

吴玥,王珏,冯婷婷,等. 基于动物模型的药物筛选数据库的建立 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(6): 778-786.
Wu Y, Wang J, Feng TT, et al. Construction of a drug screening database based on animal models [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(6): 778-786.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.06.010

基于动物模型的药物筛选数据库的建立

吴玥¹,王珏¹,冯婷婷¹,李依桐¹,薛婧¹,郭建国¹,向志光¹,何君¹,王凯²,
张阳²,李璐²,高虹¹,魏强¹,孔琪^{1*}

(1. 中国医学科学院医学实验动物研究所,国家人类疾病动物模型资源库,国家卫生健康委员会人类疾病比较医学重点实验室,新发再发传染病动物模型研究北京市重点实验室,北京市人类重大疾病实验动物模型工程技术研究中心,北京 100021;2. 上海宇道生物技术有限公司,上海 200000)

【摘要】 目的 系统梳理并整合基于细胞/动物模型开展的药物筛选(简称药筛)和药物评价相关文献,提取关键字段,构建动物模型药筛数据库。**方法** 制定动物模型药筛数据采集表及采集规范,按照检索策略检索动物模型药筛文献,提取关键字及数据信息,对药筛实验数据进行预处理、整合、分析和可视化展示。**结果** 动物模型药筛数据库以基于细胞/动物模型的药物评价实验为主,涵盖基本信息、实验分组、实验方法、动物表型及药物评价信息,并对表型信息进行可视化展示。共获得 691 套动物模型药筛实验数据,可实现动物模型药筛实验数据的集成共享。**结论** 构建以细胞/动物水平实验数据为主的动物模型药筛数据库,为药物筛选提供数据支持,促进数据驱动下的生物医药创新研究与新药研发。

【关键词】 实验动物;药物筛选;动物模型;数据库

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2023) 06-0778-09

Construction of a drug screening database based on animal models

WU Yue¹, WANG Jue¹, FENG Tingting¹, LI Yitong¹, XUE Jing¹, GUO Jianguo¹, XIANG Zhiguang¹,
HE Jun¹, WANG Kai², ZHANG Yang², LI Lu², GAO Hong¹, WEI Qiang¹, KONG Qi^{1*}

(1. Institute of Laboratory Animal Sciences, CAMS & PUMC, National Human Diseases Animal Model Resource Center, NHC Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine, Beijing Key Laboratory for Animal Models of Emerging and Reemerging Infectious Diseases, Beijing Engineering Research Center for Experimental Animal Models of Human Critical Diseases, Beijing 100021, China. 2. Nutshell Biotech (Shanghai) Co., Ltd., Shanghai 200000)

Corresponding author: KONG Qi. E-mail: kongqi@cnilas.org

【Abstract】 Objective To systematically sort and integrate literature on drug screening and evaluation data based on cell and animal models, extract important fields, and construct an animal model drug screening database. **Methods** We formulated animal model drug screening data collection forms and collection specifications, retrieved animal model drug screening literature in accordance with the retrieval strategy, extracted keywords and data, pretreatment, integration, and analysis, visually displayed the drug screening experimental data. **Results** The animal model drug screening database was mainly based on cell and animal model drug evaluation experiments, covering basic information, experimental grouping, experimental method, animal phenotypes, and drug evaluation information, and visualizing the phenotypic data. A total of

【基金项目】北京市自然科学基金资助项目(M21027),中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2021-I2M-1-034),国家重点研发计划项目(2021YFF0702800)。

Funded by Natural Science Foundation of Beijing(M21027), CAMS Innovation Fund for Medical Sciences of China(2021-I2M-1-034), the National Key Research and Development Program of China (2021YFF0702800).

【作者简介】吴玥(1993—),女,助理研究员,研究方向:比较医学数据库建设。Email:wuyue@cnilas.org

【通信作者】孔琪(1978—),男,研究员,研究方向:比较医学,生物信息学。Email:kongqi@cnilas.org

691 animal model drug screening experimental datasets were obtained, which realized the integration and sharing of animal model drug screening experimental data. **Conclusions** We established an animal model drug screening database, mainly based on cell and animal data to provide data support for drug screening and promote data-driven biomedical innovation research and novel drug discovery.

