

石兴勇,王吉,陈斌. 我国实验小型猪的发展现状及展望[J]. 中国实验动物学报, 2019, 27(1): 104-109.

Shi XY, Wang J, Chen B. Current status and prospect of research of experimental miniature swine in China [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2019, 27(1): 104-109.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2019.01.017

我国实验小型猪的发展现状及展望

石兴勇^{1,3#}, 王吉^{2,4#}, 陈斌^{1*}

(1. 湖南农业大学 动物科学技术学院, 长沙 410000; 2. 湖南农业大学 动物医学院, 长沙 410000;
3. 湖南赛诺生物科技股份有限公司, 长沙 410000; 4. 长沙绿叶生物科技有限公司, 长沙 410000)

【摘要】 实验动物广泛应用于科学研究领域, 实验小型猪在医学研究领域中来得到重视。中国小型猪种源丰富, 不同种群各具特色, 遗传性状稳定。近年来中国实验小型猪的研究处于快速发展阶段, 生产和使用均在逐年增加。我国发展实验小型猪具有天然封闭群特性和高度近交等得天独厚的条件, 品系化、标准化、规模化和产业化是我国实验用小型猪的主要发展趋势。我国实验用小型猪发展当前面临的问题主要表现在: 保护力度小、发展阻力大、育成成品系少三个方面。育成中国各具特色的实验用小型猪品系需要增加投入, 利用先进的科学技术例如基因编辑和动物克隆技术, 加速小型猪的定向化培育进程。

【关键词】 实验动物; 小型猪; 资源; 品系

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2019) 01-0104-06

Current status and prospect of research of experimental miniature swine in China

SHI Xingyong^{1,3#}, WANG Ji^{2,4#}, CHEN Bin^{1*}

(1. Hunan Agricultural University, College of Animal Science and Technology, Changsha 41000, China.

2. Hunan Agricultural University, College of Veterinary Medicine, Changsha 41000. 3. Hunan Xeno Life Science Co., Ltd, Changsha 41000. 4. Changsha Green Leaf Biotechnology Co., Ltd, Changsha 410000)

Corresponding author: CHEN Bin. E-mail: chenbin7586@163.com

【Abstract】 Laboratory Animals are widely used in scientific research, and experimental miniature swine are getting more and more attention in the field of medical research around the world. In China, the resources of miniature swine are very rich, different species have their own characteristics and their genetic characters are stable. In recent years, the research on experimental miniature swine is in a rapid development stage in China, and the production and usage are increasing year by year. The development of experimental miniature swine in China has the unique advantages of natural closed group characteristics and high inbreeding. The main development trend of experimental miniature swine in China is strain-systematization, standardization, large-scale and industrialization. The current problems faced by the development of experimental miniature swine in China are mainly reflected in three aspects: weak protection, considerable resistance to development, and few of finished strains. Breeding the strain of experimental miniature swine with different characteristics in China requires an increase in investment, using advanced science and technology such as gene editing and animal cloning technology to accelerate the process of orientational breeding of miniature swine.

【Keywords】 laboratory animal; miniature swine; resource; strain

【作者简介】 石兴勇(1990—), 男, 硕士研究生, 研究方向为猪遗传育种。Email: 1341915013@qq.com

王吉(1990—), 男, 博士研究生, 研究方向为营养代谢和动物保健。Email: wangjics@163.com

#并列第一作者。

【通信作者】 陈斌(1964—), 男, 博士, 教授, 研究方向为猪遗传育种。Email: chenbin7586@163.com

Conflict of interest statement: We declare that we have no conflict of interest statement.

实验动物是指经人工饲养、繁育,遗传背景明确或来源清楚,携带的微生物及寄生虫受到控制,用于科学研究、教学、生产和检定以及其他科学实验的动物^[1]。目前常用的实验动物有小鼠、大鼠、豚鼠、兔、猴、犬、猪等,小型猪的使用在大多数的动物模型实验研究中还很低。但近年来,无论是国际还是国内,小型猪的生产量和使用量都在逐年增加^[2-3]。

小型猪的品系化培育发展起步较晚,国外始于 20 世纪 30 ~ 40 年代,而我国则起步于 20 世纪 70 ~ 80 年代^[4]。相对于其他实验动物,小型猪在其生理特点、生物学特性上有着其它实验动物难以企及的优势,尤其是在人类疾病动物模型等领域越来越受到青睐^[5-6]。本文就我国当前实验用小型猪的发展现状进行简要概述并对未来的发展趋势进行展望。

