



药物临床前研究与转化医学 ——实验动物的应用与动物实验

杜冠华

(中国医学科学院药物研究所,北京市药物靶点研究与新药筛选重点实验室,北京 100050)

【摘要】 本文讨论了药物临床前研究与实验动物和动物模型之间的关系,探讨了实验动物和动物模型在新药研发过程中实现转化研究的要求和条件。讨论了实验动物质量对新药研发的影响,分析了实验动物质量的影响因素;讨论了实验动物模型的主要类型和特点,分析了进行实验动物模型研究的要点和要求;分析了动物模型与新药研发过程中实现转化研究的条件,提出加强转化研究需要实验动物和动物模型研究的支撑。

【关键词】 新药临床前研究;实验动物;动物模型;转化医学

【中图分类号】 R332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2011)10、11-0024-03

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2011.10、11.006

The Application of Experimental Animal in the Drug Preclinical Research and Translational Medicine

DU Guan-hua

【Abstract】 This paper reviewed the translational research of experimental animal and animal experiments in the preclinical research of drug discovery and development.

【Key words】 Experimental animal; Animal experiment; Translational medicine; Preclinical research

药物临床前研究是新药研发的重要阶段,是评价药物有效性和安全性的基础工作。临床前研究结果的准确性和可靠性,是保证药物研发成功和降低临床研究风险的重要措施。药物的临床前研究主要是指使用非人类模式生物或实验动物进行的研究,通过不同的动物模型和实验方法,评价药物的药理作用,研究其作用机制,观察其毒性作用^[1]。动物实验是临床前研究的核心内容,而实验动物则是药物临床前研究的最重要的实验材料和对象。因此,科学合理应用实验动物是关系到临床前研究的关键环节^[2]。

1 实验动物质量是保证实验结果准确可靠的基本条件

现代医学的发展,科学技术水平的提高和社会

的进步,促进了新药研发过程中的临床前研究,人们应用越来越多的动物实验来证明药物的有效性、安全性,以降低药物对人类可能产生的危害和不良影响。

但是,大量临床前研究结果显示,无论采用何种动物进行临床前研究,其结果与临床效果仍然存在显著的差异^[3]。直至今日,人们还没有找到能够完全反应药物临床效果的理想方法。在这种情况下,研究人员采用多种措施来提高实验的可靠性和预测的有效性。在影响研究结果预测有效性的各种因素中,动物因素是至关重要的因素,其中包括动物的种类、动物的质量和动物模型的特点。

在动物选择方面,人们已经积累了比较丰富的经验,包括选择特定指标生理特征相近的动物,采

取多种动物相互验证,利用动物生理病理特点展示药物作用等多种措施。在动物实验方面,则采取控制实验条件,设置合理对照的方法消除可能产生的影响,这些措施有效的保证了动物实验的稳定性。但是,在动物实验中,影响动物实验质量的一个特别重要的因素,也是经常被忽略的因素就是动物质量,保证动物质量是保证动物实验研究质量的基本保证。

动物质量包括多项内容,首先是健康状况,用于实验的动物必须是健康的,对于实验动物而言,健康的标准至少是没有疾病的状态。包括可以观察到的疾病和不易观察到的疾病,都会对研究结果产生影响,导致研究结果的偏差和错误^[4]。

其次是动物的生理条件状况。在动物实验的动物选择过程中,性别的选择在实验中一般给予重视,而年龄的选择却不够严格,特别是通过体重评价动物年龄,则可以产生较大的误差,动物生理信息的管理和应用就成为重要的内容。通过动物年龄和体重的综合评价,不仅可以综合评价动物质量,也是保证实验结果的重要条件。

动物的行为状态也是动物质量的重要内容。一般在动物实验过程中,对动物行为状态的评价是十分困难的,但在实际动物饲养和实验过程中,多种环境因素,包括饲养条件如同笼动物数量,环境的温度、湿度、光线、噪音等,都会影响动物的情绪和行为,而这些因素也会影响动物实验的结果,尤其是神经精神系统药物作用,更易于受到影响。

