

# 徐州医科大学 实验动物伦理道德审查表

Application Format for Ethical Approval for Research Involving Animals

申请日期: 2018 年 6 月 6 日

批准文号: 201801W003

Appl. Date Y M D

IACUC Issue No.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 课题名称: mTORC2 调控胆管损伤的分子机制研究                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 课题来源: 国家自然科学基金 (82172297)<br>sponsor |
| 课题负责人: 颜超                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 科室: 免疫与代谢实验室                         |
| Name of Principal Investigator                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Department                           |
| 动物试验负责人: 卞正瑞                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 电话和信箱: 18352086119 2431598169@qq.com |
| Contact Person                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Contact Tel.No. and E-mail           |
| 课题实施动物试验的人数: 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 经专业培训的人数: 3                          |
| Number of Implement                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Number of certificate                |
| <p>参与动物试验操作人员姓名、相关专业证书编号, 经验、培训、资质和能力的描述</p> <p>Name and certificate number. Description of experience/training/competency of the individuals carrying out the research.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 颜超, 硕士生导师, 具有多年以上实验动物 (小鼠) 和动物实验的工作经验; 熟悉实验动物福利伦理知识; 熟练掌握本课题相关的脑立体定位、灌注固定、电生理记录、行为学测试等实验技术; 熟悉实验动物习性、动物使用、动物处理、动物饲养管理的流程和准则。已通过徐州医科大学动物中心培训获得入室资格。</li> <li>2. 赵倩倩, 2021 级硕士研究生, 具有半年以上实验小鼠和相关动物实验操作的经验, 已通过徐州医科大学动物中心培训获得入室资格, 并取得江苏省实验动物专业技能培训。熟悉实验动物伦理准则; 熟悉实验动物使用、动物处理等流程; 熟练掌握 DDC 饮食胆管损伤胆汁淤积动物模型构建。</li> <li>3. 卞正瑞, 2022 级硕士研究生, 具有半年以上实验小鼠和相关动物实验操作的经验, 已通过徐州医科大学动物中心培训获得入室资格, 并取得江苏省实验动物专业技能培训。熟悉实验动物伦理准则; 熟悉实验动物使用、动物处理等流程; 熟练掌握 DDC 饮食胆管损伤胆汁淤积动物模型构建。</li> </ol> |                                      |



动物试验设施许可证编号: SYXK(苏)2020-0048

Name and certificate number of the facility

现有动物试验设施条件是否与拟开展动物实验的规范性要求相匹配的描述

Conformity of facility condition and proposed to carry out experiment requirement

本研究拟使用的 C57BL/6J 小鼠进行 mtorc2 调控胆管损伤作用机制研究的实验,在徐州医科大学主校区实验动物中心 SPF 级别屏障设施中进行。该设施由江苏省实验动物管理委员会考核验收合格,饲养笼位符合国家标准,本试验相关的设施设备齐全,与国家的各类规范性要求完全匹配。

拟试验时间: 2018 年 8 月 10 日 至 2023 年 6 月 30 日

Experimental period : Y M D to Y M D

动物试验项目的目的、必要性、意义和如何设计以达成研究目标的

Experimental objective, necessity and significance and how the program has been designed to achieve the objectives of the research.

原发性硬化性胆管炎 PSC 是一种慢性胆汁淤积性肝病,其主要表现为胆管周围炎症和纤维化,可造成胆管阻塞、肝硬化、肝衰竭甚至胆管癌。但 PSC 的致病机制尚不完全清楚,目前尚无有效的治疗药物。DDC 是一种异源性毒物,小鼠经喂饲 DDC 后,可致胆管内栓塞,最终形成胆管阻塞型胆汁淤积性肝损伤,其在临床表现和发病机制上与 PSC 有诸多的相似之处,因此 DDC 诱导的小鼠胆管损伤是研究 PSC 致病机制和相关药物研发较为理想的动物模型。

