

实验动物福利伦理审查与监管实践及探索

鹿双双¹, 师晓萌¹, 刘晓宇¹, 孙德明², 李晓燕¹, 卢选成¹

(1. 中国疾病预防控制中心, 北京 102206; 2. 国家卫生健康委科学技术研究所, 北京 100081)

[摘要] 经过近 30 年的发展, 我国涉及实验动物的政策、法规、标准不断出台, 科研人员对实验动物福利的认识不断加深, 实验动物福利伦理委员会的运行和管理也越来越规范。只有实验动物福利伦理委员会高质量的管理, 才能确保实验动物的福利落到实处。笔者结合近年在实验动物福利伦理审查及监督管理工作的实际以及文献检索和同行交流, 对审查及监管中发现的常见问题进行阐述, 并提出了解决方案, 旨在为更好地提高实验动物福利工作提供参考。

[关键词] 实验动物福利; 伦理审查; 监管

[中图分类号] R73-3; Q95-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2020)04-0339-05

随着我国生命科学和生物医药行业的快速发展, 实验动物的使用越来越广泛。据统计^[1-2], 在生物医学研究领域内约有 60% 的研究项目涉及动物实验; 20 世纪, 大约 70% 的诺贝尔生理学或医学奖的获奖者使用了实验动物。实验动物作为生物医学领域进行科学研究的载体, 在给人类健康事业带来福利的同时, 自身的福利却可能在动物实验中受到伤害^[3]。目前, 我国实验动物行业需要重视的问题之一是如何在保证动物实验结果可靠的前提下, 科学规范地保障并不断提高实验动物的福利^[4]。

欧洲是最早立法保护动物福利的地区, 1822 年由理查德·马丁 (Richard Martin) 提交的“马丁法案”是现代史上第一部防止残忍对待动物的专门性法律。美国的《动物福利法》从 1866 年起步, 随后相继完善。而我国实验动物保护起步较晚, 1988 年国家科学技术委员会颁布了《实验动物管理条例》, 这标志着我国实验动物工作进入了法制化的管理阶段。随后国家和地方又逐

渐颁发了很多实验动物方面的管理办法、标准等。2006 年 9 月国家科学技术部发布了《关于善待实验动物的指导性意见》, 规定实验动物生产及使用单位应设立实验动物福利伦理委员会 (简称伦理委员会)。国家标准 GB/T 35892 — 2018 《实验动物 福利伦理审查指南》已于 2018 年 9 月 1 日起正式实施, 这标志着我国实验动物的福利伦理工作进入了新阶段^[5]。这些法律法规和标准的实施对提高和改善实验动物的福利起到了巨大的促进作用, 但是我国的实验动物福利工作起步晚, 与欧美发达国家相比还存在一定的差距。笔者结合近年在实验动物福利伦理审查及监督管理工作的实践以及文献检索和同行交流, 对发现的常见问题进行分析、归纳, 并尝试提出解决方案。

1 伦理委员会审查及监管中的常见问题

1.1 伦理委员会体制和机制不健全

1.1.1 伦理委员会成员组成缺少实验动物医师/兽医 GB/T 35892 — 2018 《实验动物 福利伦理审查指南》要求伦理委员会至少应由实验动物专家、医师、实验动物管理人员、使用动物的科研人员、公众代表等不同方面的人员组成^[5]。由

[收稿日期] 2019-06-18

[基金项目] 国家科技重大专项(2018ZX10731301-002-005)

[作者简介] 鹿双双(1989—), 女, 助理研究员, 研究方向: 实验动物学。E-mail: luss@chinacdc.cn

[通信作者] 卢选成(1977—), 男, 研究员, 研究方向: 生物安全、实验动物科学。E-mail: luxc@chinacdc.cn

于国内各单位实际情况不同,有些单位成立的伦理委员会没有经过培训的、具有资质的实验动物医师(或兽医)。兽医对实验动物医学和科学方面的知识受过专业、系统的学习。若伦理委员会中没有在一线工作或经验丰富的兽医,则不能从实验动物兽医护理角度提供专业的建议。

