

国家标准

《实验动物 健康监测总则》

编制说明

联系人：孔琪

联系电话：010-67780692

编制单位：中国医学科学院医学实验动物研究所

时 间：2020 年 3 月 10 日

国家标准《实验动物 健康监测总则》编制说明

（一） 工作简况，包括任务来源、协作单位

根据中国实验动物学会实验动物标准化专业委员会下达的 2016 年团体标准制修订计划，由中国医学科学院医学实验动物研究所负责起草《实验动物 健康监测总则》团体标准。2017 年 5 月 18 日由中国实验动物学会颁布实施并归口管理，团体标准编号为 T/CALAS 3-2017。2018 年申报由团体标准转化为国家标准。

2018 年 7 月 8 日，国家标准计划《实验动物 健康监测总则》（计划编号：20180842-T-469）由全国实验动物标准化技术委员会（TC281）归口上报及执行，主管部门为国家标准化管理委员会。

（二） 主要工作过程、标准主要起草人及其所做的工作等

2018 年 7 月 8 日，国家标准化管理委员会下达国家标准制定计划《实验动物 健康监测总则》（计划编号：20180842-T-469）。

2018 年 9 月编制工作组启动编制工作。我们在团体标准 T/CALAS 3-2017 基础上，收集整理国内外有关实验动物健康监测的资料，修订标准。

2018 年 12 月，工作组召开了会议，讨论并确定了标准编制的原则和指导思想。制定了编制工作分工和工作计划。

2019 年 1-6 月，工作组多次交流编制内容。在参照 FELASA 实验动物健康监测相关指南及国内现有标准的基础上，于 2019 年 6 月完成征求意见稿和编制说明。2019 年 5 月 17 日周五上午召开工作组会议，参会人员：孔琪、魏强、李秦、高虹、庞万勇、朱德生、孙德明、刘恩岐、李晓燕、荣蓉。

2019 年 7 月 16 日工作组再次召开会议，讨论修改征求意见稿和编制说明。

2019 年 7 月-10 月期间，反复多次修改。

2019 年 11 月 29 日再次召开“国标标准征求意见稿定稿会”。

2019 年 12 月，标准编制工作组将标准征求意见稿和编制说明提交给全国实验动物标准化技术委员会秘书处。

2020 年 4 月-5 月，由中国实验动物学会面向实验动物行业单位公开征求意见。收到 XX 家单位意见，形成 XX 条建议，采纳 XX 条，不采纳 XX 条。

2020 年 X 月，起草小组整理汇总专家对本标准征求意见稿提出的问题，同时对标准格式进行了规范，最终形成标准送审稿和编制说明。

（三）标准编写背景

实验动物健康监测是保障实验动物质量的一个重要措施。中国建立了实验动物质量保障体系，包括许可证制度、质量检测机构和质量检测标准等。美国、欧盟、日本、中国台湾地区等都已经建立了实验动物健康监测体系。本标准主要参考这些资料，结合我国国情制定。

欧盟实验动物学会联盟（FELASA）颁布的实验动物健康监测指南包括：

1. 《Guidelines for Health Monitoring of Rodents and Rabbits》(2014)，针对小鼠（mouse）、大鼠（rat）、地鼠（hamster）、豚鼠（guinea pig）和兔（rabbit）等啮齿类动物和兔制定的健康监测指南。

2. 《Recommendations for health monitoring of cats, dogs and pigs》(1998)，针对猫、狗和猪制定的健康监测指南。

3. 《Recommendations for health monitoring of experimental units of calves, sheep and goats》 (2000), 针对实验用牛、羊制定的健康监测指南。

4. 《Recommendations for health monitoring of non-human primate colonies》 (1999), 针对实验用非人灵长类动物制定的健康监测指南。

