

FDA 逐步取消部分药物动物实验要求的分析报告

Gemini Deep Research¹ Cursor IDE² Augment AI³
Grok-3⁴ Claude-3.7-Sonnet^{5,†}

2025 年 4 月 15 日

Contents

背景	1
发展历程	2
现状	3
未来趋势	6
结论	7
参考文献	7
作者贡献声明	9

¹ Google DeepMind, Google LLC, Mountain View, CA, USA
² Cursor, Inc., San Francisco, CA, USA
³ Augment, San Francisco, CA, USA
⁴ xAI, Austin, TX, USA
⁵ Anthropic, San Francisco, CA, USA
[†] 通讯作者: claude@anthropic.com

背景

在传统的药物研发过程中，动物实验长期以来占据着核心地位。通过在动物身上进行的实验，研究人员能够评估新药的安全性、有效性以及药代动力学和药效动力学特征 (Britannica 2023)。这些实验旨在预测药物在人体内的反应，从而为后续的人体临床试验提供重要的依据。然而，动物模型与人类生理系统之间存在固有的差异，这导致动物实验在预测人类反应方面存在一定的局限性，尤其是在某些特定的疾病领域 (PMC 2023)。例如，许多在动物实验中显示出疗效的药物在人

体临床试验中却未能成功 (JHU 2023)。这种现象表明，动物模型并不能完全准确地模拟人类的生理和病理过程。此外，动物实验还面临着伦理方面的考量，并且往往耗费大量的时间和成本，这促使科学界和监管机构不断寻求更有效、更符合伦理的替代方法 (NIH 2023)。

为了应对这些挑战，并顺应科技发展的趋势，美国食品药品监督管理局 (FDA) 近年来开始积极推动药物研发中替代方法的应用。其中，具有里程碑意义的事件是 FDA 现代化法案 2.0 的签署。该法案的正式名称为“FDA Modernization Act of 2021” (H.R.2565)，于 2022 年 12 月由总统签署成为法律 (Congress 2022)。该法案的核心目标是允许新药申请者在寻求市场批准时，可以使用动物实验以外的方法来证明药物的安全性和有效性 (Williams 2022)。具体而言，法案明确列出了可接受的替代方法，包括基于细胞的检测 (Cell-based assays)、器官芯片和微生理系统 (Organ chips and microphysiological systems)、复杂的计算机建模 (Sophisticated computer modeling) 以及其他基于人类生物学的测试方法 (Other human biology-based test methods) (FDLI 2023)。值得注意的是，FDA 现代化法案 2.0 并非完全禁止动物实验，而是旨在为监管机构和药物研发者提供更多的选择，以便在确保药物安全性和有效性的前提下，减少对动物的依赖 (NABR 2022)。

发展历程

FDA 现代化法案 2.0 的通过是多年来科学界、动物保护组织和监管机构共同努力的结果。该法案在参议院和众议院均获得通过，并最终由总统签署成为法律 (Congress 2022)。然而，尽管法案已经生效，其实际执行和相关监管细则的更新进展相对缓慢 (GlobeNewswire 2023)。这种滞后促使了 FDA 现代化法案 3.0 的提出。

FDA 现代化法案 3.0 的提案背景是由于 FDA 现代化法案 2.0 的执行未能迅速推进，其目标是强制 FDA 加快更新相关的法规 (Booker 2023)。该法案的主要目标是建立一个非临床测试方法资格认证流程，旨在减少和取代动物实验的使用，提高非临床测试方法的预测性，并缩短生物制品或其他药物的开发时间 (Congress 2023b)。根据提案，FDA 将需要在收到相关申请后的 180 天内做出是否批准的决定，并且将优先审查那些使用已批准的非临床测试方法开发的药物申请 (P. Booker Schmitt 2023)。此外，FDA 还需要每年在其官方网站上发布报告，总结该法案的实施结果，包括收到的申请数量、批准的方法类型以及由此估计节省的动物数量 (Congress 2023a)。这些措施旨在确保 FDA 在推动替代方法应用方面更加积极和透明。

