



基础医学实验课程系列教材

实验动物学基础与技术

(第二版)

杨斐 胡樱 编著



非外借

 復旦大學出版社

内容提要

本书为卫生部“十一五”规划教材第一版基础上修订的第二版。全书分为10章，分别从实验动物学发展史和概况、实验动物遗传学分类与质量控制、实验动物微生物学分类与质量控制、实验动物的环境与设施、实验动物的营养与饲料、常用实验动物的生物学特性和实验动物资源、实验动物的选择与运用、实验动物福利与伦理、疾病防控与生物安全，以及常用实验动物的保定、标识、给药、采样、麻醉、尸检等方面，全面系统地介绍了实验动物学的基础知识和动物实验基本技术。全书配有丰富的图表资料，可为读者理解、掌握和运用本书内容提供极大帮助。

复旦大学出版社
天猫旗舰店



复旦社
陪你阅读这个世界



ISBN 978-7-309-14547-2



9 787309 145472 >

定价：80.00元

www.fudanpress.com.cn



基础医学实验课程系列教材

实验动物学基础与技术

(第二版)

杨斐 胡樱 编著



復旦大學出版社

此为试读, 需要完整PDF请访问 www.ertongbook.com

图书在版编目(CIP)数据

实验动物学基础与技术/杨斐,胡樱编著.—2版.—上海:复旦大学出版社,2019.8
ISBN 978-7-309-14547-2

I. ①实… II. ①杨…②胡… III. ①实验动物学 IV. ①Q95-33

中国版本图书馆CIP数据核字(2019)第174641号

实验动物学基础与技术(第二版)

杨斐 胡樱 编著
责任编辑/贺琦

复旦大学出版社有限公司出版发行
上海市国权路579号 邮编:200433

网址: fupnet@fudanpress.com <http://www.fudanpress.com>

门市零售: 86-21-65642857 团体订购: 86-21-65118853

外埠邮购: 86-21-65109143 出版部电话: 86-21-65642845

常熟市华顺印刷有限公司

开本 787×1092 1/16 印张 24 字数 532 千

2019年8月第2版第1次印刷

ISBN 978-7-309-14547-2/Q·109

定价: 80.00 元

如有印装质量问题,请向复旦大学出版社有限公司出版部调换。

版权所有 侵权必究

前 言

实验动物学是当今生命科学学科体系中重要的基础性工具学科之一,随着现代生命科学技术的不断突破,生物医药支柱产业的迅猛发展,实验动物在科研、教学、检定、生产等领域的运用越来越广泛,同时,对于动物福利和生物安全的关注也促使实验动物的应用与管理水平进一步提升,从事动物实验及其相关工作的科技人员迫切需要一本系统、全面、确切地介绍实验动物学基础知识和相关技术的教材。为此,编者在全面分析我国当前实验动物学的教学需求、教材特点、学科发展趋势的基础上,以理论知识和操作技能并重为指导原则,以实验动物管理和应用实践的科学化、规范化为目标,不仅在内容编排上兼顾实验动物基础知识和动物实验基本技术,而且还运用长期的实验动物科研、教学和管理经验对实验动物学的专业知识进行系统梳理,并结合实验动物科学领域的最新研究进展、成果和相关标准、规范,编写了本书。

本书依据教学大纲的要求,按照学科体系规范,遵循教学规律和学生特点,参照国内外本学科发展的最新动态和趋势,以培养学生使用标准化合格的实验动物、开展规范化可靠的动物实验、注重实验动物福利和动物实验伦理,以及生物安全与环境保护为基本出发点,内容新、全、实、精、准,理论联系实际,注重可操作性,图文并茂,史料翔实,案例经典,兼顾普及和提高,以期循序渐进地培养学生动脑与动手的能力,学以致用。编者长期从事实验动物学的教学与科研工作,具备丰富的教学培训经验,编写中参考了近年来国内外实验动物的最新标准、动物实验的最新规范及学术会议、专业期刊的最新信息和科研成果,以确保内容的科学性、系统性、先进性、实用性和可读性。本次修订时依据实际使用情况、教学效果与反响及学科和行业最新进展,对原有的内容进行精简、更新与改进,新增实验动物资源开发与运用等内容,完善了知识结构,拓展了应用范围。

本书从实验动物学发展概况、实验动物遗传学、微生物学分类与质量控制、实验动物的环境与设施、实验动物的营养与饲料、实验动物的生物学特性与资源、实验动物选择与运用、疾病防控与生物安全、实验动物福利与伦理等方面全面系统地介绍了



