

· 学科进展与展望 ·

建设动物模型平台,推动医学科学发展

——科学基金“疾病动物模型”项目介绍与资助分析

薛丽香 霍名赫 闫章才 张凤珠 江虎军 董尔丹

(国家自然科学基金委员会,北京 100085)

[摘要] 本文介绍了2011和2012年度国家自然科学基金委员会医学科学部“疾病动物模型”项目的受理与资助情况,并对反映出来的问题进行了剖析与总结,同时提出了未来对“疾病动物模型”类项目的资助方向。

[关键词] 人类疾病,动物模型,资助政策

人类疾病的发生、发展与治疗均具有复杂性,以人体本身作为实验对象,探讨疾病发生、发展的机制及疾病治疗方法,在伦理道义、方法和时效上都受到很多限制,而选择恰当的动物作为人类疾病模型研究,则可以克服上述局限,取得可以借鉴的研究结果,服务人类健康,这也是国际上研究人类疾病的通用路径。根据科学发展的需要,结合我国医学研究现状,国家自然科学基金委员会(以下简称自然科学基金委)自2011年起设立了“疾病动物模型”科学基金。本文对2011和2012年度国家自然科学基金资助的“疾病动物模型”项目情况做初步分析,并对今后此类项目的申请与资助做一展望。

1 疾病动物模型简介以及我国的发展现状

生物医学的发展离不开生物资源,对已有生物资源的标准化以及优化与改造将进一步提高对这些生物资源的利用效率,并最终为全人类服务。依据不同的种类,生物资源可以分为细胞库、组织器官库、菌种库、病毒库、动物模型库以及与之相应的各种生物信息库等等。长期以来,我国缺乏一套具有自主知识产权的完整生物资源库,绝大多数研究材料、对象(例如各种标准化的细胞系、各种质粒以及载体、还有实验动物等)以及需要比照的各种DNA、RNA以及蛋白质等序列标准均来自于发达国家。因此,从长期发展战略的角度,目前亟待加强我国生物资源库的建设。疾病模型动物对于疾病发病机理

的揭示、药物的筛选以及相关生物医学产业的发展,都将是最为重要的工具与平台。

人类疾病动物模型是指生物医学研究过程中所建立起来的具有人类疾病模拟表现的动物实验对象及相关实验材料。各类新疫苗、新药、新诊断试剂在最终应用于人体之前都要经过动物模型这一关键阶段的实验,同时它也是解析人类疾病机制的必备工具。疾病动物模型的使用可以避免人体实验造成的风险和伦理问题,有利于研究发病率低、病程长的疾病,并可严格控制实验条件,排除复杂因素,便于深入研究疾病的某些专一问题。通过比较人畜共患病原体对人与动物病变的异同,还可更全面了解疾病性质。在实际操作中,使用疾病动物模型还具有样品收集方便,结果分析容易的优点。

疾病动物模型有多种分类方法,如按照产生原因分类可以分为自发性动物模型(Spontaneous Animal Models)和诱发性或实验性动物模型(Experimental Animal Models)。前者是指实验动物未经任何有意识的人工处置,在自然情况下所发生的疾病,包括突变系的遗传疾病和近交系的肿瘤疾病模型。后者是指研究者通过使用物理的、化学的、生物的和复合的致病因素作用于动物,造成动物组织、器官或全身一定的损害,出现某些类似人类疾病时的功能、代谢或形态结构方面的病变,即为人工诱发出特定的疾病动物模型。近年来,各种基因修饰动物成为实验性动物模型的主要类型。一个成功的动物

本文于2013年1月15日收到。

模型应具有可比性、可重复性、可靠性、适用性和可控性以及易行性和经济性等特征。

2 科学基金对于“疾病动物模型”项目的资助

鉴于疾病动物模型在科研上的必要性以及战略上的重要性,科学基金于2011年在面上、地区以及青年项目下设立了“疾病动物模型”亚类,用以建设动物模型平台,并在科学基金指南中明确了6大方向,即(1)新模型的建立及标准化;(2)模型分析方法的建立及结果解析;(3)动物模型和环境的相互作用分析;(4)模型研究数据和临床结果的系统比较研究;(5)不同物种模型之间的比较医学研究等;(6)相关模型在新的治疗手段和新药筛选中的应用。随着对这两年项目的受理与资助分析,2013年再次修订了“疾病动物模型”的科学基金指南。新版科学基金指南在原有基础上,又增添了“自发性疾病动物模型的发现与鉴定”、“疾病动物模型数据库的建立”以及“原有模型建立方法的优化与改进”等内容,同时还提出应该明确阐述该模型动物与人在疾病易感性和临床表现等方面的异同点。同时,为避免动物模型的重复建设,规定申请书中应对该疾病的现有动物模型的研究情况加以分析。为体现前瞻性与模拟的真实性,对于人类多基因复杂系统疾病,新指南中指出传统的单基因转基因动物将不列入优先资助范围。为保证各种基因修饰动物的遗传稳定性,科学基金项目指南还规定了凡涉及基因修饰的动物模型,在该项目年度进展报告与结题时必须附有所修饰基因的检测结果。随着对本科学基金项目指南的不断修订,相信科学基金在“疾病动物模型”平台建设上,将会逐步走向规范与成熟,并希望在不久的将来,催生出能够得到国际同行认可的具有完全自主知识产权的“中国创造”疾病动物模型。

