

第一章 绪 论

实验动物学是一门以生命科学为主体的新崛起的独立的综合性基础学科，是生命医学乃至整个生命科学的基础和重要支撑条件。随着近代生命科学技术突飞猛进的发展，实验动物科学显示了良好的发展前景。其发展和应用程度是衡量一个国家或地区科学技术水平高低的重要标志之一。

第一节 实验动物和实验动物学的基本概念

一、实验动物和实验用动物

(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。

实验动物是根据科学研究的需要，在一定环境条件控制下，有计划地进行人工培育而成的。目前将实验动物按遗传学控制和微生物学控制进行分类。

1. 按遗传学分类 分为近交系动物、封闭群动物、突变系动物、杂交一代动物。

2. 按照微生物控制程度分类 目前我国将实验动物的等级设定为 4 个等级 普通级、清洁级、无特定病原体 (SPF) 级、无菌级。

(二) 实验用动物

实验用动物 (experimental animal) 是指能够用于科学实验的所有动物。实验用动物包括以下几种。

1. 实验动物 经人工饲养而成，为保证实验的准确性、敏感性和重复性，实验动物的微生物学控制除必须控制动物的疾病外，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。从遗传学角度来讲 通过培育驯化 获得遗传稳定、纯合性好的实验动物 发现和保留具有不同生

物学特性的品种和品系，发现和保留突变性动物，培育出各种疾病动物模型。

2. 经济动物（家畜、家禽及观赏动物）是指可以满足人类社会生活、生产需要的动物。虽属人工培育，但其微生物及遗传学控制的目的、方向、程度与实验动物不同家畜（禽）的微生物学控制着重于疾病控制。遗传学控制着眼于高产优良品种的培育及杂交优势的利用。

3 野生动物 是指直接从野外捕获的动物。主要用于观赏和保持自然界动物种类和生态平衡

用家畜（禽）和野生动物进行科学实验 结果差异较大 重复性较差 因此可信程度受到影响。在科学研究中应从概念上严格区分实验动物和实验用动物。

二、实验动物学的定义及研究范畴

实验动物学是一门以生命科学为主体的、新崛起的、独立的综合性基础学科，是研究实验动物培育和应用的科学。其研究范畴包括实验动物和动物实验两大部分。具体内容包括如下 5 个方面。

1. 动物遗传育种学 根据遗传学的理论和方法，研究实验动物的保种和品系培育，以及家畜和野生动物的实验动物化。

2 研究影响实验动物生存的环境与条件 包括饲养动物房舍、温度、湿度、通风、洁净度、氨浓度、噪声、照度、笼具、饲料、饮水及垫料等。

3. 实验动物医学 是研究实验动物的健康标准，微生物、寄生虫的控制，以及疾病的诊断与防治的科学。

4. 比较医学 通过比较研究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，对各种人类疾病进行类比研究。如比较解剖学、比较生理学、比较病理学、比较外科学、比较药理学、比较毒理学、比较免疫学、比较流行病学、比较心理学、比较行为学等。

5. 动物实验方法学 研究动物实验的基本条件、实验设施的建立、实验动物的选择、人类疾病动物模型的复制、动物实验的方法和基本操作技术及实验后动物的观察与记录等。

第二节 实验动物在生命科学研究中的重要性和运用

一、实验动物在生命科学研究中的重要性

实验动物是医学、生命科学的基础和重要支撑条件。在医学和生命科学研究领域内，进行实验研究的基本条件可概括为“AEIR”4个基本要素：“A”是指 Animal（动物）；“E”是指 Equipment（设备）；“I”是指 Information（信息）；

“R”是指 Reagent 试剂)。从 4 个基本要素排序看出, 实验动物是不可缺少的重要条件。在当代社会 要获得高、精、尖的仪器设备、化学试剂和所需的信息是容易办到的。但实验动物是活的“精密仪器”。国际间的学术交流、科研的相互比较和重复都要求使用标准化的合格的实验动物。如果实验动物不标准, 生物制品、药品的安全性有效性评价就得不到国际承认, 科研论文的科学性及可信度会降低, 在国际学术界将得不到认可。由于我国实验动物科学起步较晚, 在我国加入 WTO 的新形势下, 生产及推广应用标准化的实验动物至关重要。

美国国立卫生研究所 (NIH) 在 20 世纪 80 年代, 每年的研究经费为 2 亿~5 亿美元 其中 50% 和实验动物相关。实验动物用量方面, 1982 年美国共用去小鼠 8 000 万只, 大鼠 7 000 万只 豚鼠和家兔各 60 万~70 万只; 日本 1970 年使用小鼠 1 115 万只 大鼠 160 万只 鸡胚 4 356 万只。2000 年我国年产实验动物总量约为 1 300 万只 2001 年北京市每年约生产实验动物 150 万只 其中大鼠、小鼠、地鼠和豚鼠 140 万只 家兔 6.4 万只 犬 0.3 万只, 小型猪 0.1 万只, 猴 0.12 万只 另外 年产 SPF 鸡蛋 87.3 万枚。

