



在精准医学背景下,完善我国动物实验质量与福利伦理评价体系建设

张 钰¹,梁力均^{1,2},张 纯^{1,2*}

(1. 北京大学第三医院科研处,北京 100191; 2. 北京大学第三临床医学院实验动物伦理委员会,北京 100191)

【摘要】 我国的精准医学研究正迈向蓬勃发展的新阶段,实验动物作为重要的临床研究“贡献者”,将成为推进精准医学诊疗技术发展的关键支撑和重要保障。目前,我国的动物实验评价体系尚不完善,尤其在精准医学领域。在国内研究基础与政策驱动背景下,相关从业人员应借鉴国外经验,把握发展机遇,着力推进和完善适用于我国的动物实验评价体系。

【关键词】 精准医学;动物实验;福利伦理;评价体系

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2017) 11-0095-05

doi: 10. 3969. j. issn. 1671 - 7856. 2017. 11. 020

To improve the construction of evaluation system for qualities and welfare ethics of animal experiments in China based on the background of precision medicine

ZHANG Yu¹, LIANG Li-jun^{1,2}, ZHANG Chun^{1,2*}

(1. Department of Scientific Research, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China;

2. Ethical Committee of Laboratory Animals, Peking University Third Medical School, Beijing 100191)

【Abstract】 The precision medical research in China is moving towards a new vigorous development stage. As an important contributor to clinical research, laboratory animals are becoming the key support and important guarantee to promote the development of precision medical diagnosis and treatment. At present, the evaluation system for animal experiments in China is not perfect enough, especially in the field of precision medicine. Under the background of domestic research and policy drive, we should learn from foreign experience and grasp the opportunities to promote and improve the evaluation system suitable for animal experiments in China.

【Key words】 Precision medicine; Animal experiments; Welfare ethics; Evaluation system

随着分子生物学技术广泛应用和各种组学技术迅猛发展,精准医学成为顺应健康需求提高和科学技术不断发展的新兴医疗理念被纳入国家重点研发计划。目前,我国的精准医学研究正在迈向蓬

勃发展的新阶段^[1]。在精准医学背景下,动物实验将同样发挥重要的助力作用,促进精准医学诊疗技术快速稳步发展,因此,完善我国动物实验质量与福利伦理评价体系建设势在必行。

【作者简介】 张钰(1989 -),女,管理实习研究员,医学硕士,研究方向:科研与伦理管理。E-mail: zhangyu2012pku@163.com

【通讯作者】 张纯(1961 -),男,教授,研究方向:科研与伦理管理。E-mail: zhangc1@yahoo.com

1 动物实验是精准医学研究的重要保障

动物实验是诸多领域和学科发展的重要科学基础,为推动生命科学技术、医疗诊治水平及食品医药行业等迅猛发展做出了卓越贡献。实验动物已成为医药科技研究领域不可替代的重要工具,每年有大量实验动物用于科学研究,在生物研究领域中约 60% 的课题项目涉及动物实验^[2]。动物实验的结果是由基础性研究阶段进入临床研究阶段的重要依据,动物实验结果质量的高低将直接影响后期临床阶段的研究项目水平。

精准医学以个体化治疗为基础,通过基因组、蛋白质组等组学技术和生物信息技术,对大样本人群与特定疾病类型进行生物标志物的分析与鉴定、验证与应用,结合患者生存环境、生活方式和临床数据,从而精确发现病因和寻找治疗靶点,并根据疾病不同的病理生理学基础对疾病亚型和患者进行分类,最终实现对疾病和特定患者进行个性化精确预防与治疗的目的^[3-6]。

精准医学的目标是通过精准预防、精准诊断和精准治疗来提升人民健康水平。推进精准医学发展的关键是基于各种组学和大数据医学对大型队列人群和特定疾病进行疾病表型和分子分型的准确分类,寻找、分析和鉴定生物标记物,对特定表型和分型疾病进行精准的靶向治疗。动物实验是将疾病病因、发病机制、诊断和治疗等方面研究转化进入临床研究所不可或缺的重要依据。实验动物作为重要的临床研究“贡献者”,将成为精准医学诊疗技术研究的关键支撑和重要保障。

