

药物非临床研究与 临床试验质量管理

实务全书

卷之三

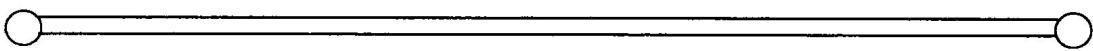
非临床研究与 临床试验质量管理体系 实践全书

药物非临床研究与 临床试验质量管理实务全书

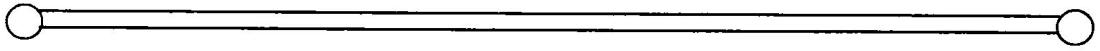
主编 胡 雷

(中卷)

当代中国音像出版社
电子出版物数据中心



第四编 药物非临床 与动物实验管理



第一章 实验动物的选择

第一节 选择实验动物的基本原则

选择什么样的实验动物做实验是医学科学研究工作中一个重要环节，不能随便选用一种实验动物来做科学实验，因为在不适当的动物身上进行实验，常可导致实验结果的不可靠，甚至使整个实验徒劳无功，直接关系到科学的研究的成败和质量。由于各种动物的特点不同，用途各异，因此，选择时应遵循下面几个原则。

一、选用与人体结构、功能、代谢及疾病特征相似的动物

医学科学的根本目的是要解决人类疾病的预防和治疗问题。因此，动物的进化程度在选择实验动物时应是优先考虑的问题。在实验可能的条件下，尽量选择那些功能、代谢、结构及疾病特点和人类相似的实验动物做实验。一般来说，实验动物愈高等，进化愈高，其功能、代谢、结构愈复杂，反应愈接近人类，在实际应用中主要考虑与实验目的相一致。猴、狒狒、猩猩、长臂猿等灵长类动物是最近似于人类的动物，恒河猴被认为是标准的实验用灵长类动物。有些动物的进化程度不一定很高，但是某些组织器官的结构或疾病特点与人类很相似。例如，猪的皮肤组织结构与人的相似，上皮再生性、皮下脂肪层及烧伤后内分泌代谢等也相似，是烧伤研究的理想动物。鹌鹑虽然是禽类，但是以高胆固醇饲料诱发的动脉粥样硬化与人类很相似，是国家卫生部药政局推荐的抗动脉粥样硬化药物的筛选模型。

人们利用实验动物的特点对人类的疾病、病理生理进行推断和探索，所以掌握实验动物与人的异同点在动物种属的选择上很重要。现将人与实验动物在解剖学、生理学和代谢方面的异同列于表 4-1-1。

第四编 药物非临床与动物实验管理

表 4-1-1 人和实验动物在解剖学、生理学及代谢方面的比较

| 动物 | 相似点 | 相异点 |
|-----|---|--|
| 灵长类 | 脑血管, 肠循环(猩猩), 胎盘循环, 胰管, 牙齿, 肾上腺, 神经分布, 核酸代谢, 坐骨区(界猴、新世界猴), 脑(大猩猩), 生殖行为, 胎盘, 精子 | 止血, 腹股沟, 坐骨区(旧世) |
| 犬 | 垂体血管, 肾动脉, 脾脏, 脾脏血管, 蝶骨窦, 肾脏血管, 肝脏, 表皮, 核酸代谢, 肾上腺神经分布, 精神变化 | 心丛, 肠道循环, 网膜循环, 肾动脉, 胰管, 热调节, 汗腺, 膈, 喉神经, 睡眠, 淋巴细胞显性 |
| 猫 | 脾脏血管, 蝶骨窦, 表皮, 锁骨, 硬膜外, 脂肪分布, 鼓膜张肌 | 脾脏, 对异种蛋白的反应, 汗腺, 喉部, 中隔, 性素的发育, 睡眠, 热调节 |
| 猪 | 心血管分支, 红细胞成熟, 视网膜血管, 胃肠道, 肝脏, 牙齿, 肾上腺, 皮, 雄性尿道 | 淋巴细胞显性, 脾脏, 肝脏, 肝脾, 丙种球蛋白(新生) |
| 豚鼠 | 脾脏, 免疫 | 汗腺 |
| 大鼠 | 脾脏, 老龄胰变化, 老龄脾变化 | 网膜循环, 心脏循环, 无胆囊, 肝脏, 汗腺 |
| 小鼠 | 老龄肝变化 | 脾脏, 肝脏 |
| 绵羊 | 脾脏血管, 肝脾 | 动静脉吻合, 消化, 胃, 呕吐, 热调节, 睡眠 |
| 山羊 | 静脉管 | 淋巴细胞显性, 消化, 胃, 呕吐, 热调节, 汗腺, 睡眠 |

