



代解杰, 男, 中国医学科学院/北京协和医学院医学生物学研究所研究员(二级), 博士生导师, 树鼩种质资源中心主任。系国家科技支撑计划项目首席科学家, 全国优秀科技工作者, 云南省中青年学术和技术带头人, 云南省有突出贡献的优秀专业技术人员, 云南省实验树鼩标准化与应用创新团队带头人。兼任中国实验动物学会常务理事, 中国实验动物学会灵长类专业委员会主任委员(现为名誉主任), 中国实验动物学会实验动物资源鉴定与评价工作委员会和屏障医学专业委员会副主任委员, 中国实验动物学会标准化委员会常务委员, 云南省实验动物产业技术创新战略联盟常务副理事长, 云南省实验动物学会副理事长, 《中国实验动物学报》和《实验动物与比较医学》期刊副主编。从事实验动物研究与管理工作35年, 主要研究方向: 人类疾病动物模型建立及药品有效性评价, 实验动物新品种研发及标准化研究。先后主持国家级、省部级、WHO合作等项目10余项, 构建了艾滋病、糖尿病、高脂血症、甲型肝炎等猕猴模型, 以及丙型肝炎、手足口病和帕金森综合征树鼩模型等。作为研究团队的领头人, 率先攻克了树鼩繁殖关键技术, 建立了我国最大的树鼩种质资源基地, 为我国实验动物新品种的研发提供了重要的经验和示范。先后获得省部级科技奖9项, 其中云南省科技进步一等奖(排名第一), 中国实验动物学会科学技术奖一等奖3项(排名第一、第二和第三), 云南省自然科学奖二等奖等。另外, 组织制定云南省《实验树鼩》地方标准5项, 中国实验动物学会团体标准6项; 发表学术论文100余篇, 获国家发明专利12项, 出版著作多部。

罕园园, 女, 博士, 副主任技师, 主要从事动物模型创建与评价工作。2019年入选昆明市中青年学术和技术带头人后备人选。主持省级面上项目2项, 参与国家、省部级研究课题6项, 发表论文10余篇, 获得发明专利5件, 起草制定云南省地方标准1项。



云南省实验动物工作40年发展历程与思考

罕园园, 李娜, 代解杰

(中国医学科学院医学生物学研究所, 昆明 650118)

[摘要] 实验动物是支撑科技进步与创新不可或缺的战略资源, 是国家保持科技领先、提高国际科技竞争力的核心要素之一。本文对近40年云南省实验动物工作的法制化与标准化建设、主要的研究机构、科学研究特色与学术成就等发展历程, 以及存在问题与对策等进行梳理归纳, 以期为我国实验动物事业的发展提供参考。

[关键词] 云南省; 实验动物; 发展历程; 对策

[中图分类号] Q95-33; R-332 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2021)05-0399-10

History and Countermeasure Discovered from 40-year Development of Laboratory Animals in Yunnan Province

HAN Yuanyuan, LI Na, DAI Jiejie

(Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Kunming 650118, China)

Correspondence to: DAI Jiejie, E-mail: dj@imbcams.com.cn

[Abstract] Laboratory animals are strategic resources that are indispensable to support scientific and

[基金项目] 云南省基础研究计划项目(202001AT070145; 202101AT070288)

[作者简介] 罕园园(1983—), 女, 博士, 研究方向: 病原感染与免疫。E-mail: hyy@imbcams.com.cn

[通信作者] 代解杰(1961—), 男, 博士生导师, 研究方向: 实验动物学与管理。E-mail: dj@imbcams.com.cn

technological progress and innovation. It is one of the core elements required for country to maintain scientific and technological leadership and improve international scientific and technological competitiveness. In this study, the legalization and standardization, major research institutions, scientific research features and academic achievements, and current opportunities and countermeasures over 40 years of progression of laboratory animals in Yunnan Province were summarized to provide a reference for the further development of laboratory animals in China.

[Key words] Yunnan Province; Laboratory animal; Progression of development; Countermeasures

享有“动物王国”美誉的云南省具有得天独厚的自然条件，我国半数以上的兽类和鸟类都在这里栖息。2021年2月9日国家林业和草原局、农业农村部联合发布的《国家重点保护的野生动物名录》中重点保护的陆生野生动物有686种，其中分布在云南省的国家重点保护陆生野生动物有385种，占总数的56.12%。云南省也是我国实验动物科技工作的发源地和摇篮。早在1946年，我国科学家齐长庆教授将引入的瑞士小鼠饲养在昆明，培育出国内第一个实验动物品系——昆明小鼠，一度成为国内应用范围最广、使用量最多的实验动物。1982年，在云南西双版纳，原国家科委主持召开了全国第一届实验动物工作会议，这次会议对全国实验动物科学的发展具有巨大影响和里程碑意义。经过近40年的发展，云南省实验动物在我国生物医学、生命科学、食品药品和生物安全等领域中仍发挥着不可替代的重要作用。

1 实验动物管理工作体系的法制化与标准化建设

云南省实验动物管理条例和地方标准的研究制定和发布实施，为规范实验动物市场、营造竞争有序的市场环境提供了保障，也在我国实验动物质量的标准化和新资源共享服务、保证动物实验结果可靠性和医用生物材料使用安全性等方面发挥了重要作用^[1-3]。