[Keywords] laboratory animal; drug screening; animal model; database

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

药物筛选 (drug screen) 简称药筛, 是采用适当方法, 对可能作为药物使用的物质进行生物活性、药理作用及药用价值的评估过程。药筛是现代药物开发流程中检验和获取具有特定生理活性化合物的核心步骤, 常用于新药研发和老药新用等研究^[1-4]。

传统的药筛基于动物模型或细胞模型, 通过观测药物对动物/细胞表型的改变来判断药物的有效性、安全性^[5-6]。动物模型为研究人类疾病发病机制、筛选和评价药物疫苗提供了有力的体内研究工具^[7-8]。已经积累了海量基于动物模型的药筛数据, 开发了多种基于动物模型、模式生物或细胞模型的高通量、高内涵筛选方法, 以观察其对药物的反应, 研究药理作用和药用价值^[9-10]。常用于药筛的动物模型包括小鼠、大鼠、猴、猪、犬、猫、斑马鱼、线虫、果蝇等多个物种, 以及人类及动物模型衍生的细胞系^[11-12]。动物模型用于药筛和临床前评价是药物走向临床的必经之路。理想的动物模型可以增加药筛和药物评价的科学性、有效性和真实性^[13-16]。

随着动物福利的发展, 欧美国家逐渐取消临床前动物实验或采用替代动物实验, 例如美国药监局 (American Food and Drug Administration, FDA) 最新规定, 新药无需进行动物实验也能获得批准^[17], 所以基于动物模型的药筛数据更为珍贵。除了少数大型国际药企或研发机构拥有部分药筛数据之外, 国内尚无公开可用的基于动物模型或细胞模型的药筛数据库, 需要建立一个动物模型药筛数据库, 对这些数据进行系统性整合储存, 深入挖掘这些极有价值的数据^[18]。

2023 年 2 月中共中央、国务院印发了《数字中国建设整体布局规划》, 指出要推动公共数据汇聚利用, 建设公共卫生、科技、教育等重要领域国家数据资源库, 在农业、工业、金融、教育、医疗、交通、能源等重点领域, 加快数字技术创新应用^[19]。故本研究收集整理了已发表的动物模型药筛数据, 通过数据库的形式进行展示, 也采集了细胞模型药筛数据作为补充, 以促进动物模型药筛数据的整合与共

享, 解决数据分散的问题, 有助于缩短实验周期, 提升实验效率, 避免重复研究。当新发传染病暴发时, 数据库能够为传染病防治提供实验数据参考, 为快速开发药物或老药新用提供数据支撑^[20-21]。

1 实验方法

1.1 数据采集及处理

检索策略: 以“疾病名称” + “动物物种/品系”作为关键词在 PubMed 数据库进行文献检索, 收集整理药筛实验相关文献。数据采集者通过标题、摘要、关键词等信息对文献进行初步筛选, 必要时通读全文, 并采集尽可能覆盖更多品系、毒株及不同机制的实验。所选文献符合以下标准: (1) 含有表型数据指标, 例如病毒载量、抗体浓度、免疫细胞浓度、体重体温变化等具体指标及数据; (2) 含有药物评价 (药效学、药代动力学、毒理学) 指标信息; (3) 近 5 年发表的文献, 优先选取影响因子 (impact factor, IF) 高的文献。下载符合以上要求的文献。同时记录文献的数字对象唯一标识符 (digital object unique identifier, DOI) 和 PubMed 唯一标识码 (PubMed Unique Identifier, PMID), 以便实现数据库中的文献外链功能。制定数据采集表及采集规范, 将收集的实验动物信息、实验方法、检测指标、评价等信息录入数据采集表。使用基于 Java 的 datathief.jar (<https://datathief.org/>) 采集图片中的表型数据。如果同一文献中出现不同实验, 例如同一种动物评价不同药物或者不同动物评价同一药物的情况, 则进行拆分, 分别进行记录。整合文献中采集的数据, 部分字段与公共数据库进行关联, 形成符合动物模型药筛数据库的标准结构化数据库。

