

中国实验动物学科发展40年

秦川

中国医学科学院医学实验动物研究所,北京协和医学院比较医学中心,北京 100021

摘要 实验动物学以实验动物和动物实验为研究对象,为生命科学、医学等相关学科的发展提供系统性生物学材料和相关技术,是国家科技发展体系的战略支撑条件。介绍了实验动物学科发展的历史、国内外发展现状、国内实验动物学科取得的成绩及存在的不足,探讨了实验动物学科未来发展趋势和发展模式。

关键词 实验动物学;物种资源;遗传工程动物;人源化动物;人类疾病动物

实验动物学是一门新兴交叉学科,它集成了生物学、兽医学、生物工程、医学、药学、生物医学工程等学科的理论和方法,以实验动物和动物实验技术为研究对象,产生实验动物资源、动物模型资源、动物实验技术、生物信息和动物实验设备等,为生命科学、医学、药学、食品、农业、环境、航空航天等相关学科发展提供系统性生物学材料和相关技术^[1]。实验动物学科既为上述相关学科的基础研究提供创新的资源和技术,也为相关学科的成果向应用转化提供评价工具,因此,实验动物学科是国家科技创新体系的支撑条件,也是国家科技成果转化和生物医药等行业发展的支撑条件,同时也是生物安全、环境安全和食品安全等国家重大安全领域不可或缺的保障条件。

实验动物是指经人工培育或人工改造,对其携带的微生物实行控制;遗传背景明确、来源清楚,用于科学实验、药品、生物制品的生产和检定及其他科学实验的动物。目前,常规的实验动物资源包括实验动物物种资源、遗传工程动物资源、人源化动物资源、人类疾病动物资源等四类。其中,实验动物物种资源包括常见实验动物:小鼠、大鼠、豚鼠、兔、犬、小型猪、猴等,也包括雪貂、土拨鼠、裸鼯鼠、树鼯等用于特定研究领域的特种动物。遗传工程动物资源是指用现代的基因修饰、遗传育种等技术研制或培育的新型遗传信息改造动物。人源化动物是指联合免疫缺陷、基因修饰、干细胞等技术,研制的带有人的功能性基因、细胞、组织甚至器官的动物^[2]。人类疾病动物模型是指在医药研究中,采用物理、化学、手术、生物等技术,建立的模拟人类疾病发生发展过程的动物。实验动物资源是实验动物学科的核心产出,也是实验

动物学科为生命科学、医学等相关学科提供支撑的着力点,因此,实验动物资源是保障科学研究的战略科技资源之一,在发达国家,实验动物资源被列为优先发展的科技支撑资源,给予大量、稳定的经费资助,从而产生了丰富的实验动物资源,有效支撑了科学研究的深度和广度,提高了医药成果转化的效率,从而保障了发达国家生命科学和医药领域的全球领先地位。

1 实验动物学发展历史

1.1 古代科学研究与动物实验

古代早已有科学家通过研究动物发展生命科学和医学的记载。例如西方医学的奠基人希波克拉底通过动物解剖创立了四体液病理学说。古希腊的亚里士多德研究动物形态学和分类学,将动物学体系分为形态描述、器官解剖和动物生殖三部分。古罗马的盖伦以各种动物为模式,通过大量解剖知识形成了最早的生理学体系。英国皇家御医哈维通过对不同动物的活体解剖,了解到心脏跳动的实际情况。

近代,1798年英国医生琴纳第一次给人接种牛痘,证明可以免除人感染天花。法国化学家巴斯德研究僵蚕病、鸡霍乱和狂犬病,在1879—1885年先后发明了鸡霍乱、犬与人狂犬病疫苗。德国科学家科赫通过研究农畜的炭疽病,在兔和小鼠身上做试验,于1876年分离了炭疽杆菌。俄国生理学家巴甫洛夫以狗为研究对象,1891年开始研究消化生理,建立了条件发射学说。实验医学之父—法国生理学家伯纳发明了很多动物研究的复杂方法,他评论说“对每一类研究,我们应当选择适当的动物,生理学或病理学问题的解决常常有赖

收稿日期:2017-10-10;修回日期:2017-11-12

作者简介:秦川,研究员,研究方向为实验动物人类疾病模型制作和鉴定,电子邮箱:qinchuan@pumc.edu.cn

引用格式:秦川.中国实验动物学科发展40年[J].科技导报,2017,35(24):20-26;doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2017.24.001

