



农业实验动物资源的培育及应用

高彩霞, 张贺, 于海波, 孟庆文, 李昌文, 陈洪岩, 夏长友*

中国农业科学院哈尔滨兽医研究所, 动物疫病防控全国重点实验室, 黑龙江省实验动物与比较医学重点实验室, 国家禽类实验动物资源库, 哈尔滨 150069

* 联系人, E-mail: xiachangyou@caas.cn

收稿日期: 2023-06-30; 接受日期: 2023-09-20; 网络版发表日期: 2023-11-23

国家重点研发计划(批准号: 2021YFF0703000, 2021YFF0703100, 2022YFF0710500, 2022YFF0711200)、国家生猪技术创新中心先导科技项目(批准号: NCTIP-XD1C09)、黑龙江省重点研发计划(批准号: GZ20210010)和中央级公益性科研院所基本科研业务费专项(批准号: 1610302020008, 1610302022018)资助

摘要 农业实验动物是指来源于农业养殖的动物或宠物, 按照相关标准经过严格培育成的实验动物, 主要包括: 鸡、鸭、猪、马、牛、羊、犬、貂等。农业实验动物是国家科技创新的基础性、战略性生物资源和支撑生命科学研究的重要条件之一, 更是畜禽疫病防控技术研究的核心依靠。因此, 本文综述了国内外农业实验动物的发展概况、国内农业实验动物平台的建设及资源培育情况, 分析了农业实验动物在畜禽疫病防控研究、生物制品研发、生产和检验研究、临床教学、人类医学模型创制及医用材料评价中的应用。

关键词 农业实验动物, 资源, 培育, 应用

实验动物是指经过人工培育, 对其携带的微生物和寄生虫实行控制, 遗传背景明确或者来源清楚, 用于科学研究、教学、生产和检定及其他科学实验的动物。农业实验动物通常是指来源于农业养殖的动物或宠物, 例如鸡、鸭、鹅、猪、犬、猫、貂、马、牛、羊、羊驼等, 按照相关标准经过严格培育, 对其携带的微生物和寄生虫实行控制, 生物学特性明确、遗传背景清楚、表型均一、对刺激敏感和反应一致, 用于动物疫病、人畜共患疫病防控研究以及生物制品研发、生产、检验等的实验动物, 通常也称畜禽疫病防控用实验动物。目前, 应用最为广泛的是高等级农业实验动物, 通常指无特定病原体(specific pathogen free, SPF)鸡、SPF鸭、SPF猪等动物, 不携带重要人兽共患

病原体、烈性传染病病原、主要潜在感染或条件致病和对科学实验干扰大的病原以及特别规定的特异性病原和抗体。这些实验动物作为畜牧业和生命科学研究中最精确的活仪器, 对于推动我国生命科学发展有着不可估量的作用。

1 农业实验动物资源的发展概况

1.1 国外农业实验动物的发展现状

发达国家在实验动物科学研究方面起步较早, 实验动物品种/品系资源比较丰富, 实现了实验动物培育饲养的专业化分工、规模化生产、商品化供应和社会化服务。目前, 已在不同学科研究领域建立了实物资源

引用格式: 高彩霞, 张贺, 于海波, 等. 农业实验动物资源的培育及应用. 中国科学: 生命科学, 2023, 53: 1794–1805

Gao C X, Zhang H, Yu H B, et al. Breeding and applications of agricultural laboratory animal resources (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2023, 53: 1794–1805, doi: 10.1360/SSV-2023-0135

和信息资源库,对科技创新起到了重要的支撑作用,甚至某些领域的材料和技术创新引领了生命科学的发展.国外农业实验动物包括多种哺乳类动物、鸟类、昆虫等,常见的农业实验动物有猪、犬和鸡等,对于马、牛、羊等草食动物作为实验动物,虽然使用数量不多,但非常重要.一般会经过选育、净化,在相应设施内建立小规模的核心群,以满足有关高水平研究与检定的需要,更重要的是建立一整套选育、净化的技术以及质量标准和检测方法体系,供不同目的应用时参照,以备需要时再选育、净化出种群.发达国家农业实验动物具有明确的遗传背景和完整的基因组信息,对于研究遗传学和基因功能至关重要,且通常饲养于规范化的条件下,如屏障环境和隔离环境,严格控制饮食和生活环境.国外实验动物在使用过程中尤其注重动物福利和伦理,对动物的研究和使用严格遵循伦理制度和法规.此外,发达国家农业实验动物种用动物应用历史长、范围广、质量控制与管理相对成熟,种子优良,可以直接用于重大动物疫病防控研究.大型医药等企业、专门的实验动物资源企业保存了农业实验动物种子,但资源垄断,不对外开放共享.

1.2 国内农业实验动物的发展现状

在“九五”至“十三五”期间,我国实验动物科技事业得到了国家科技基础条件平台建设以及国家各类科技计划项目的资助,基本实现了既定发展目标和任务.建立了包括啮齿类、兔类、猪类、犬类、非人灵长类、禽类、基因工程小鼠等实验动物主要品种的种质资源保存和开发利用基地,在人类和动物重大疾病动物模型的研究和应用方面取得一定进展^[1,2].但在科学研究的快速发展下,我国现有的实验动物资源已滞后于生命科学发展的需求,实验动物资源品种少、技术标准不完善、实验动物质量不高的问题逐渐显现^[3].我国农业实验动物主要涉及鸡、鸭、鹅、猪、牛、马、羊、羊驼、兔、犬、狐、貉、貂等.开发食品动物、役用动物、经济动物、伴侣动物等农业动物对丰富实验动物资源十分重要.由于农业动物来源相对容易,已经经过长时间的驯化、选育及饲养繁殖过程,人们对其遗传背景、生产性能、生物学特性已经有一定程度的了解,同时在生物制品的生产与检验中,农业实验动物及其相关产品已成为重要的原材料,例如,在微生物菌毒种制备、禽用疫苗生产与检验中广泛应用

的SPF鸡与SPF鸡胚.然而,除SPF鸡在我国建立了质量标准,实现了标准化、规模化生产且广泛应用外,绝大多数用于科学实验、教学、检定和生产的农业动物,如实验用牛、羊、雪貂等既缺少标准的种群,也缺少相应的质量标准.例如,SPF牛、羊对于与之相关的疫病研究及诊断、感染动物模型和相关生物制品检验是必不可少的.在高致病性禽流感的研究中,特别是与哺乳类动物致病性有关的研究,国际公认最适合的模型动物是雪貂,但当前国内还没有标准化的实验雪貂.此外,水禽病研究远落后于疫病对水禽业危害的原因之一就是由于在动物实验中缺少SPF鸭,从而无法取得重复性好、说服力强的实验数据.另外,小反刍兽疫、牛结核等多种严重危害畜牧业的烈性病研究,也因为缺乏标准的大中型农业实验动物而进展缓慢.引发这些问题的根本原因是农业实验动物研究薄弱.因此,大力加强农业动物基础性、原创性研究,推进其实验动物化,为我国畜牧兽医、农业、环保、食药安全、生物安全和公共卫生等生命科学相关领域的研究、教学、检验、生产提供条件支撑与技术保障具有十分重要的意义.

