

西部战区总医院实验动物福利伦理审查表

Application Format for Ethical Approval for Research Involving Animals

The General Hospital of Western Theater Command

申请日期 (Appl.Date)	2022.03.16	受理编号 (Appl.No)	2022ky028-1
版本号及日期 (Version number and Date)	V1.0/2022.03.16		
课题名称及编号 (Program and No.)	舒心汤改善二型糖尿病心肌缺血再灌注损伤的抗凋亡机制及相关活性化合物的研究		
课题来源 (sponsor)	四川省自然科学基金 (2022NSFSC0738)		
课题负责人 (Name of Principal Investigator)	肖雯婧	科室 (Department)	药剂科
动物实验负责人 (Contact Person)	张耀雷	电话和信箱 (Contact Tel No and Email)	18382088512/2020ZB006@stu.cdutcm.edu.cn
课题实施动物实验的人数 (Number of Implement)	3	经专业培训的人数 (Number of certificate)	3
参与动物实验操作人员姓名、相关专业证书编号,经验、培训、资质和能力的描述 (Name and certificate number, Description of experience/training/competency of the individuals carrying out the research) 张耀雷, 四川省实验动物管理委员会办公室, 2018 年四川省实验动物从业人员能力提升专题培训班, 具备实验动物使用资质; 郭鑫, 四川省实验动物管理委员会办公室, 2018 年四川省实验动物管理机构管理能力提升专题培训班, 具备实验动物管理与使用资质; 李婷, 四川省实验动物管理委员会办公室, 2018 年四川省实验动物从业人员能力提升专题培训班, 具备实验动物使用资质。			
动物实验设施许可证编号 (Name and certificate number of the facility)	SYXK(川)2014-189 达	特殊实验设施许可证编号 (Name and certificate number of the facility)	SYXK(川)2015-196 医

现有动物实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)

所设计实验中拟使用 SPF 级 SD 大鼠开展在普通环境下建立通过手术及腹腔注射方式建立动物模型, 采集动物组织标本、血液等进行相关实验。目前所使用的普通级屏障设施等动物实验设施、所使用的实验动物饮用水、饲料、垫料等辅助实验设施满足国家标准要求, 符合动物伦理福利要求。

拟实验时间 (Experimental period):

2022 年 07 月 01 日至 2022 年 11 月 30 日

动物实验项目的目的、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)

实验目的

中药复方-舒心汤对二型糖尿病心肌缺血再灌注损伤大鼠的效果评价及作用机制研究。

实验分组与处理

1. 中药复方-舒心汤对二型糖尿病心肌缺血再灌注损伤大鼠的效果评价及作用机制研究(约 10 月中旬结束)

将 60 只 SD 大鼠随机分为 6 组, 二型糖尿病大鼠模型造模成功后, 分别进行 8 周的药物干预, 最后进行心肌缺血再灌注损伤造模。本阶段预计 7 月初进行, 10 月中旬结束, 然后进行样本取材和各种指标的测试, 预计两个月时间完成后续测试实验。

组别	分组描述		小鼠数量 (只)
二型糖尿病组	糖尿病+假手术组	每天给予 2.8g/kg 的蒸馏水灌胃, 连续 8 周。	10
	糖尿病心肌缺血再灌注损伤组	每天给予 2.8g/kg 的蒸馏水灌胃, 连续 8 周。	10
	糖尿病心肌缺血再灌注损伤+舒心汤高剂量组	每天给予 1g/ml 药物浓度的舒心汤灌胃, 剂量为 2.8g/kg, 连续 8 周。	10
	糖尿病心肌缺血再灌注损伤+舒心汤中剂量组	每天给予 0.5g/ml 药物浓度的舒心汤灌胃, 剂量为 1.4g/kg, 连续 8 周。	10
	糖尿病心肌缺血再灌注损伤+舒心汤低剂量组	每天给予 0.25g/ml 药物浓度的舒心汤灌胃, 剂量为 0.7g/kg, 连续 8 周。	10
正常组	正常组	每天给予 2.8g/kg 的蒸馏水灌胃, 连续 8 周。	10

