

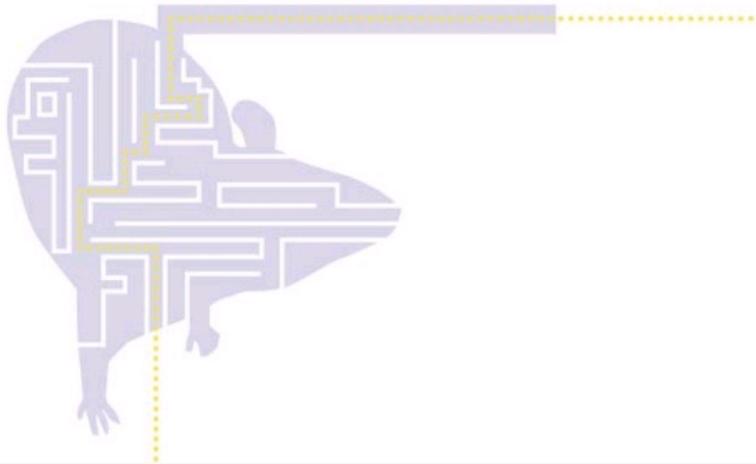
作者: 张章 来源: 中国科学报 发布时间: 2014-5-15 9:00:01

选择字号: [小](#) [中](#) [大](#)

临床前研究: 让老鼠物尽其用

科学家呼吁严格设计提高动物模型效果

如果没有这些投资项目, 更多的患者和资金将被浪费在那些不提供信息或令人失望的临床实验中。



图片来源: Claire Welsh

在失败的转化实验中, 老鼠作为最令人不安的因素之一承担了过错。即便动物实验证明一种疗法是安全和有效的, 但当用于人类时, 仍有超过80%的潜在疗法失败。动物模型通常被谴责为检验一种实验药物能否成为有效疗法的欠佳预测变量。然而, 真正的原因往往是临床前研究并未进行严格设计。

对于一种潜在疗法的一系列临床试验需要花费数百万美元, 人力成本甚至更大: 绝症患者可能只有一次机会尝试一种未经证明但具有希望的治疗方法。临床试验通常需要患者投入1年甚至更长时间到治疗中, 并且在试验中他们不被允许同时选择其他试验。美国马萨诸塞州肌萎缩侧索硬化症(ALS)治疗发展研究所首席科学顾问Steve Perrin表示, 启动没有扎实动物数据支持的临床试验从而让患者置身治疗测验之外, 可能是一个更好的成功机会。

ALS是一种致命的神经变性疾病, 也被称为路格里克氏病或运动神经元病。《自然》杂志撰文指出, 在过去10年里, 大约有12种ALS实验疗法进入临床试验阶段。在动物模型中, 所有这些疗法都被证明能缓解疾病。但除了1种以外, 这些疗法在临床试验中全部失败。

在ALS治疗发展研究所, Perrin及其同事利用小鼠模型测试了超过100种治疗ALS的潜在药物(大部分尚未发表)。在相同的小鼠模型中, 其中一些药物能减缓疾病的发展。这些药物中有8个最终在涉及数千人的临床试验中失败。

经历了近10年的确认工作后, ALS治疗发展研究所出台了指导方针, 以期能降低临床前试验中的假阳性结果, 从而阻止无根据的临床试验。这些建议也适用于其他疾病, 其条款包括: 严格评估动物的生理和生物化学特性, 生产数学模型辅助实验设计, 例如一个实验中应当包含多少只老鼠等。“这种简单步骤被忽略的频率令人惊讶。”Perrin说。例如, 很难找到一篇文章论述临床前动物实验是由统计模型支

相关新闻

相关论文

- 1 专家呼吁规范高敏心肌钙蛋白临床应用
- 2 全球临床试验开启心脏性猝死1.5级预防新领域
- 3 临床试验显示新方法对抵抗常规癌症或有效
- 4 国产手术机器人首次用于临床
- 5 北大医学部恢复两个五年制本科招生
- 6 全国首部《临床分子诊断学》出版发行
- 7 肝癌靶向新药进入临床研究
- 8 临床试验显示一种抗艾滋病药可防治宫颈癌

图片新闻



>>更多

一周新闻排行

一周新闻评论排行

- 1 北邮一院长冒领科研经费终审获刑十年半
- 2 复旦大学青年教师薪酬拟并轨
- 3 2013、2014年度长江学者开始推荐
- 4 中央财政下拨逾30亿元支持国家重点实验室
- 5 五所大学将联合培养大数据分析硕士
- 6 广州科信局局长受贿获刑 行贿人包括两教授
- 7 施一公撰文谈生命科学: 21世纪最活跃的学科
- 8 中国科协年会热议女科学家“泄漏管道”现象
- 9 南京大学出炉“文科院士”
- 10 基金委声明全文: 受资助项目论文开放获取

>>更多

编辑部推荐博文

- 驳斥恽教授的某些观点
- 毕业生就业系列(6) 秘境
- 【恋爱】不顺, 会出【人命】
- 一篇文章是这样炼成的(四): 署名问题
- 坏人当官了还是当官后变坏了? 论知识分子素质
- 这里的黎明很热闹

>>更多

论坛推荐

- PM2.5老师讲课课件, 与大家分享。基础知识普及
- 数学桥——对高等数学的一次观赏之旅

持的，以便将实验噪音最小化。

Perrin提到，虽然这些前期工作成本高昂、耗费时间，并且本身不会产生新疗法，但是如果没有这些前期投入，临床试验所消耗的资源可能更多，生命也可能逝去。

了解动物

ALS治疗发展研究所的科学家研究证明了动物学模型最初的生理学描述如何难以包含动物的所有特征。ALS的发展过程以支配骨骼肌神经元的退化为特点。基因测序和遗传研究暗示，RNA结合蛋白是维持运动神经健康的关键因素。表达RNA结合蛋白TDP43的一种突变形式的小鼠模型能显示ALS的特征：运动神经元丧失、蛋白质聚集和渐进式的肌肉萎缩。

