

关于我国实验动物资源建设与发展的思考

程 苹¹ 王锡乐² 卢 凡¹ 张 鹏¹ 贺争鸣³

(1. 科学技术部国家科技基础条件平台中心, 北京 100862; 2. 北京市实验动物管理办公室, 北京 100195; 3. 中国食品药品检定研究院实验动物资源研究所, 北京 100050)

摘要: 阐述了实验动物资源作为科研基础条件在生命科学和生物技术、医学研究、新药创制等领域科技创新中的重要作用, 分析国际实验动物现状和发展趋势, 简要概述了我国实验动物资源建设和发展现状。在此基础上, 根据新时代实施创新驱动发展战略、提升国家科技创新能力对条件资源建设提出的新要求, 提出加强我国实验动物资源建设的相关思考和建议。

关键词: 实验动物; 科技资源; 资源建设; 科技创新

中图分类号: G311

文献标识码: A

DOI: 10.3772/j.issn.1674-1544.2018.05.008

Reflection on Construction and Development of Laboratory Animal Resources

CHENG Ping¹, WANG Xile², LU Fan¹, ZHANG Peng¹, HE Zhengming³

(1. National Science and Technology Infrastructure Center, Beijing 100862; 2. Beijing Administration Office of Laboratory Animal, Beijing 100195; 3. Institute of Laboratory Animal Resources, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050)

Abstract: The paper introduces the laboratory animal resources, as an important research material, plays a key role in the science & technology research, especially in the life science, drug development, medical research and other important fields of scientific and technological innovation, analyses international laboratory animal resources development status and trends. By using of reviewing the construction and development of laboratory animal resources in China, on the basis of the requirements of strategy of implementation of innovation-driven development and the promotion of national scientific and technological innovation ability to innovation infrastructure, the paper puts forward some suggestions on strengthening the construction of laboratory animal resources in China, and provides some ideas and relative reference for the policy making of the construction of laboratory animal resources in China.

Keywords: laboratory animal, science and technology resources, resource construction, science and technology innovation

作者简介: 程苹 (1973—), 女, 国家科技基础条件平台中心副研究员, 研究方向: 科技资源管理; 王锡乐 (1981—), 男, 北京市实验动物管理办公室助理研究员, 研究方向: 实验动物管理; 卢凡 (1971—), 男, 国家科技基础条件平台中心副研究员, 研究方向: 科技资源管理; 张鹏 (1983—), 男, 国家科技基础条件平台中心助理研究员, 研究方向: 科技资源管理; 贺争鸣 (1957—), 男, 中国食品药品检定研究院研究员, 研究方向: 实验动物种质资源和种子保存及实验动物标准化研究 (通讯作者)。

基金项目: 国家科技基础条件平台专项课题“我国实验动物资源现状调查与发展趋势研究”(2015DDJ1ZY05)。

收稿时间: 2018年3月27日。

0 引言

创新驱动发展战略对我国的科技创新能力提出了更高要求，科研材料、仪器设备和设施、科学数据作为科学研究不可或缺的基础条件资源，其科学发展和有效利用已经成为提升我国科技创新能力的重要保障。

实验动物是科学研究过程中必不可少的条件资源和重要手段，在探索生物起源、攻克疑难病症、抵抗衰老、创制新药等科学研究中，以及在保护生态环境、生产农畜产品、检验进出口商品等众多领域中，发挥着重要的基础支撑作用。其发展水平已经成为衡量国家、地区或科研单位科研水平的重要标志。

发达国家高度重视实验动物科学的发展，而我国实验动物科学的发展，特别是在实验动物资源的建设和创新发展方面与发达国家相比还存在一定的差距。因此，本文拟在介绍实验动物资源在科学研究中的重要地位和作用的基础上，通过比较国际和国内实验动物资源建设和发展现状，尝试为我国实验动物资源建设和创新发展提出参考性建议。

