

科技进步与实验动物福利

李长龙¹, 尚书江², 朱德生²

1. 首都医科大学基础医学院, 北京 100069
2. 北京大学实验动物中心, 北京 100871

摘要 实验动物是生命科学研究和生物医药产业重要的材料。实验动物福利不仅是保障其健康和快乐生活,更是为了获得准确的、可靠的、可重复的研究结果。本文叙述了实验动物福利的发展历程,介绍了新的科学技术对实验动物福利的促进作用以及实验动物福利要求对科学技术进步的推动作用,指出了中国实验动物福利的不足之处。

关键词 实验动物;实验动物福利;3R原则

动物的驯养和应用始终用伴随人类社会的进步和发展,可以说,没有对动物的合理利用就没有现代人类社会。但是,对于帮助人类成为万物之灵的“朋友”来说,人们很少关注它的生存环境和感受。相对于人类社会的发展历史,对于动物福利的关注只有短短的100多年。从1822年英国国会通过《禁止虐待家畜法案》(马丁法令)开始,动物自身的权益及相关事宜受到越来越多的关注,人类对待动物的态度才开始发生变化^[1]。早期的动物福利主要针对受到残忍对待的动物个体。而对实验动物福利的3R原则(replacement、reduction、refinement)是在1959年由William Moy Stratton Russell和Rex Leonard Burch在《The Principles of Humane Experimental Technique》一书中第一次正式提出的,为实验动物福利奠定了理论基础。实验动物(laboratory animal)是为生命科学研究、生物制品生产和药品检定而出现的,是代替人类接受实验的专用动物^[2]。由于在科学探索会对动物产生不同程度的伤害,因此实验动物福利理应受到更多的关注;实验动物福利不仅是保障其健康和快乐生活,更是为了获得准确、可靠、可重复的研究结果。同时,实验动物福利的保障和发展也对科学技术进步发挥了巨大的推动作用。因此,对科学技术进步与实验动物福利的探讨将是人类社会发展中无法规避的主题。

1 实验动物福利的概念及发展历史

从1822年的《禁止虐待动物法令》开始,更多的人开始认

识和关注动物福利,相继出现许多动物福利与保护的法律法规。一些动物福利组织也陆续建立,如1824年建立的英国防止虐待动物协会(Society for the Prevention of Cruelty to Animals, SPCA),1840年建立的皇家反虐待动物协会(Royal Society for the Prevention of Cruelty to Animals, RSPCA),1866年建立美国防止虐待动物协会(American Society for the Prevention of Cruelty to Animals, ASPCA)等。目前,世界上与动物福利相关的组织有数千个。但是这些组织更加关注经济动物和伴侣动物的福利问题。1926年,Charles Hume创立了伦敦大学动物福利学会(University of London Animal Welfare Society, ULAWS)并使用“动物福利(Animal Welfare)”一词^[3]。1938年,ULAWS成为了动物福利大学联合会(Universities Federation of Animal Welfare, UFAW)。尽管如此,在之后很长一段时间内人们对动物福利的理解存在不同。Hughes(1976)认为,动物福利是一种动物与环境和谐相处的精神和身体健康状态^[4]。Carpenter(1980)认为,动物的生存不应受人类所提供的环境的影响^[5]。1988年Fraser提出,动物福利的目的就是在极端的福利与极端的生产利益之间找到平衡点^[6]。现阶段,实验动物福利(Laboratory Animal Welfare)是指人类保障实验动物健康和快乐生存权利的理念及其提供的相应的外部条件的总和^[7],它涵盖了实验动物饲养、动物实验设计、动物实验技术和实验处理及安乐死的整个过程^[6]。目前,无论是“动物福利”还是“实验动物福利”都应满足动物5项需求,即5大自由:1)享有不受饥饿的自由,满足

收稿日期:2017-07-02;修回日期:2017-11-30

基金项目:国家重点研发计划项目(2017YFA0105201)

作者简介:李长龙,副研究员,研究方向为实验动物遗传,电子邮箱:licl@ccmu.edu.cn;朱德生(通信作者),教授,研究方向为实验动物福利,电子邮箱:deshengz@pku.edu.cn

引用格式:李长龙,尚书江,朱德生. 科技进步与实验动物福利[J]. 科技导报, 2017, 35(24): 32-39; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2017.24.003

生理方面的需求如食物、温度、光线等;2) 享有生活舒适的自由,满足环境方面的需求如有足够的空间、远离猎食动物的庇护所;3) 享有不受痛苦、伤害和疾病的自由,满足行为方面的需求如筑巢、冬眠和觅食等;4) 享有无恐惧的生活和悲伤感的自由,满足心理方面的需求如免于枯燥、有刺激等;5) 享有表达天性的自由,满足社会性方面的需求如独居或群居、求偶^[8]。目前,实验动物福利相关的机构在世界上也有数百个。国际实验动物评估和认可管理委员会(America Association for Accreditation of Laboratory Animal Care International, AAALAC)是最广为人知的实验动物机构,该组织最初是1950年在美国建立的动物管理小组(Animal Care Panel, ACP)。AAALAC International 就是为了促进科学领域人道地善待动物。