保证动物质量是提高生命科学,尤其是药物临床前研究水平的重要条件,全面提高实验动物质量水平是科学研究的迫切要求^[5]。

2 实验动物模型研究要进一步结合临床特点

药物临床前研究离不开实验动物模型,即使是观察药物对正常生理状态下可能的药理作用,也需要稳定的动物模型。制备稳定可靠的实验动物模型是关系到实验结果真实可靠的重要影响因素^[6]。

目前,对于实验动物模型的研究已经受到广泛的重视,大量的人力物力开始投向动物模型的研究,这些动物模型的研究必将促进科学研究的进步。目前常用的实验动物模型大概可以分为三种类型,自发性动物模型,物理、化学、生物、手术等方法制备的动物模型和转基因动物模型。

自发性动物模型一般是比较理想的动物模型,

由于这类模型的形成是动物生长过程中形成的,与人类疾病的形成有密切的相似性,能够较好的反应疾病的病理过程和转归,在药物临床前研究中占有重要地位。如自发性高血压大鼠(SHR),自发性2型糖尿病动物模型(KKAy小鼠)等。

自发性动物模型有显著的优势,但也是影响因素最多的模型,需要长期的研究,才能够获得稳定的动物模型。例如研究抗衰老药物使用的老年动物,从理论上讲,自然老年动物是最好的模型,但实际上,自然衰老的动物个体间差异也随着年龄的增长而增加,对实验结果的影响也增大。因此,选择自发性动物模型,需要对模型进行深入的考察和选择,以保证实验结果的可靠性。

采用物理、化学、生物等方法制备动物模型是使用最为广泛的动物模型,经过现代实验医学和生命科学研究的积累,已经成功的制备了多种疾病的动物模型,为新药的临床前研究以及生命科学的研究提供了良好的工具,至今仍受到极大关注。研究人员投入大量精力制备新的动物模型,为科学研究创新奠定基础。

这类动物模型是根据疾病发生的原因和可能的机制制备的,包括化学物质诱导的动物模型,乌头碱诱导心律失常,四氯化碳诱导肝损伤;物理方法制备的动物模型,如热板法疼痛模型,跑步平台制备的疲劳模型等等;生物方法制备的模型如动物接种细菌或病毒制备感染性疾病模型等;手术方法制备的动物模型如肾脏切除和肾血管狭窄制备高血压模型等等。此外,很多动物模型是通过多种因素共同诱导形成,而不是依靠单一的方法和技术^[7]。

由物理、化学、生物以及手术处理等单因素或多因素制备的动物模型具有简便易行,容易获得,病理机制明确,症状反应明显的特点,是发展前景广阔应用广泛的动物模型制备方法。但是,这些模型通常只有某一方面反映了疾病的过程或机制,并不能全面反应疾病的发生发展和转归的全过程,有时甚至仅仅某些症状与人类疾病相似,其机制和过程完全不同,但由于缺乏更理想的模型而在研究中采用。

转基因动物模型是近年来随着分子生物学技术的发展而发展起来的一种新的制备动物模型的新技术,该技术通过在动物体内转入或敲除某些特定的基因,由此产生动物模型基因背景明确,病理

机制与人类部分遗传性疾病关系比较密切,是动物模型研究中的重要内容,也是发展迅速和前景广阔的一类动物模型。尤其是随着生命科学的发展,人类对疾病的基因功能的认识不断深入,新的转基因动物模型将会有更快的发展。

需要指出的是,转基因动物模型也具有一定的局限性,虽然是通过基因的作用产生的病理模型,在一定范围内与人类疾病有一定关系,但由于人类疾病除了基因因素外,后天的影响因素如环境、饮食等等都有重要影响,单纯依靠基因的表达多少并不能表现出同样的疾病症状。另一方面,虽然这些基因都是人体内的功能比较明确的基因,但是人类疾病并不一定是由于这些基因所诱导,转基因的动物因此表现明显的局限性。

对于动物模型而言,重要的是符合研究目的,对于应用于药物临床前研究的动物模型,最为重要的是能够与药物治疗的人类疾病有较高的一致性,能够反映出药物可能的临床作用,这是理想的动物模型基本标准^[8]。