3 “疾病动物模型”项目的申请受理与资助情况

3.1 申请受理与资助情况

自2011年设立“疾病动物模型”项目以来,已累计受理了300项申请,并最终对其中的39项进行了择优资助,总资助金额为3257万元(表1)。需要说明的是由于“疾病动物模型”为新设立的项目亚类,尚未引起申请人的注意,因此还有一部分“疾病动物模型”相关的申请由于未标注亚类而直接在面上项目或青年科学基金中受理,这类申请项目并未统计

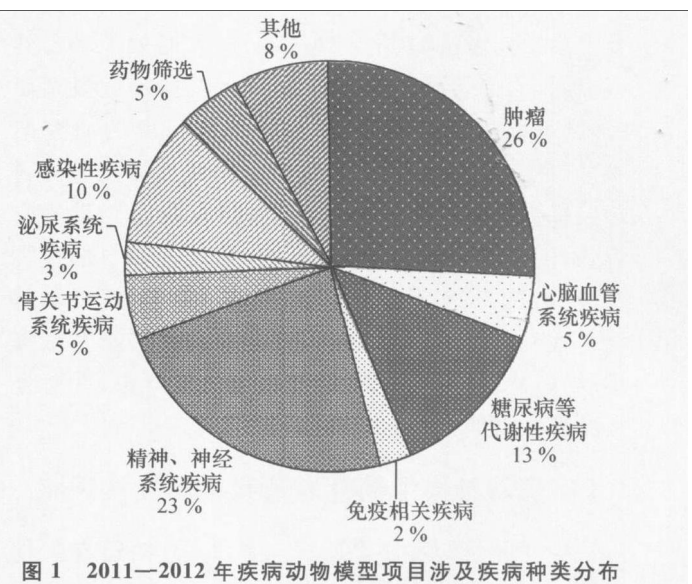
在内。因此需要在逐步规范此类项目的指南与评审的同时,仍需加强对“疾病动物模型”的宣传。

表1 “疾病动物模型”申请与资助情况

年度	申请项目数量(项)	资助项数(项)	资助金额(万元)
2011	139	20	1637
2012	161	19	1620
合计	300	39	3257

3.2 “动物模型”所涉及的疾病分布以及所使用的动物情况

我们对2011和2012两年资助的“疾病动物模型”涉及的疾病进行了分析,结果发现各类肿瘤动物模型排在首位,在39项资助的疾病模型项目中,肿瘤模型占了10项,排在第2位和第3位的分别是精神/神经系统疾病模型(9项)和糖尿病等代谢性疾病模型(5项),其余的心脑血管系统疾病、免疫相关疾病、感染性疾病、骨/关节运动系统疾病、以及药物筛选等呈零散分布(图1)。



进一步对各类疾病模型所使用的动物种类进行分析,结果发现在所有的实验动物中,由于个体小、繁殖迅速、饲养成本低、遗传背景清楚、转基因技术成熟等特点,啮齿类动物仍然占主导地位。在39项资助项目中,有22项选用小鼠来造模,2项使用大鼠,二者总和占到了总数的61.5%;非人灵长类动物(猴、树鼩)共计5项,占12.8%;其他的如斑马鱼、果蝇、兔、猪等也有使用(表2)。在10项资助的肿瘤动物模型中,全部选用小鼠作为造模动物;用作药物筛选的动物模型分别选取了斑马鱼和猪,灵长类的猴和树鼩分别被用在糖尿病、精神神经疾病、运动系统疾病以及感染性疾病的研究中。

表2 各类疾病动物模型所使用的动物种类

年度	果蝇	斑马鱼	小鼠	大鼠	兔	猪	树鼩	猴	总计
2011	1	2	11	1	1	2	1	1	20
2012	0	2	11	1	0	2	1	2	19
合计	1	4	22	2	1	4	2	3	39

