

张乐颖,徐威,左琴. 浅谈国外实验大鼠资源的开发与利用 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(11): 1512-1518.

Zhang LY, Xu W, Zuo Q. Brief review of the cultivation and utilization of rat resources [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(11): 1512-1518.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.11.016

浅谈国外实验大鼠资源的开发与利用

张乐颖¹, 徐威², 左琴^{1*}

(1. 中国食品药品检定研究院, 北京 102629; 2. 中国农业大学, 北京 100193)

【摘要】 实验大鼠是最常用的实验动物之一, 因其遗传及环境较易控制, 且体型约为小鼠 10 倍, 容易操作, 被广泛应用于生理学、神经行为学、病理学及毒理学等生物医药领域研究。本文回顾了百余年来国外实验大鼠资源培育、保存和开发历程, 为我国更好地收集、分享和利用实验大鼠资源提供借鉴。

【关键词】 大鼠; 资源; 开发与利用; 资源库

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2023) 11-1512-07

Brief review of the cultivation and utilization of rat resources

ZHANG Leying¹, XU Wei², ZUO Qin^{1*}

(1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China.

2. China Agriculture University, Beijing 100193)

Corresponding author: ZUO Qin. E-mail: zuoqin2001@163.com

【Abstract】 Rat is one of representative laboratory animals since the genetic and the environment is comparatively easy to control. Laboratory rats are widely used in the area of physiology, neuroethology, pathology and toxicology due to the approximately ten times larger body size compared to mouse, offering several unique advantages in surgical procedures and clinical sampling of blood, tissues, etc. This paper reviews the cultivation and utilization history of the laboratory rat resources abroad such as strain breeding, preservation and database establishment to provide references for collecting, sharing and utilizing laboratory rat resources in our country.

【Keywords】 rat; resources; cultivation and utilization; repository

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

大鼠属于哺乳纲、啮齿目、鼠科、家鼠属, 由褐家鼠变种而来。相对小鼠而言, 大鼠不仅体型较大, 在外科手术、组织或血液样品采集上较有优势^[1], 而且在生理代谢水平和行为认知能力等方面更接近人类, 遗传学较为一致, 常用于生理代谢相关哺乳基因的研究, 在揭示人类疾病病因及治疗方面发挥了巨大作用, 是研究人类疾病的良好模型。国外实验大鼠资源经过百余年的开发和利用, 已形成了规模化、标准化研发供应体系, 有利的支撑了生命科学发展。

1 大鼠的早期应用

大鼠通常被认为是第一种被人类专门驯化用于科学实验的动物^[2]。19 世纪早期就有大鼠应用于科学研究的记录: 如 1856 年法国利用大鼠进行肾上腺切除术的效果研究, 而当时大鼠还未形成品系和标准化生产^[3]。

1.1 早期营养学研究

大鼠对维生素、氨基酸等营养元素缺乏较为敏感, 可发生典型的缺乏症状。20 世纪初, McCollum

[作者简介] 张乐颖(1986—), 女, 硕士, 研究方向: 实验动物资源保存。Email: zhangleying126@126.com

[通信作者] 左琴(1975—), 女, 副研究员, 研究方向: 实验动物遗传与资源保存。Email: zuoqin2001@163.com

等^[4]发现使用简化饲料饲养白化大鼠会导致动物衰亡,并于 1913 年发现卵黄提取物(即维生素 A)可促进健康生长及繁育。1912 年 Hopkins^[5]通过给处于快速生产期的幼龄大鼠饲喂牛奶,发现牛奶中可能含有微量促进生长的“辅助因子”(维生素),并于 1929 年获得了诺贝尔奖。Osborne 等^[6]利用大鼠测定了哪些是必需氨基酸和非必需氨基酸,并在大鼠身上首次利用“代谢笼”精确监测动物的摄入及排泄。Steenbock 等^[7]发现用紫外线照射饲料可缓解大鼠佝偻病症状,从而揭示了紫外线照射可增加食物中维生素 D 含量。此外,大鼠也被作为实验动物用于寻找维生素缺乏的治疗方法。

1.2 神经行为学研究

大鼠和人类的神经系统发育遵循相同的方式,发育速度是人类的 30 倍,即 3 岁的大鼠相当于人类的 90 岁,这种换算适用于生命各个阶段^[8]。同时大鼠的神经系统与人类相似,具有行为情绪的变化特征,行为表现多样,情绪敏感,广泛用于高级神经活动研究,是痴呆症、帕金森病、上瘾性药物、脑科学与认知科学等研究的重要模型。“迷宫”的开发者 Small^[9]利用大鼠的自然挖洞行为探索迷宫来推测啮齿类动物的学习记忆情况。20 世纪 80 年代初,英国心理学家 Morris 等^[10]利用大鼠在盛有水和牛奶混合物的不透明水池中搜索目标物的方法,研究大鼠海马体等脑区受到损害后的学习、记忆和空间定向以及认知能力。此外在社会行为学方面,由于在自然界,小鼠所住的洞穴为一只雄性与多只雌性,天然领地意识更强,而大鼠是多只雄性与雌性共同居住,领地意识较低,因领地意识导致的社会性压力对结果造成影响较小。

