

ICS 65.020.30
B 44



中华人民共和国国家标准

GB/T 39647—2020

实验动物 生殖和发育健康质量控制

Laboratory animal—Quality control of reproductive and developmental health

2020-12-14 发布

2021-07-01 实施

国家市场监督管理总局 发布
国家标准化管理委员会

前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本标准由全国实验动物标准化技术委员会(SAC/TC 281)提出并归口。

本标准起草单位:国家卫生健康委科学技术研究所、中国食品药品检定研究院、北京大学肿瘤医院、中国医学科学院整形外科医院、中南大学湘雅医院、中国医学科学院医学实验动物研究所、北京大学、山西医科大学。

本标准主要起草人:孙德明、岳秉飞、孙荣泽、王天奇、李楠、李蔚鸥、高常青、何嘉玲、张长勇、暴国、郭颖志、孙希贞、孔琪、朱德生、李勇、王春芳。

实验动物 生殖和发育健康质量控制

1 范围

本标准规定了实验动物生殖和发育健康质量控制的技术要求,包括生殖健康控制指标、发育健康控制指标、生殖和发育健康检测及评价。

本标准适用于生殖健康实验动物的选育或动物实验需要进行生殖健康及发育健康的质量控制。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件,仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

GB/T 13086 饲料中游离棉酚的测定方法

GB 14883.1 食品安全国家标准 食品中放射性物质检验 总则

GB 14922.1 实验动物 寄生虫学等级及监测

GB 14922.2 实验动物 微生物学等级及监测

GB/T 14924.1 实验动物 配合饲料通用质量标准

GB/T 14924.2 实验动物 配合饲料卫生标准

GB 14924.3 实验动物 配合饲料营养成分

GB 14925 实验动物 环境及设施

GB/T 35892 实验动物 福利伦理审查指南

GB 50447 实验动物设施建筑技术规范

3 术语与定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

生殖健康的实验动物 reproduction-healthy laboratory animal

生殖系统无病理性异常的,适用于科学研究、教学、生产、检定以及其他科学实验的动物。

3.2

发育健康的实验动物 development-healthy laboratory animal

从受精卵到性成熟期间无发育病理性异常的,适用于科学研究、教学、生产、检定以及其他科学实验的动物。

4 生殖和发育健康实验动物饲养要求

4.1 饲养环境

应符合 GB 14925、GB 50447 和 GB/T 35892 的要求。饲养笼具、玩具、垫料和饮水符合相关标准,无生殖毒性和发育毒性物质超标。

4.2 饲料营养

实验动物配合饲料的质量应符合 GB/T 14924.1 的要求,卫生应符合 GB/T 14924.2 的要求,营养成分应符合 GB 14924.3 的要求。饲料中无生殖发育毒性物质、致畸物质、内分泌干扰物质超标,实验动物饲喂试验结果应符合本标准要求。饲料无棉籽类原料,无棉酚,检测方法按 GB/T 13086。饲料放射物质指标应符合 GB 14883.1 的要求。

4.3 寄生虫和微生物指标

实验动物寄生虫学等级及监测和微生物学等级及监测,应符合 GB 14922.1 和 GB 14922.2 的要求。实验动物无生殖系统感染及性传播性疾病。

5 生殖健康要求

5.1 生殖健康的一般要求

生殖健康的实验动物整个生命周期的不同生理阶段,从交配、受精卵、胚胎发育、新生仔、幼仔、性成熟期、生育期到老年的生殖衰退期,生殖系统无病理形态学和生殖功能性指标的异常改变。

5.2 病理形态学要求

5.2.1 雄性实验动物生殖系统的各器官包括睾丸、附睾、精囊腺、前列腺和外生殖器,无先天性和后天性的形态学病理性异常或缺如。

5.2.2 雌性实验动物生殖系统的各器官包括卵巢、输卵管、子宫、阴道和外生殖器,无先天性和后天性的形态学病理性异常或缺如。

5.3 病理生理学要求

雄性和雌性实验动物生殖系统的各器官无先天性和后天性的生殖功能性指标的病理性改变,无性早熟和性早衰表现。

6 发育健康要求

6.1 发育健康的一般要求

发育健康的实验动物从受精卵到机体性成熟期的发育阶段,实验动物机体发育过程无形态学异常,无发育迟缓或发育性早熟,实验动物个体体重增长速度符合其品种或品系的特点,与种群发育指标间无显著异常。