实验动物学的基础知识及经典案例,并围绕实验动物的基本操作技术和常用动物实验技术等方面全面详细介绍了实验动物科学工作基本技术的原理、要点和操作,有助于培养科学思维、实验动物理论知识综合理解和运用能力,以及掌握实验动物专业技能与动物实验专门技术。

本书可供医学、药学、生物学、农学等相关专业的各级院校学生使用,以及高等院校生命科学各相关学科的学生使用,亦适用于实验动物与动物实验从业人员的培训,还可作为广大动物实验技术人员、科研人员、教师的参考工具书。

编者

2019年6月

目 录

第一章	绪论	1
	第一节 实验动物学及其基本概念	1
	第二节 实验动物在生命科学中的地位与作用	3
	第三节 实验动物学的发展概况	9
第二章	实验动物的分类与质量控制	18
	第一节 实验动物的遗传学分类与质量控制	18
	第二节 实验动物的微生物学分类与质量控制	32
第三章	实验动物的环境与设施	44
	第一节 实验动物环境的特点	44
	第二节 实验动物环境因素的组成及其控制要求	49
	第三节 实验动物的饲养条件	65
	第四节 常规实验动物设施的分类和管理	72
第四章	实验动物的营养与饲料	80
	第一节 营养素的组成与功能	80
	第二节 实验动物的营养需要	91
	第三节 实验动物饲料的类型	96
	第四节 实验动物饲料的加工及质量控制	101
第五章	常用实验动物的生物学特性	114
	第一节 小鼠	114
	第二节 大鼠	120
	第三节 豚鼠	127
	第四节 地鼠	138
	第五节 长爪沙鼠	141
	第六节 家兔	146

第七节	犬	157
第八节	猪	163
第九节	猕猴	168
第十节	猫	175
第六章	实验用动物资源	180
第一节	树鼩	180
第二节	狨猴	183
第三节	鸡	186
第四节	棉鼠	188
第五节	鼠兔	189
第六节	旱獭	191
第七节	九带犰狳	193
第八节	山羊	195
第九节	绵羊	196
第十节	蟾蜍和青蛙	198
第十一节	斑马鱼	201
第七章	实验动物的选择与运用	205
第一节	实验动物在生命科学中的用途	205
第二节	实验动物应用的原则和方法	212
第三节	模式生物与动物模型	228
第四节	免疫缺陷动物及其应用	235
第五节	遗传工程实验动物及其应用	238
第八章	实验动物的生物安全	247
第一节	生物安全的基本内容	247
第二节	与实验动物有关的生物安全风险因子	250
第三节	实验动物科学工作中的生物安全问题	257
第四节	实验动物生物安全评估与控制	270
第九章	实验动物福利	279
第一节	实验动物福利的3H宗旨	279
第二节	实验动物福利的本质	280
第三节	实验动物福利原理	283
第四节	实验动物的应激原及其福利损害	292
第五节	实验动物福利技术	296



第六节	实验动物福利的法制保障	307
第十章	实验动物常用技术	310
第一节	基本技术	310
第二节	实验动物给药技术	320
第三节	实验动物采样技术	336
第四节	实验动物麻醉技术	365

绪 论

实验动物学是一门伴随着生命科学的兴起而建立和发展起来的综合性交叉应用学科,与生物学、医学、药学、畜牧学、兽医学、建筑学等学科有着十分紧密的联系,是生物医药乃至整个生命科学的基础,特别是建立在实验医学进步基础上的现代医学发展,更是离不开实验动物学的支撑与保障。随着现代生命科学技术的不断突破,生物医药支柱产业的迅猛发展,实验动物在科研、教学、检定、生产等领域的运用越来越广泛,从而显示了其良好的发展前景。

第一节

实验动物学及其基本概念

一、实验动物

实验动物(laboratory animal)是指经人工饲养,对其携带的微生物实行控制,遗传背景明确或者来源清楚的用于科学研究、教学、生产、检定,以及其他科学实验的动物。

实验动物的育种目的是为了科学研究。为了获得背景清晰、表型稳定、反应均一的动物,人们把自然界中具有科学研究应用价值的动物,在一定的人工控制环境条件下,以特定的遗传控制繁育手段,保留其科学研究所需的独特生物学特性,定向培育出遗传稳定、来源明确的动物种群,并通过生物净化的方式排除病原体的干扰。所以,实验动物受严格的遗传、微生物、环境和营养控制,以确保其质量,满足科学研究的需要。

