

苏达,高利红. 实验动物伦理新原则的框架分析与我国相关立法发展方向 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(11): 107-112.
Su D, Gao LH. Analysis of the framework of new principles of laboratory animal ethics and the direction of relevant legislative development in China [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(11): 107-112.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.11.014

实验动物伦理新原则的框架分析与我国 相关立法发展方向

苏 达,高利红*

(中南财经政法大学,武汉 430000)

【摘要】 实验动物研究的 3R 原则发布数十年来,得到了世界范围内的普遍承认与适用,但其本身存在着一定缺陷,不能系统地保护实验动物福利,节约社会成本,创造社会效益。2020 年,动物伦理研究的 6 项新原则被提出,通过“社会效益”三大原则与“动物福利”三大原则的构成,对 3R 原则进行了批判继承,在提高动物实验科学性要求的基础上,融入了丰富的道德考量。基于实验动物伦理新原则的框架分析,结合我国实验动物立法的现状,能够探索在新原则视角下未来我国实验动物立法的发展方向。

【关键词】 实验动物;3R 原则;实验动物伦理;实验动物立法

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 11-0107-06

Analysis of the framework of new principles of laboratory animal ethics and the direction of relevant legislative development in China

SU Da, GAO Lihong*

(Zhongnan University of Economics and Law, Wuhan 430000, China)

【Abstract】 The 3R principles of laboratory animal research have been universally recognized and applied worldwide for decades, but they are inherently flawed and cannot systematically protect the welfare of laboratory animals, save social costs, or create social benefits. In 2020, new principles of animal ethics research were proposed that inherited the 3R principles, with the composition of three principles of “social benefits” and “animal welfare”. This paper analyzes the new principles of animal ethics and proposes a direction for future laboratory animal legislation in China from the perspective of the six new principles.

【Keywords】 laboratory animal; the 3R principles; laboratory animal ethics; laboratory animal legislation

1959 年, Russell WI 与 Burch RE 提出 3R 原则,确立了动物研究的基本伦理原则,即:替代、减少和优化原则^[1]。经历数十年发展,3R 原则已经在世界学界得到了广泛承认,各国也陆续将其固定到立法文本之中^[2]。我国 2006 年科技部颁布的《关于善

待实验动物的指导性意见》确立了 3R 原则的法律地位,对实验动物的伦理保障与福利改善起到了基石性的作用^[3],然而其也存在弊端,主要是 3R 原则侧重于实验动物研究中科学性的确认,而对于道德性保障则较为模糊^[4]。实践之中仍存在着对实验

【基金项目】 国家社科基金重大项目(20ZDA090);中南财经政法大学中央高校基本科研业务费专项资金资助(2722021EG004)。

【作者简介】 苏达(1995—),男,博士,研究方向:动物法、环境法。E-mail: adada_574927836@163.com

【通信作者】 高利红(1970—),女,教授,法学博士,研究方向:动物法、环境法。E-mail: glhlaw@126.com

动物予以非人道对待的例子,科研成果中实验动物伦理审查比例低的现象也说明了 3R 原则的效用有限^[5]。2020 年,美国生命伦理学者 Beauchamp TO 和 Degrazia DA 提出关于动物研究伦理的新原则框架,在批判继承 3R 原则的基础上,提出了以“社会效益”(social benefit)和“动物福利”(animal welfare)为主要方面的六大基本原则^[4]。该六项原则旨在结合道德考量与成本效益,包括风险预防的指导理念,进一步帮助有关研究人员与机构确立有关动物研究的伦理评估指导框架,从而在改善动物境况与利用动物研究之间寻找到平衡点,提供未来动物研究与立法发展的新方向。