实验方法：

将舒心汤采用灌胃(高剂量组 2.8g/kg/只/天；中剂量组 1.4g/kg/只/天；低剂量组 0.7g/kg/只/天)的方式到小鼠体内。舒心汤处理方法为将中药复方制成 1000 目的干粉，然后用蒸馏水溶解成浓度为 1g/ml 和 0.5g/ml 的溶液，高剂量组每只小鼠每天灌胃 2.8g/kg，中剂量组每只小鼠每天灌胃 1.4g/kg，低剂量组每只小鼠每天灌胃 0.7g/kg。

模型构建：

二型糖尿病模型的构建：所有大鼠适应性喂养 1 周后，二型糖尿病组大鼠给予高脂高糖饲料喂养 4 周，然后单次腹腔注射链脲佐菌素(STZ; 35mg/kg, 0.1mol/L 柠檬酸缓冲液, pH4.5)。1 周后，测定尾静脉空腹血糖(FBG)，血糖水平≥为 11.1mmol/l 的大鼠为造模成功^[1]。正常组大鼠普通饲料喂养，注射等量的柠檬酸缓冲液(0.1mol/L, pH4.5)。

心肌缺血再灌注损伤模型的构建：心肌缺血再灌注损伤组大鼠空腹过夜，采用浓度为 1%的戊巴比妥钠溶液对 SD 大鼠进行腹腔注射，使其麻醉。然后气管插管，连接小动物呼吸机(潮气量 2.5mL，呼吸频率 75 次/min)。开胸后，在距冠状动脉左前降支根 4mm 处进行结扎，结扎后可见心电图 ST 段向上抬高为造模成功，30min 后松开活结再灌注 120min^[2]。糖尿病+假手术组大鼠在在距冠状动脉左前降支根 4mm 处进行穿刺但不结扎。

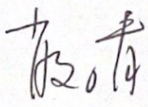
参考文献：

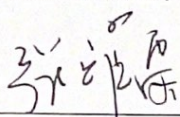
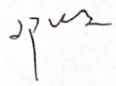
[1] Liu Xiangjuan,Xu Qun,Wang Xiaomeng et al. Irbesartan ameliorates diabetic cardiomyopathy by regulating protein kinase D and ER stress activation in a type 2 diabetes rat model.[J] .Pharmacol Res, 2015, 93: 43-51.

[2] Li Jinjie,Zhao Ying,Zhou Nan et al. Dexmedetomidine Attenuates Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury in Diabetes Mellitus by Inhibiting Endoplasmic Reticulum Stress.[J] .J Diabetes Res, 2019, 2019: 7869318.

使用动物信息 (Animal to be used)	动物来源 (Animal origin)	成都达硕实验动物有限公司		许可证编号 (Certificate number)		SCXK(川)2014-028	
	质量合格证 (Certification of fitness) (请在□内划“×”)			☒ 有 ☐ 无			
	品种/品系 (breed/ strain) (请在□内划“×”)			☒ 大鼠 (rat) ☐ 小鼠 (mice) ☐ 裸鼠 (nude mice) ☐ 兔 (rabbit) ☐ 犬 (dog) ☐ 灵长类 (primary animal) ☐ 转基因动物 (genetically modified anima) ☐ 其他(others) :			
	等级 (Grade) (请在□内划“×”)			☐ 普通 ☐ CV ☐ 清洁 ☐ CL ☒ SPF ☐ GF ☐ 其他			
	数量 (Number)	(♂):	60 只	体重 (Weight)	180-200 g	月龄 (Age)	1.5-2 月

