

实验动物饲料标准化工作现状及发展探讨

罗建波¹, 李军晖¹, 周佳¹, 何勇¹, 付敏²

(1. 四川省医学科学院·四川省人民医院实验动物研究所, 成都 610212; 2. 四川省畜牧科学研究院, 成都 610066)

[摘要] 实验动物标准化是获得准确、稳定的实验数据, 得出客观、可靠的实验结论的基础。饲料标准化是实验动物标准化的组成部分, 是实现实验动物标准化的重要支撑。本文梳理和对比了国外与国内实验动物饲料标准化的历史进程, 概括了当前国内饲料标准化工作存在的关键性问题, 并提出针对性的解决对策, 以期为我国实验动物饲料标准化工作提供参考。

[关键词] 实验动物; 饲料; 标准化

[中图分类号] Q95-33; R-318 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2022)05-0458-08

Investigation and Discussion on the Standardization Work of Feeds for Laboratory Animals

LUO Jianbo¹, LI Junhui¹, ZHOU Jia¹, HE Yong¹, FU Min²

(1. Institute of Laboratory Animals of Sichuan Academy of Medical Science & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610212, China; 2. Sichuan Animal Sciences Academy, Chengdu 610066, China)

Correspondence to: FU Min (ORCID:0000-0002-0453-4224), E-mail: 3097643200@qq.com

[ABSTRACT] Standardization of laboratory animals is the basis for obtaining accurate and stable experimental data, drawing objective and reliable experimental conclusions. The standardization of laboratory animal feeds is an integral part of laboratory animal standardization and an important support to realize laboratory animal standardization. In this paper, we compared the historical process of laboratory animal feeds standardization at home and abroad, outlined the key problems existing in the current domestic work, and put forward targeted countermeasures in order to provide references for the standardization of laboratory animal feeds in China.

[Key words] Laboratory animal; Feeds; Standardization

动物实验是进行医学研究的重要手段, 在生物医药行业的发展中发挥巨大作用。为减少动物实验过程中的变量, 保证实验结果的科学性, 实验动物标准化具有重要意义^[1], 实验动物标准化是由实验动物生产条件标准化、动物质量的标准化及动物实验条件的标准化组成。标准化的实质是在产品质量、品种规格、生产条件等方面形成统一技术标准, 力求动物试验结果具有均一性、可重复性及可比性。实验动物的各项生理功能都与饲料营养直接有关, 因此标准化的实验动物饲料是培育和生产出标准化实验动物的前提^[2]。为此, 本文根据实验动物饲料研究现状, 对当前实验动物饲料标准化情况进行综述, 以期为我国实验动物

饲料标准化进程提供参考。

1 实验动物饲料分类、特点及标准化内容

根据饲料原料类型和特点, 实验动物饲料可分为配合饲料、纯化日粮和化学合成饲料^[2]。用农产品及其副产品配制的饲料被称为配合饲料, 如全谷物(如玉米粉、小麦粉)、农作物副产品(如麦麸、玉米面)、高蛋白食物(如豆粕、鱼粉)、开采或加工矿物质(如石灰石、骨粉)和家畜饲料成分(如豆饼、苜蓿粉)等。因其适口性强, 成本相对低廉, 加工工艺易于实现, 因此, 配合饲料被广泛应用于国内实验动物领域, 然而配合饲料原料中的营养物质含量易受土壤结构、

[基金项目] 四川省省级科研院所基本科研业务费项目“基于物料特性对啮齿类动物饲料品质影响研究”(2020JDKY0026)、“基于肠道菌群稳态探究低血糖生成指数(GI)饮食对二型糖尿病影响”(2022JDKY0024)

[第一作者] 罗建波(1987—), 男, 助理研究员, 硕士, 研究方向为实验动物饲料营养。E-mail: ljbaqm@foxmail.com

[通信作者] 付敏(1987—), 女, 畜牧师, 硕士, 研究方向为动物营养与饲料科学。E-mail: 3097643200@qq.com。ORCID: 0000-0002-0453-4224