1.1 组织管理体系

云南省人民政府科学技术行政主管部门负责本省行政区域内的实验动物管理工作；州（市）人民政府科学技术行政主管部门协助管理本行政区域内的实验动物管理工作。云南省实验动物管理办公室负责全省实验动物管理的日常工作，昆明市科技局下设的昆明市实验动物管理办公室负

责昆明市行政区域内的实验动物管理的日常工作。与实验动物相关单位成立本单位的实验动物管理和使用委员会、实验动物福利伦理委员会（实验动物用量少的单位仅成立后者）的组织机构，单位层面管理机构一般由分管领导、行政职能部门领导、实验动物部门领导、兽医和相关专家等组成，对本单位实验动物生产、质量控制、科学研究、技术服务和动物实验福利伦理审查等进行科学管理。

1.2 政策法规体系

1.2.1 法规体系建设

云南省实验动物工作法制化管理始于2003年。为加强云南省实验动物许可证的管理，保证实验动物和动物实验的质量，根据国家《实验动物许可证管理办法（试行）》，2003年2月云南省科学技术厅、云南省卫生厅、云南省教育厅等6个厅局联合发布了《云南省实验动物许可证管理实施细则（试行）》，开启了云南省实验动物工作的法制化管理进程。

2007年7月27日，《云南省实验动物管理条例》由云南省人大常委会颁布，2007年10月1日开始施行。该条例对实验动物管理部门、从事实验动物工作的单位和个人，以及实验动物许可证制度和实验动物伦理等做出明确的规定。

2008年4月24日，《云南省实验动物许可证管理办法》经云南省科学技术厅会议通过，自2008年6月6日起施行，对云南省行政区域内实验动物许可证的申请、审批、发放、监督与管理进行了具体的规定。2003年2月8日发布的《云南省实验动物许可证管理实施细则（试行）》同时作废。

2012年11月28日，依据《中华人民共和国行政许可法》、《云南省实验动物管理条例》、《云

南省实验动物许可证管理办法》和《云南省人民代表大会常务委员会关于授予昆明市行使有关经济社会行政管理权的决定》，昆明市行政区域内的实验动物行政管理权下放至昆明市科技局。昆明市实验动物行政管理的属地化管理体系顺应当时昆明市社会经济发展的需求，同时增强了省科技厅对实验动物行政管理的力量。2013年1月1日，昆明市科技局颁布实施了《昆明市实验动物许可证管理办法》。本办法明确了昆明市科技局是昆明市行政区域内许可证审批、发放和监督管理的职能部门，对昆明市行政区域内的许可证实施监督管理和执法检查工作。市科技局实验动物管理办公室承担昆明市行政区域内实验动物生产、使用许可证的行政管理的具体事务性工作。在同一行政区域内，将实验动物许可证的审批、发放和监督管理等工作分成2个部分，这在全国尚属首次。

2007年云南省人大常委会颁布的《云南省实验动物管理条例》包含从事实验动物工作的单位和人员、实验动物生产和使用、实验动物质量检测与防疫、实验动物生物安全与实验动物福利、实验动物管理与监督、法律责任等共8章内容。2018年11月29日，根据云南省第十三届人民代表大会常务委员会第七次会议《关于废止和修改部分地方性法规的决定》，通过了对《云南省实验动物管理条例》（2007）第七条内容的修正，即“从事实验动物工作的人员应当经过专业培训，遵守实验动物管理的规定”，原条文内容为“从事实验动物工作的人员应当经过专业培训，并经省科学技术行政主管部门考核合格。从事实验动物工作的人员应当遵守实验动物管理的各项规定”。此内容的修正符合昆明市科技局发放昆明市行政区域内实验动物人员上岗证的实际情况。

以上实验动物管理的条例、细则和办法，为云南省实验动物工作法制化管理提供了有力的实施依据^[4-6]。

1.2.2 标准体系建设

2009年8月17日，云南省质量技术监督局发布了《实验动物病理学检测》第1~4部分的地方标准（DB53/T 293.1~4—2009）：《实验动物

处死方法》、《病理剖检方法》、《病理切片制备方法》和《病理检测技术规程》。这是我国第一部实验动物病理学检测地方标准，对指导科学实验和药品、食品安全性评价等试验中实验动物病理学的检测起到了积极作用。

2010年11月16日，云南省质量技术监督局发布了《实验树鼩》第1~5部分的地方标准（DB53/T 328.1~5—2010）：《实验树鼩 微生物学等级及监测》、《实验树鼩 寄生虫学等级及监测》、《实验树鼩 遗传质量控制》、《实验树鼩 配合饲料》和《实验树鼩 环境及设施》，自2011年3月1日起实施。这是我国第一个树鼩地方标准，标志着树鼩纳入实验动物管理。2012年5月25日，云南省质量技术监督局又发布了《实验树鼩》第6~10部分的云南省地方标准（DB53/T 328.6~10—2012）：《实验树鼩 饲养管理》、《实验树鼩 生物学特性数据测定》、《实验树鼩 实验基本操作技术》、《实验树鼩 HCV 病毒感染树鼩原代肝细胞模型制作》和《实验树鼩 HCV 病毒感染树鼩模型制作》，自2012年7月1日起实施。树鼩系列地方标准及相关成果获得了2012年云南省科技进步一等奖。