中国实验动物福利工作起步比较晚,但发展较为迅速。相继建立几十个实验动物福利保护相关组织,如中国实验动物学会和各省级实验动物学会、协会等。也建立了中国医学科学院医学实验动物研究所和中国食品药品检定研究院实验动物资源研究所等实验动物专业研究机构,他们以提高实验动物质量,保障科研为出发点,在实验动物福利的研究和保护方面发挥了重要作用。在注重自身实验动物福利发展的同时,国内实验动物相关机构逐渐与国际接轨,目前,国内已有60多机构通过了AAALAC评估和认可^[9]。

2 实验动物福利的要求

实验动物是科学研究重要的综合支撑条件,而实验动物福利是保障研究结果科学性、真实性、一致性、可靠性和可重复性的重要保证。动物福利涵盖的动物自身因素(如动物种类、动物遗传、性别、年龄等因素)、环境因素(环境的温度、湿度、气流速度和换气次数、光照周期及照度、噪音和粉尘等)、营养因素(实验动物营养需求与饲料平衡、饲料感官与口味、饲料卫生与储存、实验动物饲喂方式等)、技术因素(保定、麻醉、实验样品的给药技术、手术、手术后的护理、采样、临床观测、检测、病理、安死术等)等^[6]。在不同的社会发展阶段对实验动物福利的理解存在不同,对于实验动物福利要求也存在发展和演化的过程。1947年,UFAW发表了实验动物管理和使用的手册,这是第一部实验动物福利具体求的指南。在1950年由Christine Stevens创办动物福利研究所(Animal Welfare Institute, AWI)在使用实验动物的研究团体对待动物福利、改善动物设施及动物饲养管理等具体措施方面也做出重要贡献。总体而言,实验动物福利涵盖了实验动物从出生到死亡的整个过程,可以划分为实验前和实验后两个主要的部分。其实验前主要满足动物的生理、心理和行为需求,保证动物健康快乐的生活,保障科研数据的可靠性、可重复性。实验后无痛苦的安乐死等。也就是从生到死的尽量减少实验动物不必要的痛苦、不安的过程。现实工作中,研究人员为了追求实验的真实性、准确性和可靠性,对实验动物

的遗传学质量、微生物学质量和寄生虫学质量进行严格控制。为了获得高质量的实验动物,人们为实验动物提供了极其优越的生活条件和生活环境。如国内陆续发布了相关的国家标准、地方标准、企业标准和大量的技术规范^[10]。在客观上最先满足了实验动物在这方面的福利的要求,但是在满足动物心理和行为需求的方面仍然存在不足。在动物实验方面,AWI于1955年发表的Comfort Quarters手册提出动物实验的9条原则前提:1) 没有其他替代方式;2) 实验者必须经过广泛采集阅读文献和精心设计实验;3) 尽可能使用最小数量的动物用于实验;4) 采用最为适合的动物种类;5) 动物被饲养在最佳的环境中;6) 饲养人员具有足够的职业训练以及对动物的怜悯同情心;7) 采用合适的麻醉、止痛和镇痛方式来缓解实验中的疼痛、恐惧和焦虑;8) 危险物种不能用于实验;9) 具有潜在威胁的物种只有在极为必需的情况下才能被允许使用。这些原则实际上成为至今动物福利伦理审查的基本要素^[11]。1959年,Russell和Burch在总结之前研究的基础上提出了著名的动物实验3R原则,即减少(reduction)、替代(replacement)及优化(refinement)^[12],3R原则对实验动物福利的保障具有重要的指导意义,已经几乎成为实验动物福利的代名词。减少是指通过使用适合的动物品种、品系和高质量的实验动物,改进实验设计、规范实验动物操作程序等,减少试验的次数和试验用的动物,同时保证数据信息的数量和精确度。替代是指使用其他方法而不用动物进行的试验或研究,或是使用没有知觉的试验材料代替神志清醒的活的脊椎动物进行试验的科学方法,包括:低级动物代替高级动物、小动物代替大动物;用组织学、分子生物学、人工合成材料、利用数学和计算机模拟及物理、化学和信息技术等方法替代动物实验;优化是指在必须使用动物时,通过改进条件,善待动物,提高动物福利,避免或减轻给动物造成的与实验目的无关的疼痛和紧张不安的科学方法。经济合作与发展组织(Organization for Economic Cooperation and Development, OECD)依据3R原则,在动物实验方面共做出了54项具体规定,对动物实验做了更为细致的要求^[13]。

3 新的科学技术推动了实验动物福利进步

生命科学研究和生物医药等相关领域的产品研制与安全性测试不可避免地涉及大量的动物实验,其生理和心理状态对实验结果均有很大的影响,而实验动物福利工作是研究结果的重要保障。实验动物受到的福利损害主要来自两个方面,首先是来自动物饲养和繁殖过程中单调和枯燥环境产生的慢性效应的累积;再者,即为实验相关的操作,如动物抓取和保定、分组和编号、除毛和麻醉、给药和取材及安乐死等。这些福利损害均可以通过技术进步和标准化提高。

3.1 改善实验动物环境——独立通气笼具

实验动物繁育和实验环境对动物的福利有最直接的影响,环境因素,包括:温度、湿度、光照、气流速度、空气洁净

度、噪声、饲养密度等。实验动物设施已经从普通环境、屏障环境和隔离环境发展到独立换气净化笼具(individually ventilated cages, IVC)(图1)。IVC是一种微型隔离技术,通过向动物饲养笼具内部输送经过初、中、高效过滤的空气,以获得洁净度空气(图2)。与传统设施相比,IVC系统具有降低劳动强度、操作简便、保护饲育工作人员的健康、占地面积小、能源消耗低等优点^[14]。此外,IVC系统对于种群内病原体的传播有很好隔离作用,不但保证了动物的健康,也提高了从业人员的安全性。随着计算机技术广泛应用,已经能够对规模化实验动物环境设施和设备进行系统控制与管理^[15]。