传统的实验动物绝大多数是脊椎动物门哺乳纲动物,较常见的是小鼠、大鼠、豚鼠、地鼠、兔、犬、猴、猪等。其中,以鼠类为代表的啮齿目实验动物的使用量占总量的80%以上,而小鼠又占整个啮齿目实验动物用量的70%以上。随着生命科学研究的不断深入,以及需求的多样化,线虫、果蝇、家蚕、斑马鱼、爪蟾等非哺乳纲动物由于具有价格低廉、操作方便、特性明确等独特优势,也逐渐被开发成为新兴实验动物。另外,东方田鼠、树鼩、雪貂等野生动物资源由于具有实验应用的特殊价值,亦正被实验动物化,有望成为特色鲜明的实验动物。

二、实验用动物

实验用动物(experimental animal)是指所有能够用于科学实验的动物。自然界动物种类繁多,目前已知的有150万种以上。人类使用动物做实验已有2000多年的历史,早



期由于没有专门培育的实验动物,往往使用家禽、家畜、宠物,甚至捕捉野生动物做实验,直至 20 世纪初才开始繁育专门的实验动物用于科学研究。但到目前为止,自然界中真正人工培育驯化成实验动物的动物种类仅为 100 余种,远远不能满足科学研究的需求,所以常常不得不采用经济动物和野生动物加以补充。因此,实验用动物包括了实验动物、经济动物和野生动物。

实验动物是为了实验应用的目的,运用特定的遗传育种手段,人工定向培育而成的,终生生活在人工构建的环境设施中,饲喂以营养全价的配合饲料。为保证实验的科学性和生物安全,实验动物的微生物和寄生虫控制不仅要排除人兽共患病病原体和动物传染病病原体,还要控制动物的无症状性感染,以及对动物虽不致病但可能干扰动物实验结果的病原体。实验动物的育种主要是根据实验的不同需要,通过培育驯化获得遗传稳定、纯合性好的实验动物,研究发现和保留具有不同生物学特性的品种和品系,发现和保留突变动物,培育各种疾病动物模型,为生命科学研究服务。

经济动物是指家畜、家禽、宠物等为满足人类社会生活需要所生产的动物。它们或用于食用或提供毛皮或作为伴侣,也有用于制药、导盲、搜救等特殊用途。这类虽经人工培育,但由于育种的目的和运用的方向与实验动物不同,经济动物的微生物与寄生虫控制着重于疾病的防治。遗传育种则着眼于高产、优质、适应性强的品种培育及杂交优势的利用。在科学实验中,有时为了特殊需要也会使用经济动物。例如,农药毒理研究会应用到鸽,抗血清生产应用到马,转基因乳腺反应器研究会应用到羊等。

野生动物是指自然状态下生存的动物。主要用于观赏、保护濒危动物和维持生态平衡。有些野生动物因为具有其他动物所没有的特殊应用价值,常常也会被运用于科学实验。例如草履虫、线虫、果蝇、蟾蜍、麻雀、猩猩等。

由于经济动物和野生动物没有从实验应用的角度进行严格的标准化,因此用于科学实验时干扰因素较多,其结果差异较大,重复性较差,故可信程度受到影响。特别是野生动物,遗传背景不清、基因高度杂合、可能携带人兽共患病和动物传染病的病原体,不仅影响实验结果的科学性,而且对人类和其他动物的健康也构成威胁。所以,在科学研究中应尽可能使用实验动物。

三、实验动物学

实验动物学是生命科学学科体系中重要的基础性工具学科,是以实验动物为研究对象、动物实验为研究手段的应用科学。实验动物学的研究范围包括实验动物和动物实验两大部分。前者以实验动物标准化为目标,主要研究实验动物的遗传、育种、资源保存与开发、质量控制、疾病防治,以及动物福利等内容;后者主要研究实验动物在科学研究各个领域中的实际应用,在标准化设施中,对实验动物进行各种规范化实验操作,收集生物信息,获得科学的实验数据。20 世纪 60 年代,实验动物学初步形成一门体系完整的独立学科,由于实验动物学是新兴的交叉边缘学科,涉及范围广泛、应用领域众多,故派生出一些相关分支学科。