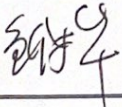
拟使用动物信息 (Animal to be used)	选择实验动物种类和数量的原因 (Reasons for the choice of species and numbers of animals to be used) 选择 SPF 级 SD 大鼠，共计 60 只，满足本表上述实验分组研究的需要。
拟开展动物实验的详细信息 (Detailed information of the experiments animals)	拟详细列出对动物可能造成的所有可预期的伤害,包括动物运输、每个实验方案动物饲养方式、实验操作步骤中等可能产生伤害或不适的细节以及拟采取的防控措施 (Description 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) 1. 运输过程中，实验动物会受到惊吓。为了降低对实验动物造成的不适，选择有合法资质且具备短时间内从生产地运输到实验场所的实验动物生产商。动物运输到实验场所后 2 天进行适应性饲养。 2. 在研究过程中严格按照饲养操作规程的要求喂养动物，给动物干净舒适良好的生存环境，让动物能够安全舒适的生活和休息。处理动物有适当的时间间隔，并减少必须要的试验处理，尽量不增加动物的痛苦。 3. 在造模、组织取样、动物处死环节，在心肌缺血手术、取动物血、动物组织前都采用浓度为 1% 的戊巴比妥钠溶液对大鼠进行腹腔注射以麻醉大鼠，以减轻大鼠的痛苦。 主要观察指标 (Main observation target) (1) 大鼠的进食量、精神状态、饮水量、尿量、体重、心电图、心脏彩超的观察。 (2) 大鼠血液及组织中生理指标测定。如大鼠血液中空腹血糖 (FBG)、空腹胰岛素 (INS)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、游离脂肪酸 (FFA)、心肌肌钙蛋白 (ctnt)、丙二醛 (MDA)、超氧化物歧化酶 (SOD)、肌酸激酶同工酶 (CKMB)、乳酸脱氢酶 (LDH) 等的含量；心脏组织中 Bax、Bcl-2、Caspase-3 蛋白水平含量测定。 (3) 大鼠心脏、肝脏、肾脏、肺脏及脾脏组织切片观察。
拟开展动物实验的详细信息 (Detailed information of the experiments animals)	仁慈终点或实验终结的指标 (Humane endpoint or experimental terminative indicator) 仁慈终点：采用浓度为 1% 的戊巴比妥钠溶液对大鼠进行腹腔注射，使其麻醉，辅以颈椎脱臼法使其死亡。大鼠尸体暂存于动物中心冰柜内集满后交予专业的固体废物处理公司统一处理。 实验终结指标：大鼠器官样品收集，用剪刀在腹正中线稍左侧剪开一个小口，向前至胸骨间突处，再沿肋骨后缘向两侧做横切口，暴露腹腔。观察腹腔内器官正常位置，可以取出相应的器官如心脏、肝脏、肾脏、肺脏及脾脏。 动物处死方法 (Death conduct) (请在□内划“×”) ☐ CO₂ 窒息 (CO₂ suffocated) ☒ 麻醉后放血致死 (Exsanguinations with anesthesia) ☐ 颈椎脱臼致死 (Cervical dislocation) ☐ 麻醉过量致死 (Anesthesia overdose) ☐ 其他 (Others) :

拟非处死动物的处置方式 (Not for the death of the animal disposition) (请在□内划“×”) ☐ 继续使用 (Continue to use) ☐ 保存的机构 (Save in the agency) ☐ 放生野外 (Release to the wild) ☐ 其他 (Others) :	
动物替代、减少动物用量、降低动物痛苦伤害的主要措施 (Major measure for 3Rs) 通过文献查阅, 本实验确系需要动物实验进行相关工作, 无其他非生命实验替代方案。实验设计结果, 通过样本量估算, 本实验方案实验动物样本数为统计学分析所需样本数量的最小值。动物实验过程中严格按照饲养操作规程的要求喂养动物, 给动物干净舒适良好的生存环境, 让动物能够安全舒适的生活和休息。通过分笼饲养、动物玩具、单独处死、麻醉方法等措施降低对实验动物的伤害。	
是否使用有毒(害)物质(感染、放射、化学毒、其他) (请在□内划“×”) Poisonous(harmful) material (infection, radiate, chemical poison and other) being used * 否 (no) ☐ 是 (yes) :	
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?) 本研究方案所涉及的动物实验对探讨中药复方舒心汤缓解 2 型糖尿病心肌缺血再灌注损伤大鼠的疗效及作用机制研究。目前尚缺乏治疗 2 型糖尿病心肌缺血再灌注损伤的特效药。同时申请人在临床上发现该中药复方可辩证治疗糖尿病心肌缺血再灌注损伤。因此在临床研究中建立与人类发病机制最为接近的动物模型, 认识和探讨发病机理, 验证治疗手段, 开发治疗药物具有重要的临床意义。大鼠是适合我们试验最低等最经济合理的动物。该研究对人类健康的预期利益多于对实验动物所造成的伤害。	
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 debarred.) 无	
声明 (Declaration) : 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。(I will abide by the law and regulation stipulation, and accept the supervision and inspection by the committee and laboratory animal department.) 2.本人保证本申请表中所填内容真实、详尽和易懂。(The information I have given is accurate, detailed and comprehensive.)	
声明人 (Declarant) : 课题负责人签字 (Signature of PI) 	