以上指南, 我们将制定系列标准, 分别编制中国实验动物学会团体标准发布实施。

本标准制定的目的是规范我国实验动物健康监测指南的需要而制定, 旨在对实验动物的管理要求、技术要求、过程控制和质量保证等方面的内容进行规范化管理。引进实验动物为潜在的感染源, 引进实验动物的实时监测是设施内动物健康监测的重要环节。所有引进实验动物皆需生物净化, 并在兽医授权后方能进入饲养设施。实验动物健康的检测方式包括病理学、微生物学、寄生虫学等。常规检测项目为国家标准规定 SPF 级实验动物需排除的病原体, 同时不断增加国际标准的检测项目, 随时做到与国际标准接轨。

(四) 标准编制原则

1. 科学性原则: 本标准首先要保证实验动物健康监测的科学性和有效性, 避免重复和无效的实验动物质量监测措施。

2. 适用性原则: 实验动物种类较多, 不同种类实验动物健康监测方式存在一定差别, 如何更好的保护实验动物健康, 是本标准考虑的重点内容。我们在选择标准化要素时, 注重其权威性和适用面较广, 也就是能够国际通用, 并适用于多种实验动物健康监测的指南。

3. 动物福利原则：动物福利是实验动物的基本诉求，在实验动物健康监测方案时，要考虑能够满足 3R 的基本需求，尽量避免没有必要的或重复性动物实验。

4. 经济性原则：在保证满足科学研究需要的前提下，实验动物健康监测要尽量规范，避免重复、浪费。

5. 可操作性原则：应具有较好的可操作性，简单易用，对规范实验动物健康监测行为具有实际意义。

（五）确定标准主要内容（如技术指标、参数、公式、性能要求、试验方法、检验规则等）的论据（包括试验、统计数据），修订标准时，应增列新旧标准水平的对比；

1 范围

本标准规定了实验动物健康监测要求，包括方案审查、健康监测系统、哨兵动物管理、健康监测方式、环境监测、饮用水、饲料和垫料、废弃物处理、实验记录与档案管理。

本标准适用于从事实验动物生产、使用的各类机构。

虽然大多数感染不会引起明显的临床症状。然而，潜在的或隐性感染，会对动物实验的结果产生相当大的影响。微生物对实验动物生理学（行为、生长率、相对器官重量、免疫反应）的影响有很多例子。显性或隐性感染，可能会混淆科研结果，扩大生物学实验的差异，导致动物用量的增加。实验动物隐性感染会导致生物材料如可移植性肿瘤和其它组织，细胞和血清，或胚胎和配子发生污染。这些污染可能会反过来感染新的动物或干扰材料的使用。部分实验动物的感染也会感染人类（人畜共患病）。由于上述原因，各机构建立实验动物健康监测方案，并将其整合进实验动物质量保障体系中，是非常必要的。

2 监测方案审查

健康监测是一个复杂的问题，应经过相关机构审查，以确定是否有效。健康监测方案的成功要求全部直接（如：饲养人员、技术人员、研究人员）或间接（如：后勤供应）从事动物工作的人员对于健康管理和监测的意义有充分理解。健康监测的结果应在一个清晰且易用的标准规范化的健康报告中呈现。然而，应该强调的是，这些报告只是健康监测方案的一部分，其它的还有微生物的定义，采样，样本分析，结果报告以及对于所报道结果的解读。

健康监测方案必须允许对单位的保护措施的正确评估。方案设计必须适应当地需求，需要考虑微生物单位、动物物种、免疫状态以及单位内的动物数量、监测频率、需要收集哪些动物和样品，检测哪些物种，检测方法以及单位的健康史。如果微生物单位包含不只一种动物物种，则每一个物种都必须单独检测。此外，遗传背景的差异以及年龄都会影响感染的易感性和血清学反应。因此，应选择不同年龄段的动物进行筛查。如果存在不同的品系或血统，尽可能多或全部的动物来筛查，或者随着时间的变化，采样应在不同品系或血统间轮转，因为结果将代表单位内同一物种的全部品系动物。

健康监测方案的彻底性应体现应用于特定单位的风险等级，以及对其它单位的风险。监测频率同样由病原的生物学特性和传播能力来决定。高致病性和传染性的病原体应经常检测。监测频率也可以反映病原对于研究方案的潜在影响。

