为全国提供标准化实验动物种子动物。是我国实验动物国家标准(遗传学部分)主要起草人。2001~2006年任国家药物安全评价监测中心主任, 参与了中心组建及GLP管理体系建设工作。

在国内外先后发表论文20余篇。现任中国实验动物学会副理事长, 《中国实验动物学报》主编。



贺争鸣, 男, 1957年6月出生, 毕业于中国农业大学, 博士、研究员、硕士生导师。中国药品生物制品检定所实验动物管理处处长兼实验动物标准化室主任。1988~1989年, 在澳大利亚实验动物微生物监测中心研修。在国内外学术刊物上发表论文140余篇。主编和参编(译)学术著作14部。任北京市实验动物专家委员会主任委员、北京实验动物行业协会理事长、中国实验动物学会副秘书长、北京实验动物学会副秘书长、《中国实验动物学报》和《实验动物科学》副主编, 《中国科技资源导刊》编委, 全国实验动物标准化技术委员会委员等职。

承担、参与并完成国家科技部、卫生部、北京市科委、“863计划”、“科技平台”等项目27项。两次获北京市金桥工程项目三等奖, 获一项沈阳市科学技术进步奖二等奖。1999年被评为北京市实验动物科技之星。实验动物国家标准(GB 14922.2-2001)主要起草人。

编辑委员会名单

主 编

方喜业 中国医学科学院实验动物研究所 教授

邢瑞昌 中国药品生物制品检定所 研究员

贺争鸣 中国药品生物制品检定所 研究员

副 主 编

于海英 科学技术部条件财务司条件处 副处长

刘秀梅 中国疾病预防控制中心营养与食品安全所 研究员

吴淑勤 中国水产科学研究院珠江水产研究所 研究员

李冠民 中国药品生物制品检定所 研究员

陈洪岩 中国农业科学院哈尔滨兽医研究所 研究员

赵德明 中国农业大学 教授

徐 平 中国科学院上海实验动物中心 研究员

陈振文 首都医科大学 研究员

编 委

黄 韧 李根平 范 薇 潘振业 刘云波 刘运忠

代解杰 曲连东 郑志红 王 琰 苗明三 汤家铭

阚广捍 袁怡勋 汪诚信 夏求明 刘起勇 严向炜

高 翔 张道茹 王禄增 成国祥 韩忠朝 岳秉飞

孙德明 高 诚 孙岩松 王 捷 张连峰 王光明

萨晓婴 王 钜 薛智谋 邵军石 师长宏

编著者 (按姓氏笔画排序)

于海英	于海波	门建华	马丽颖	王太一	王 竹	王 君
王 钜	王 琬	王 捷	王希龙	王光亚	王光明	王彦平
王剑伟	王国栋	王小明	王敬军	王春荣	王艳荣	王禄增
尹松林	方喜业	孙德明	孙晓梅	孙岩松	孙淑华	叶华虎
叶尤松	叶 明	卢 静	卢清君	代解杰	白承续	冯 娟
田海滨	石 磊	史小平	关云涛	邢瑞昌	李根平	李冠民
李昌文	李学勇	李瑞生	李凯彬	李建军	李振忠	李慎涛
李保文	李莹辉	李玉荣	李胜利	刘文菊	刘运忠	刘双环
刘兆铭	刘云波	刘年双	刘丽均	刘 斌	刘 跃	刘起勇
刘 源	刘兆平	刘秀梅	曲连东	巩 薇	汤家铭	任文陟
乔俊文	成国祥	师长宏	张嘉保	张连峰	张永江	张 坦
张 玫	张亦静	张 敏	张道茹	张交儿	张业彬	张玉林
张 坚	张海峰	陈 勇	陈洪岩	陈 娟	陈建泉	陈振文
杨 旭	杨晓莉	杨晶明	邵军石	邵 强	邵西铭	吴淑勤
吴端生	孟金萍	孟凤霞	严向炜	杨宇容	余 琦	沙红英
汪诚信	宋铭晶	沈 湘	岳秉飞	范昌发	金玫蕾	范 薇
金孟珏	周海云	郑志红	苗明三	林华亮	宗阿南	周永生
周瑞华	尚昌连	贺争鸣	赵 侠	赵宏旭	赵德明	赵云峰
赵士海	郝自强	荣瑞章	施 恩	俞远京	高 诚	高 翔
高正琴	夏长友	夏求明	唐利军	唐东红	袁洽勋	徐 平
徐 进	贾建斌	黄 韧	萨晓婴	常藕琴	曹宏卿	曾 林
董 伟	蒋 辉	韩忠朝	韩凌霞	傅江南	窦如海	廖力夫
阚广捍	蔡磊明	潘甜美	潘振业	薛 成	薛智谋	戴玉英
魏晓锋						

