

临床医学动物实验

基础理论与方法

The Basic Theory And Method of Animal Experiments
in Clinical Medicine



主 编：戴 勇

副主编：邱 晨 睦维国 王宇罡



深圳出版发行集团
海天出版社

临床流行病学和卫生统计学

第2版



主编：王惠文
副主编：王惠文、王惠文、王惠文

人民卫生出版社

临床医学动物实验 基础理论与方法

主 编：戴 勇

副主编：邱 晨 睦维国 王宇罡



深圳出版发行集团
海 天 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

临床医学动物实验基础理论与方法/戴勇主编. —深圳:
海天出版社, 2009.8

ISBN 978-7-80747-580-4

I. 临… II. 戴… III. 医学—实验动物 IV. R-332

中国版本图书馆CIP数据核字(2009)第087592号

临床医学动物实验基础理论与方法
LINGCHUANG YIXUE DONGWU SHIYAN JICHU LILUN YU FANGFA

出品人 陈锦涛
出版策划 毛世屏
责任编辑 王 颖 (6021@sina.com)
责任技编 钟愉琼
装帧设计 海天龙

出版发行 海天出版社
地 址 深圳市彩田南路海天大厦 (518033)
网 址 www.htph.com.cn
订购电话 0755-83460137(批发) 83460397(邮购)
设计制作 深圳市海天龙广告有限公司 Tel:83461000
印 刷 深圳市美嘉美印刷有限公司
开 本 787mm×1092mm 1/16
印 张 15
字 数 319千
版 次 2009年8月第1版
印 次 2009年8月第1次
印 数 1-2000册
定 价 35.00元

海天版图书版权所有, 侵权必究。

海天版图书凡有印装质量问题, 请随时向承印厂调换。

前言

赫尔辛基宣言明确规定：“只有在动物实验的基础上，确认有效果，才能以人作为无危害的受试者。”现代医学领域中以医学动物实验的形式开展研究的学科愈来愈广泛，有基础医学、实验医学，也有临床医学、康复医学、预防医学，在我国还有一部分中医应用实验动物做实验。由于实验动物和人类在疾病方面具有类比性，近些年又出现了比较医学，更突出了动物实验在人类医学研究中的重要作用。如今，医学动物实验吸收了相关各前沿学科的先进实验技术和方法，大大地促进了医学科学的发展。动物实验的应用也已经从医学领域扩大到生理学、血液学、传染病学、放射学、航天、航海等广泛科学领域，并结合了各个学科领域的先进技术成果，特别是包括医学在内的生命科学高新技术成果，为各相关学科的发展奠定了坚实的理论和实验基础。可以这样认为，人类疾病的某些研究成果是利用实验动物进行实验研究而完成的，医学动物实验已经成为医学研究的重要方法和手段。鉴于医学动物实验的重要性和必要性，医学科研工作者、临床医生和在校医学研究生应该掌握相关的医学动物实验常识。为了使初次接触医学动物实验的人员较快地熟悉医学动物实验的相关程序和基本操作技术要点，以标准、规范的动物实验设计和操作，高效、节约地实现医学科研实验目标，作者在查阅大量国内外文献，总结多年医学科研动物实验经验的基础上，特编写本书，以供参考。

本书以开展一般医学动物实验程序为脉络，保证动物实验质量为核心，围绕实验动物详细阐述了医学动物实验的基础理论，介绍了规范化的动物实验基本操作技术。全书共五章：第一章主要介绍了医学动物实验的概念、意义、现状与发展趋势，医学动物实验相关的法规、标准和实验动物福利原则，让读者从整体上把握医学动物实验的规范性，以便符合相关国家法规和国际惯例；第二章主要介绍了影响动物实验质量的因素，让实验人员在开展实验前有所了解，利于高效、节约地接近实验目标，避免不必要的实验重复和损耗；第三章主要介绍了常见实验动物的生物学特性、品种、品系和在医学研究中的应用，为实验动物的选择提供参考，使动物实验设计更具可行性和可操作性；第四章主要介绍了部分学科常见人类疾病动物模型，为医学动物实验研



