

国内外实验动物模型概览

张连峰, 崔韶

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; 卫生部人类疾病比较医学重点实验室, 北京 100021

摘要 实验动物主要分为3类,即常规实验动物,自发突变实验动物和基因工程实验动物。实验动物模型对生命科学、医学等相关学科的发展具有重要的支撑作用。中国实验动物科学起步较晚,但随着国家科研经费投入的增加,中国逐步形成了自己的研发体系和实验动物资源,在特定领域有超过美日的趋势。本文概括介绍了国内外常见实验动物模型,旨在为促进中国实验动物学科的发展提供参考。

关键词 实验动物;基因工程动物;疾病动物模型;人源化动物模型

生命是“能够自我营养并独立生长和衰败的力量”,这是亚里士多德(Aristotle,公元前384—322)通过动物、植物的研究对生命的哲学概括。动物也成为古代先哲们探索生命奥秘的主要对象之一,盖伦(Galen,公元130—200)开创了动物解剖学和实验生理学,他将来源于动物的知识推广到对人体的认识,推动了医学的发展,并影响了整个中世纪。利用动物研究生命的本质并类推到人类,加深对人类自身的生、老、病、死等过程的理解和防控,这也是现代实验动物科学的核心价值和实验动物对人类的奉献。

近代是“实验用动物”过渡到“实验动物”的时期。一些生命科学和医学史上里程碑式的研究成果,如路易·巴斯德(Louis Pasteur, 1822—1895)利用犬对天花疫苗的研究,伊凡·彼德罗维奇·巴甫洛夫(Иван Петрович Павлов, 1849—1936)利用犬对神经反射的研究,托马斯·亨特·摩尔根(Thomas Hunt Morgan, 1866—1945)利用果蝇对染色体的研究等,采用的都不是专门繁育的用于实验研究的动物,可以简单称之为实验用动物。

直到20世纪50年代,科学界才意识到动物来源和品质(遗传背景和微生物背景)对科学实验的一致性十分重要,美国、英国、德国等纷纷建立了专门生产实验动物的中心或研究所,提供遗传背景和微生物背景得到一定控制的专门用于科学实验的动物,称为实验动物(laboratory animals)。

从19世纪开始培育不同毛色的小鼠,科学家在不断积累实验动物的物种和品系。目前,全球实验动物已扩展到线

虫、果蝇、蟾蜍、斑马鱼、小鼠、大鼠、豚鼠、兔、犬、猪、猴等不同进化地位的物种。在大、小鼠等常用物种中,又培育出3000余种不同生理特点的品系。随着基因修饰技术的出现和不断发展,转基因、基因敲除大小鼠品系已经超过20000个,基因修饰兔、猪、犬、猴等也相继出现,成为开展生命现象研究、疾病机制研究、药物评价等不可或缺的研究资源^[1-3]。

美国是实验动物科学发展水平最高的国家,美国政府将实验动物列为生命科学、医药等研究领域的基础资源,每年由国会,或美国国立卫生研究院(NIH)拨款,进行实验动物资源的收集、培育和保存。美国保有全球实验动物资源的70%。英国、德国、法国等与美国形成了比较畅通的共享机制,形成了欧美实验动物资源共享板块,极大地促进了美欧的生命科学研究;日本也建立了相对独立的实验动物研究与保种体系,培育了一些特色实验动物品系,形成了自己的实验动物资源与欧美有比较畅通的共享机制;中国实验动物科学起步较晚,与美日共享渠道不是十分畅通,但随国家科研经费投入的增加,中国已逐步形成了自己的研发体系和实验动物资源,在特定领域有超过美日的趋势。

1 实验动物

实验动物可以概括地分为3类,即常规实验动物、自发突变实验动物和基因工程实验动物。

1.1 常规实验动物

这是一类可以正常生长、发育和没有特定疾病表型的实

收稿日期:2017-10-11;修回日期:2017-11-20

作者简介:张连峰,教授,研究方向为基因工程和疾病动物,电子信箱:zhanglf@cnilas.org

引用格式:张连峰,崔韶. 国内外实验动物模型概览[J]. 科技导报, 2017, 35(24): 27-31; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2017.24.002