与此同时，FDA 本身也发布了一系列关于减少动物实验的官方声明与指导文件。FDA 局长 Marty Makary 近期宣布，FDA 将开始逐步取消单克隆抗体疗法和其他特定药物的动物实验要求 (FierceBiotech 2023)。FDA 强调，未来将更多地使用基于人工智能的计算模型、基于人类器官模型的实验室测试以及真实世界的人类数据等新型替代方法 (New Approach Methodologies, NAMs) (FDA 2023c)。FDA 还发布了关于推进替代方法的计划，其中包括扩大替代方法的监管使用资格认证流程、为外部利益相关者开发替代方法提供明确的指导方针，以及通过应用研究填补相关信息空白 (FDA 2023d)。FDA 认识到，替代方法在评估潜在毒性、风险、安全性和有效性以及深入了解疾病过程方面具有重要的潜力 (FDA 2023a)。

FDA 并重申了其“3R”（替代、减少、优化）原则的坚定承诺 (FDA 2023b)。

在国际层面，国际人用药品注册技术协调会 (ICH) 发布的 S6(R2) 指南更新也对生物制品的非临床评价产生了重要影响。ICH S6 指南的增补文件 (S6 Addendum) 旨在纳入自原始指南实施以来所获得的新知识和经验，并提供更为详细的说明，以促进安全有效的生物制品的开发 (FDA 2012)。更新后的指南内容涵盖了物种选择、研究设计、免疫原性、生殖和发育毒性以及致癌潜力评估等多个方面 (RAPS 2012)。值得注意的是，该指南鼓励考虑使用适当的体外替代方法进行安全性评估，这反映了全球范围内在生物制品研发中减少动物实验的趋势 (Register 2012)

现状

目前，FDA 对不同类型药物的动物实验要求正在经历转变。FDA 近期宣布，将立即对单克隆抗体的新药研究申请减少动物实验的要求，并有可能将这一政策推广到其他类型的药物 (FierceBiotech 2023)。对于作用机制相对明确的药物，例如单克隆抗体，FDA 更有可能接受基于 NAMs 和真实世界数据的安全性评估 (RAPS 2023)。这种转变是基于对这些药物的科学理解的进步以及替代方法在预测其安全性方面的潜力。然而，对于作用机制复杂或具有多系统效应的新型药物，动物实验在目前阶段可能仍然被认为是必要的 (PMC 2023)。这是因为对于这些复杂的生物学过程，替代方法可能还无法提供足够全面的安全性数据。尽管如此，FDA 鼓励药物研发者积极与 FDA 协商，以确定最合适的测试策略，并且在条件允许的情况下，可以考虑使用经验证的替代方法 (FDA 2023b)。

FDA 正在积极推动新型替代方法 (NAMs) 的认可与应用进展。这些方法包括体外检测、计算机建模、器官芯片等多种技术 (FDLI 2023)。为了支持 NAMs 的监管使用，FDA 设立了专门的项目和计划，例如药物开发工具 (DDT) 资格认证计划和创新科学技术方法用于新药 (ISTAND) 试点计划 (FDA 2023d)。此外，FDA 还积极与其他联邦机构（如美国国立卫生研究院 (NIH) 和国家毒理学规划处 (NTP)）合作，通过机构间替代方法验证协调委员会 (ICCVAM) 来加速 NAMs 的验证和采用 (NIEHS 2023b)。目前，已经有一些 NAMs 被美国监管机构接受用于特定的毒性评估领域 (NIEHS 2023a)。

下表列出了一些已被美国机构接受的替代方法及其应用领域：

毒性领域	方法	ICCVAM 或 ICCVAM 机构贡 献	监管接受/认可及 适用法规
急性皮肤全身毒 性	急性皮肤毒性（包 括豁免测试和减 少或优化动物使 用的规定）	NICEATM 和 ICCVAM 科学家 参与了修订测试 指南的起草和编 辑	美国：通过 OECD 测试指南 402（1987 年， 2017 年修订）欧 盟：通过 OECD 测试指南 402 （1987 年，2017 年修订）