1 实验动物伦理新原则的基本框架、内容与创新

1.1 提出背景:3R 原则的不足

3R 原则的提出是为了解决动物研究者在当时所面临的双重责难:一方面,许多疾病需要动物模型来寻找治疗方案,或者确立病因;一方面,在使用动物进行实验研究时,又无可避免地会对动物造成伤害或者死亡^[6]。在这种情况下,替代(replacement)、减少(reduction)和优化(refinement)应需而生。替代原则指的是使用无知觉或者对痛苦感知度较低的实验对象代替活体动物的实验方法;减少原则则是要求在动物实验中尽量减少动物的使用;而优化原则则旨在要求通过各种程序设计、科学优化来避免或者减少对动物的疼痛或不安^[7]。3R 原则确立了对动物基本的道德福利关怀,承认动物的痛苦感知能力。在其影响下,全球动物实验的动物总数量已经降低了 30% 以上^[8]。

然而,3R 原则因历史、经济等因素存在一定缺陷。首先,3R 原则在动物的道德关怀上并未完全展开。科学上的正当性并不能必然推导出伦理上的正当性,而 3R 原则欠缺了对这一方面的讨论^[4]。其次,3R 原则未充分考量动物实验的社会整体成本效益问题,并且完全未提及动物实验自身伴随的人畜共患病等卫生风险漏洞。动物实验是人类攻克许多疾病的主要途径,但现实中存在着许多不必要、或者社会效益甚低的动物实验。而 3R 原则并未对此进行分析,导致建立在该原则上的实验动物伦理审查制度大多流于形式^[9]。其也并未涉及对已经受到伤害、或者无法通过科学手段来减少实验伤害的动物的保护与处置方法。安乐死成为了处

置它们的唯一手段,其使用前提多为实验动物痛苦程度过高、动物实验失败等^[9]。

1.2 基本框架:六项原则

需要明确的是,新的六项原则的适用对象为人工饲养、圈养的所有动物,而不仅限于实验动物。该六项动物研究基本伦理原则为:无替代手段原则(the principle of no alternative method)、预期净收益原则(the principle of expected net benefit)、伤害合理性原则(the principle of sufficient value to justify harm)、无不必要伤害原则(the principle of no unnecessary harm)、基本需求原则(the principle of basic needs)、伤害上限原则(upper limits to harm)^[4]。前三项原则属于“社会效益”原则的范围,后三项则属于“动物福利”原则的范围。

无替代手段原则是根本前提,其含义为:使用动物进行实验必须是相关研究在伦理上可接受的唯一方法,并且必须是具有社会利益的研究。即该动物实验研究是现行科学上、伦理上可以实现该研究目的的唯一方法。如果该研究使用人体组织或者计算机模拟模型,又或 3R 之中替代原则的无知觉的实验材料即可的话,就不能将动物作为实验研究对象^[4]。

预期净收益原则指的是:动物实验的预期社会效益超过了该实验的成本以及相关风险。对此,Beauchamp 与 Degrazia 详细指出动物实验可能造成以下 4 种收益无法覆盖其成本或风险的情况:(1)对实验对象动物的干预手段对动物是安全的,却存在对人类的风险。(2)干预手段对动物有害,但对人类却十分安全。(3)干预手段对动物无效,但对人类却有效。(4)干预手段对动物有效,但对人类无效。(2)、(3)、(4)三种情况都造成了大量的经济成本、人力成本等社会成本。而(1)则直接存在对人类造成伤害、疫病传播的风险^[4]。

伤害合理性原则指的是,动物实验的预期收益之中必须能够明确证明对动物的伤害是合理且必须的^[4]。该原则是“社会效益”原则所不可或缺的,无替代手段原则和预期净收益原则仅局限于社会角度,并未涉及动物伦理与道德考量。贯彻该原则的首要表现是在对动物实验的设计与审查文件之中,必须有能够论证预期结果中足以支撑对动物合理伤害的价值理由。