6.2 病理形态学要求

实验动物机体发育阶段,无先天性和后天性形态学病理异常。

6.3 病理生理学要求

实验动物机体发育阶段,无先天性和后天性发育功能性指标的病理异常。

7 生殖和发育健康检测和评价

7.1 检测时机

当实验动物或动物实验需要进行动物生殖健康和发育健康评价时,根据需要进行个体性或群

体性的检测和质量评价。

7.2 采样过程质量控制

7.2.1 采集样品的数量

7.2.1.1 群体性评价的抽样数量,见表1。

表1 群体性评价的抽样数量

群体大小/只(对)	抽样数量/只(对)
<100	≥5
100~500	≥10
500>	≥20

注1:可根据实验动物种类、群体的不同和抽样目的的不同,确定抽样数量。
注2:啮齿类实验动物的遗传表型分析,可根据需要至少抽取7对。

7.2.1.2 可根据实验动物种类、群体的不同和检测目的的不同,确定动物个体的采样数量;啮齿类实验动物的遗传表型分析,可根据需要至少抽取7对。

7.2.1.3 动物实验时的必要检测和评价,可按照试验的需要,进行个体或全部动物个体的采样。

7.2.1.4 采样的日(月)龄应根据检测的目的确定;生殖健康检测采样动物的日(月)龄应在生育期内;发育健康检测动物的日(月)龄应在其发育期至体成熟。

7.2.2 采集样品的质量

群体性采集样品符合随机性,在不同的实验动物种群或不同环境的实验动物群内随机抽样。采集样品避免人为污染和采样误差。

7.2.3 采集样品的编号

每一样品应附有唯一的编号和标志,及写明实验动物的年龄或日龄、样品的来源、品种品系、级别、数量、检测项目、采样时间和采集者姓名等必要信息。

7.3 检测指标

7.3.1 生殖健康检测及评价指标

7.3.1.1 哺乳类实验动物生殖健康应根据检测目的和评价的需求,从以下指标中选取:

- a) 雌雄动物的发情和交配能力无异常;
- b) 繁殖周期规律,无异常;
- c) 受孕率无异常;
- d) 妊娠过程无异常,无意外流产;
- e) 分娩过程无异常;
- f) 仔代出生健康,无肉眼可见出生缺陷,新生仔死亡率无异常;
- g) 产仔数及性别比例无异常;
- h) 离乳率或幼子成活率无异常;
- i) 无孕期死亡;
- j) 无生殖系统感染;
- k) 有性周期的物种,性周期规律;

- l) 内外生殖器无可见的形态学异常,包括先天性和继发性的异常;
- m) 排卵无异常;
- n) 精液质量无异常,精子存活 $\geq 60\%$,正常形态 $\geq 50\%$;
- o) 性器官及功能的衰老无异常;
- p) 无其他明显的肉眼可见的生殖系统病理性异常。

7.3.1.2 卵生类实验动物生育期内的繁殖力检测及评价指标,见附录 A。

7.3.2 发育健康检测及评价指标

7.3.2.1 哺乳类实验动物发育健康应根据检测目的和评价的需求,从以下指标中选取:

- a) 受精卵着床或胚胎发育正常;
- b) 无出生缺陷;
- c) 无出生死胎;
- d) 无出生体重异常;
- e) 发育无畸形出现;
- f) 生长发育体重曲线符合其品种、种系特点;
- g) 无生殖系统形态学发育明显异常;
- h) 性成熟期及体成熟期无异常;
- i) 性别特征无异常;
- j) 交配功能无异常、性活动无异常;
- k) 无其他明显的肉眼可见的发育期病理性异常。

7.3.2.2 卵生类实验动物发育期内的健康检测及评价,详细见附录 B。

7.4 检测方法及质量判定

7.4.1 实验动物生殖健康质量控制的检测方法及健康质量判定如下:

- a) 卵生类实验动物繁殖力检测方法及生殖健康质量判定,按 A.6 规定;
- b) 生殖健康病理形态学和生理学检测方法及健康质量判定,按附录 C 规定;
- c) 生殖过程健康指标检测及健康质量判定,按附录 D 中 D.2 和 D.3 规定;
- d) 实验动物繁殖力检测方法及健康质量判定,按附录 E 规定。

7.4.2 实验动物发育健康质量控制的检测方法及健康质量判定如下:

- a) 发育过程体重增长曲线检测方法及健康质量判定,按 B.4 规定;
- b) 发育健康病理形态学及生理学检测方法及质量判定,按附录 C 规定;
- c) 发育过程健康指标检测及健康质量判定,按 D.1 和 D.3 规定。

附 录 A (规范性附录)

