



孙 强, 研究员, 博士生导师。中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心(神经科学研究所)非人灵长类研究平台主任。系国家杰出青年科学基金获得者、科技部中青年科技创新领军人才, 并且荣获2018年谈家桢生命科学创新奖、2019年国务院政府特殊津贴、2020年药明康德生命化学研究奖-学者奖、2022年度上海市自然科学奖一等奖。同时是中国实验动物学会理事、灵长类实验动物专业委员会常务理事, 上海市实验动物学会理事、生物安全专业委员会委员。获得中国首批“试管食蟹猴”, 利用慢病毒转染和基因编辑技术先后构建了多种实验猴疾病动物模型, 建立了基于精巢异种移植和激素注射的实验猴成熟加速技术, 并在国际上首次得到体细胞克隆猴和胚胎干细胞高比例嵌合的食蟹猴。此外, 为了向公众普及实验动物相关知识, 坚持实验动物科普写作多年, 是“实验动物那些事儿”公众号主要作者之一, 发表科普文章90余篇。

动物实验中性别“歧视”的危害与反思

孙 强

(中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心, 上海 200031)



[中国分类号] Q95-33 [文献标志码] B [文章编号] 1674-5817(2025)02-0247-04

本栏目在开始阶段曾和大家讨论过“为什么要开展动物实验”^[1]以及“如果动物实验不严谨”会有什么严重后果^[2]。这一期我们将进一步探讨影响动物实验严谨性的性别“歧视”问题及对策。

在生物医学研究发展进程中,“男性(雄性)主导”曾是一条不成文的“传统”。而在动物实验中,研究者也常常偏好使用雄性动物。乍看之下,选用雄性动物似乎有诸多“便利”,例如可以省去追踪雌激素变化的繁琐步骤,也可避免雌性动物因雌激素周期性变化带来的实验数据波动。然而,不容忽视的是,不同性别的个体间在生理结构、激素水平、免疫机制,乃至疾病发生和发展上存在显著差异。若仅从单一性别(雄性)个体中获取数据,再将研究结果“广而推之”,直接应用到另一种性别(雌性)群体,可能会给后者带来更高的安全风险与健康隐患。本文将从心血管、免疫等方面的最新生物医学研究出发,为读者揭示动物实验中“性别歧视”的现状与危害,并探讨为何“男(雄)女(雌)有别”这一问题值得我们高度重视。

1 生物医学研究中的“她”缺席

1.1 “单一性别”研究传统的历史与成因

回顾近现代医学史,女性群体在很多临床研究中,并未受到应有的重视。历史上,女性常被认为是医学

和生物医学研究的“小人物”而被排除在外——药物临床试验通常只招募男性志愿者。即使是在21世纪的今天,临床研究中女性的参与比例也低于男性。不仅如此,作为生物医学研究的临床前工作——动物实验通常也将使用雄性动物设置为默认选项。研究显示,在2011—2012年发表的1200余篇神经科学论文中,仅有42%注明了所用动物的性别,其中仅24%真正纳入了雌性动物^[3]。而在这些纳入了雌性动物的研究论文中,真正将雌性和雄性数据分开统计的屈指可数^[4]。这样的“单一性别”研究传统不仅存在于神经科学领域,在其他领域也普遍存在。加州大学伯克利分校的研究人员曾对2009年出版的34种生物医学期刊文献进行抽样分析,其中涵盖神经生物学、免疫学、生殖生物学等10个学科,结果显示,只有28%的实验同时使用了雌性和雄性动物^[4]。神经生物学和药理学两个主要学科的“雄性偏好”尤其明显,研究中雄性和雌性占比分别达5.5:1和5:1^[5]。

那么,为什么会产生这种现象呢?一方面,部分研究者担心雌性动物的激素周期会带来更多的数据“噪声”,增加实验复杂度^[6];另一方面,若将雌性和雄性分组研究,往往需要更大的样本量、更多的经费以及更长的实验周期^[7]。因此,基于种种考虑,不少研究团队在实验设计之初就选择了“只用雄性”这条“捷径”。然而,从科学的严谨性和对人类健康的全面