于所选择的动物”。

1.2 实验动物出现及学科建立

小鼠是最早出现的实验动物。1900年,美国的一位退休教师莱斯罗普建立宠物鼠场,实验小鼠很多品系都是从这里选育而成的。1902年,美国哈佛大学的卡斯特购买宠物鼠用于孟德尔遗传定律研究,培育出C57BL小鼠。1902年,法国动物学家居埃诺把孟德尔遗传学研究方法应用于动物界,发现小鼠隐性性状与显性性状之间的关系同样遵循孟德尔遗传定律。1909年,卡斯特的学生李特培育出了第一个近交系小鼠—DBA。因此,20世纪初,是实验动物资源发展的起点,至今约百余年的历史。

20世纪中叶之前,是实验动物物种和品系资源的重点发展阶段,各种近交系、封闭群的大、小鼠品系,以及兔、比格犬等实验动物品种被相继培育出来,上述资源的产生和应用,促使实验动物学科于20世纪50年代成立。20世纪末期,基因工程技术的出现及其在实验动物领域的应用,促进了实验动物资源的飞速发展。例如转基因技术、同源重组依赖的基因敲除技术、人源化动物技术等,促进了小鼠全基因敲除等计划的实施,催生了数以万计的基因工程动物品系产生。21世纪初,CRISPR基因快速编辑技术的问世,极大加速了实验动物基因编辑的进程,并且使原本极其困难的大动物基因敲除技术门槛降低,促进了定点突变、组织和时空特异性敲除动物和基因修饰大动物资源的发展。

欧美发达国家鉴于实验动物学科对国家科技发展和产业发展的重要支撑作用,竞相将该学科作为战略支撑学科给予大量和稳定的资金资助。以1929年建立的美国杰克逊实验室(JAX)为代表,欧美发达国家纷纷建立了代表性研究机构,例如桑格研究所、日本熊本大学等,集中进行实验动物资源研制、培育和共享。

为了在国际实验动物资源竞争中占领优势,美国在1962年专门成立了国家研究资源中心(National Center for Research Resources, NCRR)。据统计,仅通过NCRR支持建立的国家级实验动物资源和技术服务机构涉及啮齿类动物、非人灵长类动物、水生动物、猪、无脊椎动物等动物种类。其中,啮齿类国家中心12个,现有啮齿类人类疾病动物模型20000多种;非人灵长类研究和资源中心15个;大猩猩研究资源中心3个;遗传资源分析库6个。NCRR于2011年并入美国国立卫生研究院(National Institute of Health, NIH),其50余年的发展历程对于推动美国实验动物资源发展及全球领先地位起到了不可或缺的作用。

除了学科研究和资源建设之外,发达国家也意识到了实验动物的微生物质量和遗传质量对科学研究的重要性,美国在1950年成立实验动物管理小组,后改组成美国实验动物学会;德法英日等也纷纷建立了专门的实验动物管理和研究机构。

鉴于实验动物表型信息对于科学研究的重要意义,2006年成立了国际突变小鼠表型研究联盟(International Mouse

Phenotyping Consortium, IMPC),目前成员有11个国家的19个研究机构,目标是建立同一背景品系下的2万个基因敲除小鼠品系,并通过标准表型分析技术完成所有小鼠表型的信息分析,将小鼠资源和表型信息全球共享^[9]。

1.3 中国实验动物学科发展历史

中国在很早以前就有动物实验的记载,如利用动物鉴定食物的毒性、选择药材等,而开展小鼠类的实验动物工作是1918年由齐长庆在原北平中央防疫处饲养小鼠开始的。1919年,谢增恩靠捕捉野生地鼠做肺炎球菌的鉴定,1944年中国从印度引入英国出口的Swiss小鼠,并培育成广泛使用的昆明小鼠。随后,中国自主培育了一些实验动物新品种品系。然而,实验动物学在中国的真正起步和发展始于20世纪80年代初。1980年,确定国家科委为中国实验动物管理部门,并于1982年召开了第一次全国实验动物科技工作会议,代表中国实验动物学科和实验动物行业进入正规发展阶段,距今已有近40年的历史。1987年,中国实验动物学会正式成立,1988年被接受为国际实验动物科学委员会的成员国。通过建立实验动物管理体系和政策法规体系、实行实验动物标准化、建设实验动物技术平台、建立实验动物资源基地等,实验动物学在中国得到了迅猛发展。