1.3 药理学和毒理学研究

大鼠因体型较大,可以连续抽血,与小鼠相比,大鼠更容易进行复杂的外科操作和生理学测量。同时大鼠与人类具有相似的毒素代谢途径,一直是药理学和毒理学的研究工具^[11]。

2 实验大鼠资源的培育历程

大鼠最初的人工饲养是用作观赏宠物。18 世纪时,大鼠在欧洲作为观赏动物驯养,1775 年日本出版的《Yoso-tama-no-kakehashi》一书中也有如何繁育并保持各种毛色大鼠的描述^[12],从这个方面讲大鼠资源的培育早于大鼠的相关生物学研究。20 世纪初,Castle 等^[13]进行了毛色遗传的早期研究,并

通过育种实验培育出白色、黑色、棕色等不同毛色的大鼠。

2.1 标准化实验大鼠的建立

1915 年,Donaldson^[14]意识到神经学研究需要标准化,并提出“考虑到大鼠的体型、饮食习惯、对特定感染的抵抗力以及较快的繁殖和生命周期,无法在人类身上进行的实验,可以在大鼠上进行。”并在控制饲养条件下系统地繁育白化鼠,得到了 Wistar 及来源于 Wistar 的种群及大鼠神经系统发育的相关数据。他还在《人类解剖学问题》一书中提出实验室材料应该可供研究员之间使用,包括标准化的动物:即需要建立一个标准的种群以最小化个体间差异。当然,当时的标准化仅指在表型上相对统一的实验大鼠。

2.2 品系培育

King^[15]在 1908 ~ 1927 年间对鼠群进行近亲繁殖研究,监测近交对性别比例、生产、繁育等影响,有关体型和生产性能的遗传规律以及研究不同品系的孟德尔遗传情况,培育出 PA、WKA、WF、WKY 和 LEW 等大鼠近交品系。

据美国大鼠基因组数据库统计,截至 2017 年已有大鼠远交系 60 种^[16],其代表品系有 Wistar、SD 以及 LE^[17]。近交系大鼠 700 余种^[16],用于生命医学研究的各个领域:

2.2.1 心血管研究方面

1958 年,奥塔哥大学医学院的 Smirk 等^[18]在 Wistar 种群培育出自发性高血压大鼠;1962 年,Dahl 等^[19]培育了盐敏感型(SS)和耐盐型(SR)大鼠;俄亥俄医学院的 Rapp^[20]利用该核心群得到 Dahl 盐敏感/抗性大鼠;在饲喂高盐食物时,耐盐大鼠没有产生如盐敏感大鼠的高血压,而在正常饲喂时,盐敏感大鼠仍然表现为高血压,后证明与血管紧张素转换酶和心房利钠肽受体基因相关。1963 年日本 Okamoto 等^[21]从 Wistar 大鼠中筛选培育自发性高血压(SHR)大鼠,表现为血压持续升高及心脏肥厚、心力衰竭、和肾功能损害等高血压终末器官损害的许多特征,雄性 SHR 还伴有广泛结节性动脉周围炎,被用作结节性动脉周围炎动物模型。SHR 成为目前应用最广泛的高血压大鼠模型。SHR-SP(SHR 的亚系之一)在 SHR 的表型特征基础上,血压更高,卒中可能性也更高^[22-23]。2018 年,Redina 等^[24]在 Wistar 种群中筛选并通过近交得到了应激性动脉高血压的原始模型 ISIAH,与其他高血压大

鼠基因相比有许多特异性单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP), 表现为稳定遗传的神经内分泌和肾调节的血压升高。相关的心衰代表品系还有自发性高血压及心衰模型 SHHF, 表现为先天性心肌病及高血压发展为代偿性心衰, 其肾素、血管紧张素、醛固酮系统激活、利钠肽升高、肿瘤坏死因子升高生理生化反应也与心衰患者表型相似^[25]。

