

实验动物微生物国家标准研讨会纪要

向志光

(中国医学科学院医学实验动物研究所,北京 100021)

【中图分类号】R-33 【文献标识码】A 【文章编号】1671-7856(2016) 02-0048-03

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2016.02.010

我国的实验动物国家标准于1994年制定,其后进行了2次修订。现行实验动物微生物国家标准于2011年颁布实施。随着实验动物科学及相关学科的发展,我国的实验动物国家标准需要适时更新。为此中国实验动物学会2015年11月份在石家庄市召开了实验动物微生物国家标准研讨会,旨在对实验动物微生物国家标准做充分的研讨,为国家标准的修订做出准备。

此次研讨会与会代表分别来自实验动物的管理机构、实验动物专业研究机构、高校以及研究所、实验动物生产单位等,代表覆盖了实验动物领域的各个环节。会议邀请了药明康德的周聪颖博士、清华大学的常在博士、中国医学科学院医学实验动物研究所的秦川教授和魏强教授做了专题报告。

来自药明康德的周聪颖博士首先就“SPF”级动物的定义以及实验大小鼠制定健康监测方案时需考虑的因素进行了阐述。周博士熟悉国外实验动物的管理方式,她介绍无特定病原菌(SPF)名词意味着排除了对宿主致病的特定的病原菌清单,在国外SPF并没有一个统一的规定,也没有统一的标准来遵守。各个不同的实验动物设施均根据各个设施的实际自行制定SPF动物需要排除病原体的清单。被列入SPF列表的病原体基本属于3个种类:人兽共患病原,引起动物疾病的病原,对研究产生干扰的病原。周博士列举了引起实验动物种群病原感染的诸多因素,并对因生物材料移植来源的携带病原体进行了较为详细阐述。

周博士介绍,在国外最初设定SPF标准的多是实验动物的生产单位。为了表明自身产品的质量,

实验动物生产厂家将各自的实验动物健康监测数据对用户公开,并根据客户的实际需求对动物产品进行了分类,这种分类多是根据设施来源,比如屏障设施或是隔离包(器)生产的动物,它们的微生物等级因为环境不同,所以控制的项目也有一定差别。客户可以根据自己的需要选择合适的实验动物。某一实验所用动物是否需要排除某一病原体,或是在某一设施制定自己的SPF标准时,使用者需要自行做出评估。

周博士比较了我国国家标准列出的病原与国外大部分实验动物生产机构的异同。对于国外监测而未列入我国国家标准的病原体,她列举了小鼠诺如病毒、螺杆菌属细菌和牛棒状杆菌进行了具体分析。是否需要将某一病原列入SPF列表受到具体情况的影响,设施本身的水平、研究的具体内容、所用动物的品系等均是考量因素。

周博士强调了内部监控计划制定的重要性。各个实验动物设施需要根据各自的病原感染风险制定监控计划,动物流动性低的设施检测频率可以适当降低,而动物流动性高,感染风险高的设施就应该制定更为严格的监控计划。在具体检测方式上周博士介绍了采样的策略,对于感染率不同的病原体,应该制定不同的抽样数,以保障不漏检。她对于哨兵动物的实验也做出了介绍。然而对于阴性检测报告的理解,也只是表示在动物群中的患病率(阳性动物)低于假设患病率。

最后,周博士阐述了对于动物实验结果的理解,如,阴性测试结果也并不一定表示动物群里没有病源。报告结束后与会专家与周博士交流了国

外实验动物排除病原的基础研究概况。周博士介绍了大多排除病原体对于动物以及动物实验的影响的研究也并不充分,不同的实验动物设施也多采用实验动物供应商提供的病原列表,这种做法是一种保守的处理方式。