1.2 数据库构建及访问

动物模型药筛数据库前端采用 HTML5 与 CSS 技术用于页面渲染, jQuery1.3 作为支撑, 主要用于用户交互。后端采用 Enterprise Java Beans 框架以及 Node.js 技术, 编程语言采用 Python2.7, 中间件使用 Jboss 6.0, 采用 MySQL (v 5.7) 作为系统的数据库平台, 采用标准 SQL 语句, 以便扩展, 部署在

Windows Server 2012 R2 服务器。支持多种通用浏览器,系统具有开放性、易操作性、界面友好性、可靠性和安全性等特点,为用户提供统一、友好的操作界面。为中英文切换版,可免费公开访问使用,网址: <http://www.uc-med.net/DrugScreen/>。

2 结果

2.1 数据库架构与内容

数据库包含首页、高级检索、实验浏览、药物浏览、分析工具、用户指南共 6 个一级栏目。首页包含数据检索、分类导航、数据统计、数据提交、数据下载、注册登录、新闻动态、相关文献、数据库引用、相

关数据库、友情链接栏目,分别对应不同功能模块(图 1)。

分类导航以系统疾病作为主分类,按照传染性疾病、肿瘤、神经系统疾病、循环系统疾病、内分泌系统疾病、呼吸系统疾病、消化系统疾病以及其他疾病设置不同分类入口,每类疾病分类中含有对应的药筛实验数目,对实验的数据总量进行统计。点击某个疾病分类可跳转至实验浏览页对应疾病分类,查看该疾病相关的药筛实验列表。用户指南中含有数据库使用说明及数据的上传与下载。提供药筛实验数据集及药物数据集两个数据集供用户下载。



图 1 动物模型药筛数据库首页
Figure 1 Home page of animal model drug screening database

数据库含有药筛实验共 691 个,其中传染病药筛实验 605 个,主要为常见重大传染病,例如艾滋病、结核病、手足口病、冠状病毒感染、病毒性肝炎、登革热、狂犬病等。神经系统疾病药筛实验 81 个,主要为退行性疾病(阿尔兹海默症、帕金森病、亨廷顿舞蹈症等)药筛实验。

2.2 检索方式

数据库提供全局检索(global search)与高级检索(advanced search)两种检索方式,对药筛实验数据进行检索。首页及各个页面右上角均含有全局检索功能,方便用户快速找到关注的实验。用户可以通过实验编号、物种名称、品系名称、疾病名称、病毒株、病毒亚型、药物/抗体/化合物名称等字段进行检索,检索结果跳转至“实验浏览”栏目,按照

与检索关键词相关性从高至低顺序排列显示。

一级栏目中的高级检索功能采用多参数组合的检索方法,用户可组合物种名称、品系名称、疾病名称、药物名称、药物分类、研发阶段信息(图 2)进行详细定位。检索结果跳转至药筛实验浏览页,展示所有与搜索内容相关的药筛实验。

2.3 药筛实验信息

点击“实验浏览”可进入药筛实验栏目并显示全部列表。浏览页左侧含有分类导航,按照不同系统疾病(传染性疾病、肿瘤、神经系统疾病、循环系统疾病、内分泌系统疾病、呼吸系统疾病、消化系统疾病、免疫系统疾病、运动系统疾病、泌尿生殖系统疾病、其他疾病)共 11 类进行划分。同时含有检索和过滤筛选功能,可以按照疾病、物种、品系、药物



图 2 动物模型药筛数据库高级检索

Figure 2 Advanced search of animal model drug screening database

分类、研发阶段(临床 1 期、2 期、3 期、4 期、实验中)进行二次过滤,也可以通过数据列表右上方的检索框进行详细检索,检索字段为对应的栏目字段(图 3)。

传染性疾病药筛实验栏目列表包含实验编号、实验名称、物种、背景品系、疾病名称、病毒株、病毒亚型、药物/抗体/化合物名称及参考文献,其中所有蓝色加下划线形式的文字均可以进行外链,物种名称可外链到 NCBI(National Center of Biotechnology Information, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>),病毒株外链到 GenBank (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>),参考文献外链到 PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)。例如在检索流感病毒感染(influenza virus)的小鼠评价过哪些临床一期(phase1)药物时,可选择疾病名称为“Influenza”,物种为“mouse”,研发阶段为“phase1”,其余默认全选,点击“过滤”即可得到对应实验列表,点击实验编号可查看药筛实验详情。