二、选用标准化的实验动物

医学科研实验研究中的一个关键问题，就是怎样使动物实验的结果正确可靠，有规律，从而达到精确判定实验结果，得出正确的结论。因此，要尽量选用经遗传学、微生物学、营养学、环境卫生学的控制而培育的标准化实验动物，才能排除因实验动物带细菌、带病毒、带寄生虫和潜在疾病对实验结果的影响；才能排除因实验动物杂交、遗传上不均质、个体差异引起反应不一致；才能便于把我们所获得的实验研究成果在国际间进行学术交流。

标准化实验动物主要是指遗传背景明确，具有已知菌丛和模型性状显著且稳定的动物。实验动物质量合格证如同产品质量合格证一样，是标准化实验动物的标志。选用的动物应到具有动物生产条件及质量合格证的单位购买，并应向供应动物者索取其标有动物级别、合格证编号等的动物质量合格证明单据，以保证选用标准化的实验动物。所用动物的质量合格证明单据在论文、成果鉴定时，是一个重要的证明材料，国家有关部门及国内、外一些杂志编辑部将之作为论文是否发表、成果是否承认的基本条件之一。一些部门已明确规定，缺乏所用动物的动物质量合格证明或科技成果检查最新报告，均不能上报成果奖，一些论文在投稿时也因之被编辑部退回，而且此项规定正在全面推开。

医学实验研究中一般应尽量不选用曾经交配已繁殖饲养的杂种动物或在开放条件下繁殖饲养的带菌、带病毒和带寄生虫的普通动物。根据研究的目的要求，可选择采用遗传学控制方法培育出来近交系动物、突变系动物、系统杂交培养的无菌动物、悉生动物、无特定病原体动物和清洁级动物。

近交系动物由于存在遗传的均质性，反应的一致性，实验结果精确可靠等优点已被广泛应用医学科学的研究各个领域。许多自发性或诱发性疾病有局部或全部地反映人类的疾病过程，这些疾病有的可经遗传学方法固定于动物品系之中，有的可在动物身上诱发复制。选用适当的动物模型研究疾病是非常必要的（表 4-1-2）。

许多突变品系动物具有与人类相似的疾病或缺损，如糖尿病伴肥胖症小鼠、自身免疫症小鼠、肌肉萎缩症小鼠、侏儒症小鼠、骨骼硬化症小鼠、脱鞘症小鼠、少趾症小鼠、高血压大鼠、癫痫大鼠、青光眼兔等具有实验模型性状显著且稳定的特征，是研究人类这些疾病的重要实验模型和动物材料。有些突变系动物如无脾小鼠是研究中医中药的重要动物模型，也是研究血吸虫病的良好实验材料。还培育了供肿瘤和免疫研究的突变品系小鼠，如无 T 细胞免疫缺损小鼠，无 T、B 细胞及 T、B、NK 细胞缺损小鼠等。

表 4-1-2 供各类实验研究用的近交系小鼠

| | |
|---------|-------------------------|
| 心血管疾病 | DBA/2N |
| 自家免疫性疾病 | NZB/N、NZB × NZW |
| 脑积水 | C57BL/KaLwN、BIO、D2/nSnN |
| 肾盂积水 | C57L/N、STR/N |
| 白内障 | STAR/N |
| 牙周病 | DBA/2N（有抗力）、STR/N（易感） |
| 多尿症 | STR/N、STR/1N |
| 卵巢囊肿 | C57L/N |
| 肾脏病 | A/HeN |

续表

| | |
|------------|--|
| 白血病 | 我国自己培育的有：L615、L7212、LS783、RS615、AL771、L6565 和津 638、AKR |
| 脾裂 | A/Hen (自发)、C57BL/6N (诱发) |
| 放射线 | 有抗力：C57BR' /cdjN 敏感；BALB/cAnN、LACA |
| 淀粉样变 | A/HeN、C57L/N、NH/LwN、NZW/N |
| 补体 | BALB/cANnN (活性高)、DBA/2N (活性低)、AKR/N (CS 缺乏) |
| 免疫球蛋白 M 缺乏 | CBA/N |
| 胰岛素 | C57BR/Ccj (惟对胰岛素敏感) |
| 心脏钙质沉着 | DBA/1JN、DBA/2N |
| 疟疾 | 疟原虫感染有抗力：C58/LwN、DBA/1JN；易感：C57L/N |
| 类固醇代谢高 | C57BL/10ScN |
| 维生素 K 缺乏 | CBA/CaHN |
| 毒浆原虫病 | 敏感：BALB/cAnN |
| 镇静剂实验 | SJL、NZW |
| 脊髓灰质炎病毒 | 敏感：C3H/HeN |