动物实验负责人签字 (Signature of Director of animal experiment)  2022 年 3 月 16 日	
申报部门意见 (Opinion of applicant Department of institution) 科室负责人签字 (Signature of the Department principal):  2022 年 3 月 16 日	
实验动物设施意见 (Opinion from laboratory animal facility) 设施负责人签字 (Signature of the facility Director):  2022 年 3 月 16 日	
福利伦理委员会审批意见 (Approval opinion of Committee) 审查委员表决 (Inspection by members): 同意 (Agree): 8 人 不同意 (Disagree): 0 人 主任委员签字 (Signature of Chairman of Committee): 年 月 日	
备注 (Remarks) (请在□内划“×”): ☒ 初审 (first trial) ☐ 第 次审查 (reexamine No.)	
申报说明 (Notice): 申报时, 请提交本表一式一份及电子版, 受理文号由伦理委员会填写。	

中国人民解放军西部战区总医院伦理委员会

伦理审查批件

受理编号	2022ky028-1	批件编号	2022EC2-ky004
项目名称	舒心汤改善2型糖尿病心肌缺血再灌注损伤的抗凋亡机制及相关活性化合物的研究		
项目来源	自选		
研究者	肖雯婧	所在科室	药剂科
审查文件	1. 实验动物福利伦理审查表（第1.0 版本日期：2022-03-16）		
审查类别	☒ 初始审查		
	☐ 跟踪审查	☐ 年度/定期跟踪审查 ☐ 修正案审查 ☐ 严重不良事件和非预期事件报告审查 ☐ 不依从/违背方案事件审查 ☐ 暂停或终止已批准研究审查 ☐ 结题审查 ☐ 受试者抱怨 ☐ 实地访查	
	☐ 复审		
审查方式	☒ 会议审查 ☐ 简易审查 ☐ 紧急会议审查		
会议日期	2022. 06. 01	会议地点	行政会议室
投票结果	共有委员15名，实到11名，投票10名，回避0名。		
	同意8票，必要的修改后同意3票，不同意0票，暂停或者终止已批准的研究0票。		
审查意见	审查决定：同意		
	根据《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》（2016 年）、《药物临床试验质量管理规范》（2003 年）、《药物临床试验伦理审查工作指导原则》（2010 年）、WMA《赫尔辛基宣言》和 CIOMS《涉及人的健康相关研究国际伦理指南》的伦理原则。经本伦理委员会审查同意按所同意的临床研究方案、知情同意书开展本研究。 1. 请遵循 GCP 原则、遵循伦理委员会同意的方案开展临床研究保护受试者的健康和权利。 2. 对研究方案、知情同意书、招募材料等的任何修改请提交修正案审查申请。 3. 发生 SAE 请及时提交严重不良事件报告。 4. 如有不依从/违背方案的情况请及时提交违背方案报告。 5. 请根据年度/定期跟踪审查频率及时提交研究进展报告。 6. 暂停或终止临床研究请及时提交暂停/终止研究报告。 7. 完成临床研究请提交结题报告。		
年度定期/跟踪审查频率		批件有效期	2022.6.14
联系人	袁木	联系电话	570332
主任委员（被授权者）签名	 西部战区总医院伦理委员会（盖章） 2022年6月14日		