

## 实验动物资源是生物医药产业创新的重要支撑条件

实验动物(laboratory animal)是指经人工饲养,对其携带的微生物实行控制,遗传背景明确或者来源清楚的一类动物。实验动物是继野生动物、家养动物、宠养动物之后的第4类动物,也是科学技术发展的成果产物。作为“人类替难者”,实验动物已经成为生命科学、医学、药学、农业、环境等领域不可或缺的基础性支撑条件。

### 1 实验动物是现代科学技术研究的创新材料和标准品

实验动物是生命科学研究中的“活的试剂”,是食品、药品评价中的“活的天平”,是医学、药学、航空航天、疾病防控研究中的“人类替难者”,是人类健康与安全的“活的屏障”,是应用于人体之前的“最后一道防线”。实验动物需要经过微生物、寄生虫、遗传、营养、环境、病理等方面的标准化控制,以保障实验结果科学、可信、可重复。

据《Nature》《Science》刊出的生命科学论文统计,动物模型的论文占35%~45%。2007—2011年50项重大科技进展中,生命科学共计22项,其中利用实验动物的研究有13项。近100年以来,诺贝尔生理学或医学奖中,使用实验动物和技术取得的研究成果占67%。最近10年诺贝尔医学奖主要都是使用实验动物研究得到的原创成果。在我国以创新研究为核心的自然科学基金项目中,2012年生命科学和医学领域项目有13449项,其中使用实验动物的相关课题5343项,所占比例为39.73%。动物学领域项目261项,其中使用实验动物的项目23项,所占比例8.81%。

### 2 实验动物资源是欧美发达国家科技创新的战略资源

现代医学、生命科学的发展是基于动物实验的结果而发展起来的。实验动物资源研究一直是发达国家关注的重点之一。美国已投入大量资金,在啮齿类动物、非人灵长类动物、水生动物、无脊椎动物等动物种类建立了国家级实验动物资源和技术服务机构,包括啮齿类中心12个、非人灵长类研究中心9个、非人灵长类资源中心8个、大猩猩研究资源中心1个、斑马鱼资源研究中心1个、无脊椎动物资源研究中心7个、猪资源研究中心1个和实验动物遗传资源分析库6个等。美国在实验动物资源和技术中心的投入加快了美国生命科学的创新与进步。

美国已经培育了3万个小鼠品系,主要保存在杰克逊研究所。每种实验动物品系都有不同的生物学特性,满足不同的科学实验需要。美国还有斑马鱼、剑尾鱼品系1.3万个,大鼠品系2100个,地鼠、豚鼠、兔、犬、猪、猴等品种品系200多个物种近1000个品系。

科研人员利用这些实验动物制作人类疾病动物模型10万多种,主要保存在美国NIH资助的各个实验动物机构。特别是裸鼠肿瘤模型的建立,为肿瘤研究、药物研发等发挥了不可替代作用。杰克逊研究所的实验动物资源占国际实验动物物种资源的80%以上,是世界小鼠资源保存和共享的典范。

### 3 生物新技术推动实验动物资源创建规模化发展

美国、加拿大、欧盟等发达国家投入巨额资金,系统开展基因剔除大鼠、小鼠研究,试图在功能基因组研究和新药靶点的知识产权争夺战中抢先占领制高点。利用大鼠、小鼠的遗传资源和研究基础进行动物遗传修饰研究,不断创新研究技术,形成了大量的模型动物,促进了人类疾病尤其是遗传性疾病的发病机制和防治研究。值得关注的是,非人灵长类动物的疾病动物模型因其与人类疾病的发病机制极为相似,除传统转基因技术外,应用现代的新技术,如慢病毒载体导入法、精原干细胞法、锌指核酸酶法、RNA干扰、iPS、TUNE和Crispr/cas9等技术建立的人类疾病动物模型是目前研究的热点。新技术的发展,推动了实验动物资源规模化创建,英国剑桥大学桑格研究所则是规模化创建实验动物资源的典范。