考量来看,这条“捷径”或许并不能节省时间和成本——因为忽视性别差异导致的数据偏差,很可能在后期研发或临床试验阶段造成更多的失败和资源浪费^[8]。

1.2 动物实验中的“两性别”政策与现状

针对动物实验中的“性别歧视”现象,加拿大卫生部早在2010年就要求其资助的项目在实验设计阶段必须考虑性别因素^[9]。此后,美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)也于2014年出台正式规定,要求科研项目应当尽量纳入“两性别”的实验动物,若仅使用单一性别,则需说明科学理由^[10]。这些政策的实施效果又如何呢?

十年后的2020年,美国西北大学医学院的Woitowich等^[5]发表了关于动物实验性别歧视问题的新一轮统计分析。通过对2009年和2019年发表的文献进行追踪分析,研究发现,同时使用雄性和雌性实验动物的论文占比在2009年为28%,到2019年增长为49%^[5];其中神经科学和免疫学领域的研究论文中“两性别”使用率提升最为显著,分别从29%和16%上升至63%和46%^[5]。尽管这一结果看似令人欣慰,但进一步分析却发现,在2019年发表的论文中,将雌性和雄性数据分开统计分析的比例反而低于2009年^[5]。这表明许多研究虽然在实验设计上纳入了雄性和雌性,但并未将性别视为一个潜在影响实验结果的重要变量进行深入研究。从整体来看,这种“在场却不受重视”的情况依旧未得到根本性改善。

目前,除北美地区出台了相对明确的要求外,欧盟、日本和中国等国家或国际组织还没有出台完善的强制性政策来约束科研项目必须将性别因素纳入考量。由此可见,动物实验中的“性别歧视”仍然是一个世界范围内尚未彻底解决的问题。

2 动物实验中性别因素的重要性

2.1 “男女有别”并非小误差

2.1.1 不同性别的心血管差异

心血管疾病是全球死亡率位居首位的疾病。女性绝经前的高水平雌激素在一定程度上能保护其心脏,使得绝经前女性的心脏病发病率显著低于同年龄段男性。但在绝经后,女性雌激素水平下降,心脏病发病率急剧上升;至50岁后,女性的患病率与男性相当,甚至在某些情况下更高^[11]。在小鼠心脏病实验模型中,雄性小鼠与雌性小鼠的心脏结构和细胞组成也存

在明显差异:雌性小鼠间充质细胞的数量大约是雄性小鼠的1.6倍,而雄性小鼠髓样细胞、粒细胞和B细胞的占比更高^[12]。如果通过切除性腺来消除激素影响,雄性小鼠和雌性小鼠的心脏细胞构成会逐步变得相似;再次补充雌激素或雄激素后,之前的差异又会重新出现^[12]。由此可见,性激素水平对于心脏结构及功能的调控极为关键。在此背景下,如果仅使用雄性动物构建模型来研究心脏疾病,其结论对雌性个体乃至女性患者的适用性可能会大幅削弱。

2.1.2 不同性别的免疫差异

男性和女性对外来病原和自身抗原的免疫反应非常不同。一般情况下,女性的体液免疫和细胞免疫都相对更强。研究发现,女性乙肝病毒携带者的病毒载量往往低于男性;人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)急性感染的女性血液中病毒载量比男性低约40%;面对各种疫苗,女性往往也能产生更好的免疫应答^[13]。反之,“免疫更强”也为女性增加了患自身免疫性疾病的风险,比如系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、干燥综合征(Sjögren syndrome, SS)等疾病的女性患者明显高于男性^[14]。有意思的是,NZB/WF1小鼠模型在系统性红斑狼疮的病理特征上与人类具有相似性——雌性小鼠的发病率和死亡率都远高于雄性小鼠^[15]。若只是使用雄性小鼠去研究SLE,就永远无法看清真实的两性世界中SLE的严重程度,也无法为患病率更高的女性患者提供更有效的干预措施。