1.1 通过创建实验动物模型为精准医疗提供可能

实验动物模型对于生命基本规律和机理的阐明越来越无可替代^[7],如严重威胁人类健康的慢性病、遗传病等动物模型,以及尚无精准有效治疗方法的癌症、肿瘤等动物模型,可通过实验动物技术和基因工程技术等实现动物造模,用以模拟人类生命机理和特定的疾病发生发展情况,为开展疾病发病机制研究与疗效安全性研究提供研究基础,为精准医学研究提供可能。尤其是非人灵长类动物模型与人类在基因组序列和生理功能方面极其相似,能够较好地模拟人类疾病情况,为研究人类重大疾病和复杂疾病的发病机制提供了可能^[8]。

1.2 实验动物模型是为精准医疗寻找疾病生物标志物和疾病机制研究的重要工具

目前学界公认多数疾病,如癌症、糖尿病、心脑血管

血管疾病等,一般是由多基因改变和生活环境因素共同作用所引起。因此,针对复杂性疾病遗传多样性,充分地发挥和更好地利用动物模型,研究和探讨疾病病因、发病机制以及诊断和治疗技术,对复杂性疾病的预防与治疗具有重要意义。杜朋等^[9]研究表明利用 CC 小鼠建立非基因修饰的易感(抵抗)小鼠模型,有助于阐明复杂性疾病的病因机制及转归,有助于发现易感基因及其调节机制,有助于发现和提供生物学标志物,为人群队列研究数据的收集和分析提供依据。邱业峰等^[10]发现人源性肿瘤异种移植小鼠模型保留了患者许多肿瘤特征,如基因组特征、组织学特征和细胞异质性等,能够更真实地模拟肿瘤在患者体内生长情况,为指导临床抗肿瘤个体化治疗提供科学支持。由此可见,动物实验可以提供人群队列研究生物学标志物,为基因诊疗技术提供真实可靠的数据支持,为精准医疗寻找疾病生物标志物和疾病机制研究奠定了基础。

1.3 实验动物模型是精准医疗评价新药研发与临床治疗新方法安全性的有效保障

精准医疗中药物临床研究和评价最准确有效的研究策略是直接针对患者的各方面临床研究,但这一策略常常会面临着同一临床症状却有不同病因、个体差异显著以及难以回溯性地研究人类疾病的发生、发展等问题,而且出于伦理方面考虑使得大量医学研究和新药新疗法不能直接应用于人体,必须先有动物实验阐明其安全性和必要性。因此,创建人类疾病的动物模型是药物安全评价的最佳方法。基因组编辑技术使得对基因组序列进行精准和高效编辑成为可能,可用于精确和高效地建立携带致病基因的动物模型,继而用于对疾病发病分子机制的深入解读,动物模型可为基因治疗技术提供安全性评价,为精准医学的实现提供支持。

1.4 动物实验是整合医学中不可或缺的重要一环

医学不仅是一门科学同时也是一个整体概念,人体不只是各个器官相互拼接的组合而是各功能器官和系统相互配合的有机整体,医学的发展既要开展精准化,同时也应注重整体观,整合医学是医学发展的必由之路和必然选择。医学在向精准化发展的过程中要避免各医学研究环节的碎片化和相互独立,应以整体观、整合观和医学观看待和促进医学的发展与进步^[11],整合医学不仅要关注临床治疗中和临床治疗后,同时也应关注临床治疗前的研发阶段。动物实验是临床前研究的核心内容,是

保证药物与治疗方法研发成功和降低临床研究风险的重要措施,实验动物是临床前研究最重要的实验材料和对象,是评价药物和治疗方法安全性和有效性的基础工作,同时也是促进生物医药临床前研究和实现转化研究的重要途径^[7]。另外,生命体具有复杂性的典型特征,多个器官和系统相互作用,一种疾病可能由很多因素引起,并且会伴有多种并发症。利用实验动物模型进行疾病研究有助于全面评估治疗方法的安全性和有效性,避免“头疼医头,脚疼医脚”的情况。