图1 实验动物独立通气笼具设备

Fig. 1 Laboratory animals independent ventilation cage equipment



图2 实验动物独立通气笼具

Fig. 2 Individually ventilated cages

3.2 实验动物环境丰富——实验动物玩具

生活在一个利于其表达天性的环境中,保证实验动物心情愉悦、情绪稳定,是保障实验动物福利的一个重要方面。人工饲养环境与动物的自然生活环境有很大不同,动物天性的发挥依赖于环境。因此,在人工饲养动物时,要尽可能根据动物的特性,进行环境丰富即模拟动物的自然生活环境(如社会性群居动物应考虑动物之间相互的沟通),包括设施结构、附加的装置、器具、材料、玩具等;也可以通过轮换或更新物品以保持环境丰富化的程度。科研工作者根据不同实验动物品种的创造和发明了很多实验动物的福利器械。如啮齿类动物的玩具一定程度上模拟动物的自然生活环境,可以让实验动物充分发挥天性,缓解紧张情绪、改善繁殖环境、

避免个体间相互攻击、提高提高繁殖率^[16](图3)。由于犬类实验动物源自人类饲养动物,因此对于福利器械具有更高的要求,如尼龙咬绳、橡胶咬球咬棒等,犬类玩具不但能够满足其天性,还有助于清理口腔去除牙垢,预防疾病(图4)。非人灵长类动物一般活动力强,智商较高,具有很强的模仿力,非人灵长类玩具可促进动物心理健康,减少动物异常行为发生,易获得可靠实验数据,对灵长类动物福利有积极作用。

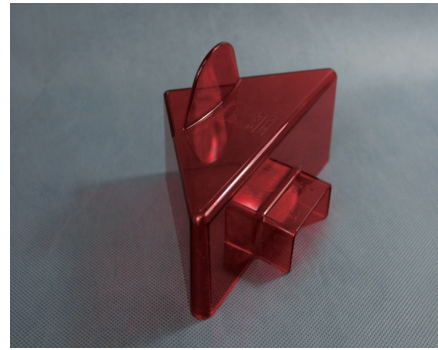


图3 实验动物育婴房

Fig. 3 Laboratory animal nursery



图4 实验动物玩具

Fig. 4 Laboratory animal toys

3.3 提高实验动物质量——检测技术

实验动物健康不仅是实验结果准确性的保证,也是实验动物福利具体要求。国内主要质量检测方法和主要病原均按照国家标准执行。技术方法以细菌学、免疫学、酶学、病毒学等技术为主,通常采用细菌培养、ELISA、免疫荧光、免疫酶和血凝、血凝抑制等技术。随着技术进步和实验动物福利的要求,新的检测方法不断被建立,动物福利保障水平不断提高。现有国家标准检测技术均建立在手术和处死动物的基础上。随着技术进步,DNA检测技术可以利用血液或部分组织进行遗传质量检测。DNA检测技术具有速度快、准确性好等突出优点,可以有效保障和提高实验动物福利。已经建立封闭群长爪沙鼠、灰仓鼠、小型猪、猫等实验用动物的遗传质量检测方法^[17]。DNA检测技术还应用在实验动物微生物和

寄生虫检测的等领域。现已在细菌(金黄色葡萄球菌、沙门氏菌、绿脓杆菌、鼠棒状杆菌、泰泽氏病原体、螺杆菌、支原体和真菌等)、病毒(小鼠肝炎病毒、仙台病毒、鼠痘病毒和汉坦病毒等)、寄生虫(弓形虫等)等方面建立检测PCR或荧光定量PCR方法^[18]。

3.4 预防和监控实验动物疾病——哨兵动物

实验动物检测方法是在随机抽样的基础上进行的。但是实验动物设施中多使用隔离器、层流架、IVC等使得疾病传播率很低而且流行或分布不均匀,即便是在开架饲养的动物种群中抽样很难做到真正随机,降低检测的有效性。哨兵动物设立则尽最大可能地暴露给动物设施中的微生物(主要是将每盒动物所产生的脏垫料放入哨兵动物的饲养环境中,使其与哨兵动物充分接触),通过对哨兵动物的检测反应动物种群的健康状况或者其微生物感染状况。哨兵不干扰在繁育和科研的动物,减少了随机抽样的动物数量,最大可能监控核心种群的健康,保障动物福利^[19]。

3.5 缩小动物实验范畴——替代技术

3R原则可以理解为“通过优化实验方案和发展替代技术,达到减少实验动物的目的”。可以说,替代技术是实验动物福利的重要途径。美国于1981年建立了动物测试用替代物中心(center for alternatives to animal testing, CAAT),用于开发整体动物的替代物以解决产品研制和安全性测试过程中的实验动物福利问题。生命科学是21世纪发展最快速的学科,与实验动物相关的替代技术也在蓬勃发展。使用微生物、细胞、组织、器官,甚至电子计算机模拟等不会产生痛苦等情感的实验材料代替活体动物,或使用低等无脊椎动物替代高等哺乳类动物进行试验,可以获得相近的实验结果。