研究设计: (1) 小鼠在符合 SPF 等级的屏障饲养房 DDC 饲养 2 周 (2) 探究 mtorc2 对胆汁淤积胆管损伤的机制研究。

|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                        |                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 拟使用动物信息<br>Animal to be used | 动物来源: 上海南方模式生物科技股份有限公司<br>Animal origin<br>许可证编号: SCXK (沪) 2019-0002<br>Certificate number                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                        | 质量合格证 <input checked="" type="checkbox"/> 有<br>Certification of fitness<br><input type="checkbox"/> 无                                                                                 |
|                              | 品种/品系<br>breed/ strain<br><input type="checkbox"/> 大鼠 rat <input checked="" type="checkbox"/> 小鼠 mice C57BL/6J<br><input type="checkbox"/> 猪 pig <input type="checkbox"/> 兔 rabbit<br><input type="checkbox"/> 犬 dog <input type="checkbox"/> 灵长类 primary animal<br><input type="checkbox"/> 转基因动物 genetically modified animal<br><input type="checkbox"/> 其他 (具体说明) others                                                                                                                                                                                              |                        | 等级 <input type="checkbox"/> 普通 CV<br>Grade <input type="checkbox"/> 清洁 CL<br><input checked="" type="checkbox"/> SPF<br><input type="checkbox"/> 无菌 GF<br><input type="checkbox"/> 其他 |
|                              | 数量只 (♀ 10 : ♂ 10)<br>Number (♀ : ♂)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 体重 20-25 g<br>Weight g | 周龄 6-8 week<br>Age week                                                                                                                                                               |
| 拟使用动物信息<br>Animal to be used | 选择实验动物种类和数量的原因<br>Reasons for the choice of species and numbers of animals to be used.<br><p>1) 本课题选取的实验动物是小鼠 (品系 C57BL/6J), 其与和人的基因具有极高的相似度 (小鼠 99% 的基因能在人类基因组中找到同源基因), 利于小鼠进行动物利于实验结果向临床研究转化。并且同猴子、猪等实验动物相比, 小鼠繁殖迅速, 饲养费用低。</p> <p>2) 此动物品系可保持遗传背景上的高度稳定性, 从而使所得实验数据具有高度一致性和可重复性。根据文献报道, 胆汁淤积相关研究大多使用此进行模型的制备。</p> <p>3) 本课题计划使用 C57BL/6J 品系小鼠 20 只, 雌雄各 10 只。每类小鼠均分两组, 一组为对照组, 一组进行 DDC 饮食组。动物使用数量的判定依据文献报道相关实验的常规数目或最低数目。具体实验使用数量如下</p> <p>a) 正常饮食组: 雌鼠 5 只, 雄鼠 5 只;</p> <p>b) DDC 饮食组: 雌鼠 5 只, 雄鼠 5 只。</p> <p>本课题所设计的每次实验中使用的动物数量, 是获得具有统计学意义结果所必需的, 具有科学性和合理性。</p> |                        |                                                                                                                                                                                       |





|                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>拟开展动物试验的详细信息 Detailed information of the experiments On animals</p> | <p>详细列出对动物可能造成的所有可预期的伤害，包括动物运输、每个试验方案动物饲养方式、实验操作步骤中等可能产生伤害或不适的细节以及拟采取的防控措施</p> <p>Description of the overall harms expected to be experienced by the animals-including details of the likely adverse effects of each protocol, cage breeding and the steps which will be taken to control these adverse effects.</p> <p>动物运输：选择动物专用空调运输车 and 特制动物转运箱，箱内添加饲料及果冻，保障运输过程中饲料充足。</p> <p>饲养造模：小鼠饲养在 <math>23\pm1^{\circ}\text{C}</math> 的屏障环境内，温湿度适宜，光周期 12/12h，正常组食用 60 辐照饲料及无菌水，DDC 造模组食用 DDC（购于 Sigma 公司），使用笼位区分，每笼饲养 5 只，7 天更换 1 次垫料，提供磨牙棒等玩具，营造舒适、安静的小鼠生活环境。若动物因打斗出现外伤，及时分笼，并在兽医指导下对伤口进行消毒治疗。</p> <p>饲养造模两周后，对小鼠进行安乐死处理，取其肝脏，血清，盲肠内容物等进行后续实验。</p> |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 拟开展动物试验的详细信息<br>Detailed information of the experiments on animals                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 主要观察指标<br>Main observation target                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 实验动物的日常行为观察，如清理皮毛、转身、行走、做窝、攀爬、社交等自然习性。</li> <li>● 实验动物的进食、饮水量的观察，并日常记录实验动物的体重等信息</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 疼痛或应激等级<br>Pain or Distress Classification                                                                                           | <input checked="" type="checkbox"/> A-小的或暂时没有疼痛和痛苦<br>Minimal, Transient, or No Pain or Distress<br><br><input type="checkbox"/> B-通过适当的措施缓解疼痛或痛苦<br>Pain or Distress Relieved By Appropriate Measure<br><br><input type="checkbox"/> C-无法缓解的疼痛或痛苦<br>Unrelieved pain or Distress |
| 人道终点或试验终结的指标<br>Humane endpoint or experimental terminative indicator                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <p>善待实验动物，保障实验动物的福利权益，避免不必要的伤害。从动物健康及福利考虑，不适合继续饲养与研究使用时；动物的疼痛与窘迫程度超过预期程度以上时，采取人道终点措施。</p> <p>本课题使用的主要评价指标包括：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 虚弱：丧失食欲、未进水、24h 内无法站立或极度勉强站立。</li> <li>2. 体重减轻（快速失去原体重的 20%）。</li> <li>3. 动物明显疼痛和痛苦的迹象，无精打采、攻击、无原因的逃逸和奔跑、行为改变明显或其他异常行为。</li> <li>4. 实验动物异常情况下的紧急处理，例如出现非传染性疾病，与兽医协商后判断是否进行人道终点。</li> </ol> <p>试验终结的指标：</p> <p>DDC 饮食满 2 周，对动物安乐死。</p> |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