三、选用解剖、生理特点符合实验目的要求的动物

选用解剖生理特点符合实验目的要求的实验动物做实验，是保证实验成功的关键问题。很多实验动物具有某些解剖生理特点，为实验所要观察的器官或组织等提供了很多便利条件，如能适当使用，将减少实验准备方面的麻烦，降低操作的难度，使实验容易成功。

家犬的甲状腺位于甲状腺的表面，位置比较固定，大多数在两个甲状腺相对应的

两端上。家兔的甲状旁腺分布得比较散，位置不固定。除甲状腺周围外，有的甚至分布到主动脉弓附近，因此做甲状旁腺摘除实验，应选用家犬而不能选用兔，但做甲状腺摘除实验，为使摘除甲状腺之后，还保留甲状旁腺的功能，则应选用兔而不能选用家犬。家犬具有红绿色盲症，不能以红绿作为条件刺激物来进行条件反射实验。家犬的汗腺不发达，不宜选做发汗实验，胰腺小，适宜做胰腺摘除手术。家犬胃小，相当胃长径的一半，容易做胃导管，便于进行胃肠道生理的研究。家犬的嗅觉特别灵敏，喜近人，易于驯养，经短期训练能很好地配合实验。家犬分成四种神经类型，即强、均衡的灵活性；强、均衡的迟钝型；强、不均衡型和弱型，这对一些慢性实验，特别是高级神经活动实验的动物选择很重要。一般均选用前两种神经类型家犬做实验。国外常选用一种小猎兔犬（Beagle）作研究，此种动物由于具有毛短、体型小、性温驯、易于抓捕、毛色为黄、黑、白三色，最适用于毒物学、药物学和生理研究用，特别适用于长期的慢性实验。

家兔颈部的交感神经、迷走神经和主动脉减压神经是分别存在，独立行走的，而马、牛、猪、犬、猫、蛙等其他动物的减压神经并不单独行走，而是行走于迷走、交感干或迷走神经中，因此，如要观察减压神经对心脏等作用时，就必须选用家兔。家兔的胸腔结构与其他动物不同，胸膜中央有一层很薄的纵膈膜将胸腔分为左右两部，互不相通，两肺被肋胸膜隔开，心脏又有心包胸膜隔开，当开胸和打开心包胸膜，暴露心脏做实验操作时，只要不弄破纵膈膜，动物不需要人工呼吸，给实验操作带来很多方便，很适合于做开胸和心脏实验。

四、选择和充分利用不同种系实验动物存在的某些特殊反应

不同种系实验动物对同一因素的反应往往是相似的，即有它共同性的一面，但也往往会出现特殊反应的情况，有它的特殊性，实验研究中常选用那些对实验因素最敏感的动物作为实验对象，因此不同实验动物存在的某些特殊反应性在选择实验动物时更为重要。

家兔对体温变化十分灵敏，适于发热、解热和检查致热源等实验研究。小鼠和大鼠体温调节不稳定，就不宜选用。

鸽子、家犬、猴和猫呕吐反应敏感，适合做呕吐实验，家兔、豚鼠等草食动物呕吐反应不敏感，小鼠和大鼠无呕吐反应，就不宜选用。

地鼠和豚鼠对各型钩端螺旋体很敏感，最好选用 55~75g 幼年金鼠或 120~180g 幼年豚鼠。小鼠、大鼠等实验动物对钩端螺旋体一般不大敏感。

大鼠垂体—肾上腺系统发达，应激反应灵敏，适于做应激反应和垂体、肾上腺、卵

巢等内分泌实验研究。大鼠肝脏的枯否氏细胞 90% 有吞噬能力，肝脏的再生能力很强，切除 60% ~ 70% 的肝叶，仍有再生力，适于肝外科实验研究。大鼠对炎症反应灵敏，特别是踝关节对炎症反应更敏感，适于多发性关节炎和化脓性淋巴腺炎的研究，也适于中耳疾病和内耳炎的研究。