3.5.1 细胞试验技术

长期以来,科研工作者把细胞培养看作是动物实验最有希望的替代载体。用细胞替代动物进行相关实验,细胞实验的条件易于控制,进而减少影响因素。例如采用空斑实验代替小鼠试验用于TBE病毒的定量检验,该方法重复性好,敏感性比小鼠试验提高400倍,减少实验动物的使用量,同时,检验方法的试验条件易于控制,达到标准化的要求^[20]。为能更好地模拟药物在体内的作用,可使用人体细胞培养成具有一定组织器官结构的3D细胞模型。

3.5.2 转基因动物

由于很多生物制品的生物活性与种属和/或组织特异性相关,安全性评价不能按照标准毒性实验设计方案采用常规的动物(如大鼠、犬),而应该使用相关种属的动物(具有相关受体)。使用不相关种属动物进行毒性实验可产生误导,甚至得出相反的结论。但是随着转基因和基因编辑(TALENs、ZFNs和CRISPR-Cas9)技术的普及,使用表达相关或不表达相关受体的相关转基因动物(图5)。如在脊髓灰质炎减毒活疫苗的质量检定中,由于其他动物不敏感,只能应用灵长类动物。为此,在人类脊髓灰质炎病毒受体(PVR)基因的核酸

结构得到认证的基础上,科学家建立了携带人脊髓灰质炎病毒受体基因的转基因小鼠(Tg PVR),用于脊髓灰质炎病毒疫苗的神毒试验。结果表明:转基因小鼠接种疫苗病毒后,临床观察结果和组织病理检查结果是一致的,而且小鼠的临床症状远比猴体试验中猴子的临床症状出现频率高,易于观察^[21]。甚至仅用临床观察结果即可判定出疫苗制品或病毒样品的神经毒力状况。这一结果在参加WHO合作验证的国家中主要实验室得到了验证。转基因小鼠的建立与应用,解决了灵长类动物来源困难、动物标准化程度低和使用管理方面隐含的一系列问题。这是利用低等动物代替高等动物的一个成功范例。需要注意的是,转基因动物制作和应用引发的实验动物福利和伦理问题。



图5 转基因小鼠

Fig. 5 Transgenic mice

3.5.3 低等生物体

在某些情况下,使用低等生物,如细菌、真菌、昆虫、软体动物或水生动物,可以减少高等动物的使用量。这是体现动物福利,特别是替代的一个主要方面。低等动物神经系统的发达程度远不如高等动物,不会引起疼痛、痛苦等,用低等动物代替高等动物属于动物实验的相对替代方法。如斑马鱼繁殖能力强,受精是在体外进行,受精后24 h内胚胎就已长出主要的组织器官,胚胎透明,便于观察其发育状况。因此,斑马鱼不仅成为发育生物学研究的重要模式动物之一,而且也愈来愈多的被用于环境污染监测和药物安全性评价。2003年,剑尾鱼(RR-B)系通过全国水产原良种审定委员会的审定,成为第一个具有中国自主知识产权的水生实验动物品系,在水环境监测、水产药物安全性评价、化妆品毒性检测、动物疾病模型等领域具有广泛的用途^[22](图6)。

3.5.4 生物反应器培养系统

生物制品在科学研究和临床应用等方面具有广泛的用途。但在生物制品生产时仍需要大量的动物。以单克隆抗体(McAb)为例,多数欧洲国家(如,荷兰、瑞典、英国)限制使用动物进行McAb生产。生物反应器技术解决了这一难题。这些体外系统,以微载体、微包裹法在体外大规模高密度培养杂交瘤细胞,再通过相关的纯化手段浓缩纯化制备抗体,



图6 剑尾鱼
Fig. 6 *Xiphophorus helleri*

具有经济、简便、高效实用和良好的可放大性。同时,避免使用动物进行 McAb 生产,大大降低了实验动物使用量。

3.5.5 计算机模拟

计算机技术已经广泛应用于各个领域,利用计算机建立起许多生理生化、病理和毒理过程的数学模型,根据有机体的各项生理参数、药物的化学特性及其代谢潜力,预测药物在体内的吸收、分布、代谢或者毒性等特性,利用这种方法还可以预测药物作用的靶组织(器官)及其可能的毒性。动物实验结果表明,这些模型能够预测物质的一种或多种性质,其准确度可达70%~85%,特别是在化合物合成之前进行分析,可提高药品研发的速率,能够一定程度上替代整体动物实验,减少动物的使用量^[23]。

尽管替代方法还不能代替所有的动物实验,但可以在研究过程中的不同阶段或不同试验步骤中使用不同的实验方法。可以根据前期替代方法所获数据,决定之后动物实验是否进行。这种研究思路可以推动替代方法在更大的范围内得到使用,避免了因不能全部替代动物实验而使替代方法被放弃的尴尬局面。替代技术的发展可以减少实验动物使用量。

3.5.6 减少动物实验重复

科学研究是数据采集、累积、整合、保存和共享的过程。科学数据的不断累积和共享带来了科学技术的进步。原有的研究结果和数据是通过纸质文献和著作传播。随着信息技术的进步和发展,电子化、网络化的传播成为了数据资源传播的主要途径,各种类型的数据资源通过信息技术被转化成计算机能够处理的编码形式进行保存和展示。极大地推动力科学技术的进步。对于动物实验相关科学数据的共享利用,可以大大降低动物实验重复次数,践行了减少、优化、替代的动物福利理念。许多国家相继建立诸多实验动物专业网站,如美国 Baylor 医学院小鼠基因组中心(<http://www.mouse-genome.bcm.tmc.edu>),英国医学研究委员会小鼠基因组中心(<http://www.mgu.har.mrc.uk/facilities/mutagenesis/mutabase/>),美国 Jackson Lab(<http://www.jax.org>),美国实验动物科学技术学会(AALAS)(<http://www.aalas.org>)。中国实验动物相关网站建设开始于2000年,科技部批准成立中国实验动物信息网(<http://www.lascn.com>),成为中国实验动物信息发布和