为进一步完善或补充实验树鼩的云南省地方标准的不足，中国医学科学院医学生物学研究所历经3年研究制定了《实验动物 树鼩微生物学等级及监测》（T/CALAS 8—2017）、《实验动物 树鼩寄生虫学等级及监测》（T/CALAS 9—2017）、《实验动物 树鼩环境及设施》（T/CALAS 10—2017）、《实验动物 树鼩遗传质量控制》（T/CALAS 11—2017）、《实验动物 树鼩配合饲料》（T/CALAS 12—2017）和《实验动物 树鼩病理学诊断规范》（T/CALAS 13—2017）共6个团体标准，由中国实验动物学会于2017年5月18日发布并实施。树鼩的地方标准和团体标准是云南省迄今为止独有的，对推动树鼩在生命科学和生物医药研发中的广泛应用发挥了重要支撑作用。

2016年11月10日，云南省质量技术监督局发布了《实验小型猪》第1~6部分的地方标准（DB53/T 802.1~6—2016）：《实验小型猪 遗传质量控制》、《实验小型猪 微生物学等级及监测》、《实验小型猪 寄生虫学等级及监测》、《实验小型

猪病理学诊断规范》、《实验小型猪配合饲料》和《实验小型猪环境及设施》，自2017年2月1日起实施。

目前，云南省核发的实验动物生产和使用许可证67个，其中生产许可证24个，使用许可证43个，涉及猕猴、食蟹猴、狨猴、树鼩、小型猪、犬、雪貂、兔、豚鼠、大鼠、小鼠等实验动物。使用设施包括：普通级、SPF级、ABSL-2。

1.3 支撑保障体系

为更好地贯彻执行实验动物相关的法律法规，云南省科技厅和昆明市科技局每年举办云南省各州（市）科技局实验动物管理执法人员和实验动物从业人员业务培训，通过专业知识及技术培训和考核，保障实验动物管理执法人员和从业人员的合法性和专业性。同时，还对取得实验动物生产和使用许可证的单位和个人进行定期或不定期的年检和抽查，发现不合格的提出整改，再核查认定，确保实验动物的生产和使用合法合规，从而发挥对云南省生命科学研究和生物医药产业发展的支撑作用。

在上级部门的支持和指导下，云南省医疗器械研究院在2016年累计取得云南省质量技术监督局颁发的64项实验动物质量检测资质认定，具备实验动物质量、设施环境等检测能力，为云南省实验动物许可证制度的实施和实验动物质量符合标准要求起到了重要的保障作用。

2 主要研究机构及条件平台

基础科研条件平台是科技创新和可持续性发展的重要基础，是提高科研人员创新水平和实践能力的重要载体。在过去的40年，云南省实验动物研究机构和条件平台建设取得的成绩可圈可点。云南省实验动物科学研究及其相关的生物医药产业发展曾经站在全国前列。

中国科学院昆明动物研究所拥有遗传资源与进化国家重点实验室、中国科学院动物模型与人类疾病机理重点实验室、国家昆明高等级生物安全灵长类动物实验中心（P3实验室）、国家非人灵长类实验动物资源库、国家西南种质资源库动物分库、云南省动物模型与人类疾病机理重点实验室、云南省动物生殖生物学重点实验室等研究

平台，也是云南省实验动物学会的挂靠单位，负责编辑出版的动物学核心刊物 *Zoological Research*（《动物学研究》）在169种动物学学科SCI刊物中排名第12位，并在中科院期刊分区中位于生物大类及动物学小类双1区。该单位饲养的猕猴曾经为我国的“两弹一星”事业做出过重要贡献。建设中的“十二五”国家重大科技基础设施灵长类模式动物表型与遗传研究设施，是世界上首个对灵长类动物表型与遗传进行全尺度研究、国际一流的大型综合研究设施，该设施以解析生命活动过程中的核心问题为目标，通过标准化、规模化、自动化、智能化、精准化的系统建设，开展以灵长类动物为模型的表型与遗传研究，认识人类生命活动规律、重大疾病的发生发展机制，支撑以脑科学、疾病机制与药物研发等为主的前沿领域研究，促进相关领域原创性理论和关键技术的重大突破。

中国医学科学院医学生物学研究所集医学科学研究和生物制品研制生产为一体，主要从事医学病毒学、免疫学、分子生物学技术、医学遗传学、分子流行病学及以灵长类动物为主的实验动物及动物实验技术的基础和应用研究机构，是我国第一家研发出脊髓灰质炎减毒疫苗的科研机构，迄今已供应了50多亿人份的疫苗，为中国乃至世界很多国家消灭小儿麻痹症做出了巨大贡献。在2003年抗击非典的关键时期，国家卫生部又从该所紧急调运了72只SPF级猕猴，用于SARS疫苗的研制和病理模型建立研究，并取得可喜的科研成果。基于该所创建的手足口病猕猴模型等相关科研成果，2016年自主研发的全球首个肠道病毒71型（Enterovirus 71, EV71）灭活疫苗成功上市，是控制手足口病的一个里程碑^[7]。地处昆明西郊花红洞的医学生物学研究所实验动物养殖基地，1984年成为国家卫生部批准的唯一的全国医学灵长类研究中心；2020年建成投入使用的国家昆明高等级生物安全灵长类动物实验中心这一研究平台，为成功研制新冠灭活疫苗并获批上市得以国内紧急使用起到了重要保障作用。

昆明理工大学拥有省部共建非人灵长类生物医学国家重点实验室、云南省的生物医学动物模型国家地方联合工程研究中心、云南省灵长类生

物医学动物重点实验室等研究平台。这些研究平台瞄准灵长类动物体外受精、早期胚胎发育调控、基因编辑、干细胞多能性和人类疾病的猴模型及致病机制等世界科技最前沿科学问题,从科技创新的“追逐者”成为“引领者”,为中国生殖和干细胞研究做出了突出贡献,也为中国灵长类动物研究的国际化并跻身于世界先进行列发挥了重要作用。

