



# 美国比较医学中心实验动物管理与保障工作介绍

师长宏

(第四军医大学实验动物中心,西安 710032)

我本人于2012年12月到2014年1月在美国洛杉矶 Cedars-Sinai Medical Center 作访问学者,主要从事小动物肿瘤模型的分子影像研究。该医学中心的综合排名2012年位居全美第十,在加州为第二,仅次于 UCLA-Ronald Reagan Medical Center。除了门诊和住院部外,该医学中心具有独立的科研大楼,用于开展基础和临床实验研究。医院的动物中心,美国人称之为比较医学中心(Comparative Medicine Center),位于科研楼的最高两层即6层和7层,主要负责实验动物的饲养管理和动物实验保障工作。我的实验工作主要是利用免疫缺陷动物制备人体肿瘤移植模型,几乎一半的工作时间都是在动物饲养室和动物实验室中度过。在此期间比较深入的了解了美国实验动物中心的运行和管理。同时我也参观了 UCLA 和 USC 两所大学本部的实验动物中心,并与其它大学动物中心的学者进行了交流,其管理和服务保障运行模式基本一致。

## 1 对待实验动物和动物实验的态度

1. 高度重视,提前计划,有效沟通:在美国,实验动物工作是整个科研中重要环节,需要严格、精心设计,提早准备,包括需要确定使用实验动物的品种、品系、数量、规格和准确的实验时间,并制定规范化、程序化的动物实验流程。有关动物实验的信息需要提前申报给所在单位的 IACUC(实验动物管理与使用委员会),等待审批。审批完成后,需将动物使用情况尽早告知动物中心。通过网络查询实验动物供应商,填报信息后提交到动物中心办公室。

2. 对待实验动物的态度:在美国人理念中用于实验的动物是神圣的,是为人体试验牺牲的,应珍

惜它们的生命,在饲养和实验中应尽可能对它们予以高度关注。不允许出现虐待动物的情况发生,尽量减少动物在实验中的痛苦、为动物创造舒适的生活环境。比如,包括小鼠在内几乎所有动物笼具中均放置了玩具。

3. 动物实验人员组成范围广:包括实验室的 PI,实验室的技术员和研究人员,同时也包括实验室的秘书,凡是有可能接触动物和参与动物实验设计的人员均应参加动物实验培训,了解动物实验的程序,以便于在动物实验中充分贯彻执行相关规章制度。

## 2 动物实验前的 Protocol

1. Protocol 的撰写:Protocol 是开展动物实验的依据,也是动物实验的操作指南,类似中国的 SOP。实验室的课题负责人(PI),实验室的技术员和研究人员,实验室的秘书都必须参与动物实验 protocol 的撰写。内容包括动物实验的设计、动物实验的目的和操作步骤等。其中动物实验的方法涉及麻醉、给药方式、消毒、手术、缝合、术后护理以及动物的处死等。

2. Protocol 的更新和完善:根据实验的进展情况可将 protocol 的内容进行更新和完善。每月有一次机会可将更新内容向 IACUC 申报审核,在此之前必须严格遵守以前的 protocol 内容,不允许有任何超出 protocol 项目的动物实验操作,包括使用动物的品种、品系和动物实验的方法。例如肿瘤组织的皮下移植不能更改为肾包膜移植或原位移植,敏锐的兽医可以根据动物身上切口的位置确定你是否更改了实验方法。

3. Protocol 的执行和检查: Protocol 的纸质文件就在每个动物实验室的门口,随时可以对照检查。任何一个前来做实验的人和动物中心内部工作人员都可以进行对照检查。Protocol 的学习贯穿于实验的整个过程,任何超越 Protocol 规定范围的操作都有被处罚的风险。

### 3 实验动物福利伦理制度的贯彻

1. 福利制度学习:动物福利伦理制度的学习是开展动物实验前必须认真研读的内容。这不仅仅是在美国,包括欧洲其他国家对于动物福利的关注远远超过了我们的想象。动物中心网站中设有实验动物福利、伦理的专题知识,包括基本概念、操作方法和法规制度等。形式包括文字、图片和视频,可自学掌握,并在网上答题获得相应的资质。