1. 实验动物遗传育种学 根据遗传学原理,运用遗传调控的方法,控制动物的遗传特性,研究实验动物的育种、保种和遗传质量检测及遗传改良,培育新的动物品系和各种



动物模型。对有实验使用价值的经济动物和野生动物进行人工定向培育,净化或纯化遗传背景,实现实验动物化。

2. 实验动物微生物学与寄生虫学 对实验动物可能携带的微生物和寄生虫进行分类,研究微生物与寄生虫对实验动物和动物实验的影响,以及与人类的相互关系。探索实验动物传染病预防和控制的方法,建立实验动物微生物和寄生虫的检测技术和方法,实现对实验动物微生物和寄生虫的质量监控。

3. 实验动物环境生态学 根据实验动物与周围环境之间的相互关系,研究各种环境因素对实验动物和动物实验的作用和影响。运用工程技术手段,构建标准化实验动物设施和设备,控制各项环境要素,为实验动物提供安全舒适的环境条件,避免对动物健康的不利影响和对实验的背景性干扰。研究实验动物环境各项参数的监控和检测技术与方法,实现实验动物设施的标准化化管理。

4. 实验动物营养学 根据实验动物食性、消化生理、摄食行为等特性,研究各种营养素对实验动物的作用及其缺乏症。依据不同种属和等级的实验动物在生长、发育、繁殖、实验等各个阶段的营养需求,研制全价配伍的特定饲料。按照模型动物和实验的特殊要求,研制药物添加饲料或特殊配方饲料。研究饲料加工工艺和饲料灭菌保存方法,建立饲料质量和污染检测技术与标准。

5. 实验动物饲养管理 研究实验动物在引种、育种、保种、繁育、扩群生产和实验期间饲养等过程的科学管理。探索在确保质量的前提下降低生产成本,提高社会效益和经济效益,同时兼顾实验动物福利。研究实验动物饲养集约化、标准化和法制化管理,制定有关法律、法规、条例或相关的国家标准和规程等。

6. 实验动物医学 运用兽医学原理,研究实验动物疾病的诊断、预防、治疗和控制。发现和保留与人类相似的实验动物疾病,为人类类似疾病的研究提供模型。制定实验动物健康标准,确定实验动物疾病诊疗原则。

7. 比较医学 通过分析比较人类与实验动物之间基本生命现象的异同,开发建立各种人类疾病的实验动物模型,从病因、发病机制的角度对各种人类疾病进行类比研究。以实验动物为对象进行疾病诊断、模拟手术、药效检定和安全性评价等实验研究,从而了解人类疾病的发生、发展,研发和筛选安全有效的治疗手段,为人类健康事业服务。

8. 动物实验方法学 从实验设施、仪器设备、试剂药品、手术器械、动物准备等角度研究动物实验的基本条件。从实验设计、动物选择、模型复制、操作技术、标本采集、指标检测、统计分析等角度研究动物实验的基本方法。

9. 实验动物伦理与福利 研究动物实验所涉及的伦理学问题,确立伦理学审查原则。研究动物实验的替代方法,减轻因实验操作造成的动物痛苦,通过优化实验设计减少动物的用量。研究改善实验动物福利的措施,以及相应的法律、法规。

第二节

实验动物在生命科学中的地位与作用

实验动物是生命科学研究的重要支撑条件。生命科学进行实验研究所需的基本条件



可概括为 AEIR 4 个基本要素,其中 A 代表动物(animal),E 代表设备(equipment),I 代表信息(information),R 代表试剂(reagent)。现代科学技术的高度发达,使得配备高精度仪器设备,购买高纯度分析试剂,获取最新详细信息已不难做到。但是,所有的动物实验结果均来自动物机体或组织对实验刺激的反应,如果实验动物不合格,那么科学研究的真实性、药品和生物制品的安全性与有效性就无从谈起。因此在生命科学各个领域,实验动物位居 4 大要素之首。在疾病机制研究中,实验动物以身试病;在新药研发和生产检定过程中,实验动物以身试药;在疫苗生产和检定中,实验动物以身试毒;而且最终大多以身殉职,为人类的健康事业和科学探索作出了不可磨灭的贡献。

一、生命科学发展的助推器

实验动物作为相似度高、可控性强、使用经济、操作简便的有生命模型,广泛运用于探索生命奥秘、研究疾病机制及防治、教学示范等生命科学各领域,成为生命科学研究不可替代的必备条件。目前,世界上生物医学研究论文的 60% 以上是采用实验动物进行的,以实验性科学为主的学科,如生理学、病理生理学、药理学等绝大部分论文是采用动物实验来完成的。

