·综 述·

遗传参考种群 BXD 小鼠在生物医学研究中的应用

胡 兵[1#]，宫丽丽[1#]，彭 亮[1]，张浩军[1]，胡汉昆[2*]，刘丽宏[1*]
（1. 中日友好医院临床医学研究所，北京 100029；2. 武汉大学中南医院药学部，武汉大学药学院，湖北武汉 430071）

摘要：BXD 重组近交系小鼠系通过将雌性 C57BL/6J 与雄性 DBA/2J 小鼠杂交，并经过 20 代以上的兄弟姐妹交配培育而成，目前已超过 150 个品系，是世界上规模最大、遗传资料最为完善的哺乳动物重组近交系群体。这些小鼠展现出显著的遗传多样性和广泛的表型多样性，并拥有丰富的基因型、表型及组学数据。这些特性使 BXD 小鼠成为研究复杂性状和疾病的宝贵资源，可用于疾病模型的构建、疾病机制的研究、药物靶点的发现以及药物的临床前评价。BXD 小鼠的应用对于推动生物医学研究的进展、促进疾病的预防和治疗以及实现精准医疗具有重要意义。随着研究的深入，BXD 小鼠在更多领域有望发挥更大的作用。

关键词：遗传参考群体；BXD 重组近交系小鼠；系统遗传学；精准医学；临床前研究
中图分类号：R-332；R318.0 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2025)02-0188-008
引用：胡兵, 宫丽丽, 彭亮, 等. 遗传参考种群BXD小鼠在生物医学研究中的应用[J]. 世界临床药物, 2025, 46(2): 188-195.
DOI：10.13683/j.wph.2025.02.012

Application of the genetic reference population BXD mice in biomedical research

HU Bing[1#], GONG Lili[1#], PENG Liang[1], ZHANG Haojun[1], HU Hankun[2*], LIU Lihong[1*]
(*1. Institute of Clinical Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; 2. Department of Pharmacy, Zhongnan Hospital of Wuhan University, School of Pharmaceutical Sciences, Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei Province, China*)

Abstract: The BXD recombinant inbred mouse strains, developed through the hybridization of female C57BL/6J and male DBA/2J mice, followed by over 20 generations of brother-sister matings, represent the largest and most genetically characterized group of recombinant inbred strain populations of mammals globally, with over 150 strains. These mice exhibit significant genetic diversity and extensive phenotypic variation, alongside a wealth of genotype, phenotype, and omics data. These characteristics make BXD mice a valuable resource for studying complex traits and diseases, which can be used for the construction of disease models, the study of disease mechanisms, drug target discovery, and preclinical drug evaluation. The application of BXD mice is crucial in advancing biomedical research, promoting disease prevention and treatment, and achieving precision medicine. With the deepening of research, BXD mice are poised to play a greater role across various fields.

Key words: genetic reference population; BXD recombinant inbred mice; systems genetics; precision medicine; preclinical studies

---

#并列第一作者
收稿日期：2024-09-30
作者简介：胡兵，硕士研究生，专业方向：药理学。
宫丽丽，副主任药师，专业方向：药理学。
通信作者：刘丽宏，主任药师，教授，专业方向：药理学。
胡汉昆，二级主任药师，博士生导师，专业方向：药学及多学科交叉。
基金项目：2024年武汉大学学位与研究生教育教学改革研究项目(2024YBXM-019)

基于动物模型的实验研究是药学研究乃至生物医学研究中不可或缺的研究范式，动物模型中的遗传参考群体（genetic reference population，GRP）是指由一组经过遗传稳定的近交系或重组近交系组成的群体。这些群体通常通过不同品系间的杂交繁殖后代，并经过数十代的兄弟姐妹近交培育，最终形成具有已知且稳定遗传差异的品系。这种方法使得 GRP 成为解析复杂性状和遗传机制的强大工具。