无不必要伤害原则其内涵为:不得随意伤害动物,除非该伤害是科学目的所必需的,并且在道德

上是合理的^[4]。其指出对动物造成伤害本身便存在道德上对动物的损益,故没有不必要的伤害是更为细致的道德原则的体现。

基本需求原则要求必须满足动物的基本需求。根据“五大自由”,动物有免于饥饿和口渴的自由、免于不适的自由、免于痛苦、伤害或者疾病的自由、表达自然行为的自由、免于恐惧和焦虑的自由^[10]。五大自由起初主要适用于农场动物,而根据基本需求原则,实验、研究用动物也应当拥有基本需求上的满足。另需关注的为,该原则中提出了“免于过早死亡的自由”,但同时作者也承认其是否属于基本需求存在争议^[4]。

最具颠覆性的是伤害上限原则,其具体内容为:禁止在实验过程中设计或进行需要动物长期忍受严重痛苦的程序(这种痛苦无法通过麻醉、镇痛剂、环境条件改变等方法改善)^[4]。该原则为动物实验的执行人、设计者与监管者设置了以量化手段来确定操作标准、痛苦严重程度与持续时间的义务。六项原则考量到了统一的标准难以确立,故进一步提出细化内容,包括:(1)程序、环境条件等对动物造成的伤害的程度分类标准(如轻度、中度、重度);(2)有关人员对相关上限标准及其依据的详细说明;(3)持续性或长期严重伤害的禁止程序和条件清单^[4]。

1.3 综合考量:六项原则对 3R 原则的批判继承

有关学者对 3R 原则的质疑切中了其核心缺陷:“如果我们要通过伤害动物或给它们带来痛苦而获得研究成果,那么我们必需仔细地评估收益与可能的代价(即动物所受的伤害)之间的权重问题。^[8]”以 3R 原则设计的法定程序确保了动物实验的科学合理性,但却忽视了伦理合理性。六项原则在继承 3R 原则对科学性的要求上,融入了更多伦理道德元素。3R 原则的缺陷在于对“社会效益”中预期净收益和伤害合理性的忽视,同时对于“动物福利”下属的 3 项基本原则未有涉及^[4]。六项原则明晰了动物实验本身的存在合理性要求。3R 原则更多着眼于实验开始后如何减少或避免动物的痛苦,却未对实验本身是否符合道德伦理进行要求。六项原则中的“社会效益”三原则全面设置了动物实验开展的合理性标准,在逻辑上呈现以下递进关系:动物实验是唯一手段——动物实验的社会效益大于其成本与风险——动物实验中对动物的伤害是合理的。

六项原则为相关实验动物伦理审查提出了更高的要求。实验动物使用和管理委员会(IACUC)是实验动物伦理审查的核心机构。在世界范围内 IACUC 都拥有对实验动物管理最为核心的审查权力,我国的 IACUC 审查制度也已确立^[6]。实验动物伦理审查制度在现实中面临着审查中未关注实验合理性、动物的伤害程度等问题。有学者于 2009 年从 271 份出版物中针对英国、美国的研究机构中关于活体大鼠、小鼠与非人灵长类动物实验进行收集与分析,结果表明上述范围内只有 13% 的动物实验使用了正确的随机实验法,这意味着许多动物实验结果不具有科学效力^[11]。而新原则提出的“社会效益”三原则需要 IACUC 对动物实验的可重复性、有效性进行系统性审查,这将有助于 IACUC 的审查从形式向实质深入。

六项原则要求界定对动物的合理伤害上限。世界范围内的实验动物伦理审查(包括政府型审查或 IACUC 的审查)均未要求列明对动物伤害的合理上限临界点,以及对超过合理伤害上限的预定的处理措施。在六项原则下,即使一项动物实验满足了社会效益、动物福利的基本要求,但不符合伤害上限原则也无法被批准。

