



陶雨风,日本京都大学博士,中国合格评定国家认可委员会(CNAS)高级工程师。CNAS兽医领域实验室认可高管,动植物检疫专业委员会委员及秘书,主任评审员。国家认监委认证认可国际组织人才库专家,亚太认可合作组织(APAC)国际同行评审员。参与国家重点研发计划重点专项“食品安全检验在线质控系统研究2018YFC1603400”“基础科研条件与重大科学仪器设备研发2022年度重点专项实验动物共性关键质量评价技术标准研究2022YFF0711000”等研究工作。主持制定认可文件CNAS-CL01-A013《检测和校准实验室能力认可准则在动物检疫领域的应用说明》、CNAS-CL01-A023《检测和校准实验室能力认可准则在实验动物检测领域的应用说明》和CNAS-CL01-A012、CNAS-CL01-A014、CNAS-GL043、CNAS-GL041等。近5年发表核心期刊论文15篇,主要研究方向为实验室认可技术及质量控制。



闵凡贵,研究员,国家执业兽医师。广东省生物技术研究院(广东省实验动物监测中心)监测二室部长,兼任本机构的IACUC主席和生物安全委员会副主任,以及佛山大学研究生兼职导师。同时受聘为CNAS兽医领域和实验动物机构认可领域评审员、广东省和广州市科技评审专家,入选CNKI知网评审专家库。长期致力于实验动物质量标准化、动物疾病模型构建及动物疾病快速诊断等研究工作,并聚焦于非人灵长类动物病原感染与免疫机制研究。先后主持完成省部级科技计划项目7项,起草实验动物质量控制和检测技术相关标准20余项,获得广东省科技进步二等奖1项、中国实验动物学会科技奖励二等奖和三等奖各1项、广东省五一劳动集体奖1项、广东省实验动物管理工作优秀团队奖1项,以第一作者或通信作者身份发表论文40多篇。

感染性动物实验的福利与伦理特殊要求

闵凡贵¹, 富宏坤², 刘永刚³, 刘香梅⁴, 刘忠华⁵, 李 焱⁶, 陶雨风²

(1. 广东省生物技术研究院, 广东省实验动物监测中心, 广州 510663; 2. 中国合格评定国家认可委员会, 北京 100062; 3. 中国农业科学院哈尔滨兽医研究所, 哈尔滨 150001; 4. 广州质量监督检测研究院, 广州 511400; 5. 华南农业大学实验动物中心, 广州 510640; 6. 上海交通大学医学院实验动物科学部, 上海 200025)

[摘要] 感染性动物疾病模型是研究传染病传播方式、发病机制及抗感染药物不可或缺的重要工具。在感染性动物疾病模型制备及应用过程中不可避免会遇到动物疼痛、痛苦等违背动物福利伦理的情况。因涉及生物安全管理,多数感染性动物实验仍以动物的死亡为实验终点,这对动物福利与伦理的保障工作提出了极高的要求。针对感染性动物实验的福利与伦理指导原则或规范亟待建立。本文以实验动物福利与伦理的基本原则为依据,探讨感染性动物实验中福利与伦理的特殊性,强调感染性动物实验应充分考量研究计划的科学研究目的、人员职业健康安全和动物福利伦理三者之间的平衡。本文还通过文献研究以及与常规实验动物福利伦理要求的对比分析,从人员要求、实验动物选择标准、生存环境管理及设施设备、特殊照料和兽医护理、人道终点等方面提出感染性动物实验对福利伦理的特殊要求。笔者认为,开展感染性动物实验的人员应接受有效的生物安全培训,机构应赋予实验动物使用与管理委员会(Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC)、兽医和兽医技术人员足够权限,以保障人员与动物福利伦理;实验动物的选择需充分考虑研究目的、福利、伦理及生物安全等要求,实验动物易感性和体型大小是高等级生物安全实验室重点关注的内容;明确人道终点是感染性动物实验不可或缺的福利伦理要素,环境丰富化和特殊护理是实现动物福利伦理必要的保障。本文内容可为相关工作提供参考。

[关键词] 感染性动物实验; 福利; 伦理; 人道终点

[中图分类号] Q95-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2025)02-0239-08



Special Welfare and Ethical Requirements for Infectious Animal Experiments

[基金项目] 国家重点研发计划重点专项“实验动物共性关键质量评价技术标准研究”(2022YFF0711000)

[第一作者] 闵凡贵(1980—),男,硕士研究生,研究员,研究方向:实验动物科学。E-mail: minfangui@aliyun.com。ORCID: 0000-0002-8202-625X

[通信作者] 陶雨风(1970—),女,博士,高级工程师,研究方向:分子免疫学。E-mail: taoyf@cnas.org.cn。ORCID: 0000-0003-1925-1048

MIN Fangui¹, FU Hongkun², LIU Yonggang³, LIU Xiangmei⁴, LIU Zhonghua⁵, LI Yao⁶, TAO Yufeng²

(1. Guangdong Provincial Laboratory Animals Monitoring Center, Guangdong Provincial Biotechnology Research Institute, Guangzhou 510663, China; 2. China National Accreditation Service for Conformity Assessment, Beijing 100062, China; 3. Harbin Veterinary Research Institute, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Harbin 150001, China; 4. Guangzhou Quality Supervision and Testing Institute, Guangzhou 511400, China; 5. Laboratory Animal Center of South China Agricultural University, Guangzhou 510640, China; 6. Department of Laboratory Animal Science, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China)

Correspondence to: TAO Yufeng (ORCID: 0000-0003-1925-1048), E-mail: taoyf@cnas.org.cn

[ABSTRACT] Infectious disease animal models serve as indispensable tools for understanding the transmission patterns, pathogenesis, and anti-infective medicine. During the preparation and application of infectious animal disease models, situations inevitably arise that violate animal welfare and ethics, such as animal pain, suffering, and distress. Considering the biosafety factors, animal mortality is still used as the experimental endpoint in most experiments on infectious animals, which poses extremely high requirements for animal welfare and ethics. It is imperative to establish guiding principles or norms for the welfare and ethics of infectious animal experiments. Based on the fundamental principles of the welfare and ethics of experimental animals, this paper explores the special welfare and ethical requirements in infectious animal experiments. It emphasizes that infectious animal experiments should fully consider the balance among the scientific objectives of the research plan, animal welfare and ethics, and occupational health and safety of personnel. Based on literature research and comparative analysis of the welfare and ethical requirements of conventional animal experiments, special welfare and ethics requirements for infectious animal experiments are proposed, including personnel requirements, experimental animal selection standards, living environment management and equipment, special care and veterinary care, and humane endpoints. Personnel are required to undergo effective biosafety training, and sufficient authority should be granted to the Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC), veterinarians, and veterinary technicians to ensure the implementation of animal welfare and ethics practices. The selection of laboratory animals should fully consider the requirements of research objectives, welfare, ethics, and biosafety, with the susceptibility and body size of laboratory animals being the key concerns in high-level biosafety laboratories. It is also clarified that the humane endpoint is an indispensable element of welfare and ethics in infectious animal experiments. Environmental enrichment and special care are necessary guarantees for achieving animal welfare and ethics. Therefore, this study can serve as a reference for relevant work.