清华大学的常在博士就国外部分动物设施小鼠微生物和寄生虫质量分析进行了报告。清华大学每年从国外不同机构进口多个批次的实验动物,在进口文件中实验动物提供方给出了动物清晰的微生物背景。对于实验动物携带的病原体它们并不回避。例如绿脓杆菌、MNV 等病原体在进口动物中也多有携带。当动物提供方给出清晰的微生物背景资料后,动物接受单位就更清楚该如何处置。如果携带病原对于实验研究没有明确影响,且该动物不需繁殖,可以在一定区域直接进行实验,但如果携带的某些病原对于其设施是需要排除的,这样的动物就需要进行净化处置。

来自中国医学科学院医学实验动物研究所的魏强教授作为现行实验动物微生物国家标准的起草人之一,对我国的实验动物微生物国家标准进行了回顾性介绍。魏教授介绍了我国国家标准的制定与修订,从三次版本来看,第一次版本起到“从无到有”的历史作用,第二次修订主要起到精简、提高作用,第三次修订起到更规范、更科学、更适用的作用。总体是伴随着实验动物整体发展而不断发展、提高。

国家标准是全国实施的标准,应该是准入性的基本标准,也可以理解为“最低限制”性标准。目前标准既含有就高不就低的原则,又有“要符合中国国情”的成分,比如清洁级动物。结果是,既有国家标准的理念,又有行业、企业标准的痕迹,处于高不成低不就的状态。

魏教授建议取消现有的实验动物四个等级划分:4 个等级的划分不符合所有动物特性和环境要求,也阻止了一些动物作为“实验动物”的资格,处于“实验用动物”的状态,既不科学,也不适用。

建议制定实验动物微生物、寄生虫通用标准,即 SPF 等级标准:将国标回归到基础定位,即所谓最低标准。病原检测项目即排除的病原重点分为 3 类:引起本动物疾病病原、人兽共患病病原、对实验明显有影响的病原。不再包含条件致病菌和环境指标性病原。

秦川教授对标准体系作用和改革方面做了系

统阐述。目前实验动物标准体系建设不健全,局限于质量标准;实验动物标准化水平不高,存在质量不合格动物;实验动物标准检测成本偏高,限制行业发展;实验动物质量检测试剂缺乏,增加检测难度;实验动物质量重检测而轻监测,实验动物标准化研究的投入严重不足,对实验动物标准化重要性认识有待提高,从事实验动物标准化的人才缺乏,教育培训不足,这些现状制约着生命科学和生物医药等相关学科和产业的发展。国家科技部、质检总局和标准委等有关部门把建成符合经济社会和科技发展的新型技术标准体系作为改革的主要内容之一,提出要加强强制性标准,完善推荐性标准,培育和发展社会团体标准,改革企业标准备案制度,使强标更强,推标更优,团标更活,企标更高。

迎合国家政府职能改革的契机,实验动物领域需要进行团体标准制定的工作。团体标准是为满足市场、科技快速变化及多样性需求,由专业领域内具有影响力并具备相应能力的社会组织和技术联盟制定的标准。

团体标准以实验动物行业发展与市场需求为导向、由中国实验动物学会主导制定。团体标准是对国家标准的有益补充、后备军。团体标准成熟以后可以转化为国家标准。鼓励团体制定高于政府标准的一般产品与服务的竞争性标准,以体现产业发展需求与技术先进性,凝聚产业链、提升产品和服务的竞争力。团体标准应能够促进产品和服务的交互性,保证不在制定目的或实施效果上给国际或国内贸易制造不必要障碍、阻碍竞争性技术和创新发展。在今后的工作中,中国实验动物学会倡议专家做好实验动物标准化体系建设,不仅要维护实验动物的国家标准,同时也要积极参与到实验动物团体标准的制定工作中。

之后与会专家就我国的实验动物微生物国家标准进行了热烈讨论。讨论的议题集中在以下几个方面:

1 国家标准中实验动物微生物等级设立的问题

大部分与会专家认为我国的普通级、清洁级、或是 SPF 级都选择性的排除了一些特定的微生物,原则上讲都属于 SPF 动物。但是作为不同级别再进行分类是由于我国的具体国情决定的。随着时代变革,一些不合理的问题需要解决。广东实验动物监察所的黄韧研究员认为实验动物的等级标准