1 小型猪的生物学特性

小型猪在分类上属于动物界、脊索动物门、脊椎动物亚门、哺乳纲、偶蹄目、野猪科、猪属、猪种,染色体数目 $2n=38$,自然条件下的平均寿命可达 16 年。小型猪是杂食性动物,喜欢拱土觅食,具有喜爱清洁的特性,睡觉和排泄的地点都相对固定,母性行为明显,护仔性强。小型猪在部分器官生理结构及系统与人类极其相似,脏器重量似于人,是较为理想的研究人类相关疾病的模型动物。

2 小型猪在科学研究中的应用

猪和人在皮肤、心血管系统、免疫系统等解剖组织、生理和营养代谢方面极为相似。小型猪从早期研究酒精对机体影响的动物模型^[7],经过数十年的发展,逐渐延伸到人类心血管疾病^[8]、糖尿病^[9]等领域的基础研究。近年来,随着研究的深入和小型猪品系化培育的发展,以小型猪为实验动物模型的人类疾病研究越来越多,小型猪在皮肤、心血管系统、糖尿病以及骨科等领域的研究中,与其他实验动物相比,已具有不可替代性。其在皮肤研究领域的应用主要为皮肤烧伤、损伤和瘢痕等模型研究^[10-13]。在心血管系统疾病研究领域,主要作为动脉粥样硬化模型研究,如动脉粥样硬化的致病因素和药物及其他因子对动脉粥样硬化的影响等模型研究^[14-17]。在糖尿病研究领域,Ⅰ型糖尿病和Ⅱ

型糖尿病的小型猪模型研究均有相关的模型建立报道^[18-19]。在骨科领域研究中,主要以小型猪的骨坏死、骨损伤修复等模型研究^[20-21]。

此外,小型猪在人类疾病的模型研究中正在逐渐涉及到更广的领域。在脑科研究领域里,有缺血性脑病的小型猪模型^[22]、亨廷顿氏舞蹈病(Huntington's disease, HD)的小型猪模型^[23],以及药物在脑区的影响的相关研究模型^[24-25]。在毒理学研究以及药物安全评价领域中,小型猪同样被认为是一个非常具有潜力的新型研究平台^[26-27]。在异种移植领域,早在 2009 年,国际异种移植协会发布了关于接受Ⅰ型糖尿病猪胰岛产品临床试验条件的一致声明,同时公布了相关的标准。公开资料显示,早期美国监管部门对小型猪作为异种移植供体猪的要求也发布了相应的标准并得到了广泛的认可^[28]。当前小型猪的异种移植研究已有一定的临床数据,如小型猪作为异种移植供体猪临床试验筛选^[29]以及小型猪异种移植耐受模型研究^[30]。随着研究的深入,小型猪在科学研究中的优势将逐渐被发掘,使用范围也将会越来越广阔。

3 常用小型猪资源概况

3.1 国外小型猪资源

国际上对于小型猪的培育,大多是采用不同的地方猪种进行杂交选育而成,因此遗传基础差异较大。早在 20 世纪 40 年代,美国明尼苏达大学 LM Winters 教授领导的小组在荷曼研究所育成了全世界第一个小型猪品系^[4],之后美国科学家所培育的小型猪品系中,多数都是以该品系为基础进行改良选育而成。欧美国家常用的小型猪品系如表 1 所示。杂交选育是欧美国家常用小型猪品系的主要育成方式,这种育成方式致使猪群的血缘繁杂、遗传背景多样。在用途上,国外的小型猪由于发展较早,研究更加深入,使用范围也较为广阔。

3.2 国内小型猪资源

中国是一个养猪大国,小型猪资源丰富,加之中国地理地域等因素,在小型猪的选育上具有天然封闭群特性和高度近交等先天条件。以长期自然形成的小型猪种群为种源进行种内选育,培育各具特色的小型猪品系,能满足生命科学研究中的多种需求。目前我国常用的小型猪品系如表 2 所示。我国小型猪品系的主要育成方式是种源选育和近交