[Key words] Infectious animal experiment; Welfare; Ethics; Humane endpoints

随着实验动物科学的快速发展,实验动物福利与伦理理念已深入生物医学科技工作者心中。实验动物“五大自由”(5 freedoms)和“替代、减少、优化”(Replacement, Reduction, Refinement, 3Rs)原则及其内涵被充分解读并用于指导动物实验活动,基于此的研究成果被广泛认可。

作为研究传染病传播方式、发病机制及抗感染药物等方面的关键环节,感染性动物疾病模型受到高度重视。为获得最理想的动物疾病模型,不同种属的实验动物被用于模型筛查研究中^[1]。在感染性动物疾病模型的制备及应用过程中,要求动物饲养在负压屏障环境中,在接种病原体发病后,不可避免地会产生疼痛等不适症状。虽然这种不适可以通过镇痛药物来缓

解,但在部分实验过程中,动物接受治疗或镇痛等操作会影响实验关键数据的获取,并且通常以动物的死亡(通常采用安乐死)作为科学(实验)终点,这些情况均与常规实验动物福利和伦理理念相违背^[2]。同时,与常规动物实验相比,感染性动物实验除需要考量和平衡感染性动物实验科学研究目的、动物福利伦理需求外,还应考虑生物安全防护要求^[3],针对感染性动物实验福利与伦理的管理工作更加困难、复杂。因此,亟须建立动物福利伦理特殊要求的指导原则或规范。

1 感染性动物实验范围

动物实验是指利用实验动物或其他动物开展的科学研究、教学、检定以及其他实验,包括动物体内实

验、使用动物离体器官或组织开展体外实验,以及使用动物源类器官开展的相关实验。利用感染性材料开展的动物实验统称为感染性动物实验。感染性材料包括病原生物以及某些存在潜在生物危害的生物材料^[4],通常不包括益生菌及相关产品。

2 感染性动物实验的特殊考量

同常规动物实验一样,感染性动物实验需要考虑科研目的与动物福利伦理之间的平衡关系。感染性实验中使用的感染源以及在感染实验过程中产生的气溶胶及其他废弃物不仅可能会导致实验场所污染,还可能对操作人员造成潜在生物危害。因而,人员福利及职业健康也是感染性动物实验需要考量的重要因素^[3]。病原生物危害等级越高,对生物安全和职业健康安全提出的要求就越高。因此,若在科学研究目的、人员职业健康、动物福利伦理之间实现平衡,则该动物实验方案具备可行性(图1)。当实验设计不能实现科学研究目的,或实验使用的感染源在实验过程中缺乏有效的灭活途径和人员防护措施,或无法提供实现动物福利的方案时,感染性动物实验研究计划不宜被批准实施。

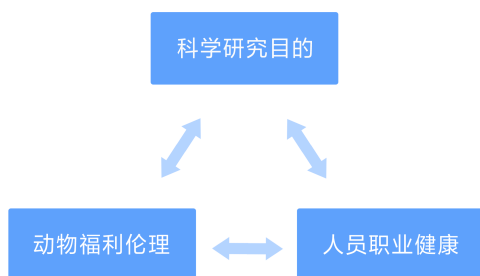


图1 感染性动物实验需考量的三要素

Figure 1 Three factors to consider in infectious animal experiments

2.1 科学研究目的考量

在拟定感染性动物实验研究计划前,首先需要明确研究目的,如开展病原发病机制研究、确定病原毒力、研究宿主易感性或病原耐药性等,以便于确认科学终点;其次,需要系统查阅文献资料,充实研究基础,做到立论依据充足;最后,还应充分了解选择的不同种属动物是否有配套试剂和专用检测设备,如单抗、检测试剂、限定在生物安全实验室范围内专用的Micro-CT等。如实验条件尚未成熟,则不宜开展相关动物实验^[4]。

2.2 人员职业健康考量

应制定详细的感染性动物实验风险评估报告。风险评估报告应涵盖感染源的相关生物学特性、生物危害等级要求、预防与治疗措施、实验活动风险,以及管理规范、生物安全等级达标的动物设施、相配套的生物安全设备和个体防护要求等内容,据此来评估机构所具备的现有条件及项目组成员的能力,以确认该机构是否胜任项目的开展;还应考虑到特殊人群(免疫力异常者、妊娠期女性等)不宜参与感染性动物实验。

2.3 动物福利伦理考量

由于感染实验设施的特殊性和感染引起的损伤等因素,动物会出现与“五大自由”不符的状态,甚至在实验中常以自然死亡为科学终点。为了达成科学研究目的,动物又必须承受这些痛苦和不适,因此在制定感染性动物实验方案时,要充分应用“3Rs”原则。当该动物实验不能采用体外实验或其他方法替代时,应充分考虑并满足动物福利伦理的要求。对于为获得科学研究目的无法缓解动物痛苦或以自然死亡为终点的实验,同时要制定合适的纳入和排除机制^[5],确保在动物福利受到影响的时候,能够采取有效的方式开展“人道干预终点”^[6]。Felgenhauer等^[7]在开展流感相关研究中很好地利用了人道干预终点,在动物体重减少超过30%,且出现严重呼吸困难、濒死时,及时对动物实施了安乐死。此外,还需探讨如何通过优化实验流程,或通过体外模拟和预实验,减少体内实验所需的动物数量。只有充分考量“3Rs”原则,将其进一步应用到实际方案设计中,才能够将感染性动物实验对动物福利的负面影响降至最低。

3 实验动物福利与伦理通用要求

实验动物福利的核心是保障动物的健康和快乐状态,是对动物权利的尊重^[8];实验动物伦理的核心是对动物的人道主义关怀,确认动物在道德层面的应有地位^[9]。2006年,科技部首次颁布了中国关于实验动物福利伦理的文件《关于善待实验动物的指导性意见》^[10]。这份文件具有行政指令性,为后期陆续制定的关于实验动物福利伦理管理的国家、行业及地方标准奠定了坚实的基础^[11]。世界范围内,动物福利“五大自由”和实验动物“3Rs”原则已被广泛认同。

3.1 五大自由

“五大自由”即不受饥渴的自由(生理福利)、生

活舒适的自由（环境福利）、不受痛苦伤害和疾病折磨的自由（卫生福利）、表达天性的自由（行为福利）、无恐惧和悲伤的自由（心理福利）。其基本出发点是让动物在健康和快乐（well-being）的状态下生存，或在无痛苦的状态下快速死亡，在极端保护动物与极端利用动物之间找到平衡点。

3.2 “3Rs”原则

“3Rs”原则在获得了广泛认可的同时，也在不断发展。近年来，在“3Rs”基础上诞生了第四个“R”，目前对此尚未形成统一认识，多归结为对无结果实验动物使用计划的“拒绝（refusal, R）”或对实现实验动物价值及保障动物实验科学性的“责任（responsibility, R）”。无论是“3Rs”或“4Rs”，都是为了在不损害科学利益的前提下，最大程度地减少对实验动物的伤害。如何在感染性动物实验过程中利用“3Rs”原则指导实验，是目前从事感染性动物实验的科研人员面临的主要问题。由于感染性实验会给动物造成不可避免的痛苦和不适，因此，科研人员需充分考虑采用体外实验（细胞、类器官）等“替代”方法来实现“科学研究目的”。“减少”即减少动物用量，需要通过预实验或其他实验结果的推理，科学地计算出能达到“科学研究目的”前提的最少动物用量。在计算过程中，还应考虑到因感染性实验中动物死亡带来的“减员”现象等因素，这些因素的推理和计算都需要充分研判预实验的结果。“优化”即提升现有的实验条件或技术方法，在缓解动物福利压力的同时，能够实现动物实验结果的高效产出。在结合“3Rs”原则规范实验设计、实施、报告等整个动物实验研究过程方面，建议使用 ARRIVE 2.0 指南以及该指南所涉及的 Experimental Design Assistant (EDA) 实验设计平台 (<https://eda.nc3rs.org.uk/>)^[12]。