2 农业实验动物资源的平台建设及培育进展

2.1 农业实验动物资源的平台建设

(1) 国家科技资源共享服务平台——国家禽类实验动物资源库.为科学保护和管理我国实验动物资源、实现种质保证,科学技术部先后成立了八个国家实验动物种子中心,目标是促进农业科学研究,提高农产品质量和农业可持续发展.其中,国家禽类实验动物种子中心于2010年6月1日获批成立,是我国唯一的禽类实验动物种子中心.2019年,科学技术部、财政部为完善科技资源共享服务体系,国家禽类实验动物种子中心成功获批成立国家禽类实验动物资源库(以下简称禽资源库),由农业农村部主管,依托于中国农业科学院哈尔滨兽医研究所(以下简称哈兽研),相对自主运行、独立核算,是目前我国唯一的禽类实验动物资源培育、收集和保存中心,也是国内唯一的SPF鸭资源培育、保存和生产繁育与供应基地.目前,禽资源库培育并保存了6个SPF级封闭群鸡品种,2种MHC单倍型鸡;2个SPF级封闭群鸭品种,3种MHC单

倍型鸭; SPF级大白猪、长白猪和荣昌猪封闭群; 转*Mx-RNAi*, *RIG-I*基因的2种抗禽流感转基因鸡, 转*IFN-α2b*基因的输卵管生物反应器转基因鸡, 2个转基因猪模型. 此外, 正在培育中的实验动物有棕背鲃、大林姬鼠、鹌鹑、白鹅、太湖绵羊、荷兰小羊驼、基因编辑鸡、转基因鸭等(表1). 所有资源均采用活体传代的方式保存在屏障环境或隔离环境.

(2) 部级实验动物质量检测平台——农业农村部实验动物质量监督检验测试中心(哈尔滨). 实验动物资源的质量是保证种群保种、繁育的重要基础, 为满足我国农业实验动物资源质量检测的要求, 2005年, 由农业部批准成立了农业部实验动物质量监督检验测

试中心(哈尔滨), 挂靠于哈兽研, 连续五次通过“2+1”现场复核审查, 获得国家认监委检验检测机构资质认定证书、农业部“部级质检机构审查认可”和“农产品质量安全检测机构考核”证书, 是我国唯一一个部级实验动物质量监督检验测试中心. 该中心是具有第三方公正地位的、为社会提供公证数据的实验动物质量法定检验检测机构, 同时也为我国各省培育的农业实验动物资源进行实验动物质量(微生物学、寄生虫学、遗传学等)检测, 为提升农业实验动物质量做出了较大的贡献.

(3) 实验动物培育与创新研究平台——实验动物与比较医学创新团队. 实验动物的培育和创制离不开

表1 国家禽类实验动物资源库保存资源一览表

Table 1 List of resources maintained in the National Poultry Laboratory Animal Resource Center

种	品种	品系/家系	遗传特征	交配方式	世代	来源
SPF鸡	BWEL	I~Ⅷ共8个家系	封闭群	循环交配	30	从北京禽育种公司引进后净化
	ZH7	无	封闭群	杂合	7	2017年引进
	SJ5	无	封闭群	杂合	9	2015年引进
	BM8	无	封闭群	杂合	6	2018年引进
	SX21	无	封闭群	杂合	3	2021年引进
	BA22	无	封闭群	杂合	1	2022年引进
	BW/B	MHC-B2, B21	近交系	半同胞	2	自行选育
SPF鸭	HJD	A, B, C和D 4个家系	封闭群	杂合	4	2014年从国家水禽种质资源基因库引进后净化
	HSM	无	封闭群	杂合	5	2019年引进
	HBW/B	MHC-HBW/B II, III, IV	近交系	半同胞	3	自行选育
SPF猪	长白猪	加系	封闭群	本交纯合	9	2014年从加拿大加裕猪场引进后繁殖净化
	大白猪	加系	封闭群	本交纯合	9	2014年从加拿大加裕猪场引进后繁殖净化
	荣昌猪	无	近交系	本交纯合	3	2019年从重庆市畜牧科学院引进净化
SPF鹌鹑	神丹一号	无	封闭群	杂合	5	2020年引进
SPF鼠	大林姬鼠	无	封闭群	杂合	1	2022年引进
	棕背鲃	无	培育中	杂合	1	2022年引进
	长爪沙鼠	无	培育中	杂合	1	2022年引进
猫	橘猫	无	培育中	杂合	1	2021年引进
羊驼	羊驼	无	培育中	杂合	1	2022年引进
转基因鸡	无	Mx-RNAi	封闭群	杂合	6	以海兰白为基础经遗传工程操作制备
	无	RIG-I	封闭群	杂合	47	以海兰白为基础经遗传工程操作制备
	无	IFN-α2b	封闭群	杂合	1	以海兰白为基础经遗传工程操作制备
基因编辑鸡	无	KO-chNHE1	封闭群	杂合	1	以海兰白为基础经基因编辑操作制备
转基因鸭	无	EGFP+mCherryEGFP	封闭群	杂合	1	以北京鸭为基础经遗传工程操作制备
	无	CBh-hNTCP(全身性)	封闭群	杂合	1	以北京鸭为基础经遗传工程操作制备
	无	ALB-hNTCP(肝组织特异性)	封闭群	杂合	1	以北京鸭为基础经遗传工程操作制备

强大的科学研究平台做支撑,为推进我国实验动物的快速发展,我国各科研单位、高校纷纷成立了相关的科研平台,深入研究非人灵长类、农业实验动物类、啮齿类和水生生物类等实验动物及动物模型,与保存相关种质资源的资源库相辅相成,共同促进我国实验动物与比较医学事业的进步,初步实现了国内资源的开放共享和整合。其中,为解决畜禽及人畜共患疫病防控研究对农业实验动物的特殊需求以及高等级农业实验动物落后这一制约我国疫病防控技术的瓶颈问题,中国农业科学院于2014年批准成立了哈兽研实验动物与比较医学创新团队,致力于开发畜禽疫病防控用SPF级禽(鸡、鸭、鹅、鹌鹑)、猪、猫、犬、羊、羊驼等,丰富实验动物资源,为研究疫病的发生、发展、传播机制、致病机理以及防疫用生物制品研制提供支撑。目前,已成功创制出遗传背景明确的高等级农业实验动物新资源,包括SPF猪、SPF鸭和SPF鸡;开发出实验室生物安全装备和实验动物运输装备;筛选出了具有抗病毒活性的非编码RNA、免疫分子、微生物生态制剂等,并建立了十余种基因修饰动物及感染模型。2017年,依托于团队,经黑龙江省科技厅批准成立的黑龙省实验动物与比较医学重点实验室,由黑龙江省科技厅主管,是组织高水平基础研究和应用基础研究、聚集和培养优秀科技人才、开展高水平学术交流的重要基地。

2.2 农业实验动物资源的培育进展

农业实验动物资源的培育是一个基础性、综合性、长期性和战略性的工作,涉及到育种学、遗传学、病理学、生理学和分子生物学等多个学科的知识和技术,旨在改良农业生产性能,保护遗传资源,推动可持续发展和提高农业产出,提升农业的效益和可持续性,以应对全球农业面临的挑战。国内农业实验动物资源的培育主要围绕高等级农业实验动物新品种品系的创制与质量控制、标准、检测技术研究,遗传工程动物与重大疾病模型研究等。在家禽和畜牧动物领域,农业实验动物资源的培育主要集中在肉质、产蛋性能、生长速度和抗病性等方面。通过选择育种、遗传改良和基因编辑等方法,培育出肉质优良、生长快、繁殖性能高和抗病能力强的实验动物品种,提高家禽和畜牧业的生产效益和养殖管理的可行性。目前国内已经培育并得到应用的农业实验动物资源包括猪