2.2.2 代谢研究方面

在糖尿病的研究中, 1975 年日本 Goto 等^[26] 在 Wistar 大鼠中筛选高血糖个体培育出 Goto-Kakizaki (GK) 大鼠, 是 II 型糖尿病 (diabetes mellitus type 2, T2DM) 的非肥胖实验模型, 使研究人员能够监测糖尿病引起的变化而不涉及肥胖的影响。该大鼠品系表现出明显的 T2DM 相关胃肠道特征, 如肠道形态明显改变, 肠蠕动减少, 转运缓慢, 且与 Wistar 大鼠相比, 肠道微生物群有所改变, 被广泛应用于非胰岛素依赖型糖尿病 (noninsulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM) 研究。1992 年 Kawano 等^[27] 在远交系 Long-Evans 中发现自发性糖尿病大鼠, 通过选择育种培育出与人类 II 型糖尿病极为相似的糖不耐受 OLETF 大鼠。OLETF 大鼠表现有高血糖、慢性病程、轻度肥胖、胰岛增生性病灶和肾并发症, 伴有多尿、多饮和轻度肥胖, 被认为是人类 NIDDM 伴轻度肥胖的最佳模型之一。BB 大鼠由加拿大渥太华实验室在 Wistar 中选育而成, 具有 I 型糖尿病的典型特征: 体重减轻、多饮、多尿、糖尿、酮症酸中毒、高血糖、低胰岛素、胰岛炎、胰岛 β 细胞减少, 需依赖于胰岛素治疗才能生存。BB 大鼠另一个特点是其血液中淋巴细胞减少, 易于感染^[28-29]。ZSDS 大鼠由 Crl; CD 大鼠和 ZDF (Zucker Diabetic Fatty) 大鼠杂交并选择性近交繁育 30 代以上培育而成, 因此 ZSDS 大鼠无瘦素受体, 表现为潜在糖尿病发展, 并在高脂肪饮食时, 可发展为糖尿病, ZSDS 糖尿病大鼠具有血管内皮功能障碍, 伤口愈合困难, 心脏收缩和舒张减弱功能, 神经病变和肾病, 骨骼组成改变和骨折风险增加等糖尿病并发症表型, 是临床治疗高血糖所导致的并发症的良好模型^[30]。

在肥胖研究中, 1961 年 Zucker^[31] 发现了自发突变 Zucker Fatty 大鼠 (ZFR), 后期证明为单碱基基因突变导致的瘦素受体亲和性降低, 在 3 周龄即表现为原发性肥胖且在前 16 周快速发展, 并伴有继发性高胰岛素血症、血脂异常和高血压等代谢综合征,

但血糖正常或轻度异常, 并不会导致显性糖尿病的发生。80 年代早期, Wistar Kyoto 大鼠和 Zucker Fatty 大鼠杂合培育了 Wistar fatty 大鼠 (WFR), 表现为由饮食诱导的肥胖、高胰岛素血症、高血压和血脂异常等代谢综合征的同时, 在老年时期表现为糖尿病性神经病、老年肾病, 可用于 II 型糖尿病研究模型^[32]。糖尿病自发高血压大鼠 (SHROB) 由自发高血压雌鼠 SHR 和 SD 雄鼠杂交形成, 筛选的瘦素受体基因隐形突变, 体重增加延迟到 6 周龄以后, 可达到 750 ~ 1000 g, 且表现为胰岛素耐受和葡萄糖不耐受, 无 II 型糖尿病征。与 ZFR 大鼠相比, SHROB 大鼠的高血压更为离散, 且有严重的高血脂。DS 肥胖大鼠 (DahlS.ZLepr^{fa}/Lepr^{fa}) 由盐敏感的 Dahl 大鼠与 ZFR 大鼠杂交得到, 除了体重增加和内脏皮下脂肪囤积、高血压等代谢异常表现, DS 肥胖大鼠还表现为肾功能异常^[33-34]。

2.2.3 行为学研究方面

用于抑郁症研究的大鼠有失神癫痫模型 WAG/Rij 大鼠、WKY 大鼠、FSL 大鼠及 FHH 大鼠, 其中 WKY 大鼠表现为多巴胺和去肾上腺素异常, 亦表现出焦虑特征; FHH 大鼠在表现出抑郁征的同时表现出对酒精的异常喜好, 也用于酗酒的相关研究^[35]。