通过863计划、科技资源支撑计划、科技重大专项等项目的资助,中国的实验动物资源不断发展。20世纪80年代,中国医学科学院医学实验动物研究所通过与JAX实验室、马里兰州立大学、奥根大学等机构开展资源和学术交流,引进国内外实验动物种子,建立起包含50余个大小、小鼠品系的国家第一个实验动物资源种子库。20世纪末,中国的实验动物资源建设以大、小鼠品系培育、质量控制和标准化建设为主。

21世纪初,随着中国医学研究水平的不断提高,对实验动物资源需求日益增加,推动了实验动物资源的被动发展,应用于特定疾病研究的实验动物物种资源不断被培育和引进。随着国际基因工程技术的发展,国内学者不断跟踪掌握先进的技术,并在实验动物领域拓展,尤其是近期的CRISPR技术在大鼠、猴等实验动物的应用方面,达到了国际领先水平,并完成了国际首批基因敲除小鼠、基因敲除大鼠、基因敲入大鼠、基因修饰猴和猪模型研制^[4-7]。这些技术的发展,标志着中国在实验动物资源培育和研制能力上,达到了国际先进水平。

中国实验动物资源研究机构伴随着学科起步而不断增加、臻至完善。最早的是中国医学科学院医学实验动物研究所,随后成立的代表性机构包括南京大学模式动物研究所、中国食品药品检定研究院实验动物资源研究所等。上述机构对促进中国实验动物学科发展起到了重要作用,例如中国医学科学院医学实验动物研究所1986年编写了中国第一本实验动物学教材,建立了中国第一批实验动物种子资源库,成立了中国实验动物学会,并实施“中日实验动物人才培养”项目,成立了全国实验动物标准化技术委员会,开创了医学—比较医学学科,成为国家重大传染病防治专项的实验动物技

术平台,并建立了中国最大的人类疾病动物模型资源库;南京大学模式动物研究所建立了中国最大的基因工程小鼠资源库,将中国基因工程小鼠资源总量提升至国际第5位,并加入了国际小鼠基因敲除计划;中国食品药品检定研究院实验动物资源研究所承担了国家啮齿类实验动物种子中心和实验动物质量检测中心运行。上述工作有力地推动并引领了中国实验动物学科的发展。

在平台建设方面,拥有了一系列的基因工程动物模型、人类疾病动物模型研制平台,以及系统的疾病动物模型表型分析平台,能够为生命科学和医学研究提供较为系统的动物模型资源研制、分析和评价技术服务。

为加强实验动物种子资源储备和供应,科技部成立了7个实验动物种子中心,包括啮齿类、遗传工程小鼠、禽类、犬类、非人灵长类动物和实验动物数据资源中心等。

同时,鉴于实验动物资源在医学研究中的重要保障作用,中国医学科学院建立了中国第一个人类疾病动物模型资源中心,提供疾病动物模型资源的研制、共享和信息服务。

2 中国实验动物学科现状

2.1 基础研究

医学-比较医学学科的建立,是中国实验动物学科对国际的突出理论和技术方法贡献。比较分析技术最早起源于兽医学领域,主要进行动物之间解剖学和生理学等方面的差异比较和生物学功能分析。中国实验动物科技工作者在将实验动物应用于医学研究的过程中,针对不同实验动物与人类之间的差异,为提高动物模型模拟人类疾病的水平、解决动物模型在临床和药物研究中的针对性应用问题,创立了医学-比较医学学科,通过比较不同物种实验动物与人类之间在遗传、生理、解剖、免疫、生化等方面的差异,分析不同物种的疾病动物模型与人类疾病之间在症状、病理、影像、行为等方面的差异,创建了医学比较信息库,编写了23册涵盖比较遗传学、比较组织学图谱、比较生理学、比较病理学、比较影像学等等在内的系列医学-比较医学丛书,构建了学科的知识体系,为医学研究和药物研发人员的动物模型选择、建立及精准应用提供了指南。医学-比较医学学科体系,是中国实验动物学科在理论体系方面领先国际的一项杰出成果。

在技术方面,中国跟踪国际前沿技术并拓展应用,建立了转基因技术^[8]、基因敲除技术^[9]、重组锌指核酸酶(ZFN)技术、类转录激活样因子效应物核酸酶(TALEN)技术、人源化动物模型技术以及CRISPR/Cas9技术等,目前已经建立了10余个先进的实验动物技术平台,建立了转基因技术、基因打靶技术,大片断转基因技术、ZFN技术、TALEN技术、转座子技术等基因工程技术平台,可以对小鼠、大鼠、斑马鱼、鸡、猪、马、牛、羊等动物进行基因修饰,并在CRISPR/Cas9技术问世时,能率先优化并拓展应用于小鼠、大鼠、小型猪、犬和猴等动物。同时,动物模型的分析技术也达到了国际先进水