云南农业大学拥有云南省动物营养与饲料重点实验室、云南省版纳微型猪近交系重点实验室等研究平台,立足云南省的小型猪资源优势,2005年在国内率先培育成功近交系版纳微型小型猪种群,并利用基因编辑和体细胞核移植两项优势核心技术,建立了动物基因编辑与体细胞核移植、动物疾病模型构建、异种器官移植三大技术平台。2019年云南省动物基因编辑与体细胞克隆技术重点实验室获批省级重点实验室,为利用小型猪开展人类疾病动物模型构建及机制研究、异种器官移植和生物医学研究提供了优良的技术平台。

云南省药物研究所药物安全性评价中心于2004年建成,具备大鼠、小鼠、豚鼠、兔、犬、非人灵长类动物等实验设施条件,以及成熟的实验技术和经验丰富的人才团队,并获得国家食品药品监督管理局批准的可开展药品临床前安全性评价全部项目的资质,目前已完成了数十项新药GLP (good laboratory practice for nonclinical laboratory studies)评价,为我国生物医药研发及新药临床前安全性评价做出了重大贡献。

云南大学借助获得国家首批“双一流”高校的契机,建设近1万平方米的实验动物中心,拥有国内一流的大鼠、小鼠、兔、豚鼠和斑马鱼等实验动物设施条件,以及肿瘤模型建立、抗体制备、病理组化分析、动物饲养和质量控制、生物净化和基因编辑动物模型等五大服务平台,将在2021年下半年投入运行。期待该中心为国内乃至南亚、东南亚的生物医疗、细胞生物学、发育生物学、代谢组学和神经生物学等研究领域发挥重要作用。

3 主要的学术组织、学术活动和学术成就

3.1 学术组织

2012年,昆明医科大学牵头,整合云南省高

校、研究所和企业的实验动物资源和技术力量,经云南省科技厅批准成立了云南省实验动物产业技术创新战略联盟。通过整合技术创新资源,组建技术创新服务平台,建立信息共享机制,在突破共性关键技术与核心技术,促进云南省实验动物产业创新和提升核心竞争力,实现跨省区的合作与交流等方面发挥了重要的作用。

为提升云南省实验动物科学技术参与生物高科技领域的国际竞争力,提高云南省实验动物在国内外的知名度及影响力,促进实验动物科学技术的普及和推广,提高科技人员的技术和管理水平,2016年云南省实验动物学会获得云南省民政厅批准成立,挂靠于中国科学院昆明动物研究所,并建立了云南省实验动物网站 (<http://kprc.kiz.cas.cn>)。学会的成立和运行为云南省实验动物科学、生命科学、生物医药等领域的发展、国内外合作、信息共享与学术交流等提供了交流平台。

2012年6月,在昆明市科技局和昆明市民政局支持和指导下,由昆明市行政区域内高校、研究所和企业共30家单位成立了昆明市实验动物行业协会。协会接受昆明市科技局的业务管理,同时在昆明市民政局的业务指导和监督下,宣传贯彻国家、省市发展实验动物科学事业的方针和政策,促进实验动物科技人员专业技术培训,推动实验动物标准化、专业化和产业化进程,为昆明市生物医药和生命科学等相关科学的发展提供有力的基础支撑和服务。

3.2 学术活动

云南省实验动物学术活动始于1981年12月,中国第一届灵长类学术研讨会在昆明召开。会议达成共识:随着我国科学事业的发展,不仅动物学、实验生物学,而且医学、人类学、心理学和社会学的发展都需要借助灵长类动物来进行研究。因此,迫切需要建立灵长类动物研究中心和饲养中心,以保证科研之用。

1989年10月在昆明召开了西南地区第三届实验动物学术交流会,包括云南、贵州、四川、重庆和广西的代表参会。为了进一步促进区域性实验动物科学发展与学术交流,2001年将西南地区(云南、贵州、四川、重庆、广西)和西北地

区（陕西、甘肃、宁夏、新疆）共9省市自治区的实验动物学术会议合并为中国西部实验动物管理与学术研讨会，由9省的科技厅轮流主办每年的会议，至今已成功组织召开了十八届学术会议，彰显了西北地区丰富多样的实验动物资源、学术研究及发展特色。

2002年在云南丽江组织召开了中国实验动物学会灵长类实验动物专业委员会成立大会暨第一届实验灵长类动物学术交流会，开启了灵长类实验动物专业性的学术交流与科研合作的新局面。

2004年10月，中国科学院昆明动物研究所举办了第一届国际灵长类生物医学研讨会，汇聚了来自美国、英国、意大利、日本，以及国内50多位国际顶级灵长类动物研究领域的专家，对生物医学国际前沿、热点科学问题展开学术交流，促进了我国灵长类生物医学研究和发展。随后每两年由云南中科灵长类生物医学重点实验室主办，至今已成功举办了八届会议。这些会议大大提升了我国灵长类生物医学研究的国际学术地位和影响力，使云南的相关研究团队在灵长类基因编辑动物模型、早期胚胎发育调控、脑科学与干细胞等生物医学及转化研究的学术水平跻身国际前列。

