

人類要當小白鼠了？

在藥物研發中沿用近百年的動物實驗，迎來了重要轉折點。

當地時間4月10日，美國食品藥品監督管理局（FDA）在官網發佈公告，在單克隆抗體藥物及其他藥物的研發中，將逐步以更高效、更貼近人體反應的「新興替代方法」（以下簡稱「替代方法」）取代動物實驗，這一政策在臨床試驗新藥申請中即刻生效。

關於動物實驗的爭議已持續多年。一方面，動物實驗成本高昂，而且在倫理和有效性上受到質疑；另一方面，現有替代方法在效果和安全性上仍不夠成熟。FDA指出，科學進展和政策推動共同促成了當下的「有利時機」。

多位受訪專家認為，此次政策發佈標誌著美國有關動物實驗的長期爭議走到了臨界點，動物實驗被替代的趨勢愈加明顯。美國約翰斯·霍普金斯大學動物實驗替代中心主任、循證毒理學首席教授托馬斯·哈通對介紹，這一舉措表明FDA對替代方法的預測能力充滿信心，未來藥物研發進程有望加快，但替代方法的安全性與有效性仍需長期評估。

「動物實驗的價值被高估了」

19世紀80年代，德國生理學家埃米爾·貝林通過豚鼠實驗，開發出白喉免疫療法，並因此獲得1901年首屆諾貝爾生理學或醫學獎。此後，動物實驗開始系統化地應用於藥物研發，成為評估新藥安全性與有效性、連接分子研究與臨床試驗的重要環節。1938年，美國國會通過《聯邦食品、藥品和化妝品法案》，要求所有藥物上市前提供包括動物實驗在內的安全性證據。

香港中文大學（深圳）智能生物芯片與生物電子實驗中心主任、加拿大工程院院士李晨鐘向介紹，在美國，推動取代動物實驗進程的不僅有FDA，還有國家環境保護局（EPA）、美國國家標準與技術研究院（NIST）等機構，「正是在多個聯邦部門的合力推動下，才邁出了這關鍵一步」。

「動物實驗的價值被高估了。」托馬斯·哈通認為，在許多藥物研發環節，動物實驗已不再是最佳選擇。FDA報告指出，超過90%在動物模型中表現出安全有效的藥物，最終未獲批准用於人體。特別是在癌症、阿爾茨海默病等常見疾病中，動物實驗的預測成功率極低，一些在動物模型中被認為安全的化合物，可能在人體試驗中具有致命風險。

相較於化學藥物，動物實驗在生物藥物研發中的局限性更大。FDA發佈的公告中，就首先從單克隆抗體藥物的研發「開刀」。清華大學化學系長聘教授、國家卓越工程師



學院院長梁瓊麟對介紹，人類與其他動物在基本生理結構上存在顯著差異，這在藥物研發中始終是一個挑戰，特別是在單克隆抗體藥物研發中，遺傳基因的種屬差異更加明顯，動物實驗往往難以獲得具有參考價值的結果。

李晨鐘認為，取代動物實驗的目標還在於低成本、提高篩選效率，並精準評估藥物反應。目前，藥物研發中的動物實驗成本高昂，實驗週期也很長。FDA提到，開發一種單克隆抗體藥物的成本為6.5億—7.5億美元，開發週期長達9年，過程中通常需要使用144只非人靈長類動物，每隻成本高達5萬美元。和巨大花費不匹配的是，和人體相關的問題通常只有在臨床試驗或藥物獲批後才顯現。

替代動物實驗的趨勢由來已久。自20世紀80年代起，FDA便基於「3R（替代、減少、優化）原則」推動動物實驗的替代方法。2017年，FDA發佈《預測毒理學路線圖》，鼓勵使用計算機模型和體外方法，以減少對動物實驗的依賴。

2022年9月，美國國會通過《FDA現代

化法案2.0》，首次明確新藥研發可不再強制進行動物實驗，允許採用經過驗證的替代方法。然而，由於此後兩年內FDA未出台實施細則，2024年12月，美國國會又通過《FDA現代化法案3.0》，不過，該法案目前尚未完成立法程序。