究的中心环节提供参考；第五章主要介绍了基本医学动物实验技术，为医学动物实验的开展提供基本操作技术支持。

本书编写过程中适当地介绍了不同学者的理论、经验，同时也将自己的亲身体会融入其中，供读者参考。全书编写过程中虽然尽了最大努力，但因编者水平有限，难免有疏漏之处，敬请读者批评指正，以使本书更加适合开展医学动物实验的实际需要。

Contents



第一章 绪 论	1
第一节 医学动物实验的概念与意义	2
一、概 念	2
二、意 义	3
第二节 医学动物实验的现状与发展趋势	5
一、现 状	5
二、发展趋势	8
第三节 医学动物实验应遵循的相关法规、标准和基本原则	10
一、相关法规和标准	10
二、动物福利原则	12
第二章 影响动物实验质量的因素	17
第一节 实验动物因素	18
一、种 属	18
二、等级、品系	19
三、性 别	21
四、年龄和体重	22
五、生理状态与健康状况	23
第二节 环境和营养因素	23
一、外环境	24
二、内环境	25
三、营养因素	32
四、软环境	39
第三节 医学动物实验技术环节因素	40



一、对照问题	40
二、实验动物的选择	42
三、实验季节	43
四、昼夜过程	43
五、麻醉深度	44
六、手术技巧	44
七、实验用药物	44
第三章 常用实验动物	45
第一节 小 鼠	46
一、生物学特性	46
二、常用品种和品系	47
三、医学研究中的应用	52
第二节 大 鼠	54
一、生物学特性	54
二、常用品种和品系	56
三、医学研究中的应用	58
第三节 豚 鼠	59
一、生物学特性	59
二、常用品种和品系	60
三、医学研究中的应用	61
第四节 地 鼠	62
一、生物学特性	62
二、常用品种和品系	63
三、医学研究中的应用	64
第五节 兔	65
一、生物学特性	65
二、常用品种和品系	67
三、医学研究中的应用	68
第六节 犬	69
一、生物学特性	69
二、常用品种和品系	70

三、医学研究中的应用	71
第七节 猫	72
一、生物学特性	72
二、常用品种和品系	73
三、医学研究中的应用	73
第八节 猪	74
一、生物学特性	74
二、常用品种和品系	75
三、医学研究中的应用	76
第九节 非人灵长类动物	78
一、生物学特性	78
二、常用品种和品系	79
三、医学研究中的应用	79
 第四章 人类疾病动物模型	81
第一节 人类疾病动物模型的概念与意义	82
一、概 念	82
二、意 义	82
第二节 人类疾病动物模型的分类	83
一、按制备方法分类	83
二、按系统范围分类	84
第三节 人类疾病动物模型的复制原则和评估	85
一、复制原则	85
二、模型评估	88
第四节 心血管系统疾病动物模型的复制	88
一、心肌缺血模型	88
二、心肌梗死模型	89
三、高血压模型	90
四、心律失常模型	92
五、心功能不全模型	92
六、颈动脉球囊导管损伤模型	92

七、脑水肿模型	93
八、休克模型	93
九、脑缺血模型	94
第五节 神经性疾病动物模型的复制	95
一、学习记忆障碍模型	95
二、惊厥及癫痫模型	96
三、痴呆模型	96
四、抑郁症模型	97
第六节 呼吸系统疾病动物模型的复制	97
一、咳嗽模型	97
二、哮喘模型	98
三、肺气肿、肺水肿模型	98
四、肺炎模型	101
五、肺心病模型	101
六、矽肺模型	102
七、肺结核模型	102
八、肺损伤模型	102
第七节 泌尿系统疾病动物模型的复制	103
一、肾病模型	103
二、肾炎模型	105
三、急性肾功能衰竭 (ARF) 模型	106
四、慢性肾功能衰竭 (CRF) 模型	107
五、尿毒症模型	108
六、肾结石、膀胱结石模型	108
第八节 内分泌营养代谢性疾病动物模型的复制	109
一、糖尿病动物模型	109
二、高血脂及动脉粥样硬化模型	110
三、肥胖模型	112
第九节 消化系统疾病动物模型的复制	113
一、呕吐、返流模型	113
二、胃病模型	114
三、肠病模型	117
四、胰腺炎模型	121