主 审 桑国卫 刘 谦

序 言

人类对知识的求索是与生俱来的本能,我在孩提时代,就对各种自然现象感到莫大兴趣,对日月星辰、风雨雷电,都已有自己的认识和理解,对动物的一些特别行为如候鸟的迁徙、鱼类的洄游、蛛网蜂房的构建和蚂蚁群战的场面,都是经过反复观察而了解了其当然但仍未解其所以然。到了中学(20世纪30年代),对于生命的起源、生命的奥妙等学问,包括遗传学的一些较复杂的现象才刚刚有些了解。后来到40年代就出现了伪科学的干将李森科、波什扬、勒布辛斯卡亚等,凭借政治背景来统治学术,混淆视听,打击异己,甚至迫害异议分子,直闹到后来沃森(James Watson)和克里科(Francis Crick)1953年发现了DNA的双螺旋结构,证明了它是遗传密码的携带者,这才彻底粉碎了横行霸道多年的学阀们。这段历史告诉我们:任凭黑云压天、狂风暴雨,科学家们在逆境中坚持信念不动摇,保护科学试验,拿出证据来反击真正的“唯心主义者”,最终都会取得胜利。这里所指的“证据”就是科学实验的成果。

当然问题还不止这些。对于成果的诠释还有一场搏斗。例如达尔文和他的进化论是得到公认的生命起源和进化的权威解释,多年来已被各种事实所证明,但近年也遇到了麻烦。1984年我国云南省澄江县的抚仙湖畔发掘出大量寒武纪动物化石群,被称为“寒武纪生命大爆炸”(Cambrian Explosion),有几十种属于不同动物“门”的化石同时出土,这和20世纪早些时候在加拿大哥伦比亚省发现的波吉斯动物化石群(Burgess Shale of British Columbia)以及澳大利亚富林斯德山区的艾迪卡拉(Ediacarans)动物化石群情况相似,轰动了全世界。这说明6亿年前地球上的动物已经有了和今天差不多的品类了,好像这6亿年没有什么进化现象可以证明进化论,于是“神创论”者马上走向前台举起创造论的大旗认为上帝胜利了,上帝创造了万物,千百年来社会文明文化就是如此,凡是当代科学技术还不能解释清楚的事情就会推给神,给我们并不熟悉的神灵脸上贴金。这当然是科学史上的逆流。

我们必须为追求真理而战斗,尽管目前主流学者(即被称为新达尔文主义者)提出的现代进化论(即现代进化综合学说,Modern Evolutionary Synthesis)已被认为是较新的理论,但突变(随机转变)的因果还是不能

说服所有的人,而且现在业已知道有好几种非基因的遗传系统也在起影响。实际上除基因遗传外,外基因遗传(epigenetics)还有多种非基因遗传系统存在。基因、细胞、父母、后代和环境之间复杂的关系和精致巧妙的安排是超出人类想象的,探索的空间还很大,科学实验前景真是无限远大。