2 我国实验动物立法现状与伦理原则实施现状

2.1 我国实验动物立法现状

1982 年的全国实验动物大会被认为是我国实验动物行业的开端^[12],目前我国已经基本形成了实验动物立法体系,包括确立对待实验动物以福利要求的《实验动物管理条例》(以下简称《条例》)、确立 3R 原则的《关于善待实验动物的指导性意见》,2021 年 4 月出台的《生物安全法》也将实验动物纳入了生物安全管理范围。通过“北大法宝法律法规数据库”检索,地方一级现行有效的关于实验动物的法规有 7 部、政府规章 9 部,而地方规范性文件则多达 105 篇。可见实验动物立法已经具备系统性,规定了与实验动物相关的行为规范。但现行立法对实验动物伦理、福利的法律规定,主要以原则性法条表述为主,缺乏具体的操作性指引,如《北京市实验动物管理条例》第 7 条规定:“从事实验动物工作的单位和个人,应当维护动物福利,保障生物安全,防止环境污染。”对这一缺陷的质疑已久^[13],而在《生物安全法》出台之前,还存在着“实验用动物”使用上的法律规制漏洞^[14]。

2.2 我国实验动物伦理原则实施现状

尽管我国实验动物立法起步较之欧美较晚,但是对 3R 原则的重视却并不落后。各地方性法规的基础是《实验动物管理条例》,因此在关于实验动物福利的条款表述中,基本是沿循行政法规的路径,在《条例》中“应当关爱实验动物,维护动物福利,不得戏弄、虐待实验动物”的基础上进一步确立 3R 原则,体现了地方性法规在实验动物福利立法方面的积极性。2018 年《实验动物福利伦理审查指南》(GB/T35892-2018)是实验动物福利伦理审查制度形成的主要标志。而正如新原则指出,因为法律规范与技术标准中的 3R 原则不具备法律意义上的强制约束力,实验动物伦理审查大多演变为形式流程,甚至未完成相关审查。有学者统计 2018 年上半年 777 篇动物相关医学论文中,只有 3% 注明对 3R 原则的遵守^[15]。而根据我国 IACUC 人员的研究,当下我国相关从业人员对 3R 原则、实验动物伦理知识的掌握程度也存在不足^[6]。概言之,伦理原则贯彻不足主要在于规范审查与日常管理两个方面^[16]。

2.3 我国实施六项原则的基础条件

尽管存在不足,但我国现行实验动物伦理规制已经形成基础体系,其与六项原则有着直接或间接的承接可能性。具体体现:(1) 观念基础。尽管伦理原则的运行并不完全符合其设计初衷,但我国对于实验动物伦理的重视程度正在逐步加强。2021 年公布的《实验动物管理条例》(征求意见稿)(以下简称《征求意见稿》)在立法目的中明确增加“保障动物福利,维护公共安全”,其反映了动物福利与伦理已经成为实验动物管理规制的核心出发点;(2) 制度基础。《征求意见稿》中增加了专章“动物福利管理”,明文规定了福利伦理管理、审查、运输福利等内容。伦理审查制度、生物安全制度构建系统化的必然要求即为伦理原则与要求的提高,而六项原则可能为未来的制度规范吸收;(3) 规范基础。我国实验动物伦理在非强制性规范层面已发展较为成熟,与六项原则的某些要求或目的殊途同归。比如 2021 年 9 月国家药监局发布的《医疗器械动物试验研究注册审查指导原则 第一部分:决策原则》(以下简称《指导原则》),其目的直接指向动物实验在医疗器械中的必要性论证。其中提出非活体研究与计算机模拟等方法可以适用时,则不允许动物实验,该要求实际上与无替代手段原则相符。另文件

中提出“风险管理原则”,要求在实验过程中必须将风险控制于限定范围内,并进一步明确为“可行、有效性、安全性”等具体内容。此外,动物实验结果的重复性、再现性都成为在医疗器械领域适用动物实验的决策因素。上述内容亦与预期净收益原则在目的上有所耦合。新冠肺炎发生后,公众对于动物实验与公共卫生、风险防控的关注度提升,间接提高了对动物福利的要求以及实验动物管理水平标准。我国实验动物管理者、从业者尝试在 3R 原则基础上进行发展,提出了“3R+DQ”等新型原则。但由于《指导原则》以及其他具有先进性的行业标准等技术标准不具备法律上的强制性,因故虽其已接近六项原则的价值目的,仍亟需具有强制性的法律规范对其进行吸收,如在《征求意见稿》中将伦理审查作为必备条件、国家级 IACUC 监督条款成为具有执行力的约束条款后,进一步在实验设计、实验评估、伦理审查中引入六项原则的具体内容。否则六项原则即使在我国进行规范性转化,亦可能因缺乏强制执行力与监督机制而成为“傀儡原则”。