平,数字化病理分析技术、分子影像技术、生物信息学技术、组学技术、胚胎技术、芯片技术、行为学技术、芯片遥感技术、芯片条码技术在模型分析方面得到广泛应用,使动物模型分析进入活体、即时、无创阶段,结合经典的分析技术,在研究生命现象、疾病发展过程等方面有了更科学、快速的方法,极大地促进了生命科学和医药、农业、环境等领域的创新研究。

2.2 实验动物资源

2.2.1 实验动物品种资源

经过近40余年的实验动物品种培育和引进,目前中国常用实验动物及实验用动物有30余个品种、100多个品系。自主培育的小鼠品系有615小鼠、TA1小鼠、TA2小鼠、T739小鼠、NJS小鼠、无毛鼠、KM小鼠等。同时,通过对野生动物或家养动物驯化,建立的自主培育动物品种有小型猪、东方田鼠、长爪沙鼠、中国地鼠、灰仓鼠、灰旱獭、小家鼠等。

根据不同动物的生物学特性及其在生命科学和医药研究中的作用,引进了裸鼯鼠、雪貂、土拨鼠、狨猴、绿猴等具有重要医学价值的动物,增加了实验动物资源种类,并在传染病、肿瘤和生命科学研究方面开展了应用研究^[10]。

2.2.2 遗传工程动物资源

中国的遗传工程动物资源发展以基因工程动物为主。20世纪80年代后期,中国科学家开始从事基因工程动物的研究,并先后开发出一批有价值的转基因小鼠,如阿茨海默症转基因小鼠、人突变载脂蛋白转基因小鼠、高脂血症模型、四环素调控的HCV嵌合体小鼠等。随着ZFNs、Talon等技术的发展,中国开始研制基因敲除动物资源。2006年,科技部启动了基因条件性突变小鼠计划,通过4年攻关,完成了150个基因突变小鼠品系的研制。但由于研究机构缺乏和资助有限,基因工程技术当时仍然以小鼠为主,且引进的资源占很大比重。

CRISPR技术的出现,为中国遗传工程动物资源发展带来了新的契机,基因快速编辑技术,首先促进了转基因小鼠、基因敲除小鼠、条件性敲除小鼠和靶点基因人源化小鼠资源的大力发展,使中国以南京大学模式动物研究所为代表机构的基因修饰小鼠资源不断增加,总量达到3千余种。在大鼠方面,随着掌握了基因敲除大鼠技术和基因条件性敲除大鼠技术,国内以中国医学科学院医学实验动物研究所和武汉大学为代表机构的基因修饰大鼠资源迅速增加,建立了国际上第二大基因修饰大鼠资源库。同时,由于率先开展了CRISPR技术在猴、小型猪等大动物基因编辑方面的应用,使中国的基因编辑的大型实验动物资源处于国际领先地位。

遗传多样性动物资源是应用协同重组技术等建立的基因高度多态性、能反映人群复杂遗传背景差异的动物品系资源,是复杂性状疾病研究、疾病易感动物资源鉴定、药物敏感基因筛选、重要致病基因功能发现、精准医疗研究的重要动物资源。中国参与了国际复杂性状疾病小鼠联盟,培育了遗传多样性小鼠资源,目前该资源全球共200种品系,中国则拥

有70种,超过了全球的1/3。

2.2.3 人类疾病动物模型资源

人类疾病动物模型资源是实验动物为医药研究服务的支撑点。据不完全统计,中国人类疾病动物模型资源约700余种。以中国医学科学院医学实验动物研究所为代表,建立了中国第一个人类疾病动物模型资源中心,中心拥有172种多物种集成的人类疾病动物模型资源,涵盖神经退行性疾病、心血管疾病、代谢性疾病、肿瘤、免疫系统疾病、呼吸系统疾病、艾滋病、结核、病毒性肝炎、新发突发传染病等,并建立了中国第一个对多物种疾病模型进行比较分析的医学-比较医学数据库。