卵生类实验动物繁殖力检测方法及生殖健康质量判定

A.1 原理概述

通过测定实验动物的产卵率和孵化率指标,判定其繁殖力及生殖健康质量。

A.2 试验条件

卵生类实验动物繁殖力测定的设施和环境条件指标应符合 4.1 的要求。

A.3 样品

实验动物样品的抽样要求按照 7.2 规定进行。

A.4 测定产卵率方法

A.4.1 个体实验动物产卵率,测定一只动物特定时间内如一年、一月、一周、一天的产卵率。可测定一只实验鸡、实验斑马鱼、剑尾鱼性成熟期开产后,一月、一年内共产了多少卵,得出这只鸡的年产卵量,与该品种、品系正常动物进行比对,判定其繁殖力。

A.4.2 群体实验动物产卵率,测定一群动物特定时间内如一年、一月、一周、一天的产卵率。可测定一群实验鸡、实验斑马鱼、剑尾鱼性成熟期开产后,一月、一年内共产了多少卵,得出这群实验动物的年产卵量,与该品种、品系正常动物进行比对,判定其繁殖力。

A.5 测定孵化率方法

孵化率受交配的雌雄性实验动物生殖健康水平、饲养水平和卵孵化环境条件的影响外,还受精、卵的质量及成熟程度的影响(在人工授精的条件下),上述指标需记录在试验测试的条件控制指标中。

总孵化率测定。一定时间内一只动物或一群动物所有产出卵的成功孵化的比率。

净孵化率等于成功孵化的卵数除以孵化的总卵数(无精蛋)。

测试结果数值经与该品种、品系正常动物进行统计学比对,判定其繁殖力。

A.6 繁殖力判定方法和指标

通过测定总孵化率,评价卵生类实验动物的繁殖力,在动物生育期的产卵季的判定指标:

- a) 高出其品种、品系平均指标 20% 及以上的,判为高繁殖力实验动物、生殖健康高质量合格实验动物;
- b) 低于其品种、品系平均指标 20% 及以下的,判为低繁殖力实验动物、生殖健康质量不合格实验动物;
- c) 介于 a) 与 b) 两者之间的,判为繁殖力正常实验动物、生殖健康质量合格实验动物;
- d) 雌雄动物连续合笼自然交配后的 24 个产卵周期(实验来航鸡为 1 天,实验斑马鱼为 1 周)以上,动物总孵化率仍为零的,判为不孕不育症实验动物、生殖健康质量不合格实验动物。

附 录 B
(规范性附录)

发育过程体重增长曲线检测方法及健康质量判定

B.1 仪器设备

B.1.1 检测仪器为经过校验的称重天平。根据不同种类、品系实验动物出生体重和体成熟体重,选择天平合适的量程和分度值 d 。选择量程为被测动物体成熟体重的 1.5 倍~2 倍, d 值应精确到动物出生体重的 1/10。啮齿类实验动物量程为 500 g~1 000 g, $d=0.1$ g;实验斑马鱼和剑尾鱼量程为 20 g~200 g, $d=0.01$ g。

B.1.2 称量容器设备:陆生实验动物包括禽类的称重容器为称重笼具;实验鱼等水生实验动物的称重容器和设备为平皿或相应大小的器皿和不锈钢或化纤的小型捞鱼网。

B.2 样品

检测实验动物取样的日龄范围为出生或孵化出壳的当日(0 日龄)至动物个体体成熟日龄。也可根据特殊检测需要,确定动物的检测日龄区间。

B.3 试验步骤

B.3.1 称重前,标清实验动物个体号码。陆生动物直接放入称重笼具内,鱼等水生动物先放入盛有水的器皿中,再称重、记录。总重量-称重笼具或盛水器皿的重量=动物的体重。称重时,避免动物受到惊扰,待其安静时称重。

B.3.2 测量频度,每周测量一次,或按照特殊测试需要调整频度为 1 日或 1 月一次。啮齿类实验动物体重精确度 0.1 g,斑马鱼和剑尾鱼等小型鱼类精确到 0.01 g,其他大中型实验动物体重测量精确到 1 g。

B.3.3 动态称量和记录动物体重变化,同时按照第 6 章和 7.3.2 中的指标检查记录动物的发育过程指标情况,包括有无发育异常情况,包括动物畸形、器官缺如、隐睾。

B.3.4 动物发育过程体重增长曲线的制作,以周龄(或日龄、月龄)为横坐标,以被测动物体重值为纵坐标,从动物的 0 日龄起至体成熟日龄,画出生长曲线。也可根据测量的特殊需要,绘制特定日龄区间的生长发育曲线。