本书的作者和编者多为我国实验动物科学界的专家,特别是三位主编不但是大师级的专家,更是我国这一领域的开拓者和领头人。改革开放以来是他们和所率领的团队由瓦罐养鼠一步步更迭升级,发展到今天的能与国际先进国家接轨的屏障系统环境和遗传工程、基因工程水平的动物类别以及纳米水平的监测手段和 P3 实验室的管理水平,环视国内上下都留有他们呕心沥血的辛劳痕迹,值得令人肃然起敬。本书所提供的我国实验动物科学现状展示了改革开放以来各方面的建树和水平,记得当年的国际实验动物学会会长(也是当时加拿大实验动物学会会长)罗塞尔教授曾在一次国际学术会议上感慨地说:“我亲眼见证中国的实验动物事业在不到 10 年的时间里走完西方 30 多年现代化的路”。这位令人尊敬的前辈讲这话的时间还是在 20 世纪 80 年代末,现在又过去了近 20 年,我们的事业还在蒸蒸日上。本书的出版实际上检阅了我们多年的成就。书名为《实验动物质量控制》,是提醒读者注意质量控制的重要性,如果说实验动物是活的度量衡工具,这就要求对质量的绝对保证,任何误差将都会是系统性误差,会造成大祸,编者的苦心我们能够理解。至于有关动物伦理、动物福利、动物保护等值得关怀的诸问题已应是人文和社会学关注的问题,更盼能引起社会各界注意。

在科学迅速发展,社会不断进步的今天,专业和专家成为普世膜拜的明星。可惜正是因此反而受到自己知识体系的束缚和牢笼,关闭了多方位视角,废退了原本敏感的各种触突,自认为是钻研“More and more about little and little”,实际上落进自我封闭的陷阱,丧失了活跃的生物本能成为数码奴隶,这是令人惋惜的。因此,作为实验动物学领域的科技工作者,需要做的工作还很多,科学的道路还很漫长,我们应该用毕生精力投身于科学,推动社会的发展。

上海国家动物医学研究中心研究员

刘瑞三

《实验动物与比较医学》杂志主编

2007 年 8 月 22 日于上海

前 言

实验动物学是在现代生命科学带动下崛起的一门独立的、以生命科学为基础的综合性学科。它既是生命科学研究的基础学科,又是生物医学、药学、生命科学的重要支撑条件,在现代科学发展中具有不可或缺的作用。

人类基因组计划是当代生命科学一项伟大的科学工程。在以全基因组测序为目标的结构基因组学完成之后,人类基因组计划开始转向在基因组或系统水平上全面分析基因的功能,使得生物学研究从对单一基因或蛋白质的研究转向多个基因或蛋白质同时进行系统的研究,即功能基因组学时代的到来。比较基因组学是功能基因组学的一门重要工具学科,其中实验动物起着重要的作用。

经过 20 多年的努力,我国实验动物科学已取得巨大的进步。在法制化科学管理和学科发展方面已经初步形成了一套较为科学完整的法律法规体系、质量保障体系、资源共享服务体系和人才培养体系。建立了实验动物种子中心、种质资源基地以及实验动物质量监测网络。近年来,随着国家自然科技基础平台的建设,极大地促进了实验动物种质资源建设和实验动物质量的提高,使实验动物科学有了长足的发展。尽管如此,与发达国家相比,我国在科研水平、管理水平、质量等级、人员培训、实验动物福利和伦理等方面还存在着一定差距。

本书主要以实验动物标准化与实验动物在推动生命科学发展中的作用为主线,以近年来实验动物领域中所开展的各项工作为基本素材,全面介绍我国实验动物事业的发展和取得的成就;针对实验动物自身发展所面对的问题以及生命科学发展对实验动物这一“高科技生物模型”的要求,阐述了实验动物管理法制化、质量标准化、技术规范化的重要意义。

全书内容包括四个方面:

1. 实验动物法制化科学管理。重点介绍了我国实验动物科学管

理体系,包括政策法规、管理方式、实施措施、人员培训与管理、科技网络信息以及有关学术团体。

2. 实验动物种质资源建设。重点介绍啮齿类实验动物种质资源、食肉类实验动物种质资源;有蹄类实验动物种质资源、非人灵长类实验动物种质资源、禽类实验动物种质资源、水生实验动物种质资源和其他实验动物(两栖爬行类)种质资源。

3. 实验动物质量标准及检测技术。对国家、地方、行业的实验动物质量标准以及相关的检测技术做了介绍,涉及实验动物遗传学、实验动物微生物学、实验动物寄生虫学、实验动物病理学、实验动物营养学和实验动物环境学等领域。