和禽,还有其他动物种类如绵羊、牛、马等在特定的农业研究领域也被广泛应用。

(1) 哈尔滨大白兔(哈白兔)的培育。哈白兔是我国育成的第一个大型肉用家兔新品种,由科技人员在1976~1986年十年的努力中精心培育而成^[4]。哈白兔主要运用家畜遗传繁育理论,综合复杂育成杂交方法,以比利时兔、德国花巨型兔为父本,以本地白兔、上海白兔为母本,组成杂交组合;通过杂交试验,利用综合分析评定方法,选出最佳杂交组合,最终定向培育而成,于1986年通过全国家兔育种委员会鉴定。经全国多点试养,充分证明,这种新型肉用兔遗传性稳定,各项生化指标优于进口兔。哈白兔具有适应强、耐粗饲、体型大、繁殖多、增重快、出肉高、肉质好、成本低、收益大、见效快等“十大”特点^[5]。在相同的饲养条件下,各项生产性能指标均高于进口大型肉兔。哈白兔的育成先后获得国家科技进步三等奖、农业部科技进步二等奖、中国农业科学院科技开发新产品一等奖。经过30年来的推广应用,哈白兔为改善人民膳食结构,出口创汇取得了巨大的经济效益与社会效益。同时作为一种实验动物在饲料营养、药理、疫病、代谢等研究中发挥了重要的支撑作用^[6~11]。

(2) SPF鸡的培育。SPF鸡的培育是为了满足人用疫苗的发展需求而产生的。19世纪30年代,人们建立了鸡胚培养病毒的技术,直接促进了麻疹疫苗的成功研制^[12,13]。此后,各国的研究者开始尝试培育SPF鸡及无菌鸡,1948年,美国Loband小组饲养的无菌鸡成功产卵,并孵化出新一代。1959年,美国农业部地区家禽研究所建立SPF鸡群。1961年,Spafas公司成立世界上第一家商业性SPF鸡企业,1965年开始向市场出售SPF种蛋,无9种家禽传染病原感染。各国也相继开展SPF鸡的培育研究,并建立相应种群^[14]。

1979年,哈兽研开始SPF鸡培育及相关微生物监控技术研究,随后北京生物制品研究所、山东省农业科学院家禽研究所、北京实验动物研究中心等相继开始饲养SPF鸡。1986年,哈兽研利用中国-澳大利亚政府合作项目,建设了SPF鸡繁育设施,并从北京原种鸡场引进了国内优质普通级种鸡(原种京白鸡)开始筛选培育,于2000年2月成功建立排除了国家标准(GB/T 17999.1-2008)规定的18种疫病的具有7个家系的BWEL SPF种鸡基础群,获得了我国唯一拥有自主知识产权的SPF种鸡群,并于2004年获得黑龙江省科技

进步二等奖。至此, 结束了我国无自主培育的SPF种鸡群的历史。之后, 科技人员逐步从遗传学^[15,16]、微生物学^[17,18]、寄生虫学、饲料营养^[19]、环境设施^[20]、病理特征、生物学特性^[21~23]等方面对鸡群进行质量控制和优化^[24], 并建立了各种疫病动物感染模型, 包括鸡传染性喉气管炎、传染性支气管炎、新城疫^[25]、鸡传染性法氏囊病^[26]、马立克氏病^[27]、鸡传染性贫血^[28]等。SPF鸡群的建立填补了我国在这一领域中的空白, 实现了SPF种鸡群的国产化和产业化。随后, 北京实验动物研究中心、中国兽医药品监察所、北京市兽医生物药品厂等单位也分别建立了各自的SPF鸡种群, 并将SPF鸡种卵应用于疫苗研发、生产与检验。MHC是具有丰富多态性的基因群, 是疫病免疫学研究和防控技术研究的主要候选宿主基因, 也是抗病育种研究的优选标记基因。在发达国家, 已培育和保存了许多MHC单倍型种鸡群, 得到了广泛的应用, 但我国一直缺乏如此珍贵的遗传资源。哈兽研在BWEL SPF种鸡群基础上, 又成功建立了6个纯合MHC单倍型群体(B13, B15, B2, B5, B21和B19)^[29], 且不同单倍型鸡对马立克氏病病毒^[30,31]、禽白血病病毒^[32]等具有不同的抗病性, 这些单倍型的建立为我国开展疫病防控基础研究保存了重要的遗传物质资源。

(3) SPF鸭的培育。SPF鸭是农业领域科学研究中重要的实验动物和原材料, SPF鸭和SPF鸭胚已经在甲型禽流感等重大动物疫病防控、致病机理、产品开发等方面发挥了关键作用。在生物制品领域, 包括流感疫苗在内的多种人用、禽用疫苗的研发、生产、检定都需要使用实验鸭(胚)。同时, 由于鸭很少感染鸡的疾病, 因此用鸭制备的鸡用疫苗相较于用SPF鸡胚制备的疫苗更加安全, 且交叉感染较少; 鸭与人类的亲缘关系较远, 所以与用SPF鸡胚制备的疫苗相比, 使用SPF鸭胚制备的人用疫苗对人体的应激反应较小。因此, 培育SPF鸭在农业领域和生物制品研发中具有重要意义。

我国SPF鸭的培育最早是由哈兽研开展的。2005年, 哈兽研引入了地方品种普通绍兴麻鸭白壳I号, 经过屏障环境下的正压隔离器饲养、物流人流阻断污染途径、饮用酸化水、饲喂⁶⁰Co辐射无菌饲料等生物学净化, 以封闭群方式繁殖, 实现了实验动物化, 命名为HBK-SPF鸭。在6个世代的封闭繁育中, 经过分子遗传学分析^[33,34]、组织学分析^[35]、疫病敏感性试验^[36,37]、细胞遗传学分析^[38]、解剖学数据测定^[39]和

生理生化数据^[40]等多项研究, 建成了稳定的SPF鸭群, 先后获得黑龙江科学技术三等奖和中国实验动物学会科学技术二等奖。随后, 以此鸭群为基础, 分别利用抗原处理相关转运体分子(transporter associated with antigen processing, TAP)基因型分型, 连续选育出B1, B2, B3和B4 4个品系的MHC单倍型SPF鸭^[41], 采用半同胞交配方式保存在禽资源库。2014年, 为丰富资源品种, 禽资源库又引进地方品种金定鸭祖代种卵, 采取原种代鸭免疫灭活疫苗及严格淘汰病原学监测抗原和抗体阳性个体等措施, 连续终生饲养在正压鸭饲养用隔离器, 阻断再感染途径, 成功培育了无高致病性禽流感病毒、鸡新城疫病毒等10种特定病原体且遗传多样性丰富的金定鸭^[42]。SPF鸭的培育在禽流感、水禽病的致病性及疫苗的研制中发挥了不可替代的作用。此外, 2019年禽资源库又引进了福建山麻鸭, 正在培育净化中并取得良好进展。目前, 禽资源库是国内唯一的SPF鸭资源培育、保存和生产繁育与供应基地, 其SPF鸭的培育和保存水平在国际上处于领先行列, SPF鸭及其衍生产品已面向全国的生物制品生产单位、高等院校和科研院所广泛供应, 也取得了良好的经济效益和社会效益。