共享的主要窗口。2005年,国家自然资源共享平台实验动物资源数据库建成并开始运行(www.lasdr.cn),平台中保存了大鼠、小鼠、猴、犬、鸡、鸭、兔、猪、金黄地鼠、长爪沙鼠、豚鼠、树鼩等各品种品系实验动物的生理、生化、解剖、遗传等资源数据,成为国内保存实验动物生物学特性数据最为丰富的资源数据库。此外中国各地方数据平台也开始建立,例如广东实验动物(www.labagd.com)、北京实验动物信息网(www.baola.org)、上海市实验动物资源信息网(www.la-res.cn/la-res/website/index.jsp)、湖南省实验动物信息网(www.hnlast.org.cn)、江苏实验动物(www.jsdw.org/dw)等。这些网站与实验动物相关的论坛、博客、微信群等共同组成了实验动物信息交流和数据共享平台。这些科学数据的交流共享平台为动物实验提供了优化方案,可以避免不合理的实验,在减少动物使用方面发挥重要的作用;通过实验动物信息交流,选用适合的材料、仪器开展动物实验,可以减少对动物的刺激和减轻动物的痛苦;采用科学、规范的手段采集、整理、统计、分析数据,真实、有效地反映实验结果,可以避免多次重复实验,减少动物用量;不仅如此,大量的实验数据整合还为计算机模拟提供基础数据。

4 实验动物福利要求促进了科学技术进步

爱因斯坦指出:“对动物的人道是人类所继承的最高贵的美德,只有关怀到所有感知力的生命时,我们的道德才能提升到最高的层次。”实验动物福利不仅是研究结果准确性的重要保障,也是深深地影响了科研工作者对科学问题的理解和认识^[24]。

4.1 清醒动物模型

动物模型经常被分为麻醉动物模型和清醒动物模型。麻醉动物模型是较为传统的模型,具有实验操作简单、费用较少、对动物的损伤较小的特点^[25]。现阶段大部分动物研究成果是基于麻醉动物模型获得的。但是麻醉动物模型具有一些不足支出。一方面,麻醉剂会对影响动物的生理水平和状态。动物在麻醉状态下,其生理参数会因为麻醉药物的种类和麻药剂量的不同而产生不同的结果,容易产生假阳性或假阴性的错误结果;另一方面,麻醉模型只适用于短时间的动物生理参数的测量,不能开展长期连续的动物实验,因此具有很大的局限性。已有很多实验证明清醒动物和麻醉动物生理参数具有差异性。美国食品药品监督管理局(FDA)在安全药理实验指导原则中指出,当进行动物体内研究时,建议使用未被麻醉的动物,尤其当麻醉动物和清醒动物对动物药效有较大差异时,必须选择清醒动物开展实验。清醒动物模型是在清醒无束缚的状态下监测实验动物的生理参数,避免或减少了动物的应激反应和不适。不但避免了麻醉剂对动物的影响,而且可以在无束缚状态下长期、连续动态的监测动物的各项生理参数。清醒动物模型的实现是科技进步的发展要求,不但是动物福利的最大保证,而且更加真实数据也将改变科研工作者对科学问题的理解和认识。

4.2 实验动物分子影像技术

在实验动物福利要求的下,科学研究水平不断提高。在传统影像技术的基础上发展而成的分子影像技术具有一定代表性。分子影像技术是指在分子水平上反映生物体生理、病理变化的特异性成像技术,主要包括生物发光成像(bioluminescence imaging, BLI)和荧光成像(fluorescence imaging, FMI)等方法,采用荧光素酶(Luciferase)基因和荧光报告基因(GFP、RFP、Cyt及dyes等)进行标记,利用一套灵敏的光学检测仪器,直接监控活体生物体内的细胞活动和生物分子行为^[26]。分子影像技术可作为模型分期诊断的定位、定性、定量的可靠依据,能够反映细胞或基因表达的空间和时间分布,可对表型进行直接观测和定量分析,从而了解活体动物体内的相关生物学过程、特异性基因功能和相互作用,可以对同一个体进行长时间反复跟踪成像,既可以体现数据的可比性,又可以避免个体差异对试验结果的影响,在转基因动物模型构建、药效评估和预临床检验等方面发挥了重要作用^[27](图7、图8)。相对于传统动物实验技术,可以避免由于宰杀动物而造成的组间差异,从而减少动物的疼痛和使用数量。分子影像技术可在满足动物福利的前提更加真实地反应完整的实验过程,必将有效推动人类对未知科学问题的认知。