天气条件、化肥使用、收割和储存方式以及加工或研磨方法等因素影响,因此,配合饲料原料的优劣直接决定实验动物饲料的质量和达到饲料标准化的难度^[3]。

营养物质均由化学合成或提纯的物质组成,一种原料提供一种营养素的日粮被称为纯化日粮。饲料成分包括酪蛋白和大豆蛋白分离物(作为蛋白质源)、糖和淀粉(作为碳水化合物源)、植物油和猪油(作为脂肪和必需脂肪酸源)、化学提取的纤维素(作为纤维源)以及化学纯无机盐和维生素(作为微量元素和维生素源)。对于必须严格控制营养浓度和特定成分的课题研究,日粮的配置需要采用最基本的营养元素单元,如单个氨基酸、特定的糖、必需脂肪酸、无机盐和维生素等,这种日粮被称为化学合成饲料^[3]。纯化日粮和化学合成饲料因其具有配方认可度高、原料营养浓度变化小、加工制作可重复性强等优点,在国内外科研领域拥有极高的认可度,但是其原料特性导致纯化日粮和化学限定饮食适口性差,生产成本低,加工工艺复杂^[3],国内少数生产企业能达到高标准的生产条件,且各企业之间产品层次差距较大。综上,配合饲料所具备的成本相对低廉,加工方式简单,营养均衡全面、适口性好等优点,导致其在实验动物饲料使用量上占据明显优势。而纯化日粮和化学合成饲料因其原材料均为提纯化合物,一种原料提供一种营养素,配方公开透明,可重复性高,在国内外科研领域拥有较高的认可度,但纯化日粮和化学合成饲料的配方原料特性导致饲料生产成本和加工工艺要求远高于配合饲料,限制了其适用范围。

实验动物饲料标准化的主要内容包括配合饲料、纯化日粮和化学合成饲料在原料、配方参数、加工流程、包装工艺、灭菌方式、存放条件、营养成分和质量控制标准化^[4]。未能实现标准化的实验动物饲料,由于整个饲料加工流程变量因素多,可变范围较大,因此所获得的动物试验数据相对标准化实验动物饲料缺乏准确性和说服力,因此,只有形成实验动物饲料标准化实施路径,才能确保标准化实验动物和标准化动物实验的顺利进行和良性发展^[5]。

2 国际实验动物饲料标准化工作现状

1940年,欧美发达国家就开始着手研制实验动物标准化日粮,并在1960年形成了以谷物类原料作为基础的实验动物天然饮食配方,由于上述配方中过度缺乏维生素和矿物质元素,在实验动物营养学、毒理学、

肿瘤学和行为学研究中,实验结果重复性较差,常导致实验得出错误结论。因此,1970年代初期,为满足大、小鼠对营养物质的需求,美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)制定了第一个“实验动物配合饲料”开源性配方标准,首次建议饲料生产单位共同采用上述开源性配方参数配制饲料,以减少饲料间的质量差异,降低试验偏差。由于天然饮食饲料原料营养成分存在变异性,为保证动物试验结果来源于稳定的饲料营养背景,方便相关领域研究学者提供饲料配方模板,确保不同研究团队在不同时间研究间的重复性,美国营养研究所(American Institute of Nutrition, AIN)于1977年建议将纯化饲料AIN76配方作为“标准实验动物日粮”^[6],并增加了维生素K和抗氧化剂特丁基对苯二酚(*tert*-butylhydroquinone, TBHQ)在饲料配方中的比例。随着各项研究的有效推进,1993年AIN76配方被完善为AIN93G繁殖阶段配方和AIN93M维持阶段配方,并对蛋白质、脂肪和碳水化合物等营养成分作出了相应调整:蛋白质,酪蛋白中缺乏含硫氨基酸,配方中额外添加L-半胱氨酸替代DL-蛋氨酸,增加饲料中含硫氨基酸比例;脂肪,分析测试结果显示玉米油不能为动物提供足够的亚油酸,且不能提供适宜比例的多不饱和脂肪酸,因此用n-6/n-3比例更为合理的大豆油取代玉米油;碳水化合物,在加工过程中,玉米淀粉可以产生过多热量,导致饲料容易破碎,影响饲料制粒效果,因此用玉米糊精粉替代部分淀粉,提高饲料硬度^[7]。此外,美国科学院的全国理事会(National Research Council, NRC)也分别于1962年、1972年、1978年、1995年和2007年共五次修订和完善了大鼠、小鼠、豚鼠、仓鼠、沙鼠、田鼠在能量、蛋白质、氨基酸、脂肪、碳水化合物、维生素、矿物质等方面的营养需要。美国国家毒理计划(National Toxicology Program, NTP)结合自身研究实际,并参考NIH、AIN-95与NRC标准,制定了NTP标准饲料配方。除美国外,其余国家也根据生产和养殖条件制定了具有地方特色的实验动物营养需要标准,如英国农业研究委员会(Agricultural Research Council, ARC)标准,日本在参考ARC标准理想蛋白质模式基础上,确定了动物氨基酸需要量,形成了该国的实验动物饲养标准^[8]。由于AIN标准充分发挥了纯化日粮优势,有益于科研人员在饲料制备过程中减少可变因素,更利于实验人员获得质量相对均一、稳定的动物饲料,与动物实验单一变量原则契合,因此,以AIN93G和AIN93M为标准的实验动物生长、繁殖和维持阶段的纯化日粮饲料配方以及相应的饲料加工工艺、

