

论实验动物的进展与管理

罗 祯 美

(中国人民解放军军事医学科学院)

实验动物是多种科学领域内研究工作的重要实验材料。若没有优质的实验动物,虽有优秀的科研人员,精密的仪器,也得不出准确的实验结果来。

实验动物的来源与进展

实验动物是专门培育供实验用的动物。它也是来源于野生动物,从野生到家养,通过驯化和定向培育,按着人们的需要发展为:(1)经济动物,如肉用、乳用、蛋用、皮毛用等。(2)玩赏动物,如踏车鼠,玩赏犬等。(3)实验动物,如小鼠、大鼠、豚鼠等。以小鼠为例,我国三千多年前,就有养小鼠(踏车鼠)供玩赏的,以后传至日本称南京鼠,自18世纪开始用作实验动物,经过纯化发展到目前的多种实验动物,如小鼠有肿瘤鼠,糖尿病鼠、白血病鼠、先天性肌肉萎缩病鼠等。在1972年以前,国际上公认的小鼠近交系约有250个系统,至今又在无菌动物的基础上,进展到应用无胸腺裸体动物等。现在世界上纯品系小鼠有500多个品系,家兔有6个品系,豚鼠有12个品系,大鼠有200多个品系。此外,欧美和日本培育的实验动物还有小型猪和小猎兔犬,以及日本培育的一种实验用兔,体毛茶褐色,其成年体重仅为250—300克……。

随着实验动物的进展,对实验动物的研究工作,在国际上已成为一门独立科学,现在世界各国大都成立了实验动物的研究机构。联合国设有实验动物国际委员会,其任务是帮助实验动物科学的发展与标准化,并收集和推广实验动物的科学情报与促进国际间的协作;美国1929年设立遗传研究所,1952年改设实验动物资源研究所(实验动物中心);法国1940年成立实验动物繁殖中心,于1953年改设实验动物选择中心;英国1945年成立实验动物委员会,1947年改为实验动物局,1958年成立实验动物中心;日本1944年增井、近藤育成小鼠近交系,1951年成立实验动物研究会,1957年改为日本实验动物研究会。

从实验动物的进展可以看到,搞实验动物工作的同志肩负着双重任务,他既有保证目前生产供应的任务,又有科学研究的任务,只有这样才能保证各研究单位所需的优质实验动物,为我国科学事业迅速赶上和超过世界先进水平作出贡献。

实验动物的特点

一、实验动物的“三性” 实验动物由于经过人们的定向培育与纯化,已具备与野生动物或家畜不同的特性,如个体动物遗传的均一性,敏感性和一致性(即实验再现性好)等,所以使用少量的动物,就能将实验重复出来,并得到准确的实验结果。动物越敏感就越要求有更好、更严密的管理。如无菌动物,只要一接触致病菌,就毫无抵抗能力,会立刻出现该病的典型症状(病理模型)。

二、实验动物的“三带” 实验动物虽然经过长期家养与人工培育,但一般的实验动物,迄今仍保持原来野生动物带细菌、带病毒、带寄生虫的特点。在正常情况下,由于动物身体的防御机能与附生微生物的相互对抗平衡,所带细菌、病毒或寄生虫等不能施展其致病作用。如果这种平衡受到破坏,动物就会生病。例如,新买来的狗、猴、兔、豚鼠等,经过捉、拉、捆、吊,长途运输及换了新的环境,神情紧张,加上饲养管理不当,吃食不好,营养紊乱等等因素,造成身体自然防御机能的损害和新陈代谢的变化,致使身体抵抗力削弱,这就破坏了健康时的防御机能与附生微生物的平衡,使附生于粘膜上的肺炎球菌、化脓链球菌等有机会危害动物。

实验动物的应用

实验动物的应用很广,从四个现代化来说,新农药的研究,工业劳动卫生的研究,国防生物实验和医学、药理学、兽医学以及研究开发生命科学等大量的科学研究工作,都不能摒弃动物实验这个手段。以小鼠为例:实验小鼠是目前医学研究工作中广泛应用的动物,最初用作毛色遗传,移植,性周期,染色体观察,并在实验治疗中应用小鼠感染疟疾,血吸虫,流感、细菌性疾病和放射病与抗癌药物的研究,以及各种药物、血清疫苗等生物制品的检定等。由于小鼠繁殖周期短,仅21天左右,又多用于避孕药的研究等等。目前国际上常用的实验动物分类方法有:

一、按遗传学控制分类

(一)近交系¹⁾——采用兄妹(或亲子)近亲交配繁殖20代以上的纯品系动物,它具有遗传的稳定性,即个体动物遗传的均一性,以及对实验的敏感性和一致性。实验证明,各纯品系小鼠反应虽不相同,但每一品

1) 田嶋嘉雄编集 1972 实验动物学各论。

系内的小鼠反应基本一致。根据我院的实验结果,纯品系小鼠 8 号和 6 号对鼠疟原孢子孢子感染,几批实验的阳性率均可达 100%,但 3 号、5 号、7 号、9 号等纯品系小鼠每批实验感染不大敏感,用普通的瑞士小鼠做实验,反应很不规则,可见选用纯品系动物做试验效果准确。