综上所述,动物实验无论是在疾病的预防、诊断及治疗研究还是药物研发和评价方面,对于精准医学的发展都具有不可替代的作用,是精准医学研究的重要保障。

2 实验动物福利伦理与动物实验质量

2.1 实验动物福利伦理与动物实验质量息息相关

实验动物福利伦理与动物实验结果质量高低息息相关,提升动物福利伦理有助于提高实验结果的准确性。有研究^[12]分析了对小鼠不同抓取方式引起应激反应的情况,采取尾巴抓取小鼠的方式易引起小鼠焦虑,导致实验结果呈现假阴性的现象,而采用考虑了动物福利的通道抓取方式会显著降低小鼠的焦虑水平,提高实验结果准确性。澳大利亚西澳大学的一项研究^[13]表明,通过严格遵循 3R 原则中的“减少”和“替代”原则,可以更好地控制动物实验过程中对生殖过程产生影响的营养和情绪因素,减少由此而所引起的结果差异,提升动物实验质量和准确性。

重视和提升实验动物的福利伦理并不是阻碍科学研究前进的绊脚石,而是保证实验结果真实可信的重要手段之一。动物实验质量和实验动物福利与伦理问题现已受到全球各国动物实验领域工作者的广泛关注,提升实验动物福利伦理,不仅能创造研究人员与实验动物双赢局面,同时还将产出更优质的实验结果。

2.2 国内实验动物福利伦理与动物实验质量现状

我国开展实验动物保护工作起步较晚,但随着科学研究和经济发展等需要,国家和政府层面对实验动物规范和保护工作越来越重视。我国陆续颁布了多项关于实验动物管理的条例和指导性文件,用以规范动物实验操作,提升动物实验质量。国内学者也已开展了大量关于动物设计、动物福利和伦

理相关方面的研究,为我国实验动物学科发展奠定了基础。

1998 年,国家颁布了《实验动物管理条例》,作为开展实验动物相关领域工作的指导性文件,但其中并未包含动物福利相关的内容^[14]。2002 年召开的“国际动物福利与立法研讨会”对该条例进行了修订,增加了与动物福利相关的规定,首次将动物福利内容写进国家动物相关法案^[15]。2006 年,国家科技部发布了《关于善待实验动物的指导性意见》,进一步推进了我国实验动物福利与伦理工作,同年,北京市实验动物管理办公室发布《北京市实验动物福利伦理审查指南》。2014 年 10 月 1 日起正式实施《实验动物机构质量和能力的通用要求》国家标准,对实验动物机构和实验动物设计等规定了具体要求。2016 年,中英第三届实验动物福利伦理国际论坛上讨论的我国首个实验动物福利与伦理国家标准草案即将颁布^[16]。由此可见,我国实验动物相关领域的工作正在不断探索、发展与完善。

尽管我国在动物实验规范化和动物福利伦理方面的工作不断前进,但与在实验动物领域位居前列的英国、美国及欧盟国家相比,我国的实验动物学科发展,尤其是动物实验质量与实验动物福利伦理评价体系还亟待进一步完善。

为切实推进我国精准医学发展,加速实验动物研究的前进步伐,在一定程度上提升动物实验的质量,更充分地保护实验动物福利,实验动物相关领域工作者应大力推进完善我国动物实验质量与实验动物福利伦理评估体系。

3 推进实验动物质量与福利伦理评价体系建设

评价体系是保证实验动物各项工作按照相应规定开展的衡量标准,同时也将促进各项工作向前发展。目前,国内用于动物实验设计与实施、动物实验质量与实验动物福利伦理的评估体系尚不完善,尤其是动物实验在精准医学相关领域的评估体系内容,这将在很大程度上制约我国动物实验质量与实验动物福利的发展^[17]。

时值国家大力推动政策体系改革完善与创新,又值精准医学蓬勃发展之际,未来将开展大量的精准医学技术相关研究与实验,实验动物相关领域工作者可以以此为契机,基于我国国情与法律法规,借鉴国外相关领域的经验,构建与国际体系相衔接的、适于我国的实验动物质量与实验动物福利评价

体系。

3.1 完善动物实验质量评价体系建设

高质量的动物实验是后续临床试验安全开展的重要保障,尤其在精准医学模式下,高质量实验动物疾病模型建造、多样性基因型及表型实验动物模型建造、精准预防措施的效果和精准诊疗方式的应用及安全性评价等研究与切实推动精准医疗息息相关。我国虽对实验动物建立了相应的质量检测网络,但尚未建立动物实验质量评价体系,动物实验质量主要涉及实验动物的质量、实验方案设计与操作质量和动物实验报告质量三个主要方面。