需要改革,特别是无菌动物这一特殊动物,没有必要列入国家等级标准。对于改革后可能存在的问题,黄韧研究员列举了一个很好的例子,猴的质量控制标准中,猴 B 病毒作为人兽共患病必须排除,但是我国猴群 B 病毒的感染率在 30% ~ 60%。标准在实际应用中存在操作困难。他还建议针对不同动物进行标准的编制,方便标准的动态维护。

来自军事医学科学院的范薇教授提出了我国的国家法规规定了实验动物的四个等级,国家标准作为法规的解释性文件应服从于法规。秦川教授、魏强教授、岳秉飞研究员介绍目前国家的法规也在修订过程中,国家标准的再次修改可以配合法规的修订。

2 增加我国实验动物基本数据的基础研究的需求问题

孙德明教授表示了对我国实验动物领域基础研究的担忧。他认为我国目前对于实验动物的基础研究不重视,很多文件都照搬国外的数据,对于我国实验动物的基本数据缺乏调查研究。在讨论会上,广东实验动物监察所的张钰研究员介绍了他们对于非屏障设施啮齿动物微生物携带情况的调查,而且来自新疆实验动物中心的廖力夫主任也介绍了中国疾控系统对于野鼠的调查情况,为我国实验动物的基础研究提出了思路。秦川教授作为中国实验动物学会的理事长,介绍了学会设立实验动物国家标准相关研究的基金支持情况,并在研讨会上鼓励与会专家积极参与实验动物基础研究。

3 实验动物必须排除病原项目的选择问题

对于实验动物必须排除的病原项目,多数与会专家同意对人兽共患病、动物致病病原以及严重干扰科学研究的病原排除的标准。来自中检院的岳秉飞研究员呼吁将一些在此标准之外的病原列为必要时检测的项目。来自山东省实验动物中心的金东庆研究员表达了对于减少检测项目的担忧,实验动物生产企业的动物质量目前更多的是依靠国家标准的强制执行。商业企业的利益驱动下,国家

标准中检测项目的减少有可能会导导致实验动物质量下降。

4 教学用动物的使用和管理的问题

多位来自教学单位的专家表达了对于教学中实验动物使用的困惑。一方面啮齿类动物不再有普通级动物,而教学示教多在开放的普通设施进行,这类动物实验该如何界定?而涉及一些未列入国家标准的动物种类,如羊等,由于没有国家标准,动物的生产单位无实验动物生产许可证,动物的来源无法进行质量控制。多位专家对这样状况进行了讨论。与会专家多认为实验动物并不一直都是列入目前国家标准的动物。对于这些动物的管理,动物的基本防疫法规有借鉴作用。对于教学过程中动物的使用,必须做好风险控制,只要做好风险的评估,并采用有效措施,这些风险就可以在很大程度上避免。

5 实验动物微生物与寄生虫检测技术方法的问题

与会人员对于实验动物的质量检测结果的认识表达了一些看法。有些人认为某次实验动物检测不合格,而再次送样病原不再检出,因此怀疑检测方法的准确性。多位专家解释了不同检测方法的灵敏度和特异性的局限性,但是检测机构的专家表示了它们签发阳性报告的慎重,阳性结果均需要重复实验再次证明后才会出具报告。一旦报告阳性,该动物种群就不能排除该类病原体的感染可能性。而没有检出却不能代表这个动物种群没有该病原的感染。

秦川教授之后也提到了对于从业人员的职业技能培训的问题,为了提高从业人员的技术水平,从事实验动物质量检测的技术人员需要进行职业培训,以提高质量检测工作的技术水平。

本次会议收集到各方面专家对于实验动物国家标准再次修订的意见和建议,这些意见和建议将会促进我国实验动物微生物国家标准的完善和提高。