药筛实验详情页分为基本信息、表型和药物评价共 3 大部分。基本信息主要为实验概要、品系信息与实验方法。实验概要包含实验名称、物种、品系、疾病、病毒株、病毒亚型、病原基因组、药物/抗体/化合物名称、研发阶段、药物分类、化合物编号、

动物模型药筛数据库

首页

高级检索

实验浏览

药物浏览

分析工具

用户指南

实验

分类过滤

按疾病名称

按物种/品系

按研发阶段

按药物/抗体/化合物名称

按病毒株

按病毒亚型

按病原基因组

按实验方法

按参考文献

按实验编号

按实验名称

按物种

按背景品系

按疾病名称

按病毒株

按病毒亚型

按病原基因组

按药物/抗体/化合物名称

按研发阶段

按药物分类

按化合物编号

疾病分类

传染性疾病

肿瘤性疾病

神经系统疾病

循环系统疾病

内分泌系统疾病

呼吸系统疾病

消化系统疾病

免疫系统疾病

运动系统疾病

泌尿生殖系统疾病

其他疾病

实验编号

实验名称

物种

药物品名

病毒名称

病毒株

病毒亚型

药物/抗体/化合物名称

参考文献

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

...

共 605 条

关键词

Q

M1265	新型冠状病毒肺炎急性感染 CPY 肺炎小鼠实验	Mouse	BALB/cAnNCr	Dengue	DENV	/	rupatadine	DOI:10.1038/s41598-018-22285-x; PMID:32868923
M1241	腺病毒载体介导的 HCV 感染 FAH-deficient NOD-scid 小鼠实验	Mouse	FAH knockout mouse in NOD Rag1-/- IL2Ry/NULL background	HBV	HBV	/	entecavir	DOI:10.1016/j.jctml.2016.12.017; PMID:28066473
M1242	siRNA 介导的 HCV 感染 AG129 小鼠实验	Mouse	AG129	Dengue	S221	/	siRNA	DOI:10.1128/JVI.05298-11; PMID:21795337
M1242f	鼠源腺病毒介导的 HCV 感染 HCV 感染小鼠实验	Dog	beagle	Hepatitis C	HCV	/	Fluoxazoles	DOI:10.1038/s41564-020-0781-2; PMID:32868923
M1242f	鼠源腺病毒介导的 HCV 感染 CD-1 小鼠实验	Mouse	CD-1	Hepatitis C	HCV	/	Fluoxazoles	DOI:10.1038/s41564-020-0781-2; PMID:32868923
M1242h	鼠源腺病毒介导的 HCV 感染 SD 大鼠实验	Rat	SD	Hepatitis C	HCV	/	Fluoxazoles	DOI:10.1038/s41564-020-0781-2; PMID:32868923

图 3 药筛实验信息浏览页

Figure 3 Drug screening experiment browse page

靶点名称及编号、研究单位等信息,帮助用户快速了解实验基本情况。

品系信息包含品系编号、背景品系、相关基因、品系供应者、培育年代、培育历程、代数、微生物质控级别。实验方法包含实验编号、组别编号、组别名称、雄性分组数目 (male)、雌性分组数目 (female)、分组总数目 (all)、最小造模年龄 (d)、最大造模年龄 (d)、最小造模体重 (g)、最大造模体重 (g)、感染剂量、诱导物计量、给药方式、给药天数、给药周期/频率、给药剂量、剂型、阳性对照药物及具体实验方法描述,能够帮助用户快速直观地了解

实验方法。

传染病性疾病药筛实验表型信息包含抗体、病原、抗体、血气检测、体重体温变化、生存率死亡率、免疫、病理信息。神经系统疾病药筛表型信息主要为行为学、临床检测、免疫、病理信息。药物评价信息包含药效、药代动力学、毒理学评价 3 个方面。