繁殖,猪群遗传背景清晰,遗传性状稳定。我国实验小型猪发展起步晚,速度缓,主要应用领域在基础研究和产品质量检定上,更加深入的研究还有待相关人员的努力。

表 1 国外常用小型猪品系

Table 1 Miniature swine strains commonly used abroad			
品系	来源	育成方式	主要用途
明尼苏达-荷曼小型猪 (Minnesota-Hormel)	美国	几内亚猪,卡塔利猪,纳森林猪等四种猪杂交选育而成。首个小型猪品系。	研究,生产,教学
皮特曼-摩尔小型猪 (Pitman-Moore)	美国	佛罗里达岛的猪和明尼苏达-荷曼小型猪杂交后选育	检定,皮肤或药理试验
汉福特小型猪 (Hanford)	美国	皮特曼-摩尔小型猪和白色派罗斯猪杂交后选育	皮肤研究和化妆品研究
戈廷根小型猪 (Gottingen)	德国	越南黑色野猪和美国明尼苏达-荷曼小型猪杂交后引入德国长白猪血缘育成	致畸试验,药物代谢,器官移植,皮肤实验
尤卡坦小型猪 (Yucatan)	美国	墨西哥南部尤卡坦半岛和美国中部的野猪杂交后选育	糖尿病研究
科西嘉小型猪 (Corsica)	法国	地中海科西嘉岛上的半野猪选育而成	放射性研究

表 2 国内常用的小型猪品系

Table 2 Miniature swine strains commonly used in China			
品系	来源	育成方式	主要用途
版纳小型猪	云南	西双版纳小耳猪近亲繁殖	近交系培育,异种移植
广西巴马小型猪	广西	广西巴马香猪近交繁殖	药理毒理学研究
贵州小型猪	贵州	从江香猪小型化定向培育	研究,生产,检定
五指山小型猪	海南	种源选育,近交繁殖	药 学,比较医学等
合作猪	甘南藏族自治州	种源选育	研究,检定
西藏小型猪	西藏	种源选育	研究,检定

4 中国现行实验小型猪地方标准及生产使用概况

实验动物标准是实验动物工作的规范性和科学性的重要保证,实验动物地方标准是我国实验动物标准体系的重要组成部分。目前我国实验用猪现行有效的国家标准仅有《GB/T 22914-2008 SPF 猪病原的控制与监测》一份。据中国实验动物信息网 (https://www.lascn.net/Category_1212/Index.aspx)显示,截止 2018 年 5 月,我国现行实验用猪的地方标准有 36 个,分别是北京、湖南、江苏、海南、黑龙江和云南颁布的相关标准。地方标准的制定与推行对于实验小型猪资源的品系化、规范化、规模化、产业化发展具有积极的引导作用。

据实验动物许可证查询管理系统 (<http://www.lascn.net/permit/searchpermit.aspx>) 显示,截至 2018 年 5 月,我国具有实验小型猪生产许可的单位有 34 家、小型猪使用许可证的单位有 112 家。如图 1 所示,2013 年至 2017 年期间我国具有实验小型猪生产和使用许可的单位均呈线性增长趋势,其中具有使用许可的单位从 2013 年 16 家增加到 2017 年的 106 家,以平均每年 25 家的数量递增,在生产许可方面则以每年 5 家左右的数量增加。从图表上看,

小型猪的使用在逐年增加且速度较快,而生产上虽然也在增加,但增加的趋势上远不及使用的增加趋势,实验用小型猪在使用和生产上存在一定的脱节。

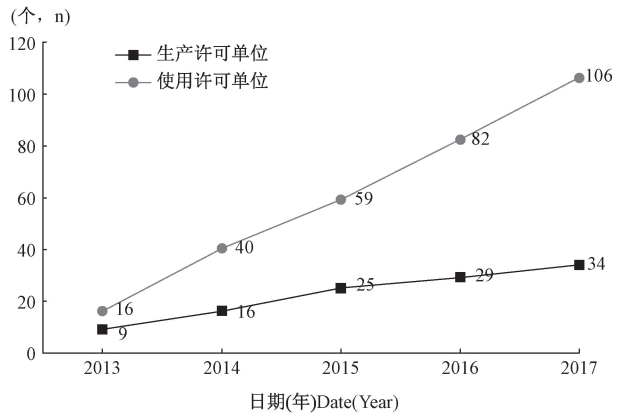


图 1 2013 ~ 2017 年期间我国具有实验小型猪有效生产/使用许可的单位数量

Figure 1 Number of units with effective production permits/use permits for experimental miniature swine in China from 2013 to 2017