(4) SPF猪的培育。SPF猪是国际公认的标准化高等级农业实验动物, 已成为畜牧产业、生物经济快速发展和生物安全防控研究的战略性实验动物。国内对于SPF猪的研究起步较晚, 1988年在北京成立了北京市SPF猪育种管理中心, 经过多年的探索和发展, 建立了SPF级英系大白种猪和实验猪, 并制定了《SPF猪病原的控制与监测》(GB/T 22914-2008)的国家标准。但对于我国绝大多数单位, SPF猪培育技术尚不成熟, 且种源依靠国外进口。为填补国内空白, 2014年, 哈兽研从加拿大引进一批大白猪和长白猪, 开始进行实验动物标准化培育, 建立了SPF大白猪和长白猪核心群, 生物学特性稳定^[43], 种群内遗传分化较小, 遗传结构稳定^[44], 母系遗传结构较为单一^[45]、免疫学特性达标, 并且净化了27种疫病, 建立了完善的SPF猪生产和饲养标准化体系, 实现了批量生产。此外, 还深入分析了猪群白细胞抗原(swine leukocyte antigen, SLA)分子特征和单倍型多样性^[46~48], 发现不同的SLA-1分子体外递呈病原表位抗原肽的能力具有差异^[49]。标准化SPF大白猪和长白猪的培育对保障我国养猪业健康发展与疫病有效防控提供了强有力的技术支撑, 加快了多种

严重危害畜牧业的烈性病研究, 加强了相关疫病防控工作的开展。

除引进品种外, 我国地方品种猪也具有独特的特征, 在各个领域已体现出重要的应用价值, 重庆市畜牧科学院近年来也建立了SPF猪核心关键技术, 即猪无菌剖宫产技术和猪无菌饲养技术, 并利用地方品种荣昌猪, 培育出我国首个自主可控的“SPF荣昌猪核心群”, 并于2019年被引进到哈兽研, 作为一个小型封闭群饲养于屏障设施中。目前, 对荣昌猪已建立了各种疫病动物感染模型, 包括猪繁殖与呼吸综合征、非洲猪瘟、塞内卡和猪伪狂犬病等。对其SLA遗传背景也进行了分析^[50], 明确了荣昌猪SLA遗传特征, 为荣昌猪的推广应用、猪重大疫病的致病性研究以及疫苗的开发评价等做基础保障。此外, 重庆市畜牧科学院还建立了无菌猪繁育与应用平台, 并于2023年8月成立了SPF猪科技创新联盟, 为我国SPF猪关键核心技术攻坚和SPF猪创新成果产业化应用提供支撑平台和交流渠道。

(5) 基因修饰动物模型创制。基因修饰动物是生命科学、医学研究最重要的实验动物模型。在探索基因功能、建立人类疾病动物模型、生产药用蛋白质、生产异种器官移植的供体、新药开发等方面起重要支撑作用。

基因修饰动物模型的研究在欧美国家起步较早, 是全球范围内主要基因修饰动物模型供应者和应用者。其中, Charles River, Jackson Laboratory, Taconic均在20世纪60年代以前成立, 近十多年来基因修饰动物模型销售额占据前三甲。我国对基因修饰动物模型研究、应用相对较晚, 但发展速度快, 在基因修饰动物模型种类与质量上快速向欧美国家看齐。其中, 南模生物、百奥赛图、药康生物、昭衍新药等上市公司, 在基因修饰动物模型资源储备与创新、科研人才储备等具有显著优势; 以赛业生物等为代表的一些国内专业化公司技术力量雄厚。近年来, 随着全球生物医药市场规模的持续扩张, 基因修饰动物模型的市场需求日益加大, 发达国家受限于资源、成本等因素, 依靠自身越来越难以满足对高品质动物模型的需求, 因此在客观上为国内基因修饰动物模型服务行业提供了良好的发展机会。目前, 除企业外, 科研单位也开始建立转基因技术平台, 如哈兽研, 针对个性化模型需求, 建立了转基因小鼠、鸡、猪技术平台, CRISPR/Cas9基因编辑小鼠、禽、猪技术平台, 猪孤雌激活胚胎基因编

辑高效靶位点筛选技术平台, 鸡输卵管生物反应器表达珍贵药物蛋白技术平台等。创制培育了50余种遗传修饰动物模型和抗病育种畜产动物, 其中“抗流感遗传修饰鸡新品种”是我国第一个进入农业农村部转基因安全评价中间试验的新品种; 创制了转基因小鼠模型8种, Knock out模式识别受体、抗病毒蛋白等天然免疫信号通路小鼠模型20余种, 为前沿科学创新、高水平科研论文的发表提供了有力技术支撑。

(6) 其他农业实验动物的培育。农业实验动物资源除鸡、鸭和猪外, 还包括鹌鹑、鹅、猫、犬、羊、羊驼和水貂等物种, 然而, 目前国内绝大多数缺少标准的种群, 规模化、产业化生产能力不足, 质量参差不齐, 也缺少相应的质量标准。要快速推进农业实验动物资源的发展, 需以实验动物资源创制为核心, 以提升国家实验动物资源多样性、质量和总量为目标。近年来, 为创制具有自主知识产权的实验动物新品种、新品系, 我国实验动物各研发平台逐渐引入了一些新资源开始进行培育, 希望从源头上提升实验动物资源整体水平和共享服务能力, 解决生物、医药、畜牧兽医、生物安全等领域创新及相关产业发展的“卡脖子”问题, 适应并引领新一轮科技革命和产业变革; 也希望这些资源得到深度的推广应用, 为我国农业和畜牧业、生命科学以及生物医药的发展做好资源的战略储备, 有利地发挥其基础支撑与条件保障作用。

3 农业实验动物资源的应用

农业实验动物资源在生命科学的各个领域研究中得到了广泛应用, 是生命科学取得进步的主要研究平台之一。国家禽资源库不仅提供祖代SPF禽种卵, 以满足国内SPF禽卵生产单位更新换代需求, 其祖代种卵的产量基本可满足国内的需求, 而且提供商品代SPF禽、SPF猪以及各自的衍生品, 供科研、生产、检定等使用, 禽资源库的服务客户遍布全国20余个省、自治区、直辖市, 涉及养殖场、生物制品企业、大专院校、科研院所、疾病预防控制中心、海关和检验检测机构等150余家企事业单位, 占居全国相当的市场份额, 其资源辐射率、覆盖率在全国行业内占绝对优势。

3.1 在畜禽疫病防控研究中的应用

农业实验动物资源的开发, 既丰富了我国实验动

物种质资源,又储备了国家战略性生物资源,国内一旦突发重大动物疫情,就可以迅速获得高品质的阴性血清、细胞和用于紧急研究的高品质动物,有效对疫病进行诊断,对疫情精准分析和开展针对性预防综合技术的研发。一个典型的例子,如非洲猪瘟的攻关研究,禽资源库2014年开始SPF猪的引进、培育工作,建立了种群和技术体系,填补了SPF猪空白,突破了国外技术封锁,解决了实验用猪的瓶颈问题。2018年我国非洲猪瘟疫情暴发后,资源库迅速为非洲猪瘟研究提供了实验动物供应和技术服务。研究者分离了我国第一株非洲猪瘟病毒分离株,利用SPF猪开展了致病性和传染性的研究^[51],且利用同源重组技术构建了一系列具有不同基因缺失的重组病毒。通过在SPF猪体内进行系统的致病力、免疫原性和免疫保护性试验,筛选出一株具有7个基因缺失的病毒,该病毒符合弱毒活疫苗安全性标准,能够对非洲猪瘟强毒的致死性攻击提供有效免疫保护,为我国非洲猪瘟的防控研究做了重要的技术储备^[52]。

此外,禽资源库也为禽流感的防控研究提供了SPF鸡、SPF鸡胚、SPF鸡血以及SPF鸭等实验动物资源,以此为基础,研究者通过30多年的苦心钻研,持续研发了禽流感DNA疫苗及重组禽流感病毒(H5+H7)多价灭活疫苗等47种^[53-55],为我国禽流感防控、养殖业健康乃至人民健康提供了强有力的支撑。特别是H5/H7禽流感二价灭活疫苗的成功使用,有效阻断了家禽源头传播人感染H7N9病毒,产生了巨大的社会效益。该成果入选了“十三五”十大农业科技标志性成果,也是我国“人病兽防、关口前移”的成功典范。此外,禽资源库农业实验动物资源丰富,也为其他畜禽疫病防控研究提供了必要的条件支撑。