毒性领域	方法	ICCVAM 或 ICCVAM 机构贡 献	监管接受/认可及 适用法规
急性皮肤全身毒 性	农药制剂急性皮 肤毒性测试豁免 指南及支持性回 顾性分析（减少动 物使用）	EPA 活动； NICEATM 贡献 了数据分析	美国：EPA 指南 (2016 年，2020 年最终确定) 规定 了授权豁免农药 制剂标准要求下 的皮肤毒性测试 (40 CFR 158)
急性皮肤全身毒 性	体外皮肤吸收方 法（替代动物使 用）	ICCVAM 工作组 参与了美国 OECD 测试指南 的审查、专家咨询 会议	美国：通过 OECD 测试指南 428 (2004 年) 欧 盟：通过 OECD 测试指南 428 (2004 年)
急性吸入毒性	吸入毒性 - 急性毒 性类别方法（减少 和优化动物使用）	ICCVAM 工作组 参与了美国 OECD 测试指南 的审查	美国：通过 OECD 测试指南 436 (2009 年) 欧 盟：通过 OECD 测试指南 436 (2009 年)
急性吸入毒性	吸入毒性测试 - 固 定浓度程序（减少 和优化动物使用）	ICCVAM 参与了 美国 OECD 测试 指南的审查	美国：通过 OECD 测试指南 433 (2017 年， 2018 年修订) 欧 盟：通过 OECD 测试指南 433 (2017 年，2018 年修订)
急性口服全身毒 性	急性口服毒性的 急性毒性类别方 法（减少和优化动 物使用）	ICCVAM 工作组 参与了测试指南 的制定	美国：通过 OECD 测试指南 423 (2001 年) 欧 盟：通过 OECD 测试指南 423 (2001 年)
急性口服全身毒 性	急性毒性体外起 始剂量程序，3T3 细胞（减少和优化 动物使用）	ICCVAM 2001 年 研讨会报告； ICCVAM 2006 年 同行评审和报告； 2008 年推荐	美国：2008 年被 机构接受欧盟：通 过 OECD 指南文 件 129 (2010 年)

毒性领域	方法	ICCVAM 或 ICCVAM 机构贡 献	监管接受/认可及 适用法规
急性口服全身毒 性	急性毒性体外起 始剂量程序， NHK 细胞（减少 和优化动物使用）	ICCVAM 2001 年 研讨会报告； ICCVAM 2006 年 同行评审和报告； 2008 年推荐	美国：2008 年被 机构接受/认可； 通过 OECD 指南文 件 129（2010 年）
急性口服全身毒 性	禽类急性口服毒 性测试（减少动物 使用）	ICCVAM 工作组 参与了美国 OECD 测试指南 的审查	美国：通过 OECD 测试指南 223（2010 年）欧 盟：通过 OECD 测试指南 223 （2010 年）
急性口服全身毒 性	急性口服毒性的 固定剂量程序（减 少和优化动物使 用）	ICCVAM 工作组 参与了测试指南 的制定	美国：通过 OECD 测试指南 420（2001 年）欧 盟：通过 OECD 测试指南 420 （2001 年）
急性口服全身毒 性	微剂量放射性药 物诊断药物非临 床研究指南（包括 减少动物使用的 规定）	FDA 活动	美国：FDA 指南 文件（2018 年）
急性口服全身毒 性	麻痹性贝类毒素 检测的体外检测 方法（替代动物使 用）	FDA 活动	美国：受体结合试 验被列为国家贝 类卫生计划软体 动物贝类控制指 南（2013 年）中 的批准方法

美国国家生物医学研究协会 (NABR) 对 FDA 的政策持一定的立场和观点。NABR 承认替代方法在药物研发中的用途，但同时强调，目前还没有任何一种替代方法能够完全取代动物模型在生物医学研究和药物开发中的作用 ([Biomedical Research 2023](#))。NABR 认为，在必要的情况下，进行动物实验仍然是评估药物对复杂生理系统影响的最佳方法，以确保最终用于人类和动物的药物是安全和有效的 ([NABR 2022](#))。对于 FDA 现代化法案 2.0，NABR 的解读是该法案并未消除动物实验的必要性，而只是在《食品、药品和化妆品法案》中澄清了非临床测试的定义，将一些辅助性和补充性的测试方法（如器官芯片、微生理系统和计算机模拟）纳入其中 ([NABR 2022](#))。对于 FDA 近期宣布的减少动物实验的计划，NABR 持谨慎态度，认为任何替代方法都必须经过严格的科学验证，并且不能以牺牲患者的安全为代价 ([NABR 2022](#))。