5 我国实验小型猪发展面临的主要问题及对策

由于我国的地域特点以及传统的育种方式,许

多小型猪种具有明显的地域特征,是天然的封闭群猪群。长久以来我国许多地方猪群多数情况下都是以近亲繁殖的方式繁衍后代,猪群的近交程度高,这对近交系品系化培育具有得天独厚的优势。地方猪群的种群特征明显,遗传性状、繁殖性能稳定,不同群体各具特色。但是,目前我国实验用小型猪发展还面临着很多问题,主要表现在如下几个方面。

5.1 保护力度小

目前在实验动物的相关法律法规方面,我国尚未形成一个完善的体系。我国对于保护野生动物资源的意识很早就有了,早在 1988 年就通过了《中华人民共和国野生动物保护法》,地方政府也在积极发布相关的管理条例。然而,相关从业人员普遍面对的问题是:工作条件差,待遇低,人才流失严重,缺乏必要的技术培训。尤其是基层的饲养人员,文化水平普遍偏低,对实验动物资源的认知程度不高。《实验动物管理条例》(全国)和地方实验动物管理条例的发布,加强了我国对实验动物的管理,实验动物的监管和保护力度都获得了很大程度的提升,但与国外高水平的国家相比还略有不足,部分国家如巴西、墨西哥在实验动物使用和保护等方面已经有了专门的立法进行规范^[31-32]。同时,在动物福利伦理等方面,我国对其监管重视程度也不及国外^[33]。

5.2 发展阻力大

小型猪品系化发展的阻力分为内在阻力和外在阻力。内在阻力源于猪源自身问题:高度近交和近交衰退。高度近交与近交衰退是我国小型猪品种品系化育种过程中无法回避的高难度挑战,近交衰退严重时甚至会导致育种绝代。外在阻力主要源于小型猪的直接经济价值。小型猪生长缓慢,体型小,直接经济价值不能同家猪相比。在没有外来投入的前提下,小型猪很难得到大规模的繁殖,投入与产出不成正比直接阻碍了小型猪的发展。2014 年我国育成并报道了首个小型猪近交系即五指山小型猪近交系(WZSP)^[34],小型猪近交系的成功培育,意味着我国已经具备了有效可行的小型猪近交系培育策略和鉴定方法,为其他品系小型猪近交系的培育提供了可借鉴的培育经验,如培育过程中如何近交衰退问题的处理、目标性状的维持、饲育过程的管理等。同时也为小型猪近交系培育完成提供可参考的鉴定方法。五指山小型猪近交系的育

成是我国跻身实验小型猪品系化发展领域前列的重要标志。

5.3 育成品系少

我国小型猪的育成品系和种群基数远远不够。从整体上看,目前我国主要的小型猪品系有版纳小型猪、巴马小型猪、贵州小型猪、五指山小型猪、合作猪、西藏小型猪和部分未命名品系的小型猪,这相对于我国上百种地方品种的猪种资源来说,品系数量还是太少。从地域上看,我国实验小型猪的生产地域分布不均,主要集中在北京、江苏、广东、上海等地。从种群基数上,不同品系小型猪的种群基数相差较大,大的种群有数千近万头,而小的种群则只有数百头甚至更少,其中巴马小型猪和贵州小型猪的群体规模数量就占到了小型猪规模总量的一半以上。我国当前实验用小型猪资源无论是品系还是数量都尚未满足科学研究所需,更多品系的育成还有待相关从业队伍的努力奋斗。

解决我国当前实验小型猪发展所面临的问题,需要循序渐进。我国实验用小型猪的开发应用至今也才 40 多年,而猪的传代周期相对较长,育成一个成熟稳定的品系,需要的时间很长。法律法规的完善以及相关从业人员的整体待遇水平、专业技能水平的提升都不是一朝一夕能完成的。育种阻力的克服,既要在育种过程中不断地积累经验,同时也要借鉴国外成功的培育经验来完善自己的培育方案。实验用小型猪品系的育成,需要发挥我国猪种资源的自身优势,利用传统的育种方法,结合先进的科学技术如基因敲除、细胞克隆、低温贮藏等新技术^[35],可以在短时间内实现新品系及定向化品系的繁育。新技术的综合利用无论是对新品系的育成还是种群资源的保护都具有重要意义。