每个实验详情页左侧均含有目录索引,展示基本信息、表型 (检测信息、体重体温、生存率死亡率、免疫、病理)、药物评价 (药效学评价、药代动力学、毒理学评价) 索引,可快速导航定位至对应部分查看相关内容 (图 4)。



图 4 药筛实验信息详情页

Figure 4 Drug screening experiment detail page

表型信息与药物评价部分以可视化图与文字描述相结合的形式展示,采用折线图、柱状图、箱式图等多种形式展示不同实验组病毒载量、细胞因子变化、抗体浓度等数据。实验组为红色,对照组蓝色,并且可以进行实时交互,显示不同组的具体数值。可视化图片可以全屏展示,也可以导出为 png、jpeg、pdf、svg 格式,供用户下载。图片下方含有对应的文字描述信息 (图 5)。

2.4 药物信息

点击“药物浏览”栏目进入药物栏目后可以显示全部药物列表。列表栏目包含药物名称、疾病名

称、药物分类、研发阶段、靶点名称、以及药物对应的药筛实验编号 (图 6)。其中药物名称能够外链到 DrugBank (<https://go.drugbank.com/>), 靶点名称外链到 GeneCards (<https://www.genecards.org/>), 点击各实验编号可以进入对应的实验详情页。

药物浏览页左侧含有分类导航,按照生物大分子和小分子药物进行分类。同时含有过滤筛选功能,能够通过药物名称、药物分类、药物研发阶段、药物涉及的疾病名称进行过滤。例如在检索艾滋病 (Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS) 相关的药物信息时,可选择疾病名称为“ AIDS”,研发