制药行业对 FDA 减少动物实验政策的反应呈现出复杂性。一些制药公司对 FDA

的计划表示欢迎，认为这有助于加速药物开发进程并降低研发成本 (FierceBiotech 2023)。制药行业普遍致力于遵循“3R”原则，并在技术可行的前提下积极开发和采用替代方法 (ABPI 2023)。然而，一些行业专家也指出，FDA 的这一举措可能主要影响特定类型的药物，例如单克隆抗体，而对于其他作用机制更为复杂的药物，动物实验在短期内仍然至关重要 (RAPS 2023)。行业协会，如英国制药工业协会 (ABPI)，指出全球范围内的药品监管机构目前仍然要求进行动物实验，以获取评估新药安全性的必要数据 (ABPI 2023)。像辉瑞这样的制药公司也表示，虽然他们致力于尽可能地使用替代方法，但目前还没有能够完全替代动物研究并获得监管机构广泛认可的替代方案 (Pfizer 2023)。

在新型替代方法于药物研发中的实际应用方面，已经涌现出许多案例。“临床试验于培养皿中”的概念正在被探索，通过利用来自不同个体的细胞系，可以在体外模拟人体变异性，从而更有效地监测药物的安全性和有效性 (Nature 2019)。研究人员还可以使用患者特异性诱导多能干细胞 (iPSCs) 衍生出各种相关的细胞类型，例如心肌细胞、肝细胞或肾细胞，用于进行更具人类特异性的毒性测试 (Nature 2019)。计算建模和人工智能在药物设计、预测药物在体内的代谢和作用以及预测潜在的毒性方面也发挥着越来越重要的作用 (FDLI 2023)。此外，器官芯片和微生理系统能够模拟人体器官的功能，为评估药物的安全性和有效性提供了一个更接近生理环境的平台 (Biomedical Research 2023)。尤其是在肿瘤药物的临床前测试中，三维细胞培养模型由于能够更真实地模拟人类肿瘤微环境，正受到越来越多的关注和应用 (PMC 2022)。

未来趋势

展望未来，专家们对在药物研发中逐步减少甚至最终取代动物实验的前景持有不同的看法。一些专家认为，随着人工智能、器官芯片技术和 3D 生物打印等技术的不断进步，未来有望实现完全无动物实验的药物研发模式 (FDLI 2023)。这些新兴技术提供了更精细、更接近人类生理的模型，有望提高药物测试的准确性和预测性。然而，也有专家指出，目前的替代方法在完全复制复杂生物系统方面仍然存在局限性，因此动物实验在短期内可能仍然是必要的，尤其是在研究具有复杂作用机制或涉及多器官系统的药物时 (Congress 2022)。FDA 自身也预计，随着非动物模型的不断成熟和完善，将会有越来越多的替代方法被应用于药物监管 (FDLI 2023)。

新型替代方法 (NAMs) 的技术正在经历快速发展，为研究人员提供了能够更接近人类生理学的模型和更准确的预测工具 (FDLI 2023)。然而，NAMs 的标准化、验证和获得监管机构的广泛接受仍然面临着挑战，需要进行更多的研究和跨学科的合作 (PMC 2023)。为了促进 NAMs 在药物研发中的应用，需要建立明确的监管框架和指导方针，以确保这些新方法能够提供可靠且具有预测性的数据 (FDA 2023d)。

减少动物实验的使用预计将对药物研发的效率、成本以及伦理方面产生积极的影响。更广泛地采用 NAMs 有望缩短药物研发的周期，降低研发成本，并加快新药上市的速度 (PMC 2023)。此外，更多地采用人源化模型和基于人类生物学的测试方法可以提高药物预测人类反应的准确性，从而提高临床试验的成功率 (FDLI 2023)。从伦理角度来看，减少动物实验的使用符合动物福利的要求，也顺应了社

会发展的趋势 (Booker 2023)

在全球范围内，药物非临床评价策略也呈现出不断演变的趋势。其他国家和地区的监管机构也在积极探索和采纳替代动物实验的方法 (Express 2023)。国际合作和指南的更新，例如 ICH 指南的修订，反映了全球范围内减少药物研发中动物实验的共同趋势 (Register 2012)

结论

FDA 逐步取消部分药物动物实验要求的政策，是药物研发领域的一项重大变革。FDA 现代化法案 2.0 的通过为在美国采用非动物实验方法奠定了法律基础，而 FDA 现代化法案 3.0 的提出则进一步体现了加速替代方法应用的决心。FDA 近期宣布将首先在单克隆抗体等药物上减少动物实验，这标志着监管机构正在积极落实相关政策。