6 我国实验小型猪发展展望

小型猪资源的开发与保护需要地方政府与企业、私人的协同努力。我国小型猪种源丰富,但品系繁杂,群体规模小,产仔数偏少,高度近交下的生产性能低,加之外来投入少,保护力度小,直接经济价值低等因素一直限制着实验动物化小型猪的发展。短期内对小型猪资源的投入是远远高于产出的,小型猪资源的开发与保护,需要政府长期的大力扶持,企业或私人的长久努力。

实验用小型猪的品系化、标准化、规模化、产业化是我国实验用小型猪发展的大方向、大趋势。品

系化、标准化是小型猪资源作为科研用途的重要基础。规模化、产业化是实现小型猪资源由投入转为产出的最终途径。实验动物不同于经济动物,实验动物的生产管理需要执行较为严格的标准操作程序(Standard Operating Procedure, SOP),在饲养条件和种群管理上具有更高、更严的要求。当前国际、国内主流的动物模型大多数是大鼠、小鼠等模型,并已形成了成熟产业链。小型猪虽然有着其自身独特的优势,但是由于小型猪饲育条件要求相对较高,品系化培育难度大,培育周期长,育成品系少以及已有品系种群基数小等实际问题,决定了目前小型猪的发展进程只能循序渐进,其快速发展所要走的路还比较长。

新兴技术的利用是我国小型猪定向化品系培育的重要手段。“CRISPR/Cas9”技术被认为能够在活细胞中最有效、最便捷地“编辑”任何基因。通过基因编辑技术获得目的基因缺失或基因片段嵌入的“活细胞”,再结合已经较为成熟的动物克隆技术,可以实现短时间内获得满足实验需求的基因型动物个体。目前使用该技术育成能够满足需求的猪只已经具有较多的研究报道和成功案例^[36,37]。但由于该技术尚未完全成熟、技术要求高、研究成本高、成功率低等原因,以及克隆动物的生物安全与社会伦理依旧存在着争论等因素,该技术现阶段还未能普及和大规模使用,目前只在少数猪群或者试验猪只上得到应用。新兴技术在动物定向化品系培育上具有巨大的潜力,相信随着基因编辑和动物克隆技术的不断发展,实现小型猪品系短时间内全新品系、定向化品系育成只是时间问题。

参 考 文 献(References)