2013年9月，由云南实验动物产业技术创新战略联盟和中国实验动物学会灵长类实验动物专业委员会主办的第三届实验树鼩战略发展研讨会在云南大理成功召开。会议主题为“实验动物资源的战略发展、协同创新、共谋发展”。本次会议为具有云南特色的树鼩资源成为实验动物新品种并加以推广应用起到了积极的推动作用。

2019年9月，由云南省实验动物学会承办的第十五届中国实验动物科学年会在昆明顺利召开，该会议代表着我国实验动物科学领域规模最大、水平最高的学术会议，600多名与会代表就“创新实验动物科技、驱动生命科学发展”主题进行了广泛地学术交流，也彰显了云南省实验动物科技水平和组织能力。

3.3 学术成就

在生物医药研发方面，基于云南省灵长类实验动物资源和相关技术的优势，中国医学科学院医学生物学研究所应用猕猴肾细胞生产脊髓灰质炎减毒活疫苗，并对自主研发的脊髓灰质炎疫

苗、EV71和新型冠状病毒灭活疫苗进行了灵长类实验动物的有效性和安全性评价^[8]，这些疫苗的上市为人类健康事业做出巨大贡献。中国实验动物云南灵长类中心也是国内首家将灵长类实验动物出口到国外服务于科学研究的机构。

在灵长类动物科学研究方面，成果显著，取得了一系列世界领先的学术成就。例如，运用成簇的规律间隔的短回文重复序列（clustered regularly interspaced short palindromic repeats, CRISPR）-CRISPR相关蛋白9（CRISPR-associated protein 9, Cas9）技术成功构建全球首例基因靶向修饰转基因灵长类动物，被评价为人类疾病模型研究向前发展的里程碑；运用类转录激活因子效应物核酸酶（transcription activator-like effector nucleases, TALENs）技术在国际上首次成功建立帕金森病的转基因猴模型，并运用TALENs技术构建了食蟹猴瑞特综合征（自闭）模型，开发出第一个三维人囊胚培养体系，首次绘制了人原肠前胚胎的发育全景图，为研究人类早期胚胎发育奠定了重要的研究基础；首次在国际上建立了猴胚胎干细胞同源饲养层培养体系，以及猕猴胚胎干细胞定向分化为功能神经干细胞的培养体系，为生物医药及转化研究奠定了基础。2019年中国科学院昆明动物研究所发布高质量中国猕猴参考基因组数据，并解析猿类特异的基因组结构变异，为我国灵长类动物学基础理论研究、实验动物技术创新和转化医学等领域产生了深远的国际影响力^[9-15]。

在树鼩研究方面，中国医学科学院医学生物学研究所和中科院昆明动物研究所在国际上首次建立树鼩种质资源中心，并将树鼩资源在国内外推广应用于肿瘤、肝炎、手足口病、流感、代谢紊乱、角膜炎和神经退行性疾病等人类疾病动物模型构建及机制研究^[16-24]。中国科学院昆明动物研究所在国际上首次破译了树鼩全基因组，并完成比较基因组分析，推动了树鼩应用于生物医药的系统研究进程^[25]；同时，建立了树鼩精原干细胞体外培养体系，并利用体外培养的树鼩精原干细胞成功获得世界首只转基因树鼩，实现了树鼩基因修饰技术的重大突破^[26-27]。

在小型猪研究方面，也取得了诸多研究进

展。云南农业大学研究团队与美国科学家合作,利用CRISPR-Cas9和体细胞克隆技术成功克隆出首批内源性反转录病毒灭活猪,为解决异种器官移植的临床安全性问题迈出了关键性一步^[28]。此外,2010年,获得世界上第一头版纳微型猪近交系体细胞克隆猪;2013年,利用高效基因敲除技术,在猪身上成功敲除了抑癌基因P53,首次获得6头成活的小型猪肿瘤模型;2014年,获得世界上第一头孤雌生殖克隆猪;2016年,利用Cas9/小向导RNA (small guide RNA, sgRNA)注射的受精卵导致DMD (Duchenne muscular dystrophy)基因修饰的猪肌肉萎缩;2017年,通过TALENs和体细胞核转移的方法高效获得了P53双等位基因敲除滇南小型猪;2018年,建立了亨廷顿敲除模型,再现亨廷顿病选择性神经退行性变特征^[29-31]。

在学术专著方面,季维智主编的《猕猴繁殖生物学》和杨世华编著的《猕猴辅助生殖原理与技术》系统介绍了猕猴的生物学特性、饲养繁育和辅助生殖原理及技术,为开展灵长类实验动物人工饲养繁殖和应用提供了理论基础。彭燕章、叶智璋等主编的《树鼩生物学》,郑永唐、姚永刚、徐林主编的《树鼩基础生物学与疾病模型》,以及王廷华、张荣平、代解杰主编的《树鼩组织学图谱》,系统介绍了树鼩的生物学特性、分类地位、疾病动物模型和正常组织学图谱等研究进展,为树鼩在生命科学和生物医药研究的广泛应用提供了基础理论知识和研究进展介绍。

4 云南省实验动物工作存在的主要问题与对策

回顾云南省实验动物发展历程,可以发现云南省在实验动物管理的法制化建设、灵长类实验动物饲养繁殖管理与科学研究、实验动物应用于生物制品研发与生产、小型猪资源建设与科学研究、树鼩实验动物标准化和种质资源建设及科学研究等方面始终走在国内前列,尤其在灵长类基因编辑动物模型、早期胚胎发育调控、脑科学与干细胞等生物学及转化研究方面的研究成果已居世界领先地位。除此之外,树鼩资源的开发与利用处于国内领先;基于猕猴肾细胞生产的脊髓