目前，国际上已有多种遗传参考小鼠群体。例如，AXB 重组近交系小鼠由 A/J 与 C57BL/6J 两个近交系杂交形成 [1]；协作交叉种群（collaborative cross，CC）是由 8 个不同近交系（A/J、C57BL/6J、129S1/SvImJ、NOD/ShiLtJ、NZO/HILtJ、CAST/EiJ、PWK/PhJ 和 WSB/EiJ）杂交后产生的群体 [2]；多样化杂交群体（diversified outbred，DO）也是一个基于多种遗传背景的小鼠群体 [3]；染色体置换系（chromosome substitution strains，CSSs）则是通过将野生小鼠的染色体片段导入近交系小鼠的遗传背景中构建而成 [4]。这些群体被广泛应用于生物医学研究，特别是遗传学、疾病机制探索以及精准医学领域中。

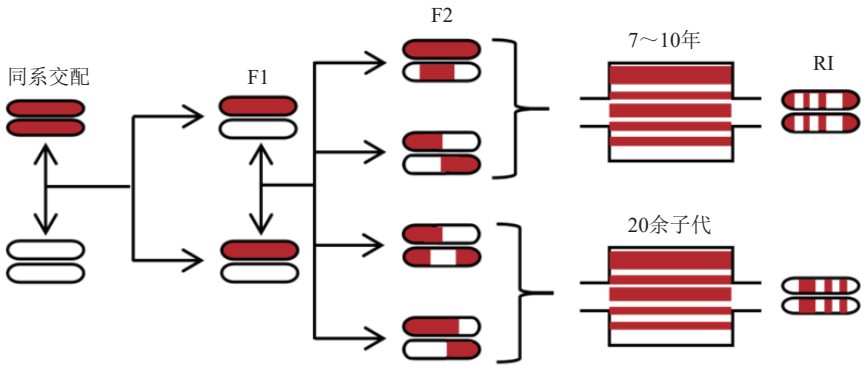
BXD 重组近交系（recombinant inbred，RI）小鼠是目前最为成熟的遗传参考群体。该群体是由雌性 C57BL/6J（B6）与雄性 DBA/2J（D2）两个近交系小鼠杂交，经过 F2 代后代再进行至少 20 代以上的兄弟姐妹交配培育而成（图 1A 和图 1B）。目前，BXD 群体有 150 多个品系，是规模最大、遗传资料最为详尽的哺乳动物遗传参考群体资源。BXD 小鼠拥有大约 600 万个常见的 DNA 变异，包括单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism，SNP）、插入缺失、简单重复序列以及结构变异等。这些遗传变异可在不同 BXD 品系间模仿人类种群的遗传多样性，从而为精准医学研究提供强大的模型系统。

BXD RI 小鼠主要有以下特点。①高度的遗传多样性：BXD 品系展示了丰富的遗传变异，这些变异与人类种群中观察到的基因变异相似，可用于研究遗传易感性和复杂疾病。②广泛的表型多样性：BXD 小鼠群体适用于多种复杂生物学问题的研究。③遗传背景的稳定性：这些小鼠群体经过严格的近交培育，保证了其遗传背景的长期稳定，适合长期研究和可重复性实验。④丰富的基因型和表型数据：目前，150 多个 BXD 品系已完成全基因组测序，鉴定出约 600 万的 SNP 变异。此外，已经系统收集了超过 10 000 种不同表型的数据。⑤全面的组学数据：从 BXD 群体中已经产生超过 100 套的转录组数据、多个蛋白质组和代谢组数据。这些数据涵盖了几乎所有主要器官，极大地推动了系统生物学研究，能够帮助研究人员更全面地理解疾病发生及药物作用的分子机制。