豚鼠易于致敏，适于做过敏性实验研究。豚鼠有两种类型的变态反应抗体，即 IgG 和 IgE，适于研究过敏性和速发型过敏反应，在全身的变态反应中，肺是休克器官，肥大细胞是靶细胞，组织胺是主要的药理介质。豚鼠的耳蜗对声波变化十分敏感，适于做听觉方面的实验研究。豚鼠对维生素 C 缺乏很敏感，可出现坏血症，其症状之一是后肢出现半瘫痪，尤其在冬季易患，补给维生素 C 则症状消失，这是因为豚鼠体内不能合成维生素 C，所需维生素 C 必须来源于饲料中，灵长类及豚鼠体内缺乏合成维生素 C 的酶，因此适于维生素 C 的实验研究。豚鼠和大鼠对组织胺的反应相反，豚鼠对组织胺反应十分敏感，适于平喘药和抗组织胺药的实验研究。豚鼠对结核杆菌、布氏杆菌、白喉杆菌、Q 热病毒、淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒等很敏感。对青霉素也很敏感，比小鼠敏感 1000 倍，用青霉素治疗时应特别注意。

不同实验动物对射线敏感程度差异较大，家兔对射线十分敏感，照射后常发生休克样的特有反应，并有部分动物在照射后立即或不久死亡，其休克的发生率和死亡率与照射剂量呈一定的线性关系，不适合于做放射病研究。常选用小鼠、大鼠、犬和猴等实验动物进行这方面研究。不同种系动物发生放射病的明显程度和发生时间差异也很大，小鼠和大鼠几乎完全没有放射性的初期反应期，豚鼠表现得不明显，而犬和猴则非常明显。小鼠和大鼠造血系统的损伤出现得最早，豚鼠、犬和猪造血障碍的特点是发展比较缓慢，猴的造血改变与豚鼠、犬和猪相同。出血综合征在豚鼠表现得最明显，犬也相当显著，猴和家兔中等，而小鼠和大鼠则很少见。

家兔、鸡、鸽和猴食用高胆醇、高脂肪饲料一定时间后容易形成动脉粥样硬化病变，适于动脉粥样硬化实验研究，而小鼠、大鼠和犬就不容易形成动脉粥样硬化病变。

5 岁以上的雌犬常有自发性乳腺肿瘤，如果给雌犬孕激素就很容易诱发乳腺肿瘤，雌激素还容易引起犬发生贫血，这在其他动物是很少见的。

水蛭肌或青蛙腹直肌对乙酰胆碱具有极高的敏感性，适宜做乙酰胆碱测定实验。蚯蚓背纵肌不存在毒草碱—乙酰胆碱受体 (M-AchT) 和烟碱 1—1 乙酰胆碱受体 (N1-AchR)，适于胆碱能受体的研究。蝌蚪缺乏甲状腺素，不能很快变成蛙，如给适量甲状腺素则可加速变成蛙，因此常用蝌蚪的发育来做甲状腺素的实验。青蛙和蟾蜍的腓肠肌和坐骨神经易获得和制作，适于观察药物对外周神经、横纹肌或对神经肌肉接头的作用。它们的心脏在离体情况下，仍可有节奏地搏动很久，适于研究药物对心脏的作用。

雌激素能终止大鼠和小鼠的早期妊娠，但不能终止人的妊娠。因此，在大鼠和小鼠

筛选带有雌激素活性的药物时，常常会发现这些药物能终止妊娠，似乎可能是有效的避孕药，但一旦用于人则并不成功。所以，如果知道一个化合物具有雌激素活性，用这个化合物在大鼠或小鼠上观察终止妊娠的作用是没有应用意义的。吗啡对家犬、兔、猴、大鼠和人主要作用是中枢抑制，而对小鼠和猫主要作用是兴奋。降血脂药安妥明可使家犬下肢瘫痪而对猴及其他动物则不能引起这样的副作用。驱绦虫及血吸虫的鹤草酚可损害犬的视神经并引起失明，但在猴就没有这些副作用。苯可引起家兔白细胞减少及造血器官发育不全，而对犬却引起白细胞增多及脾脏和淋巴结增生。苯胺及其衍生物对家犬、猫和豚鼠能引起与人相似的病理变化，产生变性血红蛋白，但对家兔则不易产生变性血红蛋白，在鼠则完全不产生。降胆固醇药氯苯氧异丁酸乙酯对犬的毒性较大，而对大鼠、猴和人的毒性就不大。性激素可使犬易发生化脓性子宫内膜炎而死于败血症。家兔对阿托品极不敏感。不同品种实验动物存在这些特殊反应，在选择实验动物时必须注意。