灰质炎减毒活疫苗为我国消灭脊髓灰质炎病毒起到了决定性的作用;国家昆明高等级生物安全灵长类动物实验中心也为我国防治新发、突发重大传染性疾病和保障人类健康发挥了重大支撑作用。云南省实验动物科技工作在过去40年的发展史上取得了丰硕成果,但是也存在一些问题,需要进一步完善。

4.1 实验动物工作法制化建设与监督管理有待进一步加强

目前,国家《实验动物管理条例》已进入征求意见阶段,有许多条款与之前的不同,因此,《云南省实验动物管理条例》(2018年修正)应该随之进行新一轮的修订,以使其与国家《实验动物管理条例》内容有机衔接。虽然云南省实验动物管理工作的法制化建设正在稳步推进,但也存在个别单位或课题组在未取得许可证的条件下开展动物实验及科研工作的情况。因此,监督管理也是一个薄弱环节,其原因是没有监督管理的编制及执法人员,难以做到实时监督。实验动物行政主管部门可以通过对各单位职能部门主管领导进行执法培训,并承担起本单位的日常监督工作,杜绝未取得实验动物许可证而开展相关工作的情况发生。

4.2 小型实验动物(小鼠、大鼠、兔、豚鼠)生产与供应问题突出

云南省每年大鼠和小鼠使用量在30余万只,由于缺乏专业化、标准化和规模化的实验动物生产机构,大多数单位需要通过外省购买(少数为自给自足);有生产能力的单位受体制机制的限制,也不愿意生产更多实验动物来供应市场。另外,虽然云南省的灵长类实验动物资源有一定规模,但受国内国际需求的影响,尤其是2020年新型冠状病毒肺炎疫情爆发增大了生物医药研发及科学研究对灵长类实验动物的需求,云南省同样陷入“一猴难求”的困境,加之灵长类实验动物价格飞涨,造成承担国家级、省级科研项目和生物医药研发的经费存在严重不足。实验动物产业对云南省大健康产业的发展起着重要的支撑作用,因此,随着云南省生物医药日新月异的发展,各级政府主管部门应采取积极的引导和支持政策,鼓励外省的企业落户云南,建立专业化、

规模化的实验动物生产基地,以满足市场需求。

4.3 实验动物种质资源创新、整合和共享机制不健全

实验动物资源是支撑科技进步与创新的国家科技基础条件平台的重要组成部分,是国家保持科技领先、提高国际科技竞争力的核心要素之一。基因工程大鼠和小鼠动物模型以及人源化小鼠在生物医药研发和生命科学研究方面发挥着重要作用,目前主要靠外省购买已远远不能满足需求。政府主管部门应制定相应政策,并给予经费支持,尽快建立各类实验动物种质资源的生产基地,实现实验动物资源增量及可持续性发展,不断提升自主创新的技术能力。同时加大实验动物新资源的开发。一般情况下,在研发期间有经费支持,一旦建成后则缺乏政策性新资源的维持费用,造成后期服务能力下降,故应建立实验动物资源整合与共享机制和平台,对原有的实验动物资源给予持续性的经费支持,促进现有实验动物资源的有效的合理使用,实现社会化共享服务^[32-34]。

4.4 实验动物人才引进力度需要加大

科技创新主要靠优秀的专业技术人员。云南省地处边疆,与北上广深等城市相比,缺乏区域优势,加之财政收入薄弱,人才引进困难。实验动物行业的规模虽然比较小,但是其对生物医药产业发展和科技进步有着不可替代的重要支撑作用。因此,各用人单位应加大人才引进力度,各级政府应给予一定的政策和经费支持,增强人才引进竞争力,让更多的人才汇聚云南省,为云南省的科技创新发展和经济社会建设做贡献。

附录:云南省实验动物重要事件

1946年,我国科学家齐长庆教授引入瑞士小鼠,后在昆明培育出昆明小鼠品系;

1958年,在昆明花红洞,中国医学科学院医学生物学研究所成立,并建立灵长类动物饲养繁殖基地;

1959年,在昆明花红洞,中国科学院昆明动物研究所成立,并建立灵长类动物饲养繁殖基地;

1962年,中国医学科学院医学生物学研究所运用猕猴肾细胞,研制出口服脊髓灰质炎糖丸减毒活

疫苗;

1981年,中国第一届灵长类实验动物学术研讨会在昆明召开;

1982年,原国家科委在云南西双版纳主持召开第一次全国实验动物工作会议,会议提出“关于改进我国实验动物工作的若干意见”,并建议在北京、天津、上海和云南建立4个国家级实验动物中心;

1982年,在云南西双版纳成立中国实验动物云南灵长类中心;

1984年,中国医学科学院医学生物学研究所灵长类动物饲养繁殖基地被卫生部批准为“全国医学灵长类研究中心”;

1989年,在昆明召开了西南地区第三届实验动物学术交流会;

1999年,云南省与中国科学院正式成立共建重点实验室“云南省动物生殖生物学重点实验室”,这是首个通过AAALAC认证的中国科研机构;

2009年,昆明科灵亚灵生物技术有限公司建成投入使用,成为云南省首个对国内外承包非人灵长类动物实验服务的CRO机构;

2009年,云南省质量技术监督局发布了《实验动物病理学检测》,成为中国第一部实验动物病理学检测标准,也是云南省首个实验动物相关的地方标准;