(二)突变种——正常染色体基因发生变异的具有各种遗传缺陷的突变品系。这种动物模型,是研究人类遗传性疾病,免疫学和肿瘤学的主要试验材料(目前国际上已有突变种小鼠 350 多种;大鼠 50 多种)。如裸体小鼠无胸腺,无 T 淋巴细胞,其免疫机制很脆弱,对病的易感性很强,它不排斥移来的肿瘤细胞,故适合于做各种免疫学试验及研究麻疯病。以往只有背上长够九条纹的狨猴的身上才能生长麻疯杆菌,这种动物难于寻找,也不易饲喂和操作,现在无胸腺裸鼠身上可以生长麻疯杆菌,更有利于麻疯病的研究。

(三)封闭群——同一血缘品系内随意交配繁殖的动物,它具有无限变化的杂种性,但需要维持避免近亲交配,这里所说的近亲交配,不仅是指避免兄妹交配,而且还指避免亲子、表兄妹、侄、伯之间相互交配,以防世代性质发生变化。

(四)杂交一代动物——两个近交系动物之间的杂交第一代动物(简称 F_1),它既具有纯品系动物的特点,又获得体质健壮,抗病力强的杂交优势。

(五)杂种动物——任意交配繁殖普通的杂种动物。优点是:价格便宜,仔代具有旺盛的生命力,适应性强,繁殖率高,生长快,易于饲养管理。缺点是实验反应不规则,所以实验需重复多次。

二、按微生物控制分类

(一)无菌动物(Germfree animal)——没有任何细菌的动物。早在 1896 年纽特拉尔(Nudal)氏研究在无菌条件下饲养豚鼠,当时由于饲料和设备条件不良而失败,1928—1940 年美国开始建立无菌动物室,1950 年日本也开始建立无菌动物室。目前无菌动物不仅应用于生物学、免疫学,而且广泛应用于生理学、生化学、病理学以及临床等。

(二)无特殊病原体动物——S. P. F (Specific pathogen free)动物,它不是绝对无菌,但是没有寄生虫和无特殊病原体的动物。

(三)已知菌丛动物(Animal With Known bacterial flora)——凡具有对本实验无害的已知菌的动物均可当作无菌动物使用。

(四)常规动物——非无菌动物,即在自然环境中饲养的普通动物。

实验动物的管理

饲养实验动物,必须根据动物的种类与个体特性

进行科学的饲养管理。不同动物对饲料要求往往不同,以狗、猫来说,肉类是最好的营养,而对家兔、豚鼠则新鲜苜蓿和嫩青草等最佳,又如 DBA 纯品系小鼠则需要高蛋白饲料,再如小鼠可以在体内合成维生素 $C^{1)}$,而豚鼠和猕猴等动物,则必须从食物中摄取维生素 C。若小鼠饲料中缺乏维生素 A,它合成维生素 C 的能力就减弱。因此,需要加喂鱼肝油补充维生素 A。因小鼠对胡萝卜素转变为维生素 A 的效率最高,所以给小鼠加喂点胡萝卜非常有益。此外,应根据动物的生活习性,创造一个适宜的饲养环境,使它们能正常的生活、配种和繁殖等。

实验动物生活地点的空气必须新鲜,卫生条件良好,温湿度适宜。如冬季小鼠间的室温以保持 18—22℃ 之间为好,最高不宜超过 26℃,最低不宜低于 18℃。(若低于 16℃,要注意保罐温),夏季门窗开放,室温在 30℃ 左右均能正常进行生产,但超过 35℃,则影响母鼠受胎与仔鼠的生长发育。一般在大规模生产的小鼠间,冬季鼠罐内只需稍加锯末与增放卧草,在小规模纯品系小鼠的种子生产间,由于小鼠数量少,室温较低,每当季节交替时,室温不易控制,特别需要保罐温,以预防小鼠患肺炎和仔鼠拉稀。

根据实验动物有带细菌、病毒、寄生虫的特点,且随着时间延长而增多,所以我们有“3 月不消毒,毛病自然出”的经验,故必须采取每周小消毒,每月中消毒(喷雾消毒),每季大消毒(室内熏蒸消毒)等防病灭菌措施。同时,要注意四季防病,如春天气温多变,重点预防肺炎,及时检虫驱虫,防止虫病蔓延;夏季气温高,动物一般食欲减退,抵抗力减弱,受胎率降低,发病率高,因此要做好室内的通风与降温,减少单位饲养密度,减少带仔等;秋季早晚风凉,寒气渐大,实验动物易患肺炎、拉稀等病,因此须逐步采取防寒措施;冬季开始送暖气时,温度不易过高。我们的经验是:初送暖气勿太高,室内干燥把水浇。若烧煤炉取暖,要把煤炭敲成细块,注意少添勤加,防止一次倒入煤块太多,火很久上不来,室温突然下降,待火上来时,室温又突然升高,室温忽高忽低易使动物患病。在生产上要结合气候冷热的变化,确定带仔头数,天气冷带 9 只,天气热带 7 只,不冷不热带 8 只。这样既可保证仔鼠质量,又可使母鼠早日恢复健康,提高母鼠受胎率;根据蛙夏吃飞虫冬睡眠的特点,夏天在蛙室装灯,晚上开灯引虫喂蛙,冬天将蛙按不同数量装箱埋土冬眠,随用随取,以确保四季用蛙;又根据猫爱吃鼠的习性,将药液注入小鼠的腹腔或皮下,再将鼠投入猫笼内喂猫,以解决猫自动服药的问题;此外,实验以后的动物管理也是非常重要的,例如用猴做实验时,要掌握猴的特性,杜绝因管理不善致使实验猴拉稀等现象。

1) P. B. 霍克等(许鹏程等译)1965 实用生物化学。