二、实验动物在生命科学研究中的运用

(一) 生物医学方面

人类各种疾病发生发展十分复杂, 要深入探讨疾病的发病及防治机制是不能在病人体上进行的, 但可通过对动物各种疾病和生命现象的研究, 进而推用到人。实验动物是人类的替身, 在研究疑难病方面, 实验动物疾病模型为人类提供了极好的材料。例如: 在研究动脉粥样硬化和冠心病的病因时, 用高脂高胆固醇饮食喂饲家兔、鸡、猴等动物造成了动物的动脉粥样硬化病变, 使我们认识到控制饮食中脂肪和胆固醇的含量可预防人类动脉粥样硬化。为探讨发病机制及防治病打下了基础。

(二) 制药工业和化学工业方面

研究药物和化工产品的不良反应, 都要通过动物试验获得结果。新的药品必须用动物进行严格的安全性、有效性评价, 其中包括动物急性、亚急性及慢性毒理试验 (三致试验 致畸、致癌、致突变) 包括以啮齿类动物、犬或猴等进行试验 证明安全可靠后 方可进入临床实验。

(三) 生物制品方面

实验动物既是生物制品 (疫苗、抗血清、血液制品及组织细胞等) 的原料, 又是安全性检验的工具。实验动物的质量直接影响到生物制品的质量和安全性检验的结果。无论是原材料或安全性检验都需要符合标准的实验动物。

(四) 轻工业与食品工业方面

化妆品、食用保健品、饮料等的安全性评价均用动物进行实验。例如：由于小型猪的皮肤构造与人极为相近，国外培育的具有毛稀肤白特点的 Hanford 小型猪被采用来进行人皮肤化妆品的安全性评价。

(五) 畜牧科学和农业科学方面

疫苗的制备和鉴定、生理试验、胚胎学研究、饲料营养研究、家畜(禽)疾病防治及淘汰污染动物等都需要使用合格的实验动物进行实验。化学肥料、农药的残毒检测，粮食、经济作物品质的优劣，都可通过动物实验来确定。

(六) 宇航和军事科学方面

在宇宙航天科学试验、核武器爆炸试验、各种武器杀伤效果、化学、辐射、细菌、激光武器的效果试验中，实验动物作为人类的替身而取得有科学价值的

数据。

(七) 其他方面

基因与功能的研究、转基因动物的研究和生物技术工程的应用及环保(包括水源、废物、气体、光辐射)地震的监测、进出口商品的鉴定等也都需使用实验动物。

第三节 国内外实验动物科学发展概况

一、国外实验动物科学发展概况

公元前 384 ~ 公元前 322 年，亚里士多德进行了解剖学和胚胎学实验，观察各种动物脏器的差异。公元前 304 ~ 公元前 258 年，埃拉吉斯塔特确定了猪气管是呼吸通道，肺是呼吸空气的器官。由于教会阻挠，科学实验受到阻碍。

实验动物科学实际上是从 16 世纪开始的。

1792 年，Jenner 发现牛痘可保护人不生天花，提出用牛痘免疫人以预防天花。

1813 年，Bernard 用动物研究疾病，创立了“实验医学”一词。

1885 年，Nuttall 等培育了无菌豚鼠，解决了生物在无菌条件下能否生存的问题。

1909 年，美国杰克逊研究所所长 Little 培育出第 1 株 DBA 近交系小鼠。目前，世界上至少有小鼠近交系 250 个，大鼠近交系 111 个，地鼠近交系 45 个，豚鼠近交系 14 个，家兔近交系 20 个，鸡近交系 40 个。

1915 年，金属隔离器问世，1957 年又出现塑料薄膜隔离器。

1940 年，美国圣母大学劳邦德实验室 Reyniers 等人育成无菌大鼠并建立了

繁殖种群。

20世纪60年代初，实验动物模型开始被列为专题进行开发研究，发现和培育出免疫缺陷动物——裸鼠，使肿瘤学、免疫学的研究有突破性的进展。

1984年，美国有人将牛的生长激素基因导入小鼠，利用基因工程培育出巨鼠，开辟了基因工程在实验动物研究开发中的新途径。

1944年，美国纽约科学院召开会议将实验动物标准化提上议事日程，该会议的召开成为实验动物医学的起点。

20世纪40~50年代，美国首先提出实验动物标准化问题，加快实验动物协调管理。英国、美国、日本、法国和前联邦德国先后成立了实验动物管理组织或中心。1956年联合国教科文组织、医疗科学国际组织以及生命科学协会联合成立了国际实验动物科学委员会（ICLAS），负责国际实验动物科学事业发展的指导协调与管理。每3年召开1次国际学术讨论会。

20世纪70年代早期，由于实验动物使用量骤增，动物保护者的反对和动物实验发展的实际需要，“3R”研究的问题引起了社会各界的极大关注。“3R”是指 Reduction（减少）Replacement（替代）和 Refinement（优化）。

1. 减少 在科学研究中，使用少量的动物获取同样多的试验数据或使用一定数量的动物能获得更多试验数据的方法。

2. 替代 使用其他方法替代用动物所进行的试验或其他课题的研究，以达到某一试验目的。或者说是使用没有知觉的试验材料代替以往使用神志清醒的活的脊椎动物进行试验的一种科学方法。

3. 优化 通过改进和完善实验程序，减轻或避免给动物造成的疼痛和不安 提高动物福利的方法。

国外在“3R”研究方面已达到较高的水平。目前，世界发达国家都颁布了相关法规条例，对实验动物进行了规范化、法制化、科学化的管理。促进了实验动物的标准化、商品化和社会化。