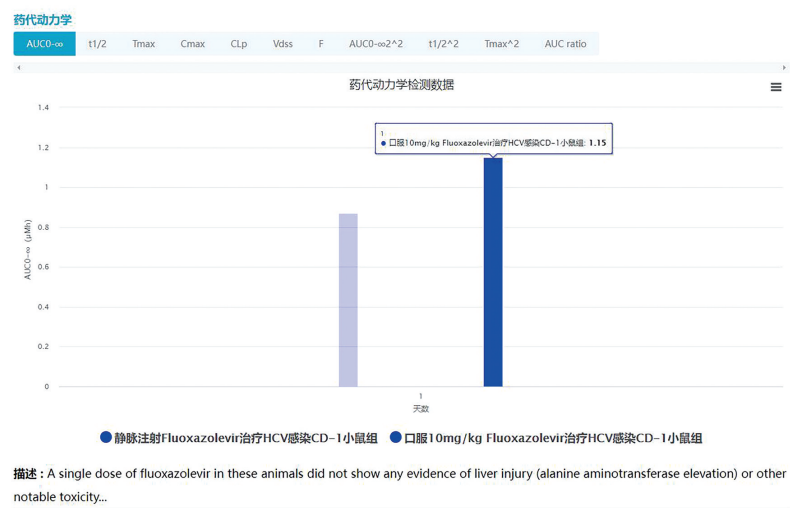


图 5 可视化展示表型信息

Figure 5 Visualize phenotypic information

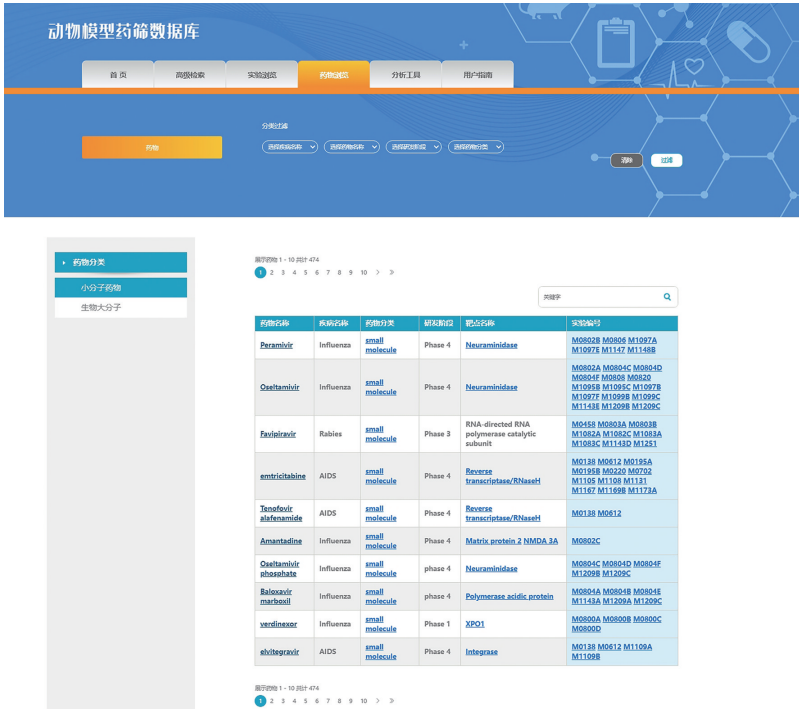


图 6 药物信息浏览页

Figure 6 Drug information browse page

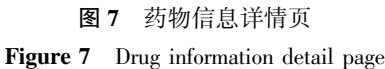
阶段为“phase2”,点击“过滤”后可显示目前处于临床二期的 AIDS 药物列表。同时右上角含有检索框,检索字段为对应的栏目字段,例如输入“phase1”,检索后可显示所有处于临床一期的药物列表。点击具体药物名称后可进入药物详情页。

药物详情页包含药物基本信息以及动物评价药物实验列表清单。药物基本信息包括商品名、通用名、药物分类、研发阶段、规格、剂型、DrugBank 编

号、靶点名称及编号、化合物编号、研制单位、适应症信息。列表清单以汇总表格的形式显示与该药物相关的所有实验,并且显示在各个实验中是否含有对应的表型信息(检测信息、体重体温、生存率死亡率、免疫、病理)、药物评价信息(药效学评价、药代动力学、毒理学评价)及每个实验的来源文献。如果有对应信息显示“√”,无则显示“/”。用户可点击实验编号进入实验详情页查看实验具体信息。

2.5 分析工具

工具、靶点分析工具、网络药理学分析工具、其他工具集成生物信息学工具,包含分类导航、简介、工具列表,并且可以外链到对应工具页面。目前已收录 12 个常用的生物信息学分析工具,例如 BATMAN-TCM、Cytoscape、DTPS (Drug Target Prediction System) 等。



3 讨论

药物研发包括靶点鉴定、筛选可能有效的药物、生物分析、活性测试、临床试验等过程。生物信息学的快速发展为基于靶点或细胞的药物重定位、新的生物标志物发现以及高内涵筛选创造了机会。利用数据库进行虚拟筛选及数据分析具有相对实验来说的独特优势,可以减少药物开发成本且高效,能够在短时间内快速完成,研究的结果依赖于数据库的质量,已应用于药物虚拟筛选、靶点识别和验证,新药设计,药物再利用等各个阶段,是进行新药研发及新适应症探索的有利工具^[22-24]。

国际上已经开发的药物相关数据库有 drugbank (<https://www.drugbank.com/>)、chembl (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>)、PubChem BioAssay database (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)、Genomics and Drugs integrated Analysis(GDA,<http://gda.unimore.it>)、ZINC (<https://zinc.docking.org/>)、Therapeutic Target Database(TTD,<https://db.idrblab.net/ttd/>)等^[25-30]。这些数据库以药物结构、药物靶标、药物作用、药物-靶点关联、与疾病的相关性、适应症等信息为主,整合了多种来源的药物信息,促进了药物虚拟筛选、药理学、药物相互作用和药效学等诸多领域的研究,部分为免费公开数据库,部分为商业综合类医药数据库,开放程度不同^[31-32]。但含有的动物模型相关信息较少,特别是缺乏用药后详细的动物模型表型信息。所以我们建立了基于动物模型的药筛数据库,采集包括文献来源在内的动物模型药筛数据,提取关键字段,对数据进行清理、整合和标准化,并将部分字段外链到大型公共数据库。主要采取人工采集整理的方式,为研究人员提供了一个免费公开、易于使用的动物模型药物筛选数据库。数据框架为中英文切换版,数据主要为英文,便于全世界范围内的研究人员使用。

