

战创伤动物模型研究中伦理审查要点分析

董 敏, 江春艳, 梁 磊, 尤金炜, 陈 莉, 刘 彪, 赵志刚, 恽时锋

【摘要】 目的 根据战创伤动物实验工作的实际情况, 探讨其特点并提出伦理审查要点, 进一步优化伦理审查体系。

方法 以目前动物实验相关伦理审查实际情况为研究基础, 通过综合分析战创伤动物实验的特点, 提出对应的动物实验审查要点。 结果 战创伤动物实验特点显著, 需结合“3R 原则”基础上的实验动物选择、麻醉镇痛方式审查、术后护理方式审查、实验人员操作技术审查、动物饲养管理的审查、安乐死相关伦理审查、跟踪审查频率等审查要点。 结论 紧密联系实际战创伤动物实验伦理审查可以更好地实现“3R 原则”, 尽可能展现高效准确的实验结果, 进一步明确伦理审查要点, 并在未来军事医学战创伤研究中推广应用。

【关键词】 战创伤; 动物实验研究; 伦理审查; 特点; 要点

【中图分类号】 R826.65; R-332

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-271X(2023)02-0207-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2023.02.022

0 引 言

现代战争作战模式不断转变, 动物实验依然是国内战创伤救治军事医学研究必不可少的技术手段。在模拟实战的条件下, 研究人员往往选择解剖结构、生理特征与人类尽可能相似的实验动物, 通过爆破、枪击、辐射等手段模拟爆破伤、辐射伤等战情伤情, 开展救治技术研究^[1-2]。本文主要围绕现代化战争中战创伤类研究的特点, 深入分析其中涉及的动物实验伦理审查要点, 为战创伤动物实验研究中实验动物福利伦理审查和研究结果科学可靠提供指导和有力保障。

1 概 述

1.1 我国战创伤动物实验研究概述 现代化战争中, 战创伤是战斗减员的主要因素, 战场环境愈发复杂, 高爆破伤、开放性损伤、特殊战场环境下多发伤等各类伤情多变交叉, 致死致残率高, 救治难度不断增加, 极大威胁参战人员生命安全。当今世界国际环境复杂多变, 新一轮科技革命带来的国际力量调整让我国不得不面临严峻的军事挑战^[3-4]。

强大的卫勤保障能力是强军建设必然要求, 在大规模军事冲突发生的情况下, 国内战创伤救治军事医学研究主要还是依托动物实验开展, 为研究结果更为科学可靠, 往往需要在模拟实战的条件下, 选择解剖结构、生理特征与人类尽可能相似的实验动物, 通过爆破、枪弹射击、电磁辐射等手段模拟伤情, 从而进一步开展救治技术研究。近年来, 随着此类研究数量逐年增加, 对实验动物福利保障提出了巨大的挑战。独立的伦理审查机构、严格的伦理审查是保障实验动物福利和研究结果科学可靠的前提^[5]。

1.2 我国动物实验伦理审查发展概况 英美等发达国家早在 20 世纪 80 年代就已经立法保护实验动物福利并逐步形成完整的实验动物福利保障体系, 伦理审查相关原则标准全面细致, 涵盖动物实验开展各个环节^[5]。对比之下, 我国在保障实验动物福利方面起步晚, 发展相对滞后, 至今没有立法, 行业内伦理审查水平参差不齐。2018 年以前, 涉及实验动物福利保障的文件主要包括 2006 年科技部发布的《关于善待实验动物的指导性意见》, 省市或行业领域发布过的系列《实验动物管理条例》, 其中善待实验动物有关内容, 以原则性描述为主, 没有标准细则, 不能作为动物实验伦理审查具体指导依据。直到 2018 年国家颁布《实验动物福利伦理审查标准》(GB/T 35892-2018), 具体列出了伦理审查有关

基金项目: 全军实验动物专项基金(SYDW-2018-06)

作者单位: 210002 南京, 东部战区总医院医疗保障中心实验动物室
(董 敏、梁 磊、尤金炜、陈 莉、刘 彪、赵志刚、恽时锋), 医疗保障中心药剂科(江春艳)

通信作者: 恽时锋, E-mail: yunshifeng1@163.com

标准,目前是国内唯一可以作为实验动物伦理审查依据的官方文件^[5-6]。然而因战创伤动物实验的研究特殊性,国内当前的实验动物福利伦理审查标准存在一定局限性,仍需进一步细化并形成单独的伦理审查标准。