- [1] 邹移海,徐志伟,黄韧,等.实验动物学[M].第2版.北京:科学出版社,2012.
Zou YH, Xu ZW, Huang R, et al. Laboratory Animal Science [M]. 2nd ed. Beijing: Science Press, 2012.
- [2] Tikhonov VN, Bobovich VE. Genetics and major applications of supersmall mini pigs in medicine and biotechnology [J]. Russian J Genet Appl Res, 2012, 2(1): 97-104.
- [3] 国家科技基础条件平台中心.中国实验动物资源调查与发展趋势[M].北京:科学出版社,2017.
National Science & Technology Infrastructure Center. Survey and development trend of animal resources in China [M]. Beijing: Science Press, 2017.
- [4] 王桂花,尹晓敏,孙霞,等.国内外小型猪资源概况[J].中国比较医学杂志,2009(02):71-73.
Wang GH, Yin XM, Sun X, et al. General situation of miniature pig resources at home and abroad [J]. Chin J Comp Med, 2009(02): 71-73.
- [5] Kobayshi E, Hanazono Y, Kunita S. Swine used in the medical university: overview of 20 years of experience [J]. Exp Anim, 2018, 67(1): 7-13.
- [6] 张贺,王承利,王洋,等.小型猪动物模型在医学领域中的应用[J].中国畜牧兽医,2012(07):263-266.
Zhang H, Wang CL, Wang Y, et al. Progress and application of miniature pig models on medical domain [J]. Chin Anim Husbandry Vet Med, 2012(07): 263-266.
- [7] Dexter JD, Tumbleson ME, Hutcheson DP, et al. Sinclair(S-1) miniature swine as a model for the study of human alcoholism [J]. Ann N Y Acad Sci, 2010, 273(1): 188-193.
- [8] Cevallos WH, Holmes WL, Myers RN, et al. Swine in atherosclerosis research-development of an experimental animal model and study of the effect of dietary fats on cholesterol metabolism [J]. Atherosclerosis, 1979, 34(3): 303-317.
- [9] Phillips RW, Panepinto LM, Will DH, et al. The effects of alloxan diabetes on Yucatan miniature swine and their progeny [J]. Metabolism, 1980, 29(1): 40-45.
- [10] Foubert P, Doyle-Eisele M, Gonzalez A, et al. Development of a combined radiation and full thickness burn injury minipig model to study the effects of uncultured adipose-derived regenerative cell therapy in wound healing [J]. Int J Radiat Biol, 2016, 93(3): 340-350.
- [11] 唐荫苹,张癸荣,聂凌云,等.农大Ⅲ系实验小型猪烧伤模型的建立[J].解放军药科学学报,2015, 31(6): 538-541.
Tang YP, Zhang GR, Nie LY, et al. Establishment of burn model using Nongda III miniature pigs [J]. Pharm J Chin PLA, 2015, 31(06): 538-541.
- [12] Navarro-Alvarez N, Gonçalves BMM, Andrews AR, et al. A CFA-Induced model of inflammatory skin disease in miniature swine [J]. Int J Inflamm, 2018, 2018: 6916920.
- [13] Jimi S, Matsumura H. Effect of chymase activity on skin thickness in the clawn miniature pig hypertrophic scarring model [J]. J Plast Surg Hand Surg, 2017, 51(6): 446-452.
- [14] 吴全,魏嘉,华修国,等.基于高脂饲料饲喂及球囊损伤技术的小型猪颈总动脉粥样硬化模型构建[J].上海交通大学学报(农业科学版),2018,36(1):20-23.
Wu L, Wei J, Hua XG, et al. Establishment of carotid atherosclerosis model in miniature pig based on high fat diet and balloon strain technique [J]. J Shanghai Jiaotong Univ (Agric Sci), 2018, 36(1): 20-23.
- [15] Zhao Y, Xiang L, Liu Y, et al. Atherosclerosis induced by a high-cholesterol and high-fat diet in the inbred strain of the Wuzhishan miniature pig [J]. Anim Biotechnol, 2017, 29(2): 110-118.
- [16] Li W, Chen X, Riley AM, et al. Long-term spironolactone treatment reduces coronary TRPC expression, vasoconstriction, and atherosclerosis in metabolic syndrome pigs [J]. Basic Res Cardiol, 2017, 112(5): 54.
- [17] Amuzie C, Swart JR, Rogers CS, et al. A translational model for diet-related atherosclerosis: Effect of statins on