2. IACUC 委员会的组成和会议: ICAUC 委员会的成员包括动物中心主任、兽医、各个实验室动物实验主管和院内不进行动物实验的无关人员。IACUC 会议每月召开一次,也可根据具体的实验情况随时召开。会议主要内容是审核和更新各实验室 Protocol 内容,并就近期实验动物工作进行汇报和讨论。

3. 福利伦理的检查:医院内部每半年检查一次,NIH 每年检查一次。检查组由动物中心主任、兽医、随机抽取的实验室 PI 和生物安全检查员组成,主要是通过观看实验操作和现场提问完成。最后将检查结果进行通报,并涉及相关处罚,比如警告、动物实验定期汇报、限制动物实验和关停动物实验等决定。

### 4 动物实验的培训

1. 网络理论学习和考核:在医院网站的公共资源中有实验动物的培训信息,内容包括文字、图片和视频。个人可通过网络自主学习理论和操作,然后通过网络考试后即时获得培训资质,然后才可申请现场学习。这样的学习有效期为一年,下一年必须重新学习理论知识,并通过网络考核实现资质更新。

2. 理论授课:由动物中心主任和主管兽医根据申请人员的数量确定授课的具体时间,一般一月开课一次,并可根据人员类型确定授课重点,比如本月是大、小鼠,下月可能是兔、犬或猪等动物。培训内容包括动物中心基本的工作流程,常用动物实验

技术和方法,动物中心管理规章制度等。

3. 现场参观:每次授课结束后,由专门人员组织新训学员在动物中心进行现场参观,包括了解进出动物中心的流程、预定和领取动物的程序、开展动物实验的程序等。所有这些现场培训完成后方可获得进入动物中心的授权,进入动物中心的门卡才有效。

4. 重点讲授:按照培训人员从事实验动物工作的类型不同,区别重点进行授课,类型包括实验动物饲养管理、动物手术室的使用、动物影像实验室的使用、动物尸体房的使用等。例如,我们实验室曾专门聘请动物中心兽医讲授了免疫缺陷小鼠的手术技术和方法;也曾进行小动物影像操作技术的专业培训。

### 5 动物实验的过程管理

1. 日常巡查:形式包括 E-mail、贴条和电话通知。动物中心有一名兽医助理每天上午和下午巡查动物房一次,一名主管兽医每周巡查一次。通过向具体实验人员和 PI 同时发送 E-mail 告知巡查动物的情况,同时在有问题的动物笼具上贴条告知动物的状况,包括有疾病症状需要重点注意观察的,动物体质衰弱需要尽快安乐死的,动物活动受限需要给予流食的,手术缝合开线需要重新缝合的,发现有不符合 protocol 的问题需要解释原因,有动物死亡的需告知尸体存放在停尸房的编号等。

2. 动物实验的进展汇报:每周设定专门时间向 PI 汇报动物实验的进展和存在的问题。特别是要针对近期动物中心发送的 E-mail 和动物笼具贴条中提出的问题,分析原因,提出解决问题的方法。有时需要形成书面报告向动物中心兽医发送 E-mail,解释出现问题的原因。

3. 动物的麻醉、标记、手术和处死,都有规范的程序、方法和固定场所:在 protocol 中对于动物的各种处理都有详细的描述,不同的处理方法设有相应的专业场所,比如手术室,监护室、尸体房等。手术室配有麻醉机、消毒剂、刮毛器、器械消毒器和加热毯等;监护室配备心电监护仪和急救的设备和试剂;尸体房配备用于安乐死的气体和设备,用于尸检的器械和低温冰柜等。

4. 实验动物的质量:美国目前主要有三大公司提供标准化的实验动物,包括 Charles River Lab, Jackson Lab 和 Taconic Co.。这些公司每次提供的