3.2 在生物制品研发、生产和检验研究中的应用

《中华人民共和国药典》(2020年版)规定,用于制备注射用活疫苗的动物细胞应来源于SPF级动物,制备口服疫苗和灭活疫苗的动物细胞应来自清洁级以上动物,检定用动物除另有规定外均应用清洁级以上的动物^[56]。《中华人民共和国兽用生物制品规程》(2000年版)^[57]、《中华人民共和国兽药典》(2020年版)^[58]对用于兽用生物制品菌、毒、虫、种制备与鉴定,制品生产与检验的实验动物及其相关材料也做出了具体规定,为农业实验动物的标准化管理奠定了基

础。在生物制品的生产与检验中,实验动物及其相关产品已成为重要的原材料,我国每年兽医生物制品行业均要使用大量的实验兔、SPF鸡胚、水禽、猪、羊、牛、马等。不仅如此,人用疫苗研发、检定、生产中也大量使用农业实验动物。同时农业实验动物是高品质生物制品原料获取的主要来源,如提供合格的高品质阴性血清,促进畜禽疫病相关的基础研究、检测方法的建立;也是动物源性生物医用材料的主要来源,如角膜、包膜、胶原膜等。

3.3 在临床教学中的应用

我国目前尚未建立关于牛、马和羊作为实验动物的国家标准。目前在实验室实验、本科及研究生教学实验以及科学研究试验中使用的牛和羊,仅以外观健康为选择标准。这些用于实验的牛和羊可能携带多种传染病和寄生虫病的病原体,甚至有些牛和羊患有人畜共患病,处于亚健康状态。使用这些动物进行教学存在着严重的生物安全和公共卫生安全隐患。随着对生物安全的重视增加,对实验动物的选择在教学过程中变得更为严格,尽可能选择具有实验动物生产许可证的动物用于教学。因此,在教学实验中广泛应用高质量的农业实验动物,也推动了牛、马和羊作为实验动物的标准化建设。这种推广应用对于提高实验室实验、本科及研究生教学实验和科学研究实验所使用的实验动物的质量,提高科研结果的准确性以及确保人身安全具有重要意义。

3.4 在人类医学模型创制及医用材料评价中的应用

在人类医学模型创制过程中,选择适当的实验动物作为靶动物是一个重要的问题。从进化角度选择,非人灵长类动物与人的相似性可能更近,但是考虑到实验动物的伦理和资源,使用非人灵长类动物都会受到各种限制。因此,农业实验动物的使用得到显著提高,例如,猪在解剖学、生理学、疾病发生机理等方面与人类相似,已被广泛运用于人类感染疾病模型(单纯疱疹病毒^[59]、尼帕病毒^[60]等)、遗传性疾病模型(血友病^[61])、营养代谢性疾病模型(肥胖症^[62]、糖尿病^[63]等)、外科手术模型(内窥镜技术^[64]、皮肤烧伤^[65]等)和神经损伤疾病模型(帕金森综合征^[66]等)等方面研究,在生命科学研究领域中具有重要的应用价值。猪在心血管系统、消化系统、皮肤系统等方面也与人类具有

较大的相似性,猪也成为人类异种器官移植的重要来源^[67-69],是世界公认的最佳供体.将猪的基因人源化改造后,可批量生产出人类需要的细胞、组织、血液乃至器官,为人类开展异种器官移植和生物材料提供了充足的供体材料,为攻克人类重大疾病开辟了新道路.此外,猪也可以作为临床医师培训的良好模型,代替人类直接或人工造模后用于临床治疗实践,解决临床实习受试者紧张及伦理等问题.因此,猪已经成为比较医学和“3R”研究中主要的靶动物.

4 总结与展望

随着我国种业振兴政策的支持力度不断加大和科技资源共享服务平台的建设需要,我国农业实验动物新资源和疾病动物模型的研发进度和研究水平有了极大的提升.然而,与世界发达国家和地区先进水平相比较,我国农业实验动物的科技支撑作用尚未充分发挥,主要体现在以下几个方面:常规农业实验动物品种品系数量有限,资源短缺,尤其是高级别微生物净化等级的大型实验动物(如马、牛、羊等)在我国尚属空白;已有资源存在种质退化和污染现象;资源的自主开发能力不强;各类动物模型数量不足;农业实验动物质量参差不齐,各地工作发展不平衡,质量标准不健全,检测试剂标准化程度不高;农业实验动物技术服务平台建设缓慢.其次,我国依然面临严峻的动物疫情形

势,突出的食品安全问题以及对公共卫生的威胁,都严重制约了我国畜禽疫病防控产品的创制、防控措施的建立和防控效果的科学评价,制约了兽医科学、畜牧科学、畜产品安全评价,乃至医药科学等相关科学研究的发展.而且由于缺乏高等级农业实验动物,动物疫病研究和重大疫病防控更无法获取直接材料,疫苗的研发、生产与检验就会受到严重影响,动物健康养殖和动物福利研究中所必需的健康动物就无法获取,抗生素和农药的用量就无法精确评估,势必造成滥用情况的发生.因此,针对这一系列问题,需要继续开展农业实验动物新资源的开发利用与标准化:严格控制农业实验动物的微生物质量——尽可能实现农业实验动物SPF化;严格控制农业实验动物的遗传质量——建立清晰的遗传目标、遗传资源库、遗传改造技术、遗传谱系、遗传标记等;制定农业实验动物饲养环境规范;定期对农业实验动物进行健康监测;确保饮水、饲料和笼具等经过适当的消毒和灭菌处理;定期对实验室环境进行微生物监测;形成面向科技发展与创新需要的国家实验动物新型资源开发与标准化技术体系和共享平台;加快完善法律制度和标准体系;完善农业实验动物资源研制、引进和共享机制;打造树立自主品牌,实现资源自强自立;强化资源的深度鉴定和发掘,实现种质资源向基因资源的转变;提高农业实验动物资源的利用效率,为科技创新提供更好的基础支撑与条件保障.

参考文献

- 1 He Z M, Chen Z W, Dai J J, et al. Status and suggestions for incremental construction of laboratory animal species and scientific utilization of wild animal (in Chinese). *China Sci Technol Resour Rev*, 2021, 53: 50–58 [贺争鸣, 陈振文, 代解杰, 等. 实验动物品种增量建设与野生动物科学利用现状与建议. *中国科技资源导刊*, 2021, 53: 50–58]
- 2 Chen P, Wang X L, Lu F, et al. Reflection on construction and development of laboratory animal resources (in Chinese). *China Sci Technol Resour Rev*, 2018, 50: 50–54 [程苹, 王锡乐, 卢凡, 等. 关于我国实验动物资源建设与发展的思考. *中国科技资源导刊*, 2018, 50: 50–54]
- 3 Zhang C S, Li Y H, Jin Y H, et al. The status quo, problems and measures should be taken of laboratory animals in gricultural (in Chinese). *Chin J Vet Drug*, 2003, 37: 7–9 [张存帅, 李玉和, 靳彦华, 等. 农业系统实验动物的现状、问题与措施. *中国兽药杂志*, 2003, 37: 7–9]
- 4 Liang W. Harbin white rabbit (in Chinese). *Xin Nongye*, 1990, 9: 44 [梁巍. 哈尔滨白兔. *新农业*, 1990, 9: 44]
- 5 Dong W F. Breeding and management techniques of Harbin white rabbit (in Chinese). *Feed Res*, 1990, 6: 27–29 [董万芳. 哈白兔饲养管理技术. *饲料研究*, 1990, 6: 27–29]
- 6 Wei Z Q, Zhang Z H, Qu Y H. Effects of cysteamine on weight gain and related hormones in Harbin white rabbit (in Chinese). *Ningxia J Agric Forest Sci Technol*, 2003, 2: 17–18 [魏智清, 张振汉, 瞿颖花. 半胱胺对哈白兔增重及有关激素的影响. *宁夏农林科技*, 2003, 2: 17–18]
- 7 Liu Z Q. Breastfeeding Harbin white rabbit needs to prevent mastitis (in Chinese). *Nong Jia Zhi You*, 1994, 3: 16 [刘子权. 哺乳哈白兔须防乳房炎. *农家之友*, 1994, 3: 16]