五、肝病模型	123
第十节 肿瘤疾病动物模型的复制	127
一、肺癌模型	127
二、胃癌模型	128
三、肝癌模型	129
四、其他肿瘤模型	131
第十一节 口腔疾病与眼科疾病动物模型的复制	134
一、口腔疾病动物模型	134
二、眼科疾病动物模型	135
第十二节 寄生虫疾病动物模型的复制	136
一、小鼠隐孢子虫感染模型	136
二、卡氏肺孢子虫动物模型	136
三、阴道毛滴虫动物模型	137
四、日本血吸虫动物模型	137
五、小鼠疟疾模型	137
第十三节 骨科疾病动物模型的复制	138
一、犬股骨骨折内固定模型	138
二、兔胫骨骨折髓内钉固定模型	138
三、大鼠闭合性股骨骨折模型	139
四、大鼠激素性骨质疏松模型	139
五、大鼠去卵巢骨质疏松模型	139
六、环磷酸胺致小鼠骨质疏松模型	139
七、激素性股骨头坏死模型	140
第十四节 器官移植动物模型的复制	140
一、犬心脏原位移植模型	140
二、小鼠腹部心脏移植模型	141
三、小鼠颈部异位心脏移植模型	141
四、大鼠肝移植模型	142
五、犬肝移植模型	143
六、大鼠左肺原位移植模型	144
七、兔肺缺血再灌注损伤模型	145
八、大鼠肾移植模型	146
九、食蟹猴肾移植模型	146

十、大鼠胰腺移植模型	147
------------------	-----

第五章 医学动物实验技术 149

第一节 抓取固定..... 150

一、小鼠的抓取与固定	150
二、大鼠的抓取与固定	151
三、豚鼠的抓取与固定	151
四、兔的抓取与固定	152
五、犬的抓取与固定	153
六、猪的抓取与固定	154
七、猴的抓取与固定	154

第二节 编号标记与分组..... 155

一、编号标记	155
二、分 组	156

第三节 实验动物的脱毛..... 156

一、拔毛法	156
二、剪毛法	156
三、剃毛法	157
四、脱毛法	157

第四节 实验动物的给药..... 157

一、实验动物的给药方法	157
二、实验动物的给药量	161

第五节 麻 醉..... 162

一、概 述	162
二、麻醉的分类与选择	163
三、麻醉深度的控制	165
四、常用实验动物麻醉方法	167

第六节 急 救..... 180

一、急救原则	181
二、急救措施	181

第七节 常用手术方法..... 182

一、常用血管神经分离与插管术	182
二、肌腱吻合术	184
三、神经吻合术	185
四、血管吻合术	186
第八节 标本采集	188
一、血液的采集	188
二、体液的采集	193
三、粪便的采集	196
四、脏器器官的采集	196
第九节 安乐死	197
一、标 准	197
二、常用安乐死方法	197
附 录	199
附录一 实验动物管理条例	200
附录二 实验动物环境及设施国家标准	204
附录三 实验动物正常血液学数值和生化数值参考	210
附录四 实验动物常用药物剂量表	213
参考文献	224

第一章 绪 论

医学研究的主要任务是预防与治疗人类疾病,保障人民健康。它是通过临床研究和实验室研究两个基本途径来实现的,而不论临床研究还是实验室研究均需要开展相关的动物实验。特别是医学科学从“经验医学”发展到“实验医学”阶段,动物实验就显得更加重要。实验医学的主要特点是不仅对正常人或病人(在对人无损害的前提下)进行实验研究,而且利用实验室条件,进行包括试管内,动物离体器官、组织、细胞的实验,尤其是整体动物的实验研究。

动物实验方法的采用及改进,促进了医学科学的迅速发展,解决了许多以往不能解决的现实问题和重大理论问题。因此,动物实验已经成为基础医学研究、临床医学研究、生物医学研究开发等领域的一个重要手段和基本途径。在一定意义上说,只有经过严格的、系统的动物实验才能把医学置于真正的科学的基础上。生理学家巴甫洛夫曾经指出:“整个医学,只有经过实验的火焰,才能成为它所应当成为的东西。”“只有通过实验,医学才能获得最后的胜利。”这些论点,已经并且正在被医学发展的历程所证实。