二、国内实验动物科学发展概况

（一）实验动物科学发展

1918年齐长庆饲养繁殖小鼠做实验，并从日本引进豚鼠。1919年谢恩增用地鼠做肺炎球菌的检定，这个鼠种已被许多国家引入，称中国地鼠。1946年我国从印度引入小鼠，这就是当今KM种小鼠的原种。1948年，蓝春霖教授从美国引入金黄地鼠。

1949年全国解放后我国实验动物科学得到发展了，在京沪一些大的科研机构及高等医学院校建立了实验动物繁育场 在北京、武汉、上海、长春、兰州、成都

等地建立了生物制品研究所，为我国实验动物事业的发展培养了骨干。20世纪50年代起李铭新、杨简和李漪教授开始了近交系小鼠的培育，育成的TA1、TA2、615近交系小鼠在1985年得到国际小鼠命名委员会承认。

70年代末我国相继派出一批学者考察国外实验动物科学发展情况。

1982年及1985年由国家科委主持召开了两次实验动物工作会议。1983年及1988年卫生部召开了两次医学实验动物工作会议。北京、上海相继成立了实验动物学会。

1985年在京沪两地试行实验动物合格证制度，同年申请加入了国际实验动物科学委员会(ICLAS)。

1988年7月在北京召开了“第六届免疫缺陷动物国际研讨会”。同年经国务院批准，国家科委颁布了《实验动物管理条例》，标志着我国实验动物管理进入法治轨道。在京、沪地区成立了医学实验动物管理委员会。现各省市均已成立了实验动物管理委员会和医学实验动物管理委员会，实行颁发实验动物生产许可证和实验动物使用许可证制度。国家卫生部1989年制定并颁布了《医学实验动物管理实施细则》，1992年制定并颁布了《医学实验动物标准》。1994年国家技术监督局颁布了实施中华人民共和国实验动物质量标准，并于2002年重新进行修订。推动了我国实验动物科学规范化管理进程。

(二) 图书与信息

现已出版的正式刊物有《中国实验动物学报》、《中国比较医学杂志》、《上海实验动物科学》、《北京实验动物科学与管理》4种。1989年11月我国在上海首次成功地主办了“上海国际实验动物学术交流会”。现在国内外学术合作和学术交流日趋频繁。

(三) 组织机构建设

我国建立了国家实验动物种子中心及各类实验动物质量检测中心、实验动物科学部、实验动物研究所和实验室，初步形成了科研、教学与生产供应网络。

(四) 人才培养

我国已初步建立了由初级到高级实验动物专业人才的教育培训体系。许多大学已将实验动物学列为必修或选修课程，并已培养了实验动物专业的本科生。有些大学已设硕士研究生培养授权点，培养了一批高级人才。1992~1997年中国与日本政府合作，由日本国际事业协力团(JICA)资助派专家指导，开设中国实验动物人才培训班，为中国实验动物科学事业培训了一大批科技与管理人才。

(五) 动物设施、设备、仪器的研究

已生产出真空高压灭菌器和各种不锈钢及塑料实验动物笼器具，能够设计、建造实验动物屏障环境、隔离环境及高质量的饲养设备及各式层流架、独立通气

动物笼 individually ventilated cages 简称 IVC) 等。研制生产实验动物用颗粒饲料和犬、猴用膨化饲料。与国际统一标准逐步接轨。

(六) 实验动物质量监控

我国已建立了实验动物的微生物、寄生虫、遗传、营养、环境等质量检测方法和标准,中央和各地区成立了实验动物质量检测机构,负责全国和本地区实验动物质量检测工作。

(七) “3R”的研究

“3R”的研究是实验动物学科的一个重要分支,开展“3R”的系统性研究也是不断丰富和完善实验动物学科的需要。国家科技部 1997 年《关于‘九五’期间实验动物发展的若干意见》中,已将对“3R”的研究列为资助的重点。

总之,随着我国实验动物科学事业的发展,国家将不断加强实验动物科技发展的领导,加快实验动物的标准化、商品化和社会化的进程,进行规范化、法制化及科学化的管理。

第四节 政策和法规

一、国外政策法规

(一) 国际组织

1956 年联合国创立了国际实验动物委员会 (ICLA),1979 年改组成国际实验动物科学委员会 (ICLAS)。

(二) 政策法规

培育实验动物的目的是为各类科学研究提供符合标准的实验动物。因此,对实验动物的生产和使用必须进行严格的管理。目前世界各国已成立了相应的组织机构,制定并颁布了一系列政策、法规及条例以规范实验动物科学的管理。

国外实验动物及动物实验有关法规如表 1-1。

表 1-1 国外实验动物及动物实验法规

| 国 家 | 法 规 | 制定部门 | 制定时间 | 备 注 |
|-----|-----------------------|-----------------|--------|--------------------------------------|
| 美国 | 1.《动物福利法》 | 美国农业部 | 1966 年 | 于 1970、1976、1985、1990 年做过 4 次修订 |
| | 2.《实验动物饲养管理和使用指南》 | 美国国立卫生研究院 (NIH) | 1963 年 | 于 1965、1972、1978、1985、1996 年做过 5 次修订 |
| | 3.《国立卫生研究院人员保健与动物使用法》 | NIH | 1979 年 | — |