1.1.2 福利伦理审查表内容不全面 有些单位的实验动物福利伦理审查表格设置较为简单,对于实验动物福利伦理审查中重点关注的3R(replacement, reduction, refinement, 即替代、减少、优化)原则、麻醉、镇痛、仁慈终点及安乐死等内容未涉及或仅涉及部分内容。

1.1.3 伦理委员会不能对实验项目进行全程监管 伦理委员会的一个基本职责就是对接收到的动物实验项目申请进行实验动物福利伦理审查,而有些单位无符合特定动物实验要求的条件,譬如相应等级的实验动物设施。对于这部分动物实验项目是需要在项目负责人所在的单位进行实验动物福利伦理审查还是需要在进行动物实验操作的单位进行实验动物福利伦理审查,目前我国尚未出台明确的政策及指导性意见。在美国,如果两个机构都有完整的美国公共卫生署承诺书,项目负责人可以根据情况自由决定由哪个机构的伦理委员会审批研究项目,并决定使用哪个机构的动物福利政策^[6]。但是,进行动物实验的机构的伦理委员会是否认可项目负责人所在机构的伦理委员会审查,具体还要看进行动物实验的机构的伦理委员会的规定和两个机构伦理委员会的书面协定^[6]。鉴于以上做法,如果国内存在项目负责人在另外一个机构进行动物实验的情况,建议项目负责人在进行动物实验的机构的伦理委员会进行伦理审查。

GB/T 35892—2018《实验动物 福利伦理审查指南》要求伦理委员会对已批准项目的实际执行情况与偏差进行日常检查^[5]。对于需要在外单位进行动物实验的项目,如果在项目负责人所在单位进行了实验动物福利伦理审查,伦理委员会可能无法对动物实验项目执行情况进行有效的监督检查。

GB/T 35892—2018《实验动物 福利伦理审查指南》要求在项目结束时,项目负责人应向伦

理委员会提交该项目伦理回顾性终结报告^[5]。很多伦理委员会未对动物实验项目进行终结审查。

1.2 动物实验方案设计不科学

1.2.1 开展正式动物实验前未进行预实验 有些动物实验项目未进行预实验,导致病原接种剂量太大或者攻毒量过大,动物在处理1~2 d内大量死亡;或者病原接种剂量太小或攻毒量过小,动物未出现预期的症状或病变。未进行预实验不但未达到科研目的,还造成实验动物极大的浪费,违背了动物福利伦理的3R原则。

1.2.2 实际的动物实验与批准的实验方案不一致 若动物实验项目在开展正式动物实验前未进行预实验,实际开展的动物实验的方案可能有所变化,比如接种或者攻毒剂量的调整、接种途径发生改变或者免疫程序的改变等。若实验人员设计实验方案时仅参考文献中使用的麻醉药,实际的动物实验中可能会因为某种麻醉药品受管控、不容易购买而不得不使用其他种类的麻醉药。在美国,国立卫生研究院实验动物福利办公室有专门的指南阐述了实验方案中的哪些改变属于重大改变(包含而限于研究目的的改变、使用的麻醉药和镇痛药的改变,以及安乐死方法的改变等等);凡是涉及实验方案的变化均应提前提交伦理委员会,由IACUC决定是需要提交新的实验方案申请还是做实验方案的修订,实验方案的变化经伦理委员会批准后方可实施;若在伦理委员会批准后监督的过程中发现问题,伦理委员会可以根据情况做出停止动物实验或者提交补充材料的决定^[6]。

1.3 实验人员资质问题

1.3.1 实验人员未经培训,动物操作技术不熟练 对于从未进行过动物实验的学生,进行动物实验操作通常存在两个问题:一是没有经过实验动物相关知识和技术的培训;二是刚接触实验动物,动物实验操作技术不够熟练。

有些实验人员对小鼠进行安乐死时采用颈椎脱臼的方法,由于未经过培训、技术不熟练,一次颈椎脱臼不到位,操作人员再进行第二次颈椎脱臼,这样不仅未达到安乐死的要求,反而增加了动物的痛苦。若实验人员灌胃技术不熟练,可能对食管及胃内壁造成损伤,如果需要对食管或