验动物。从20世纪初,美国育种学家Little等培育了第一个小鼠近交系以来,世界各国开始通过近交和远交等育种技术,培育小鼠、大鼠、地鼠、豚鼠、家兔、犬、小型猪等近交系和远交系常规实验动物,以便尽可能地控制遗传背景,使同一品系的实验动物的遗传背景保持一致,提高科学研究的可重复性。到2016年,世界上至少有小鼠近交系400余个,大鼠近交系200个,地鼠近交系45个,豚鼠近交系15个,家兔近交系30多个,小型猪7个。犬的品系极为丰富,但是大部分都是作为宠物和工作犬。国际常用的实验动物犬是比格犬。

美国的实验动物品系最为齐全,仅Jackson实验室(美国小鼠保种机构)就保有超过500种近交系小鼠^[4]。

中国常规实验动物品系相对有限,据中国医学科学院医学实验动物所的不完全统计,中国实验动物小鼠、大鼠、地鼠、豚鼠、小型猪等常规实验动物总品系数量不到100种,是美国的10%左右。常用的小鼠品系包括C57BL/6、BALB/c、ICR、DBA、C3H/He、KM(昆明小鼠是中国培育并得到广泛应用的品系)等。大鼠品系包括SD、Wistar、F344等。

由于猪的循环系统与人类相似度高,广泛用于医学教学、心血管病研究和药物评价等领域。哥廷根小型猪和明尼苏·霍麦尔小型猪是欧美常用的实验动物品系。

近年,中国开发了藏香猪、五指山小型猪、巴马香猪、西双版纳小型猪和贵州小型猪。五指山小型猪和巴马香猪已经在国内广泛使用^[5]。

中国也很重视常规实验动物的物种培育,近几年培育了长爪沙鼠、东方田鼠、布氏田鼠等具有特殊医药研究用途的实验动物物种。山东细犬、华北犬、毛丝鼠(龙猫)等正在培育和开发中。

1.2 自发突变动物

自发突变动物是在繁育过程中,基因组发生突变而引起特定的表型改变,经过回交和侧交等培育技术形成该表型稳定遗传的品系。自发突变品系最多的是大、小鼠。突变系小鼠约有400种。在基因工程技术出现以前,筛选突变品系是培育疾病动物模型的主要手段。例如,广泛应用于肿瘤研究的裸鼠是免疫相关基因突变而形成的免疫缺陷品系;广泛用于2型糖尿病研究的db/db小鼠是瘦素受体突变而形成的肥胖和糖尿病易感品系。自发突变大小鼠是遗传型的疾病动物模型资源,目前自发突变大小鼠模型涵盖了近百种人类疾病,也是目前使用最广泛的一类疾病动物模型。中国常用的包括高血压大鼠、肥胖小鼠、免疫缺陷小鼠、糖尿病小鼠、自身免疫病小鼠、早衰小鼠等自发突变大小鼠约30多个品系。

1.3 基因工程动物

基因工程动物是指使用转基因技术、基因打靶技术或基因组编辑技术等各种基因重组技术手段,人为地修饰、改变或干预生物原有DNA的遗传组成,并能产生稳定遗传的新品系。20世纪80年代初,詹姆斯·戈登(James W. Gordon)等首次利用显微注射纯化的DNA到小鼠的胚胎原核内,产生转基因动物。随后马丁·约翰·埃文斯(Martin J. Evans)、马里奥·

卡佩奇(Mario R. Capecchi)和奥利弗·史密斯(Oliver Smithies)等研发了基因打靶技术,随着21世纪始研发的基因编辑技术(CRISPR/Cas9)^[6-7]等一系列技术的发展,现已形成了一整套成熟的基因工程技术体系,并建立了丰富的基因工程动物资源。基因工程动物按用途可分为4类:1)以品种改良为目的的基因工程优良品种,包括转基因牛、羊、猪、鸡等;2)以生物医学研究为目的的遗传工程模型,主要是大鼠、小鼠、斑马鱼、线虫等;3)以医药生产为目的的表达特定生物因子或疫苗的动物品系,即生物发生器,主要是基因工程小鼠、羊、牛等动物等;4)以为人类患者提供组织器官移植为目的的部分基因人源化动物品系,主要是基因工程动物猪。目前最多的基因工程动物是基因工程小鼠和大鼠,世界各地研发的基因工程小鼠和大鼠品系已经接近20000种,主要保存在美国Jackson实验室、英国桑格研究所、日本熊本大学^[4, 8]等。中国从国外引进和自主研制的基因工程大小鼠有3000~4000个品系,主要保存在南京大学、中国医学科学院医学实验动物研究所、清华大学等。