2.2 “雌性缺失”对女性健康的隐形风险

在基础研究和药物研制阶段仅以雄性动物的实验数据为依据,很可能导致研究结果在面对女性激素水平、基因表达和代谢途径等特殊变化时出现效果误差。统计数据显示,女性的药物不良反应率大约是男性的1.5~1.7倍^[16]。这种差异一方面源于男性和女性的药物代谢通路可能存在不同,另一方面则因为多数药物的早期测试主要依赖雄性动物或人类男性受试者,缺乏针对女性人群的药物适应性研究。例如,美国最受欢迎的安眠药安比恩(Ambien,通用名为唑吡坦)在女性体内的代谢速度较慢,使得女性在服用后第二天早上体内药物浓度仍然较高,进而影响驾驶等需要高度警觉的活动^[17]。此药物反应上的性别差异促使美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)在2013年调整了女性的推荐剂量,将女性推荐剂量减半以降低不良反应风险^[18]。此外,低剂量的阿

司匹林在预防男性群体发生心肌梗死方面有疗效，而在女性群体中则更多地起到预防脑卒中的作用^[19-20]。

这些案例无疑凸显了药物研发和临床试验中性别因素的重要性，提示未来的医药研究和药物开发需要更加重视性别差异。在新药研发过程中，非常有必要从动物研究的最初阶段就将性别差异纳入考量；同时对现有药物也应该进行不同性别的回顾性研究，以完善研究结论，提高两性别治疗效果的一致性和安全性。

3 科研中“性别平衡”难以实现的原因及解决对策

3.1 原因

如前所述，在科学研究发展历史中，性别差异往往会被有意或无意地忽视。即便在部分科研人员对疏忽性别因素会造成严重后果有所认识的今天，科学研究中的性别平衡也难以实现。究其原因，除研究人员对于雌性动物性周期和研究成本的考量外，对性别差异的认识不足也是一个重要因素。许多研究者对于性别如何影响实验结果的具体情况缺乏深入理解，有时甚至认为只要实验结果看起来可行就足够了。这种思维方式可能导致研究结果无法广泛适用于不同性别。

此外，相关政策和审稿制度的不严格也助长了这一现象。尽管加拿大卫生部和美国NIH已经要求在研究申请和资助阶段考虑性别因素，但在更多的国家和地区，类似的要求尚未成为标准或纳入科研审批制度。即便主流期刊在投稿指南中提出了性别因素的相关建议，但往往缺乏强制约束力，导致许多研究人员仍未能充分考虑“性别平衡”的重要性。

综上，科研中对性别差异的忽视既来自资源和认知的匮乏，也受到现行政策和审批制度的制约。面对这种情况，科学界需要加强对性别因素的重视教育、制定严格的支持政策和完善学术审稿标准，以推动科学研究中的“性别平衡”，确保研究结果的普遍适用性和科学严谨性。

3.2 对策

在生物医学研究中，性别因素的忽视不仅是一个研究设计上的缺陷问题，也关系到科研质量和成果的适用性。对此，可以从以下几个方面着手来解决这个问题。

首先，科研资助机构应该完善审批与监管流程，借鉴加拿大卫生部和美国NIH的经验，强制要求在项目申报阶段明确说明是否考虑性别因素以及如何设计实验来分析不同性别的数据，这可以从源头上保证科

研资金的合理使用，并促进研究质量的提升。

其次，学术期刊和学术团体应加强对提交稿件的质量审核，确保研究者在方法学部分详细注明动物的性别分配，并检查是否进行了性别分组分析。对于未充分考虑性别差异或未能提供忽视性别差异的理由的研究论文，应要求作者补充相关数据或在讨论部分明确指出研究的局限性。

再次，高校和科研院所应在教育环节强调动物性别差异的科学性，通过系统化课程和专题讲座帮助研究人员深入理解性别如何影响生理和遗传表现，以及这些差异对实验结果可能产生的影响，尤其是依赖单一性别动物实验获得的医药制品曾在实际应用中带来怎样的不良后果。通过理论教育和实践教训警示，达到从思想上消除科研中忽视“性别平衡”的根本性问题。