2.3 转基因实验大鼠模型的建立

常见的大鼠模型主要包括诱导模型和遗传模型两类, 诱导模型如静脉注射一定剂量的戊四唑 (Pentetetrazole, PTZ) 或直接电刺激大脑, 可诱发癫痫发作的表征, 与自然产生的疾病相比存在差异; 而遗传模型有助于了解基因相关的病理生理学信息。早期大鼠 ES 细胞培养限制了基于大鼠 ES 细胞的经典基因打靶技术的广泛应用, 随着基因组编辑技术如锌指核酸酶技术 (Zinc finger nuclease, ZFNs)、转录激活因子样效应物核酸酶 (Transcription activator-like effector nucleases, TALENs) 技术以及 CRISPR/Cas9 技术的问世, 拓展了大鼠做为实验模式动物在基础研究及药物筛选、临床前药物评价的应用范围。自 CRISPR 技术在大鼠上的应用以来, 通过转基因已建立了 240 余种大鼠疾病模型包括: 高血压、糖尿病、癌症和神经系统疾病等, 并有超过 350 个大鼠基因已被确定为在疾病中发挥潜在或关键作用, 从而提供了丰富的疾病模型资源^[17,36]。

2.3.1 免疫缺陷大鼠模型

2012 年日本京都大学的 Mashimo 等^[37] 通过 ZFNs 技术分别获得基于 F344 品系的 *Prkdc* 单基因

敲除的 *SCID* 大鼠和 *Prkdc* 与 *Il2rg* 双基敲除的 FSG 大鼠,且经实验证明,以上两种大鼠未出现 SCID 小鼠中出现的 B 细胞“泄露”现象,都展示了很好的接受外源诱导性多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSC)和卵巢瘤的能力。2019 年,同济大学何笛^[38]采用 CRISPR/Cas9 基因编辑技术在 SD 大鼠中敲除 *Rag1*、*Rag2* 和 *Il2rg* 基因,建立了 SD-RG 大鼠。皮下注射不同来源的肿瘤细胞系后,SD-RG 大鼠上的移植肿瘤生长明显快于 NSG 小鼠,且并未表现出 FSG 大鼠生长受阻的缺陷。同时,该研究利用 SD-RG 大鼠成功建立了首例肺鳞癌的人源肿瘤异种移植(patient-derived xenograft model, PDX)大鼠模型,移植肿瘤生长迅速并具有原发肿瘤的病理学特征,有力地支持了肿瘤免疫治疗、干细胞治疗和抗病毒药物研发等临床前研究。

2.3.2 精神疾病大鼠遗传模型

BDNF^{+/-}大鼠是常用的焦虑和抑郁模型,较 BDNF^{+/-}小鼠的稳定性较好,用于精神分裂症、自闭症和物质滥用研究^[39];MECP2^{+/-}大鼠作为自闭症和雷特障碍(Rett's disorder)模型,用于研究自闭症患者体感功能障碍和触觉障碍及雷特障碍综合征与肥胖的关系^[40-42];tgDISC-1 大鼠在生理结构上表现为背侧纹状体突触严重失调,其行为学表型包括在新物体识别测试和新位置识别测试中表现出超探索行为及对新物体和新位置的明显偏好,在转棒实验中旋转缺陷明显,常用作精神分裂症模型^[43-44]。

2.3.3 帕金森病大鼠遗传模型

在帕金森病因揭示方面,转基因大鼠如 LRRK2 KO 大鼠、 α -synuclein KO 大鼠、Parkin KO 大鼠、PINK1 KO 大鼠和 DJ-1KO 大鼠也越来越多地用于帕金森病相关基因的转基因和病毒介导的过表达^[45]。虽然没有一种大鼠模型可完全再现像帕金森病这样复杂的人类疾病的每一个特征,然而,与具有相同突变的小鼠相比,许多帕金森病遗传大鼠动物模型更好地重现了帕金森病的关键方面,包括黑质多巴胺能神经元的进行性损失、运动行为缺陷以及异常 α -突触核蛋白聚集体的年龄依赖性形成^[46-47]。2022 年,鲁白团队开发出全球首个全面模拟人类 AD 的大鼠模型 App^{NL-G-F},App^{NL-G-F}携带了 Swedish、Iberian 和 Arctic 三个人类家族突变,并且不改变 APP 蛋白及其片段在脑内的时间和空间的表达水平^[48]。与其他模型相比,该模型显示出与人

类更相似的病理和疾病进展,也是目前唯一仅通过突变的人源化 APP 敲入就能同时产生 A β 聚集和 Tau 相关病理表型的啮齿类模型。

2.3.4 线粒体基因突变大鼠模型

2021 年中国医学科学院医学实验动物研究所马元武和南京医科大学沈彬教授团队针对人体中与癫痫、心肌病及 Leigh 综合征相关的 mtDNA TRNK 基因中的 G8363A 突变以及与线粒体肌病相关的 mtDNA TRNE 基因中的 G14710A 突变,建立了 G7755A 和 G14098A 点突变大鼠模型,该模型不仅可以模拟人线粒体基因 G14710A 突变的临床表型,也为创建更多 mtDNA 突变相关疾病大鼠模型奠定了基础^[49]。