4 感染性动物实验的特殊福利伦理要求

研究表明，要确保动物福利体系的一致性，不同的动物福利会影响感染性动物实验结果^[4,13]。因此，实验过程中动物福利伦理的实施与评估尤为重要，需特殊考量与福利伦理相关的因素^[14]。与常规动物实验相比，感染性动物实验在人员、实验动物、生存环境、饲养管理和人道终点等方面提出了更高的要求（表1）。

4.1 人员要求

从事感染性动物实验的人员除了对专业素质、科学理念、技术操作等因素提出较高要求外，还应接受

全面的职业健康和生物安全培训，熟悉实验动物福利的评估要求，清楚实验活动中的风险及应采用的防护措施。此外，应配置专职兽医。兽医应参与制定研究方案及实验活动的全过程，并能对涉及动物福利的情况作出准确预判。管理层赋予实验动物使用与管理委员会（Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC）、兽医和兽医技术人员权限处理有特殊福利与伦理需求的动物，如采取安乐死措施。在感染性动物实验开展过程中，IACUC、兽医以及机构负责人之间的沟通显得格外重要。机构应对感染性动物实验提供足够的资源进行支持，以确保实验顺利、安全地实施，避免发生生物安全事件。同时，IACUC应充分对感染性动物实验的研究计划进行科学判断，讨论其必要性和科学性，在以能够解释科学问题为目标的基础上批准相关研究计划。兽医人员需对即将开展和已经开展的感染性动物实验行使监督权利，若出现与动物福利相违背的事件，应第一时间与研究小组进行沟通，并处置动物，以确保动物福利的有效落实。

4.2 实验动物选择标准

4.2.1 依据研究目的

单一的动物疾病模型很难同时模拟人类疾病临床症状、疾病进展、病理生理变化及免疫学反应等疾病特征，深入研究一种疾病往往要建立多个种属的动物模型。因此，研究重点不同，选择的动物模型也不同。首先要根据研究目的去选择实验动物，如研究流感的免疫机制可以选择小鼠，而建立高度模拟人类流感症状的理想流感动物模型，则要选择雪貂和非人灵长类动物^[15-16]。

4.2.2 依据福利、伦理及生物安全要求

由于涉及生物安全管理，感染性动物实验在动物选择方面要求更加严格，首选条件是动物的易感性。首先，应选择易感动物，且等级越高、标准化程度越高越好，如选择无菌动物或悉生动物可以更好地获得预期结果。在确保能达到研究目的的前提下，优先选择进化程度较低的动物^[17]。其次，选用的动物数量必须符合统计学要求，尽量做到数量最少化。此外，由于同一种实验动物存在个体差异，还应高度重视个体的选择：（1）年龄。一般均选用成年动物来进行实验，但是对于病毒分离相关研究则优先选择幼龄期动物。（2）性别。在实验研究中，应根据多方面因素来选择动物的性别，如应考虑雌激素的保护作用、雄性动物的不相容性等因素。（3）生理状态。选用状态良好的实验动物，不宜采用处于妊娠、哺乳期的雌性动物。

表1 常规动物实验和感染性动物实验福利要求比较

Table 1 Comparison of welfare requirements for conventional animal experiments and infectious animal experiments

福利因素 Welfare factors	常规动物实验 Conventional animal experiments	感染性动物实验 Infectious animal experiments	
		ABSL-2 实验室 ABSL-2 laboratory	ABSL-3/4 实验室 ABSL-3/4 laboratory
人员 Personnel	具备实验动物从业人员上岗资质或经过专业培训	除满足实验动物从业人员基本需求外,还应接受生物安全相关培训并通过考核	除满足 ABSL-2 实验室人员要求外,必要时,实验开展前留存本底血清
实验动物 Laboratory animal	遵循“3Rs”原则	除满足“3Rs”原则外,动物易感性是核心要求,关注动物体型大小	除满足“3Rs”原则外,动物易感性是核心要求,动物体型越小、数量越少越好
生存环境 Living environment	普通环境、屏障环境(正压),笼器具空间尺寸满足《实验动物 环境及设施》(GB 14925—2023)要求	负压屏障环境,笼器具空间尺寸满足《实验动物 环境及设施》(GB 14925—2023)要求	负压屏障环境,使用生物安全型笼具,笼器具空间尺寸满足《实验动物 环境及设施》(GB 14925—2023)要求
社会化管理 Social management	动物以群居为主	啮齿类动物群居为主,大动物单笼饲养为主	啮齿类动物群居为主,大动物单笼饲养
采食与饮水 Food and water	自由采食和饮水	必要时辅助饮食和特殊照顾	必要时辅助饮食和特殊照顾
交叉污染控制 Cross contamination control	同一实验间可以多项目兼容	采取有效的隔离措施,同一实验间可以多项目兼容,但应按病原特性分类管理	同一实验间只能从事一种病原感染实验
兽医护理 Veterinary care	正常兽医护理	特殊兽医护理	特殊兽医护理
人道终点 Humane endpoint	必要时设置人道终点	出于生物安全风险控制要求,必须设置人道终点	必须设置人道终点
实验终点 Experimental endpoint	动物可以存活和重复利用	动物死亡	动物死亡

4.2.3 依据其他因素

在建立感染性疾病动物模型过程中,实验病原种类不同、病原接种途径不同、采集的样本量不一致,都会影响到实验动物种属和体型大小的选择。因此,应充分考虑各种可能的因素,尽量降低实验动物不适合的风险。对于新型的模式动物,还应充分考虑是否有特异性的试剂与耗材。

4.3 生存环境管理及设施设备

感染性动物实验应在负压屏障环境设施内开展,同时设施符合生物安全实验室的相关标准要求^[18]。实验动物笼器具应无毒无害,表面光滑无倒刺;饲养空间和饲养方式满足动物需求。由于动物生存微环境为负压,与生产繁育设施差异大,新进动物的适应性饲养观察时间(检疫)可能会延长,基础生理生化指标稳定需要更长的周期。

环境丰富化是保障动物福利的重要途径,但是动物感染病原后,通常会出现活动减少甚至嗜睡的症状。在这种情况下,环境丰富措施不宜过度,以免影响动物的活动。啮齿类动物感染后通常伴有体温的损失,非人灵长类动物的体温则会升高。面对这种情况,应

当采取必要的措施维持实验动物的体温相对稳定^[19]。

此外,群居环境可以充分实现动物社会化,减少不必要的伤害;还能避免攻击性压力诱导的炎症细胞活动,上述效应使得实验动物社会化群体管理受到广泛重视。但是,实验动物仍存在“弱肉强食”的自然属性,例如群居动物会以体弱或濒死的动物为食。因此,在实验动物疾病快速进展阶段,应增加观察实验动物的频次,及时隔离体弱动物,或必要时单独饲养动物。非人灵长类和犬等大型实验动物通常需要单笼饲养,对动物实验的开展提出极高福利要求,需要研究者充分平衡动物福利与研究目的^[20],除了提供包括玩具、镜子在内的福利措施外,尽量在感染前延长训练时间,让动物具备更好的自理能力后再进行感染性实验^[21-23]。

在交叉污染控制方面,感染性动物实验室有很高的要求。尽管 ABSL-2 实验室在采取有效的隔离措施时,同一实验间可以兼容多个项目,但仍建议按病原的特性进行分类管理,例如消化道传播的病原和空气传播的病原应相对分开。ABSL-3/4 实验室则应严格按照实验室认可适用范围和审批要求,执行单房间单病

原管理。

4.4 特殊照料和兽医护理

对于行动困难、食欲低下及其他需要特殊关照的动物，应当采取必要的特殊照料或辅助饮食的措施，采取的措施应获得本机构IACUC和项目负责人的批准。这类措施应有助于满足动物的基本生理和心理需求，包括提高环境温度、改变食物性状、提供高营养和适口性强的食物、优化垫料或做巢材料等。