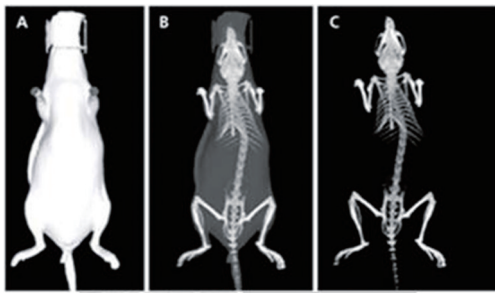


图7 小鼠micro CT
Fig. 7 Micro CT of mice

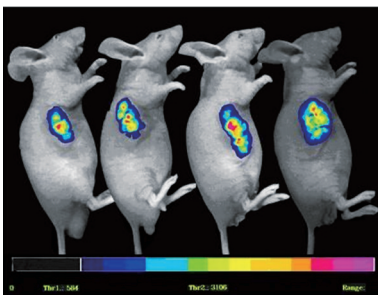


图8 小动物活体荧光技术
Fig. 8 In vivo fluorescence imaging system

4.3 实验动物微创技术

外科手术是动物实验中不可或缺的部分,而外科手术不但会对动物的正常组织结构、生理功能产生影响,必将波及到其他非靶器官造成非目的效应,如炎性反应、出血、创伤、疼

痛等,这些反应将很大程度上干扰实验结果和动物的精神状态,同时也引起动物福利问题。微创技术是当今医学领域发展最快的学科方向之一,微创技术为外科手术创伤“微小化”的追求开辟了一条新的途径,可以极大地降低外科操作的创伤反应。微创技术主要包括内镜、腔镜、超声引导、放射介入等技术,它的终极目标是通过各种技术,最大程度地减少手术对机体的影响。微创技术在动物实验研究中的应用将推动动物实验福利伦理问题的改善以及科学研究结果的准确性。微创技术充分体现了科技进步推动“珍视生命”的实验动物福利理念^[28]。

1998年,Jane Goodall在《Science》发表的文章中提到,尽管动物具有复杂的交往方式,但是它们的心灵与我们相似,只是作为万物之灵的人类无法感知^[29]。人类发展史不断地从野蛮走向文明。当人们以极不文明的方式对待与人类一样具有悲喜感受的动物时,文明仅仅是一个遥远的目标。实验动物是人类科学技术进步的阶梯。在保障实验动物福利促进了科学技术的发展同时,科学技术的发展也推动了实验动物福利的进步。实验动物福利与科学技术进步相辅相成。

5 中国实验动物福利保护的差距与不足

中国具有悠久的传统文化,崇尚“万物各得其所和以生,各得其养以成”的人与自然和谐共处的原则,也很好阐明了人与动物的关系。这与实验动物福利保护的思想和意识有异曲同工之处。尽管人类为了自身社会发展利用实验动物进行科学实验,但是我们还是可在最大程度上保证它们应有的生活条件和尊严。在中国,由于实验动物福利发展起步较晚,社会、经济、伦理及科学发展水平及人们对实验动物福利的重要性认识程度不高,在实验动物生产、管理及使用(动物实验)过程中,普遍存在重视动物实验结果,而忽视实验动物福利现象。

5.1 实验动物福利立法不足

从美国1966年通过的《动物福利法》开始,有163个国家相继颁布了263部有关动物福利和动物保护方面的法律和法规,并有专门的组织机构监督强制执行。有些国家实验动物福利法规非常严格,如果发现可能对动物产生痛苦、压抑、折磨的行为,政府将立刻勒令停止实验,关闭实验室或是把行为的实施人送上法庭。中国的实验动物福利法律体系以《实验动物管理条例》为核心,以《关于善待实验动物的指导性意见》为具体要求。这些法规是以促进国际贸易为目的,但不符合实验动物福利的真正目的,而且存在法律效力低的问题。同时,这些法规条款中原则性语句较多、具体操作指导较少。尽管《关于善待实验动物的指导性意见》中有所改善,但是其可操作性和指导性也没能着重体现。这对于动物实验的实施者来说,无疑是一个现实障碍。此外,中国相应法规中对违反实验动物福利的惩罚力度弱。对于伤害等违反实验动物福利行为的处罚还只是警告、经济处罚、责令改正、吊销执照等轻微的行政处罚,这样的规定无法全面的保护实

实验动物的福利。立法不足是中国实验动物福利最重要的瓶颈问题。

5.2 实验动物福利保护发展不平衡

中国根据经济科技发展存在很大的地区不平衡显现,其中长三角地区、珠三角区域和京津冀地区经济科技发展比较好,实验动物福利的保护理念和执行力度好,通过AAALAC的评估与认证的机构相对集中。国内一流大学、大型科研机构以及医药安全评估机构往往国内外交流比较多,其科技技术站在前沿和经费也比较充足,其实验动物福利的保护理念在前沿,其实验动物福利保护的技术领先,而且具备技术创新的基础;从实验动物设施建设到实验动物饲养管理,从课题计划的实验动物福利伦理评估审查到课题动物实验过程的监督管理直至课题完成后的总结与提高都有监督与管理均较为完备。经济发展较慢的地区实验动物福利的保护理念和执行力度存在明显不足。实验动物福利要求仅仅停留在课题计划的福利伦理评估审查阶段。

5.3 实验动物福利保护工作重视不足

实验动物福利的保护贯穿动物实验的全部过程,具体体现在实验动物使用的相关技术和管理人员的具体工作中。因此科研工作者的实验动物福利的保护理念和认识的提高显得非常重要,许多工作人员对实验动物福利的理解只停留在“实验动物福利”的概念上,没有从更广更深的程度去理解实验动物福利保护的意义,机构重视程度不足。尽管政府实验动物管理部门在实验动物设施许可证管理中要求必须有实验动物伦理与福利的相关内容,但多数机构仅仅停留在课题项目的评估与审查阶段,没有关注到动物实验过程的管控。也有许多机构存在仅仅走走过程的现象,把它当成一个负担去完成工作。甚至一些实验动物机构后补实验动物福利相关记录的现象,只是勉强应付差事而已。