不同品系动物，对同一刺激的反应差异很大，在选择时也必须注意。如 C57BL 小鼠对肾上腺皮质激素的敏感性比 DBA 及 BALB/C 小鼠高 12 倍。DBA 小鼠对音响刺激非常敏感，闻电铃声后可出现特殊的发作性痉挛，甚至死亡。而 C57BL 小鼠却根本不会出现这种反应。DBA/2 及 C3H 小鼠对同一病毒（Newcastle 病毒）的反应和 DBA/1 小鼠完全不同，前者引起肺炎而后者引起脑炎。A 系小鼠的促性腺激素含量比 DBA 小鼠低 1.4 倍。A 系小鼠肝脏的 β 葡萄糖酸活性只有 C3H 小鼠的十几分之一。A、C3H、津白Ⅱ等品系小鼠易致癌，C57、C58、津白Ⅰ等品系不易致癌，AKR、DBA/2、L615 等品系易致白血病。C3H 雌鼠乳腺癌自发率达 90%，AKR 小鼠白血病自发率达 65%。

五、选用对刺激敏感、反应明显的动物

各种实验动物在基因型、组织型、代谢型、易感性等方面是有较大的差异。因此，医学科学的研究中选用的动物除了要注意上述的特殊反应外，应选择符合实验目的要求，最敏感、最适宜的实验动物做实验。

1. 过敏反应或变态反应宜选用豚鼠；
2. 以呕吐为指标的研究选用犬、猫为宜；
3. 机体致热反应、热源检测应选家兔；
4. 诱发性高血压病理模型选用犬、大鼠、家兔；
5. 研究物质的致癌作用，常选用大鼠、小鼠；

6. 研究气体、蒸气对黏膜的刺激作用选用猫；
7. 研究毒物对皮肤局部作用选用豚鼠和兔；
8. 研究实质性脏器病时宜选用小鼠；
9. 复制动脉粥样硬化常用兔、鸡、鸽、猴；
10. 研究放射性病时常选用犬、猴、大鼠、小鼠；
11. 烧伤、烫伤研究中最好选用小型猪；
12. 进行血凝作用实验时最好选用鸡；
13. 制备各种免疫血清最好选用新西兰兔；
14. 研究糖尿病时常选用中国地鼠；
15. 复制脑梗死模型常选用蒙古沙鼠；
16. 研究人类弓形虫病常选用猫。

六、选用结构功能简单又能反映研究指标的动物

医学科学研究中最常用的方法是复制人类疾病动物模型来研究人类疾病的病因学、发病学、治疗学和预防学。复制动物模型时，在条件允许的情况下，应尽量考虑用与人相似、进化程度高的动物作模型。但不能因此就认为进化程度越高等的动物其所有器官和功能越接近于人。例如，非人灵长类诱发动脉粥样硬化时，病变部位经常在小动脉，即使出现在大动脉也与人类分布不同。据报道用鸽做这类模型时，胸主动脉出现的黄斑面积可达 10%，镜下变化与人也较相似。因此也广泛被研究者使用。又如果蝇具有生活史短（12 天左右）、饲养简便、染色体数少（只有 4 对）、唾腺染色体制作容易等諸多优点，所以是遗传学研究的绝好材料，而同样方法若以灵长目动物为实验材料，其难度是可以想像的。因此，科学的研究中，在不影响实验的前提下，选用易获得、最经济、最易饲养管理的动物。

