中国实验用小型猪的培育、开发与应用

北京农业大学实验动物研究所等*

摘　要　本项研究以中国广西、贵州引进的香猪为原始素材，通过扩群繁育，全同胞交配，连续闭锁性继代选育过程，培育了遗传背景清楚、生产性能稳定、生长发育一致的中国实验用小型猪。在此基础上，研究了该猪的生长发育规律、解剖组织学结构、生理生化常值、饲养管理特点、疾病监测、净化与控制以及在比较医学中的应用。

研究结果表明：中国实验用小型猪具有体积小、繁殖力强、遗传性能稳定、适应范围广泛、饲养管理方便等特点，其某些组织解剖学结构及生理生化常值与人相似，可自发性或高脂膳食诱发产生动脉粥样硬化症（AS）。其AS病变在分布与性质上与人类高度近似，而且在药物防治实验性AS模型方面反应良好；该猪并易于进行口腔医学实验研究。其牙齿用羟基磷酸钙碘仿合剂盖髓后与人牙病理变化一致。牙齿人工龋病损与牙齿自然龋损、人牙人工龋病理表现亦很一致。该猪还适宜做微粒植皮，麻醉试验等研究；是理想的生物学、比较医学、兽医学研究的实验动物。

关键词　小型猪　　比较医学

小型猪做为实验动物，对于大型猪场净化SPF猪群的建立及生产高质量的生物制剂乃至胚胎移植等生物工程中具有重要的作用。由于它在心血管系统、消化系统、皮肤结构、骨骼发育、矿物质代谢方面与人类有较大的相似性，其在生物医学等许多领域中亦得到广泛的应用[1～3]。特别是在利用小型猪作为动物模型方面1982年、1985年曾先后两次分别在中国台湾和美国马里兰州举行了“猪模型应用于生物医学研究”国际研讨会，系统地反映了猪模型在生物医学研究中的重要地位[3，4]。

早在50年代初，美国就开始了小型猪的培育开发研究[5]，到80年代中，美国、西德、日本、苏联等国先后培育了明尼苏达、尤卡坦，哥廷根，西伯利亚等10多个小型猪品种、品系，并对小型猪的特点及应用进行了大量的研究[6～8]，有力地推动了生物医学、兽医学、药学及畜牧业的发展。

我国猪种资源丰富[9]，但小型猪的培育工作一直是空白，与国外先进国家相比落后几十年。随着我国畜牧业水平的提高，生物医学、兽医学的进一步发展、培育、开发和应用我国实验用小型猪已迫在眉睫，同时也是赋予畜牧兽医科技工作者的历史使命。因此，本研究旨在引入广西、贵州香猪的基础上，培育中国实验用小型猪，并开发扩大小型猪在生物医学领域中的应用。

材料与方法

一、中国实验用小型猪的选育

1.动物来源：由广西、贵州引入健康香猪，以生产性能、体型外貌、遗传背景为指标组

*北京农业大学畜牧系、生物学院、兽医学院、实验站，河北医学科学院、北京口腔医院

成基础核心群，并扩群繁育。

2.选育方法：采用全同胞交配的方式，进行连续闭锁性继代选育，建立纯系农大Ⅰ号，并通过极进杂交，横交固定建立适应性强的农大Ⅱ号，白毛品系农大Ⅲ号。

二、中国实验用小型猪的基础研究

1.实验动物：经选育后的纯系小型猪。

2.实验方法：

（1）生长发育规律：应用“比量方程”$y=ax^b$法[10,11]研究局部对整体的异速生长或相对生长；采用胰酶G-带技术进行染色体G-带核型分析，比较染色体x和q的带型差别。

（2）饲养管理与营养需要：通过观测、记录、分析，记述小型猪的生活习性，繁殖性能，表型参数，提出管理方案。利用KB-Ⅱ型呼吸测热室测定基础代谢、维持能量需要。氮平衡试验测定日粮粗蛋白水平。

（3）解剖组织学结构：常规法测定并记述、绘图、制片、形成图文并茂的系统资料。

（4）生理生化常值测定及血液成份的动态变化：采用经典常规分析方法与现代化测试手段，包括利用自动分析仪，多导生理记录仪，放免闪烁仪等。

（5）消化生理特点及肠道正常菌群：采用乙烯小管作标记物测定食糜通过消化道时间。稀释滴种细菌定量法研究不同月龄猪肠道正常菌群含量与分布。

（6）麻醉试验：对甲醚酯等药物进行筛选与复合应用，并对麻醉效果及对呼吸、心率、体温、免疫功能、离子浓度和催醒等的影响进行了研究。

三、小型猪疫病监测及防疫措施

1.监测动物：广西、贵州香猪及培育的纯系小型猪。

2.监测方法：对广西、贵州地区的主要疫病与寄生虫病通过血清学、虫卵检查等方法进行调查，并结合我们小型猪场的情况，研究制定净化、预防措施，建立疫病诊断方法，并定期进行监测。