3 健康监测系统

本部分规定了实验动物健康监测系统应包含的内容。动物房环境和动物遗传因素及其相互作用可能会影响实验动物在研究中的适用性。在动物设施中出现传染性病原，直接影响动物福利、实验的误差以及科学研究项目。使用生物学特性已知的动物对于保障实验结果的可重复性至关重要。主要目的是为了协调实验动物健康监测方案（即：设计、采样、监测、报告和解读），有助于改善研究用动物的微生物质量，以及满足科学、法律和福利的要求。

4 哨兵动物管理

部分实验和育种单位的一些因素，如住房条件、居民动物的免疫缺陷，或动物量的不足都可能不允许对实验动物的直接采样。这时，便可以对哨兵动物进行健康监测。哨兵动物暴露于同一（不同）物种的需要评估微生物状态的动物中，且需要经过一段足够长的暴露时间后提交检测。它们经常是外源的，但是内源性的动物暴露于具名动物后也可以接受。如果哨兵动物在监测单位中不育，那么它们必须来源于一个没有受监测病原和抗体感染的群体。

一般情况下，哨兵动物应该是待检测动物同一物种。少数时候，外来种啮齿动物被安置在实验室里。哨兵动物可以通过直接或间接与动物群接触获得微生物单位里的病原体。最常见的间接暴露方法是接触污染垫料。这就需要将哨兵保持放置在从待检测微生物单位中足够数量的笼具里去除的垫料中。提供给每个哨兵笼具的笼具数量由健康监测方案的负责人确定。定期改变供应笼具可以清晰地观察到单位的微生物状态。这种方法的可靠性取决于选择的哨兵、病原体的脱落方式、脱落的周期、分泌病原的浓度、病原脱落后稳定性、转移的污染垫料的提及，以及垫料转移的频率。在某些情况下哨兵可以放置在需要监测动物的笼具里并直接与其接触。直接接触的哨兵动物可以或至少增加了找到某些病原的可能。接触哨兵动物英语待监测动物相容。接触哨兵在不同笼具间的移动可能会将病原带至使此前未感染的笼具里，因此应当禁止。

如果可采用FELASA建议的检测频率，至少每季度应换一批新哨兵。在监测周期内，微生物单位里需要足够数量的用于验证性检测的哨兵。哨兵笼通常包含2-5只动物。每个单位的哨兵数量取决于许多因素，包括住房的类型，获得感染或检测方法的风险，最终应该由机构里负责监测健康方案的人来决定。

5 病原选择

每一种实验动物都有易感或易携带病原，在监测时应明确需要监测的病原体。监测病原的选择由多种因素包括对动物健康的影响、对生物医药研究的影响（如：生理调节导致科学

实验的混淆)、物种特异性、人畜共患病的潜在影响、流行率、宿主因素(主要是免疫状态)、所需的单位微生物状态和历史结果。检查出细菌并不意味着必须消除它。

特殊情况下,对另一些病原的监测也是很有用的:如果它们和病变或疾病的临床症状有关,如果有证据表明存在生理扰动或繁殖能力的变化,或使用免疫缺陷动物。关于病原及其对研究的影响的少量信息可以在附件1及一些文献和书籍中找到。包括物种特异性及人畜共患病、机会性和新发病原体等。

影响动物健康和研究的新型病原随时都有可能发现。一旦发现,这些病原会对挑战健康监测方案,因为需要发展诊断试剂,并了解其流行病学及传播途径。此外,完全了解一个新发现病原对健康和研究的影响需要时间。鉴于以上原因,在将这些生物列入监测清单前,需要慎重考虑。

6 风险因素控制

本部分列出了可能导致动物感染病原的高风险因素和低风险因素,在监测时应加以区别对待。

7 健康监测方法

应检查动物的皮毛,作为寄生虫存在的证据。体内寄生虫可经PCR、直接目视检查、或检查肠道内含物,显微观察去掉杂质的粪便,和肛门周围粘带采样来诊断。寄生虫应尽可能鉴定物种名称。血清学方法广泛用于病毒筛查,某些细菌(如泰泽氏菌,支原体)和数量有限的其他生物,如兔脑炎原虫。合适的血清学方法包括基于荧光复用免疫(MFI,或MFIA),酶联免疫吸附试验(ELISA),间接免疫荧光法(IFA)和血凝抑制试验(HAI)。Western印迹不适合常规筛查,但由于其高灵敏度和特异度,所以偶尔也会被用于确认病毒。