最后，通过多中心合作和大数据共享的方式，排除饲料差异、微生物组差异及饲养密度差异等环境因素的干扰，让性别因素的影响得以被更充分、准确地提炼和显示。如国际小鼠表型分析联盟（International Mouse Phenotyping Consortium, IMPC）曾对4万多只基因敲除小鼠的表型数据进行大规模汇总，并在不同实验中心进行重复验证，找出了许多表型在雄性小鼠和雌性小鼠之间的差异^[21]。对大规模数据的多中心合作研究和分析，可以帮助科研人员更准确地识别和理解性别因素对研究结果的影响。这种合作不仅能减少单一环境的局限性和偏差，还能通过广泛整合数据库资源，加深我们对不同疾病模型用于不同性别群体研究适宜性的理解，进而推动个性化医疗的发展。

通过这些措施的实施，可以逐步提高科研领域对性别差异的认识和重视，从而提升研究结果的适用性和科学性。这不仅是学术界的责任，也是科研人员向社会公众承诺的一部分，以确保科研成果能够公正地惠及每一个人。

4 结语

研究人员开展动物实验的初衷都是为了人类健康，但如果在实验过程中只用雄性动物，那么我们更精准地表述或许应该是“为了男性健康”。事实证明，无论是心血管疾病、感染性疾病，还是代谢疾病或自身免疫疾病，都存在显著的性别差异。对这些差异视而不见，不仅与科学精神相悖，更会对女性乃至整体人群带来潜在危险。重视性别差异显然有助于提高研究的准确性。而且通过雌性和雄对比，我们可以识别更多潜在的生理机制与调控靶点，避免得出“半吊子”

结论。同时,重视性别差异还有助于加快新药研发进程。在动物实验阶段即实施雌性和雄性分组,并依据实验结果及时调整后续临床试验,能够有效降低临床阶段遭遇不良反应的突发风险。从宏观角度看,在实验动物分组中纳入不同性别,前期看似增加了投入,但长远来看,不同性别的纳入能够有效减少因性别差异导致的实验数据偏差、结论局限性,从而避免重复实验与资源浪费。最后,从动物实验伦理角度考量,在“3Rs”原则(替代、减少、优化)的指导下,重视不同性别动物的使用是真正优化实验设计、避免无谓的动物牺牲、使研究结论实现社会价值最大化的保障。

需要强调的是:动物实验中的“性别歧视”,并非只是一种道德或社会议题,而是实实在在影响科学严谨性和公众健康的关键因素。随着研究逐步深入,我们对生理、免疫和遗传机制的认识越发细化,对性别变量的忽视只会让结论更加片面,甚至可能产生误导。让“她(雌)”在科研实验中得到与“他(雄)”同样的重视,不仅是对科学客观性的尊重,更是对所有女性乃至所有人健康的守护。换句话说,只有真正做到男性和女性平等、雄性和雌性并重,我们才能在未来的医学与生物学研究中跨出更稳健、更全面的一步。

致谢:本文得到了“中国科学院战略生物资源专项实验动物平台项目”(编号:KFJ-BRP-005)的支持。

[参考文献 References]