者胃进行病理切片分析,则难以区分是由于实验操作导致还是由于灌胃的物质导致。

1.3.2 进行动物实验操作的实验人员与批准的人员不一致 有些动物实验项目进行操作时,批准的实验人员可能因为有其他实验安排或者出差等其他原因不能进行操作,而是由其他实验人员代替其进行操作。如果参与实验的人员对动物实验操作技术不熟练,则有可能造成动物的意外伤亡,对实验结果造成不良后果。

1.4 实验动物来源或数量导致的问题

1.4.1 动物的实际来源与批准的来源不一致 开展动物实验项目有时会遇到一些情况。比如,批准的实验动物本来是从一个动物生产企业购买,但实际进行实验时,可能由于种种原因,原批准的动物生产企业不能提供符合实验要求的动物。实验人员往往会选择其他动物生产企业提供的动物。这样就造成动物的实际来源与批准的实验动物来源不一致。

1.4.2 进行实验的动物数量与批准的数量不一致 由于动物实验设计不合理、未进行预实验或者实验人员技术不过关等原因,动物实验可能未达到预期结果。为获得理想的实验结果,实验人员往往会再次重复动物实验,从而造成实际进行实验的动物数量与批准的实验动物数量不一致。

实验动物如果购自外地生产企业或国外,进入本地实验动物设施时一般需要经过3~30 d的检疫与适应期。实验人员如果在检疫期或者适应期进行动物实验操作,会造成动物应激,过度应激可能造成动物死亡。实验人员需再次购买实验动物,这样也会造成实际进行实验的动物数量与批准的数量不一致。

2 加强实验动物福利工作的对策

2.1 完善实验动物管理和福利方面的立法,制定合理的法律法规或者政策指导各级伦理委员会的工作

我国虽有《关于善待实验动物的指导性意见》,但仅是政府职能部门的指导性意见,强制性较弱,对于虐待实验动物或者违反实验动物福利的人员或单位无法追究相应的法律责任,缺乏

可操作性^[3,7]。《实验动物管理条例》有“对实验动物必须爱护,不得戏弄或虐待”的描述,也有“奖励与处罚”章节,但对于具体戏弄或虐待实验动物的情节轻重及处罚无具体描述,操作性不强。

结合上述实际情况,应完善实验动物管理和福利方面的立法,尤其是对虐待动物的情节进行详细的分类,增强对虐待动物人员的处罚措施,使其不敢违法。另外,政府相关部门应制定相应的法规标准或指导性意见,对本单位不具备条件、需要在外单位进行动物实验的项目做出详细的规定,加强对该类项目的监管,若实验人员出现虐待动物的违法行为或者违反动物福利的行为,明确双方伦理委员会的责任。

我国颁布了 GB/T 35892—2018《实验动物福利伦理审查指南》,该标准对伦理委员会的组成、职责,以及伦理审查的原则、内容、程序和审查规则等做出了详细规定,应加大其实施力度。另外,伦理委员会应按照国标要求增强对动物实验实施过程中的监管和实验结束后的终结审查。

2.2 制定科学合理的动物实验方案

GB/T 35892—2018《实验动物福利伦理审查指南》规定,实验设计中包括物种、数量、来源及动物选择的合理性,以及项目中主要负责人和实际操作人员的变化都是涉及实验的重大改变,任何涉及实验动物的重大改变、变更部分均应在实施前重新申请审查和批准^[5]。据调查,伦理委员会监督检查中经常发现有些项目和批准的动物实验计划不相符,原因是研究人员在开展动物实验项目前未制定详尽、科学合理的实验方案。

英国3R中心(National Centre for the Replacement Refinement & Reduction of Animals in Research, NC3Rs)发布“动物研究:体内实验报告”(Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments, ARRIVE)指南(The ARRIVE guidelines),旨在通过提高使用动物的研究设计、分析和报告的质量,使报告的信息最大化,并将不必要的研究减至最低程度,该指南于2010年6月在 *PLoS Biology* 发表^[8],得到多家科

研杂志和学术团体的认同。

挪威 3R 中心 (Norway's 3R Centre, Norecopa) 在 2017 年发表了 PREPARE (Planning Research and Experimental Procedures on Animals: Recommendations for Excellence): Guidelines for planning animal research and testing^[9]。PREPARE 由多个规划指南编制而成, 是对 ARRIVE 等报告指南的补充说明, 涵盖了决定动物研究准备工作质量的三个广泛领域: 制定研究计划、科学家与动物实验室之间的对话, 以及研究的质量控制, 共 15 项内容。