### 4 实验动物资源和技术社会化服务催生了一定规模的实验动物产业

实验动物产业主要包括实验动物培育和实验动物相关产品研发及其生产供应、动物实验技术服务3个方面,为生命科学、生物医药产业、农业等提供了重要支撑。实验动物技术包括实验动物的各种饲养管理技术和质量监测技术,以及进行动物实验时的各种操作技术和实验方法等。从20世纪80年代转基因和基因敲除技术建立,到2005年人类基因组计划、大小鼠基因组计划相继完成以及基因修饰灵长类动物模型的创建,基因功能、基因相互作用和调节网络、疾病机制、药物机制、人源化器官供体、生物发生器等研究将成为揭示生命、疾病、衰老本质,进一步推动新一轮产业革命的原动力。

欧美国家实验动物质量管理模式主要依靠市场机制和行业自律为主,同时辅以实验动物技术中介机构的质量认证。政府在管理中,以立法的形式规范实验动物科技工作。美国的实验动物产业已经完成规模进程并且正在占领发展中国家的市场,服务范围也在不断的扩展,包括提供模型制作、饲养管理、动物寄养、检测技术、基因技术、诊断试剂等各种相关的规模化、市场化和高效益的技术服务。实验动物资源的共享与合作是全球性的发展趋势,其主要目标在打破国与国、机构与机构之间的壁垒,增进实验动物资源的分享、利用和保存,避免资源的重复生产与浪费。

### 5 实验动物福利是欧美国家法制化管理的基础

在法制化建设方面,欧美国家对实验动物的管理基本上都是基于动物福利的角度,依据《动物福利法》《实验动物保护基准法》《科学研究动物法案》《仁慈管理和使用实验动物条例》《实验动物管理与使用指南》等,依法管理实验动物工作。在此基础上,以自愿遵守、行业管理为代表的认证与评估(国际AAALAC认证),通过对生物医学研究中使用实验动物的基金申请进行审查这一方式,管理本国或本地区的实验动物。实验动物生产企

业一般都能保障繁育及饲养的所有实验动物和动物模型都得到良好的动物福利及人文关怀,并且将这一文化扩展至全球所有设施中。

中国的特点是政府管理为主,而发达国家更注重行业自律。以美国为代表的发达国家,在实验动物福利、实验动物生产管理、动物实验管理以及对涉及动物试验的项目的立法管理,为本国生命科学创新研究和新药研发提供了实验动物法律保障。实验动物福利不是指不使用实验动物,并不意味着就绝对地保护实验动物不受到任何伤害,而是在兼顾科学问题探索和可能的基础上最大限度的满足实验动物维持生命、维持健康和提高舒适程度。具体体现在饲养、繁育、动物实验、仁慈终点、兽医护理、运输等各个环节。实验动物福利的核心内容是替代、减少、优化(3Rs),还包括实验动物生活环境条件改善和丰富化、良好的操作技术、仁慈对待实验动物“内心感受”等。从科学的角度看,善待实验动物既是人道主义的需要,也是科学实验的需要。实验动物饲养和实验需要遵循动物福利法和国际AAALAC要求。

## 6 我国实验动物资源建设已经到了瓶颈期和紧要关头

我国作为实验动物使用大国,生产量仅次于美国,经常使用小鼠、大鼠、豚鼠、兔、犬以及一些灵长类动物等30个物种和2000个品系的基因工程模型和疾病动物模型资源。我国实验动物资源已由过去的自产自销的计划模式走向自由市场化、高科技产业化。经过近10年的发展,年产实验动物2000万只以上,拥有5家年产上百万只以上的实验动物厂家,逐步形成了覆盖全国的销售网络,为今后的品系、质量、服务等方面的提高打下了基础。自“十二五”以来,我国先后建立了8个国家实验动物种子中心(资源库),保存有810个实验动物品种品系和14类动物32000多组生物学特性数据,从遗传和健康上保障供种的质量,但还缺乏实验动物资源长期保存、共享与研发的长效机制。随着对知识产权的重视、科技竞争及市场垄断考虑,欧美国家已经禁止向我国出口实验动物种源及特定用途的实验动物产品;与此同时,国外企业却大举进军中国市场,我国超过1/3的常规实验动物市场已经被国外企业控制。因此,我国随时可能发生自有实验动物种质资源濒危、国际种质资源全面垄断及实验动物安全供给的危机。未来10-20年是我国实验动物科学技术与产业的重要战略转型期,在需求刚性增长、国际资源限制、质量要求日益提升的巨大压力下,我国实验动物科学技术与产业必须依靠科技进步,加快发展方式的转变,走独立自主之路,走可持续发展之路。