3 动物模型与转化研究的结合

在新药临床前研究中,核心的内容就是完成由动物实验获得的结果向临床应用的转化,最终实现药物的临床应用,达到药物有效和安全的应用目标。

药物临床前转化研究包括多方面的内容,其中最重要的是两个方面的内容,一是药物对人的机体可能产生的作用;二是机体对药物可能产生的作用。前者解决的是药物的有效性和安全性的问题;后者解决的是药物在体内的过程。

对于有效性研究,关键的问题是在所观察的动物反映的症状或表现中,要与研究的目的一致,尽管这种的相关因素各有不同,但在某些方面能够反映出这与人类疾病表现一致的作用,就达到了转化的目标,实现了转化要求。

对于安全性研究,在临床前研究中是最应受到关注的重要内容,明确可信的安全性结果对于完成研究的转化起到关键作用。但是,动物的安全性实验并不一定能够反映药物对人类的影响,特别是长期影响,在动物实验中更难以表现出来。在人类现代药物发展历史过程中,一些药物引发的不良反应事件,在临床前研究中并没有发现。这与动物模型有关,也与研究的方案有密切关系^[9]。

药物代谢研究是支撑有效性和安全性重要科

学依据,也能够反映机体的代谢特征,用于指导临床用药。但是,由于动物与人之间的差异显著,在药物代谢方面的差异就更为突出,而由于药物代谢差异引起的安全性和有效性的变化,成为转化研究中的重要障碍。

实现新药临床前研究的有效转化,对实验动物和动物模型的要求不断提高,研究开发新型的实验动物和动物模型,是促进药物临床前研究,实现转化研究的重要途径^[10]。

参考文献:

- [1] Parasuraman S. Toxicological screening [J]. J Pharmacol Pharmacother. 2011;2(2):74-79.
- [2] Manaenko A, Chen H, Zhang JH, Tang J. Comparison of different preclinical models of intracerebral hemorrhage[J]. Acta Neurochir Suppl. 2011;111:9-14.
- [3] Hudson AE, Hemmings HC Jr. Are anaesthetics toxic to the brain? [J]. Br J Anaesth. 2011;107(1):30-37.
- [4] Haq R, Farooq U, Wahab A, Raza M, Ahmad VU, Khan RA. Investigation of antitussive and toxicological activity of Ballota limbata in mice[J]. Pharm Biol. 2011;49(6):627-632.
- [5] Sørensen JC, Nielsen MS, Rosendal F, Deding D, Ettrup KS, Jensen KN, Jørgensen RL, Glud AN, Meier K, Fitting LM, Møller A, Alstrup AK, Ostergaard L, Bjarkam CR. Development of neuromodulation treatments in a large animal model-Do neurosurgeons dream of electric pigs[J]? Prog Brain Res. 2011;194:97-103.
- [6] Kirkman MA, Allan SM, Parry-Jones AR. Experimental intracerebral hemorrhage: avoiding pitfalls in translational research[J]. J Cereb Blood Flow Metab. 2011.124. [Epub ahead of print]
- [7] Wei L, Lu Y, He S, Jin X, Zeng L, Zhang S, Chen Y, Tian B, Mai G, Yang G, Zhang J, Wang L, Li H, Markmann JF, Cheng J, Deng S. Induction of diabetes with signs of autoimmunity in primates by the injection of multiple-low-dose streptozotocin[J]. Biochem Biophys Res Commun. 2011 Aug 26;412(2):373-8
- [8] Platt B, Welch A, Riedel G. FDG-PET imaging, EEG and sleep phenotypes as translational biomarkers for research in Alzheimer's disease[J]. Biochem Soc Trans. 2011 Aug 1;39(4):874-80.
- [9] Swindle MM, Makin A, Herron AJ, Clubb FJ Jr, Frazier KS. Swine as Models in Biomedical Research and Toxicology Testing [J]. Vet Pathol. 2011 Mar 25. [Epub ahead of print]
- [10] Lampis V, Maziade M, Battaglia M. Animal models of human anxiety disorders: reappraisal from a developmental psychopathology vantage point[J].ediatr Res. 2011 May;69(5 Pt 2):77R-84R.

(修回日期)2011-09-14