2.3.5 神经系统疾病大鼠模型

亚历山大病(Alexander disease, AxD)是一种进行性和罕见的神经系统疾病,威斯康星大学 Hagemann 等^[50]建立了 AxD 大鼠模型,模型具有出以罗森塔尔纤维形式的胶质酸性纤维蛋白聚集、广泛的星形胶质细胞增生和白质缺陷等典型病理特征,而 AxD 小鼠模型无法表现出上述特征,同时在使用反义寡核苷酸治疗 AxD 大鼠模型后,可有效抑制并逆转以上病理发展。不仅为亚历山大病的临床治疗提供了可能,同时有机会研究胶质酸性纤维蛋白突变与脑白质缺陷的关系等病理机制。

3 实验大鼠资源保存中心

随着不断增加的大鼠品系及各种疾病模型的培育,为有效利用大鼠资源,资源保存中心应运而生。美国、日本等国家先后建立了大鼠资源和研究中心(Rat Resource and Research Center, RRRC)、国家大鼠生物资源项目(National Biological Resource Project-Rat, NBRP-Rat)等非商业大鼠资源保存中心。此外,一些商业公司也保存有一定的大鼠资源。这些资源保存中心有效地促进了实验大鼠供应向专业化和社会化的方向发展。

3.1 美国大鼠资源和研究中心(RRRC)

RRRC 于 2001 年在密苏里大学建立,旨在为全球研究者和生物医学中大鼠模型的研究提供服务,包括引入、冷冻保存、培养和提供高质量的实验室大鼠。该中心目前保存有转基因大鼠、自发突变大鼠及复杂性状模型 550 余种以及 8 个大鼠干细胞系,包括活体及大量的冷冻保存种质^[51]。RRRC 还与大鼠基因组数据库(Rat Genome Database, RGD)

合作,以保证品系的正确命名。

3.2 日本国家大鼠生物资源项目(NBRP-Rat)

NBRP-Rat 是日本大型国家生物资源项目(National Biological Resource Project, NBRP)的一个分支,主要任务是收集各品系大鼠表型和基因型,冷冻保存胚胎、精子,并共享所收集的大鼠品系和相关数据。NBRP-Rat 保存大鼠共 814 个品系包括近交系、远交系和重组系,以及自发突变、转基因和诱变大鼠,并在其网站按照模型所应用的研究领域进行分类,便于研究者搜寻所需要的模型。此外, NBRP-Rat 开展了表型分析项目:在所有常规品系和许多突变品系中选取 6 只 5 ~ 10 周龄的雄性和雌性大鼠进行表型分析,包括血液生理、生化、运动和神经行为测试,并在网上提供数据用于检索查询。其建立的数据库包括各大鼠品系的表型和基本遗传信息^[52]。

3.3 MCW 基因编辑大鼠资源中心

随着转基因大鼠疾病模型的需求增加,MCW 基因编辑大鼠资源中心于 2013 年在美国威斯康辛医学院成立,旨在利用现有的技术和基因编辑基础设施支持大鼠研究^[53]。同其他保存中心相似,提供大鼠资源的同时,也提供基因型鉴定及资源冻存服务。近十年,该中心累计制作保存了 250 个基因大鼠模型,特别是心血管相关的疾病模型。

3.4 商业资源

美国 Sprague Dawley 公司 1925 年创立,保存并出售 SD、F344、Lewis 和 Wistar 等 14 种大鼠品系。美国 Charles River 公司 1947 年成立,目前保存有 40 种大鼠品系,包括 22 种近交系^[53]。

4 实验大鼠资源数据库

为了更好的应用实验大鼠资源和动物模型研发数据,美国、日本等国家在建立资源保存中心的同时,也建立了实验大鼠资源数据库,对实验大鼠遗传和基因组研究工作产生的数据进行收集、整合、存储和共享。主要有大鼠基因组数据库、美国国家生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information, NCBI)、欧洲生物信息学研究所 Ensembl 基因组数据库项目和加州大鼠圣鲁克分校基因组资源等。

大鼠基因组数据库(rat genome database, RGD)是目前大鼠数据最多、来源最广泛的数据库,其目标是“收集、整合正在进行的大鼠遗传和基因组研

究工作产生的数据,并尽可能广泛的供给科学研究”。RGD 提供大鼠基因、标记、数量性状位点以及用于比较的小鼠和人类同源基因,以帮助进行比较基因组分析^[54-56]。除了基因组相关数据, RGD 还提供大鼠品系的全面信息,包括品系来源及特征、文献(如有)记载的疾病或关联表型、饲养信息、药物或化学反应等。RGD 网站还可以按照心血管、神经、呼吸、免疫或炎症、乳腺癌、糖尿病等不同疾病检索到不同的品系和模型^[32]。