六  
切  
三

|                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 拟开展动物试验的详细信息<br>Detailed information of the experiments on animals | <p>动物处死方法</p> <p>Death conduct</p> <p>符合人道终点或试验终结标准的实验动物，使用二氧化碳窒息安乐死。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                    | <p>非处死动物的处置方式</p> <p>Not for the death of the animal disposition</p> <p><input type="checkbox"/> 继续使用</p> <p><input type="checkbox"/> Continue to use</p> <p><input type="checkbox"/> 保种</p> <p><input type="checkbox"/> Save in the agency</p> <p><input type="checkbox"/> 放生野外</p> <p><input type="checkbox"/> Release to the wild</p> <p><input type="checkbox"/> 其他, 详细说明</p> <p><input type="checkbox"/> Others, detailed description</p> |
|                                                                    | <p>动物替代、减少动物、降低动物痛苦伤害的主要措施</p> <p>Major measure for 3Rs</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 本课题需要在体情况下研究胆汁淤积胆管损伤机制，因此无法进行动物替代。</li> <li>● 本研究方案通过查阅文献、统计学方法计算，已达到具有统计学意义的最小动物使用量。</li> <li>● 使用玩具等安抚动物，为动物提供充足的水和光照，适宜的温湿度等良好的生活环境。</li> </ul>                                                                                                                                                                                        |
|                                                                    | <p>是否使用有毒(害)物质(感染、放射、化学毒、其他)</p> <p>Poisonous (harmful) material (infection, radiate, chemical poison and other) being used</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 否 no</p> <p><input type="checkbox"/> 是 yes</p> <p>说明:</p> <p>Declare</p>                                                                                                                                                                                                |

利害分析的小结, 说明为何预期的利益多于害处?

A summary of the harm-benefit analysis - why the expected benefits might be considered to outweigh the predicted harms?

胆管损伤胆汁淤积的治疗手段相对单一, 尚无特效药物。本课题探究 mtorc2 是否可以作为治疗靶点, 为辅助 PSC 患者的一线治疗提供新的方向, 而动物水平上验证 mtorc2 在 PSC 疾病发展过程中的作用及其作为治疗靶点的可行性在本课题研究中将起到关键作用长远看来, 本课题成果可能会满足当前本研究结果将为 PSC 患者临床治疗靶点和新型药物的研发提供一定的实验基础, 将具有重大意义社会获利。因此, 本课题研究利益多于伤害。

相关的补充说明或辅助证明文件

Supplementary instruction or any auxiliary documents for investigate

无

信息公开和保密要求: 说明哪些信息需要保密, 哪些信息可以公开

Declaration for the information disclosure and confidentiality requirements, declaring the information need to be kept secret, the information can be disclosed.

无

对伦理委员有无回避要求

Claiming jurors for being debach

无

声明:

1. 我将自觉遵守实验动物福利伦理相关法规和各项规定, 同意接受伦理委员会和实验动物室管理者的监督与检查。

2. 本人保证本申请表中所填内容真实、详尽和易懂。

Declaration:

1. I will abide by the law and regulation stipulation, and accept the supervision and inspection by the committee and laboratory animal department.

2. The information I have given is accurate, detailed and comprehensive.

声明人: 课题负责人签(章)

Declarant: Signature (stamp) of PI

2018 年 6 月 6 日

Y M D

主管兽医意见

Opinion of Veterinary of institution

同意

主管兽医签(章):

Signature (stamp) Veterinary

2018 年 6 月 16 日

Y M D

伦理道德执行委员会审批意见

Approval opinion of Executive Committee

同意

负责人签(章):

Signature (stamp) of Chairman of Committee

2018 年 6 月 16 日

Y M D

备注: ☒ 初审; ☐ 第 次审查。

Remarks: ☐ first trial ; ☐ reexamine No.

申报说明: 申报时, 请提交本表一式两份及电子版。批准文号由伦理道德委员会填写。

Notice: Submitting the Application Format in duplicate and a electronic edition.

The IACUC Issue No. are make out by Committee.