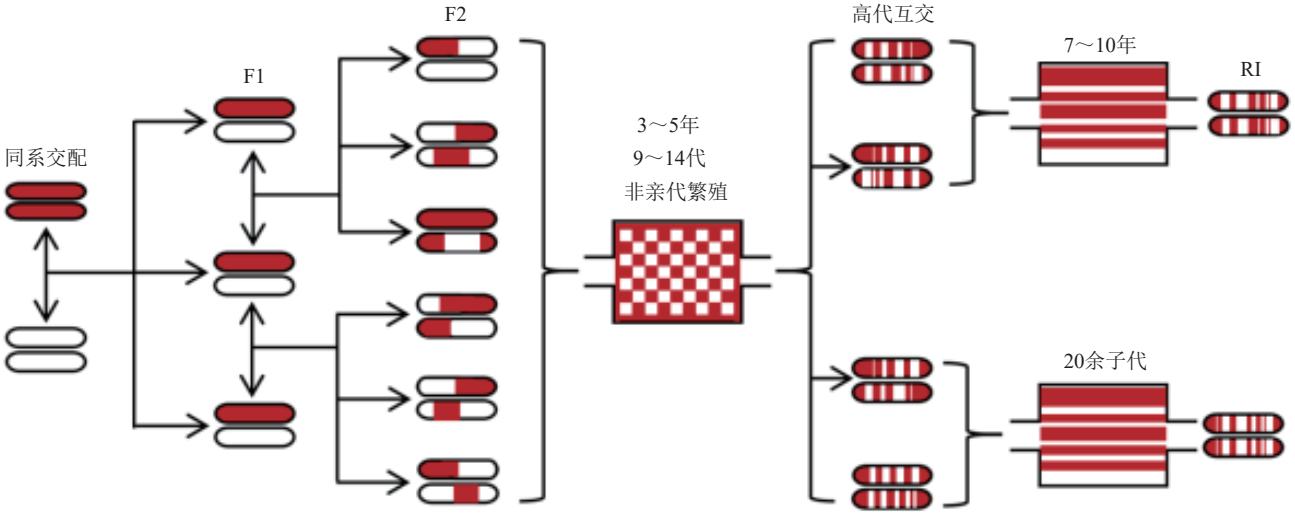
1 BXD 小鼠的历史背景和发展

BXD 小鼠发展历史悠久 [5]，1973 年由杰克逊实验室的 TAYLOR 等开发，通过将雌性 B6 与雄性 D2 小鼠杂交，产生最初的 BXD 小鼠（图 1A）。这一批最早的 32 个 BXD 品系的设计目标是用于孟德尔性状基因座的定位 [6—7]。20 世纪 90 年代中期，TAYLOR 进一步扩展 BXD 品系的规模，生产了 10 个新品系（BXD33 ～ BXD42）。这 42 个品系中有 30 个品系成功保存繁育，目前仍可从杰克逊实验室获得。

20 世纪 90 年代末期，美国田纳西大学健康科学中心的 WILLIAMS 和陆璐教授领导的研究团队，为了提升 BXD 小鼠在复杂性状、多基因疾病以及精准医学研究中的分析能力和应用价值，着手进一步扩展和繁育新的 BXD 品系 [8]。与早期不同，大部分新的 BXD 品系是在 B6 与 D2 小鼠近亲繁殖之前，先进行了 9 ～ 14 代的杂交，然后再进行至少 20 代的兄弟姐妹交配后生成的（图 1B）。这种繁育方式使得新 BXD 品系的基因组重组率比传统重组近交系提高 2 倍 [9]。通过引入这些新品系，整个 BXD 品系的基因重组总数增加 4 倍，大大提升



A



B

A：通过标准 F2 代近亲繁殖培育的 BXD 品系；B：通过 9 ～ 14 代高级杂交以后再近亲繁殖培育的 BXD 品系。

A: BXD strain bred by standard F2 generation inbreeding;

B: BXD strain bred by inbreeding after 9 to 14 generations of advanced intercrosses.

图 1　BXD 重组近交系（RI）小鼠的繁育过程

［红色代表来自 C57BL/6J（B6）的基因组区域，白色代表来自 DBA/2J（D2）的区域］

Figure 1　The breeding process of BXD recombinant inbred (RI) mice [red represents the genomic region from C57BL/6J (B6) mouse, and white represents the region from DBA/2J (D2) mouse]

BXD 小鼠在基因定位研究中的能力和精确度。迄今，美国田纳西大学团队已成功繁育了 120 多个新 BXD 品系，其中包括 BXD43 ～ BXD220，使现存的 BXD 小鼠品系总数达到 150 多个。值得一提的是，WILLIAMS 和陆璐教授团队的 BXD43 ～ BXD220 品系也已捐赠给杰克逊实验室，供全球科研人员使用。

为了进一步促进科研中的数据共享及复杂遗传分析，WILLIAMS 和陆璐教授的研究团队基于 BXD 小鼠的研究，开发了 GeneNetwork 网站（https://genenetwork.org）。该平台整合 BXD 小鼠的基因型、表型以及多组学数据，研究者可以方便地访问、分