作者单位已建立了数种新冠病毒感染动物模型,筛选了数百种具有潜在疗效的临床药物,积累了一定的药筛实验数据。在面对新发再发传染病时,基于动物模型的新药研发和老药新用一直是关键问题,也是本数据库建立的初衷,传染病动物模型药筛数据也成为本数据库的首批数据。基于前期所建立的实验动物品系数据库、比较医学大数据平台、国家动物模型资源共享信息平台、冠状病毒感染动物模型比较转录组学数据库、心脏病动物模

型比较转录组学数据库^[21,33-36],为本数据库的建立积累了丰富的建库经验和数据基础。今后本数据库将继续更新动物模型药筛数据,收录更多疾病相关的药筛数据,如肿瘤、内分泌系统疾病、免疫系统疾病等。

参 考 文 献(References)

- [1] Cagan R. Drug screening using model systems: some basics [J]. Dis Model Mech, 2016, 9(11): 1241-1244.
- [2] Mohs RC, Greig NH. Drug discovery and development: role of basic biological research [J]. Alzheimers Dement, 2017, 3(4): 651-657.
- [3] Zhong C, Ai J, Yang Y, et al. Small molecular drug screening based on clinical therapeutic effect [J]. Molecules, 2022, 27(15): 4807.
- [4] Kumar A, Zhang KY. Hierarchical virtual screening approaches in small molecule drug discovery [J]. Methods, 2015, 71: 26-37.
- [5] McGonigle P, Ruggeri B. Animal models of human disease: challenges in enabling translation [J]. Biochem Pharmacol, 2014, 87(1): 162-171.
- [6] Koblit J, Dirks WG, Eberth S, et al. DSMZCellDive: diving into high-throughput cell line data [J]. F1000Res, 2022, 11: 420.
- [7] Ericsson AC, Crim MJ, Franklin CL. A brief history of animal modeling [J]. Mo Med, 2013, 110(3): 201-205.
- [8] Hackam DG. Translating animal research into clinical benefit [J]. BMJ, 2007, 334(7586): 163-164.
- [9] Anderson DC, Kodukula K. Biomarkers in pharmacology and drug discovery [J]. Biochem Pharmacol, 2014, 87(1): 172-188.
- [10] Zhao M, Lepak AJ, Andes DR. Animal models in the pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of antimicrobial agents [J]. Bioorg Med Chem, 2016, 24(24): 6390-6400.
- [11] Cook D, Brown D, Alexander R, et al. Lessons learned from the fate of AstraZeneca's drug pipeline: a five-dimensional framework [J]. Nat Rev Drug Discov, 2014, 13(6): 419-431.
- [12] Jaiswal S, Sharma A, Shukla M, et al. Novel pre-clinical methodologies for pharmacokinetic drug-drug interaction studies: spotlight on "humanized" animal models [J]. Drug Metab Rev, 2014, 46(4): 475-493.
- [13] van der Worp HB, Howells DW, Sena ES, et al. Can animal models of disease reliably inform human studies? [J]. PLoS Med, 2010, 7(3): e1000245.
- [14] Perel P, Roberts I, Sena E, et al. Comparison of treatment effects between animal experiments and clinical trials: systematic review [J]. BMJ, 2007, 334(7586): 197.
- [15] DiMasi JA, Feldman L, Seckler A, et al. Trends in risks associated with new drug development: success rates for investigational drugs [J]. Clin Pharmacol Ther, 2010, 87(3): 272-277.