动物感染疾病后的疾病进展、反复保定和损伤性采样等都会加重动物的痛苦和伤害。因此，实验设计中应充分考虑药物干预或特殊医学护理的必要性。药物治疗或特殊兽医护理对实验结果的影响应该有文献、预实验结果或其他技术资料的支持，否则不能简单地因为“可能会影响实验结果”而拒绝采取减少疼痛和痛苦的兽医护理措施。例如，吗啡能加速沙门菌感染小鼠模型的疾病进展，并增强沙门氏菌在小鼠中的传播性，影响小鼠存活率和平均生存时间，在沙门菌感染动物疾病模型研究中需慎用^[24]；而布洛芬可以有效缓解小鼠疼痛而不影响弓形虫感染的疾病进展，值得在弓形虫体内感染研究中推广^[25]；药效学评价中增加治疗或药物干预更能模拟人类患者的疾病进展^[4]。

是否采取特殊兽医护理需要充分考虑以下5项因素：干预措施对病程进展是否有影响，感染导致的脱水、无法正常采食等对潜在治疗方法或慢性病是否有影响，采取药物干预或支持性护理的动物感染模型可能更好地模拟现实中患者的体况，动物所经历的预期疼痛或痛苦程度是否会显著改变其免疫反应，动物感染模型承受的痛苦和伤害在人类疾病患者身上基本不会发生。

4.5 人道终点

人道终点是人为采取措施减轻、最小化或终止实验动物的疼痛或痛苦的时机，通常早于实验终点；人道终点不是单纯的安乐死，也包括为了减轻或缓解动物的疼痛或痛苦而实施的有效措施，如治疗手段或终止实验操作，通过人道终点的实验动物仍然可以存活。加拿大实验动物管理委员会针对人道终点确立并制定了《动物科学终点、人道干预点和累积终点确定指南》^[6,26-27]，该指南对动物实验的科学终点、人道干预点、累积终点的确定、实施和监督进行了阐述和分析，具有很好的借鉴作用。

感染性动物实验的疾病进展会给动物带来持续的福利问题。因此，每个实验方案均应建立针对特定病原感染的人道终点评价体系。通常不同病原对应的人道终点不同，不能一概而论。感染性动物实验人道终点的评价

体系主要基于动物的状态和行为，包括但不限于以下5项指标^[2,4,28]：(1) 体重变化。表现为体重快速下降（如下降10%~20%）、动物完全不摄食或摄食明显减少、未监测到体重变化但出现恶病质等情形。(2) 体温变化。体温显著降低，通常低于34℃^[29]，触之冰冷。(3) 体征变化。全身性脱毛或被毛粗乱，持续性倦怠伴随蜷缩、弓背、目光呆滞、嗜睡或持续躺卧等。(4) 生理指标。动物在感染过程中，机体功能和代谢发生不可逆的损伤，严重影响动物健康的情形，如炎症因子风暴的诱发。(5) 异常行为。包括活动性下降、警觉性下降、刻板行为、自残、焦躁不安等。

5 感染性动物实验福利与伦理的实施管理

由于感染性动物实验涉及生物安全管理，所有动物实验方案均应先提交机构生物安全委员会进行审查，通过审查后再提交IACUC进行福利与伦理审查。

动物福利与伦理工作应进行闭环管理。动物实验活动开始之前，确定好动物福利伦理措施；动物实验活动开展过程中做好日常监督；动物实验活动实施完成后，应审查福利与伦理措施的有效性；IACUC与兽医应全程参加动物福利与伦理的管理工作^[30]。

研究人员提交的感染性动物实验方案应有平衡科研目的与动物福利伦理的说明；明确潜在的动物福利伦理问题及必要的干预措施；提供实验终点和人道终点，尽可能避免以动物死亡作为实验终点^[3]。研究人员、兽医师、护理人员和IACUC应熟悉人道终点评价体系，并能客观地评价人道终点。

当生物安全风险控制与动物福利伦理要求相冲突时，应遵循“风险优先与最小伤害平衡原则”。在法定框架下，生物安全是国家安全的重要组成部分，强调的是防范和应对生物风险，保障人民生命健康和国家安全。因此，研究人员首先需要严格执行《生物安全法》关于病原体管理和实验室生物安全的规定，同时遵守《科技伦理审查办法（试行）》（国科发监〔2023〕167号）对实验动物使用的伦理审查要求，通过优化实验设计、改进操作流程等方式，将动物福利损害降至最低，例如采用“仁慈终点”操作及时终止动物痛苦。在IACUC进行福利与伦理审查时，需重点关注研究的必要性和研究人员是否明确了感染性动物实验中两者的平衡点。生物安全和动物福利伦理并不是完全对立的概念，通过科学管理和伦理审查，既能有效保障实验动物的使用符合科学研究的需要，又能确保实验动物在使用过程中不受虐待和被过度使用。

6 总结和展望

实验动物是“活的度量衡”，是生命科学研究中的“人类替难者”，有权利享受福利保障和伦理关怀。动物福利和伦理不是极端的动物保护，它代表的是科学研究与动物福利伦理之间的利益平衡。动物福利应贯穿于实验动物的饲养管理、运输、检验检疫、实验设计、实验操作等各个环节^[31-32]。

感染性动物实验不可避免地会导致动物持续产生疼痛、痛苦和悲伤，这对动物福利和伦理提出了极高的要求。如何有效平衡科研目的与动物福利伦理及生物安全的关系，是研究人员需要深入设计规划、IACUC 审查与监督的核心内容。感染性动物实验中的人道终点至关重要，需充分利用“科学终点”、“人道干预终点”以及“累计终点”来确保动物的福利的实施：将动物生存率作为病原致病性研究、评价疫苗或药物的关键指标，动物死亡仅作为实验终点；目前已建立人道终点指标的感染性实验，如流感病毒研究，不得以实验动物自然死亡为评价指标；对于目前仍然以动物自然死亡作为科学终点的研究，应该思考如何减轻动物痛苦，或在动物濒死时立即终止实验的情况下如何达到研究目的。因此，动物实验相关人员均应接受人道终点评价体系培训，客观地评价人道终点。

实验动物福利落实在人，包括科研人员、IACUC 成员、兽医、实验操作人员及饲养人员。各个环节的人员都应秉承科学精神，心怀仁义道德，对实验动物负责，善待实验动物生命，维护实验动物福利伦理。实验动物的福利问题关系到科学结果的准确性、科学家在公众心目中的形象，也影响到公众对科学研究的认可度，在多领域全方位践行实验动物福利可助力于我国科技大国形象和科技创新能力的提升。

[作者贡献 Author Contribution]

闵凡贵负责收集资料、写作初稿和整理数据；
富宏坤参与策划方案、收集资料和修订文章；
刘永刚参与策划方案、审查和修订文章；
刘香梅、刘忠华和李垚参与收集资料和修订文章；
陶雨风负责策划方案、审查和修订文章。

[利益声明 Declaration of Interest]

所有作者均声明本文不存在利益冲突。

[参考文献 References]

- [1] 魏强. 感染性疾病动物模型标准化应用问题探讨[J]. 实验动物与比较医学, 2010, 30(6):397-400. DOI: 10.3969/j.issn.1674-5817.2010.06.001.
WEI Q. Discussion on standardized application of animal models of infectious diseases[J]. Lab Anim Comp Med, 2010,