析和定位特定基因和功能。这些特点使得 BXD 群体成为探索复杂生物学问题、疾病机制研究、药物靶点发现以及精准医学应用中的强大平台。

2 BXD 小鼠的遗传和表型多样性

2.1 遗传多样性

BXD 小鼠作为重组近交系，其遗传多样性源自 B6 和 D2 两个近交系小鼠的基因组重组。这一过程通过连续多代的兄弟姐妹交配完成，使得 BXD 小鼠在基因型和表型上表现出广泛的变异性。这种多样性对于研究复杂生物性状和疾病易感性具有重要意义。例如，WU 等 [10] 通过研究 41 个 BXD 品系及其亲本（B6 和 D2）的雄性小鼠，在喂食高脂饲料后，进行口服糖耐量试验，结果表明，遗传和饮食共同调控 BXD 小鼠的血糖水平；通过数量性状基因座（quantitative trait locus，QTL）定位等多种遗传学分析，发现了影响肝细胞葡萄糖摄取与代谢的候选基因，为肥胖（obesity）和 2 型糖尿病（diabetes mellitus）等代谢疾病的治疗提供潜在靶点。此外，LI 等 [11] 研究了 52 个 BXD 品系的小鼠，将其分别分为正常饲料组和高脂饲料组。结果发现，不同品系小鼠肠道炎症有明显差异，黏蛋白 4 和 *EPHA6* 基因在介导高脂饮食引起的肠道炎症中起重要作用。这为炎症性肠病的研究提供了新的分子靶点和研究思路。

2.2 表型多样性

BXD 小鼠表现出丰富的表型多样性，涵盖从生理、病理、行为到药物响应等各方面特征。这使得 BXD 小鼠成为研究复杂性状、个体差异以及生物医学现象的理想模型。通过系统遗传学分析，人们能够定位与特定表型相关的遗传位点，从而揭示复杂性状和分子功能的遗传调控机制。

在生理特征上，BXD 小鼠品系间存在显著差异，例如，体质量、体脂、血糖、血脂以及基础代谢率等生理表型。在高脂饮食条件下，D2 小鼠较 B6 积累更多脂肪，而 D2B6F1 代（D2 母鼠与 B6 雄鼠交配产生的后代）相比 B6D2F1 代（B6 母鼠与 D2 雄鼠交配产生的后代）表现出更高的体脂含量。这种差异表明，遗传背景和饮食对体质量和体脂变化具有显著影响 [12]。

在病理特征方面，BXD 小鼠也展现出明显的品系差异。例如，D2 亲本表现出视网膜病变的特征，而 B6 的视网膜表现正常，这种亲本之间视网膜表型的差异将导致不同 BXD 品系在眼内压、视神经密度、虹膜透光度及视细胞数量等表型具有显著差异 [13—16]。ORGIL 等 [17] 通过分析小鼠心电图发现，不同 BXD 品系在心率、QT 间隔和 QRS 复合物上存在差异，一些品系甚至表现出心律失常（arrhythmia）。此外，超声心动图分析显示，BXD 品系间在射血分数、分数缩短和左心室尺寸上也存在显著差异，这些心肌病特征与特定的遗传位点密切相关，突显了遗传背景在心脏表型差异中的重要作用。

行为学测试同样揭示了 BXD 小鼠的品系差异。XUE 等 [18] 的研究表明，高脂饲料会对小鼠认知功能产生了负面影响，BXD 小鼠在开放场测试和高架十字迷宫等行为测试中表现出不同的焦虑水平，在水迷宫和条件恐惧测试中展现出记忆和学习能力的显著差异。不同品系的这些行为差异为进一步研究认知功能与代谢、饮食以及遗传背景的相互关系提供了基础。

3 BXD 小鼠在生物医学研究中的应用

3.1 天然疾病模型

BXD 小鼠由于其独特的基因重组和遗传多样性，部分品系在特定基因突变或环境因素与基因相互作用下会自然发展出与人类相似的疾病模型。这些模型为研究人类复杂疾病的发生机制和寻找潜在治疗靶点提供重要资源。