大鼠在心脑血管、代谢、神经系统和药物代谢等方面比小鼠更接近于人类,随着基因编辑技术发展,跳过了必须在胚胎干细胞(ES细胞)进行基因打靶的难关,基因编辑大鼠的研制成为国际实验动物研究的热点。中国在国际上率先开发了大鼠基因编辑技术,近年也研发了国际上规模最大的基因敲除、条件敲除等大鼠资源(400个品系, www.nbri-nju.com 和 www.ratresource.com),主要保存在南京大学和中国医学科学院医学实验动物研究所。科学家在心脑血管、代谢、神经系统研究方面可以选接基因编辑大鼠,并促进中国这方面的创新研究。

2 人类疾病动物模型

通过诱导或基因改变使实验动物再现人类疾病的部分或全部的发生、发展过程的致病动物即人类疾病动物模型。人类疾病动物模型可分为遗传型和非遗传型两类。疾病动物模型是研究人类疾病机制、治疗、药物评价等不可或缺的条件。

非遗传型疾病动物模型是通过常规实验动物的病原感染、手术、化学诱导或物理诱导等技术手段使实验动物发生疾病。遗传型疾病动物模型是自发突变、诱导突变或利用基因工程技术对基因组进行修饰,而引发特定疾病的一类实验动物,这类动物已经培育为稳定遗传的品系,可长期繁育。

疾病动物模型种类繁多,由于人类疾病病因的复杂性,同一种疾病可能对应多种疾病模型,自发突变、诱导突变、基因工程疾病模型超过1000种,非遗传型疾病动物模型更多,几乎涵盖了主要的人类疾病类型。

2.1 重大传染病动物模型

肺结核、病毒性肝炎、艾滋病、流感和一些新发再发传染病,例如手足口病、寨卡病毒病等是威胁人类健康的主要病种。重大传染病动物模型主要有3类,第1类是利用常规实

验动物进行感染,例如,利用雪貂(呼吸道表达与人类相似的流感病毒受体)建立的流感动植物模型^[9]。利用大鼠、小鼠、豚鼠或恒河猴感染结核杆菌建立的结核模型,利用土拨鼠感染土拨鼠肝炎病毒建立乙肝模型等。第2类是病原修饰后感染常规实验动物,例如艾滋病,人类的艾滋病病毒(HIV)很难感染动物并发生病理表型,通过基因工程将猴免疫缺陷病毒(SIV)与HIV重组,形成一种既能感染恒河猴又具备部分HIV遗传信息的嵌合病毒,建立可以模拟艾滋病的猴模型^[10-13]。第3类是转基因动物模型,将病毒的DNA插入到动物的基因组,使动物表达病毒,克服人类病毒不能感染动物的问题,比如1.3拷贝乙型肝炎病毒(HBV)转基因乙肝小鼠^[14]。另外,病原受体人源化和细胞人源化传染病动物模型正在兴起。目前,中国主要的传染病模型有100多种(主要资源保存在医学科学院,医学实验动物研究所),中国传染病动物模型和基于动物模型的机制研究方面处于国际领先地位。

2.2 肿瘤疾病模型

肿瘤是造成病死的第二大疾病,肿瘤疾病模型主要用于肿瘤的发病机制研究、药物筛选、临床个性化治疗等领域。肿瘤动物模型可分为4类。第1类是长期培育而建立的肿瘤高发实验动物品系,例如,C3H/He小鼠,雌性在6月龄乳腺癌发病率可100%,是良好的研究乳腺癌的模型。第2类,是致癌剂诱导的肿瘤模型,例如,给大鼠饮用或注射甲基卞基亚硝胺(NMBzAz)可诱导大鼠食管癌模型,再现食管增生到癌变的病理过程。第3类是基因工程肿瘤模型,通过转基因高表达癌基因而致癌,或敲除抑癌基因而致癌,比*H-ras*转基因小鼠和*p53*基因敲除小鼠并发多器官癌症。第4类是移植肿瘤模型,一种是将动物的肿瘤细胞移植在同品系动物的皮下或特定组织,形成皮下或原位的同种移植肿瘤,例如小鼠黑色素瘤抑制模型和小鼠乳腺癌抑制模型都是目前常用的同种移植肿瘤模型,另一种是将人类的肿瘤细胞移植到免疫缺陷的小鼠或大鼠皮下或特定组织,形成皮下或原位的异种移植肿瘤。中国采用的免疫缺陷小鼠主要是BALB/c-nu裸鼠(T、B细胞缺陷),裸鼠允许大部分人类肿瘤细胞生长可用于制备异种移植肿瘤模型,是目前应用最广泛的肿瘤模型。另一种比较常用的是非肥胖糖尿病/重症联合免疫缺陷(NOD/SCID)小鼠(T、B和NK细胞缺陷),也可用于制备大部分人类肿瘤的异种移植肿瘤模型,异种移植肿瘤模型是目前使用最广泛的肿瘤动物模型。