1 实验动物资源的地位和作用

1.1 支撑生命科学基础研究

生命科学和生物技术产业的快速发展，有效提升了人类的生存能力和生命健康水平。作为生命体来说，人与动物有许多基本特性是相同的，可以说，在生命科学研究领域，所有重大技术突破都是在实验动物上实现的。例如，脑疾病是人类健康领域正面临的重大挑战，全球有近 10 亿位脑疾病患者，每年产生约 1 万亿美元的经济负担。由于非人灵长类的脑在结构、功能活动等方面与人脑高度相似，因此已成为人类正常脑高级功能研究的关键实验动物和脑疾病机理和治疗方法研究最好的模型动物^[1]。2018 年，我国科学家经过 5 年努力，成功克隆了与人类最相近的非人灵长类动物——猴。这一科研成果对阿尔茨海默症、自闭症等脑疾病以及免疫缺陷、肿瘤、代

谢性疾病的机理研究、干预、诊治产生了重大影响，满足了脑疾病和脑高级认知功能研究的迫切需要。

1.2 支撑医学研究发展

实验动物广泛应用于临床医学研究和医学实验室研究。医学科学从“经验医学”发展到“实验医学”，实验动物和动物实验发挥了重要的推动作用。目前，实验动物和动物模型的应用能够极大地推动医学科学的发展，特别是能够为关键核心技术的突破提供支撑和保障作用的观点，已经达成了共识。医学史上许多重大成就，如传染病病原、疫苗、抗生素等的发现都依赖于动物实验。我们所知道的有关心脏、肺脏和肾脏等生理学知识的获得以及外科手术技能的提高，多数来源于动物实验^[2]。特别是动物模型的应用，能够为医学研究提供更加准确的评价，获得更为可靠的研究数据，从而为精准医学的发展提供重要支撑^[3]。

基础医学研究与临床医学的紧密衔接是推动现代医学创新突破的重要力量，而实验动物成为两者整合的关键纽带^[2]。目前，人源化实验动物模型随着基因工程技术飞跃发展，为基础医学研究的成果迅速转化为临床上新的治疗方法或手段提供了重要工具，解决了以人类自身作为实验对象而带来的伦理问题，促进了医学研究的快速发展和临床经验的快速积累^[4]。此外，人源肿瘤异种移植模型（Patient-Derived tumor Xenograft, PDX）的创建推动了肿瘤学的研究^[3]。

1.3 推动新药创制技术的发展

任何一种新药的开发都离不开药物临床前研究。动物实验能够有效降低人类用药的副作用和伤害，是证明药物有效性和安全性的重要手段。例如，斑马鱼是具有突出优势的模式动物，其基因组与人类基因组高度同源，同源性达到 87%，已成为开展药物的高通量筛选、安全性评价等临床前研究的重要材料^[5]。辉瑞、罗氏等国际医药公司都在使用斑马鱼作为模式动物进行药物的筛选和研发。目前，经济合作发展组织（OECD）已经颁布了 9 项化学品鱼类（斑马鱼）毒性检测

标准。

生物制药领域越来越积极地使用转基因动物降低生产成本和投资风险。生物制药企业已经开始利用转基因动物生产药用蛋白和人类医疗营养保健品。世界上第一个获准上市的转基因动物生产的基因工程药物是美国麻省生物技术公司(GTC Biotherapeutics)研发的人抗凝血酶Ⅲ(商品名:ATryn),其潜在市场价值每年高达1.5亿美元;Parming公司发明的人用C1抑制剂,是市场上第一种用于遗传性急性血管水肿病的治疗性药物^[6]。目前欧洲、美国等一些国家开发的转基因药物已经超过120种^[7]。