BXD 小鼠在青光眼（glaucoma）研究方面应用广泛，许多 BXD 品系自发地发展出类似青光眼的表型，表现为随年龄增长出现眼内压升高和视神经

损伤等特征。CHINTALAPUDI 等[19]在 65 个 BXD 品系中进行研究，发现位于 5 号染色体上的显著 QTL。进一步的基因定位研究确定 *Cacna2d1* 基因为调节小鼠眼内压的候选基因，并验证 *Cacna2d1* 在调节眼内压中的关键作用，为青光眼的治疗提供了新的分子靶标和研究方向。

在心血管疾病研究中发现部分 BXD 小鼠品系自发性地表现出心肌病的特征。利用这些天然疾病模型，研究人员能够深入研究心肌病的基因型 - 表型关联，识别相关的致病基因，从而寻找潜在的致病机制[17]。

BXD 小鼠也被用于研究精神疾病，如焦虑（anxiety）和抑郁（depression）。BXD84/RwwJ 品系表现出类似焦虑的行为；而 BXD21/TyJ 品系则表现出对抑郁的抵抗性[20]，还被广泛用于研究大脑中海马体、纹状体区域以及小脑的先天性炎症反应，这些研究有助于阐明氧化应激和炎症细胞因子在情绪和认知障碍中的作用[21]。

3.2 疾病机制研究

BXD 小鼠因其遗传多样性和可预测的基因型 - 表型关系，为研究遗传与环境因素如何共同作用于疾病的发生、发展提供一个有力平台。通过结合多组学数据，如基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学等，可以从多个层面深入探讨疾病的分子机制。

BXD 小鼠在疾病机制研究中的应用常常利用基因表达图谱来解析不同组织和器官中的基因调控网络，从而揭示疾病相关的调控机制[22]。例如，LI 等[23]采用一种新的逆向遗传学策略，结合 BXD 小鼠与人类临床队列的表型数据，分析基因功能与疾病风险之间的关系。通过对大约 4 500 个经典表型和 90 个多组学数据集的汇总分析，该团队进行了广泛的表型关联分析，揭示若干新的基因 - 表型关联。研究通过正常饲料和高脂饲料模拟目前人类的高能量饮食，对 36 个品系的 BXD 小鼠在不同时间点进行不同样本采集，并结合胆汁酸代谢组、转录组和代谢表型分析，发现羧基酯酶 1C 可作为血浆牛磺熊去氧胆酸含量的调节因子。这一发现为代谢性疾病提供了新的治疗靶点。

XU 等[24]使用 42 个品系 BXD 小鼠，通过 HFD 造成血脂异常模型，测量血浆和肝脏功能相关指标，并收集肝脏转录组数据。通过加权基因共表达网络分析，确定多个受饮食影响的基因模块，其中 M9 模块与血浆脂质水平显著相关，过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 被认为是该模块的主要调节因子。此外，研究还识别了一个抗氧化亚网络，其中的基因 *Gpx4*、*Nqo1* 和 *Srxn1* 与肝脏疾病相关。此类研究为探索血浆脂质代谢在血脂异常疾病中的调节机制提供了有力证据，并为临床诊断及预防提供潜在的基因靶点。

3.3 药物临床前评价与药物临床试验多样性计划的新要求

新药研发中普遍面临高成本、高风险、低成功率等挑战。目前，临床前药物评价多依赖于一种或少数几种近交系小鼠。由于同种近交系小鼠的遗传背景相同，使用一种或少数几种近交系小鼠进行药物实验相当于使用“一只鼠”或“几只鼠”在进行试验。这类模型缺乏遗传多样性，无法模拟不同遗传背景个体对药物的多样反应。因此，常导致一些本应具有疗效的药物在临床前试验中失败，或在临床试验中因遗传背景差异或未能捕捉的不良反应而无法继续推进。2023 年 2 月，美国 FDA 发文[25]，要求临床试验机构提交确保临床试验多样性的计划，旨在解决试验受试者遗传背景单一的问题。实际上，临床前试验阶段实验动物的多样性同样重要。BXD 小鼠因其丰富的遗传多样性，能够作为新药疗效和毒性评估、药动学研究及个体化用药筛选的理想模型，相当于用“一群基因背景不同的鼠”，桥接或映射临床“一群基因背景不同的人”，能更好地反映不同遗传背景个体对药物的多样反应。