2010年,云南省质量技术监督局发布了《实验树鼩》第1~5部分的地方标准,2012年又发布了《实验树鼩》第6~10部分;

2010年,云南农业大学成功构建世界第一头版纳微型猪近交系体细胞克隆猪;

2011年,昆明国家生物产业基地实验动物中心获得国家发改委授牌投入使用;

2012年,《昆明市实验动物许可证管理办法》经昆明市科学技术局第18次局长办公会议通过,自2013年1月1日起施行;

2012年,“云南省实验动物产业技术创新战略联盟”和“昆明市实验动物行业协会”正式成立;

2012年,中国医学科学院医学生物学研究所科技成果“树鼩饲养繁殖种群建立及其在HCV动物模型中的应用”获得云南省科技进步一等奖,是我

国首个实验动物方面的省部级一等奖；

2013年，中国科学院昆明动物所在国际上首次破译了树鼩全基因组，并完成比较基因组分析，研究成果发表在 *Nature Communications* 期刊，推动了树鼩应用于生物医药的系统研究进程；

2014年，云南中科灵长类生物医学重点实验室运用CRISPR/Cas9技术成功构建全球首例基因靶向修饰转基因灵长类动物，被评价为人类疾病模型研究向前发展的里程碑；运用TALENs技术首次成功制备帕金森病的转基因猴模型。研究成果发表在 *Cell* 和 *Cell Stem Cell* 期刊，这两项技术首次在灵长类动物中有效运用，标志着我国灵长类动物基因靶向修饰和疾病动物模型研究方面已处于世界领先水平；

2015年，第十四届“中国西部实验动物管理与学术交流会”在云南昆明隆重召开；

2016年，中国科学院昆明动物研究所首次建树鼩精原干细胞体外培养体系，并利用体外培养的树鼩精原干细胞成功获得世界首只转基因树鼩，实现了树鼩基因修饰技术的重大突破，研究成果发表在 *Nature Communications* 期刊；

2017年，云南省灵长类生物医学重点实验室首次成功编辑灵长类自闭症关键基因，研究成果发表在 *Cell* 期刊；云南农业大学与美方合作在世界上首次构建了内源性反转录病毒灭活的克隆猪，研究成果发表在 *Science* 期刊；

2018年，中国科学院昆明动物研究所获得中国合格评定国家认可委员会(CNAS)全国首家实验动物机构认可；

2019年，云南省实验动物学会承办的“第十五届中国实验动物科学年会”在昆明隆重召开；

2019年，昆明理工大学研究团队开发出第一个三维(3D)人囊胚培养体系，首次绘制了人原肠前胚胎的发育全景图，为研究人类早期胚胎发育奠定了重要的研究基础，研究成果发表在 *Nature* 期刊；另外，运用体外培养体系解析灵长类着床后早期胚胎发育，揭示了植入后早期非人类灵长类动物胚胎发生的关键发展事件和复杂的分子机制，有助于对人类早期着床后胚胎发育的理解，成果发表在 *Science* 期刊。

参考文献：

- [1] 李小群, 陈朔阳. 建设昆明国际实验动物产业园 打造云南省经济发展新增长极[J]. 云南科技管理, 2018, 31(2):19-22. DOI:10.19774/j.cnki.53-1085.2018.02.005.
- [2] 刘佳, 李娟, 王学伟, 等. 云南省实验动物现状中存在的问题及解决策略[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(86):58-59.
- [3] 涂文姬, 吴志晖, 肖军, 等. 云南省人工繁育野生动物产业类型调查分析[J]. 林业调查规划, 2018, 43(5): 128-133.
- [4] 刘妮妮, 陈庆云. 抓住机遇 发展云南实验动物产业[J]. 2011, 24(6): 57-59. DOI: 10.3969/j. issn. 1004-1168.2011.06.021.
- [5] 龙云锋. 不断加强实验动物管理 助推生物医药产业发展[J]. 云南科技管理, 2015, 28(3): 32-35. DOI: 10.3969/j.issn.1004-1168.2015.03.009.
- [6] 龙云锋. 云南省实验动物现状与加快发展的思考[J]. 云南科技管理, 2016, 29(1):16-19.
- [7] ZHOU Y, LI J X, JIN P F, et al. *Enterovirus* 71: a whole virion inactivated *Enterovirus* 71 vaccine[J]. Expert Rev Vaccines, 2016, 15(7): 803-813. DOI: 10.1080/14760584.2016.1191357.
- [8] ZHANG Y, WANG L, LIAO Y, et al. Similar protective immunity induced by an inactivated *Enterovirus* 71 (EV71) vaccine in neonatal rhesus macaques and children[J]. Vaccine, 2015, 33(46): 6290-6297. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.09.047.
- [9] XIANG L F, YIN Y, ZHENG Y, et al. A developmental landscape of 3D-cultured human pre-gastrulation embryos[J]. Nature, 2020, 577(7791): 537-542. DOI: 10.1038/s41586-019-1875-y.
- [10] NIU Y Y, SUN N Q, LI C, et al. Dissecting primate early post-implantation development using long-term *in vitro* embryo culture[J]. Science, 2019, 366(6467): eaaw5754. DOI:10.1126/science.aaw5754.
- [11] CHEN Y, YU J, NIU Y, et al. Modeling rett syndrome using TALEN-edited MECP2 mutant cynomolgus monkeys[J]. Cell, 2017, 169(5): 945-955. e10. DOI: 10.1016/j.cell.2017.04.035.
- [12] CHEN Y C, ZHENG Y H, KANG Y, et al. Functional disruption of the dystrophin gene in rhesus monkey using CRISPR/Cas9[J]. Hum Mol Genet, 2015, 24(13): 3764-3774. DOI:10.1093/hmg/ddv120.
- [13] NIU Y, SHEN B, CUI Y, et al. Generation of gene-modified cynomolgus monkey via Cas9/RNA-mediated gene targeting in one-cell embryos[J]. Cell, 2014, 156