但是，有关这些老鼠的进一步研究揭示出重要的不同。在患者（和建立的小鼠模型）中，麻痹会随时间加重。但Perrin及同事并未在TDP43突变的老鼠身上观察到这一进程。研究人员表示，步态和握力测量显示，它们的肌肉亏损实际上是轻微的，尸体解剖也发现，这种动物不是死于肌肉萎缩，而是由肠平滑肌退化引发的急性肠梗阻。

尽管现有的TDP43突变老鼠在研究针对特定疾病机理的药物的效果方面可能有用，但显示出的药物延长生命的能力很可能与人类并不相干。“使用动物模型进行转化研究的科学家必须开始警惕。”Perrin说。

消除噪音

ALS治疗发展研究所的研究人员对近5500只老鼠进行了荟萃分析，在过去4年中，这些老鼠被用于治疗或对照组研究。所有老鼠的SOD1基因都有特定的缺陷，10%的ALS遗传患者出现了该基因的突变。相关研究工作发现了在动物身上的所有意外变异及控制方法。

大约90%的老鼠的平均寿命为134天，上下浮动10天。在对存活时间更短或更长的老鼠进行仔细观察后，研究人员发现一些因素会使该数字产生相当大的噪音，并且可能导致假结果的出现。至关重要的是，理解这种变化需要仔细监控数以百计或几代老鼠。

其中一个因素是无法排除动物死亡与所研究的疾病无关。另外，科学家也无法将同窝出生的幼鼠分离到控制组和治疗组，也没有将性别包含在统计分析内。雄性SOD1老鼠症状出现时间要比雌性早1周，死亡也早1周。鉴于1周相当于4%的可变生存率，这种差异很容易被误解为是药物的效用。

还有一个因素是引发疾病的基因。通常，一群实验设计鼠繁殖的后代，疾病显型可能消失。对于包括ALS在内的多种疾病而言，动物模型携带致病基因的多个副本，而这些复制基因通常不是通过细胞分裂产生配子等稳定方式传递的。因此，常规基因分型实验对确保老鼠后代的转基因副本没有变少且疾病没有减缓至关重要。

Perrin及同事曾数次发现这种情况。2010年，所有的TDP43突变老鼠在200天里死亡。研究人员从这些老鼠的繁殖后代中选取老鼠进行了观察，结果它们能活400天，并且没有显示疾病特征。为了完成TDP43突变老鼠的特征描述工作，研究人员花费数月时间回交了老鼠种系，以创建稳定的显型。Perrin提到：“特征描述能标记更精细的转化问题。”

另外，对于旨在预测延长存活或减缓症状发展等疗法效益的研究而言，一种数字模拟法合乎规程。这能将动物模型中观察到的典型变异结合进计算多少动物应被分配给实验组。根据Perrin等人的计算，高变量动物模型中，每组需要数百只动物。

而且，在评估一种药物的疗效之前，研究人员将能调查动物可以忍受什么、药物是否能到达相应的组织以及药物在体内会多快代谢掉或退化。研究人员预计，要描绘分子的毒性特征需要花费3万美元和6~9个月时间，而评估是否能到达相应组织和有足够的半排出期则反映了潜在效用。

- 第二篇文章顺利出版，把自己所写的部分材料拿出来分享给大家！
- 环保工程设计计算软件全集
- 2001-2010全国医学博士英语统考真题（无水印珍藏版）
- 数据挖掘

[更多>>](#)

如果这些结果是有前途的，那么检测一种药物是否能延长动物寿命是有保证的——每剂药物将花费10万美元并需要12个月。至少要检测3剂，才能有助得到真实的药物反应，并设置合理的剂量水平。

因此Perrin表示，即使假设动物模型已经被充分描述，还须投入33万美元以确定单个药物是否能治疗人类疾病。研究人员表示，这似乎是值得的，一个药物经过临床试验阶段需要数千名患者，并花费数年时间和数百万美元。

共同努力

“随着学术实验室将注意力转移到转化研究中，描述动物模型特征的重担便落在它们身上。”Perrin说。虽然与临床试验相比，这笔投入所需的时间和经费远远超过了任何一个实验室的预期。“这些责任和产生的小鼠模型应该共享。”他说，“起码研究人员应该将新动物模型放置在公共知识库中，以便其他研究小组能重复该工作。”

另外，公共和私人机构也应该资助这些特征描述研究，并将其作为特定项目。一个好例子是阿尔茨海默氏症神经影像创新计划，它是一个旨在寻找该疾病的诊断生物学标记的大型合作研究。

竞争性招标和阶段性支付将促使科学家使用合格实验组进行必要的实验，并得出普遍有效的结果。不过，“这种单调的工作将不会直接带来突破或疗法，并难以符合一般拨款计划或研究生训练项目的目标”。Perrin说，但如果没有这些投资项目，更多的患者和资金将被浪费在那些不提供信息或令人失望的临床实验中。（张章）

《中国科学报》（2014-05-15 第3版 国际）

打印 发E-mail给: 

以下评论只代表网友个人观点，不代表科学网观点。

2014-5-15 11:03:08 luntan188

虚拟技术是促进医学进步的重要技术。动物模型是虚拟技术在医学领域的应用。

目前已有1条评论

[查看所有评论](#)

需要登录后才能发表评论，请点击 [\[登录\]](#)