第二节 常用实验动物的主要特点及应用

动物实验中，既要选择符合医学科学的研究的实验动物，又要选用易获得、最经济、最易饲养的动物。因此，必须熟悉和掌握常用实验动物的主要特点及应用（表 4-1-3）。

第四编 药物非临床与动物实验管理

表 4-1-3 常用实验动物主要特点及应用

| 动物 | 主要特点 | 应用与回避 |
|----|---|---|
| 小鼠 | 繁殖周期短、产仔多、生长快、饲养方便 | 应用最多最广的动物，特别适用于需用大量动物进行的实验，如各类药物的初筛、药物效价的比较、半数致死量测定等 |
| | 对多种疾病有易感性 | 疟疾、血吸虫病、流行性脑炎、狂犬病以及其他许多细菌性疾病的感染研究及实验治疗 |
| | 6~7周龄时性已成熟，性周期短、繁殖力强，孕期仅20天左右，子宫生长极快 | 避孕药与雌激素研究 |
| | 实质性脏器易罹患病变 动情周期不同阶段阴道黏膜上皮可发生典型变化 射线可引起造血系统损伤 可形成自发性、诱发性和移植性肿瘤 洋地黄、乌头碱可诱发心律失常 体温调节不稳定 | 研究损害实质性脏器的毒物 卵巢功能测定 放射病研究 建立肿瘤动物模型 复制快速性心律失常模型 不适用于研究体温变化方面的问题 |
| | 气管及支气管腺不发达，只在喉部有气管腺，支气管以下即无气管腺 | 不适宜做慢性支气管炎模型及祛痰平喘药的疗效实验 |
| | 无呕吐反应 对钩端螺旋体不敏感 不易形成功脉粥样硬化病变 | 不宜做呕吐实验 不宜做钩端螺旋体病的研究 不宜做动脉粥样硬化实验研究 |
| | 产仔多、生长快、易饲养、性情温顺 | 最常用动物之一，如进行高级神经活动研究、营养学研究、心血管药理学实验、复制肿瘤动物模型、流感病毒传代以及细菌学实验等 |
| | 对炎症反应灵敏，特别是踝关节对炎症反应更敏感 | 多发性关节炎、化脓性淋巴腺炎、中耳疾病、内耳炎等的研究；药物抗炎作用试验；关节炎的药物研究 |
| | 垂体—肾上腺系统功能发达，应激反应灵敏 | 应激反应及垂体、肾上腺、卵巢等内分泌实验研究 |
| | 肝脏再生能力强，切除60%~70%肝叶仍有再生力 血压反应灵敏 | 肝外科实验 直接描记血压，进行降压药研究 |

续表

| 动物 | 主要特点 | 应用与回避 |
|----|--|---|
| 大鼠 | 动情周期不同阶段阴道黏膜上皮可发生典型变化 | 卵巢功能测定 |
| | 射线可引起造血系统损伤 | 放射病研究 |
| | 牙齿的解剖形态与人类的相似，给致龋菌丛和致龋食物可产生与人一样的龋损 | 建立龋齿的动物模型 |
| | 对巴西日本圆线虫易感 | 复制巴西日本圆线虫一大鼠模型，用于筛选驱虫药 |
| | 对肺吸虫易感 洋地黄、乌头碱能诱发心律失常 注射四氯嘧啶可引起持久性高血糖 | 复制大鼠肺吸虫模型 复制快速性心律失常模型 复制糖尿病模型 |
| | 体温调节不稳定 | 不适用于研究体温变化方面的问题 |
| | 气管及支气管腺不发达，只在喉部有气管腺支气管以下即无气管腺 | 不适宜做慢性支气管炎模型及祛痰平喘药的疗效实验 |
| | 无胆囊 无呕吐反应 | 不能用做胆囊功能的研究 不宜做呕吐实验 |
| | 对钩端螺旋体不敏感 不易形成动脉粥样硬化病变 | 不宜做钩端螺旋体病研究 不宜做动脉粥样硬化实验研究 |
| | 易获得、易饲养、较驯服、抗病力强、繁殖率高，耳静脉便于注射给药及采血 | 科研工作中广泛应用如急性实验、内分泌实验、物质代谢研究、遗传学研究、药理学实验、离体兔耳、兔心的各种分析性研究 |
| 家兔 | 许多病毒和致病菌敏感 | 传染病及抗传染病药物研究 |
| | 体温调节稳定、反应灵敏 | 解热药研究、注射液的热源检查、研究环境因素引起体温过高或过低的反应 |
| | 典型的刺激性排卵动物，经交配刺激才能排卵 | 避孕药研究中观察药物对排卵的影响 |
| 兔 | 胸腔被纵膈分为互不相通的左右两半，心脏又有心包胸膜隔开，当开胸和打开心包胸膜暴露心脏时，只要不弄破纵膈膜，动物不需做人工呼吸 | 开胸及心脏实验 |