全球各国的资源保存中心及数据库提供各类大鼠模型的同时,还为众多的研究者提供了设施设备如核磁共振成像技术、行为测量站等用于初步实验和筛选,帮助研究人员尽快获得准确的研究结果。

5 关于我国实验大鼠资源发展的思考

回顾国际上实验大鼠资源百余年的发展历程,可以清晰的看到,美国、日本等发达国家制定了长期发展规划,对资源保存中心、资源数据库等方面进行了长期投入和持续建设,实验大鼠资源保存、研发、共享体系已基本构建完成,并在全球实现了产业化和商业化。这对我国实验大鼠资源的发展起到了良好的示范和借鉴作用。

我国目前实验大鼠资源主要依托国家啮齿类实验动物资源库和国家人类疾病动物模型资源库等开展保存工作。国家啮齿类实验动物资源库是集包括大鼠在内的啮齿类实验动物资源研发分析、保种生产、质量检测、动物实验于一体的综合资源保存共享平台。国家人类疾病动物模型资源库主要以“新发突发传染病”、“四大慢病”为主要集成资源,进行人类疾病动物模型资源的研制、引进、收集、保存和开放共享,建立了我国疾病基因工程大鼠资源库,国家人类疾病动物模型资源库现已收录基因编辑大鼠模型 237 种,主要集中在神经相关疾病、代谢相关疾病、心血管相关疾病、免疫相关疾病、荧光和 Cre 工具大鼠等方面。为我国生命科学和医药创新研究进程提供了有力的支撑。

经过 40 余年的发展,我国实验大鼠资源和共享体系取得了一些进展,培养了我国特有的 TR1 大鼠、白内障大鼠等品系。但仍存在资源开发和引进丰富度不够、净化和繁育等标准化技术匮乏、标准及评价体系不健全、高品质实验动物数量不足、资源和数据共享滞后等问题。我国需要以国家实验动物资源库建设为核心,不断提升软件能力,尤其

在以下 5 个方面持续发力:(1)提升动物模型研发能力,扩大资源丰富度;(2)整理汇交新资源,补充更新资源完整度;(3)建立完善资源数据库,提高资源利用效率;(4)加强认证体系建设,完善健全标准化技术和评价体系;(5)修订相关管理规定,规范资源合理配置。

同时,基因工程大鼠资源的研制成为各国竞相占领的科技制高点之一。由于各国都在起步阶段,差距不大,且我国在利用基因编辑技术开展基因修饰动物模型研发领域已达到国际领先水平,是可以同发达国家竞争的主要领域之一,也是我国建立世界领先资源的突破点。这将有效带动我国心脑血管疾病、认知科学、分子影像学、器官移植、中医药学等领域的创新研究。

笔者相信在国家实验动物资源库的引领下,各行业齐发力,必将有效支撑大鼠资源保存、开发、挖掘和可持续利用,提升我国大鼠资源国际竞争力,在攻关新发突发传染病和生物安全风险防控、医药和医疗设备等领域关键核心技术发挥重要支撑作用,对推进健康中国和科技强国建设贡献力量。

参 考 文 献(References)