在人类疾病动物模型资源方面,传染病动物模型资源库的建立是一项领先国际的成果。围绕突发传染病防控对动物模型的应急需求特征,针对缺乏突发传染病动物模型创制技术和资源储备的国际难题,中国科学家经过十几年的努力,完成了传染病动物模型创制技术的创新和集成,建立了应对突发传染病的动物模型前瞻性储备库,创建了国际最大、覆盖病原种类最多的传染病动物模型资源库,成为支撑中国重大传染病和突发传染病防治的实验动物技术平台,有效地促进了疫情防控、科学研究、疫苗和药物研发。

2.2.4 人源化动物模型资源

在单基因人源化动物资源方面,随着基因快速敲入技术的发展,国内主要的研究机构均具备了研制的的能力,此方面资源集中在p53、TNF- α 等药物靶点基因的人源化,用于体内研究人源靶蛋白对药物刺激的反应。

在组织人源化方面,依赖于免疫缺陷动物资源的发展。中国用于研制人源化动物的基础实验动物资源,经历了从裸鼠到NOD/SCID、再到NSG小鼠的过程。目前,NSG小鼠是常用的研制人源化动物模型的免疫缺陷动物,主要用于免疫系统或肝脏人源化动物,用于提高对人源病毒的敏感性。

2.3 实验动物标准化

20世纪80年代实验动物学科在国内开始发展后,中国很快意识到实验动物质量的重要性。1985年,卫生部率先成立医学实验动物管理委员会,推行实验动物合格证制度,并着手建立医学实验动物标准,于1992年正式出版《医学实验动物检测手册》,成为实验动物标准的蓝本。

1988年,北京市和上海市率先成立了医学实验动物管理委员会,推行实验动物质量、设施许可证和技术人员资格认可制度。1994年国家技术监督局发布实验动物标准,包括了实验动物环境及设施、实验动物质量等级、实验动物遗传质量控制和实验动物营养饲料4个方面共47项。2005年,全国实验动物标准化技术委员会成立(简称标委会),2015年被国家标准委批准成为全国首批39家团体标准试点单位之一,成为中国科协首批13家团体标准试点学会之一,以及中国团体标准联盟、中国科协团体标准工作群成员单位。目前,标委会完成了83项国家标准、28项团体标准的修订。此外,中国

实验动物工作在法制化管理、质量控制、资源建设、人才教育与培训方面开展了卓有成效的工作。

同时,由于对部分科学概念(例如SPF动物)认知的限制,部分国标(如实验动物微生物控制国标)有待于在科学严谨性方面进行修改,以提高中国在实验动物资源国际标准制定方面的话语权,并提高资源培育效率并降低成本。

2.4 实验动物科技人才培养

中国实验动物人才教育和培养有3种方式:一是从业人员岗前培训,二是专业技术培训,三是实验动物学历教育。实验动物从业人员已经达到10万人以上,技术培训的专业规模也达到上万人次。多数医药学院和部分兽医类院校面向研究生和本科生开设实验动物学课程,培养了近千名高素质的专业人员,为中国实验动物科学技术快速发展打下了的人才基础。2016年,出版了《实验动物从业人员要求》的标准,开始建立分类别、分层析的人才水平评价体系。根据该标准,中国实验动物学会认可了一系列的实验动物从业人员继续教育基地,开展人才等级培训。

2.5 国际交流与合作

在中国实验动物学会的组织下,中国实验动物学科十分注重国际人才、资源、技术交流合作,每年定期开展国际学术交流,加入了国际基因敲除小鼠联盟、国际复杂性状疾病小鼠联盟、国际小鼠表型研究计划等,并在国内开展了遗传多样性小鼠研讨会、人源化动物模型研讨会、动物福利伦理等国际论坛,以及实验动物繁殖育种、管理、动物实验技术等方面的国际培训。

中国实验动物学科的国际影响力也不断提高。中国实验动物学会是亚洲实验动物学会联合会发起机构之一,并由中国实验动物学会代表担任联合会的轮值主席。同时,中国实验动物学会成为国际实验动物科学理事会的6家领导机构之一,并负责国际实验动物科技人才培训部工作。2016年,中国实验动物学会获得了“中国科技期刊国际影响力提升计划项目”资助,创办了中国实验动物学领域的首个英文学术期刊《Animal Models and Experimental Medicine》。

2.6 学科发展布局

为促进中国实验动物学科的发展,满足生命科学和医学等相关学科科技规划对实验动物科技的需求,中国实验动物学会组织专家,编制了中国实验动物学科未来发展的蓝图:编写了《中国实验动物学科发展报告》、中国工程院的政府咨询研究项目《实验动物科学技术与产业发展战略研究报告》。根据上述规划,联合中国工程院,组织撰写并向国务院提交了《关于加强中国实验动物科技创新的建议》,获得了批准,为实验动物科技发展带来了机遇。