实验动物福利的保护是生命科学研究与生物医药产业中的重要工作,需要扎扎实实的进行。首先,建立实验动物福利的法律体系,强化执法力度。继续完善实验动物福利相关的指导法规,持续推进与实验动物福利的相关标准,以指导实验动物福利的工作的完善与进步,不断充实在实验动物设施许可工作中要求实验动物福利的相关内容。其次,强化实验动物福利与伦理在生命科学的立项、课题评审和奖项评审中关键地位,对于不能满足实验动物福利的课题不予立项和评审。第三,加大实验动物福利的管理和培训工作,加大宣传力度,充分利用实验动物相关的民间组织如学会和协会,加强实验动物福利的学术交流及各种形式的培训工作。达到宣传目的,引起更多相关人员的重视;建议成立相关的民间组织-中国实验动物伦理与福利工作专业委员会,推进加强实验动物福利保护技术工作的国内外学术交流、培训和管理工作的经验交流;最后,适时启动中国认可委员会的实验动物福利认证工作,将中国的实验动物福利保护工作推向更高水平。

参考文献 (References)

- [1] 朱德生, 曾林, 贺争鸣, 等. 我国实验动物福利发展战略与十二五生命科技发展需求及对策的探讨[J]. 中国比较医学杂志, 2011, 21(10): 57-60.
Zhu Desheng, Zeng Lin, He Zhangping, et al. Development strategy for laboratory animal welfare in China: A discussion on how to meet and respond to the needs and challenges of the 12th five-year plan on developing life sciences and technology in China[J]. Chinese Journal of Comparative Medicine, 2011, 21(10): 57-60.
- [2] 中国科学技术协会. 实验动物学学科发展报告[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2009.
China Association for Science and Technology. Report on advances in laboratory animal Science[M]. Beijing: China Science and Technology Press, 2009.
- [3] Hume C W. The strategy and tactics of experimentation[J]. Lancet, 1957, 270(7004): 1049-1052.
- [4] Hughes B O. Behavior as an index of welfare[C]. Proceeding V European Poultry Conference. Malta Branch: World Poultry Science Association, 5-11 September, 1976.
- [5] Carpenter E Animals and ethics[M]. London: Watkins Publishing, 1980.
- [6] Carezzi C, Verga M, Scipioni R, et al. Animal welfare: review of the scientific concept and definition.[J]. Italian Journal of Animal Science, 2010, 8(S1): 21-30.
- [7] 《实验动物 福利伦理审查指南》国家标准征求意见稿[EB/OL]. [2017-11-20]. <http://www.lascn.net/UploadFiles/2016/4/201604111021491862.pdf>.
- [8] Laboratory Animals—Guideline of welfare and ethics[EB/OL]. [2017-11-20] <http://www.lascn.net/UploadFiles/2016/4/201604111021491862.pdf>.
- [8] Koknaroglu H, Akunal T. Animal welfare: An animal science approach [J]. Meat Science, 2013, 95(4): 821-827.
- [9] 赵怡红. 实验动物研究所通过AAALAC认证现场评估[J]. 中国比较医学杂志, 2007, 17(2): 71.
Zhao Yihong. Institute of laboratory animal sciences through AAALAC certification field assessment Chinese Journal of Comparative Medicine, 2007, 17(2): 71.
- [10] 崔树良. 实验动物的质量控制[J]. 实验动物科学, 1992(1): 41-44.
Cui Shuliang. Laboratory animal quality control[J]. Laboratory Animal Science, 1992(1): 41-44.
- [11] Cathy L, Kenneth L, Dave T, et al. Comfortable quarters for laboratory animals[M]. Washington, DC: Animal Welfare Institute, 1979.
- [12] Russell W M S, Burch R L. The principles of humane experimental technique[M]. London: Universities Federation for Animal Welfare, 1959.
- [13] OECD considers animal welfare in the development of test guidelines [EB/OL]. [2017-11-20]. <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/animal-welfare.htm>.
- [14] 战大伟, 江其辉, 仇志华, 等. 独立通风笼(IVC)在实验动物学中的应用[J]. 中国比较医学杂志, 2006, 16(10): 631-634.
Zhan Dawei, Jiang Qihui, Qiu Zhihua, et al. Application of individually ventilated cage system in laboratory animal sciences[J]. Chinese Journal of Comparative Medicine, 2006, 16(10): 631-634.
- [15] 柯贤福, 陈文文, 卢领群, 等. 四种独立通风笼具(IVC)的检测[J]. 中国比较医学杂志, 2009, 19(9): 78-82.
Ke Xianfu, Chen Wenwen, Lu Lingqun, et al. Environment parameters