- 30(6):397-400. DOI: 10.3969/j.issn.1674-5817.2010.06.001.
[2] OLFERT E D, GODSON D L. Humane endpoints for infectious disease animal models[J]. ILAR J, 2000, 41(2): 99-104. DOI: 10.1093/ilar.41.2.99.
[3] KLAGES C. IACUC and veterinary considerations for review of ABSL3 and ABSL4 research protocols[J]. ILAR J, 2022, 61(1): 3-9. DOI: 10.1093/ilar/ilab009.
[4] COLBY L A, QUENEE L E, ZITZOW L A. Considerations for infectious disease research studies using animals[J]. Comp Med, 2017, 67(3):222-231.
[5] 张俊彦, 刘晓宇, 李垚, 等. 动物实验研究报告的国际指南 ARRIVE 2.0 介绍及期刊实施计划[J]. 实验动物与比较医学, 2023, 43(1):86-94. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2023.014.
ZHANG J Y, LIU X Y, LI Y, et al. Introduction to the international guide for animal research reporting ARRIVE 2.0, and its implementation plan in the journal[J]. Lab Anim Comp Med, 2023, 43(1): 86-94. DOI: 10.12300/j. issn. 1674-5817. 2023.014.
[6] 李夏莹, 韦玉生, 田永路, 等. 2022 版加拿大动物人道终点指南解析[J]. 实验动物与比较医学, 2022, 42(6):566-571. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2022.077.
LI X Y, WEI Y S, TIAN Y L, et al. A brief interpretation of CCAC guide on humane endpoints of animals: 2022 edition[J]. Lab Anim Comp Med, 2022, 42(6): 566-571. DOI: 10.12300/j. issn. 1674-5817.2022.077.
[7] FELGENHAUER J L, BRUNE J E, LONG M E, et al. Evaluation of nutritional gel supplementation in C57BL/6J mice infected with mouse-adapted influenza A/PR/8/34 virus[J]. Comp Med, 2020, 70(6): 471-486. DOI: 10.30802/AALAS-CM-20-990138.
[8] BROWNING H. Assessing measures of animal welfare[J]. Biol Philos, 2022, 37(4):36. DOI: 10.1007/s10539-022-09862-1.
[9] 吴瑶瑶, 李晓衡, 吴端生. 善待实验动物的伦理学原则浅析[J]. 现代交际, 2011(4):20-21. DOI: CNKI:SUN:XKJJ.0.2011-04-011.
WU Y Y, LI X H, WU D S. Analysis on ethical principles of treating experimental animals well[J]. Mod Commun, 2011(4): 20-21. DOI: CNKI:SUN:XKJJ.0.2011-04-011.
[10] 科学技术部. 关于发布《关于善待实验动物的指导性意见》的通知: 国科发财字〔2006〕398 号[A/OL]. [2024-05-11]. https://most.gov.cn/xxgk/xinxifenlei/fdzdgknr/fgzcg/gfxwj/gfxwj2010before/201712/t20171222_137025.html.
Ministry of Science and Technology. Guidance on the care of laboratory animals: (2006) No. 398 [A/OL]. [2024-05-11]. https://most.gov.cn/xxgk/xinxifenlei/fdzdgknr/fgzcg/gfxwj/gfxwj2010before/201712/t20171222_137025.html.
[11] 宗阿南, 郑志红, 史晓萍, 等. 探讨《关于善待实验动物的指导性意见》饲养、应用、运输及相关方面的措施[J]. 实验动物科学, 2008, 25(2): 63-64, 67. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-6179.2008. 02.020.
ZONG A N, ZHENG Z H, SHI X P, et al. To explore the feeding, application, transportation and related measures of Guiding Opinions on Treating Experimental Animals Well[J]. Lab Anim Sci, 2008, 25(2):63-64, 67. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6179.2008. 02.020.
[12] 王剑, 卢今, 马政文, 等. 《动物研究: 体内实验报告》即 ARRIVE 2.0 指南的解释和阐述(一)[J]. 实验动物与比较医学, 2023, 43(2):213-

224. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2023.043.
WANG J, LU J, MA Z W, et al. Explanation and elaboration for the ARRIVE guidelines 2.0-reporting animal research and *in vivo* experiments (I) [J]. Lab Anim Comp Med, 2023, 43(2):213-224. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2023.043.
- [13] 弓彦. 在动物实验基本操作过程中提高实验动物福利[J]. 畜牧与兽医, 2015, 47(8):134-137. DOI: CNKI:SUN:XMYS.0.2015-08-037.
GONG Y. Improve the welfare of experimental animals in the basic operation process of animal experiments [J]. Anim husb vet med. 2015, 47(8):134-137. DOI: CNKI:SUN:XMYS.0.2015-08-037.
- [14] DÜPJAN S, DAWKINS M S. Animal welfare and resistance to disease: interaction of affective states and the immune system[J]. Front Vet Sci, 2022, 9: 929805. DOI: 10.3389/fvets.2022.929805.
- [15] ASANUMA H, FUJIIHASHI K, MIYAKOSHI T, et al. Long- and short-time immunological memory in different strains of mice given nasally an adjuvant-combined nasal influenza vaccine[J]. Vaccine, 2007, 25(39-40):6975-6980. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.06.060.
- [16] BELSER J A, TUMPEY T M. H5N1 pathogenesis studies in mammalian models[J]. Virus Res, 2013, 178(1): 168-185. DOI: 10.1016/j.virusres.2013.02.003.
- [17] KENDALL L V, OWINY J R, DOHM E D, et al. Replacement, refinement, and reduction in animal studies with biohazardous agents[J]. ILAR J, 2018, 59(2): 177-194. DOI: 10.1093/ilar/ily021.
- [18] 国家市场监督管理总局, 国家标准化管理委员会. 实验动物 环境及设施: GB 14925—2023[S]. 北京: 中国标准出版社, 2023.
National Administration for Market Regulation, National Standardization Administration. Laboratory animal — Environment and housing facilities: GB 14925-2023[S]. Beijing: Standards Press of China, 2023.
- [19] 鲜巧阳, 王勇, 黄智翔, 等. 非人灵长类动物感染性实验中的福利问题[J]. 实验动物与比较医学, 2016, 36(4): 314-316. DOI: 10.3969/j.issn.1674-5817.2016.04.014.
XIAN Q Y, WANG Y, HUANG Z X, et al. Welfare problems in infectious experiments of non-human primates[J]. Lab Anim Comp Med, 2016, 36(4):314-316. DOI: 10.3969/j.issn.1674-5817.2016.04.014.
- [20] ZHOU Q. Balancing the welfare: the use of non-human Primates in research[J]. Trends Genet, 2014, 30(11): 476-478. DOI: 10.1016/j.tig.2014.09.005.
- [21] LAULE G E, BLOOMSMITH M A, SCHAPIRO S J. The use of positive reinforcement training techniques to enhance the care, management, and welfare of Primates in the laboratory [J]. J Appl Anim Welf Sci, 2003, 6(3): 163-173. DOI: 10.1207/S15327604JAWS0603_02.
- [22] Schapiro S J, Coleman K, Akinyi M, et al. Nonhuman primate welfare in the research environment[M]//Laboratory Animal Welfare. Amsterdam: Elsevier, 2014:197-212. DOI:10.1016/b978-0-12-385103-1.00013-0.
- [23] BENNETT B T, ABEE C R, HENRICKSON R. Nonhuman primates in biomedical research: biology and management [M]. San Diego: Academic Press, 2011: 187-188.
- [24] MACFARLANE A S, PENG X, MEISSLER J J Jr, et al. Morphine increases susceptibility to oral *Salmonella typhimurium* infection[J]. J Infect Dis, 2000, 181(4):1350-1358. DOI: 10.1086/315403.
- [25] LINDSAY D S, KAUR T, MITCHELL S M, et al. Buprenorphine does not affect acute murine toxoplasmosis and is recommended as an analgesic in *Toxoplasma gondii* studies in mice[J]. J Parasitol, 2005, 91(6):1488-1490. DOI: 10.1645/GE-732R.1.
- [26] Canadian Council on Animal Care. CCAC guidelines: Animal welfare assessment[M/OL]. Ottawa ON: CCAC, 2021. [2023-10-23]. https://ccac.ca/Documents/Standards/Guidelines/CCAC_guidelines-Animal_welfare_assessment.pdf.
- [27] 国家认证认可监督管理委员会. 动物实验人道终点评审指南: RB/T 173—2018[S/OL]. [2024-05-11]. <https://www.cmu.edu.cn/sydw/info/1044/1212.htm>.
National Certification and Accreditation Administration. Guideline of assessment for humane endpoints in animal experiment: RB/T 173-2018[S]. [2024-05-11]. <https://www.cmu.edu.cn/sydw/info/1044/1212.htm>.
- [28] HERRMANN K, FLECKNELL P. The application of humane endpoints and humane killing methods in animal research proposals: a retrospective review[J]. Altern Lab Anim, 2018, 46(6):317-333. DOI: 10.1177/026119291804600606.
- [29] SOOTHILL J S, MORTON D B, AHMAD A. The HD50 (hypothermia-inducing dose 50): an alternative to the LD50 for measurement of bacterial virulence[J]. Int J Exp Pathol, 1992, 73(1):95-98.
- [30] 闵凡贵, 张钰, 李文德, 等. IACUC在AAALAC体系中的作用与运行实践[J]. 实验动物科学, 2017, 34(6):49-54. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6179.2017.06.011.
MIN F G, ZHANG Y, LI W D, et al. Roles of IACUC in AAALAC management system and our operating practices[J]. Lab Anim Sci, 2017, 34(6):49-54. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6179.2017.06.011.
- [31] 王贵平, 周正宇. 关于我国实验动物福利伦理的思考及建议[J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(5):683-689. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2023.05.016.
WANG G P, ZHOU Z Y. Reflections and suggestions on the ethics and welfare of laboratory animals in China[J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(5): 683-689. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2023.05.016.
- [32] 刘丽艳, 张宏馨, 边佳悦, 等. 实验动物福利伦理审查发现问题之思考[J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(9):63-68. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.09.008.
LIU L Y, ZHANG H X, BIAN J Y, et al. Reflection of the problems found in the ethical review of experimental animal welfare[J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(9):63-68. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.09.008.
- (收稿日期: 2024-08-22 修回日期: 2024-10-15)
(本文责任编辑: 丁宇菁)
- [引用本文]**
闵凡贵, 富宏坤, 刘永刚, 等. 感染性动物实验的福利与伦理特殊要求 [J]. 实验动物与比较医学, 2025, 45(2): 239-246. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2024.122.
MIN F G, FU H K, LIU Y G, et al. Special welfare and ethical requirements for infectious animal experiments[J]. Lab Anim Comp Med, 2025, 45(2): 239-246. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2024.122.