B.4 发育健康检测方法和质量判定

B.4.1 经过生物学统计,当被测实验动物符合该种类或品种品系正常生长曲线值时,判为发育健康合格实验动物,否则判为发育健康不合格实验动物。

B.4.2 当体重增速显著超出正常值时,判为发育过度动物。

B.4.3 当体重增速显著小于正常值时,判为发育迟缓动物。

附录 C (规范性附录)

生殖和发育健康的病理形态学及生理学检测方法及质量判定

C.1 原理

通过形态学和生理学观察和记录,采用常规的病理形态学和生殖生理学及常规的发育指标测定方法进行检测和健康质量评价。

C.2 试验条件

实验动物生殖和发育健康的病理形态学及生理学检测的设施和环境条件指标应符合 4.1 的要求。

C.3 样品

实验动物样品的抽样要求按照 7.2 规定进行。

C.4 试验步骤

C.4.1 生殖健康质量可通过实验动物的繁殖试验检测方法或品种、品系培育过程中个体动物和种群繁殖数据的观测记录方法,测定实验动物的生殖健康指标是否符合其品种或品系特点,与其动物种群间有无统计学显著性差异。

C.4.2 发育健康质量可通过实验动物个体或群体的发育过程的试验观测方法,测定该实验动物与其品种或品系种群间有无统计学显著性差异;用性成熟指标的观测方法,测定不同品种、品系动物的性成熟开始和动物性功能衰退时的月龄,是否符合该品种或品系特点,与其动物种群间有无统计学显著性差异,判断其有无发育指标显著性迟缓、早熟或早衰。

C.4.3 根据不同试验的具体需求,选择 7.3.1 或 7.3.2 中的指标进行形态学检测,并注明检测的具体项目、检测方法和实测指标的数值。

C.4.4 精液质量检测:精子存活率检测采用伊红或者伊红-苯胺黑染色法;精子形态检测采用改良巴氏染色(modified Papanicolaou staining)方法。

C.5 质量判定

C.5.1 试验结果符合 5.1、5.2、5.3 和 7.3.1 要求的,判为生殖健康合格实验动物。其中一项或一项以上试验不合格的,判为生殖健康不合格的实验动物。

C.5.2 试验结果符合 6.1、6.2、6.3 和 7.3.2 要求的,判为发育健康合格实验动物。当其中一项或一项以上不合格的,判为发育健康不合格的实验动物。

附录 D

(规范性附录)

发育和生殖过程健康指标检测及质量判定

D.1 发育过程健康指标检测及质量评价

实验大鼠和小鼠发育过程健康指标检测及质量评价如下:

- a) 0 日龄~1 日龄,皮肤赤红,耳朵粘连,双眼不张,全身无毛,头大,四肢短小,无出生畸形。12 h 内,无胎儿死亡。胎儿可自寻母乳头,吮吮初乳,可见胃部乳白充盈。
- b) 出生体重范围:大鼠为 5.0 g~10.0 g,小鼠为 1.2 g~1.8 g;胎儿尾部特征:红润粗而短。尾部长度范围:大鼠 1.0 cm~1.5 cm 长,小鼠 0.7 cm~1.2 cm 长。
- c) 2 日龄~3 日龄,皮肤出现着色,耳壳开始张开。
- d) 4 日龄~5 日龄,脐带疤痕脱落,能翻身,被毛长出。
- e) 6 日龄~7 日龄,耳耸立,能自如爬行。
- f) 8 日龄~9 日龄,全身开始覆盖被毛。
- g) 10 日龄~11 日龄,全身被毛完整,耳壳变薄。
- h) 12 日龄~14 日龄,开眼,对环境声光变化有敏感的反应。
- i) 14 日龄~18 日龄,能跳跃,可自行采食,夜间活动开始活跃。
- j) 35 日龄~50 日龄,雌性小鼠阴门开启,开始性成熟,可接受交配及怀孕;45 日龄~60 日龄,雄性小鼠睾丸下降至阴囊,开始性成熟,出现追逐雌鼠、可完成交配。
- k) 45 日龄~60 日龄,雌性大鼠阴门开启,可接受交配及怀孕,开始性成熟;50 日龄~70 日龄,雄性大鼠睾丸下降至阴囊,产生精子,开始性成熟,出现追逐雌鼠、可完成交配。
- l) 60 日龄~80 日龄,小鼠完成身体发育成熟过程,达到体成熟。雌雄动物个体体重差别加大,个体体重达到其品种品系的成年体重:雌鼠 18 g~40 g,雄鼠 20 g~50 g。雌雄性别特征明显。雌性动物出现常年周期性发情,性周期为 4 d~5 d,雄鼠可常年发情。
- m) 75 日龄~90 日龄,大鼠完成身体发育成熟过程,达到体成熟。雌雄动物个体体重差别加大并达到其品种品系的成年体重:雌鼠 200 g~300 g,雄鼠 300 g~450 g。雌雄性别特征明显。雌性动物出现常年周期性发情,性周期为 4 d~5 d。雄鼠可常年发情。