- 8 Dong X W, Fang X M, Jiang Y D, et al. Effects of lycium oil on anti-peroxidation in rabbits (in Chinese). J Ningxia Med Univ, 2010, 32: 4–6 [董晓薇, 方新民, 姜怡邓, 等. 枸杞油对哈白兔抗氧化功能的影响. 宁夏医科大学学报, 2010, 32: 4–6]
- 9 Han S C, Li R, Shi Y, et al. Pharmacological experimental study on the bile of Harbin white rabbit (in Chinese). Forest By-prod Spec China, 1997, 2: 22–23 [韩书昌, 李荣, 石屹, 等. 哈白兔胆汁的药理试验研究. 中国林副特产, 1997, 2: 22–23]
- 10 Wang A H, Wang Z L, Wei Y F. Diagnosis and treatment on *Pseudomonas aeruginosa* infection in Harbin white rabbit acariasis (in Chinese). Heilongjiang Anim Sci Vet Med, 2000, 10: 29 [王爱红, 王章林, 尉雅范. 哈白兔疥癣感染绿脓杆菌病的诊治. 黑龙江畜牧兽医, 2000, 10: 29]
- 11 Wen B. Effect of *Ganoderma lucidum* on digestive metabolism and intestinal microflora in rabbit (in Chinese). Dissertation for Master's Degree. Harbin: Northeast Agricultural University, 2018 [温彬. 灵芝菌糠对哈白兔消化代谢及肠道主要菌群影响的初步研究. 硕士学位论文. 哈尔滨: 东北农业大学, 2018]
- 12 Burnet F M. The growth of viruses on the chorioallantois of the chick embryo. In: Doerr R, Hallauer C, Craigie J, et al., eds. Handbuch der Virusforschung. Berlin, Heidelberg: Springer, 1938. 419–446
- 13 Enders J F. Measles virus: historical review, isolation, and behavior in various systems. Am J Dis Child, 1962, 103: 282–287
- 14 Qin Z M, Wang Y H. SPF chicken production and development significance (in Chinese). Guide Chin Poult, 2001, 7: 6–8 [秦卓明, 王永华. SPF鸡生产及其开发意义. 中国禽业导刊, 2001, 7: 6–8]
- 15 Shao B B, Han L X, Niu C M, et al. Population genetic variation in BWEL-SPF chickens inferred from microsatellite DNA markers (in Chinese). China Anim Husbandry Vet Med, 2010, 37: 106–111 [肖兵兵, 韩凌霞, 牛成明, 等. 应用微卫星DNA标记对BWEL-SPF鸡种群的群体遗传学分析. 中国畜牧兽医, 2010, 37: 106–111]
- 16 Gao C X, Han L X, Han J L. Application of major histocompatibility complex in laboratory chickens (in Chinese). Chin J Comp Med, 2010, 20: 1–5 [高彩霞, 韩凌霞, 韩建林. 组织相容性复合体在实验鸡中的应用. 中国比较医学杂志, 2010, 20: 1–5]
- 17 Xia C Y, Lv M C, Chen H Y, et al. Disease monitoring and purification of BWEL chickens (in Chinese). Shanghai Lab Anim Sci, 1999, 4: 231–232 [夏长友, 吕明臣, 陈洪岩, 等. BWEL鸡群的疫病监测与净化. 上海实验动物科学, 1999, 4: 231–232]
- 18 Lin H, Han L X, Zhao L L, et al. Microbiological quality control standard and monitoring technology of SPF chicken (in Chinese). Lab Anim Sci, 2017, 34: 66–70 [林欢, 韩凌霞, 赵丽丽, 等. SPF鸡微生物质量控制标准与监测技术. 实验动物科学, 2017, 34: 66–70]
- 19 Xia C Y, Chen H Y, Nan X, et al. Nutrition and feeding mode of SPF chickens (in Chinese). China Poult, 2004, 26: 29–30 [夏长友, 陈洪岩, 南锡, 等. SPF鸡的营养与饲养方法. 中国家禽, 2004, 26: 29–30]
- 20 Xia C Y, Chen H Y, Nan X, et al. Breeding and management of BWEL-SPF breeding chickens in isolators (in Chinese). Chin J Comp Med, 2003: 61–64 [夏长友, 陈洪岩, 南锡, 等. BWEL-SPF种鸡在隔离器中培育和管理. 中国比较医学杂志, 2003: 61–64]
- 21 Nan X, Xia C Y, Chen H Y, et al. Production of SPF chicken breeding flocks determination of reproductive and productive characters of different generations of BWEL line chickens summary (in Chinese). Acta Lab Anim Sci Sin, 1998, 2: 30–32 [南锡, 夏长友, 陈洪岩, 等. SPF种鸡群培育研究BWEL鸡各世代繁殖性能和生产性能测定. 中国实验动物学报, 1998, 2: 30–32]
- 22 Zhao L L, Wen H Q, Han L X, et al. Determination and analysis of physiological constants and blood biochemical indexes of male and female SJ5-SPF chickens at the age of different weeks (in Chinese). Chin J Comp Med, 2018, 28: 59–64 [赵丽丽, 文辉强, 韩凌霞, 等. 不同周龄雌雄SJ5-SPF鸡生理常数及血液生化指标的测定与分析. 中国比较医学杂志, 2018, 28: 59–64]
- 23 Zhao L L, Han L X, Yu H B, et al. Effects of different weeks of age and sex on the main organ coefficients, intestinal length and body size of SJ5-SPF chickens (in Chinese). Chin J Comp Med, 2018, 28: 67–71 [赵丽丽, 韩凌霞, 于海波, 等. 不同周龄、性别对SJ5-SPF鸡主要脏器系数、肠道长度和体尺的影响. 中国比较医学杂志, 2018, 28: 67–71]
- 24 Han L X, Meng X, Tong X H, et al. Introduction of standards on laboratory animals for specific-pathogen-free chicken (in Chinese). Chin J Comp Med, 2019, 29: 72–78 [韩凌霞, 孟兴, 佟相慧, 等. 实验动物SPF鸡质量控制标准介绍. 中国比较医学杂志, 2019, 29: 72–78]
- 25 Xia C Y, Fu C Y, Zhang Y J, et al. Infection tests with laryngotracheitis infectious bronchitis and newcastle disease vaccine virus in ten strains of BWEL-SPF chickens (in Chinese). Chin J Prev Vet Med, 1999, 21: 40–42 [夏长友, 付朝阳, 张永久, 等. 鸡传染性喉气管炎、传染性支气管炎和新城疫病毒对10个家系BWEL-SPF鸡或鸡胚的感染试验. 中国预防兽医学报, 1999, 21: 40–42]
- 26 Xia C Y, Qiu D, Wang X M, et al. The experiment of BWEL-SPF chicken susceptibility to IBDV (in Chinese). Chin J Prev Vet Med, 2000, 22: 40–42 [夏长友, 邱冬, 王笑梅, 等. BWEL-SPF鸡群对鸡传染性法氏囊病病毒的敏感性实验. 中国预防兽医学报, 2000, 22: 40–42]
- 27 Xia C Y, Guan Y T, Nan X, et al. Test of virulent Marek's disease virus Jing-1 strain infection in BWEL-SPF chicks (in Chinese). Chin J Vet Sci Technol, 2000, 30: 24–25 [夏长友, 关云涛, 南锡, 等. 京-1株鸡马立克氏病强毒对BWEL-SPF鸡群的感染试验. 中国兽医科技, 2000, 30: 24–25]