目前已有将 BXD 小鼠用于药物研究的报道。例如，PARKS 等 [26] 采用 20 个 BXD 小鼠品系研究 ω9- 四氢大麻酚（ω9-tetrahydrocannabinol，THC）的初始敏感性，发现 BXD 小鼠不同品系对 THC 的固定、低温和抗伤害作用的初始敏感性存在显著差异。研究表明，遗传变异显著影响 THC 的初始敏感性，确定了相关的候选基因 *Ndufs2*、*Scp2*、*Rps6kb1* 和 *P70S6K*。GOLDBERG 等 [27] 通过 31 个品系 BXD 小鼠研究尼古丁戒断对海马依赖性学习的影响，利用系统遗传学方法发现 4 号染色体上存在一个与尼古丁戒断相关的显著 QTL，并确定了 8 个候选基因。该研究表明遗传因素明显影响尼古丁戒断期间的认知缺陷，为进一步研究尼古丁戒断的遗传机制和治疗提供基础。这些研究均展现 BXD 小鼠在药物反应多样性研究中的重要性。

2000 至 2020 年，美国 FDA 批准 694 个新药，其中 178 种药物显示出个体差异，占比达 25.6%[28]。在药物上市后的临床观察中，发现同一种药物在不同个体中的药效、剂量或不良反应很多都存在显著差异。因此，在药物临床前阶段，如果采用 BXD 小鼠进行药理学、药动学和安全性评价，能够更好地模拟人群中的药物反应规律，降低新药研发的投资风险，加速转化进程。这种方法不仅能明确药物的适用人群，还可提高药物的安全性与有效性，为临床药师个体化用药和药物的精准应用提供依据。

中日友好医院于 2022 年从美国田纳西大学引进 98 个 BXD 小鼠品系（表 1），成为目前中国唯一被授权使用 BXD 小鼠的单位。该医院已将 BXD 小鼠广泛运用于精准用药评价、衰老机制研究、代谢性疾病及糖尿病肾病（diabetic nephropathy）等多领域的研究。通过整合 BXD 小鼠的基因组、表型及生理病理数据，研究人员能够发现与精准用药、衰老、肥胖、糖尿病肾病等相关的关键基因和信号通路，从而为这些疾病的药物靶点发现、发病机制研究以及精准用药提供重要的科学线索。目前，中日友好医院已成功繁育并保种超过 90 个 BXD 品系。为了进一步拓展遗传多样性，该医院还积极致力于挖掘、培养新的 BXD 品系，通过对现有品系的互交或回交，产生更多具有丰富遗传变异的新品系。这一举措旨在优化 BXD 小鼠种群，进一步增加其遗传多样性，为遗传学、临床前研究以及临床研究提供更加全面的资源和研究平台。

4 结语

BXD 小鼠的应用不仅有助于更好地理解遗传和环境因素对生理、病理及行为的影响，还为人类相关疾病的研究、治疗及药物评价提供宝贵的平台。随着研究的深入，BXD 小鼠有望在更广泛的领域中发挥更大作用，为基础研究与临床转化做出更多贡献。这些研究不仅推动小鼠模型在生物医学研究中的应用，也为人类疾病的精准治疗带来新的启示。

致谢：感谢美国田纳西大学陆璐教授提出专业建议。

参考文献：

[1] CHENG Q, SELTZER Z, SIMA C, *et al*. Quantitative trait loci and candidate genes for neutrophil recruitment in sterile inflammation mapped in AXB-BXA recombinant inbred mice[J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0124117.

[2] ANDERSON JQ, DARAKJIAN P, HITZEMANN R, *et al*. Brain gene expression differences related to ethanol preference in the collaborative cross founder strains[J]. Front Behav Neurosci, 2022, 16: 992727.

[3] VINCENT M, GERDES GYURICZA I, KEELE GR, *et al*. QTLViewer: an interactive webtool for genetic analysis in the Collaborative Cross and Diversity Outbred mouse populations[J]. G3(Bethesda), 2022, 12(8): jkac146.