PCR直接检测病原对于阳性或可疑的血清学结果的确认,早期血清阳转前病原的检测,或免疫缺陷动物的筛查是有用的。需要仔细选择需要评估的动物和组织,因为检测时必须保

证目标生物存在于测试样本中。PCR也可以用来评估动物传播病原的风险，例如检测排泄物中脱落的生物。此外，PCR提出了生物材料筛查中的突出作用，取代了传统的抗体产品检测。

培养技术通常用于检测大多数细菌和真菌。样品通常取自生殖器黏膜，大肠，鼻咽，气管；如有必要还有一些其它的位置。疑似细菌引起的病变应进行培养。家兔和豚鼠的皮肤可以用于检查皮肤癣菌。如果有必要，相关细菌的鉴定应到种的水平。

用于人和动物病原菌鉴定的常用工具可能无法正确识别实验动物的细菌(如肺炎巴氏杆菌、柠檬酸杆菌)。聚合酶链反应通常用于某些细菌的检测和鉴定，其中最主要的是幽门螺杆菌，而这些细菌很难用传统的培养技术培养或鉴定到种的水平。血清学方法在各种细菌病原体的检测中存在，但由于细菌的抗原结构更复杂，与病毒血清学方法相比有较高的假阳性风险。

使用一种合适的测试方法并不一定意味着一个可靠的检测结果。在最低限度，可靠性取决于检测的敏感性和特异性，以及样品是微生物单位的真实反映。由于阳性的结果表明可能需要对设施采取严厉措施，包括扑杀动物、设施消毒和中断实验，因此通过另一种不同于第一种的方法确认阳性结果相当重要。结果应通过对居民动物或哨兵动物的重复抽样证实。如果可能的话，阳性结果也应该由另一个实验室确认。经验表明，不同的诊断实验室的结果可能会有所不同。相互冲突或边缘的结果应进一步调查，直至得出一个病原状态的一致结论。等待验证结果的同时，健康管理行动计划也应到位，以避免潜在的污染物扩散。进行中的确认过程应在健康监测报告的附加信息中提及。

每一次分析都会产生假阳性和假阴性结果。患病率数据可能有助于评估检测结果的预测值，即它们对于了解阳性检测结果的分量是有帮助的。罕见的病原通常不太可能在群体中发现，因此不太可能产生真阳性。当一批血清经过一连串的血清学实验，可以预期会产生一些假阳性结果，即使检测的特异度很高，例如95%。

动物血清中存在抗体通常表明当前或以前受到感染,但也可能是来源与母体的抗体、疫苗接种或交叉反应。PCR也可以产生假阳性结果,例如由于样本污染或DNA的非特异性扩增。

如果使用血清学检测方法,阴性结果仅意味着所筛查的动物中没有发现待监测微生物的抗体活性。结果不一定反映单位内所有动物在的状态。动物需要几天或数周的时间产生能通过血清学检测发现的抗体反应,因此,在感染的早期阶段,血清学检测结果是阴性的。对一些感染了较流行的病原如细小病毒的啮齿类动物的研究表明,一些受感染动物阳转缓慢或根本不阳转。血清阳转同样也取决于病原的滴度、生物属性和遗传组成,以及感染动物的年龄和免疫状态。考虑到上述原因,模棱两可的结果应仔细评估。聚合酶链反应也会产生假阴性结果(例如,由于聚合酶抑制剂的存在),如细菌培养。引起亚临床感染的细菌可能数量较少且不能被检测到,由于传统培养介质中其他细菌的过度生长或在运往检测实验室时的衰亡。从最近杀害的动物采样,且使用有选择性的运输介质可能有助于克服这些潜在的问题。新兴的病原体和信息健康监测技术也可考虑。新的病原或技术并没有改变健康监测的目标,只是改变了监测报告或方法。如果健康监测表明存在一种不在这些建议的名单内,事实上却非常重要的病原,那么这个病原应在随后的报告中提及,并视为其它名单病原。