2 国际实验动物使用情况

2.1 实验动物资源数量和种类的变化

从世界范围看,生物医学研究中实验动物的数量和种类都有明显变化。全球实验动物使用数量缺乏较为准确的统计数据。据估算,20世纪初到20世纪70年代初期,全球实验动物使用量急剧上升,1970年大约为1亿~2亿只。20世纪70年代中后期进入较为稳定时期,20世纪80年代以后逐步下降,目前又处于比较平稳的时期。2005年,全球179个国家实验动物总使用量为1.1亿只左右。从使用种类上看,啮齿类实验动物仍然是生物医学研究中的主要使用动物(占70%以上)。近年来,出于动物保护和伦理方面的关注,非人灵长类、犬类等高等动物作为实验动物的使用逐步减少,模式生物、养殖畜禽、野生动物、水生动物实验动物化研究与开发利用日益受到重视,鱼类、鸟类、白鼬逐步进入实验动物种类中,其中以鱼类的使用比较明显,在有些研究领域,鱼类的使用已经超过了哺乳动物^[8]。

2.2 实验动物研究能力成为发展重点

虽然实验动物使用的数量和种类在减少,但实验动物研究的强度和力度持续加强。一方面,基于科学管理和实验动物自身的发展,常规实验动物培育已经非常成熟,实验动物质量不断提高;另一方面,基因技术更多地应用于实验动物的科学研究,各国纷纷开展动物遗传修饰研究,

研制模型动物,基因修饰动物和免疫缺陷动物越来越多地用于人类多基因复杂疾病发病机制的研究和新药研发等科学研究,实验动物由一般使用常规动物逐步转向遗传修饰动物和各种模型的使用。如美国杰克逊实验室(JAX)保存有4000余种基因工程小鼠,英国剑桥大学建立了1.2万种基因敲除小鼠胚胎干细胞库,日本也积累了5000种以上的基因小鼠资源。

2.3 建立实验动物资源中心

各国投入大量经费,通过建设强大的数据库带动实验动物和动物模型的保存利用与创新技术发展,促进实验动物资源的多样化和集成发展。例如,美国建立了包括啮齿类中心、非人灵长类研究中心、斑马鱼资源研究中心等43个国家级实验动物资源和技术服务机构^[9]。美国JAX是世界上建立最早的小鼠资源中心,具有最权威的小鼠品系生物学特性及其和人类数据比较数据库系统。欧洲突变小鼠共享联盟的小鼠品系已经超过杰克逊实验室,在“国际小鼠基因剔除计划”、“国际小鼠表型分析计划”方面成为领头羊^[10]。日本生物资源研究中心保存了4000多个小鼠品系用于本国遗传修饰小鼠的研发、保种和资源共享。

3 我国实验动物资源现状

3.1 实验动物资源稳定发展

我国实验动物资源建设经历了从无到有、从有到发展的过程,取得了重大积累。20世纪80年代,钟品仁教授、孙靖教授从国外引进裸鼠繁育成功,建立起国内第一个实验动物屏障设施,标志着实验动物成为我国科学研究中重要的条件资源。在国家科技支撑计划、国家自然科学基金、重大专项等科技计划的支持下,常规实验动物(如大鼠、小鼠、犬等)得到快速发展,年增长率达到10%左右,增速较快。实验动物供求关系较为平衡,生产基本能够满足需求,有些年份还会出现供大于求的局面,例如2015年,实验动物的生产和使用总量的供求比例达到5:2。截止到2017年年底,我国实验动物资源品种、品系达到4700余种(包括遗传修饰动物),自主研

发了包括长爪沙鼠、树鼩、斑马鱼等多物种、多层次的实验动物新资源；在动物模型建立方面，以人类为疾病研究和新药研发为主的动物模型的研究能力和研究进度不断提升，创建了上千种基因修饰动物模型。实验动物新资源开发、基因修饰动物和疾病模型制作与评价技术也得到相应快速发展。2013—2015年我国实验动物生产量、使用量及供求关系情况见表1。