3 新原则视角下我国实验动物立法的发展方向

3.1 宏观层面:逐步对接新原则

扩大实验动物的福利不代表着禁止对动物实验,实验动物伦理与福利水平的改善往往更有益于研究结果的科学性。现实中对动物实验的争论呈现为两个不同方向:一方面以动物保护者为代表,他们质疑动物实验对动物的伤害;一方面以科研从业者为代表,他们认为为了人类的福祉必须进行动物实验^[17]。伦理原则的完善、科学程度将影响实验动物的制度设计、权利义务规定等具体内容,动物伦理研究的六项新原则应当逐步转化为我国实验动物立法体系的组成部分。宏观而言,六项原则在以下方面能够推动我国实验动物立法的发展:(1) 与《生物安全法》之“风险预防”原则形成有效衔接。《生物安全法》旨在防范和应对生物安全风险,3R 原则并未涉及对动物实验蕴含的风险考量,新原则中的预期净收益原则要求在设计、论证实验合理性时详细阐明可能的风险因素与应对手段,该路径与《生物安全法》的“风险预防”原则吻合。而目前《征求意见稿》对基因修饰动物、生物安全、免疫、检疫、特殊动物实验的条款制定,反映了我国实验动物立法已经呈现风险防控转向;(2) 弥补当前立法动物伦理、福利条款模糊的缺陷。六项原则不仅包含扩

展人类对动物予以道德关怀的理念,还包括一系列细化要求,比如对伤害具体上限的界定,对实验收益与风险、成本之间的计算等。通过引入新的六项原则,能够进一步细化立法规制的事项。但须注意的是,新原则也存在尚未达成共识的内容,比如“避免动物过早死亡”是否属于动物福利的基本需求。故未来立法在引入该原则时应首先通过行业自律标准、地方创新立法率先推进,再具备实践经验基础后,转化为强制性法律规范。

3.2 中观层面:完善法律制度体系

尽管新原则以“原则”为表达,但其指出了许多现实可行的制度设计与政策制定的建议,对我国实验动物法律制度面临的困境有着借鉴意义,其具体可依下开展:(1)在法律规制的范围上,应当从“实验动物”拓展至“实验用动物”。新的伦理原则关于适用动物的原始表述为“圈养动物”(captive animal),其并非局限于传统意义上的农场动物,而拓展到了所有动物实验、动物研究中所涉的动物。我国研究机构中多有使用牛、羊等畜牧动物为实验对象,这类动物的相关法律标准并不完善^[18]。根据该适用范围,应该逐步建立针对“实验用动物”的有关规定与各类标准;(2)完善实验后动物的法律处置制度。3R 原则的关注范围是实验过程之中的动物,而事实是目前我国的从业者很少提交确认动物的伦理保护状况的实验终审申请^[18]。新原则将视角拓展至实验结束后,或者实验无法进行时如何减少动物的痛苦、不安等负面因素。《动物防疫法》主要关注的是从动物疫病防治的角度,而《实验动物管理条例》也未对这一类动物的法定处置作出规范。故在新原则的指导下,立法应当探索建立保障实验后动物福利与预防动物疫病相结合的处置制度;(3)完善动物实验审批审查管理法律制度。目前 IACUC 的审批许多并未涉及实质问题,更未对动物实验本身的价值、目标与合理性进行详细的审查,而预期净收益原则、无替代手段原则、伤害合理性原则将会共同作用,促使 IACUC 对动物实验进行详尽的审查。该三项原则应当与伦理审查制度相结合,作为伦理审查的必要前置标准。