(一) 实验动物是诺贝尔生理学或医学奖的幕后功臣

从 1901 年诺贝尔奖设立开始,有 >70% 的关于生理学或医学的诺贝尔奖项颁发给了包含动物实验的研究,为此 1990 年诺贝尔生理学或医学奖的获得者约瑟夫·默里(Joseph Murray)说:“没有动物实验,今天那些受益于器官移植和骨髓移植的人们将无一生存。”

前俄国生理学家巴甫洛夫(Pavlov)运用犬作了大量的动物实验,在心脏生理、消化生理和高级神经活动 3 个方面作出了重大贡献,提出了条件反射的概念,从而开辟了高级神经活动生理学研究,于 1904 年获诺贝尔生理学或医学奖。他对动物实验给予高度评价:“没有对活动物进行实验和观察,人们就无法认识有机界的各种规律,这是无可争辩的。”

德国细菌学家科赫(Koch)通过牛、羊的实验性感染,发现了结核分枝杆菌,指出了传染病的发病原因,提出了沿用至今的《科赫原则》作为判断某种微生物是否为某种疾病的病原的准则,并因此获得 1905 年的诺贝尔生理学或医学奖。以德国科学家吉哈德·多马克(Gerhard Domagk)为首的研究小组在抗菌药筛选试验中,坚持把所有的候选药物都在感染小鼠体内进行筛选,而不是仅仅以在琼脂培养基上生长的细菌进行筛选。结果发现候选药物百浪多息在小鼠体内试验中极为有效,但它对体外培养的细菌却无效,进一步研究证明活性抗菌物质磺胺是在体内由百浪多息形成的,由于通过动物实验发现了抗菌特效药磺胺,挽救了无数感染者的生命,多马克于 1939 年获得诺贝尔生理学或医学奖。

Jackson 研究所的科学家斯内尔(Snell)因运用近交系小鼠首次发现异体组织或器官移植中产生排异反应的控制基因——主要组织相容性基因(MHC),为人类自身免疫和器官移植研究铺平了道路,而获得了 1980 年度诺贝尔生理学或医学奖。英国剑桥大学科学家科勒(Kohler)和米尔斯坦(Milstein)因使用近交系小鼠成功建立淋巴细胞杂交瘤技术,研制出单克隆抗体,为抗原鉴定、传染病诊断、肿瘤研究与治疗等带来革命性的进步,获得



1984 年度的诺贝尔生理学或医学奖。多尔蒂(Doherty)和津克马吉尔(Zinkermagel)进行关于病毒侵袭小鼠脑组织的动物实验研究,发现了 T 淋巴细胞如何识别入侵微生物并作出反应的奥秘,从而为传染病、免疫学、癌症和风湿病等的研究,提供了全新的研究途径,并由此获得了 1996 年度诺贝尔生理学或医学奖。

(二) 实验动物是科学发展的基石

1946 年,美国 Lobund 实验室的科学家雷尼耶(Reyniers)等首次育成无菌大鼠,开创了悉生生物学技术在实验动物培育领域中应用的先河,随后无菌小鼠、兔、犬、猫、猪、羊、牛、驴、猴等无菌动物相继培育成功。无菌动物等同于活的分析纯试剂,由于排除了微生物对动物实验的背景性干扰,能够精确观察到动物机体自身的真实反应,实验结果的可靠性高、科学性强,因此一经问世,立刻被广泛应用于生物医学研究的各个领域。在此基础上,育成的无特定病原体动物(SPF 动物)更是由于不携带影响人类和动物健康及对实验会产生背景性干扰的特定病原体而广受欢迎,成为国际公认的标准实验动物。

1962 年,英国医生格里斯特(Grist)首先发现胸腺缺乏的免疫缺陷动物裸小鼠。1969 年,丹麦科学家雷加尔(Rygaard)首次将人类结肠腺癌移植裸小鼠获得成功,建立了人类结肠腺癌动物模型。随后,T 淋巴细胞免疫缺陷的裸大鼠、B 淋巴细胞免疫缺陷的 CBA/N 小鼠、NK 细胞活力缺乏的 Beige 小鼠、T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞联合免疫缺陷的 SCID 小鼠等免疫缺陷动物相继培育成功。免疫缺陷动物等同于活的培养基,除了可感染各种病原体研究人类传染病外,还可接受异种(包括人类)的细胞、组织和器官移植,能够存活并生长,不会发生免疫排斥反应。因此,能建立几乎所有的人类肿瘤动物模型,进行肿瘤发病的机制研究和抗肿瘤药物的筛选及药效研究,受到肿瘤学家的一致青睐,其问世极大促进了传染病、肿瘤、免疫和遗传研究。