[4] NADEAU JH, FOREJT J, TAKADA T, *et al*. Chromosome substitution strains: gene discovery, functional analysis, and systems studies[J]. Mamm Genome, 2012, 23(9-10): 693-705.

[5] AIGNER B, HEUMANN C. Variability of clinical chemical and hematological parameters, immunological parameters, and behavioral tests in data sets of the Mouse Phenome

表 1 中日友好医院现有 BXD 小鼠品系（按皮毛颜色分类）

Table 1 Existing BXD mouse strains in China-Japan Friendship Hospital (classified by fur color)

品系名称	皮毛颜色	品系名称	皮毛颜色	品系名称	皮毛颜色	品系名称	皮毛颜色
BXD2	黑色	BXD1	浅棕色	BXD5	灰色	BXD15	棕色
BXD11	黑色	BXD44	浅棕色	BXD12	灰色	BXD24	棕色
BXD34	黑色	BXD45	浅棕色	BXD40	灰色	BXD53	棕色
BXD43	黑色	BXD61	浅棕色	BXD49	灰色	BXD55	棕色
BXD48	黑色	BXD63	浅棕色	BXD79	灰色	BXD60	棕色
BXD50	黑色	BXD69	浅棕色	BXD101	灰色	BXD62	棕色
BXD51	黑色	BXD70	浅棕色	BXD122	灰色	BXD65	棕色
BXD56	黑色	BXD71	浅棕色	BXD128	灰色	BXD66	棕色
BXD86	黑色	BXD73	浅棕色	BXD139	灰色	BXD68	棕色
BXD87	黑色	BXD75	浅棕色	BXD144	灰色	BXD74	棕色
BXD100	黑色	BXD83	浅棕色	BXD155	灰色	BXD78	棕色
BXD123	黑色	BXD84	浅棕色	BXD157	灰色	BXD88	棕色
BXD124	黑色	BXD85	浅棕色	BXD162	灰色	BXD102	棕色
BXD125	黑色	BXD89	浅棕色	BXD169	灰色	BXD150	棕色
BXD148	黑色	BXD90	浅棕色	BXD172	灰色	BXD177	棕色
BXD152	黑色	BXD91	浅棕色	BXD174	灰色	BXD194	棕色
BXD154	黑色	BXD95	浅棕色	BXD178	灰色	BXD197	棕色
BXD156	黑色	BXD98	浅棕色	BXD183	灰色	BXD224	棕色
BXD171	黑色	BXD99	浅棕色	BXD202	灰色	BXD65a	棕色
BXD190	黑色	BXD113	浅棕色	BXD214	灰色	DBA/2J	棕色
BXD191	黑色	BXD161	浅棕色				
BXD199	黑色	BXD168	浅棕色				
BXD218	黑色	BXD170	浅棕色				
BXD222	黑色	BXD187	浅棕色				
BXD128a	黑色	BXD213	浅棕色				
BXD48a	黑色	BXD216	浅棕色				
C57BL/6J	黑色	BXD65b	浅棕色				
		BXD73a	浅棕色				
		BXD73b	浅棕色				
		BXD75b	浅棕色				

Database[J]. PLoS One, 2023, 18(7): e0288209.

[6] TAYLOR BA, HEINIGER HJ, MEIER H. Genetic analysis of resistance to cadmium-induced testicular damage in mice[J]. Proc Soc Exp Biol Med, 1973, 143(3): 629-633.

[7] TAYLOR BA, WNEK C, KOTLUS BS, *et al*. Genotyping new BXD recombinant inbred mouse strains and comparison of BXD and consensus maps[J]. Mamm Genome, 1999, 10(4): 335-348.

[8] ASHBROOK DG, ARENDS D, PRINS P, *et al*. A platform for experimental precision medicine: The extended BXD mouse family[J]. Cell Syst, 2021, 12(3): 235-247.e9.

[9] PEIRCE JL, LU L, GU J, *et al*. A new set of BXD recombinant inbred lines from advanced intercross populations in mice[J]. Bio Med Central Genet, 2004, 5: 7.

[10] WU Y, ZHANG C, DUAN S, *et al*. *TEAD1*, *MYO7A* and *NDUFC2* are novel functional genes associated with glucose metabolism in BXD recombinant inbred population[J]. Diabetes Obes Metab, 2024, 26(5): 1775-1788.