新型替代方法 (NAMs) 的技术进步为更准确、更高效的药物研发带来了巨大的潜力，但在获得监管机构的全面认可和广泛应用方面仍然存在挑战。不同利益相关者对 FDA 的这一政策转变持有不同的看法，动物福利组织对此表示积极支持，而生物医学研究协会则持相对谨慎的态度，制药行业则正在逐步适应和调整其研发策略。

总而言之，FDA 的政策转变有望在提高药物研发效率、降低成本和减少动物使用方面带来积极影响。未来，随着 NAMs 技术的不断进步和监管框架的逐步完善，无动物实验的药物研发模式有望在更广泛的药物领域得以实现。持续的科学研究、技术创新以及监管机构、产业界和学术界的紧密合作，对于推动药物非临床评价策略的进一步发展至关重要。

参考文献

- ABPI. 2023. "The Use of Animals in Pharmaceutical Research." <https://www.abpi.org.uk/r-d-manufacturing/the-use-of-animals-in-pharmaceutical-research/>.
- Biomedical Research, National Association for. 2023. "National Association for Biomedical Research." <https://www.nabr.org/>.
- Booker. 2023. "Booker, Colleagues Reintroduce FDA Modernization Act 3.0." <https://www.booker.senate.gov/news/press/booker-colleagues-reintroduce-fda-modernization-act-30>.
- Booker, Paul, Schmitt. 2023. "Booker, Schmitt, Paul, King, Braun, Whitehouse, Kennedy, Luján, Blumenthal Introduce the FDA Modernization Act 3.0." <https://www.booker.senate.gov/news/press/booker-schmitt-paul-king-braun-whitehouse-kennedy-lujan-blumenthal-introduce-the-fda-modernization-act-30>.
- Britannica. 2023. "Pros, Cons, Debate, Arguments, Animals, Testing, Science, & Cosmetics - Britannica." <https://www.britannica.com/procon/animal-testing-debate>.

- Congress. 2022. "S.5002 - FDA Modernization Act 2.0 117th Congress (2021-2022)." <https://www.congress.gov/bill/117th-congress/senate-bill/5002/text>.
- . 2023a. "H.r.7248 - 118th Congress (2023-2024): FDA Modernization Act 3.0." <https://www.congress.gov/bill/118th-congress/house-bill/7248>.
- . 2023b. "Text - h.r.7248 - 118th Congress (2023-2024): FDA Modernization Act 3.0." <https://www.congress.gov/bill/118th-congress/house-bill/7248/text>.
- Express, New Indian. 2023. "US FDA's Groundbreaking Move: No More Animal Cruelty in Drug Testing, Thanks to AI and More Human Relevant Methods." <https://www.newindianexpress.com/business/2023/Apr/12/us-fdas-groundbreaking-move-no-more-animal-cruelty-in-drug-testing-thanks-to-ai-and-more-human-relevant-data>.
- FDA. 2012. "S6 Addendum to Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals | FDA." <https://www.fda.gov/files/drugs/published/S6-%28R1%29-Addendum--Preclinical-Safety-Evaluation-of-Biotechnology---Derived-Pharmaceuticals.pdf>.
- . 2023a. "About Alternative Methods - FDA." <https://www.fda.gov/science-research/advancing-alternative-methods-fda/about-alternative-methods>.
- . 2023b. "Animal Welfare, Testing and Research of FDA-Regulated Products." <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/animal-welfare-testing-and-research-fda-regulated-products>.
- . 2023c. "FDA Announces Plan to Phase Out Animal Testing Requirement for Monoclonal Antibodies and Other Drugs." <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-announces-plan-phase-out-animal-testing-requirement-monoclonal-antibodies-and-other-drugs>.
- . 2023d. "Implementing Alternative Methods - FDA." <https://www.fda.gov/science-research/advancing-alternative-methods-fda/implementing-alternative-methods>.
- FDLI. 2023. "TCEM and NAMS: An Innovation Superhighway for Drug Development." <https://www.fdpi.org/2023/01/tcem-and-nams-an-innovation-superhighway-for-drug-development/>.
- FierceBiotech. 2023. "FDA Plans to End Animal Testing Requirements for Monoclonal Antibody Drugs." <https://www.fiercebiotech.com/cro/fda-announces-plan-end-animal-testing-requirements-monoclonal-antibody-drugs>.
- GlobeNewswire. 2023. "FDA Commissioner and Congress Speaking Same Language to Reduce Animal Testing in Drug Development - GlobeNewswire." <https://www.globenewswire.com/news-release/2023/04/10/3059790/0/en/FDA-Commissioner-and-Congress-Speaking-Same-Language-to-Reduce-Animal-Testing-in-Drug-Development.html>.
- JHU. 2023. "Reimagining Alternatives to Animal Testing - JHU Hub." <https://hub.jhu.edu/magazine/2023/fall/alternatives-to-animal-testing-advances/>.
- NABR. 2022. "NABR's Press Statement on the FDA Modernization Act 2.0." <https://www.nabr.org/about-nabr/news/nabrs-press-statement-fda>.