第一节 医学动物实验的概念与意义

一、概 念

(一) 医学动物实验 (Medical Animal Experiment)

是指应用标准的实验动物进行医学研究, 观察实验过程中实验动物有关器官的组织形态改变、机能反应变化及其发生发展规律。

广义的动物实验涵盖了医学、生物学、药学和整个生命科学领域中的一切涉及实验动物的科学实验, 包括使用标准合格的实验动物、模型动物、人类疾病模型, 对人类生命现象、人类疾病进行系统的比较实验研究, 对相关产品进行科学的检验, 最终为人的健康、人类生存和人类科学发展服务。

对实验动物与人类疾病的不同点进行动物实验研究, 有助于探索或验证治疗人类相关疾病的手段和方法。作为基础医学研究、临床医学研究、生物医学研究开发等领域的一个重要手段和基本途径, 医学动物实验极大地推动了医学发展, 并且在动物实验的基础上形成和发展了一系列学科, 包括解剖学、组织学、细胞学、生理学、微生物学、免疫学、遗传学等。

(二) 实验动物 (Laboratory Animal)

由医学动物实验的定义可知, 现代的动物实验是应用标准实验动物进行的科学研究。实验动物是动物实验的研究材料, 实验动物本身的标准化是动物实验规范化和质量控制的关键因素。2000年, 国家科技部组织专家对《实验动物管理条例》进行了修订补充, 其中将实验动物定义为: 经人工培育、遗传背景清楚、对其质量实行控制、用于科学试验及产品生产的动物。由实验动物的定义可知, 实验动物须具有以下三大条件:

(1) 遗传学条件。实验动物是遗传限定, 并且经过人工培育的动物。按基因纯合度, 实验动物可分为近交系动物 (Inbred Strain Animals)、突变系动物 (Mutant Strain Animals)、杂交群动物 (Hybrid Colony Animals) 和封闭群动物 (Closed Colony Animals)。

(2) 微生物和寄生虫控制条件。据对微生物、寄生虫的控制程度, 国际上常将实验动物分级为: 普通动物 (Conventional Animal)、无特定病原体动物 (Specific Pathogen Free Animal) 和无菌动物 (Germ Free Animal) 三个等级, 其中无菌动物包含悉生动物 (Gnotobiotics Animal)。我国根据国家质量监督检验检疫总局发布的有关实

验动物微生物学等级及检测标准（GB 14922.2-2001）和实验动物寄生虫学等级及监测标准（GB 14922.1-2001），将实验动物划分为四个等级：普通动物、清洁动物（Clean Animal）、SPF动物和无菌动物（含悉生动物）。

（3）应用特定范围。实验动物主要应用于医学、药学、产品质量检验、环保、国防等科学实验，是“活的精密仪器”。特别是在人类生命现象的研究方面，实验动物作为人类“替难者”，为科学发展、人类生存和人类健康做出重要贡献。

作为科学实验研究用动物，实验动物从定义上可与其他动物区别开来，具体区别见表1-1。

表1-1 实验动物和其他动物的区别

动物	人工培育	繁殖	遗传背景	物种来源	微生物 寄生虫	用途
实验动物	严格	人工	明确	明确	人工控制	科学实验
野生动物	未经	自然	不明确	不明确	自然选择	生态保护
经济动物	一定程度	人工	一般	一般	一般	发展经济
观赏动物	一定程度	人工	一般	一般	一般	观赏

引自：孙靖《实验动物学基础》。

二、意 义

在生命科学研究中，尤其是医药学研究，是不允许直接用人做实验对象的。因此，必须通过各种动物实验来探索生命的起源，揭示遗传的奥秘，研究各种疾病与衰老的机理，攻克癌症、心血管病、传染性疾病和遗传性疾病。生物医学研究的主要任务是探讨人类疾病发生、发展、转归的机制和治疗方法，而疾病机理及诊疗方法研究，特别是烈性传染病、放射病研究和致癌致突变试验，必须首先通过反复地动物实验验证后，才能在保证安全的条件下在人身上进行。