开展动物实验项目前, 研究人员应参考 PREPARE 和 ARRIVE 指南进行动物实验的设计, 这样制定的动物实验方案将会更加科学、严谨。

2.3 增强实验动物福利方面政策的宣贯和培训, 提高实验人员的动物福利意识和技术水平

生物医学研究生作为进行动物实验研究的主要人群, 从某种程度上讲, 其对待实验动物的态度, 是衡量社会文明程度的标志, 也是体现科学与人文素养统一程度的标志^[10-11]。而部分研究生仅把动物实验作为获取实验结果的工具, 忽视了对实验动物的人文关怀^[12]。

要加强实验动物从业人员的动物实验伦理教育, 培养研究生敬畏生命的意识。一方面, 在医学高等院校设计教学计划时, 增加涉及动物福利的课程, 既可帮助学生端正对待动物生命的态度, 又可培养学生的人文情怀^[10, 13-14]。另一方面, 通过开展实验动物福利研讨会, 加强实验动物操作技术培训, 或者通过在线教育等模式对实验动物福利进行宣贯, 推动实验人员对动物福利观念的普及, 提升实验人员的操作技术水平。国内有“实验动物福利伦理专业网站”(www.lawec.org.cn)、“实验动物福利操作技术规范网站”(Procedures With Care, <http://pwc.cnilas.org>), 网站上有实验动物常用的给药技术和无菌操作技术, 方便实验人员在线学习^[15]。

2.4 国内生物医学类期刊对涉及动物实验的论文应制定动物福利伦理相关的要求

国际上一些学术期刊对于涉及使用实验动物的论文, 要求作者提供实验动物伦理委员会的审查意见, 否则不予受理, 这已经成为一种国际惯例^[1]。目前, 国际上有国际兽医编辑协会提出的

《关于动物伦理与福利的作者指南共识》, 该共识对不同期刊中有关动物伦理的作者指南提出统一规范的要求, 供期刊实施参考^[17]。如 *Science*、*Nature*、*Cell*、*PLoS One* 等国外期刊对发表有关动物研究的论文在动物伦理方面的阐述及要求比较清晰^[18-21]。

据有关统计, 我国《中国科技期刊引证报告(核心版)》(2016 年)收录的 12 种中文科技核心期刊有 11 种期刊的稿约未提及关于动物伦理的要求^[16, 22]。国内的生物医学期刊对涉及动物实验的论文应该参照国际上的《关于动物伦理与福利的作者指南共识》, 制定统一标准的实验动物福利伦理要求, 比如: 投稿须知中明确提出实验方案应经过伦理委员会审批, 并注明审批编号; 实验人员应遵循国家标准、国家或机构的动物保护和使用指南; 若不遵守动物福利伦理的要求将被拒稿。国内生物医学类期刊应从论文发表方面提高研究人员对实验动物福利方面的重视程度, 对我国动物福利伦理的发展进行正确的引导。

3 展望

实验动物福利是保证动物实验结果真实可靠的前提, 实验动物福利以动物实验伦理为重点, 涵盖 3R 原则、麻醉、镇痛、仁慈终点、安乐死等诸多方面^[3, 23]。虐待实验动物既影响实验数据的质量, 又降低了研究结果的真实可靠性。经过 30 多年的发展, 我国的实验动物科技事业已经逐步与国际接轨, 若能再完善实验动物尤其是福利方面的立法, 科研人员设计更加科学合理的动物实验项目, 加强对动物实验人员的技术培训与指导, 国内生物医学类期刊从论文发表方面对动物福利伦理的发展进行正确引导, 我国将构建起更加完善的实验动物福利体系。

参考文献:

- [1] 陈苑, 朱雪琼, 连庆泉, 等. 开展动物试验福利伦理审查促进医院科研伦理管理[J]. 中华医学科研管理杂志, 2012, 25(2):143-144,146.
- [2] 恽时锋, 胡玉红, 田小芸, 等. 生物医学研究与实验动物