(续表)

| 国家 | 法规 | 制定部门 | 制定时间 | 备注 |
|------|--------------------------|-------------------|------------|-----------------------|
| | 4.《良好实验室操作规范》 | 美国食品药品监督管理局 (FDA) | 1978年 | 用于新药临床前实验的法规,即“GLP”规范 |
| | 5.《美国检验与实验用脊椎动物使用和管理法》 | 国际机构研究动物委员会 | 1984年 | — |
| | 6.《应用动物进行生物医学研究与检验的管理方法》 | 生物医学研究基金会 | 1984年 | — |
| | 7.《检验与教学用实验动物的管理与使用原则》 | 社会保健服务 | 1985年 | — |
| 日本 | 1.《动物保护与管理法》 | 法律105号 | 1971年 | — |
| | 2.《关于确保建筑物卫生环境的法律实施规则》 | 日本实验动物学会 | 1971年 | — |
| | 3.《关于防止动物实验中人兽共患病的通知》 | 国立大学动物实验设施长会议 | 1979年 | — |
| | 4.《实验动物饲养管理法》 | 总理府告示 | 1980年 | — |
| | 5.《关于实验医药品安全性试验的标准》 | 厚生省 | 1982年 | — |
| | 6.《实验动物设施建筑和设备》 | 日本实验动物协会 | 1983年 | — |
| | 7.《动物实验指南》 | 日本实验动物学会 | 1987年 | — |
| | 8.《实验动物生产设施设备管理指南》 | 日本实验动物协会 | 1987年 | — |
| | 9.《动物处死方法指南》 | 总理府告示第40号 | 1995年 | — |
| | 10.《实验动物设施建筑和设备》 | 日本实验动物学会 | 1996年 | — |
| 英国 | 1.《防止虐待动物法》 | — | 1876年 | — |
| | 2.《犬管理法》 | — | 1906年 | — |
| | 3.《动物保护法》 | — | 1911年 | — |
| | 4.《动物使用保护(麻醉)法》 | — | 1951、1961年 | — |
| | 5.《善待动物法》 | — | 1962年 | — |
| | 6.《医学法》 | — | 1968年 | — |
| | 7.《动物法》 | — | 1986年 | — |
| 澳大利亚 | 《实验动物管理使用法》 | — | 1985年 | — |
| 瑞典 | 《动物保护法》 | — | 1944、1979年 | — |
| 法国 | 1.《法国动物保护法》 | — | 1972年 | — |
| | 2.《犬收容管理法》 | — | 1974年 | — |
| 瑞士 | 《科学院科学实验动物伦理与动物实验指南》 | — | 1983年 | — |

二、国内实验动物的法律、法规、条例与标准

我国实验动物工作由国家科技部统一管理，各省、自治区、直辖市科学技术委员会分别主管各地区工作。

全国医学实验动物管理工作是卫生部成立实验动物管理委员会，各省市成立医学实验动物管理委员会，各单位成立实验动物管理委员会，具体监督实施各项法规。同时国务院各有关部门也负责管理本部门的实验动物工作。

我国相关法律、法规、条例与标准如表 1-2 所示。

表 1-2 我国法律、法规、条例与标准

| 法律、法规及条例 | 制定部门 | 制定时间 |
|-------------------------------------|------------------------|------------------|
| 《实验动物管理条例》 | 国家科委 2 号令 | 1988 年 |
| 《医学实验动物管理实施细则》 | 卫生部 | 1998 年 |
| 《国家医药管理局实验动物管理办法》 | 国家医管局 6 号令 | 1991 年 |
| 《国家医药管理局实验动物管理实施细则（草案）》 | 国家质量管理局 | 1991 年 |
| 《医学实验动物标准》 | 卫生部 | 1992 年 |
| 《卫生部实验动物管理委员会工作条例》 | 卫生部 | 1992 年 |
| 《卫生部实验动物管理委员会合格证管理办法》 | 卫生部 | 1992 年 |
| 《医学实验动物质量监测手册》 | 卫生部动物管理会 | 1992 年 |
| 《合格证管理办法》 | 卫生部动物管理会 | 1992 年 |
| 《药品非临床研究质量管理规定》 | 国家科委 16 号令 | 1993 年 |
| 《实验动物质量管理办法》 | 国家科技部、国家技术监督局 | 1997 年 |
| 《实验动物国家标准》 | 国家质量技术监督局 | 1994 年(2001 年修订) |
| 《实验动物许可证管理办法(试行)的通知》 | 科技部等 7 个部局 | 2001 年 |
| 《上海市实验动物管理办法》 | 上海市人民政府批准,上海市科学技术委员会发布 | 1987 年 |
| 《关于上海市科学技术发展基金项目应用实验动物的有关规定(试行)的通知》 | 上海市科学技术委员会 | 2000 年 |

(杨萍)

第二章 实验动物的遗传学分类

第一节 实验动物的遗传学分类法

一、实验动物种、品种与品系的概念

(一) 种

动物分类法是根据动物的形态结构和遗传性状，将动物在界 (kingdom) 以下分为门 (phylum)、纲 (class)、目 (order)、科 (family)、属 (genus)、种 (species)。“种”是由自然选择形成的生物分类学上的基本单位。通常，同种雌雄动物之间交配能顺利地繁殖后代，而异种动物之间则存在生殖隔离。以小鼠为例，它属于：