2.7 问题与不足

中国现代化实验动物科技和行业起步较晚,专业人才极其匮乏。1988年经国务院批准,国家科委发布了《实验动物管理条例》,这是中国实验动物科技和实验动物行业化时代

的进步。《实验动物管理条例》明确规定了国家科技行政主管部门主管全国的实验动物工作。但是,多年来缺少专门的机构进行行业管理和科技的持续的投入,全国实验动物工作发展极不平衡。

在近40年的发展中,实验动物学科起步迟于发达国家近80年,且国内对实验动物学科的重视程度不足,对学科的投入以分散的科研项目资助为主,中国缺乏对实验动物学科的专门立项,缺乏稳定的资源保种经费支撑,缺乏学科发展的中长期规划。因此,与美国等发达国家相比,中国的实验动物学科发展依然相对落后。

在实验动物品种总量上,中国的实验动物物种仅有30余种,远落后于日本(100余种)和美国(210种),物种总数不及美国的1/6;在基因工程动物、突变系等遗传修饰的实验动物品系资源上,中国仅有3000余种,不及美国总量的1/8;在疾病致病机制研究、传染病预警研究、靶点药物研发、药物和疫苗评价不可或缺的人类疾病动物模型资源方面,中国的资源总量依然严重不足。例如在老年痴呆症、帕金森等神经疾病模型总量上,中国仅为美国的1/20,在心血管疾病模型总量上,中国仅为美国的1/15,且远低于日本现有水平。因此,中国的实验动物资源总量还处于相对匮乏状态,且存在资源分散保存、共享程度低等问题。由于发达国家在重要的实验动物资源方面限制对华出口,更加剧了中国资源贫乏的局面。

同时,实验动物资源缺乏统一管理,资源分散保存容易丢失、缺乏标准化等现状,导致生命科学和医学等学科的研究人员无法得到科研所需的实验动物、无法及时得到实验动物、动物实验批次间的重复率差等问题。造成上述问题的原因主要有3个方面:1)对实验动物学科的战略地位认识不足,重视程度不够,缺乏对学科的明确定位,未能列入国家科技优先发展计划,导致实验动物学科发展滞后于生命科学和生物医药领域发展;2)缺乏学科发展规划,学科长期停留在满足其他学科的资源和技术需求,缺乏学科自身的基础研究投入,缺乏领军人才,缺乏对实验动物和动物模型深入分析和信息深度挖掘;3)科技经费投入少而分散,缺乏资源维持的稳定经费投入,导致资源分散研制、易丢失、共享程度低。

若上述问题得不到解决,将会形成严重制约实验动物学科发展的瓶颈,导致学科处于低水平跟进、模仿状态,限制基础研究成果、资源建设和技术创新,从而影响相关学科科研项目顺利实施、动物实验结果可靠性、创新思路的实验和证实、科学研究水平和系统性,最终阻碍中国相关学科科技创新能力提升,丧失科技和产业的国际话语权,进而降低对国家安全、人民健康、经济发展的科技保障水平。

3 中国实验动物学科发展布局

3.1 基础研究

基础研究是学科发展的根本,是实验动物资源和技术创新的原动力。在基础研究上,应加强实验动物遗传育种学、实验动物医学、实验动物微生物学、比较生物学、医学-比较

医学等主要分支领域的研究。在遗传育种学方面,应针对相关学科的需求,研究不同用途的新型实验动物育种和质量控制技术;在实验动物医学方面,应开展实验动物的解剖学、生理学、遗传学、动物病理学、动物药理学、动物内科学、动物外科学等研究;在实验动物微生物学方面,应深入研究实验动物携带微生物对免疫、疾病表现的影响,为国家微生物质控标准制定提供实验依据;在比较生物学方面,应研究不同物种的实验动物在基因、蛋白、组织、器官等层次的差异与生命现象之间关系,通过比较揭示生命现象的本质;在医学-比较医学方面,应该以系统的多物种疾病动物模型体系为基础,研究医学问题在人及不同物种动物中的相似性和差异性,系统比较、研究造成这些差异性的分子、组织和整体机制,以了解人类的疾病、衰老、寿命本质,形成医学比较信息。