3.2 建立种子中心，推行共享服务政策

2006年，依托国家科技基础条件平台建设专项，我国建成了包括啮齿类、遗传工程小鼠、禽类、犬类、非人灵长类等7个种子资源中心和1个数据资源中心。据统计，截止到2016年年底，种子中心保存有小鼠（包括基因修饰小鼠）、大鼠、犬、非人灵长类等14大类4230种实验动物资源。随着更多品种动物的研发，还建立了果蝇、灰仓鼠、树鼩、斑马鱼、红鲫等种子中心，树鼩种质资源中心保存了3500只树鼩种群，斑马鱼资源中心保存了1100多个转基因（突变）斑马鱼品系，成为全球三大斑马鱼资源库之一^[8]。引种、保种、供种（资源共享）、研发成为这些中心的重要功能，并且随着科技发展和科研需要，实验动物的引种、保种数量和供种的服务能力都在不断提升。以国家遗传小鼠资源库为例，2016年资源库为国内近650家科研机构（包括企业）提供了近19万只、300余种小鼠品系。种子中心成为资源共享的重要载体。

3.3 实验动物资源管理体系逐步形成

随着实验动物资源的建设和快速发展，实验动物相关法律法规制度体系建设不断完善，1988年《实验动物管理条例》颁布实施，标志着实验动物资源纳入科技管理范畴。1997年，发布了

《实验动物质量管理办法》。随后，《国家实验动物种子中心管理办法》《国家啮齿类实验动物种子中心引种、供种实施细则》等部门规章相继发布，一些地方也发布了适合各地区工作需要的地方规章和制度。

依据《实验动物质量管理办法》，我国实行实验动物行政许可制度，进一步加强实验动物生产和使用管理力度。截止到2015年年底，全国31个省、自治区、直辖市以及部队系统的1382个实验动物单位，共有实验动物许可证1870个（其中，422家生产单位，1448家使用单位）。

此外，为进一步加强实验动物质量的规范化管理，我国建立了国家级和省级实验动物质量检测机构实行实验动物质量监管，形成了实验动物质量控制体系^[11]

4 我国实验动物建设与发展的建议

随着科技与人的关系越来越紧密，围绕生命科学和生物技术的科学研究更加聚焦在以人为根本的重大疑难疾病诊治、传染病防治、生物疫苗与新药开发等领域的研发方面。《“十三五”国家科技创新规划》在人口健康领域，针对“重大新药创制”和“艾滋病和病毒性肝炎”等重大传染病防治提出了明确目标和要求。面对科技创新需求的不断提升，实验动物资源要进一步聚焦科技创新关键重大领域发展过程中对实验动物资源的需求，通过增强资源自身质量和提升服务科研能力，实现对创新发展的更大支撑。

4.1 加强实验动物资源发展的法制化和标准化建设

实验动物资源发展需要加强法制化和标准化建设。法制化和标准化建设是推动实验动物行业健康发展的基础，而我国实验动物法律方面还存

表1 2013—2015年我国实验动物生产量、使用量及供求关系情况

年份/年	生产		使用		供求关系
	数量/万只	年增长率/%	数量/万只	年增长率/%	
2013	2184.29	-	882.78	-	3:1
2014	2284.22	4.6	987.42	11.9	5:2
2015	2617.77	14.6	1159.54	28	5:2
年均增长率/%	9.6		20		

在法律法规和相关标准制修订不够及时、行政许可管理和质量监督所依据的法律体系尚不完善、依法依规实施实验动物管理的基础还比较薄弱等问题。因此,建议推动《实验动物管理条例》的修订工作尽快进入立法程序,完善配套的部门法规和规章制度,继续加强推进行政许可证制度的实施。

我国实验动物技术标准和技术规范尚不健全,技术方法相对落后于国际发达国家,而且在质量检测网络协调管理与同步发展等方面还不能很好地满足我国实验动物科学发展的需求。因此,建议开展产品质量检测新技术和评价方法研究,进一步完善实验动物检测方法。开展实验动物高风险指标(人畜共患病和重大传染病病原体)的风险评估,建立质量监督检测制度和检测结果公开制度。开展能够对实验动物生产、运输和使用全过程实施监控的追溯体系研究,实现实验动物生产、使用信息的即时统计和量化分析。