脊椎动物门
 哺乳动物纲
 啮齿目
 鼠科
 小鼠属
 小鼠种

(二) 品种与品系

在实验动物中把同一种动物中具有不同遗传特性的动物再细分为不同的品种和品系，有些品系还进一步细分为亚系。

1. 品种 品种 (stock) 是种以下的非自然分类单位。把动物的外形和生物学特性进行改良以适应不同的需求，从而通过选择，定向培育出具备某些生物学特性的特定动物类群。品种主要是人工选择的产物，它的特性能较稳定遗传。如实验用兔可分为新西兰兔、日本大耳兔、青紫蓝兔等品种。

2. 品系 品系 (strain) 即“株”为实验动物分类学的专用名词，指根据不同实验目的采用一定的交配方式繁殖且祖先明确的动物群，如近交系、突变系等。作为一个品系，必须具备独特的生物学特性、相似的外貌特征、稳定的遗传特性，并具有共同的遗传来源和一定的遗传结构。

二、实验动物的遗传学分类方法

实验动物是遗传限定的动物，从遗传学角度，根据基因类型是否相同，可将实验动物分为相同基因类型动物和不同基因类型动物两大类，相同基因类型动物主要指近交系动物，不同基因类型动物主要指封闭群动物。相同基因类型动物具有高度的同基因性和独特性，且能保持长期遗传的稳定性及表现型高度一致，分布广泛，并拥有可检定的客观指标便于分辨。而不同基因类型动物则不同。

第二节 近交系动物

一、近交系动物的历史

1907年 美国 Jackson 实验室的创始人和第 1 任主任 C. C. Little 开始以小鼠的毛色基因为标记，近亲交配小鼠，以获得必要的遗传均一性。2 年以后，他获得带 d(dilution 淡色) b(brown 棕色) 和 a(nonagouti, 非野鼠色) 3 个隐性基因纯合的小鼠，以后又以这些小鼠亲兄妹连续交配达 20 代以上，获得了世界上第 1 株带 3 个隐性毛色基因 (a/a, b/b, d/d) 的近交系小鼠品系，即 DBA 品系的祖先。1921 年 Little 又培育出 C57BL、C57BR、C57L 等近交小鼠品系。同年 L. C. Strong 也采用全同胞兄妹交配的方式培育出 A、CBA、C3H 等近交小鼠品系。现在全世界共有近交品系近千个，其中大小鼠的近交品系占绝大多数，其用量亦列实验动物用量之首。近交系动物的育成是实验动物学的一大进步，其应用大大促进了遗传学、肿瘤学、免疫学等学科的发展。

二、近交系动物的定义

近交系动物 (inbred strain animal) 是指经至少连续 20 代的全同胞兄妹交配培育而成，品系内所有个体都可追溯到起源于第 20 代或以后代数的一对共同祖先的动物群。例如，常用近交系大鼠 F344、常用近交系小鼠 BALB/C 等。

近交系动物各条染色体上的基因趋于纯合，等位基因基本完全一致，其近交系数可达 98.6% 血缘系数达 99.6%。所以近交系动物遗传纯合度高 品系内个体间差异趋于零，特征稳定，用于实验时重复性高，对各种应激刺激反应均一，实验结果准确，如同活的“分析天平”。目前近交系动物是全世界分布最广泛、用量最多的实验动物之一。

三、近交系动物的亚系和支系

(一) 亚系

育成的近交系在维持过程中可能由于残余杂合基因的分离或基因突变而导致部分遗传组成的改变，造成同一品系内不同分支之间在遗传上的差异，从而形成亚系(substrain)

亚系的形成有以下几种原因：同一品系在兄妹交配 40 代之前分离很可能由于残余杂合性而导致形成亚系。同一品系长期处于分离状态(100 代以上)，可能由于突变而形成亚系。已发现有遗传差异的品系，常因品系发生遗传污染后又继续近交许多代，由此造成许多基因改变而形成亚系。

(二) 支系

当饲养环境改变或对动物进行某些技术性处理时，有可能对某些生物学特征产生影响。这些特征可能是遗传性的，也可能是非遗传性的。因此，有必要对这一类品系进行区分，再细分为支系(subline)。

支系的形成有以下几种原因：引种到另一实验室。经过某种技术处理，包括代乳(foster nursing, f)、受精卵或胚胎移植(egg or embryo transfer, e)、人工喂养(hand-rearing, h)、卵巢移植(ovary transplant, o)、冷冻保存(freeze preservation, p)、人工代乳(foster on hand-rearing, fh)。

四、特殊类型的近交系动物

(一) 同源突变近交系

同源突变近交系(coisogenic inbred strain)是指某个近交系在某一特定基因位点上发生基因突变，从而分离出一株与原近交系在该基因位点上带有不同的基因，而其他位点上的基因完全相同的近交系亚系。

(二) 同源导入近交系

通过杂交互交(cross-intercross)或回交(backcross)等方式将一个基因导入到近交系中，由此形成的一个新的近交系与原来的近交系只是在一个很小的染色体片段上的基因不同，称为同源导入近交系(congenic inbred strain)又称同类近交系，简称同源导入系或同类系。

(三) 分离近交系

分离近交系(segregating inbred strain)是指在近交系培育过程中，采用特定的交配方法，以迫使其个别基因位点上的基因处于杂合状态，并能分离出在该基因位点上带有不同等位基因的两个近交系亚系。