3.1.1 完善实验动物质量评价

高质量的实验动物是保证实验结果的首要因素,也是动物实验质量评价的关键环节。根据国家实验动物管理相关法律法规政策的规定,如《实验动物管理办法》、《实验动物管理条例》和《实验动物机构质量和能力的通用要求》等,制定实验动物质量评价办法。通过对实验动物环境及设施、动物饲养管理、动物福利及伦理等内容进行评价,评估实验动物的质量。此外,开展精准医学研究需经常使用特定基因型、表型或疾病动物模型,需制定对特定疾病或状态动物模型评价的标准,确保动物模型建造成功,保障动物实验结果安全有效地进入临床研究。通过实验动物质量评价办法的制定和实施,保证实验动物质量,是保障动物实验质量的基础。

3.1.2 研发我国动物实验设计与操作评价工具

目前用于评价动物实验质量的工具主要有 STAIR (the initial Stroke Therapy Academic Industry Roundtable) 清单、CAMARADES (Collaborative Approach to Meta Analysis and Review of Animal Data from Experimental Stroke) 清单和 ARRIVE (Animal Research: Reporting of *In Vivo* Experiments) 指南^[18]。上述评价工具均为国外研发,而国内尚无统一的动物实验设计与操作评价工具。在科研全球化的大形势下,结合我国国情,借鉴国外已有动物实验评价工具,从动物试验方案设计、实验动物品种与规格选择、实验操作技术选择与实施情况等方面建立动物实验质量评价标准,积极研发具有中国特色又与国际标准接轨的动物实验设计与操作评价工具,具有重要的战略意义。同时应纳入精准预防与诊疗技术相关动物实验质量评价内容,以实验设计助手或实验评价量表等形式指导动物实验,提升动物实验质量,推进动物实验质量标准化建设。

3.1.3 完善动物实验报告评价

动物实验报告是对动物实验过程全面的概括和总结,是评价动物实验质量的重要内容之一,同时也是临床前研究的重要循证决策依据之一。目前国际上主要以 ARRIVE 指南和动物实验金标准报告清单 (Gold Standard Publication Checklist, GSPC) 作为动物实验报告的评价标准,我国尚无动物实验报告评价工具^[19]。另外,动物实验报告评价目前为非强制性要求,在一定程度上阻碍了我国动物实验报告质量的提升。为提升动物实验质量,我国需制定动物实验报告评价标准,规范动物实验报告内容,提升动物实验报告质量,纳入动物实验报告中必须包含的项目,如实验的背景、目的、伦理审批意见、动物品种与规格、动物样本量与分组、操作方法与步骤、统计分析、安全性评价、结果与讨论及其他可提供的项目。

3.2 完善实验动物福利伦理评价体系

实验动物福利伦理与动物实验质量是相辅相成的,二者共同推进才能真正推动动物实验学科向前发展。

3.2.1 建立实验动物伦理委员会评价体系

实验动物伦理委员会的主要职责是负责对管辖范围内开展的动物实验研究进行动物福利伦理审查和监督管理。虽然开展动物实验的各单位已建立实验动物伦理委员会,但委员会质量参差不齐。精准医学的发展将为实验动物的探索与应用研究带来多种新技术、新方案,为保障实验动物福利伦理,应规范各地区、各组织实验动物伦理委员会伦理评审工作,建立实验动物伦理委员会标准评价体系。评价体系应包括自评体系和互评体系,评价内容应包括实验动物伦理委员会组织构架、规章制度、伦理审查及工作流程、文档管理等方面,以评估伦理委员会的评审与管理能力,通过内部自省实现自我完善与提高,通过外部互评促进相互学习与经验交流,推动实验动物伦理委员会建设改进与完善,提升伦理审查与监督管理能力,切实保障实验动物福利。

3.2.2 建立实验动物福利伦理评价体系

为保障实验动物伦理委员会评审工作符合标准,应同时建立实验动物福利伦理评价体系,以指导各伦理委员会开展实验动物福利伦理评审工作,同时指导动物实验研究者在开展动物实验中充分考虑动物福利,保障动物实验符合伦理标准。例