- 28 Xia C Y, Wang X M, Guan Y T, et al. The titer of CAV and the pathogenic test to BWEL-SPF chicken (in Chinese). *Chin J Prev Vet Med*, 2002, 24: 12–14 [夏长友, 王笑梅, 关云涛, 等. CAV对BWEL-SPF鸡的致病性试验及毒价测定. 中国预防兽医学报, 2002, 24: 12–14]
- 29 Gao C, Han L, Han J, et al. Establishment of six homozygous MHC-B haplotype populations associated with susceptibility to Marek's disease in Chinese specific pathogen-free BWEL chickens. *Infect Genet Evol*, 2015, 29: 15–25
- 30 Cai W B, Wu S L, Peng W Y, et al. Differences of transcription level of viral meq and four cytokine genes during immediate early stage of G2 and G5 haplotype chickens infected with Marek's disease virus (in Chinese). *Chin J Prev Vet Med*, 2015, 37: 957–961 [蔡文博, 吴少莲, 彭蔚宇, 等. G2系和G5系鸡感染马立克氏病毒早期细胞因子转录水平的变化. 中国预防兽医学报, 2015, 37: 957–961]
- 31 Yi C, Chen H Y, Han L X, et al. The variation of miR-146b-5p in immune organs of B19 and B21 haplotype SPF chickens infect with MDV (in Chinese). *Lab Anim Sci*, 2017, 34: 24–27 [易诚, 陈洪岩, 韩凌霞, 等. MDV感染B19、B21单倍型SPF鸡免疫器官中miR-146b-5p的变化规律. 实验动物科学, 2017, 34: 24–27]
- 32 Lian C J, Zhou G, Si C D, et al. Analysis of different MHC-B haplotype chicken lines to the resistance of avian leukosis (in Chinese). *Lab Anim Sci*, 2014, 31: 38–43 [廉传江, 周刚, 司昌德, 等. 不同MHC-B单倍型SPF鸡对禽白血病的抗性研究. 实验动物科学, 2014, 31: 38–43]
- 33 Xiao B B, Han L X, Yu H B, et al. Genetic diversity of specific pathogen free HBK-B and HBK-Q duck populations (in Chinese). *China Poult*, 2008, 30: 23–26 [肖兵兵, 韩凌霞, 于海波, 等. 无特定病原体HBK-B和HBK-Q种鸭的遗传多样性分析. 中国家禽, 2008, 30: 23–26]
- 34 Wu Y S. MHC haplotype screening of HBK-SPF duck and bioinformatics analysis of TAP gene (in Chinese). Dissertation for Master's Degree. Beijing: Chinese Academy of Agricultural Sciences, 2013 [武淑淑. HBK-SPF鸭MHC单倍型筛选及其TAP基因的生物信息学分析. 硕士学位论文. 北京: 中国农业科学院, 2013]
- 35 Li S L, Han L X, Zhen L L, et al. Immunohistochemical localization of 5-HT cells in gastrointestinal tract of HBK-SPF ducks of 40 weeks old (in Chinese). *Chin J Comp Med*, 2008, 18: 27–36 [李淑兰, 韩凌霞, 甄靓靓, 等. 40周HBK-SPF鸭胃肠道5-羟色胺细胞的免疫组织化学定位. 中国比较医学杂志, 2008, 18: 27–36]
- 36 Niu C M, Han L X, Si C D, et al. Experimental infection of HBK-SPF ducks by avian reticuloendotheliosis virus (in Chinese). *Chin J Prev Vet Med*, 2009, 31: 738–740 [牛成明, 韩凌霞, 司昌德, 等. 鸡源REV对HBK-SPF雏鸭的感染试验. 中国预防兽医学报, 2009, 31: 738–740]
- 37 Wang X T. Effect of TAP haplotype specific pathogen-free ducks on duck plague infection (in Chinese). Dissertation for Master's Degree. Beijing: Chinese Academy of Agricultural Sciences, 2018 [王兴童. SPF鸭TAP单倍型对鸭瘟感染敏感性的影响. 硕士学位论文. 北京: 中国农业科学院, 2018]
- 38 Han L X, Xiao B B, Niu C M, et al. Establishment of biochemical site detection method for HBK-SPF duck (in Chinese). *Heilongjiang Anim Sci Vet Med*, 2010: 48–49 [韩凌霞, 肖兵兵, 牛成明, 等. HBK-SPF鸭生化位点检测方法的建立. 黑龙江畜牧兽医, 2010: 48–49]
- 39 Han L X, Liu X L, Cai W B, et al. Determination of values of anatomical parameters in HBK-SPF ducks (in Chinese). *Chin J Comp Med*, 2011, 21: 66–69 [韩凌霞, 刘霄磊, 蔡文博, 等. HBK-SPF鸭主要解剖数据的测定. 中国比较医学杂志, 2011, 21: 66–69]
- 40 Han L X, Liu X L, Cai W B, et al. Determination of values of physiological and biochemical parameters in HBK-SPF ducks (in Chinese). *Lab Anim Sci*, 2011, 28: 44–46 [韩凌霞, 刘霄磊, 蔡文博, 等. HBK-SPF鸭生理生化指标的测定. 实验动物科学, 2011, 28: 44–46]
- 41 Wang X T, Meng X, Tong X H, et al. Optimization of genetic testing technique for MHC haploid duck (in Chinese). *Lab Anim Sci*, 2018, 35: 14–20 [王兴童, 孟兴, 佟相慧, 等. MHC单倍体型无特定病原体鸭的培育. 实验动物科学, 2018, 35: 14–20]
- 42 Zhao L L, Lu T F, Zhang X P, et al. Analysis of the DNA genetic diversity in SPF Jinding duck population (in Chinese). *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2016, 24: 299–303 [赵丽丽, 陆涛峰, 张晓萍, 等. 无特定病原体金定鸭微卫星DNA遗传多样性分析. 中国实验动物学报, 2016, 24: 299–303]
- 43 Quan J Q, Gao C X, Jiang X J, et al. Analysis of physiological and biochemical characteristics of SPF Yorkshire and Landrace swine (in Chinese). *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2017, 25: 160–165 [权金强, 高彩霞, 江新杰, 等. SPF大白猪和长白猪群体生理生化特性分析. 中国实验动物学报, 2017, 25: 160–165]
- 44 He X W, Gao C X, Jiang Q, et al. Analysis of the pedigreed population genetics of SPF Yorkshire and Landrace pigs imported from Canada (in Chinese). *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2015, 23: 551–556 [贺希文, 高彩霞, 姜骞, 等. 加系SPF大白猪和长白猪群体遗传学分析. 中国实验动物学报, 2015, 23: 551–556]
- 45 Xin C, Gao C X, Quan J Q, et al. Maternal genetic structure analysis of experimental SPF Yorkshire (*Sus scrofa*) and Landrace population (in Chinese). *J Agric Biotechnol*, 2019, 27: 97–107 [辛畅, 高彩霞, 权金强, 等. 实验用SPF大白猪和长白猪母系遗传结构分析. 农业生物技术学报, 2019, 27: 97–107]
- 46 Gao C, Quan J, Jiang X, et al. Swine leukocyte antigen diversity in Canadian specific pathogen-free Yorkshire and Landrace pigs. *Front Immunol*, 2017, 8: 282