4 疾病动物模型建立的现状和不足

对获资助的39项“疾病动物模型”项目进行分析,我们发现:我国科研人员在建立疾病动物模型方面主要呈现如下特点:(1)模型动物覆盖面广。在疾病模型动物的选择上,覆盖了从低等的果蝇、斑马鱼,到哺乳类动物小鼠、大鼠、布氏田鼠、小型猪、树鼩以及恒河猴等国际常用的动物。在目前动物的具体选择上,我们仍然是以啮齿类动物为主,在遗传进化、免疫等多方面与人类高度近似的灵长类动物,由于繁殖饲养成本高、实验周期长、没有纯种品系、转基因技术不成熟等缺点,导致目前研究中使用的还相当有限,因此对于很多疾病的模拟以及药物的筛选与人类尚有很大的区别。(2)申请单位局限。申请者主要集中于少数“985”或“211”院校及中央直属科研院所。鉴于某些疾病动物模型(例如基因修饰动物)的建立需要专门经过培训的人员、专门的仪器与技术,因此我国的疾病动物模型建立在地域分布上还很局限,需要进一步提高并普及推广该技术,同时培养一支专门的人才队伍;(3)模型鉴定标准化尚待完善。对于基因修饰动物,尚缺乏严格的自我鉴定与独立第三方鉴定。目前疾病动物模型一个突出的问题是遗传的稳定性保持,在F1代成功的基因修饰动物品系,有可能随着传代而丢失原有的修饰,重新回到野生型甚至变异成另外的基因型动物,有些即便没有传代也可能随着组织更新、细胞分裂与分化等而导致目的基因表达降低甚至表达丧失,因此,对于此类项目的基因表达与稳定遗传鉴定显得尤为迫切;(4)自发性动物模型研究需加强。在所有申请中,尚无自发性动物模型的发现与鉴定。自发性动物模型是指实验动物未经任何有意识的人工处置,在自然情况下所发生的疾病模型,例如自发性高血压大鼠, SAM-P8 小鼠(快速老化小鼠)等。由于在此类动物模型中发生的疾病均是在自然条件下形成,其发生、发展与人类相应的疾病很相似,因此其应用价值很高;此外,自发性动物模型还具有稳定遗传的突出优势。我国地域辽阔、自然环境差异大等特点在理论上赋予了我们具有丰富的自发性疾病动物模型资源,需要我国广大科研工作者的慧眼去不断发现并加以分离建系,以丰富我们的模型资源;(5)信息体系亟待建立与完善。美国杰克逊实

验室(The Jackson Laboratory, <http://www.jax.org>) 建立于1929年,目前作为全球小鼠模型资源中心,保有3000多个品系,并向全世界科研机构提供服务。总部在美国的 Charles River 实验室(Charles River Laboratory, <http://www.criver.com>) 是世界上最大的实验大、小鼠商品化生产、销售公司,目前该公司在欧洲、日本、中国等地都有其子公司。上述两家实验室的网站汇集了目前所建疾病动物模型的各种数据,并提供全面的技术资料,类似的网站国际上还有 <http://www.muridae.com/wmc/> 以及 <http://www.mattek.com/> 等。我国也需要建立具有自主知识产权的动物模型资源库,并实现资源共享。疾病动物模型是十分宝贵的生物医学资源,无论是建立稳定疾病模型的标准化方法,还是该模型所具有的独特生理、生化、病理、解剖等生物学特征,以至于临床表现以及药物反应等重要信息都应该及时加以汇集整理与实时更新,并建立相应的网上资源数据库,供科学界共享,以避免信息碎片化以及由此带来的重复建设。

5 科学基金对“疾病动物模型”项目未来资助计划的思考与拟采取的具体措施

鉴于近年来受理的“疾病动物模型”类项目现状,我们在原有科学基金指南的基础上,拟进一步修订并完善对此类项目的资助指南。具体来说,将在如下几个方面加以体现:(1)明确资助范围,更加强调“建立模型”而非单纯“利用模型”;(2)对于各类模型,尤其是基因修饰动物模型,将更加强调对其修饰稳定性的长期、动态监测,防止出现只重视“建立”而轻视“鉴定与稳定保种”的情况;(3)为进一步提高模拟的真实性与进一步的机制性探讨的需要,自然科学基金委将重点鼓励符合人类复杂系统疾病的多基因(联合)修饰动物以及其后代杂交繁育后的模型建立与研究,逐渐取代对于多基因复杂系统疾病的单一基因修饰的模型建立;(4)将更加注重研究基础,在对申请书的评议上,除了“疾病动物模型”建立的科学性与可行性评价以外,强调细胞与分子水平的前期工作基础,避免盲目建模;(5)更加强调所选动物及所建模型与人类同种疾病的相似度比较,强调在科学基金申请书中应明确阐述该模型动物与人在疾病易感性和临床表现等方面的异同点,为医学研究提供更具可行性的条件与平台。(6)更加强调原创性,建立新品系、新品种并使之标准化,以使我们自主建立的疾病动物模型最终得到国际认可并与国际接轨。