3.2 实验动物资源建设

实验动物资源建设是学科发展的重点内容。在实验动物物种资源建设上,针对病原易感、神经退行性疾病、代谢性疾病等研究需求,需要新引进或培育30个以上的实验动物新物种,并将已有的新型动物资源培育成实验动物,包括非人灵长类动物、雪貂、毛丝鼠、土拨鼠等遗传品质不稳定、病原谱缺乏,但科研依赖性强、用途明确的后备动物,实现物种资源总量翻番。在实验动物品系资源建设上,需要建立系列基因系统性敲除和转基因的大、小鼠、斑马鱼、果蝇等模式动物资源,以及人源化动物、悉生动物和遗传复杂性状小鼠等资源。围绕不同研究目的的需求,针对性进行遗传工程动物新品系研制,使中国需要的资源总量达到国际先进水平。在人类疾病动物模型资源建设上,应围绕中国重大疾病、器官移植、新药创制等研究的多样化需求,研制多品种(系)、多病种、多病因、多表型的人类疾病动物模型资源,并系统分析疾病动物模型的表型信息,完善人类疾病的医学比较信息库,实现动物模型分析技术和评价指标的规范化,为药物临床前转化提供标准化、新药物特异的动物模型和评价技术。

3.3 发展模式

为加快中国实验动物科学技术创新发展步伐,为未来中国20年内生命科学、医学、药学、农业、生物科技等领域的发展,需要重视以下3个方面。

1)充分认识实验动物科学技术发展的战略地位;实验动物科学技术是医学、药学、农业、环境及生命科学相关新兴产业的创新前沿和巨大推动力,是生命科学、医学创新研究的重要组成部分,是生命科学创新研究最活跃的领域。

2)切实加快实验动物科学技术发展的步伐。根据中国科技发展的总体规划中生命科学、医学、药学、农业等领域对实验动物资源、技术、产业、人才等的总体需求,通过顶层设计,制定中国实验动物科学技术未来10~20年的发展策略,总体布局,产业规模和发展重点。为实验动物科学与技术稳步发展和更好地支撑生命科学、医学、药学、农业等领域的持续协调发展制定前瞻性和纲领性文件。

3)建立实验动物科学技术创新发展体制与机制。加强

国家层面实验动物立法和实验动物系列标准制修订,提高实验动物法制化、标准化管理水平。建议在国家食品安全管理委员会下设实验动物管理委员会。建立、完善实验动物法律法规与管理体系。建立实验动物从业人员职业培训和资质认证制度。建立健全实验动物标准体系。建立资源研制、引进、保存与共享的长期维持机制。建立行业自律机制,实现行业自我管理。

3.4 配套措施

3.4.1 管理体系的完善

在法律法规、国家标准层面,部委协调层面和基层管理层面加强管理体系建设,为战略目标的实现提供管理方面的保障。加强相关部门间的协调,由主管部门牵头,理顺现有管理体系,建立部委协调和统筹的机制。实现全国法律、法规、标准,质保技术、试剂、质检体系的统一,进而实现统一管理。修订实验动物管理条例,制定高效的实验动物进出口管理办法,完善实验动物标准体系,建立符合国情的实验动物设施和人才培养、认证与评价制度。

3.4.2 建立稳定的科技投入机制

根据未来15~20年中国生命科学、医学、药学、农业等领域对实验动物资源、技术、产业和人才等的总体需求,设立相应规模的实验动物科研专项资金,重点解决实验动物资源贫乏和研究平台不足问题。按照中长期发展规划,合理分配科研经费,保障实验动物科学技术与产业的快速可持续发展。

3.4.3 建立资源保存和共享的机制

扶持并建立3~5个实验动物和动物模型资源的研制、保存和共享中心,在国家层面建立资源共享机制,形成一套从公益性资源建设项目立项、资源信息公开、国家统一资源信息平台嵌入、资源创制和使用权益分配、供应周期和收费制度透明、到绩效考核和后补助机制健全的管理模式,实现资源相对集中、信息统一、共享方式明确^[11]。

3.4.4 基础设施建设

依托实验动物资源和资源保存机构,建设10~15个国家级实验动物资源和技术基础设施,通过系统的设施、设备、人才和管理体系建设,建立国家级实验动物科技服务平台,为相关学科研究提供国际先进水平的专业资源和技术支撑。

3.4.5 实验动物人才队伍和培训体系建设

加强实验动物人才队伍培训教育机制建设,建立人才认证评估体系,解决保障实验动物科学技术及其产业发展的人才瓶颈问题。通过全国实验动物人才资源集成、现有人才技术能力提升、人才认证评估体系建设,形成专业育种、资源保存、医学比较分析、信息等优势互补的不同层次的人才队伍和培训体系。