- (4):836-843. DOI:10.1016/j.cell.2014.01.027.
- [14] HE Y X, LUO X, ZHOU B, et al. Long-read assembly of the Chinese rhesus macaque genome and identification of ape-specific structural variants[J]. Nat Commun, 2019, 10(1):1-14. DOI:10.1038/s41467-019-12174-w.
- [15] SAMUELS B C, SIEGWART J T, ZHAN W, et al. A novel tree shrew (*Tupaia belangeri*) model of Glaucoma[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(7): 3136-3143. DOI:10.1167/iov.18-24261.
- [16] 王文广, 黄晓燕, 徐娟, 等. EV71 可感染幼龄中缅树鼩[J]. 动物学研究, 2012, 33(1):7-13.
- [17] XIAO J, LIU R, CHEN C S. Tree shrew (*Tupaia belangeri*) as a novel laboratory disease animal model [J]. Zool Res, 2017, 38(3): 127-137. DOI: 10.24272/j.issn.2095-8137.2017.033.
- [18] JIA J, WANG W, KUANG D, et al. mRNA profiling reveals response regulators of decreased fungal keratitis symptoms in a tree shrew model[J]. Gene, 2020, 737: 144450. DOI:10.1016/j.gene.2020.144450.
- [19] XU S, LI X Y, YANG J Y, et al. Comparative pathogenicity and transmissibility of pandemic H1N1, avian H5N1, and human H7N9 influenza viruses in tree shrews[J]. Front Microbiol, 2019, 10: 2955. DOI: 10.3389/fmicb.2019.02955.
- [20] ZHENG H, NIU S, ZHAO H, et al. Donepezil improves the cognitive impairment in a tree shrew model of Alzheimer's disease induced by amyloid- β_{1-40} via activating the BDNF/TrkB signal pathway[J]. Metab Brain Dis, 2018, 33(6):1961-1974. DOI:10.1007/s11011-018-0303-6.
- [21] TU Q, YANG D, ZHANG X N, et al. A novel pancreatic cancer model originated from transformation of acinar cells in adult tree shrew, a primate-like animal [J]. Dis Model Mech, 2019: dmm038703. DOI:10.1242/dmm.038703.
- [22] LI J, WANG W, TONG P, et al. Autophagy induction by HIV-tat and methamphetamine in primary midbrain neuronal cells of tree shrews via the mTOR signaling and ATG5/ATG7 pathway[J]. Front Neurosci, 2018, 12: 921. DOI:10.3389/fnins.2018.00921.
- [23] FENG Y, FENG Y M, LU C, et al. Tree shrew, a potential animal model for hepatitis C, supports the infection and replication of HCV *in vitro* and *in vivo*[J]. J Gen Virol, 2017, 98(8): 2069-2078. DOI: 10.1099/jgv.0.000869.
- [24] FAN Y, HUANG Z Y, CAO C C, et al. Genome of the Chinese tree shrew[J]. Nat Commun, 2013, 4: 1426. DOI:10.1038/ncomms2416.
- [25] LI C H, YAN L Z, BAN W Z, et al. Long-term propagation of tree shrew spermatogonial stem cells in culture and successful generation of transgenic offspring[J]. Cell Res, 2017, 27(2): 241-252. DOI: 10.1038/cr.2016.156.
- [26] NIU D, WEI H J, LIN L, et al. Inactivation of porcine endogenous retrovirus in pigs using CRISPR-Cas9[J]. Science, 2017, 357(6357): 1303-1307. DOI: 10.1126/science.aan4187.
- [27] YU H H, ZHAO H, QING Y B, et al. Porcine zygote injection with Cas9/sgRNA results in DMD-modified pig with muscle dystrophy[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(10):1668. DOI:10.3390/ijms17101668.
- [28] SHEN Y F, XU K X, YUAN Z M, et al. Efficient generation of P53 biallelic knockout Diannan miniature pigs via TALENs and somatic cell nuclear transfer[J]. J Transl Med, 2017, 15(1): 1-11. DOI: 10.1186/s12967-017-1327-0.
- [29] YAN S, TU Z C, LIU Z M, et al. A huntingtin knockin pig model recapitulates features of selective neurodegeneration in Huntington's disease[J]. Cell, 2018, 173(4):989-1002.e13. DOI:10.1016/j.cell.2018.03.005.
- [30] 贺争鸣. 基于能力提升的我国实验动物资源发展愿景[J]. 实验动物与比较医学, 2021, 41(2):85-90. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2021.042.
- [31] 贺争鸣, 陈振文, 代解杰, 等. 实验动物品种增量建设与野生动物科学利用现状与建议[J]. 中国科技资源导刊, 2021, 53(2):50-58.
- [32] 王锡乐, 巩薇, 胡建武, 等. 我国实验动物科技工作发展的政策支撑与思考[J]. 实验动物科学, 2020, 37(4): 64-68.
- (收稿日期: 2021-08-17 修回日期: 2021-09-14)