如,由实验动物技术专家与实验动物伦理专家共同编制实验动物福利伦理评估标准,总结动物实验福利伦理关键考核环节与考核点,以项目列表形式体现并进行逐项评估,以确保伦理福利评审全面、标准,实验动物研究者也可在撰写实验方案时进行自评。

3.3 加强培训与考核,保障评价体系落地

为保障评价体系落地,需进一步加强动物实验质量与福利伦理的技术与评价体系培训,设置准入制度,以考核形式检验能力情况,考核通过方能进行动物实验。尤其是精准医疗相关的新技术和伦理,加强培训与考核可以促进研究人员自身能力和评审专家评审能力的共同提升。例如,通过网络技术搭建实验动物技术与福利伦理平台,以“慕课”等形式通过平台提供实验动物技术、福利伦理相关理念,3R 实验技术研究进展和精准医学技术,持续提升伦理评审专家的评审能力,为动物实验研究者搭建官方学习交流和考核平台,提升实验动物福利伦理技术和理念的普及性。

综上所述,完善我国动物实验质量与福利伦理评价体系建设,可用以指导和帮助科研人员更充分地贯彻 3R 原则,更科学地进行实验设计,在获取高质量实验结果的前提下实现对实验动物伤害最小化,提升实验动物福利伦理,推进实验动物评价体系创新,进一步促进医学技术发展,提高人民健康水平。

参考文献:

[1] 付文华,钱海利,詹启敏. 中国精准医学发展的需求和任务[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(4): 1-4.

[2] Peter Singer, 鲍贻倩. 动物研究中的伦理学问题[J]. 中国医学伦理学, 2004, 17(2): 31-34, 36.

[3] Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine[J]. N Engl J Med, 2015, 372(9): 793-795.

[4] 巩鹏. 对中美精准医学差异及我国精准医学发展的思考

[J]. 医学与哲学, 2016, 37(8A): 26-27, 95.

[5] 张华,詹启敏. 发展精准医学 助力健康中国[J]. 疑难病杂志, 2016, 15(8): 771-777.

[6] 赵晓宇,刁天喜,高云华,等. 美国“精准医学计划”解读与思考[J]. 军事医学, 2015, 39(4): 241-244.

[7] 李继平,金剑,秦川. 实验动物在医学创新研究与发展中的作用[J]. 中国医药导报, 2014, 11(31): 152-155.

[8] 李爽,杨园园,邱艳,等. 基因组编辑技术在精准医学中的应用[J]. 遗传, 2017, 39(3): 177-188.

[9] 杜朋,陈孟毅,李程程,等. 复杂性状遗传 CC 小鼠与精准医学研究[J]. 中国比较医学杂志, 2016, 26(8): 30-35.

[10] 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.

[11] 姜莹. 贵在整合、难在整合、赢在整合——“2016 中国整合医学大会暨中国医师协会整合医学分会第一届学术年会”会议综述[J]. 医学与哲学, 2016, 37(12A): 91-92.

[12] Hurst JL, West RS. Taming anxiety in laboratory mice[J]. Nat Methods, 2010, 7(10): 825-826.

[13] Blache D, Martin GB, Maloney SK. Towards ethically improved animal experimentation in the study of animal reproduction[J]. Reprod Domest Anim, 2008, 43 Suppl 2: 8-14.

[14] 实验动物管理条例[S]. 中华人民共和国国务院公报, 1988, 25: 823-827.

[15] 宋伟,宋小燕. 从对《实验动物管理条例》的修改谈我国的实验动物福利法[J]. 实验动物与比较医学, 2005, 25(4): 195-198.

[16] 赵萌. 中国首个实验动物福利与伦理的国家标准草案即将颁布[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(10): 1370.

[17] 贺赞鸣. 试论建立实验动物标准的评估机制[J]. 实验动物与比较医学, 2011, 31(1): 1-4.

[18] 牛军强,王亚楠,朱芊各,等. 动物实验方法学和报告质量评估工具的横断面研究[J]. 中国循证医学杂志, 2015, 15(2): 223-229.

[19] 刘雅莉,张鹏,贺万斌,等. 提高动物实验报告质量 促进动物实验系统评价发展[J]. 中国循证儿科杂志, 2011, 6(3): 233-236.

[收稿日期]2017-03-25