- [1] 孙强. 为什么要开展动物实验[J]. 实验动物与比较医学, 2024, 44(1): 121-126. DOI:10.12300/j.issn.1674-5817.2023.177.
- [2] 孙强. 如果动物实验不严谨[J]. 实验动物与比较医学, 2024, 44(2): 234-237. DOI:10.12300/j.issn.1674-5817.2024.039.
- [3] CLAYTON J A, COLLINS F S. Policy: NIH to balance sex in cell and animal studies[J]. *Nature*, 2014, 509(7500): 282-283. DOI: 10.1038/509282a.
- [4] BEERY A K, ZUCKER I. Sex bias in neuroscience and biomedical research[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2011, 35(3): 565-572. DOI:10.1016/j.neubiorev.2010.07.002.
- [5] WOITOWICH N C, BEERY A, WOODRUFF T. A 10-year follow-up study of sex inclusion in the biological sciences[J]. *eLife*, 2020, 9: e56344. DOI:10.7554/eLife.56344.
- [6] PRENDERGAST B J, ONISHI K G, ZUCKER I. Female mice liberated for inclusion in neuroscience and biomedical research[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2014, 40:1-5. DOI:10.1016/j.neubiorev.2014.01.001.
- [7] BEERY A K. Inclusion of females does not increase variability in rodent research studies[J]. *Curr Opin Behav Sci*, 2018, 23: 143-149. DOI:10.1016/j.cobeha.2018.06.016.
- [8] COLLINS F S, TABAK L A. Policy: NIH plans to enhance reproducibility[J]. *Nature*, 2014, 505(7485): 612-613. DOI: 10.1038/505612a.
- [9] HEALTH-CANADA. Health portfolio sex - and gender-based analysis plus policy: advancing equity, diversity and inclusion [EB/OL]. (2023-01-27)[2025-02-25]. <https://www.canada.ca/en/health-canada/corporate/transparency/health-portfolio-sex-gender-based-analysis-policy.html>.
- [10] National Institutes of Health. Consideration of sex as a biological variable in NIH-funded research[EB/OL]. (2015-06-19) [2025-02-25]. <https://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-OD-15-102.html>.
- [11] Cleveland Clinic. Early warning signs of a heart attack[EB/OL]. (2024-09-16) [2025-02-25]. <https://health.clevelandclinic.org/early-signs-of-a-heart-attack>.
- [12] SKELLY D A, SQUIERS G T, MCLELLAN M A, et al. Single-cell transcriptional profiling reveals cellular diversity and intercommunication in the mouse heart[J]. *Cell Rep*, 2018, 22(3):600-610. DOI:10.1016/j.celrep.2017.12.072.
- [13] KLEIN S L, FLANAGAN K L. Sex differences in immune responses[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(10): 626-638. DOI: 10.1038/nri.2016.90.
- [14] FAIRWEATHER D, ROSE N R. Women and autoimmune diseases[J]. *Emerg Infect Dis*, 2004, 10(11): 2005-2011. DOI: 10.3201/eid1011.040367.
- [15] DUBOIS E L, HOROWITZ R E, DEMOPOULOS H B, et al. NZB/NZW mice as a model of systemic lupus erythematosus[J]. *JAMA*, 1966, 195(4): 285-289. DOI: 10.1001/jama. 1966. 03100040091025.
- [16] HENDRIKSEN L C, VAN DER LINDEN P D, LAGRO-JANSSEN A L M, et al. Sex differences associated with adverse drug reactions resulting in hospital admissions[J]. *Biol Sex Differ*, 2021, 12(1):34. DOI:10.1186/s13293-021-00377-0.
- [17] ZHAO H, DIMARCO M, ICHIKAWA K, et al. Making a 'sex-difference fact': ambien dosing at the interface of policy, regulation, women's health, and biology[J]. *Soc Stud Sci*, 2023, 53(4):475-494. DOI:10.1177/03063127231168371.
- [18] Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA approves new label changes and dosing for zolpidem products and a recommendation to avoid driving the day after using Ambien CR[EB/OL]. (2013-05-14) [2025-02-25]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-approves-new-label-changes-and-dosing-zolpidem-products-and>.
- [19] RIDKER P N, COOK N R, LEE I M. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women[J]. *J Vasc Surg*, 2005, 42(1):179. DOI:10.1016/j.jvs.2005.04.009.
- [20] ROSANO G M C, LEWIS B, AGEWALL S, et al. Gender differences in the effect of cardiovascular drugs: a position document of the Working Group on Pharmacology and Drug Therapy of the ESC[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(40): 2677-2680. DOI:10.1093/eurheartj/ehv161.
- [21] KARP N A, MASON J, BEAUDET A L, et al. Prevalence of sexual dimorphism in mammalian phenotypic traits[J]. *Nat Commun*, 2017, 8:15475. DOI:10.1038/ncomms15475.

(收稿日期:2025-02-24 修回日期:2025-04-23)

(本文责任编辑:丁宇菁)

[引用本文]

孙强. 动物实验中性别“歧视”的危害与反思[J]. 实验动物与比较医学, 2025, 45(2): 247-250. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2025.025.