- hypercholesterolemia and atherosclerosis in a minipig [J]. *Toxicol Pathol*, 2016, 44(3): 442–449.
- [18] 刘亚千,赵玉琼,王凯,等.巴马小型猪 1 型糖尿病模型的建立[J].*实验动物科学*,2015, 32(04):1–7.
- Liu YQ, Zhao YQ, Wang K, et al. Establishment of type 1 diabetes mellitus model in Bama minipig [J]. *Lab Anim Sci*, 2015, 32(04): 1–7.
- [19] 吴延军,夏攀洁,严雪瑜,等.高脂高糖饲料联合低剂量链脲佐菌素(STZ)诱导广西巴马小型猪 2 型糖尿病动物模型的建立[J].*基因组学与应用生物学*,2017, 36(06):2393–2398.
- Wu YJ, Xia PJ, Yan XY, et al. Combination of high fat/high carbohydrates diet and low-dose streptozotocin-(STZ) induced a model for type 2 diabetes in Guangxi Bama mini-pig [J]. *Genom Appl Biol*, 2017(06): 2393–2398.
- [20] 李松,房殿吉,王占义,等.小型猪下颌骨放射性骨坏死动物模型的建立[J].*华西口腔医学杂志*,2015, 33(06):570–574.
- Li S, Fang DJ, Wang ZY, et al. Establishment of a miniature pig model of mandibular osteoradionecrosis [J]. *West Chin J Stomatol*, 2015, 33(06): 570–574.
- [21] Christensen BB, Foldager CB, Olesen ML, et al. Experimental articular cartilage repair in the Göttingen minipig: the influence of multiple defects per knee [J]. *J Exp Orthop*, 2015, 2(1): 13.
- [22] 许俊,刚蕾蕾,郝鹏,等.西藏小型猪缺氧缺血性脑病模型的建立及病理和影像学表现[J].*南方医科大学学报*,2016,36(5):705–709.
- Xu J, Gang QQ, Hao P, et al. Pathological and magnetic resonance imaging findings in a neonatal Tibet minipig model of hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *J Southern Med Univ*, 2016, 36(5): 705–709.
- [23] Baxa M, Hruskaplochan M, Juhua S, et al. A transgenic minipig models of Huntington's disease [J]. *J Huntington's Dis*, 2013, 2(1): 47–68.
- [24] 张一鸣,李晓蕾,李欣然,等.氯胺酮对小型猪不同脑区氨基酸类神经递质的影响[J].*中国兽医杂志*,2018, 54(01):3–7.
- Zhang YM, Li XL, Li XR, et al. Effects of Ketamine on amino acid neurotransmitter in different encephalic regions of miniature pigs [J]. *Chin J Vet Med*, 2018, 54(01): 3–7.
- [25] 郭岑,李欣然,李晓蕾,等.咪达唑仑对小型猪不同脑区氨基酸类神经递质的影响[J].*中国兽医杂志*,2017, 53(05):34–36.
- Guo C, Li XR, Li XL, et al. Effects of Midazolam on amino acid neurotransmitter in different encephalic regions of miniature pigs [J]. *Chin J Vet Med*, 2017, 53(05): 34–36.
- [26] 赵世波,李彩霞,尹纪业.小型猪在药物安全性评价中的价值和应用[J].*中国新药杂志*,2017,26(24):2952–2959.
- Zhao SB, Li CX, Yin JY. The value and application of minipig in nonclinical drug safety evaluation [J]. *Chin J New Drug*, 2017(24): 2952–2959.
- [27] Manno RA, Grasseti A, Oberto G, et al. The minipig as a new model for the evaluation of doxorubicin-induced chronic toxicity [J]. *J Appl Toxicol*, 2015, 36(8): 1060–1072.
- [28] Schuurman HJ. The International Xenotransplantation Association consensus statement on conditions for undertaking clinical trials of porcine islet products in type 1 diabetes—Chapter 2: Source pigs [J]. *Xenotransplantation*, 2009, 16(4): 215–222.
- [29] Zhu HT, Liang Y, Lyu Y, et al. Optimal pig donor selection in islet xenotransplantation: Current status and future perspectives [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*,2014, 15(08): 681–691.
- [30] Sachs DH. Transplantation tolerance through mixed chimerism: From allo to xeno [J]. *Xenotransplantation*, 2018, 25(3): e12420.
- [31] 蔡悦.实验动物保护的法律问题研究[J].*天津商务职业学院学报*,2015(02): 78–81.
- Cai Y. Legal research on laboratory animal protection [J]. *J Tianjin Coll Com*, 2015(02): 78–81.
- [32] Riverae E, Hernandez R, Carissimi AS, et al. Laboratory animal legislation in Latin America [J]. *ILAR J*, 2016, 57(3): 293–300.
- [33] 孙德明,李蔚鸥,王天奇,等.实验动物福利伦理审查的标准化与我国新国标解读[J].*中国比较医学杂志*,2018(10):133–137.
- Sun DM, Li WO, Wang TQ, et al. Standardization of ethical review for laboratory animal welfare and interpretation of the new national standards in China [J]. *Chin J Comp Med*, 2018(10): 133–137.
- [34] 冯书堂,李奎,刘岚,等.小型猪近交系新品种的培育与开发利用[J].*农业生物技术学报*,2015, 23(02): 274–280.
- Feng ST, Li K, Liu L, et al. Cultivation and application of miniature pig (*Sus scrofa*) inbred [J]. *Chin J Agric Biotechnol*, 2015, 23(02): 274–280.
- [35] Amstislavsky SY, Brusentsev EY, Okotrub KA, et al. Embryo and gamete cryopreservation for genetic resources conservation of laboratory animals [J]. *Ontogenez*, 2015, 46(2): 67–81.
- [36] Yang H, Wu Z. Genome editing of pigs for agriculture and biomedicine [J].*Front Genet*, 2018, 9: 360.
- [37] Niu D, Wei HJ, Lin L, et al. Inactivation of porcine endogenous retrovirus in pigs using CRISPR-Cas9 [J]. *Science*, 2017, 357(6357): 1303–1307.

[收稿日期] 2018–11–11