自 1982 年美国科学家帕尔米特(Palmiter)等将大鼠生长激素(GH)基因导入小鼠受精卵中获得转基因“超级鼠”以来,转基因动物已经成为当今生命科学中发展最快、最热门的领域之一。1985 年,美国通过转移 GH 基因、GRF 基因和 IGF1 基因生产出转基因兔、转基因羊和转基因猪;同年,德国伯姆(Berm)生产出转入人 GH 基因的转基因兔和转基因猪;1987 年,美国戈登(Gordon)等首次报道在小鼠的乳腺组织中表达了人的 tPA 基因;1991 年,英国在绵羊乳腺中表达了人的抗胰蛋白酶基因;随后,世界各国先后开展此项技术的研究,并相继在兔、羊、猪、牛、鸡、鱼等动物上获得成功。转基因技术可将人类的致病基因导入背景清晰、各种条件得到严格控制的实验动物遗传组成中去,通过精确地激活或增强这些基因的表达,制作各种人类遗传疾病的动物模型,其研究结果具有较高的真实性,可用于疾病的诊断、治疗和新药的筛选。1997 年,英国遗传学家维尔穆特(Wilmut)运用体细胞无性繁殖技术成功地克隆出多莉羊,在此之前,我国台湾已用胚胎细胞克隆出了目前最长寿且能繁殖的克隆猪,以后美国又克隆出人类的近亲——2 只猴子。转基因技术和克隆技术的运用,显著丰富了实验动物的资源,使生命科学研究步入了新纪元。

(三) 实验动物是人类的替身

在航天医学和军事医学研究各种武器杀伤效果,化学、辐射、细菌、激光武器的效果和防护,以及在宇宙、航天科学试验中,实验动物都作为人类的替身而取得有价值的科学



数据。

在核武器爆炸的试验中,实验动物被预先放置在爆炸现场,以观察光辐射、冲击波和电离辐射对生物机体的损伤。1964年10月16日,在我国第一颗原子弹爆炸现场放置了大到骆驼、小到豚鼠的成千上万只各种种属的动物。与人类习性相近的猴子有的被放在半掩体的地面上,有的放在坦克里,有的被披上棉织物,有的被放在土墙的背后等。爆炸过后,无防护的实验动物被烧成焦炭;有防护的,例如一些猴子或犬,依然活蹦乱跳,但回收后不到数天也相继死亡。通过对上述实验动物的回收和测试,研究人员得出各种实验动物在各种距离被核弹杀伤破坏的效应。每次核爆后,距离核爆点2 km范围内的实验动物们被烧得不见踪影,而8 km以外的实验动物有的可以存活下来,但是这个位置的猴子被取回来后一般是无精神、昏昏欲睡的,有的也在不久后就死亡。为了获取核爆范围内豚鼠耳鼓被穿透的概率,至少要收取1 000个豚鼠样品。

资料显示,由于造成驻阿富汗和伊拉克美国军队伤亡的最主要因素就是路边炸弹,美军迫切需要找到各类装甲的防护力和“副作用”(例如是否会造成伤员大脑损伤)。一种新型装甲可以保护士兵的肺部免受冲击伤害,有效提高士兵战场存活率。为了测试新型单兵装甲的防护能力,美军于2008年5月起花费11个月的时间开展动物模拟试验,曾先后让数百头实验猪及实验鼠穿上防弹衣坐上悍马车,然后经历200多次模拟路边爆炸袭击。试验发现,凡是佩戴有装甲的实验猪都能躲过路边炸弹袭击,而不穿戴装甲的实验猪往往在爆炸发生后1~2天内死于非命。由于爆炸强度太大,参加试验的实验猪和实验鼠多数当场被炸死,还有一些遭受重伤。

在宇宙飞船正式载人遨游太空前,需要通过动物实验研究人体在太空条件下失重、辐射和天空环境因素对机体生理状态的影响。第一个进入太空的实验动物是名为“莱卡”的犬,它于1957年11月3日当地时间10:28升空,但数小时后因太空衣隔热不佳成为“火烧犬”。2007年11月3日,俄罗斯太空研究部门为“莱卡”——世界第一只太空实验犬举行纪念碑揭幕仪式。人类第一位上外太空的苏联宇航员加加林曾调侃道:“我是上外太空的第一人?还是进入太空的最后一只犬?”