- [1] Farag A, Mandour AS, Hendawy H, et al. A review on experimental surgical models and anesthetic protocols of heart failure in rats [J]. *Front Vet Sci*, 2023, 10: 1103229.
- [2] Modlinska K, Pisula W. The Norway rat, from an obnoxious pest to a laboratory pet [J]. *Elife*, 2020, 9: e50651.
- [3] Philipeaux JM. Note sur l'extirpation des capsules servenales chez les rats albi (Mus Rattus) [J]. *Compt Rend Hebdomad Des Sean Del Acade Des Sci*, 1856, 43: 904-906.
- [4] McCollum EV, Davis M. The necessity of certain lipins in the diet during growth [J]. *Biol Chem*, 1913, 15(1): 167-175.
- [5] Hopkins FG. Feeding experiments illustrating the importance of accessory factors in normal dietaries [J]. *J Physiol*, 1912, 44(5-6): 425-460.
- [6] Osborne TB, Mendel LB. The amino-acid minimum for maintenance and growth, as exemplified by further experiments with lysine and tryptophane [J]. *Biol Chem*, 1916, 25: 1-12.
- [7] Steenbock H. The introduction of growth promoting and califying properties in a ration by exposure to light [J]. *Science*, 1924, 60(1549): 224-225.
- [8] Lazar JW. Henry Herbert Donaldson's (1857-1938) contribution to an organized approach to the experimental study of the mammalian central nervous system [J]. *J Hist Neurosci*, 2018, 27(4): 311-332.
- [9] Small WS. An experimental study of the mental processes of the rat [J]. *Am J Psychol*, 1900, 11(2): 133-165.
- [10] Morris GM. Spatial localization does not require the presence of local cues [J]. *Learn Motiv*, 1981, 12: 239-260.
- [11] Karp NA, Coleman L, Cotton P, et al. Impact of repeated micro and macro blood sampling on clinical chemistry and haematology in rats for toxicokinetic studies [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2023, 141: 105386.
- [12] Shunpo DO. Yoso-tama-no-kakehashi [M]. Osaka: Shunpo DO; 1775.
- [13] Castle WE. Variation in the hooded pattern of rats, and a new allele of hooded [J]. *Genetics*, 1951, 36(3): 254-266.
- [14] Donaldson HH. The rat: reference tables and data for the albino rat and the Norway rat [R]. Philadelphia, 1915.
- [15] King HD. Seasonal variations in fertility and in the sex ratio of mammals, with special reference to the rat [J]. *Wilhelm Roux Arch Entwickl Mech Org*, 1927, 112(1): 61-111.
- [16] Shimoyama M, Smith JR, Bryda E, et al. Rat genome and model resources [J]. *ILAR J*, 2017, 58(1): 42-58.
- [17] 孙靖. 实验动物学基础 [M]. 北京: 北京科学技术出版社; 2005.
- [18] Smirk FH, Hall WH. Inherited hypertension in rats [J]. *Nature*, 1958, 182(4637): 727-728.
- [19] Dahl LK, Heine M, Tassinari L. Effects of chronic excess salt ingestion. Evidence that genetic factors play an important role in susceptibility to experimental hypertension [J]. *J Exp Med*, 1962, 115(6): 1173-1190.
- [20] Rapp JP. Dahl salt susceptible and salt resistant rats [J]. *Hypertension*, 1982, 4: 753-763.
- [21] Okamoto K, Aoki K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats [J]. *Jpn Circ J*, 1963, 282-293.
- [22] 陈慧, 郑乐民, 郭延松, 等. 常见大、小鼠实验性心血管病模型专家共识 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2022, 8(42): 922-932.
- [23] Chen H, Zheng LM, Guo YS, et al. Expert consensus on common experimental cardiovascular disease model of rats and mouse [J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2022, 8(42): 922-932.
- [24] Pinto Y. Lessons from rat models of hypertension from Goldblatt to genetic engineering [J]. *Cardiovasc Res*, 1998, 39(1): 77-88.
- [25] Redina OE, Markel AL. Stress, genes, and hypertension. contribution of the ISIAH rat strain study [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20(8): 66.
- [26] Heyen JR, Blasi ER, Nikula K, et al. Structural, functional, and molecular characterization of the SHHF model of heart failure [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002, 283(5): H1775-H1784.
- [27] Goto Y, Kakizaki M, Masaki N. Spontaneous diabetes produced by selective breeding of normal Wistar rats [J]. *Proc Jpn Acad*, 1975, 51: 80-85.
- [28] Kawano K, Hirashima T, Mori S, et al. Spontaneous long-term hyperglycemic rat with diabetic complications [J]. *Diabetes*,