动物实验为包括医学在内的生命科学发展起到了重大的推动作用。通过动物实验证明，人类许多传染性疾病的传染源是各种微生物，确定了各种致病微生物与人类疾病的关系，使预防疾病、预防免疫和治疗各种传染疾病成为可能；通过动物实验，人们揭示了各种营养素在维持人体生理功能和新陈代谢等方面的作用；动物实验解决了临床医学中许多重大技术课题，如低温麻醉、器官移植、体外循环等。动物实验与医学研究的关系有：

（1）医学科研中采用动物实验，可以把很多人体上非常复杂的问题简单化，可以进行各种因素的细微探讨，而这些是临床研究难于做到的。

机体的某一种机能同时受许多因素的影响，因而要研究某一特定因素对这一过



程的影响,就希望能使其他的因素保持固定。在人体却很难做到这一点,但在动物,无论是整体、离体或试管实验中,这都比较容易做到。如实验条件,实验室可以严格控制实验室的温湿度、光线、声音、动物的饮食、活动等,而临床上很难对病人的生活条件、活动范围加以严格控制,病人对药物治疗以外的其他护理工作的反应、对医务人员的信赖程度及合作程度更是难以消除的因素。又如实验对象的选择,动物实验中完全可以选择相同的动物,在动物的品种、品系、性别、年龄、体重、活动性、健康状态甚至遗传和微生物等方面也可严加限制,但临床实验中,病人的年龄、性别、体质、遗传等方面是不可能加以选择的。特别是健康状况,动物可以是健康的或是人工造成的某种疾病模型,而临床实验是人在自然环境下所得的病,因此即使是同一疾病,每个人的疾病情况都比较复杂,对同一药物反应也不相同。除实验治疗的疾病以外,人还时常伴有一些其他的疾病,这样可影响或掩盖实验效果。动物实验时可以同时选取所需要的动物,同时进行实验并取得结果,而病人则是陆续出现,陆续进入实验,逐渐积累实验结果资料,前后可能掺入了不少干扰因素,有时难于区分。由于医学科研中利用动物实验的这些优点,我们就把一个非常复杂的多元方程,转变成简单的函数运算,使许多医学上的实践问题和重大理论问题解决得比较容易,从而大大地推动了医学科学的发展。

(2) 临床上很多疾病潜伏期或病程很长,研究周期也拖得很长,采用动物,复制动物疾病模型可以大大缩短其潜伏期或病程。尤其是那些在人体上不便进行的研究,完全可以在实验动物身上进行,从而有力地推动了人类疾病的病因学、发病学以及防治方法的研究。

应用动物模型,除了能克服在人类研究中常会遇到的理论和社会限制外,还容许采用某些不能应用于人类的方法和途径。这些途径对于研究发病率较低的疾病(各种癌症、遗传缺损)和那些因其危险性而对人类进行实验是不道德的疾病,具有特别意义。例如,急性白血病的发病率较低,研究人员可以有意识地提高其在动物种群中的发生频率而推进研究。同样的途径已经成功地应用于其他疾病的研究,如血友病、周期性中性白细胞减少症和自身免疫介导的疾病。

动物模型是利用动物自发性和实验性疾病为模式来研究人类的疾病。目前这方面的工作进行很快,已成为一门独立的学科,称为比较医学(Comparative Medicine)。动物模型的另一个富有成效的用途,在于能够细微地观察环境或遗传因素对疾病发生发展的影响。这对于潜伏期长的疾病研究尤显重要。为确定特定的环境成分在某些疾病中的作用,可将动物引入自然的或控制的环境中去。随着一些急性传染病被控制,人们对一些慢性病日益注意,近年来人们开始致力于对环境中许多慢性致病因素的研究。但有些致病因素需要隔代或者隔几代才能显示出来,而人类的寿命很长,一个科学家很难有幸进行三代以上的观察。许多动物由于生命周期很短,能在实验室中观察几十代,如果使用微生物甚至可以观察几百代。