二、安全性评价的终极裁判

一切与人类生活密切相关的用品在投入使用前,都必须先经国家指定的机构采用实验动物进行安全性试验,以证明其对人体无急性和慢性毒性,且无致癌、致畸、致突变作用,才能供应市场。

(一) 实验动物是用药安全的首要保证

药物和化工产品的不良反应和对生命的影响程度(致癌、致病、致畸、致毒、致突变、致残、致命)都是从实验动物的试验中获得结果。制药和化学工业产品,如不用实验动物进行安全试验,直接在人类应用将会造成十分严重的恶果。特别是药品,除了使用人类疾病动物模型进行药效研究外,还需使用小鼠或大鼠进行急性毒性实验,使用犬或猴进行长期毒性实验,甚至要连续观察多代以判断是否具有生殖毒性和蓄积效应。

在20世纪的医学史上,1956~1962年的“反应停”事件堪称最大的药物灾难,给全世



界敲响了药品安全的警钟。沙利度胺(thalidomide)又称反应停,是一种新镇静剂,因声称低毒、无依赖性,又不像巴比妥酸盐可用于自杀,同时还可用于减轻孕妇在怀孕初期的呕吐反应。当时联邦德国、加拿大等 15 个国家的医生都在使用这种药,很多孕妇服药后的确不再呕吐,恶心的症状也获得了明显的改善,于是成为孕妇理想的抗早孕呕吐的药物。然而不久,这些国家突然出现许多四肢短小,甚至手脚直接连在身体上、形状酷似海豹的新生儿。1957~1962 年,全球共诞生了 10 000 多名“海豹儿”,其中英国有 8 000 多名,联邦德国有 5 500 多名,日本也有 800 多名。1961 年,反应停被确定为“海豹肢畸形”的祸根,事件原因是未选用合适的实验动物进行真实有效的致畸动物实验。这次畸胎事件的发生引起了公愤,药厂因声名狼藉不得不关闭,一些国家的政府部门迫于压力也不得不加强对上市药品的管理。虽然美国等少数国家因没有批准进口反应停幸免于难,但这样的严重后果在美国引起不安,激起公众对药品监督和药品法规的普遍兴趣,最终促使美国国会对《食品、药品和化妆品法》进行重大修改。

(二) 实验动物是检验毒性的银勺

食品、食品添加剂、皮毛制品、化妆品等上市销售,化学肥料、农药、兽药的残毒检测,粮食、经济作物品质的优劣等,最后也还是要通过利用实验动物的试验来确定。在合成的多种新农药物化合物中,真正能通过动物实验对人体和动物没有危害的只占 1/3 万,其余都因发现对人类健康有危害而被禁用。美国国会科技评估局曾经评估,美国每年为做毒性测试采用了数百万只动物。美国农业部估计,1983 年毒性测试用了 5 万多只兔子,化学公司另外还用了 2 万多只兔子。

化肥和农药是提高农业生产的重要材料,由于未经严格的动物实验而发生的问题很多。早在 20 世纪 40 年代,美国就应用杀虫剂易乙酰胺,当发现它是强致癌剂而停用时,已经对环境造成了污染。20 世纪 50 年代研究出一种杀螨剂(aramite)广泛用于棉花、果树、蔬菜,用了 7 年后发现能引起大鼠和家犬的肝癌,不得不停用,但也已造成了环境的污染。1981 年,我国某兽医生物制品厂生产的猪瘟疫苗混有猪瘟强毒,安全检验采用的实验动物数量和质量不符合要求而没被检出,注射后引起大批猪死亡。实验动物还是环境保护监测的哨兵。如上海苏州河河水污染程度如何,应该由水生实验动物——斑马鱼说了算。太湖蓝藻对饮用水影响几何,也应该进行小鼠急性经口毒性测试。又如,在一些工厂原址上能否建造住宅,需用大鼠做长期毒性测试。垃圾无害化处理效果如何,也只有通过豚鼠做致敏实验才能判断。