孙 强, 研究员, 博士生导师。中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心(神经科学研究所)非人灵长类研究平台主任。系国家杰出青年科学基金获得者、科技部中青年科技创新领军人才, 并且荣获2018年谈家桢生命科学创新奖、2019年国务院政府特殊津贴、2020年药明康德生命化学研究奖-学者奖、2022年度上海市自然科学奖一等奖。同时是中国实验动物学会理事、灵长类实验动物专业委员会常务理事, 上海市实验动物学会理事、生物安全专业委员会委员。获得中国首批“试管食蟹猴”, 利用慢病毒转染和基因编辑技术先后构建了多种实验猴疾病动物模型, 建立了基于精巢异种移植和激素注射的实验猴成熟加速技术, 并在国际上首次得到体细胞克隆猴和胚胎干细胞高比例嵌合的食蟹猴。此外, 为了向公众普及实验动物相关知识, 坚持实验动物科普写作多年, 是“实验动物那些事儿”公众号主要作者之一, 发表科普文章90余篇。

动物实验中性别“歧视”的危害与反思

孙 强

(中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心, 上海 200031)



[中国分类号] Q95-33 [文献标志码] B [文章编号] 1674-5817(2025)02-0247-04

本栏目在开始阶段曾和大家讨论过“为什么要开展动物实验”^[1]以及“如果动物实验不严谨”会有什么严重后果^[2]。这一期我们将进一步探讨影响动物实验严谨性的性别“歧视”问题及对策。

在生物医学研究发展进程中,“男性(雄性)主导”曾是一条不成文的“传统”。而在动物实验中,研究者也常常偏好使用雄性动物。乍看之下,选用雄性动物似乎有诸多“便利”,例如可以省去追踪雌激素变化的繁琐步骤,也可避免雌性动物因雌激素周期性变化带来的实验数据波动。然而,不容忽视的是,不同性别的个体间在生理结构、激素水平、免疫机制,乃至疾病发生和发展上存在显著差异。若仅从单一性别(雄性)个体中获取数据,再将研究结果“广而推之”,直接应用到另一种性别(雌性)群体,可能会给后者带来更高的安全风险与健康隐患。本文将从心血管、免疫等方面的最新生物医学研究出发,为读者揭示动物实验中“性别歧视”的现状与危害,并探讨为何“男(雄)女(雌)有别”这一问题值得我们高度重视。

1 生物医学研究中的“她”缺席

1.1 “单一性别”研究传统的历史与成因

回顾近现代医学史,女性群体在很多临床研究中,并未受到应有的重视。历史上,女性常被认为是医学

和生物医学研究的“小人物”而被排除在外——药物临床试验通常只招募男性志愿者。即使是在21世纪的今天,临床研究中女性的参与比例也低于男性。不仅如此,作为生物医学研究的临床前工作——动物实验通常也将使用雄性动物设置为默认选项。研究显示,在2011—2012年发表的1200余篇神经科学论文中,仅有42%注明了所用动物的性别,其中仅24%真正纳入了雌性动物^[3]。而在这些纳入了雌性动物的研究论文中,真正将雌性和雄性数据分开统计的屈指可数^[4]。这样的“单一性别”研究传统不仅存在于神经科学领域,在其他领域也普遍存在。加州大学伯克利分校的研究人员曾对2009年出版的34种生物医学期刊文献进行抽样分析,其中涵盖神经生物学、免疫学、生殖生物学等10个学科,结果显示,只有28%的实验同时使用了雌性和雄性动物^[4]。神经生物学和药理学两个主要学科的“雄性偏好”尤其明显,研究中雄性和雌性占比分别达5.5:1和5:1^[5]。

那么,为什么会产生这种现象呢?一方面,部分研究者担心雌性动物的激素周期会带来更多的数据“噪声”,增加实验复杂度^[6];另一方面,若将雌性和雄性分组研究,往往需要更大的样本量、更多的经费以及更长的实验周期^[7]。因此,基于种种考虑,不少研究团队在实验设计之初就选择了“只用雄性”这条“捷径”。然而,从科学的严谨性和对人类健康的全面

考量来看,这条“捷径”或许并不能节省时间和成本——因为忽视性别差异导致的数据偏差,很可能在后期研发或临床试验阶段造成更多的失败和资源浪费^[8]。

1.2 动物实验中的“两性别”政策与现状

针对动物实验中的“性别歧视”现象,加拿大卫生部早在2010年就要求其资助的项目在实验设计阶段必须考虑性别因素^[9]。此后,美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)也于2014年出台正式规定,要求科研项目应当尽量纳入“两性别”的实验动物,若仅使用单一性别,则需说明科学理由^[10]。这些政策的实施效果又如何呢?