3.3 微观层面:关注动物福利

新原则要求立法进一步细化发展,摒弃以往对动物予以工具性利用视角,尽可能多地在进行研究的同时保障动物的福利,比如在进行 IACUC 的审查规则制定时引入对视频记录文件的审查,或是完善

动物实验质量评价法律体系,促使我国尽快研发出具有本国特色的动物实验质量评价工具、动物实验报告评价工具^[19]。此外,许多具有操作性的实验动物伦理与福利的内容都属于标准规范。如江苏省详细参考了《赫尔辛基宣言》,制定了关于实验动物笼器具的一系列地方标准,包括代谢笼、独立通气笼、金属笼等等。但地方标准不具有强制性,只能作为参考。为了从微观层面发展我国实验动物立法,融入新的动物伦理原则的理念,应当首先鼓励地方开展创新性立法,创制具体可行的规范内容,同时将一些具有参考性的非强制性标准融入到国家标准之中。通过该路径,可以形成地方立法与国家立法的动态联动,如在 2018 年的《实验动物福利伦理审查指南》颁布前,2005 年北京市就制定了《实验动物福利伦理审查指南》,该地方性指南为全国性的指南的制定提供了经验,直接反映了在实验动物领域地方在法律规范创制上的能动性。

总而言之,一个不可否认的事实是:即使许多动物研究机构贯彻了 3R 原则,但这只能说明 3R 原则的需求被满足,而不是动物的需求被满足了。无论是我国学者提交、发表不规范的实验动物伦理审查报告等科研不端行为^[20],或是相关从业者对动物伦理、福利概念的淡漠^[6],都表明 3R 原则无法指导我国实验动物行业从业者形成完整、明确的动物研究伦理意识^[20]。新原则的核心贡献在于融合了科学研究与动物福利的双重取向,通过逻辑递进、相互关联的原则设计来提高动物实验的道德性,同时通过实验质量的提高来减少实验成本,并预防动物疫病、人畜共患病与其他风险,能够与我国未来实验动物立法的方向构成衔接路径,提供理念与方法的指引。

参考文献:

- [1] Russell WI, Burch RE. The principles of humane experimental technique [M]. London: Methuen & Co. Ltd; 1959.
- [2] 冯丽萍,李焱冬,林金杏,等. 欧美实验动物福利立法浅析 [J]. 中国比较医学杂志, 2013, 23(12): 52-55.
- [3] 巩和凌子,孔琪,刘江宁. 国内外实验动物法制化管理现状比较 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(9): 71-75.
- [4] Beauchamp TO, Degrazia DA. Principles of animal research ethics [M]. UK: Oxford University Press; 2020.
- [5] 苏美洋伊,邓巍. 关于实验动物福利伦理审查的几点建议 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(5): 104-107.
- [6] 庞万勇,朱德生,贺争鸣,等. 美国实验动物医学发展简史——对中国实验动物医学发展的思考 [J]. 中国比较医学