- 47 Quan J Q, Jiang X J, Li C W, et al. Characterization analysis of SLA-I gene from SPF Yorkshire (Sus scrofa) and Landrace (in Chinese). *J Agric Biotechnol*, 2017, 25: 770–780 [权金强, 江新杰, 李昌文, 等. 实验用SPF大白猪和长白猪SLA-I基因特征分析. 农业生物技术学报, 2017, 25: 770–780]
- 48 Jiang X J, Quan J Q, Li C W, et al. Polymorphism research on SLA class II genes in Canadian SPF Yorkshire and Landrace pigs (in Chinese). *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2017, 25: 404–413 [江新杰, 权金强, 李昌文, 等. 实验用SPF大白猪和长白猪SLA II类基因多态性研究. 中国实验动物学报, 2017, 25: 404–413]
- 49 Gao C, He X, Quan J, et al. Specificity characterization of SLA class I molecules binding to swine-origin viral cytotoxic T lymphocyte epitope peptides *in vitro*. *Front Microbiol*, 2017, 8: 2524
- 50 Liu H Y, Luo T Y, Li C W, et al. Identification of SLA-I alleles and analysis of molecular genetic characteristics in Rongchang pigs (in Chinese). *Acta Vet Zoo Sin*, 2023, 54: 3064–3077 [刘弘毅, 罗霆宇, 李昌文, 等. 实验用荣昌猪SLA-I等位基因鉴定及分子遗传特征分析. 畜牧兽医学报, 2023, 54: 3064–3077]
- 51 Zhao D, Liu R, Zhang X, et al. Replication and virulence in pigs of the first African swine fever virus isolated in China. *Emerg Microbes Infect*, 2019, 8: 438–447
- 52 Chen W, Zhao D, He X, et al. A seven-gene-deleted African swine fever virus is safe and effective as a live attenuated vaccine in pigs. *Sci China Life Sci*, 2020, 63: 623–634
- 53 Li C, Bu Z, Chen H. Avian influenza vaccines against H5N1 ‘bird flu’. *Trends Biotechnol*, 2014, 32: 147–156
- 54 Qiao C, Tian G, Jiang Y, et al. Vaccines developed for H5 highly pathogenic avian influenza in China. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1081: 182–192
- 55 Qiao C L, Yu K, Jiang Y P, et al. Development of a recombinant fowlpox virus vector-based vaccine of H5N1 subtype avian influenza. *Dev Biol*, 2006, 124: 127–132
- 56 Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of The People’s Republic of China (in Chinese). Beijing: China Medical Science Press, 2020 [国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 北京: 中国医药科技出版社, 2020]
- 57 Veterinary Biological Products Regulations Committee, Ministry of Agriculture. People’s Republic of China, Veterinary Biological Products Regulations 2000 Edition (in Chinese). Beijing: Chemical Industry Press, 2000 [农业部兽用生物制品规程委员会. 中华人民共和国兽用生物制品规程2000年版. 北京: 化学工业出版社, 2000]
- 58 Chinese Veterinary Pharmacopoeia Commission. People’s republic of China veterinary pharmacopoeia 2010 Edition (in Chinese). Beijing: China Agriculture Press, 2020 [中国兽药典委员会. 中华人民共和国兽药典2020年版. 北京: 中国农业出版社, 2020]
- 59 Yadavalli T, Volety I, Shukla D. Porcine corneal tissue explant to study the efficacy of herpes simplex virus-1 antivirals. *J Vis Exp*, 2021, 20: (175)
- 60 Weingartl H, Czub S, Copps J, et al. Invasion of the central nervous system in a porcine host by nipah virus. *J Virol*, 2005, 79: 7528–7534
- 61 Kashiwakura Y, Mimuro J, Onishi A, et al. Porcine model of hemophilia A. *PLoS ONE*, 2012, 7: e49450
- 62 Sassoon D J, Goodwill A G, Noblet J N, et al. Obesity alters molecular and functional cardiac responses to ischemia/reperfusion and glucagon-like peptide-1 receptor agonism. *Basic Res Cardiol*, 2016, 111: 43
- 63 Wu C X, Liu C M, Yan Q M, et al. Establishment of transgenic pig model of PPAR γ overexpression, an important target gene related to diabetes mellitus and cardiovascular disease (in Chinese). *Chin J Vet Sci*, 2020, 40: 1366–1371 [吴彩霞, 刘朝明, 颜泉梅, 等. 糖尿病和心血管病相关的重要靶点基因PPAR γ 过表达转基因克隆猪模型的建立. 中国兽医学报, 2020, 40: 1366–1371]
- 64 Wang H Y, Shih S C, Hung C Y, et al. The feasibility of using simulated targets in the stomachs of live pigs for full endoscopic submucosal dissection training. *Gut Liver*, 2014, 8: 619–624
- 65 Jeong Y, Jeon S, Eun S. Validation of animal models for facial transplantation research. *Transplant Proc*, 2020, 52: 1884–1890
- 66 Liao Y J, Liao C H, Chen L R, et al. Dopaminergic neurons derived from porcine induced pluripotent stem cell like cells function in the Lanyu pig model of Parkinson’s disease. *Anim Biotechnol*, 2023, 34: 1283–1294
- 67 Liu X F, Chen Q, Qin Z G et al. Construction of porcine DCD marginal donor model and pathological observation of donor kidney (in Chinese). *J Amry Med Univ*, 2023, 45: 426–432 [刘祥凤, 陈倩, 秦志刚, 等. 小香猪DCD边缘供体模型的构建及其供肾病理学观察. 陆军军医大学学报, 2023, 45: 426–432]
- 68 Shaver C M, Bacchetta M. Immune recognition of porcine organs transplanted into humans. *Lancet*, 2023, 402: 1112–1113
- 69 Denner J. Advances in organ transplant from pigs. *Science*, 2017, 357: 1238–1239

Breeding and applications of agricultural laboratory animal resources

GAO CaiXia, ZHANG He, YU HaiBo, MENG QingWen, LI ChangWen,
CHEN HongYan & XIA ChangYou

State Key Laboratory for Animal Disease Control and Prevention, Heilongjiang Provincial Key Laboratory of Laboratory Animal and Comparative Medicine, National Poultry Laboratory Animal Resource Center, Harbin Veterinary Research Institute, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Harbin 150069, China

Agricultural laboratory animals refer to animals or pets from agricultural breeding that have undergone strict selections and standardized breeding, mainly including chickens, ducks, pigs, horses, cattle, sheep, dogs, and minks. They are the basic and strategic biological resources for science and technological innovation and an important support to life science research. Moreover, the technology research on animal disease prevention and control heavily depend on agricultural laboratory animals. Therefore, we reviewed the development of agricultural laboratory animals at home and abroad, the platform construction of domestic agricultural laboratory animals, and the breeding of resources. We also analyzed the applications of agricultural laboratory animals in the prevention and control of animal diseases, research and development of biological products, production and testing, clinical teaching, creation of human medical models, and evaluation of medical materials.

agricultural laboratory animal, resource, breeding, application

doi: [10.1360/SSV-2023-0135](https://doi.org/10.1360/SSV-2023-0135)