4.2 加强保存利用与共享体系建设

我国在实验动物资源的保存利用与共享体系建设方面,在全国范围内建立了啮齿类、遗传工程小鼠、非人灵长类等7个种子资源中心和1个数据资源中心,初步提高了我国实验动物资源的保存利用效率,但我国仍然存在实验动物资源共享机制缺位的问题。这主要是因为有关政策、管理办法、运行机制还有待进一步健全与完善,目前有限的实验动物资源还不能最大限度地实现共享的问题,因此,建议强化实验动物资源建设与开放共享政策措施的实施,定期开展全国实验动物资源专项调查,建立国家实验动物资源信息服务平台,统一部署全国实验动物资源的建设。具体有以下3点建议。

(1) 建设国家级种子资源库,统一部署实验动物种质资源引种、保种和供种(资源共享)基地建设。在强化已建国家实验动物种子中心(资源库)能力建设的基础上,增加种子资源数量,提升资源质量,完善资源保存安全体系,形成国家实验动物种质资源库体系。

(2) 加强动物模型资源的开发和保存。通过

引进、收集、整理国内外动物模型资源,加强具有自主知识产权的动物模型创制,开展动物模型保存技术研究,建立模型资源与技术集成服务系统,实现与国际发展水平接轨。

(3) 建立国家实验动物资源信息化服务平台。加强实验动物与动物实验有关数据的采集和保护,推行资源标准化整理与数字化表达,按实验动物品种/品系建设完备的资源数据库,实行实验动物资源数据汇交制度,建立开放的信息化系统,促进实验动物资源的开放共享和利用。

4.3 加快实验动物和相关创新技术发展

目前,我国实验动物资源数量、品种/品系远少于国外,例如美国Jackson公司小鼠的种类远超过我国,且我国的实验动物质量不高,特别是新品种(品系)开发技术水平和支持力度不足,导致技术创新能力不强。此外,动物模型之间的精细化评价也有待加强。因此,建议针对具有重要应用潜质和我国优势资源的动物,应用前沿生物技术和动物培育技术,部署开展资源动物实验动物化、遗传育种、资源保存和标准化等关键技术研究,研发出一批具有自主知识产权的实验动物新品种(品系);开展能够体现人类多基因复杂系统疾病特征的基因修饰动物模型的研究,推动人类重大疾病和个性化治疗的人源化啮齿类动物模型和人源代肿瘤细胞动物模型的研发^[12]。

5 结语

生命科学和生物技术产业方兴未艾,其发展成为各国竞相争取的战略制高点,作为支撑科研的重要条件资源,实验动物的建设和利用随着创新需求的发展需要不断创新和发展完善。《“十三五”国家科技创新规划》关于“提升科研条件保障能力”中指出,要“开展实验动物新资源和新品种培育,加快人源化和复杂疾病动物模型创制与应用,新增一批新品种、新品系,资源总量接近发达国家水平;开展动物实验新技术和新设备开发,加强实验动物标准化体系建设,为

(下转第76页)