四、小型猪在比较医学中的应用

1.实验动物：培育后的纯系小型猪。

2.试验方法：

（1）自发性与诱发动脉粥样硬化模型的建立与形态学观察：利用粗蛋白16.76%，代谢能为2969大卡/kg的常规饲料饲喂健康雄性小型猪4只，观察期1～1.5年，通过血脂（TC、TG、LDL、HDL）水平及形态学观察有无AS发生；利用高胆固醇食物（10%蛋黄粉和1.2%胆固醇）诱发动脉粥样硬化的形成。实验期为14周，并利用生前有三年以上血脂检查资料的患者及有Ⅲ级以上狭窄冠状动脉粥样斑块的尸检材料，从器官水平至细胞，亚细胞水平进行形态学比较。

（2）硝苯啶对中国实验用小型猪实验性动脉粥样硬化预防作用的研究：设AS模型组与硝苯啶预防组，动物模型的建立见（1）。硝苯啶预防组在每日上午给料前，按40mg/kg体重/日一次饲喂硝苯啶，连续29周，测定血液生化指标及进行病理形态学观察。

（3）实验用小型猪在口腔医学中的应用：对小型猪的口腔牙颌系统进行解剖和组织学观察；并在全麻下对其牙齿行进牙齿活髓切断术，再用新材料羟基磷酸钙碘仿合剂盖髓，观察牙髓病理变化。

（4）实验用小型猪微粒植皮的研究：利用琥珀酸脱氢酶法定量研究液氮冷冻贮存法

对皮肤活力的影响。并从临床和组织学角度上比较自体微粒皮、自体微粒皮-新鲜同种异体皮和自体微粒皮-冷冻同种异体皮三种植皮方法的效果。

结果与分析

一、中国实验用小型猪的培育

中国实验用小型猪纯系农大I号，经过四年的继代选育过程，近交系数已达37.5%以上，大大提高了遗传同质性。六月龄平均体重25～28kg，体尺54.5cm，26.61cm，45.91cm；平均日增重0.0553kg。成年母猪体重35kg，成年公猪体重26.5kg，平均产仔数6.39头/窝。断奶（8周龄）窝重42kg（按7头计）。体型、外貌、毛色整齐一致，已达到国际同类实验小型猪水平。

二、中国实验用小型猪的基础研究

中国实验用小型猪早期生长迅速，前躯发育强于后躯，母猪发育优于公猪，性成熟早，发情症状明显，发情周期规律，四季均可发情配种。表现了中国猪种的突出特点。小型猪易于饲养管理，10～30kg体重维持能量需要98.6～132.1kcal ME/$W^{0.75}$/d。在日粮3 000cal DE/kg时，蛋白水平维持在12.7%即可满足正常生长发育需要。小型猪染色体x带型与人类完全一样。

小型猪组织解剖学结构与大型猪种无显著差别，其生理、生化常值与人类较为一致。血液化学成份在四月龄前呈规律性变化，四月龄后趋于稳定。小型猪胃成熟较其它大型猪种早，食糜通过消化道的速度显著缓慢。消化道内正常菌群分布与其它猪种无显著差异，但两个月后乳酸杆菌，消化球菌，韦荣氏小球菌占优势。

小型猪麻醉试验证实甲醚酯、戊巴比妥钠、安泰酮、新保灵和噻胺酮等药物中以噻胺酮的效果最佳。

三、中国实验用小型猪的疾病监测与防疫措施。

中国实验用小型猪疾病净化与控制是在原产地疾病普查的基础上，结合北京市猪病流行特点，建立消毒防疫制度、驱虫制度、免疫程序、工程防疫、定期监测以及净化措施，保证了中国实验用小型猪选育，繁育工作的顺利进行，同时达到实验用小型猪的健康要求。即无人猪共患病：布氏杆菌病、钩端螺旋体病；无烈性传染病：猪瘟、猪丹毒、猪肺疫、仔鼠副伤寒；无慢性传染病：猪萎缩性鼻炎、猪密螺旋体病、伪狂犬病、猪肺炎支原体感染以及内外寄生虫，符合一级实验动物标准。

四、小型猪在比较医学研究中的应用

1.实验性及自发性粥样动脉硬化（AS）模型的建立及与人体动脉粥样硬化进展性斑块的比较：饲喂高胆固醇食物的小型猪实验后14周腹主动脉及胸主动脉上段出现黄白色条索或片状脂斑，以腹主动脉为重，表现为高起斑块。苏丹Ⅲ染色阳性，光镜及透射电镜下，可见内膜增厚，内皮下间隙加宽，基质成份增多等特征性表现，扫描电镜下，内皮细胞收缩、肿胀、表面纤维蛋白沉积。冠状动脉AS病变主要位于左主干及前降支，右冠状动脉近口部，24～46周时，AS病变加重并开始扩展。自发性病变与诱发的AS病变分布一致，仅病变轻微。因此，中国实验用小型猪对高脂膳食诱发实验性AS颇为敏感，且可自发性产生，是AS研究方面的理想实验动物。与人类比较，其血脂水平与AS病变在分布和性质上非常近似，