- 杂志, 2011, 21(S1): 81-86, 38.
- [7] 宁磊, 吴祥林. 实验动物福利与“3R”原则 [J]. 微生物学免疫学进展, 2006, 34(3): 53-56.
- [8] 陈盼, 苏彦捷. 动物研究的伦理道德问题 [J]. 中国比较医学杂志, 2004, 11(2): 63-68.
- [9] 李楠, 王天奇, 何嘉玲, 等. 实验动物的安乐死及其实施方法的伦理分析 [J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(10): 128-132.
- [10] 郭欣, 严火其. 农场动物福利“五大自由”思想确立研究 [J]. 自然辩证法通讯, 2019, 41(2): 74-82.
- [11] Kilkenny CA, Parsons NI, Kadyzewski E, et al. Survey of the quality of experimental design, statistical analysis and reporting of research using animals [J]. PLoS One, 2009, 4(11): 1-11.
- [12] 孔琪. 中国实验动物行业发展现状调查研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(5): 19-22.
- [13] 贺争鸣, 邢瑞昌, 方喜业, 等. 我国实验动物福利立法基本原则的探讨 [J]. 中国比较医学杂志, 2005, 15(2): 98-100.
- [14] 薛康宁, 刘晓宇, 赵赤鸿. 我国实验用动物卫生相关法律法规与国际陆生动物卫生法典的内容比较 [J]. 中国比较医学杂志, 2016, 26(2): 7-11.
- [15] 林加西. 777 篇中文医学动物实验论文伦理规范调查分析 [J]. 中国科技期刊研究, 2019, 30(10): 1054-1058.
- [16] 孙德明, 李蔚鸥, 王天奇, 等. 实验动物福利伦理审查的标准化与我国新国标解读 [J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(10): 133-137.
- [17] Lamb D. Animals in research: for and against [J]. J Med Ethics, 2002, 28(1): 56-62.
- [18] 郑亚楠, 常欣峰, 李奕慧. 医学生对实验动物伦理知晓情况的调查 [J]. 医学与哲学, 2016, 37(8): 31-33.
- [19] 张钰, 梁力均, 张纯. 在精准医学背景下, 完善我国动物实验质量与福利伦理评价体系建设 [J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(11): 95-99.
- [20] 赵心刚, 卢凡, 程革, 等. 我国实验动物资源建设的问题与展望 [J]. 中国科学院院刊, 2019, 34(12): 1371-1378.

[收稿日期]2021-12-07

(上接第 74 页)

- [21] Wang W, Xu AL, Li ZC, et al. Combination of probiotics and salvia miltiorrhiza polysaccharide alleviates hepatic steatosis via gut microbiota modulation and insulin resistance improvement in high fat-induced NAFLD mice [J]. Diabetes Metab J, 2020, 44(2): 336-348.
- [22] 王丽春, 赵连三. 肝纤维化的实验动物模型 [J]. 中国实验动物学报, 2004, 12(4): 56-60.
- [23] Jia KX, Wu JZ, Li YJ, et al. A novel pulmonary fibrosis murine model with immune-related liver injury [J]. Animal Model Exp Med, 2022, 4: 1-9.
- [24] 巴哈古力·阿卜都热合曼, 阿布力克木·毛拉尤甫, 买吾拉尼江·依孜布拉, 等. 异常黑胆质证 2 型糖尿病大鼠模型的血浆代谢组学研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(8): 16-21.
- [25] 杨仁国, 贺微微, 罗婷婷. miR-29b-3p 靶向 IGF1 调控非酒精性脂肪肝脂质代谢及肝纤维化 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(1): 66-72.
- [26] 游茂春, 刘广益, 程俊, 等. 脂肪干细胞及其外泌体减轻肝细胞凋亡改善大鼠肝纤维 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(7): 30-37.
- [27] Liu N, Feng J, Lv Y, et al. Role of bile acids in the diagnosis and progression of liver cirrhosis: a prospective observational study [J]. Exp Ther Med, 2019, 18(5): 4058-4066.
- [28] Tanaka A. Current understanding of primary biliary cholangitis [J]. Clin Mol Hepatol, 2021, 27(1): 1-21.
- [29] Yoshida T, Tsuchiya A, Kumagai M, et al. Blocking sphingosine 1-phosphate receptor 2 accelerates hepatocellular carcinoma progression in a mouse model of NASH [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 530(4): 665-672.
- [30] Liu F, Wang M, Wang Y, et al. Metabonomics study on the hepatoprotective effect of Panax notoginseng leaf Saponins using UPLC/Q-TOF-MS analysis [J]. Am J Chin Med, 2019, 47(3): 559-575.
- [31] 尤心怡, 王文凤, 徐霞, 等. 基于 UPLC-Q-TOF/MS 的补阳还五汤抗慢性炎症大鼠血浆代谢组学研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(4): 468-476.

[收稿日期]2022-03-07