- [11] 曹志鹏. 创新驱动发展模式下我国科技资源配置效率[J]. 企业经济, 2013, 396(8): 155-158.
- [12] 孟卫东, 王清. 区域创新体系科技资源配置效率影响因素实证分析[J]. 统计与决策, 2013(4): 96-99.
- [13] 梁芳, 王毓军, 李学志. 东西部地区科技创新成本效率的比较研究[J]. 统计与信息论坛, 2010, 25(10): 70-73.
- [14] 杨志坚, 刘亮. 陕西省科技投入与经济增长的灰色关联研究[J]. 统计与信息论坛, 2012, 27(10): 89-93.
- [15] 张建清, 付利苹, 范斐, 等. 区域绿色科技资源配置效率的实证研究: 以桂林市为例[J]. 科技管理研究, 2016, 36(16): 243-249.
- [16] 李红玲. 民族地区科技资源配置效率初探: 以广西壮族自治区为例[J]. 科技管理研究, 2011, 31(23): 74-77.
- [17] 梅姝娥, 陈文军. 我国副省级城市科技资源配置效率及影响因素分析[J]. 科技管理研究, 2015(6): 64-68.
- [18] 徐巧玲. 科技资源配置与经济增长的关系[J]. 社会科学家, 2014(6): 61-64.
- [19] 陶雪飞. 城市科技创新综合能力评价指标体系及实证研究[J]. 经济地理, 2013, 33(10): 16-19.
- [20] 陈诗波, 王书华, 王晓颖. 创新能力影响城市发展的结构方程模型分析[J]. 中国科技资源导刊, 2016, 48(3): 14-20.
- [21] 王春枝, 赵国杰. 基于非径向SE-C²R模型与谱系聚类的中国区域创新效率分析[J]. 中国软科学, 2015(11): 68-80.
- [22] 顾伟男, 申玉铭. 我国中心城市科技创新能力的演变及提升路径[J]. 经济地理, 2018, 38(2): 113-122.

(上接第54页)

人类健康和公共安全提供有效技术保障”^[13]。为此, 落实实验动物资源建设的总体要求, 要紧跟国际发展趋势, 利用我国丰富的动物资源和现代基因工程等生物技术, 加强动物新品种/品系开发和动物模型创制, 实现从“动物资源优势”向“实验动物资源优势”转化; 加强实验动物资源的建设和监管, 不断完善资源共享政策、制度和规范, 提升资源服务能力, 推动实验动物资源的科学利用和共享服务; 推进国家实验动物资源库(馆)及种源基地建设, 布局实验动物领域的重点实验室、工程(技术)中心, 构建实验动物资源“系统工程”, 以全面提升我国实验动物生产、使用和服务科研的能力。

参考文献

- [1] 姚紫彤, 王舒波, 卢静, 等. 阿尔茨海默病致病基因突变相关的啮齿类动物和非人长类灵长类动物模型[J]. 实验动物科学, 2016, 33(6): 59-63.
- [2] 实验动物科学 第二节实验动物科学在生物医学发展中的作用[EB/OL]. [2018-06-21]. <http://zhongyibaodian.com/shiyandongwukexue/954-3-3.html>.
- [3] 邱业峰, 赵志兵, 法云智. 人源性肿瘤异种移植的小鼠模型在肿瘤精准医学中的应用[J]. 实验动物科学, 2016, 33(4): 78-83. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6179.2016.04.016.
- [4] 中国实验动物信息网. 人源化动物模型[EB/OL]. [2018-04-20]. <http://www.lascn.net/Item/27558.aspx>.
- [5] 贺争鸣. 我国资源动物的实验动物化潜力与展望[J]. 中国比较医学杂志, 2010(3): 1-7. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2010.03.001.
- [6] 中文科技期刊数据库. 重组人补体C1抑制剂申请上市[DB/OL]. [2018-04-20]. <http://www.cqvip.com/read/read.aspx?id=23056698>.
- [7] 张磊, 田莉. 转基因动物制药发展现状及前景[J]. 天津药学, 2001, 13(1): 5-7. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5687.2001.01.003.
- [8] 叶玉江. 中国实验动物资源调查与发展趋势[M]. 北京: 科学出版社, 2017.
- [9] 白杰英. 美国国家灵长类研究中心的运营管理及启示[J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(5): 103-110. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2017.05.022.
- [10] 国际小鼠品系资源网. 欧洲突变小鼠细胞库[EB/OL]. [2018-03-19]. [Http://www.findmice.org](http://www.findmice.org).
- [11] 中国科学技术协会. 实验动物学学科发展报告[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2009.
- [12] 国家自然科学基金委员会生命科学部. 生命科学[M]. 北京: 科学出版社, 2017.
- [13] 国务院. “十三五”国家科技创新规划[A]. 2016.