十年后的2020年,美国西北大学医学院的Woitowich等^[5]发表了关于动物实验性别歧视问题的新一轮统计分析。通过对2009年和2019年发表的文献进行追踪分析,研究发现,同时使用雄性和雌性实验动物的论文占比在2009年为28%,到2019年增长为49%^[5];其中神经科学和免疫学领域的研究论文中“两性别”使用率提升最为显著,分别从29%和16%上升至63%和46%^[5]。尽管这一结果看似令人欣慰,但进一步分析却发现,在2019年发表的论文中,将雌性和雄性数据分开统计分析的比例反而低于2009年^[5]。这表明许多研究虽然在实验设计上纳入了雄性和雌性,但并未将性别视为一个潜在影响实验结果的重要变量进行深入研究。从整体来看,这种“在场却不受重视”的情况依旧未得到根本性改善。

目前,除北美地区出台了相对明确的要求外,欧盟、日本和中国等国家或国际组织还没有出台完善的强制性政策来约束科研项目必须将性别因素纳入考量。由此可见,动物实验中的“性别歧视”仍然是一个世界范围内尚未彻底解决的问题。

2 动物实验中性别因素的重要性

2.1 “男女有别”并非小误差

2.1.1 不同性别的心血管差异

心血管疾病是全球死亡率位居首位的疾病。女性绝经前的高水平雌激素在一定程度上能保护其心脏,使得绝经前女性的心脏病发病率显著低于同年龄段男性。但在绝经后,女性雌激素水平下降,心脏病发病率急剧上升;至50岁后,女性的患病率与男性相当,甚至在某些情况下更高^[11]。在小鼠心脏病实验模型中,雄性小鼠与雌性小鼠的心脏结构和细胞组成也存

在明显差异:雌性小鼠间充质细胞的数量大约是雄性小鼠的1.6倍,而雄性小鼠髓样细胞、粒细胞和B细胞的占比更高^[12]。如果通过切除性腺来消除激素影响,雄性小鼠和雌性小鼠的心脏细胞构成会逐步变得相似;再次补充雌激素或雄激素后,之前的差异又会重新出现^[12]。由此可见,性激素水平对于心脏结构及功能的调控极为关键。在此背景下,如果仅使用雄性动物构建模型来研究心脏疾病,其结论对雌性个体乃至女性患者的适用性可能会大幅削弱。

2.1.2 不同性别的免疫差异

男性和女性对外来病原和自身抗原的免疫反应非常不同。一般情况下,女性的体液免疫和细胞免疫都相对更强。研究发现,女性乙肝病毒携带者的病毒载量往往低于男性;人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)急性感染的女性血液中病毒载量比男性低约40%;面对各种疫苗,女性往往也能产生更好的免疫应答^[13]。反之,“免疫更强”也为女性增加了患自身免疫性疾病的风险,比如系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、干燥综合征(Sjögren syndrome, SS)等疾病的女性患者明显高于男性^[14]。有意思的是,NZB/WF1小鼠模型在系统性红斑狼疮的病理特征上与人类具有相似性——雌性小鼠的发病率和死亡率都远高于雄性小鼠^[15]。若只是使用雄性小鼠去研究SLE,就永远无法看清真实的两性世界中SLE的严重程度,也无法为患病率更高的女性患者提供更有效的干预措施。

2.2 “雌性缺失”对女性健康的隐形风险

在基础研究和药物研制阶段仅以雄性动物的实验数据为依据,很可能导致研究结果在面对女性激素水平、基因表达和代谢途径等特殊变化时出现效果误差。统计数据显示,女性的药物不良反应率大约是男性的1.5~1.7倍^[16]。这种差异一方面源于男性和女性的药物代谢通路可能存在不同,另一方面则因为多数药物的早期测试主要依赖雄性动物或人类男性受试者,缺乏针对女性人群的药物适应性研究。例如,美国最受欢迎的安眠药安比恩(Ambien,通用名为唑吡坦)在女性体内的代谢速度较慢,使得女性在服用后第二天早上体内药物浓度仍然较高,进而影响驾驶等需要高度警觉的活动^[17]。此药物反应上的性别差异促使美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)在2013年调整了女性的推荐剂量,将女性推荐剂量减半以降低不良反应风险^[18]。此外,低剂量的阿

司匹林在预防男性群体发生心肌梗死方面有疗效，而在女性群体中则更多地起到预防脑卒中的作用^[19-20]。

这些案例无疑凸显了药物研发和临床试验中性别因素的重要性，提示未来的医药研究和药物开发需要更加重视性别差异。在新药研发过程中，非常有必要从动物研究的最初阶段就将性别差异纳入考量；同时对现有药物也应该进行不同性别的回顾性研究，以完善研究结论，提高两性别治疗效果的一致性和安全性。

3 科研中“性别平衡”难以实现的原因及解决对策

3.1 原因

如前所述，在科学研究发展历史中，性别差异往往会被有意或无意地忽视。即便在部分科研人员对疏忽性别因素会造成严重后果有所认识的今天，科学研究中的性别平衡也难以实现。究其原因，除研究人员对于雌性动物性周期和研究成本的考量外，对性别差异的认识不足也是一个重要因素。许多研究者对于性别如何影响实验结果的具体情况缺乏深入理解，有时甚至认为只要实验结果看起来可行就足够了。这种思维方式可能导致研究结果无法广泛适用于不同性别。

此外，相关政策和审稿制度的不严格也助长了这一现象。尽管加拿大卫生部和美国NIH已经要求在研究申请和资助阶段考虑性别因素，但在更多的国家和地区，类似的要求尚未成为标准或纳入科研审批制度。即便主流期刊在投稿指南中提出了性别因素的相关建议，但往往缺乏强制约束力，导致许多研究人员仍未能充分考虑“性别平衡”的重要性。

综上，科研中对性别差异的忽视既来自资源和认知的匮乏，也受到现行政策和审批制度的制约。面对这种情况，科学界需要加强对性别因素的重视教育、制定严格的支持政策和完善学术审稿标准，以推动科学研究中的“性别平衡”，确保研究结果的普遍适用性和科学严谨性。

3.2 对策

在生物医学研究中，性别因素的忽视不仅是一个研究设计上的缺陷问题，也关系到科研质量和成果的适用性。对此，可以从以下几个方面着手来解决这个问题。

首先，科研资助机构应该完善审批与监管流程，借鉴加拿大卫生部和美国NIH的经验，强制要求在项目申报阶段明确说明是否考虑性别因素以及如何设计实验来分析不同性别的数据，这可以从源头上保证科

研资金的合理使用，并促进研究质量的提升。

其次，学术期刊和学术团体应加强对提交稿件的质量审核，确保研究者在方法学部分详细注明动物的性别分配，并检查是否进行了性别分组分析。对于未充分考虑性别差异或未能提供忽视性别差异的理由的研究论文，应要求作者补充相关数据或在讨论部分明确指出研究的局限性。

再次，高校和科研院所应在教育环节强调动物性别差异的科学性，通过系统化课程和专题讲座帮助研究人员深入理解性别如何影响生理和遗传表现，以及这些差异对实验结果可能产生的影响，尤其是依赖单一性别动物实验获得的医药制品曾在实际应用中带来怎样的不良后果。通过理论教育和实践教训警示，达到从思想上消除科研中忽视“性别平衡”的根本性问题。

最后，通过多中心合作和大数据共享的方式，排除饲料差异、微生物组差异及饲养密度差异等环境因素的干扰，让性别因素的影响得以被更充分、准确地提炼和显示。如国际小鼠表型分析联盟（International Mouse Phenotyping Consortium, IMPC）曾对4万多只基因敲除小鼠的表型数据进行大规模汇总，并在不同实验中心进行重复验证，找出了许多表型在雄性小鼠和雌性小鼠之间的差异^[21]。对大规模数据的多中心合作研究和分析，可以帮助科研人员更准确地识别和理解性别因素对研究结果的影响。这种合作不仅能减少单一环境的局限性和偏差，还能通过广泛整合数据库资源，加深我们对不同疾病模型用于不同性别群体研究适宜性的理解，进而推动个性化医疗的发展。