动物均有体检报告,信息资料完备。动物性状比较一致,反应性均一,重复性好。选择哪家公司由实验者自行决定,但均需提前一周向动物中心预定,按照预定单中要求的内容提供所需动物的详细信息。

5. 定期检测和动物的适应性饲养:除了公司提供的动物质量检测报告外,动物中心设有专业检测实验室,定期对所购动物和正在饲养的动物进行检测。检测病原体常用的方法是 PCR,如果发现问题,单个房间封闭消毒,并将所有动物处理。外购动物进入实验室必须至少有三天的适应性饲养方能使用。动物中心的助理兽医通过标记笼具的方式确定新进动物需要适应性饲养的时间。

## 6 动物实验的设施条件

1. 设施条件一般,制度约束:美国动物中心的设施条件总体不如中国,人员进出相对比较自由,但使用起来特别方便。其设施多为开放性,局部控制,无严格的压力梯度和人流、物流、动物流。人员只需更衣便可进入动物中心核心区,进入动物房后需戴手套操作。大小鼠饲养全部采用独立的 IVC 笼具,开放饲养,并设有哨兵鼠。大中型动物全部开放环境笼养,配专用营养餐。生物安全实验室较为严格,专人负责,实验人员必须通过专业培训后方可进入。所有这些动物室看似条件一般,但使用制度都很完善,操作性强,人们都能自觉遵守,少有事故发生。

2. 全员参与:实验人员可参与动物中心的具体工作,包括换水、换盒、换垫料。动物中心有公共的垫料间,饲料间和笼具间。实验人员可根据实验需要自由更换笼具、饮水瓶和垫料,也可添加饲料,但必要告知动物中心的饲养员。

3. 部门多、准备充分、保障较好:动物中心设有办公室、动物预定处、饲养处、实验处、洗消处、兽医处、培训处和外联处等,各部门之间分工明确,责任清晰。饲养、实验和兽医处业务交叉,相互配合,是动物中心的核心业务部门。

4. 注意细节,配套设备完善:在动物中心的大门、每个实验室的门上、走廊的墙壁和黑板的醒目位置上随处可见动物中心的制度和规定,比如在每个房间门上都有消毒制度,在走廊墙上有动物搬运规定和常用实验动物的介绍,在尸体房门上有安乐死的操作规程和尸体处理方法,在手术室门上有麻醉制度,在生物安全实验室门上有操作规程等。每个动物房和手术室均配有 3 种以上的消毒液,洗手液和医用手套等。

## 7 存在的问题

总之,在美国,动物实验是科研工作中的重要环节,动物中心具有很高的权威性。在具体的运行中美国用制度规范了实验人员的操作,看似简单的设施和粗放的管理却保障了动物中心的安全运转。但同时我们也发现存在的一些问题,①过分强调实验动物福利伦理,使得许多实验无法进行:以动物为中心的理念使得我们经常需要将兽医认为身体状况较差的动物安乐处死,结果导致长期动物实验无法进行。比如我本人主要进行前列腺癌骨转移模型研究,当裸鼠发生肿瘤骨转移时身体状况已相当虚弱,相关的干预和检测实验正准备开始时,兽医认为动物已经到了仁慈终点需要安乐处死,而实际上我们的模型才刚刚复制成功,动物就要被强制处死。②人浮于事:动物中心部门太多,人满为患,分工太细,导致工作效率较低。不存在加班,出现紧急情况时,需要实验人员自行处理。③制度死板,缺乏灵活性:各种制度必须严格遵守,不存在灵活性,缺乏人性化。④实施服务保障功能的动物中心一般情况下科研条件比较薄弱,多数无特色和专业化的科研方向,其评估体系也是比较单一。⑤虽然动物中心具有较高的权威性,但由于制度规范太多太细,经常与实验内容发生冲突,难免与各个实验室之间产生矛盾。

[修回日期]2015-10-09