[11] LI X, MOREL JD, BENEGIAMO G, *et al*. Genetic and dietary modulators of the inflammatory response in the

gastrointestinal tract of the BXD mouse genetic reference population[J]. Elife, 2023, 12: RP87569.

[12] PEREZ-MUNOZ ME, MCKNITE AM, WILLIAMS EG, *et al*. Diet modulates cecum bacterial diversity and physiological phenotypes across the BXD mouse genetic reference population[J]. PLoS One, 2019, 14(10): e0224100.

[13] SWAMINATHAN S, LU H, WILLIAMS RW, *et al*. Genetic modulation of the iris transillumination defect: a systems genetics analysis using the expanded family of BXD glaucoma strains[J]. Pigment Cell Melanoma Res, 2013, 26(4): 487-498.

[14] STIEMKE AB, SAH E, SIMPSON RN, *et al*. Systems genetics of optic nerve axon necrosis during glaucoma[J]. Front Genet, 2020, 11: 31.

[15] LU H, WANG X, PULLEN M, *et al*. Genetic dissection of the Gpnmb network in the eye[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(7): 4132-4142.

[16] LU H, LU L, WILLIAMS RW, *et al*. Iris transillumination defect and its gene modulators do not correlate with intraocular pressure in the BXD family of mice[J]. Mol Vis, 2016, 22: 224-233.

[17] ORGIL BO, XU F, MUNKHSAIKHAN U, *et al*. Echocardiography phenotyping in murine genetic reference population of BXD strains reveals significant QTLs associated with cardiac function and morphology[J]. Physiol Genomics, 2023, 55(2): 51-66.

[18] XUE Y, LI J, YAN L, *et al*. Genetic variability to diet-induced hippocampal dysfunction in BXD recombinant inbred (RI) mouse strains[J]. Behav Brain Res, 2015, 292: 83-94.

[19] CHINTALAPUDI SR, MARIA D, DI WANG X, *et al*. Systems genetics identifies a role for Cacna2d1 regulation in elevated intraocular pressure and glaucoma susceptibility[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 1755.

[20] LOPEZ-GRANERO C, ANTUNES DOS SANTOS A, FERRER B, *et al*. BXD recombinant inbred strains participate in social preference, anxiety and depression behaviors along sex-differences in cytokines and tactile allodynia[J]. Psychoneuroendocrinology, 2017, 80: 92-98.

[21] LOPEZ-GRANERO C, FERRER B, DOS SANTOS AA, *et al*. The BXD21/TyJ recombinant inbred strain as a model for innate inflammatory response in distinct brain regions[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 13168.

[22] PHILIP VM, DUVVURU S, GOMERO B, *et al*. High-throughput behavioral phenotyping in the expanded panel of BXD recombinant inbred strains[J]. Genes Brain Behav, 2010, 9(2): 129-159.

[23] LI H, PERINO A, HUANG Q, *et al*. Integrative systems analysis identifies genetic and dietary modulators of bile acid homeostasis[J]. Cell Metab, 2022, 34(10): 1594-1610.e4.

[24] XU F, ZIEBARTH JD, GOEMINNE LJ, *et al*. Gene network based analysis identifies a coexpression module involved in regulating plasma lipids with high-fat diet response[J]. J Nutr Biochem, 2023, 119: 109398.

[25] TELARAJA D, KASAMON YL, COLLAZO JS, *et al*. Approvals in 2022: overall survival, dose optimization, new approvals and beyond[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2023, 20(4): 207-208.

[26] PARKS C, ROGERS CM, PRINS P, *et al*. Genetic modulation of initial sensitivity to ω9-tetrahydrocannabinol (THC) among the BXD family of mice[J]. Front Genet, 2021, 12: 659012.

[27] GOLDBERG LR, KUTLU MG, ZEID D, *et al*. Systems genetic analysis of nicotine withdrawal deficits in hippocampus-dependent learning[J]. Genes Brain Behav, 2021: e12734.

[28] MULLARD A. 2020 FDA drug approvals[J]. Nat Rev Drug Discov, 2021, 20(2): 85-90.

(编辑：刘玲玲)