8 环境监测

繁殖设施应当只有少数人可以进入。在极少的情况下,动物只有经过严格的措施以保障微生物质量后才能引入。由于饲养设施里的动物可能分布范围较广,健康项目的频率和彻底性是防止病原体传播给实验设施的关键。在实验设施里,生产和实验都有可能发生。从外部引入动物更是时有发生。除了动物饲养人员,许多研究人员进入实验动物单位进行操作。生物的材料也被引入实验动物单位,所有这些都需要监控。

笼具水平圈养如独立通风笼(IVC)的使用在当前实验动物设施中较为常见。污染物或动物传染材料在笼具之间的传播依赖于畜牧业和处理的程序,但通常较开放笼具要少。

IVC圈养能有效降低病原和过敏原的传播。在这些情况下，健康监测成为已经成为繁殖和实验种群适当采样需求的具有挑战性的任务和策略，独立于以前基于统计学考虑做出的建议。

9 健康监测报告和档案管理

健康监测报告不是实验室报告。实验室报告由检测实验室提供的来源于待检测动物样品的简单结果组成。这意味着它不允许对整体单位的整机的微生物状况下结论，因为它缺乏健康监测报告提供的信息。健康监测报告应由健康监测方案的负责人撰写。机构内对此感兴趣的成员，或机构间有动物往来的情况狂下，这些信息应可以获知。实验中所使用动物的健康状况的数据，是实验工作的一部分内容，应评估它们实验结果的影响，且应作为动物规范囊括在科学报告和出版物中。健康监测报告，应尽可能采用一种布局和内容规范化了的格式。

如果一个病原当前被检测到并确认，必须在健康报告中声明，如果在随后的健康报告中声明则不需要继续监测。单位必须在随后的监测中继续报道病原阳性，直至病原微生物被根除，例如子宫切除、胚胎移植或从其它来源补充动物。根除感染将通过随后的检测确认。

鉴于统计结果的局限性，健康监测报告不应成为决定允许进口动物进入设施的唯一依据。也应考虑到原产地设施的健康史及健康监测方案，以及可能的污染风险。对健康监测方案描述的示例见附录3。此外，在运输过程中动物的健康状况可能发生变化。设施应评估引入动物的固有风险并制定一个相应的计划（例如：隔离和检测过程）。

（六） 主要试验（或验证）的分析、综述报告，技术经济论证，预期的经济效果；

无

（七） 采用国际标准和国外先进标准的程度，以及与国际、国外同类标准水平的对比情况，或与测试的国外样品、样机的有关数据对比情况；

无。

(八) 与有关的现行法律、法规和强制性标准的关系；

与现行法律、法规没有冲突。《实验动物管理条例》(国家科委2号令) 第六条规定“国家实行实验动物的质量监督和质量合格认证制度”。第八条规定“从事实验动物饲养工作的单位，必须根据遗传学、微生物学、营养学和饲养环境方面的标准，定期对实验动物进行质量监测。各项作业过程和监测数据应有完整、准确的记录，并建立统计报告制度。”《实验动物质量管理办法》(国科发财字[1997]593号发布) 第二条规定“全国执行统一的实验动物质量国家标准。”

本标准跟以下强制性国家标准有关联。

GB 14922.2-2011 实验动物 微生物学等级及监测

GB 14922.1-2001 实验动物 寄生虫学等级及监测

GB 14924.2-2001 实验动物 配合饲料卫生标准

GB 14925-2010 实验动物 环境及设施

(九) 重大分歧意见的处理经过和依据；

无。

(十) 标准作为强制性标准或推荐性标准的建议；

建议作为推荐性标准。

(十一) 贯彻标准的要求和措施建议(包括组织措施、技术措施、过渡办法等内容)；

多召开标准宣贯培训班，宣传贯彻本标准。

(十二) 废止现行有关标准的建议；

无。

(十三) 其他应予说明的事项。

无。