值得注意的是,近年在NOD/SCID背景下,敲除*IL-2*受体基因,即NSG小鼠,与NOD/SCID相比,患者的肿瘤组织更易在NSG小鼠体内生长从而形成移植瘤模型。该模型已用于对不同患者的化疗方案优化,即个性化治疗。

2.3 心脑血管病模型

心脑血管疾病是造成病死的第一大疾病,包括高血压、脑卒中、冠心病、动脉粥样硬化、肥厚性心肌病、扩张性心肌病等。心脑血管病模型主要分为诱导模型、手术模型、自发

品系和基因工程模型等几类。常用的自发突变和转基因模型包括自发性高血压大鼠(SHR)、高血压易感基因和心肌病易感基因等转基因小鼠、大鼠、兔等上百个品系。诱导模型和手术模型在心脑血管病研究中应用十分普遍,常用动物包括大鼠、兔、小型猪等,例如高脂饲料诱导动脉粥样硬化兔模型、栓塞法制备脑卒中大鼠模型、冠状动脉结扎制备大鼠心肌缺血模型等。

小型猪的心脑血管系统的解剖结构、器官大小、血管内皮特性与人类相似度比啮齿类更高,近年心脑血管病小型猪模型的开发受到更多研究者的重视。比如异丙肾上腺素和垂体后叶素诱导急性心肌缺血模型,阿霉素诱导心肌梗死模型和冠脉结扎急性心肌缺血模型等已经在心脑血管疾病研究和药物筛选中得到应用。

2.4 代谢病动物模型

以肥胖症和糖尿病为主的代谢病,不仅严重影响健康,肥胖还是心脑血管病、痴呆症等多种疾病的危险因素。代谢病动物模型主要包括饮食诱导模型、自发品系和基因工程模型等几类,目前常用的肥胖和糖尿病动物模型食物诱导、化学诱导或物理诱导方法10余种,一般采用大、小鼠和小型猪造模,如食物诱导大鼠、小型猪肥胖模型,化学或物理损伤下丘脑造成的无节制进食下丘脑性大鼠肥胖模型,链脲毒素(STZ)诱导1型糖尿病大鼠模型等。常用的自发突变模型和基因工程模型近20种,db/db和ob/ob肥胖和2型糖尿病小鼠品系,Zucker 2型糖尿病大鼠,瘦素受体敲除肥胖和2型糖尿病大鼠等,NOD1型糖尿病小鼠等。

2.5 退行性神经病动物模型

阿尔茨海默病(AD)和帕金森病(PD)是最主要的2种退行性神经病。PD动物模型主要是化学诱导神经元的毁损模型和转基因模型2类,主要以大鼠和非人灵长类造模,例如在大鼠或恒河猴的黑质或内侧前脑束定点注射6-羟多巴胺(6-OHDA)或者1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)等,造成脑黑质多巴胺能神经元的渐进性死亡而形成PD模型^[15]。常用的转基因PD模型有人 α -突触核蛋白A53T突变基因的转基因小鼠和大鼠。目前国际上也在开发人 α -突触核蛋白A53T突变基因的转基因猴模型。

AD模型也分为诱导和基因工程模型2类,*app*、*ps1*、*tau*等不同突变和几种基因联合的转基因大小鼠模型接近100种,中国最常用的是*app*和*ps1*双转基因小鼠模型,*app*、*ps1*、*tau*三转基因小鼠模型。中国也开发出了*app*、*ps1*、*tau*三转基因大鼠模型。AD的病因复杂,目前正在开发代谢和免疫相关的AD模型。猴和小型猪AD模型也是AD研究的热点之一。

2.6 精神病动物模型

精神病是严重的心理障碍导致认知、情感、意志、动作行为等心理活动持久的异常。包括精神分裂症、偏执、自闭、抑郁等。人类情感活动复杂,用动物模型模拟精神病面临的困难较多,一方面是模型的制备困难,一方面是动物的情感活

动分析困难。

抑郁症已经成为文明社会的主要疾病,患病率高达5%。目前抑郁症模型的制备主要采用极端条件下使动物产生强烈的失望情绪而导致抑郁,比如,对大小鼠采取倾斜鼠笼、禁水禁食、热应激、昼夜颠倒,强迫游泳、悬尾、无预知的足底电刺激等,或切除嗅球等。研究者更倾向于使用非人灵长类制作抑郁模型,例如在一个恒河猴家族中,处于社会底层的个体会表现抑郁症。