3.4.6 实验动物标准体系建设

现有实验动物国家标准主要是质量控制标准,基础标准和产品标准缺乏,应集中对实验动物生产过程控制,质量追溯,保存运输,销售管理,实验动物(包括实验用动物)、动物

模型评价,相关产品生产、使用等进行分块集中制定。农业实验动物、模式动物和基因工程动物模型的标准亟须规范。

4 结论

实验动物学是集成生物学、兽医学、生物工程、医学、药学、生物医学工程等学科的理论和方法,以实验动物和动物实验技术为研究对象,产生实验动物资源、动物模型资源、动物实验技术、生物信息和动物实验设备等的交叉学科,在中国这一领域发展的40年内,已经取得了一定的成果,在未来的发展过程中,更应进一步加强基础研究,着重实验动物资源建设,以期更有效地支撑科学研究的深度和广度,提高医药成果转化的效率。

参考文献(References)

- [1] 秦川. 中国实验动物科学技术发展现状、存在问题及对策的探讨[R]. 第12届中国实验动物学年会. 南宁, 2016-10-08.
Qin Chuan. the current situation, existing problems and countermeasure of laboratory animal science and technology in China[R]. The 12th Annual Meeting of Laboratory Animal Science in China, Nanning, 2016-10-08.
- [2] Fujiwara S. Humined mice: A brief overview on their diverse applications in biomedical research[J]. Journal of Cellular Physiology, 2017, doi: 10.1002/jcp.26022.
- [3] Abbott A. Mouse project to find each gene's role[J]. Nature, 2010, 465(7297): 410.
- [4] Li D, Qiu Z, Shao Y, et al. Heritable gene targeting in the mouse and rat using a CRISPR-Cas system[J]. Nature Biotechnology, 2013, 31(8): 681.
- [5] Ma Y, Zhang X, Shen B, et al. Generating rats with conditional alleles using CRISPR/Cas9[J]. Cell Research, 2014, 24(1): 122-125.
- [6] Niu Y, Shen B, Cui Y, et al. Generation of gene-modified cynomolgus monkey via Cas9/RNA-Mediated gene targeting in one-cell embryos[J]. Cell, 2014, 156(4): 836-843.
- [7] Hai T, Teng F, Guo R, et al. One-step generation of knockout pigs by zygote injection of CRISPR/Cas system[J]. Cell Research, 2014, 24(3): 372-375.
- [8] Palmiter R D, Brinster R L, Hammer R E, et al. Dramatic growth of mice that develop from eggs microinjected with metallothionein-growth hormone fusion genes[J]. Nature, 1982, 300(5893): 611-615.
- [9] Thomas K R, Capecchi M R. Targeted disruption of the murine int-1 proto-oncogene resulting in severe abnormalities in midbrain and cerebellar development[J]. Nature, 1990, 346(6287): 847-850.
- [10] Zhang Q, Shi J, Deng G, et al. H7N9 influenza viruses are transmissible in ferrets by respiratory droplet[J]. Science, 2013, 341(6144): 410-414.
- [11] 王运红, 董诚, 彭洁. 国外自然科技资源共享政策法规分析及对我国的启示[J]. 中国科技论坛, 2008(6): 125-129.
Wang Yunhong, Dong Cheng, Peng Jie. Analysis of policy and regulations on foreign natural science and technology resources sharing and its enlightenment to China[J]. Forum on Science and Technology in China, 2008(6): 125-129.

Laboratory animal science in China during the past 40 years

QIN Chuan

Institute of Laboratory Animal Science, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical Collage,
Beijing 100021, China

Abstract The laboratory animal science is a newly emerging discipline that integrates the theories and the methods of biology, veterinary science, bioengineering, medicine and other disciplines. It takes experimental animals and animal experiments as the research objects, and is closely related to life sciences and medical sciences. The development of systematic biological materials and related technologies is a strategic support for the national science and technology development system. This paper reviews the history of the development of experimental animals, the current situation at home and abroad, the achievements and deficiencies of domestic experimental animals, and puts forward some suggestions on the future development of experimental animals. This paper serves to provide a reference, for the scientific and technological innovation of relevant disciplines and the improvement of people's health.

Keywords laboratory animal science; species resources; genetic engineering animals; humanized animals; animal models of human diseases

(责任编辑 田恬)