## 7 中国需加强实验动物资源建设

由于实验动物管理和具有专业性很强,投入很大,运行费用很高的行业属性及特点,靠所在单位相关人员和业务是很难支撑其实验室的生存和发展,必须改变现行的机制体制和经营模式,才能使其健康发展和高效运行。我国实验动物科技发展应加强以下方面的建设。

### 1) 加强实验动物资源建设,提升产业化科技水平

国家应制定相关的引导和扶持政策,合理布局,通过国家、地方和承担单位的资金整合,培育2~3个生产规模在千万只以

上龙头企业。加强实验动物新资源研发经费的投入及配套扶持政策,实现实验动物资源的社会化生产、供应、共享和服务。

### 2) 加强实验动物质量检测新技术和科技服务研发,提升实验动物产业服务水平

国家应加大对实验动物质量检测技术、诊断试剂研发和人类疾病动物模型创建的经费投入及出台相关的扶持政策,整合和组织国内优势研究团队,应用现代科技技术,积极开展实验动物质量检测新技术、新方法和疾病动物模型的研究,为我国生命科学和医药产业提供重要支撑。

### 3) 加强动物实验技术平台建设,提升自主创新和国际竞争能力

国家应统筹规划,分步骤在各省市区建立实验医学平台、实验动物分析技术平台、基因工程技术平台、比较医学技术共享平台、实验动物信息平台、实验动物公共服务平台,使其成为科技可持续发展的重要前提和根本保障。

### 4) 重视实验动物福利和伦理发展

实验动物为人类健康做出了极大的贡献,其福利问题不容忽视。欧美国家非常重视动物福利,并将其作为贸易壁垒,影响国际贸易和科技交流。实验动物伦理是科研人员要尊重实验动物的生命权益,遵守人类社会公德。制止针对动物的野蛮行为,防止或减少动物不必要的应激、痛苦和伤害,采取痛苦最少的方法处置动物;实验动物项目的目的、实验方法、处置手段应符合人类公认的道德伦理价值观和国际惯例。中国应大力推进实验动物福利和伦理的研究和推广,提高实验动物福利水平。

### 5) 加强实验动物人才队伍和培训体系建设

中国实验动物从业人员已经达到30万人以上,虽然规模还不够庞大,但是已经可以细分为实验动物技术人员、研究人员、管理人员、实验动物医师和辅助人员。每一类人员的教育背景、技术能力均有不同的要求才能胜任工作要求。针对这些人员,欧美国家均已开展相应的技能培训和等级认证。我国应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。

### 6) 加强管理体制机制创新、质量保障及监督体系建设

为解决实验动物质量不达标、参差不齐的问题,中国需完善法律法规、国家标准建设,加强部委协调和基层管理等管理体系建设,建立国务院领导下的多部委联席会议制度,为战略目标实现提供良好的法律法规环境。此外,还需建立稳定的经费投入渠道,将实验动物资源保存、质量保障、大数据平台等纳入国家科技平台建设,给予长期稳定的经费支持,形成资源不断积累和扩大的良性循环。

文/孔琪<sup>1</sup>,李继平<sup>2</sup>,赵永坤<sup>3</sup>

作者简介:1. 中国医学科学院医学实验动物研究所,助理研究员;2. 中国医学科学院医学实验动物研究所,副编审;3. 军事医学科学院军事兽医研究所,助理研究员。

(责任编辑 王丽娜)