D.2 生殖过程健康指标检测及质量评价

实验大鼠和小鼠生殖过程健康指标检测及质量评价如下:

- a) 小鼠性成熟期应符合 D.1 j)。从性成熟至 360 日龄~400 日龄的生育期内,应符合 7.3.1 要求。400 日龄后生殖功能开始生理性衰退,终止发情。
- b) 大鼠性成熟期应符合 D.1 k)。从性成熟至 450 日龄~550 日龄的生育期内,应符合 7.3.1 要求。550 日龄后生殖功能开始生理性衰退,终止发情。

D.3 质量判定

实验大鼠和小鼠发育和生殖过程质量判定方法如下:

- a) 质量判定发育过程符合 D.1 健康指标的,判定为发育健康的实验动物。不符合的,判定为发育

健康不合格的实验动物。

- b) 虽然达到 D.1 健康指标,但迟于相对应的日龄规定范围的,判定为发育迟缓实验动物。早于相对日龄范围的,判为发育早熟实验动物。
- c) 生殖过程符合 D.2 健康指标的,判定为生殖健康的实验动物。不符合的,判定为生殖健康不合格的实验动物。
- d) 早于 D.2 所述生殖功能衰退时间范围的,判为生殖早衰实验动物。

附 录 E
(规范性附录)

实验动物繁殖力检测方法及质量判定

E.1 原理

采用雌雄实验动物合笼交配繁殖的方法,测定动物的生育期内繁殖相关的指标,判定动物的实际繁殖能力和生殖健康质量。

E.2 试验条件

实验动物繁殖试验测定的设施和环境条件指标应符合 4.1 的要求。

E.3 样品

实验动物样品的抽样要求,按照 7.2 规定进行。

E.4 具有生殖周期的啮齿类等实验动物繁殖力检测方法及健康质量判定

E.4.1 雌雄动物合笼自然交配(或人工授精)后的 3 个性周期内,雌性动物正常怀孕,为高繁殖力实验动物,判为生殖健康高质量实验动物。

E.4.2 雌雄动物合笼自然交配(或人工授精)后的 9 个性周期内,雌性动物正常怀孕,为繁殖力正常实验动物,判为生殖健康质量合格实验动物。

E.4.3 雌雄动物合笼自然交配(或人工授精)后的 9 个性周期以上至 24 个性周期内,雌性动物正常怀孕,为弱繁殖力实验动物,判为生殖健康不合格实验动物。

E.4.4 雌雄动物合笼自然交配(或人工授精)后的 24 个性周期以上,雌性动物未正常怀孕,为不孕不育症实验动物,判为生殖健康不合格实验动物。

E.5 无生殖周期的实验兔类等实验动物繁殖力检测方法及生殖质量判定

E.5.1 雌雄动物合笼成功自然交配(或 2 次以内人工授精)后的 0.5 个怀孕期内,雌性动物正常怀孕,为高繁殖力实验动物,判为生殖健康高质量实验动物。

E.5.2 雌雄动物合笼成功自然交配(或 5 次以内人工授精)后的 1 个怀孕期内,雌性动物正常怀孕,为繁殖力正常实验动物,判为生殖健康质量合格实验动物。

E.5.3 雌雄动物合笼成功交自然配(或 5 次以上人工授精)后的 1 个至 2.5 个怀孕期内,雌性动物正常怀孕,为弱繁殖力实验动物,判为生殖健康不合格实验动物。

E.5.4 雌雄动物合笼成功自然交配(或 5 次以上人工授精)后的 2.5 个怀孕期以上,雌性动物未正常怀孕,为不孕不育症实验动物,判为生殖健康不合格实验动物。

E.6 雌性和雄性实验动物各性别繁殖力的鉴别方法和健康指标判定

E.6.1 雌性动物繁殖力的测试:应选用繁殖力正常的雄性动物(已生育过的生殖健康动物)与待测的雌性动物交配,进行试验观察和判定。

E.6.2 雄性动物繁殖力的测试:应选用繁殖力正常的雌性动物(已生育过的生殖健康动物)与待测的雄性动物交配,进行试验观察和判定。

E.6.3 判断指标按照 E.4、E.5。