4. 实验动物科学的发展前沿与应用。生命科学的迅猛发展与新技术的应用为实验动物科学提供了广阔的发展空间和技术基础。为此,本书还就人类疾病动物模型、遗传工程动物、体细胞克隆动物技术、胚胎工程技术、实验动物福利、动物实验替代方法、实验动物在药品生物制品临床前安全评价以及航天医学研究中的应用等作了重点介绍。

感谢来自全国 15 个省市 42 个单位的 162 位专家学者在本书编写过程中所做出的无私奉献和辛勤劳动。本书的出版得到了国家科学技术学术著作出版基金和中国标准出版社的支持,在此表示衷心感谢。

尽管我们付出了最大努力,但由于专业水平所限,书中尚有不足之处,恳请有关专家和广大读者批评、指正,以便再版时补充、改正。

邢瑞昌 贺争鸣 方喜业

2007 年 8 月

目 录

第一篇 实验动物质量管理

第一章 总论	3
第一节 概述	3
第二节 实验动物科学的定义和研究范围	4
第三节 实验动物分类	6
第四节 实验动物的应用	9
第五节 实验动物质量管理与质量控制要点	14
第六节 现代实验动物与实验动物科学	17
第七节 现代实验动物科学与相关前沿学科领域	18
第八节 实验动物科学的发展趋势	21
第二章 实验动物质量规范化管理	24
第一节 概述	24
第二节 实验动物质量管理体系、措施、制度和体系	26
第三节 国家实验动物质量法规和其他规范性文件	33
第四节 地方实验动物质量法规和其他规范性文件	38
第五节 实验动物种质资源管理	40
第六节 实验动物突发重大事件应急预案的建立	42
第七节 现行法律体系中与实验动物有关的法律、法规和规章	47
第三章 实验动物科学信息管理	51
第一节 概述	51
第二节 国家和部分地方实验动物信息资源共享与利用	55
第四章 实验动物从业人员管理	62
第一节 概述	62
第二节 实验动物科学人员学历教育	63
第三节 实验动物从业人员继续教育	65

第四节	实验动物从业人员上岗培训	66
第五节	实验动物专业人才分类、分级与考核评估	67
第六节	实验动物学专业教育机构	74
第五章	国内外实验动物科学管理体系及机关机构	78
第一节	概述	78
第二节	国际实验动物科学管理体系	78
第三节	美国实验动物科学管理体系	85
第四节	日本实验动物科学管理体系	89
第五节	欧盟实验动物科学管理体系	91
第六节	中国实验动物科学管理体系	94
参考文献		109
 第二篇 实验动物国家标准和质量控制		
第六章	实验动物质量标准	113
第一节	国家标准在实验动物科学发展中的意义与作用	113
第二节	制定国家标准的指导思想与依据	114
第三节	国家标准主要内容简介	116
第四节	国家标准的贯彻实施与评价	118
第五节	我国实验动物质量标准体系的完善	121
第七章	实验动物遗传学及质量标准	125
第一节	概述	125
第二节	哺乳类实验动物遗传学基础	125
第三节	哺乳类实验动物遗传学质量标准	130
第四节	禽类实验动物遗传学质量控制要点	143
第五节	水生实验动物遗传学质量控制要点	150
第八章	实验动物遗传学质量检测技术	154
第一节	概述	154
第二节	实验动物的遗传育种	154
第三节	遗传质量检测方法和基本原则	159
第四节	生化标记基因检测方法	170
第五节	实验动物近交系大、小鼠皮肤移植法	193
第六节	毛色基因测试检测技术	197
第七节	下颌骨形态特征检测技术	198