续表

| 动物 | 主要特点 | 应用与回避 |
|----|--|---|
| 家兔 | 颈部的交感神经、迷走和主动脉减压神经独立行走 皮肤对刺激物的反应接近于人 对日本血吸虫易感 洋地黄、乌头碱可诱发心律失常 注射四氧嘧啶可形成持久性高血糖 | 观察减压神经对心脏等的影响 观察毒物对皮肤的局部作用 复制日本血吸虫病模型 复制快速性心律失常模型 复制糖尿病模型 |
| | 痢疾杆菌可引起家兔眼结膜炎 | 建立眼结膜痢疾感染模型，用于抗痢疾杆菌感染药物的研究 |
| | 青紫蓝兔后肢腘窝部有一粗大的淋巴结，体外易触摸和固定，适于向淋巴结内注射药物或通电 | 免疫动物研究 |
| | 心脏在离体条件下仍可搏动很久 | 观察药物对哺乳动物心脏的直接作用 |
| | 甲状腺分布较散，除甲状腺周围外，有的甚至分布到主动脉弓附近，摘除甲状腺不影响甲状腺功能 | 甲状腺摘除实验 |
| | 食用高胆固醇、高脂肪饲料后易形成动脉粥样硬化病变 | 是复制动脉粥样硬化与高脂血症模型的首选动物 |
| | 苯对兔作用所引起的血相改变与人相似—白细胞减少及造血器官发育不全 | 苯中毒研究 |
| | 缺乏咳嗽反射 | 不适于观察致咳嗽作用的实验研究 |
| | 呕吐反应不敏感 | 不适于观察致呕吐作用的实验研究 |
| 豚鼠 | 对射线十分敏感，照射后常发生休克样反应，部分动物在照射后立即或不久死亡 | 不适于放射病研究 |
| | 对结核杆菌、布氏杆菌、白喉杆菌、Q热病毒、淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒等敏感 | 结核、布氏杆菌病、白喉、Q热及淋巴细胞性脉络丛脑膜炎等方面的研究 |
| 鼠 | 易被抗原性物质所致敏，对组织胺特别敏感 | 平喘药和抗组织胺药的研究；过敏性实验研究；观察药物的致敏作用；筛选抗过敏药 |

续表

| 动物 | 主要特点 | 应用与回避 |
|----|--|---|
| 豚鼠 | 血管反应敏感 耳蜗对声波变化敏感 对强心苷敏感 | 出血性实验；血管通透性实验 听觉方面的实验研究 用离体心脏做强心苷研究 |
| | 体内缺乏合成维生素 C 的酶，不能合成维生素 C，缺乏可出现坏血症，症状之一是后肢出现半瘫痪，补充维生素 C，则症状消失 | 维生素 C 的研究 |
| | 皮肤对刺激物的反应接近于人 | 研究毒物对皮肤的局部作用 |
| | 对各型钩端螺旋体敏感 | 用 120~180g 幼年豚鼠做钩端螺旋体研究 |
| | 苯胺及其衍生物引起豚鼠的病理变化与人相似，产生变性血红蛋白 | 苯胺及其衍生物的毒理学研究 |
| | 乌头碱、洋地黄类物质可诱发心律失常 | 复制心律失常模型 |
| | 腺苷可诱发出典型的Ⅱ度或Ⅲ度以上的传导阻滞 | 复制传导阻滞模型 |
| | 呕吐反应不敏感 | 不适宜观察致呕吐作用的实验研究 |
| | 气管及支气管腺不发达，只有喉部有气管腺，支气管以下即无气管腺 | 不适宜做慢性支气管炎动物模型及祛痰平喘药的疗效实验 |
| | 易感染、皮厚而不易注射，血管神经不易分离 | 急性功能实验应用较少 |
| 家犬 | 具有发达的神经系统和血液循环系统。高级神经活动发达，对药物的反应性与人类接近。消化过程与人类相似。毒理方面的反应与人相近 | 高级神经活动研究。药物对高级神经活动的影响 血液循环系统研究 消化生理 实验外科学、生理学、药理学、营养学、毒理学等 |
| | 通过训练可与人合作。适于做慢性实验 | 条件反射、高血压、放射病等慢性实验研究及用手术做成胃瘘、肠瘘观察药物对胃肠蠕动和分泌的影响等 |
| | 射线照射后症状明显 | 放射病研究 |
| | 体形较大 | 需用体形较大的动物作实验时常用狗，如观察药物对冠脉流量的影响 |