为实现上述目标,在操作层面上,科学基金将进一步调整并细化现有的申请、受理与评审规定。另

外,由于模型的建立与鉴定以及模型的稳定保种等一系列技术问题的跨度较大,因此拟考虑采用 Co-PI 制度,以实现对各个环节的技术把关与质量控制;其次,为实现“疾病动物模型”资源的利用最大化和科学共享原则,申请人需签署有关分享已建成“疾病动物模型”的相关数据以及各种组织器官的共享等书面承诺书等;再次,在对“疾病动物模型”的成果鉴定上,我们也将加以具体界定,例如发明专利以及该模型被利用的情况和利用该模型所发表的相应文章等情况都将列入考核与评价体系。

总之,重大疾病动物模型的建立和资源动物实验动物化的关键核心技术上实现突破是此类项目的主要科学问题;制定人类疾病动物模型和实验动物新品种的质量标准、技术标准和评价标准,搭建标准化研究、评价分析和技术服务平台是我们对疾病模型建立所提出的标准化要求;丰富和完善疾病动物模型比较数据库和生物学特性数据库将是该项目除动物模型之外的重要成果。同时,随着对此类项目

的资助,可以培养一支专门从事疾病动物模型建立以及动物资源评价、实验动物质量标准化研究的专业人才队伍,最终为人类重大疾病发病机理及治疗研究、创新药物的研发与评价等提供有力的技术支撑。

致谢 本论文得到了北京大学医学部动物部田枫副主任技师、中国科学院动物所刘光伟研究员、北京大学第三医院心血管科李子健副研究员的宝贵建议,在此表示感谢!

参 考 文 献

- [1] 国家自然科学基金委员会编著. 2011 年度国家自然科学基金项目指南. 北京: 科学出版社, 2010.
- [2] 国家自然科学基金委员会编著. 2012 年度国家自然科学基金项目指南. 北京: 科学出版社, 2011.
- [3] 郑振辉, 周淑佩, 彭双清. 实用医学实验动物学. 北京: 北京大学医学出版社, 2008.
- [4] 江虎军, 冯峰, 董尔丹. 模式动物与人类疾病的动物模型. 生命科学, 2011, 23(3): 234—238.
- [5] Christopher Thomas Scott et al. Personal medicine—the new banking crisis. Nat Biotechnol, 2012, 30: 141—147.

BUILDING UP THE PLATFORM OF ANIMAL MODELS AND PROMOTING THE DEVELOPMENT OF MEDICAL SCIENCES —Analysis of the Grants on “Disease Animal Models” Supported by NSFC

Xue Lixiang Huo Minghe Yan Zhangcai Zhang Fengzhu Jiang Hujun Dong Erdan
(National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085)

Abstract This paper summarized the processing, evaluation and financing on the grants on “Disease Animal Models” in 2011 and 2012 supported by National Natural Science Foundation of China (NSFC). The major issues and perspective related to this type of grants are analyzed and discussed.

Key words human disease, animal model, finance policy

(上接第 78 页)

[25] Lajevardi S M, Wu H R. Facial expression recognition in perceptual color space. IEEE Transactions on Image Processing, 2012, 21(8): 3721—3733.

[26] 吴奇, 申寻兵, 傅小兰. 微表情研究及其应用. 心理科学进展, 2010, 18(09): 1359—1368.

RECENT ADVANCES AND FUTURE TRENDS IN MICROEXPRESSION RESEARCH

Liang Jing Yan Wenjing Wu Qi Shen Xunbing Wang Sujing Fu Xiaolan
(State Key Laboratory of Brain and Cognitive Science, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101)

Abstract Microexpression is a fast and uncontrollable facial movement revealing an emotion that a person tries to conceal. It could be applied to security, forensic investigations, and clinical fields as an effective clue for detecting deceptions. In this paper, we summarize the latest studies on microexpression recognition, including psychological studies, automated microexpression recognition studies, and the requirements for developing a microexpression database. Then we discuss the current progress on microexpression generation research. In addition, the future trends in this field are discussed.

Key words microexpression recognition, microexpression generation, microexpression database