通过这些措施的实施，可以逐步提高科研领域对性别差异的认识和重视，从而提升研究结果的适用性和科学性。这不仅是学术界的责任，也是科研人员向社会公众承诺的一部分，以确保科研成果能够公正地惠及每一个人。

4 结语

研究人员开展动物实验的初衷都是为了人类健康，但如果在实验过程中只用雄性动物，那么我们更精准地表述或许应该是“为了男性健康”。事实证明，无论是心血管疾病、感染性疾病，还是代谢疾病或自身免疫疾病，都存在显著的性别差异。对这些差异视而不见，不仅与科学精神相悖，更会对女性乃至整体人群带来潜在危险。重视性别差异显然有助于提高研究的准确性。而且通过雌性和雄对比，我们可以识别更多潜在的生理机制与调控靶点，避免得出“半吊子”

结论。同时,重视性别差异还有助于加快新药研发进程。在动物实验阶段即实施雌性和雄性分组,并依据实验结果及时调整后续临床试验,能够有效降低临床阶段遭遇不良反应的突发风险。从宏观角度看,在实验动物分组中纳入不同性别,前期看似增加了投入,但长远来看,不同性别的纳入能够有效减少因性别差异导致的实验数据偏差、结论局限性,从而避免重复实验与资源浪费。最后,从动物实验伦理角度考量,在“3Rs”原则(替代、减少、优化)的指导下,重视不同性别动物的使用是真正优化实验设计、避免无谓的动物牺牲、使研究结论实现社会价值最大化的保障。

需要强调的是:动物实验中的“性别歧视”,并非只是一种道德或社会议题,而是实实在在影响科学严谨性和公众健康的关键因素。随着研究逐步深入,我们对生理、免疫和遗传机制的认识越发细化,对性别变量的忽视只会让结论更加片面,甚至可能产生误导。让“她(雌)”在科研实验中得到与“他(雄)”同样的重视,不仅是对科学客观性的尊重,更是对所有女性乃至所有人健康的守护。换句话说,只有真正做到男性和女性平等、雄性和雌性并重,我们才能在未来的医学与生物学研究中跨出更稳健、更全面的一步。

致谢:本文得到了“中国科学院战略生物资源专项实验动物平台项目”(编号:KFJ-BRP-005)的支持。

[参考文献 References]

- [1] 孙强. 为什么要开展动物实验[J]. 实验动物与比较医学, 2024, 44(1): 121-126. DOI:10.12300/j.issn.1674-5817.2023.177.
- [2] 孙强. 如果动物实验不严谨[J]. 实验动物与比较医学, 2024, 44(2): 234-237. DOI:10.12300/j.issn.1674-5817.2024.039.
- [3] CLAYTON J A, COLLINS F S. Policy: NIH to balance sex in cell and animal studies[J]. *Nature*, 2014, 509(7500): 282-283. DOI: 10.1038/509282a.
- [4] BEERY A K, ZUCKER I. Sex bias in neuroscience and biomedical research[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2011, 35(3): 565-572. DOI:10.1016/j.neubiorev.2010.07.002.
- [5] WOITOWICH N C, BEERY A, WOODRUFF T. A 10-year follow-up study of sex inclusion in the biological sciences[J]. *eLife*, 2020, 9: e56344. DOI:10.7554/eLife.56344.
- [6] PRENDERGAST B J, ONISHI K G, ZUCKER I. Female mice liberated for inclusion in neuroscience and biomedical research[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2014, 40:1-5. DOI:10.1016/j.neubiorev.2014.01.001.
- [7] BEERY A K. Inclusion of females does not increase variability in rodent research studies[J]. *Curr Opin Behav Sci*, 2018, 23: 143-149. DOI:10.1016/j.cobeha.2018.06.016.
- [8] COLLINS F S, TABAK L A. Policy: NIH plans to enhance reproducibility[J]. *Nature*, 2014, 505(7485): 612-613. DOI: 10.1038/505612a.
- [9] HEALTH-CANADA. Health portfolio sex - and gender-based analysis plus policy: advancing equity, diversity and inclusion [EB/OL]. (2023-01-27)[2025-02-25]. <https://www.canada.ca/en/health-canada/corporate/transparency/health-portfolio-sex-gender-based-analysis-policy.html>.
- [10] National Institutes of Health. Consideration of sex as a biological variable in NIH-funded research[EB/OL]. (2015-06-19) [2025-02-25]. <https://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-OD-15-102.html>.
- [11] Cleveland Clinic. Early warning signs of a heart attack[EB/OL]. (2024-09-16) [2025-02-25]. <https://health.clevelandclinic.org/early-signs-of-a-heart-attack>.
- [12] SKELLY D A, SQUIERS G T, MCLELLAN M A, et al. Single-cell transcriptional profiling reveals cellular diversity and intercommunication in the mouse heart[J]. *Cell Rep*, 2018, 22(3):600-610. DOI:10.1016/j.celrep.2017.12.072.
- [13] KLEIN S L, FLANAGAN K L. Sex differences in immune responses[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(10): 626-638. DOI: 10.1038/nri.2016.90.
- [14] FAIRWEATHER D, ROSE N R. Women and autoimmune diseases[J]. *Emerg Infect Dis*, 2004, 10(11): 2005-2011. DOI: 10.3201/eid1011.040367.
- [15] DUBOIS E L, HOROWITZ R E, DEMOPOULOS H B, et al. NZB/NZW mice as a model of systemic lupus erythematosus[J]. *JAMA*, 1966, 195(4): 285-289. DOI: 10.1001/jama. 1966. 03100040091025.
- [16] HENDRIKSEN L C, VAN DER LINDEN P D, LAGRO-JANSSEN A L M, et al. Sex differences associated with adverse drug reactions resulting in hospital admissions[J]. *Biol Sex Differ*, 2021, 12(1):34. DOI:10.1186/s13293-021-00377-0.
- [17] ZHAO H, DIMARCO M, ICHIKAWA K, et al. Making a 'sex-difference fact': ambien dosing at the interface of policy, regulation, women's health, and biology[J]. *Soc Stud Sci*, 2023, 53(4):475-494. DOI:10.1177/03063127231168371.
- [18] Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA approves new label changes and dosing for zolpidem products and a recommendation to avoid driving the day after using Ambien CR[EB/OL]. (2013-05-14) [2025-02-25]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-approves-new-label-changes-and-dosing-zolpidem-products-and>.
- [19] RIDKER P N, COOK N R, LEE I M. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women[J]. *J Vasc Surg*, 2005, 42(1):179. DOI:10.1016/j.jvs.2005.04.009.
- [20] ROSANO G M C, LEWIS B, AGEWALL S, et al. Gender differences in the effect of cardiovascular drugs: a position document of the Working Group on Pharmacology and Drug Therapy of the ESC[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(40): 2677-2680. DOI:10.1093/eurheartj/ehv161.
- [21] KARP N A, MASON J, BEAUDET A L, et al. Prevalence of sexual dimorphism in mammalian phenotypic traits[J]. *Nat Commun*, 2017, 8:15475. DOI:10.1038/ncomms15475.

(收稿日期:2025-02-24 修回日期:2025-04-23)

(本文责任编辑:丁宇菁)

[引用本文]

孙强. 动物实验中性别“歧视”的危害与反思[J]. 实验动物与比较医学, 2025, 45(2): 247-250. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2025.025.