特别是冠状动脉主要发生在壁外冠状动脉主支的近侧段。腹主动脉重于胸主动脉。主动脉AS病变早于冠状动脉。

2.硝苯啶对AS预防作用研究：硝苯啶组AS病变面积由模型组的23.8%减少到6.2%。冠状动脉AS斑块厚度比值由38.9%减少到23.6%，但血中脂质及Ca含量均无明显改变，电镜观察AS模型组斑块内含成型平滑肌细胞多见。而硝苯啶组斑块内多属收缩型。

3.在口腔医学中的应用：小型猪牙弓为狭长拱形，磨牙与人牙相似为尖窝咬颌关系。牙齿分类及各类牙齿在牙冠、牙髓腔、根管形态，牙齿硬组织和口腔粘膜的解剖组织表现和生长发育与人有极大的相似性。其牙齿用羟基磷酸钙碘仿合剂盖髓后与人牙病理变化一致。牙髓从急性炎症迅速恢复，三个月后有继发牙本质形成，根端未见明显病理表现。小型猪牙人工龋病损与人牙自然龋损、人牙人工龋损病理表现亦一致。以上结果表明小型猪体积小，口裂大，操作方便，是理想的口腔医学研究的实验动物。

4.小型猪微粒植皮的研究：皮肤在液氮中贮存5d后活力为新鲜皮肤的82.46%。180d后为44.7%，与贮存21d后的活力（52.03%）无显著差异。自体组、新鲜组和液氮组创口愈合时间分别为31.08±2.72，37±1.15和25.12±5.66d。与对照组（52±7.02d）差异均极显著。其它组之间除新鲜组与自体组无显著差异外，其它差异显著。

液氮组异体皮的排斥反应较新鲜组出现晚且反应较轻。新鲜组中淋巴细胞和嗜酸性白细胞的增加，组织中淋巴细胞的浸润与排斥反应相平衡。液氮组淋巴细胞和嗜酸性白细胞变化不明显。

结　　论

中国实验用小型猪经培育、基础研究及应用研究，结果表明：小型猪具有遗传背景清楚，遗传性能稳定以及同质性高的特点。且体型小、繁殖力强、性温顺、易于饲养管理、便于实验操作，是理想的实验动物。在生物医学、兽医学、比较医学领域中的应用具有极其广泛的前景。

（本文获中国实验动物学会第一届论文评比一等奖）

参 考 文 献

1.Hsu CK.Uses of Pigs in Biomedical Reseach Strengths and Limitations is Pig Model for Biomedical Research.1982；3～10

2.Bustad LK, et al.Swine in Biomedical Research Pacific Nothernest Laboratory Richland WA 1966

3.Panepinto LM.Lab Anim Sci 1986；36（4）：343

4.Roberts HR, Dodds WL. Pig Model for Biomedical Research 1982

5.Destmers A.Z Tierz Zuchtbiol 1986；68：41

6.England DC, et al. Growth 1954；18：207

7.Panekinto LM, Phillips RW.Lab Anim Sci 1986；36（4）：344

8.Glodek P, et al. Zuchtungskunde 1977；49（1）：21

9.李炳坦.《中国猪种》（一）、（二）.上海科技出版社

10.Berg RT.J Anim Prod 1978；26：245

11.Dauies AS.J Anim Prod 1974；19：367

The Breeding Exploitation and Application of Chinese Miniature Experiment Pig

(Institute of Laboratory Animal Science, Beijing Agricultural University)*

Introduced from Guang xi and Guei Zhou Provinces, in the south of China, a population of Chinese Miniature Pig (commonly called Fragrant Pigs), with a clear genetic background, stable productive performance and uniform growth and development for experiment was developed as a result of full mating, mass and closed breeding. The growth and development pattern, anatomic and histological structures, normal physiological and biochemical indices, feeding and management control and eradication of disease and application in comparative medicine have been extensively studied.

The results showed that Chinese Miniature Pigs have the unique characteristics of small size, stable genetic performance, high prolificacy, strong adaptability. Some anatomic and histological structures, and normal physiological and biochemical indices of the miniature pig resembled those of human beings. Atherosclerosis was produced pathologically by feeding hyperlipoid ration. The pathological changes of atherosclerosis were similar to those of human beings. The responses of experimental model to prevention with drug were significant. The miniature pigs were used for the study of stomatology. Not only were the changes of dental pulp covered by hydroxy calcium phosphate-iodoform similar to those of humans but also of artificial decayed teeth of the minipigs similar to natural and artificial decayed teeth of humans. Preliminary studies of skin grafting and anaesthesia were also made in the minipigs. It was considered that the minipigs could be used in the studies of biology, comparative medicine and veterinary medicine.

Key words Miniature pig Comparative medicine

*Department of Animal Science, College of Biology; College of Verterinary Medicine; Experimental Station, Beijing Agricultural University. Medicine Academy of He bei province. Beijing Stomatological Hospital.