替代方法靠譜嗎？

FDA局長馬丁·馬卡裡表示，替代方法不僅有助於降低研發成本和藥品價格，還能更快速、更可靠、更安全地提供治療方案，實現公共衛生和倫理道德的雙贏。

FDA在公告中提到，替代方法包括人工智能預測模型、人體類器官及器官芯片等。類器官與器官芯片統稱為「微生理系統（MPS）」，可模擬人體器官功能，揭示在動物模型中常被忽視的毒性反應。浙江大學遺傳學研究所研究員蔣明長期從事類器官模型構建與藥物篩選工作。他對介紹，類器官是基於人類干細胞構建的三維模型，能夠模擬特定器官及其協同作用過程。相比動物實驗，類器官在結構和功能上更貼近人體，尤其在腫瘤藥物開發中，可實現更精準、個體化的研發路徑。

「MPS有望在早期篩選階段替代部分動物實驗，快速篩選出候選藥物，大幅提升研發效率，但其構建過程極為複雜。」李晨鐘用他參與的一項美國工程研究中心的項目舉例，為了構建半個立方厘米大小的心肌模型，就要投入超過5000萬美元，研發週期長達十年。「最難的是實現功能性。」他說，要替代動物實驗，MPS不僅要還原器官結構，更需具備代謝、免疫等複雜生理功能。

「這是器官芯片研究領域的一大突破。」李晨鐘介紹，經過近幾年的實驗積累，越來越多數據表明，特定場景下，MPS獲得的數據不僅可與動物實驗數據具備可比性，而且成本更低、效率更高，還能減小物種差異帶來的偏差。

但MPS仍有不少局限。哈通介紹道，MPS難以全面模擬人體複雜的系統，尤其是多器官之間的聯動本身就非常複雜，涉及免疫系統時，更難以通過單一模型來還原。此外，MPS的技術要求和操作流程缺乏統一標準，不同實驗室之間難以互相驗證結果。

FDA也鼓勵開發者利用基於AI的計算模型預測藥物效果。李晨鐘認為，儘管計算模型在藥物研發中的精度不斷提高，但仍然只能作為輔助工具提供預測，藥物是否有效、安全以及藥效如何，仍需依賴後續實驗。哈通也表示，計算機模擬工具嚴重依賴高質量的數據集，而對於新靶點，這些數據集仍不完備。FDA在公告中提到，其他替代方法還包括離體人類組織、高通量細胞篩選、人體志願者的微劑量和成像研究等。為了推動替代方法的驗證與推廣，FDA將與國立衛生研究院（NIH）等聯邦機構合作，並通過跨部門協調委員會對替代方法評估和驗證。

「設定了明確時間表」

美國國家生物醫學研究協會4月10日發佈聲明，認為「目前在生物醫學研究和藥物開發中，尚無任何方法能完全取代動物模型」。FDA發佈這一政策後，也有許多批評聲音指出，取消動物實驗過於激進，是在把人類當小白鼠。如何確保替代方案的安全與可靠，正在成為替代動物實驗中的焦點問題。

哈通認為，安全地取代動物實驗需要一個嚴格的驗證過程，包括與已知的人體試驗結果對比，並明確每種替代方法的適用場景。在過渡階段，藥物研發過程中仍需同時提交替代方法和動物實驗的數據，以「確保在減少動物依賴的同時，維持甚至提高藥物的安全性」。

「與此前通過國會立法推動不同，此次是由FDA作為監管機構直接發佈政策，並設定了明確時間表。」梁瓊麟表示。4月10日發佈的路線圖中，FDA提出將以單克隆抗體藥

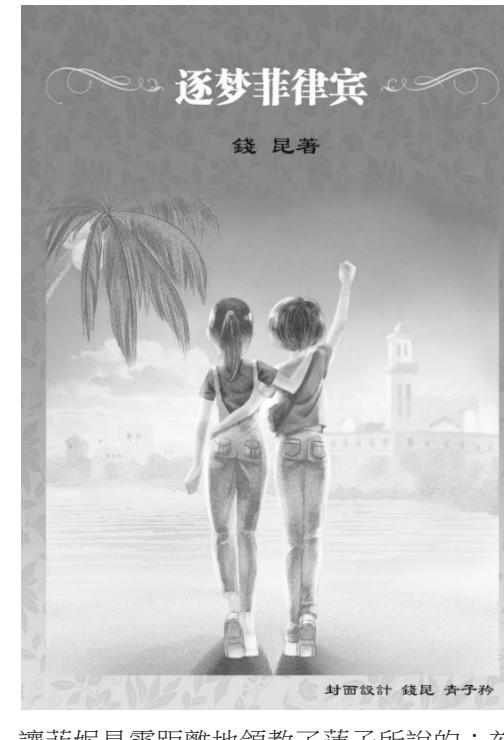
物為試點，未來三年內，把靈長類動物的毒理學試驗週期從6個月縮短至3個月，並計劃在3—5年內，將動物實驗轉變為臨床前評估中的「非常規手段」。