- [16] Chen J, Liao S, Xiao Z, et al. The development and improvement of immunodeficient mice and humanized immune system mouse models [J]. Front Immunol, 2022, 13: 1007579.
- [17] Wadman M. FDA no longer has to require animal testing for new drugs [J]. Science, 2023, 379(6628): 127-128.
- [18] 李会萍, 张文娟. 基于数据挖掘的人类疾病动物模型资源共享平台的设计与思考 [J]. 科技管理研究, 2022, 42(18): 144-149.
- Li HP, Zhang WJ. Design and thinking on resource sharing platform of animal models of human diseases based on data mining [J]. Sci Technol Manag Res, 2022, 42(18): 144-149.
- [19] 中共中央 国务院印发《数字中国建设整体布局规划》[EB/OL]. [2023-02-27]. <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1758978010720554613&wfr=baik>.
- The CPC Central Committee and the State Council issued the overall layout plan for the construction of digital China [EB/OL]. [2023-02-27]. <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1758978010720554613&wfr=baik>.
- [20] Díaz L, Zambrano E, Flores ME, et al. Ethical considerations in animal research: the principle of 3R's [J]. Rev Invest Clin, 2020, 73(4): 199-209.
- [21] 孔琪, 夏霞宇, 秦川. 实验动物品系数据库的建立 [J]. 中国比较医学杂志, 2015, 25(4): 78-83.
- Kong Q, Xia XY, Qin C. Establishment of the laboratory animal strain database [J]. Chin J Comp Med, 2015, 25(4): 78-83.
- [22] Wang J, Ge Y, Xie XQ. Development and testing of druglike screening libraries [J]. J Chem Inf Model, 2019, 59(1): 53-65.
- [23] Carpenter KA, Cohen DS, Jarrell JT, et al. Deep learning and virtual drug screening [J]. Future Med Chem, 2018, 10(21): 2557-2567.
- [24] Saeidnia S, Manayi A, Abdollahi M. From *in vitro* experiments to *in vivo* and clinical studies; pros and cons [J]. Curr Drug Discov Technol, 2015, 12(4): 218-224.
- [25] Wishart DS, Knox C, Guo AC, et al. DrugBank: a comprehensive resource for *in silico* drug discovery and exploration [J]. Nucleic Acids Res, 2006, 34: D668-D672.
- [26] Davies M, Nowotka M, Papadatos G, et al. ChEMBL web services: streamlining access to drug discovery data and utilities [J]. Nucleic Acids Res, 2015, 43(W1): W612-W620.
- [27] Kim S, Thiessen PA, Bolton EE, et al. PubChem substance and compound databases [J]. Nucleic Acids Res, 2016, 44(D1): D1202-D1213.
- [28] Caroli J, Sorrentino G, Forcato M, et al. GDA, a web-based tool for Genomics and Drugs integrated analysis [J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(W1): W148-W156.
- [29] Sterling T, Irwin JJ. ZINC 15-ligand discovery for everyone [J]. J Chem Inf Model, 2015, 55(11): 2324-2337.
- [30] Zhou Y, Zhang Y, Lian X, et al. Therapeutic target database update 2022: facilitating drug discovery with enriched comparative data of targeted agents [J]. Nucleic Acids Res, 2022, 50(D1): D1398-D1407.
- [31] Stephen Chan HCS, Shan H, Dahoun T, et al. Advancing drug discovery via artificial intelligence [J]. Trends Pharmacol Sci, 2019, 40(10): 801.
- [32] Mak KK, Pichika MR. Artificial intelligence in drug development: present status and future prospects [J]. Drug Discov Today, 2019, 24(3): 773-780.
- [33] 吴玥, 魏强, 张连峰, 等. 比较医学大数据平台的建立 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(12): 57-65.
- Wu Y, Wei Q, Zhang LF, et al. Establishment the comparative medicine big-data platform [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(12): 57-65.
- [34] 吴玥, 薛婧, 魏强, 等. 国家动物模型资源共享信息平台的建立 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(8): 1080-1086.
- Wu Y, Xue J, Wei Q, et al. Establishment of national infrastructure for an animal model resource platform [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(8): 1080-1086.
- [35] 吴玥, 向志光, 高苒, 等. 冠状病毒感染动物模型比较转录组学数据库的建立 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(1): 92-99.
- Wu Y, Xiang ZG, Gao R, et al. Establishment of a comparative transcriptomics database of coronavirus infected animal models [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(1): 92-99.
- [36] 吴玥, 王珏, 薛婧, 等. 心脏病动物模型比较转录组学数据库的构建 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(3): 75-81.
- Wu Y, Wang J, Xue J, et al. Establishment of a comparative transcriptomics database of heart disease animal models [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(3): 75-81.

[收稿日期] 2023-03-03