- of four types of individually ventilated cages (IVC)[J]. Chinese Journal of Comparative Medicine, 2009, 19(9): 78-82.
- [16] 郭瀚元, 定明. 国内外实验动物玩具的发展现状及展望[J]. 实验动物科学, 2016, 33(6): 64-66.
Guo Hanyuan, Ding Ming. Development and prospect of laboratory animals toys in China and abroad[J]. Laboratory Animal Science, 2016, 33(6): 64-66.
- [17] Du X Y, Li W, Sa X Y, et al. Selection of an effective microsatellite marker system for genetic control and analysis of gerbil populations in China[J]. Genetics & Molecular Research, 2015, 14(3): 11030-11042.
- [18] 王存龙, 李长龙, 邢进, 等. 活体长爪沙鼠幽门螺杆菌检测方法的建立[J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(3): 75-80.
Wang Cunlong, Li Changlong, Xing Jin, et al. Establishment of a detection method for Helicobacter pylori in living Mongolian gerbil[J]. Chinese Journal of Comparative Medicine, 2017, 27(3): 75-80.
- [19] 马元元, 孔申申, 陶迎红, 等. 实验动物设施内哨兵鼠对病原菌监控的研究[J]. 实验动物科学, 2012, 29(4): 25-28.
Ma Yuanyuan, Kong Shenshen, Tao Yinghong, et al. The bacteria and mycoplasma monitoring in the laboratory animal facility by using sentinel mice[J]. Laboratory Animal Science, 2012, 29(4): 25-28.
- [20] 全国认证认可标准化技术委员会实验室认可分技术委员会. GB/T 27416—2014《实验动物机构 质量和能力的通用要求》理解与实施[M]. 北京: 中国标准出版社, 2015.
- [21] 赵远, 谢明学, 王祥, 等. 疫苗研发及生产过程中实验动物福利的探讨[J]. 中国疫苗和免疫, 2016(4): 465-468.
Zhao Yuan, Xie Xueming, Wang Xiang, et al. Laboratory animal welfare in vaccine research and production[J]. Chinese Journal of Vaccines and Immunization, 2016(4): 465-468.
- [22] 范灿鹏, 王奇, 刘昕宇, 等. 四溴联苯醚对剑尾鱼毒性及其抗氧化系统的影响[J]. 环境科学学报, 2011, 31(3): 642-648.
Fan Canpeng, Wang Qi, Liu Xinyu, et al. Toxicity and effect of tetrabromodiphenyl ether upon the antioxidant defense system of swordtail fish (Xiphophorus helleri)[J]. Acta Scientiae Circumstantiae, 2011, 31(3): 642-648.
- [23] Rosenbaum Sara, 郭磊. 基础药代动力学和药效学——整合式教科书与计算机模拟[J]. 基础医学与临床, 2012(8): 898.
Rosenbaum Sara, Guo Lei. Basic pharmacokinetics and pharmacodynamics[J]. Basic & Clinical Medicine 2012(8): 898.
- [24] 恽时锋, 田小芸, 郭联庆, 等. 维护实验动物福利促进生命科学发展[J]. 医学研究生学报, 2009, 22(8): 858-861.
Yun Shifeng, Tian Xiaoyun, Guo Lianqing, et al. Stressing the welfare of laboratory animals to advance life science[J]. Journal of Medical Postgraduates, 2009, 22(8): 858-861.
- [25] 赵金晶, 李春华, 冯旭辉, 等. 清醒高血压大鼠心率变异分析的动物模型建立[J]. 中国应用生理学杂志, 2006, 22(1): 62-63.
Zhao Jinjing, Li Chunhua, Feng Xuhui, et al. The establishment of animal models for analyzing heart rate variability in conscious rats with hypertension[J]. Chinese Journal of Applied Physiology, 2006, 22(1): 62-63.
- [26] 师长宏. 影像技术在动物实验中的应用[J]. 实验动物科学, 2016, 33(2): 66-70.
Shi Changhong. The application of image technology in animal experiment[J]. Laboratory Animal Science, 2016, 33(2): 66-70.
- [27] 李岗. 光学分子影像技术在肝癌动物模型构建及诊疗中的应用研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2015.
Li Gang. Application of optical molecular imaging technology in the research of animal model establishment and diagnosis of liver Cancer [D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2015.
- [28] 陈华. 微创外科与动物实验伦理[J]. 实验动物科学, 2012, 29(2): 44-47.
Chen Hua. Minimally invasive surgery and the ethics of animal experimentation[J]. Laboratory Animal Science, 2012, 29(2): 44-47.
- [29] Jane G. Learning from the chimpanzees: A message humans can understand[J]. Science, 1998, 282(5397): 2184-2185.

Advancement of science and technology and laboratory animal welfare

LI Changlong¹, SHANG Shujiang², ZHU Desheng²

1. School of Basic Medical Science, Capital Medical University, Beijing 100069, China

2. Laboratory Animal Center, Peking University, Beijing 100871, China

Abstract The laboratory animal is an important tool in the life science and the biomedical industry. The laboratory animal welfare not only ensures animals' health and happiness, but is also important for generating accurate, reliable, and repeatable results in the laboratory. With the development of society, more and more researchers become aware of the significance of the laboratory animal welfare. Ensuring the laboratory animal welfare facilitates the progress of science and technology. At the same time, the progress of science and technology also promotes the laboratory animal welfare. This paper reviews the history of the development of the concept and the requirements of the laboratory animal welfare. The mutual beneficial role between the progress of science and technology and the development of the laboratory animal welfare is specially addressed. The deficiency in the laboratory animal welfare in China is pointed out, and it is hoped that the laboratory animals can better serve the human health and the social development.

Keywords laboratory animal; laboratory animal welfare; 3R principle

(责任编辑 田恬)