- 福利协调发展[J]. 医学研究生学报, 2005, 18(2):186-187.
- [3] 罗小泉, 李龙雪, 李姗姗, 等. 我国医学科研实验动物福利现状及对策[J]. 实验动物与比较医学, 2018, 38(5):403-406.
- [4] 孙德明, 李蔚鸥, 王天奇, 等. 实验动物福利伦理审查的标准化与我国新国标解读[J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(10):133-137.
- [5] GB/T 35892 — 2018. 实验动物 福利伦理审查指南[S]. 2018.
- [6] Silverman J, Suckow MA, Murthy S. IACUC handbook [M]. Third Edition, Boca Raton: CRC Press, 2014.
- [7] 杨汉林. 实验动物伦理审查监管问题初探[J]. 实验动物与比较医学, 2010, 30(5):388-389.
- [8] Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, et al. Improving bioscience research reporting: The arrive guidelines for reporting animal research [J]. PLoS Biol, 2010, 8(6):1-5.
- [9] Smith AJ, Clutton RE, Lilley E, et al. PREPARE: Guidelines for planning animal research and testing [J]. Lab Anim, 2018, 52(2):135-141.
- [10] 曹强, 李情. 生物医学研究生动物实验伦理道德现状审视[J]. 医学争鸣, 2016, 7(5):11-14.
- [11] 林常清. 从医学生的动物实验看生命伦理教育[J]. 医学与哲学, 2010, 31(19):71-72.
- [12] 高英俊, 张首龙, 胡薇, 等. 完善医学实验动物伦理教育浅谈[J]. 中国高等医学教育, 2010(5):8-9, 13.
- [13] 李晓楠, 李阳友. 高校实验动物福利教育的现状及改进策略研究[J]. 安徽农业科学, 2016, 44(18):273-275.
- [14] 刘宇, 刘恩山. 国内外高校动物福利教育发展历史与前景展望[J]. 生物学杂志, 2013, 30(5):101-104.
- [15] 靳溪, 刘进, 刘恺, 等. 实验动物福利与动物实验伦理审查国内外进展[J]. 生物学报, 2017, 52(10):1-4.
- [16] 刘凤华, 陈立敏, 李启明. 我国生物医学期刊稿件中动物伦理和福利问题的调查与分析[J]. 中国科技期刊研究, 2017, 28(12):1128-1133.
- [17] International Association of Veterinary Editors. Consensus author guidelines for animal use[EB/OL]. [2020-07-10]. <http://www.veteditors.org/consensus-author-guidelines-on-animal-ethics-and-welfare-for-editors>.
- [18] Editorial policies: Animal studies[EB/OL]. [2020-07-10]. <https://www.sciencemag.org/authors/science-journals-editorial-policies>.
- [19] Guide to authors: Studies involving animals and human subjects[EB/OL]. [2020-07-10]. <http://www.nature.com/authors/policies/experimental.html>.
- [20] Information for authors: Studies involving humans and animals [EB/OL]. [2020-07-10]. <https://www.cell.com/cell/authors>.
- [21] Animal research[EB/OL]. [2020-07-10]. <http://journals.plos.org/plosone/s/animal-research>.
- [22] 中国科学技术信息研究所. 2016 年版中国科技期刊引证报告[R]. 北京: 科学技术文献出版社, 2016.
- [23] 林凯丽, 刘梅轩, 孙井江, 等. 实验动物从业人员培训系统的建立与应用[J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(5):119-122.

Practice and Exploration on Laboratory Animal Welfare and Ethical Reviewing and Monitoring

LU Shuangshuang¹, SHI Xiaomeng¹, LIU Xiaoyu¹, SUN Deming², LI Xiaoyan¹, LU Xuancheng¹

(1. Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China;

2. National Research Institute for Health and Family Planning, Beijing 100081, China)

[Abstract] Many policies, regulations and standards related to laboratory animals have been issued in China with more than 30 years of development. The understanding of the laboratory animal welfare has been deepened in researchers. The operation and management of the Welfare and Ethics Committee have become more and more standardized. The welfare of laboratory animals can be guaranteed with the high quality management of the Welfare and Ethics Committee. Based on the work experiences, searching the literature and peer exchange, the authors described the common problems found in the oversight and ethical review process, and proposed solutions for improving the experimental animal welfare.

[Key words] Laboratory animal welfare; Ethical review; Monitoring