FDA在公告中提到，4月10日起，製藥企業在提交新藥申請時，除了可以使用替代方法的數據，還可以引用來自其他符合規定國家的用藥數據。同時，FDA將建立開放的數據庫，彙集和共享全球藥物研發與使用信息。為激勵企業使用上述新路徑，提交此類數據的公司可能獲得簡化的審查流程。

李晨鐘觀察到，目前，不少製藥公司對替代方法仍持觀望態度，傾向於待技術更成熟、監管認可更清晰後再進入。「這是因為目前替代方法產生的數據還不能通過審批，也沒有形成明確的產業回報。」他說。

李晨鐘認為，FDA的新政策將促使製藥公司與科研機構更加積極地合作，一些大型藥企也會加快推進替代方法。更為關鍵的是，該政策將推動替代方法的標準化建設，制定統一、可重複且獲得監管認可的使用規範。在美國，眾多高校和企業都希望參與替代方法的標準制定。2017—2020年，李晨鐘曾擔任美國國家科學基金委生物傳感部門主任，他協同FDA、NIST與NIH等多個政府部門討論後，決定由高校聯合製藥公司組成多支隊伍，每支隊伍分別負責一種類器官和類器官芯片的標準制定。李晨鐘稱，「把蛋糕切給各個機構後」，各方根據自身技術優勢明確分工，既避免了重複競爭，也提升了整體研發效率。

FDA在路線圖中提出，未來將制定替代方法的使用指南，並通過對比替代方法的預測結果與臨床數據，不斷更新指南內容。同時，藥物研發週期縮短了多少、動物實驗減少了多少，也將成為衡量替代方法有效性的關鍵指標。FDA計劃逐步減少動物實驗，最終在適當時機實現全面取代。



讓菲妮是零距離地領教了蓮子所說的：刻薄寡恩的生活版——見不得員工清閒和說笑，總有事情讓你忙個不停，才能看到她的笑容；令人吃驚的還有，午餐後，坐的椅子便不翼而飛了，很顯然，這是不讓人坐的物語；而更令菲妮感到莫大恥辱的是，只要她接近收銀台，夢麗便關小抽屜。

半個月的酬金拿到了，這真是一張辛苦的錢啊！每日清晨五點半起床，六點半出門，為了省錢不敢坐電車，而是乘吉尼車從8區到MUNOZ，再轉車往中國城，但車到了勒道時必塞車，不想遲到的菲妮常常是率性下來，穿行在烏煙瘴氣的吉尼車陣中，走過人來人往的王彬街，來到了附近巴石河的「炎荒書店」。除15日下午的早退，她從不遲到，更不搞特殊化，而是親力親為，儘量不假他人之手，重活累活自己扛。只因為以書相伴令菲妮很快活，以至於忘卻了現實的冷漠和殘酷。

對於夢麗的求教，把其父親寫的格律詩詞解釋給她聽的要求，是從心裡樂而為之，並在解釋後，背了下來，這讓不諳古詩詞格律的夢麗很是嘆服和刮目相看；對其父親寫給她的信，請菲妮念一遍，她也欣然答應；至於其父親用文言文寫成的《自傳》，也在其殷切的希冀下用白話文翻譯了過來；對待一些被她視為天書的資料，菲妮也是以淺現的語言講解……

在「炎荒書店」十五天的工作經歷，

(一〇八)

錢昆歐遊打油詩

巴奧期間

巴奧期間貨通脹，
吃住行觀價高昂。
歐遊難得逢奧運，
月費千金又何妨。