自闭症是影响儿童健康的主要精神病之一,发病率高达1%,表现为言语发育和交往障碍、兴趣狭窄和行为异常,部分伴有精神发育迟滞,目前主要采取训练干预,尚无有效治疗方法。中国科学家最近建立了国际第一种转基因猴自闭症模型^[6],将与自闭症相关的MECP2基因转入到猴的基因组,使MECP2在中枢神经高表达,转基因猴具有人类自闭症的临床表现。这一模型的建立可能对攻克自闭症具有重要意义。

3 基因工程动物是阐述基因组功能的遗传资源

随着人类基因组计划的完成,关于人类基因的研究进入后基因组或功能基因组时代,即深入了解基因功能和基因的相互作用。只有完全了解基因功能和基因的相互作用才能真正意义上了解基因组,解开生命的密码。功能基因的研究任务和工作量远大于基因组计划。了解基因功能的主要方法是对实验动物进行基因编辑,研究基因缺失与表型的关系,从而确定基因的功能,功能基因组研究需要系统、全面的基因工程动物模型作为研究资源。目前采用的实验动物主要是线虫、果蝇、斑马鱼和小鼠,也称模式动物。利用转基因、基因打靶、基因编辑等技术已经产生大量的基因工程动物,并且仍在快速的积累之中。尤其是CRISPR/cas9基因编辑技术的成熟,使基因工程动物模型制备的周期大大缩短,可以编辑的物种也扩展到大鼠、小型猪、犬、猴等实验动物。基因工程模型资源的积累将极大的促进功能基因组的研究,同时也将带动人类疾病动物、疾病机制、药物等领域的发展。

4 实验动物人源化

实验动物与人类基因组、基因调控、细胞类型、器官结构与组成、疾病类型等方面是有一定差别的,如何提升动物模型与人类疾病的相似性是实验动物科学根本追求之一。近年实验动物研究的一个热点是实验动物人源化^[17-18],期望通过实验动物人源化在一定程度上提升动物模型与人类疾病的相似性。实验动物人源化的发展主要得益于基因编辑技术和干细胞培养技术的进步。实验动物人源化有2种方式。一种方式是基因人源化,将人类的抗体、病原受体、药物代谢基因等敲入到动物(主要是大小鼠)基因组中,代替动物原有的基因,使动物可以分泌人类抗体、可以感染人传染病病原、可以与人类有相似的药物代谢行为和毒理表型。用于人源化抗体生产、传染病模型制备、靶点药评价或药物安全评价

等。另一种方式是细胞人源化,在免疫缺陷的动物中,例如NSG小鼠或严重免疫缺陷大鼠,注射一定数量的人类细胞,或干细胞,使动物的组织有一定量的人类细胞,形成细胞人源化动物模型,比如血液组织人源化的小鼠可以感染HIV,肝组织人源化小鼠可以感染HBV等。尽管实验动物人源化仍处于研发阶段,但是已经展示了广泛的应用前景,会有更多的人源化模型涌现。

5 结论

中国实验动物科学起始于20世纪80年代,晚于西方科学发达国家100多年,但很快完成了主要由引进到研发的历程。中国在实验动物资源总量、质保体系、实验动物质量方面有很大的提高空间。现在中国实验动物年使用量接近2000万只,成为国际第二大实验动物生产和使用的国家。尤其是基因编辑技术引发的新一轮基因工程动物研究中,基因编辑大鼠、犬、猪、猴等模型的研制都是中国首先报道的,中国在基因编辑动物研究方面已经国际领先,实验动物模型对中国生命科学和医学的支撑作用将越来越大。

参考文献(References)