2 战创伤动物实验伦理审查要点

2.1 “3R 原则”基础上的实验动物选择 减少原则(Reduction):实验动物样本数量依据实验设计类型、评价指标、相关参数等通过统计学计算得出,在预估能够达到实验目的的基础上,应尽量减少样本量,伦理审查时应有统计学专业审查意见。替代原则(Replacement):是否有充分依据判定实验动物模型临床转化的有效性,在满足模拟实战伤情基础上,实验动物的选择应尽可能以低级动物代替高级动物、小型动物替代大型动物,使用犬、猪等大型动物的研究。项目组应向伦理委员会提供相关权威研究文献等充分依据。优化原则(Refinement):在保证实验数据可靠、准确、科学的基础上,应审查整体实验设计,包括动物饲养方式、麻醉方法、实验步骤、术后护理等,是否已经最大程度减轻实验动物的痛苦和不安^[7]。

2.2 麻醉、镇痛方式审查 战创伤动物实验建模时需要模拟实战条件,常见枪击、爆破、恶劣环境等致伤条件,造成实验动物创伤大,伤情复杂,实验观察时间数小时至数天,不理想的麻醉、镇痛方式会导致实验动物承受巨大痛苦,伦理审查时应重点关注麻醉方式及药物选用应尽可能满足镇痛及催眠要求,达到肌松效果,避免因呼吸循环抑制、生理指标异常、麻醉效果不理想等各种原因导致的实验失败。研究人员应向伦理委员会提供充分的相关研究资料,必要时伦理委员会可邀请专业人员进行把关。

2.3 术后护理方式审查 战创伤动物实验从建模到术后观察时间较长,术后护理不当容易导致实验动物痛苦增加,死亡或实验数据偏离,伦理审查应关注研究方案中是否包含详细的术前术后监护措施、痛苦控制预案等,对于实验动物最终转归为康复的研究,还应审查研究方案是否包含对于伤残或其他后遗症的控制管理,包括实验动物生理、心理、营养、环境丰富的管理方案^[8]。

2.4 实验人员操作技术审查 战创伤动物实验对

实验人员技术要求较高,尤其是建模实施爆破、射击等模拟实战致伤手段时,极易造成动物死亡或建模失败,为减少实验动物死亡,伦理审查应审查实验操作技术人员是否具备相关技术经验,精准实施研究方案,并最大程度减少不必要动物死亡。

2.5 动物饲养管理的审查 与一般实验动物饲养不同,战创伤动物实验创伤大,实验过程长,以猪、犬等大型动物为主,神经系统更发达,情感表达更丰富,对食物、水、生活环境等饲养条件要求更高。伦理审查时应重点把握动物饲养方案是否包括提供足量、无污染、多样化的营养均衡食物和饮用水,饲养空间是否足够动物活动,笼具是否做到日常消毒打扫,是否有维持动物活跃性格的设施。术后观察期间的饲养方案是否能够提供更多关爱,有无减缓痛苦、减轻心理恐惧的具体措施等^[9]。

2.6 安乐死相关伦理审查 一是重点审查实验动物安乐死的必要性,包括:①是否必须无法通过实验动物活体获得实验数据或结果,例如需要在实验动物安乐死后获取组织器官进行观察研究等;②实验动物是否承受巨大身心痛苦,或者实验过程中发现实验动物已超过预期痛苦,而在实验停止或结束后无法恢复。二是重点审查方案设计的安乐死的执行时间和具体方式,是否能够最大程度减轻实验动物的痛苦,安乐死的执行时间应由经验丰富的兽医进行判定,项目组应确保具备执行安乐死的必要条件,如药物、操作人员水平等^[10-11]。

2.7 跟踪审查频率 在模拟实战条件下,因实验条件限制,实验动物战创伤救治相关对照研究,通常会分阶段分批次开展研究,每次使用实验动物数量较少,此类研究应加大跟踪审查频率,充分利用空窗期,分析实验过程和已产生的数据,发现伦理风险时,应及时调整研究方案,保障实验动物福利。对于不符合实验动物福利的研究,应要求整改或暂停研究^[12]。

3 展 望

战创伤动物实验最主要的目的是寻求如何在实战情况下,对战场上可能受到的身体心理损伤进行快速有效的救治的方法。因此为保证实验结果科学可靠,在实验动物的选择上,通常会使用系统发育、解剖结构,组织器官与人体较相似的中大型哺乳类动物进行实验,常见的如犬、猪等中、大型