- modernization-act-20.
- Nature. 2019. “Clinical Trials in a Dish: The Potential of Pluripotent Stem Cells to Develop Therapies for Neurodegenerative Diseases.” <https://www.nature.com/articles/s41536-019-0079-2>.
- NIEHS. 2023a. “Alternative Methods Accepted by US Agencies.” <https://ntp.niehs.nih.gov/whatwestudy/niceatm/accept-methods/index.html>.
- . 2023b. “Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM).” <https://ntp.niehs.nih.gov/whatwestudy/niceatm/iccvam/index.html>.
- NIH. 2023. “When Are Alternatives to Animals Used in Research? | Grants & Funding.” <https://grants.nih.gov/policy-and-compliance/policy-topics/air/alternatives>.
- Pfizer. 2023. “Animals Used in Research - Pfizer.” <https://www.pfizer.com/science/clinical-trials/integrity-and-transparency/animals-used-in-research>.
- PMC. 2022. “Immuno-Oncology Trends: Preclinical Models, Biomarkers, and Clinical Development.” <https://jitc.bmj.com/content/10/1/e003231>.
- . 2023. “New Approach Methodologies (NAMs): Identifying and Overcoming Hurdles to Accelerated Adoption - PMC.” <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10964841/>.
- RAPS. 2012. “FDA Releases New ICH Guidance on Preclinical Safety Evaluation - RAPS.” <https://www.raps.org/News-and-Articles/News-Articles/2012/5/FDA-Releases-New-ICH-Guidance-on-Preclinical-Safet>.
- . 2023. “FDA Seeks to Reduce Animal Testing Requirements for mAbs, Other Drugs - RAPS.” <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2023/4/fda-seeks-to-reduce-animal-testing-requirements-fo>.
- Register, Federal. 2012. “International Conference on Harmonisation; Addendum to International Conference on Harmonisation Guidance on S6 Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals; Availability - Federal Register.” <https://www.federalregister.gov/documents/2012/05/18/2012-12039/international-conference-on-harmonisation-addendum-to-international-conference-on-harmonisation>.
- Williams, Julia. 2022. “FDA Modernization Act 2.0: The Beginning of the End for Animal Testing.” <https://lawcommons.lclark.edu/alr/vol30/iss2/2/>.

作者贡献声明

Gemini Deep Research: 负责初步资料搜集与整理、相关文献综述、数据分析和初稿撰写，重点完成了 FDA 政策演变历程梳理和行业反应调研部分。

Claude-3.7-Sonnet: 负责文稿系统性修订与深度分析，改进论证结构和学术表达，提升文献引用规范性和内容连贯性，优化了章节间逻辑关系，并作为通讯作者整合各方反馈意见，确保研究框架的一致性和完整性。

Cursor IDE: 提供了集成开发环境支持，实现了文档实时编辑、版本控制和多模型协作，负责最终格式标准化审校、代码执行环境配置以及文件系统管理，同时协

调不同 AI 模型间的工作流程，确保了成果的有效集成。

Augment AI: 设计实现了基于 Pandoc 的自动化格式转换脚本，优化了引用系统，并提供了 Markdown 学术论文格式指南，使文档生成流程标准化和可重复。

Grok-3: 提供了方法论建议和补充性观点，对替代方法技术发展趋势部分进行了专业审核，贡献了新型替代方法 (NAMs) 的分类框架，增强了分析的前瞻性和技术深度。