三、生物医药产业腾飞的聚宝盆

在生物医药行业,实验动物除了承担产品质量生物检定外,还是药品、生物制品及诊断试剂等生产的原材料。随着转基因等高新生物技术的不断创新与运用,为人类健康带来了福音。

(一) 实验动物是生物制品的生产基质

实验动物是生物医药工业生产疫苗、诊断用血清、某些诊断用抗原、免疫血清等的重要材料,这些产品都是将菌种或毒种等接种于动物体内而制成。例如从牛体制备牛痘苗,



猴肾制备脊髓灰质炎(小儿麻痹症)疫苗,马体制备白喉、破伤风或气性坏疽等血清,金黄地鼠肾制备乙脑、出血热和狂犬病疫苗,兔肾制备风疹疫苗,鸡胚制备麻疹、腮腺炎和黄热疫苗,小鼠脑内接种脑炎病毒后的脑组织制备血清学检验用的抗原等。利用动物细胞、组织或鸡胚作为生产基质,已成为生物制品行业的主要生产方式。

从动物组织中直接提取药用成分,也是生物制药最基本的生产方式。如采用经过乙型肝炎疫苗免疫的健康猪的脾和淋巴结,以冻融法破碎细胞,通过超滤等方法制成的抗乙型肝炎转移因子,其主要成分为寡核糖核苷酸,具有调节和增强机体特异性乙型肝炎病毒感染的细胞免疫和体液免疫的功能,用于治疗乙型肝炎。从新生、新鲜的小牛胸腺中提取的胸腺素是一类小分子的酸性蛋白,具有免疫调节作用,能够使未成熟的 T 淋巴细胞分化、转化为成熟有免疫活性的 T 淋巴细胞,并使 T 淋巴细胞数量增加,从而达到增强或抑止 B 淋巴细胞产生抗体的作用,使机体免疫功能相对平衡,主要用于免疫功能缺陷疾病、病毒和细菌感染性疾病。胸腺素制剂作为免疫调节剂已广泛用于临床。

在利用整体动物生产生物技术药物方面典型的例子就是单克隆抗体(McAb)的制备。自 1975 年科勒(Kohler)和米尔斯坦(Milstein)首次报道利用仙台病毒使小鼠骨髓瘤细胞和羊红细胞免疫的小鼠脾细胞融合产生了有分泌抗体能力和“永生”特性的杂交瘤细胞以来,这项技术发展很快,并在人类疾病的体外诊断、体内治疗等方面都取得了丰硕成果。

(二) 实验动物是会走路的袖珍药厂

利用转基因动物构建的生物反应器生产基因药物是一种全新的革命性模式,具有传统生物制药技术无可比拟的优越性。这一技术的出现和应用,不仅为生物技术药物生产开辟了一条崭新的途径,而且也形成了一个医药产业,把转基因动物开发成活体“发酵罐”,使动物像机器一样,根据人们的需要和设计要求,生产预期的蛋白类药物(或称基因工程药物)。

动物生物反应器的投资少,效益高,又无公害,故受到发达国家政府和企业的高度重视和支持。1987 年,戈登(Gordon)等首次利用组织纤溶酶原激活因子(t2PA)与小鼠乳清蛋白(WAP)启动子重组基因,培育出 37 只转基因小鼠,均能够表达 t2PA,其中一只小鼠的乳清蛋白达 $50 \mu\text{g}/\text{ml}$ 。此后,动物生物反应器的研究有了飞速发展,并取得惊人的成绩。1991 年英国 PPL 医疗有限公司培育出了转基因山羊,其乳中能分泌 $\alpha-1$ 抗胰蛋白酶,每千克羊奶价值达 4 000 英镑;同年,美国 DNA 公司获得了能产生人血红蛋白的转基因猪,估计可年产 20 万单位人血红蛋白,产值可达 5 000 万美元;芬兰科学家研制成功了红细胞生成素转基因牛,年产奶的价值可达 40 多亿美元。目前,国外在乳腺生物反应器技术研究上取得了巨大的进展,已有数十种产品在多种实验动物特异和高效表达方面的技术日渐成熟。据美国红十字会和美国遗传学会估算,到 2005 年仅美国的乳腺生物反应器生产的药物年销售额可达到 350 亿美元,到 2010 年所有基因工程药物中利用乳腺生物反应器生产的份额可达到 95%。

近年来,我国在转基因动物研究领域已取得了较大进展,上海市儿童医院的医学遗传研究所曾溢滔院士领衔的课题组于 1998 年和 1999 年分别培育出能分泌含有人凝血因子