(四) 重组近交系

重组近交系 (recombinant inbred strain) 是指由两个无关的近交系作为祖先品系, 杂交生育杂种一代之后, 杂种一代互交生育杂种二代, 从杂种二代中随机选择个体配对, 采用全同胞兄妹连续交配 20 代以上而形成的一个近交系列组品系。重组近交系既具有双亲品系的特征, 又具有重组后每个重组品系的特征

(五) 系统杂交动物

系统杂交动物 (F1 hybrid) 是指由两个无血缘关系的近交品系有计划杂交繁殖出的第 1 代动物, 又称杂交 F1 代动物, 它具有高度的同基因性和表型一致性, 对试验反应均一性好, 所有个体的基因型均是其父母基因型的组合, 不仅常具有两系双亲的特征, 亦可产生不同的杂交组合, 且由于基因互作, 可产生不同于双亲的新性状, 成为表现症状的自发性动物模型, 因其双亲来自两个不相关的近交系, 故具有杂种优势, 生活力和抗病力优于近交系, 对环境的适应力强。

五、近交系动物的维持和生产

近交系动物育成之后, 应保持其同基因性及其基因纯合性, 维持其特定的生物学特征稳定。近交系动物的繁殖可分为基础群 (foundation stock)、血缘扩大群 (pedigree expansion stock) 和生产群 (production stock)。当近交系动物生产供应数量不是很大时, 一般不设血缘扩大群, 仅设基础群和生产群。近交系动物的维持和生产过程一般是从基础群移出种动物, 经血缘扩大群扩增后, 建立生产群, 由生产群繁殖仔鼠育成后供实验用

(一) 基础群

设立基础群的目的, 一是保持近交系自身的传代繁衍, 二是为扩大繁殖提供种动物。要求如下:

(1) 基础群严格以全同胞兄妹交配方式进行繁殖。

(2) 基础群应设动物个体记录卡 (包括品系名称、近交代数、动物编号、出生日期、双亲编号、离乳日期、交配日期、生育记录等) 和繁殖系谱。

(3) 基础群动物不超过 5~7 代都应能追溯到一对共同祖先。

(二) 血缘扩大群

血缘扩大群的种动物来自基础群。要求如下:

(1) 血缘扩大群以全同胞兄妹交配方式进行繁殖

(2) 血缘扩大群动物应设个体繁殖记录卡

(3) 血缘扩大群动物不超过 5~7 代都应能追溯到其在基础群中的一对共同祖先。

(三) 生产群

设立生产群的目的是生产供实验用的近交系动物，生产群种动物来自基础群或血缘扩大群。要求如下：

- (1) 生产群动物一般以随机交配方式进行繁殖。
- (2) 生产群动物应设繁殖记录卡。
- (3) 生产群动物随机交配繁殖的代数一般不应超过 4 代。

六、近交系动物的特性

(一) 同和性

同和性 (homozygosity) 是指在一个近交品系内所有动物的所有基因位点都应该是纯合子，这样的个体与该品系中任何一个动物交配所产生的后代也应是纯合子，在这些动物中没有暗藏的隐性基因。

(二) 同基因性

同基因性 (Isogenicity) 是指一个近交品系中任意两个个体之间在遗传上是同源的，同一品系内不同个体间的基因型完全一致，因此在同一品系内动物个体间进行皮肤或肿瘤移植不会被当作异己而排斥。

(三) 均一性

均一性 (homogeneity) 是指由于近交系动物是相同基因型的动物，因而任何可遗传的体征都完全一致。某些个体的差异可能是由于环境的不均一所造成。

(四) 长期的遗传稳定性

近交系动物在遗传上具有高度稳定性，人为选择不会改变其基因型，个体遗传变异仅发生在少量残留杂合基因或基因突变上，而这种概率非常低。如果近交系动物育成后坚持近交，并辅以遗传监测，及时发现和清除遗传变异的动物，则近交系动物中各品系的遗传特性可世代相传。

(五) 可分辨性

几乎每个近交品系都建立了遗传概貌，掌握了遗传监测方法，可以轻而易举地将混合在一起的两个外貌近似的品系分辨出来。

(六) 个体性

近交系动物的每个品系在遗传上都是独特的，因而具有独有的表现型，因此可在众多的近交系中筛选出对某些因子敏感和非敏感的品系以达到不同的实验目的。

(七) 分布的广泛性

近交系动物个体具备品系的全能性，任何个体均可携带该品系全部基因库，引种非常方便 仅需 1~2 对动物因此，目前大部分近交系动物能广泛分布到

世界各地。

(八) 背景资料和数据较为完整

由于近交系动物在培育和保种的过程中都有详细记录，加之这些动物分布广泛，经常使用，已有相当数量的文献记载着各品系的生物学特征，这些基本数据为设计新的实验和解释实验结果提供了便利条件。

七、近交系动物的应用

近交系动物个体间极为一致，对实验反应均一，可以消除杂合遗传背景对实验结果的影响，因此在实验中，实验组和对照组都只需少量动物。近交系动物个体间组织相容性一致，因此在同一品系内动物个体间进行组织细胞或肿瘤移植不会发生免疫学排斥反应。