- 1992, 41(11): 1422–1428.
- [28] Yamada T, Kose H, Ohta T, et al. Genetic dissection of complex genetic factor involved in NIDDM of OLETF rat [J]. *Exp Diabetes Res*, 2012, 2012: 582546.
- [29] Dalco LJ, Dave KR. Diabetic rodent models for chronic stroke studies [J]. *Methods Mol Biol*, 2023, 2616: 429–439.
- [30] Wang AN, Carlos J, Fraser GM, et al. Zucker Diabetic-Sprague Dawley (ZSDS) rat; type 2 diabetes translational research model [J]. *Exp Physiol*, 2022, 107(4): 265–282.
- [31] Zucker LM, Zucker TF. Fatty, a new mutation in the rat [J]. *Hered*, 1961, 52: 275–278.
- [32] Ikeda H, Shino A, Matsuo T, et al. A new genetically obese-hyperglycemic rat (Wistar fatty) [J]. *Diabetes*, 1981, 30(12): 1045–1050.
- [33] Doulberis M, Papaefthymiou A, Polyzos SA, et al. Rodent models of obesity [J]. *Minerva Endocrinol*, 2020, 45(3): 243–263.
- [34] McPherson KC, Shields CA, Poudel B, et al. Impact of obesity as an independent risk factor for the development of renal injury: implications from rat models of obesity [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 316(2): F316–F327.
- [35] 罗卓慧, 庞硕, 张连峰. 常见精神疾病的大、小鼠遗传模型研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2021, 31(11): 119–126.
- Luo ZH, Pang S, Zhang LF. Research progress of genetic models of common mental diseases in rats and mice [J]. *Chin J Comp Med*, 2021, 31(11): 119–126.
- [36] Szpirer C. Rat models of human diseases and related phenotypes: a systematic inventory of the causative genes [J]. *J Biomed Sci*, 2020, 27(1): 84.
- [37] Mashimo T, Takizawa A, Kobayashi J, et al. Generation and characterization of severe combined immunodeficiency rats [J]. *Cell Rep*, 2012, 2(3): 685–694.
- [38] He D, Zhang J, Wu W, et al. A novel immunodeficient rat model supports human lung cancer xenografts [J]. *FASEB J*, 2019, 33(1): 140–150.
- [39] Jaehne EJ, Kent JN, Antolasic EJ, et al. Behavioral phenotyping of a rat model of the BDNF Val66Met polymorphism reveals selective impairment of fear memory [J]. *Transl Psychiatry*, 2022, 12(1): 93.
- [40] Zhai W, Hu HX, Le L, et al. Generation and analysis of the Rett syndrome-associated MeCP2-null rat model [J]. *Hereditas*, 2016, 38(11): 1004–1011.
- [41] Choi M, Ko SY, Seo JY, et al. Autistic-like social deficits in hippocampal MeCP2 knockdown rat models are rescued by ketamine [J]. *BMB Rep*, 2022, 55(5): 238–243.
- [42] Deng JV, Orsini CA, Shimp KG, et al. MeCP2 expression in a rat model of risky decision making [J]. *Neuroscience*, 2018, 369: 212–221.
- [43] Seidisarouei M, Schäble S, van Wingerden M, et al. Social anhedonia as a disrupted-in-schizophrenia 1-dependent phenotype [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 10182.
- [44] Sialana FJ, Wang AL, Fazari B, et al. Quantitative proteomics of synaptosomal fractions in a rat overexpressing human *DISC1* gene indicates profound synaptic dysregulation in the dorsal *Striatum* [J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 26.
- [45] Creed RB, Goldberg MS. New developments in genetic rat models of Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2018, 33(5): 717–729.
- [46] Hoffmeister JD, Kelm-Nelson CA, Ciucci MR. Manipulation of vocal communication and anxiety through pharmacologic modulation of norepinephrine in the Pink1^{-/-} rat model of Parkinson disease [J]. *Behav Brain Res*, 2022, 418: 113642.
- [47] 陈子方, 吴海妹, 沈凡艺, 等. 帕金森病大鼠模型制作方法研究进展 [J]. *山东医药*, 2021, 61(8): 93–96.
- Chen ZF, Wu HM, Shen FY, et al. Research progress on methods of making rat models of Parkinson's disease [J]. *Shandong Medical Journal*, 2021, 61(8): 93–96.
- [48] Pang K, Jiang R, Zhang W, et al. An App knock-in rat model for Alzheimer's disease exhibiting A β and tau pathologies, neuronal death and cognitive impairments [J]. *Cell Res*, 2022, 32(2): 157–175.
- [49] Qi X, Chen X, Guo J, et al. Precision modeling of mitochondrial disease in rats via DdCBE-mediated mtDNA editing [J]. *Cell Discov*, 2021, 7(1): 95.
- [50] Hagemann TL, Powers B, Lin NH, et al. Antisense therapy in a rat model of Alexander disease reverses GFAP pathology, white matter deficits, and motor impairment [J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(620): eabg4711.
- [51] Neff EP. Rats on the rise [J]. *Lab Anim (NY)*, 2021, 50(8): 205–208.
- [52] Smith JR, Bolton ER, Dwinell MR. The rat: a model used in biomedical research [J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 2018: 1–41.
- [53] Laulederkind SJF, Hayman GT, Wang SJ, et al. Rat genome databases, repositories, and tools [J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 2018: 71–96.
- [54] Laulederkind SJF, Hayman GT, Wang SJ, et al. A primer for the rat genome database (RGD) [J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1757: 163–209.
- [55] Shimoyama M, Laulederkind SJ, De Pons J, et al. Exploring human disease using the rat genome database [J]. *Dis Model Mech*, 2016, 9(10): 1089–1095.
- [56] de la Cruz N, Bromberg S, Pasko D, et al. The Rat Genome Database (RGD): developments towards a phenome database [J]. *Nucleic Acids Res*, 2005, 33: D485–D491.