第八节 微量细胞毒检测技术	200
第九节 DNA 检测技术	204
第十节 转基因检测技术	208
第九章 实验动物病毒学及质量标准	214
第一节 概述	214
第二节 实验动物病毒学基础	216
第三节 哺乳类实验动物病毒学质量标准	229
第四节 禽类实验动物病毒学质量标准	230
第五节 水生实验动物病毒学质量控制要求	234
第六节 有蹄类实验动物病毒学质量控制要求	235
第七节 实验动物病毒感染	238
第八节 病毒性疾病	241
第九节 实验动物病毒性疾病的控制	289
第十节 实验动物新资源的病毒学质量控制	291
第十章 实验动物病毒检测技术	294
第一节 概述	294
第二节 诊断试剂的制备	297
第三节 诊断试剂的质量控制	304
第四节 常用实验动物病毒学检测方法	308
第五节 实验动物病毒感染检测技术的发展	317
第六节 检测方法质量控制	321
第七节 检测工作的质量管理	331
第八节 实验动物病毒感染监测工作应注意的问题	337
第九节 实验动物检疫	342
第十一章 实验动物细菌学及质量标准	346
第一节 概述	346
第二节 实验动物细菌学基础	347
第三节 实验动物细菌感染	355
第四节 实验动物细菌性疾病的控制	358
第五节 哺乳类实验动物细菌学质量标准	359
第六节 禽类实验动物细菌学质量标准	361
第七节 水生实验动物细菌学质量控制要点	361
第八节 有蹄类实验动物细菌学质量控制要点	363
第九节 其他科研用动物的细菌控制要求	363
第十节 细菌性疾病	364

第十二章	实验动物细菌检测技术	384
第一节	概述	384
第二节	细菌学检测方法及基本原理	385
第三节	制备诊断试剂所必备的基本条件	393
第四节	细菌学检测常用培养基、诊断试剂及制备方法	394
第五节	培养基和诊断试剂的质量控制	394
第六节	检测方法的标准化和评价	399
第七节	实验动物细菌检测程序	400
第八节	实验动物病原菌感染的检测方法	403
第十三章	实验动物寄生虫学及质量标准	415
第一节	概述	415
第二节	实验动物寄生虫学基础	415
第三节	哺乳类实验动物寄生虫学质量标准	437
第四节	禽类实验动物寄生虫学质量控制要点	439
第五节	鱼类实验动物寄生虫学质量控制要点	447
第六节	实验动物新资源的寄生虫学质量控制要点	451
第十四章	实验动物寄生虫检测技术	474
第一节	概述	474
第二节	实验动物常见寄生虫感染及其检测技术	475
第三节	实验动物寄生虫的常用检查方法和控制要点	490
第四节	寄生虫检测技术进展	492
第十五章	实验动物病理学及质量标准	495
第一节	概述	495
第二节	实验动物病理学基础	496
第十六章	实验动物病理学检测技术	514
第一节	概述	514
第二节	实验动物疾病病理学检测	515
第十七章	实验动物营养学及饲料质量标准	563
第一节	概述	563
第二节	实验动物营养学基础	564
第三节	实验动物营养需要	576
第四节	实验动物饲料质量标准	580

第五节	实验动物饲料分类、配方及选择设计	590
第六节	实验动物饲料的生产、贮存与管理	595
第十八章	实验动物饲料质量检测技术	599
第一节	概述	599
第二节	实验动物饲料的质量与安全	600
第三节	实验动物饲料营养素检测技术	608
第四节	实验动物饲料卫生与安全检测技术	664
第十九章	实验动物环境质量标准及检测技术	718
第一节	概述	718
第二节	实验动物环境特点	718
第三节	环境因子生物学效应	720
第四节	实验动物环境标准	724
第五节	实验动物环境因子检测技术	730
第六节	垫料质量标准及其检测技术	734
第二十章	实验动物设施建设与运行管理	740
第一节	概述	740
第二节	实验动物设施的特点	743
第三节	现代实验动物设施建设技术要求	745
第四节	现代实验动物设施的污染控制技术	769
第五节	现代实验动物设施运行管理	774
第六节	实验动物饲养设备	786
第二十一章	动物生物安全实验设施、设备与防护要求	800
第一节	生物安全实验室分级与技术要求	800
第二节	动物生物安全实验室设计	804
第三节	动物生物安全实验室主要设备	838
参考文献		844

第三篇 实验动物种质资源

第二十二章	啮齿类实验动物种质资源	851
第一节	概述	851
第二节	小鼠种质资源	851
第三节	大鼠种质资源	886