- [1] International Mouse Strain Resources(IMSR)[EB/OL]. [2017-10-11]. <http://www.informatics.jax.org/imsr>.
- [2] 徐平. 实验动物资源开发、保存和共享利用[J]. 中国比较医学杂志, 2011, 21(10/11): 48-56.
Xu Ping. Development, conservation and sharing of laboratory animal resources [J]. Chinese Journal of Comparative Medicine, 2011, 21(10/11): 48-56.
- [3] 岳秉飞. 实验动物资源开发、引进、共享、供应[J]. 中国比较医学杂志, 2011, 21(10/11): 45-47.
Yue Bingfei. Development, introduction, sharing and supply of laboratory animal resource[J]. Chinese Journal of Comparative Medicine, 2011, 21(10/11): 45-47.
- [4] The Jackson Laboratory(TJL)[EB/OL]. [2017-10-11]. <http://jaxmice.jax.org/query>.
- [5] 张连峰. 我国常用实验动物资源的现状及对未来发展的思考[J]. 中国比较医学杂志, 2011, 21(10): 39-44.
Zhang Lianfeng. Thoughts on the status of common laboratory animal resources in China and the future development[J]. Chinese Journal of Comparative Medicine, 2011, 21(10): 39-44.
- [6] Zhang F, Wen Y, Guo X. CRISPR/Cas9 for genome editing: progress, implications and challenges[J]. Human Molecular Genetics, 2014, 23(R1): R40-R46.
- [7] Ma Y, Zhang X, Shen B, et al. Generating rats with conditional alleles using CRISPR/Cas9[J]. Cell Research, 2014, 24(1): 122-125.
- [8] Center for Animal Resources and Development (CARD)[EB/OL]. [2017-10-11]. <http://cardb.cc.kumamoto-u.ac.jp/transgenic/strains.jsp>.
- [9] 邓巍, 许黎黎, 鲍琳琳, 等. 雪貂感染H7N9禽流感病毒动物模型的建立[J]. 中国比较医学杂志, 2014, 24(1): 68-71.
Deng Wei, Xu Lili, Bao Linlin, et al. The ferret models for studying the novel avian-origin human influenza A (H7N9) virus[J]. Chinese Journal of Comparative Medicine, 2014, 24(1): 68-71.

- [10] Shibata R, Kawamura M, Sakai H, et al. Generation of a chimeric human and simian immunodeficiency virus infectious to monkey peripheral blood mononuclear cells[J]. *Journal of Virology*, 1991, 65(7): 3514–3520.
- [11] Li J T, Halloran M, Lord C I, et al. Persistent infection of macaques with simian–human immunodeficiency viruses[J]. *Journal of Virology*, 1995, 69(11): 7061–7067.
- [12] Reimann K A, Li J T, Veazey R, et al. A chimeric simian/human immunodeficiency virus expressing a primary patient human immunodeficiency virus type 1 isolate env causes an AIDS–like disease after in vivo passage in rhesus monkeys[J]. *Journal of Virology*, 1996, 70(10): 6922–6928.
- [13] Luciw P A, Pratt–Lowe E, Shaw K E, et al. Persistent infection of rhesus macaques with T–cell–line–tropic and macrophage–tropic clones of simian/human immunodeficiency viruses (SHIV)[J]. *PNAS*, 1995, 92(16): 7490–7494.
- [14] Iannaccone M, Guidotti L G. Mouse models of hepatitis B virus pathogenesis [J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2015, 5(11): a021477.
- [15] Jiang P, Dickson DW. Parkinson’s disease: experimental models and reality[J]. *Acta Neuropathologica*, 2017, doi: 10.1007/S00401–017–1788–5..
- [16] Liu Z, Li X, Zhang J T, et al. Autism–like behaviours and germline transmission in transgenic monkeys overexpressing MeCP2[J]. *Nature*. 2016, 530(7588): 98–102.
- [17] Ito R, Takahashi T, Katano I, et al. Current advances in humanized mouse models[J]. *Cellular & Molecular Immunology*, 2012, 9(3): 208–214.
- [18] Walsh N C, Kenney L L, Jangalwe S, et al. Humanized mouse models of clinical disease[J]. *Annual Review of Phytopathology*, 2017, 12: 187–215.

An overview of laboratory animal models at home and abroad

ZHANG Lianfeng, CUI Shao

Key Laboratory of Human Diseases Comparative Medicine, National Health and Family Planning Commission of PRC, Institute of Laboratory Animal Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Abstract The laboratory animals mainly involve three categories, namely, the conventional laboratory animals, the spontaneous mutation laboratory animals and the genetic engineering laboratory animals. The laboratory animal models play an important role in the development of life sciences, medical sciences and other related disciplines. The laboratory animal science in China started relatively late, but with the increase of the national funding, China has gradually developed its own research and development system and laboratory animal resources, and is catching up with the United States and Japan in specific fields. This paper reviews the commonly–used laboratory animal models at home and abroad, in order to provide a reference for the development of the laboratory animal science in China.

Keywords laboratory animals; genetic engineering animals; animal models of diseases; humanized animal models

(责任编辑 田恬)