实验动物。例如实验猪用于腹部战创伤、皮肤烧伤等研究,实验犬用于枪弹爆破至颅脑损伤等^[13-14]。与实验鼠等啮齿动物不同,此类动物神经系统发达,情感表达丰富,研究除了导致身体伤害外,还有严重的精神损害,因此从研究方案设计到实施全过程,包括饲养方式、精神安抚都需要更为严格的伦理把关^[15-16]。战创伤动物实验以外伤、器官损伤研究为主,现在也有不少心理损伤类研究,模拟不同的战争环境,可以建立不同的研究模型,包括各类复合伤。通过爆炸物定位爆破可以制作各种爆炸伤、皮肤烧伤模型,通过枪弹射击可以制作各种枪伤模型,通过电击可以制作系列应激状态模型,通过外科手术或其他方法可以制作更多挫伤、冲击伤、挤压伤模型;通过在高温高湿、高海拔、海水浸泡等环境下实验,还能制作特殊战场环境下复合伤模型。从建模方式来看,实验动物所受到的伤害是巨大甚至致命的,如何最大程度减轻实验动物痛苦是此类研究伦理把控的关键。

本文中,笔者通过查阅战创伤动物实验研究文献,总结战创伤动物实验特点,结合现行实验动物福利伦理审查标准,提出战创伤动物实验伦理审查部分要点。为保障实验动物福利,还应加大高校、科研院所、医疗卫生机构等单位自身伦理委员会建设,包括伦理委员会组成、伦理审查章程、标准操作规程修订以及对伦理委员会成员、研究人员法规文件、专业知识培训等,尽快形成流程规范、标准统一的实验动物伦理审查体系,切实保障实验动物福利,推动生物医药创新研究的健康有序发展。

【参考文献】

- [1] 曹媛媛,陈鑫,李箐.战创伤低体温的预防与处理研究进展[J].医学研究生学报,2022,35(1):109-112.
- [2] 蒋琪霞,袁斯明.海战伤合并海水浸泡的伤情特点和伤口处理要点[J].医学研究生学报,2022,35(8):889-892.
- [3] 陈英会,谭立国,杨再永,等.颌面战创伤一线救治技术清单的研究与思考[J].东南国防医药,2022,24(2):216-218.
- [4] 蒋建新.因战而生,向战而行——回望百年中国共产党领导下的战创伤医学发展[J].陆军军医大学学报,2022,44(1):3-8.
- [5] 冯丽萍,李焱冬,林金杏,等.欧美实验动物福利立法浅析[J].中国比较医学杂志,2013,23(12):52-55.
- [6] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局.GB/T35892-2018,实验动物福利伦理审查指南[S].2018.
- [7] 王畅,邵水金,刘玉璞,等.创伤后应激障碍动物模型研究概况[J].中国实验动物学报,2018,26(3):404-409.
- [8] 李钢,符伟军,洪宝发,等.一种输尿管战创伤动物模型的建立[J].中华实验外科杂志,2010,27(9):1344-1346.
- [9] 曾东,陈天鹏,余文林,等.高温高湿环境下战创伤创面模型的建立[J].华南国防医学杂志,2010,24(2):137-140.
- [10] 宋冰,辜吉秀,汪永锋,等.实验动物替代技术研究[J].中国实验动物学报,2020,28(5):680-687.
- [11] 李楠,王天奇,何嘉玲,等.实验动物的安乐死及其实施方法的伦理分析[J].中国比较医学杂志,2018,28(10):128-132.
- [12] 刘海玲,叶苗苗,陈苑,等.医院开展动物实验中伦理审查和动物福利实施的现状分析[J].中华医学科研管理杂志,2020,33(1):64-69.
- [13] 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.
- [14] 王晓谦,洪流.腹部战创伤动物模型的研究进展[J].创伤外科杂志,2019,21(6):468-470.
- [15] 郑燕,厉旭云,高铃铃,等.动物实验中贯彻动物福利的探讨[J].基础医学教育,2022,24(6):431-435.
- [16] 代俊喜,乐南阳,曹俊,等.大型哺乳动物类脑损伤模型研究进展[J].中华实验外科杂志,2018,35(2):378-381.

(收稿日期:2023-01-30; 修回日期:2023-02-09)

(责任编辑:叶华珍)