由于近交，隐性基因纯合性状得以暴露，可以获得大量先天性畸形及先天性疾病的动物模型。

某些近交系具有一定的自发或诱发肿瘤发生率，并可以使许多肿瘤细胞株在活体动物上传代。这些品系成为肿瘤病因学、肿瘤药理学研究的重要模型。

多个近交系同时使用可使不同研究者分析不同遗传组成对某项实验的影响，或者观察实验结果是否具有普遍意义。

八、常用近交系动物的主要生物学特性

(一) 近交系小鼠

常用的近交系小鼠品系如表 2-1 所示。

表 2-1 常用近交系小鼠

| 品系 | 毛色 | 主要特征 | 常见亚系 |
|--------|-----|--|---------------------------|
| A | 白化 | 雌性经产鼠乳腺癌发病率为 30% ~ 80%；可的松诱发先天性腭裂发病率；对麻疹病毒高度敏感；对 X 线非常敏感 | A/J A/He |
| AKR | 白化 | 淋巴细胞白血病发生率雄性为 76% ~ 90%，雌性为 68% ~ 90%；血液过氧化氢酶活性高；肾上腺类脂质浓度低；对 Graffi 白血病因子敏感 | AKR/N AKR/J AKR/Cum |
| BALB/c | 白化 | 乳腺肿瘤发病率低，为 10% ~ 20%；对放射线非常敏感；老年雄性鼠心脏有某些病变；常见动脉硬化，血压较高；肾上腺和卵巢自发性肿瘤发病率高；几乎全部 20 月龄雄性鼠脾脏均有淀粉样病变；易患慢性肺炎 | BALB/cJ BALB/cAnN |
| DBA/1 | 淡棕色 | 对 DBA/2 的大部分移植瘤有抗性；12 月龄以上的已产雌鼠和 18 月龄以上的处女鼠乳腺癌的自发率是 75%；对接种结核杆菌敏感；近 100% 的淘汰雌性种鼠均可见心脏钙质沉着 | DBA/1N DBA/1J |

(续表)

| 品系 | 毛色 | 主要特征 | 常见亚系 |
|--------|------|--|---------------------------------------|
| DBA/2 | 淡棕色 | 乳腺癌发病率雌性为66%；育成雄性为30%；白血病发病率雌性为6%，雄性为8%；35日龄小鼠100%有听源性癫痫发作；55日龄以后则为5%；雄性鼠接触氯仿烟雾和乙二醇的氯化产物，以及维生素K缺乏时死亡率高 | DBA/2J DBA/2N DBA/2Ola |
| C57BL | 黑色 | 低发乳腺癌，对放射性耐受性强，但照射的肝癌发生率高；眼畸形、口唇裂的发生率达20%，淋巴细胞性白血病发病率为6%，对结核杆菌有耐受性，嗜酒，对化学致癌物诱导作用敏感性低；老年鼠中有垂体腺瘤和网状细胞内肉瘤 | C57BL/6 C57BL/10 C57BL/Ks |
| C3H | 野鼠色 | 对致肝癌因素敏感；14月龄自发性肝癌发病率高达85%；在9~10月龄的种鼠与处女鼠中乳腺癌自发率为97%~100%；雄鼠对松节油、氯仿易感补体活性高；干扰素产量低；在普通环境下易患幼鼠腹泻；老年鼠常见膀胱扩张和自发性成骨肉瘤；对炭疽杆菌有抵抗力 | C3H/He C3H/Bi C3H/HcJ C3H/St |
| CBA | 野鼠色 | CBA/Ca有18%缺第3下臼齿，雄鼠对维生素K缺乏敏感；CBA/J乳腺肿瘤发病率为33%~65%；雄性鼠肝细胞瘤发病率为25%~65%；对中性剂量放射线有抗性对麻疹病毒高度敏感；携带视网膜退化基因；CBA/N带有B细胞缺乏的伴性免疫缺陷基因 | CBA/Ca CBA/J CBA/N CBA/St |
| C58 | 黑色 | 高发白血病，淋巴性白血病发生率达95%；一次性排卵的数量多；10%的鼠肾脏发育不良；对疟原虫感染有一定抵抗力 | C58/J C58/N C58/LWN |
| 129 | 灰野生色 | 睾丸畸胎瘤自发率为30%；适用于卵巢或卵子移植，对雌激素敏感 | 129/RrJ 129/Re |
| KK | 白色 | 老年鼠中自发性糖尿病发病率高，葡萄糖耐糖量异常，血清胰岛素含量高，对双胍类降糖药敏感 | KK/Jic |
| SWR | 白色 | 乳腺癌发生率低；雄鼠在接触丁醇氧化物或维生素K缺乏时死亡率高；常见动脉硬化症 | / |
| 615 | 深褐色 | 肿瘤发生率为10%~20%；雌性为乳腺癌，雄性为肺癌；对津638白血病毒敏感 | / |
| SMMC/C | 白化 | 对疟原虫敏感；高乳腺癌发病率 | / |
| SMMC/B | 白化 | 对减压病敏感；肿瘤自发率低 | / |
| 津白1 | 白化 | 肿瘤自发率低 | / |
| 津白2 | 白化 | 乳腺癌发病率高 | / |
| 中国1 | 白化 | 自发肿瘤少见 | / |
| NZB | 黑色 | 有自身免疫性溶血性贫血；自发性高血压和高血压心血管病，有抗核抗体；有髓外造血现象和类狼疮性肾炎 | NZB/J NZB/N |
| NZW | 白色 | NZB与NZW杂交F1代有红斑狼疮(LE细胞)和抗核抗体阳性 | / |

(二) 近交系大鼠

常用近交系大鼠品系如表 2-2 所示

表 2-2 常用近交系大鼠

| 品系 | 毛色 | 主要特征 |
|--------|------------|--|
| F344/N | 白化 | 原发和继发性脾红细胞免疫反应性能低;旋转运动性低;血清胰岛素含量低,雄鼠乙基吗啡和苯胺的肝代谢率高;可做苯酮尿症动物模型。对高血压蛋白质的产生有抗性。乙烯雌酚吸收快且易引起死亡。肾脏疾病发生率低。可做周边视网膜退化模型。对囊尾蚴易感;乳腺癌自发率为雄性 23%,雌性 41%;脑垂体腺瘤发病率为雄性 24%,雌性 36%;睾丸间质细胞瘤发病率为 85%;甲状腺瘤发病率为 22%;单核细胞白血病发病率为 24%;雌性乳腺纤维腺瘤发病率为 9%;多发性子宫内膜肿瘤发病率为 21%。 |
| Lou/CN | 白化 | 浆细胞瘤高发系;其同类系 Lou/MN 为低发系。两者组织相容性相同,回盲部淋巴结产生的自发性淋巴瘤-免疫细胞瘤,可移植于同系大鼠和其杂交后代。60%合成单克隆 IgG、IgA;8 月龄以上的大鼠自发浆细胞囊肿发生率雄性为 30%,雌性为 16%;产生单核免疫球蛋白 IgG 占 35%,IgE 或 IgA 占 36%;主要用于免疫学研究中的单克隆抗体制备。 |
| ACI | 黑色、腹部和脚白色 | 28%的雄性和 20%的雌性有单侧肾缺如或发育不全,或肾囊肿,自发性肿瘤发生率为:雄鼠睾丸肿瘤 46%,前列腺肿瘤 17%,脑垂体肿瘤 5%,肾上腺肿瘤 16%,皮肤、耳道及其他类型肿瘤 6%;雌鼠脑垂体瘤 21%,子宫瘤 13%,乳腺癌 11%,肾上腺瘤 6%,血清甲状腺素含量低,繁殖力低,死胎发生率为 11%。该品系大鼠呈现低血压,对变化环境适应期长,先天性泌尿生殖异常,易诱发前列腺癌。 |
| M520 | 白化 | 收缩血压低;苯胺的肝脏代谢率低,乙基吗啡代谢率高;极易感染肺炎和囊尾蚴病。小于 18 月龄时,子宫瘤、脑垂体前叶瘤、肾上腺皮质、髓质及间质地细胞瘤的发生率在 10% 以下。大于 18 月龄时,子宫瘤的发病率为 12%~50%;肾上腺髓质瘤为 65%~85%;脑垂体前叶瘤为 20%~40%;未交配雄鼠的间质细胞瘤为 35%; α -乙酰氟胺诱发肿瘤敏感。 |
| BN | 棕色 | 先天性高血压发病率为 30%;肾盂积水发病率为 30%;31 月龄的大鼠心内膜疾病发生率为 7%;可发生抗实验性过敏性脑膜炎,抗自身免疫复合物性肾炎。可用于白血病骨髓移植研究。上皮肿瘤发生率雄性为 28%,雌性为 20%。雄鼠最常见的肿瘤为膀胱癌,发生率为 35%;胰岛腺瘤为 15%。雌鼠脑垂体腺瘤发病率为 26%;肾上腺皮质腺瘤为 19%;宫颈肉瘤为 15%。 |
| LEW | 白化 | 血清中甲状腺素、胰岛素和生长激素含量高;对实验性过敏性脑脊髓炎敏感;诱发自身免疫心肌炎高度敏感;自身免疫复合物血管球形肾炎敏感。 |
| AGVS | 白化 | 易感染实验性过敏性脑脊髓炎;对溶组织内阿米巴有抗性;繁殖力良好。 |
| CAS | 白化 | 高发龋齿;生育能力低;产仔少。 |
| BVF | 白化 | 龋齿发病率低;自发免疫甲状腺炎;25%~30%的中老年鼠自发脑垂体瘤,适用于肝癌研究。 |
| WF | 白化 | 自发性单核细胞白血病发病率较高,为 28%~36%,雌鼠自发肿瘤发病率为:脑垂体瘤 27%,乳腺癌 21%,血清中生长素含量低。 |
| SHR | 白化 | 高血压发生率高,且无明显原发性肾脏或肾上腺损伤,心血管疾病发生率高。尿嘌呤糖尿病能进一步使血压增高,动物对抗高血压药物有反应。循环血中的促肾上腺激素水平明显偏高。 ¹³¹ I 代谢率较正常鼠减少,甲状腺重量增加。 |
| COP | 头部被毛呈黑色头巾状 | 对乳腺癌有抵抗力;脑垂体小;可自发胸腺癌;对囊尾蚴有抵抗力;可用于前列腺癌的移植研究和模型建立。 |
| GH | 白化 | 为遗传性高血压,可能与肾及前列腺素的分解代谢有关,有心肌肥大和心血管疾病。心率快于正常血压品系的 20%,体脂肪含量较低,心脏比正常品系大 50%,是研究高血压和心血管疾病的良好模型。 |