辐照灭菌标准和存储方式在实验动物科研领域被广泛认可和大量使用^[9]。

将饲料作为营养供给载体,除提供实验动物的正常生长、繁殖所需营养外,研究人员还利用养分的缺乏、过量以及比例间的失衡配制饲料,引起动物生理机能改变,以此获得动物疾病模型,这样的饲料被称为疾病模型饲料^[10]。自1984年,国外科研团队开始进行实验动物疾病模型饲料研究,其中Ulman博士成立的Research Diets, Inc.成功研制和推广了超过20 000多个纯化饲料配方诱导的动物疾病模型,如肥胖模型、糖尿病/胰岛素抵抗模型、非酒精性脂肪肝模型、高血压模型、代谢综合征模型、免疫模型、动脉粥样硬化模型、癌症模型等,涉及大鼠、小鼠、豚鼠、仓鼠、兔、猪及非人灵长类等大多数实验动物,覆盖了生命科学的大部分研究领域,并建立和公开了相应的饲料配方数据库,其中接近700余种的纯化饲料配方获得已发表科研文献引用,成为当前全球疾病模型饲料标准化的“标杆”^[11]。

3 我国实验动物饲料标准化工作现状

相较于欧美发达国家,我国实验动物饲料标准化起步较晚。1988年,国家科委发布第二号令,要求在生命科学等领域内采用标准化实验动物,自此实验动物饲料标准化正式提上日程^[12]。1994年和2001年,中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局相继发布和完善了实验动物饲料营养国家标准(GB 14924—1994和GB 14924—2001),但由于上述国家标准不是根据动物不同时期营养需要而制定的营养标准,同时部分微量元素和维生素需要量在标准中也未作明确,降低了标准在执行过程中的可操作性。针对上述问题,2010年,全国实验动物标准化技术委员会编制完成了新的实验动物饲料营养标准(GB 14924.3—2010),该标准合并了6种常见实验动物营养需要量,完善了实验动物营养需要量,修订了原标准中部分常规营养成分含量指标,限制了维生素和矿物质添加量上限,并将饲料中常规营养成分、赖氨酸、蛋氨酸+胱氨酸指标作为强制性要求。与此同时,2001年至2010年,国内相关领域的专家和学者也制定和完善了实验动物饲料在生产加工(GB/T 34240—2017)、包装储存运输(GB 14924.1—2001)、辐照杀菌(NYT 1448—2007)、质量控制(常规养分测定GB/T 14924.9—2001,氨基酸测定GB/T 14924.10—2008、矿物质测定GB/T 14924.12—2001、维生素测定GB/T 14924.11—2001、卫生要求GB

14924.2—2001)等方面的国家标准,逐步填补国内实验动物饲料标准化领域的空白,使我国实验动物饲料生产和研究领域具备了权威的参考依据。在实验动物疾病模型饲料方面,目前我国使用的大部分模型饲料配方充分借鉴了国外学者研究成果,然而受限于制作成本和加工工艺的影响,普遍存在人为调整配方各成分含量和比例的现象,加上国内外实验动物具有一定遗传特性的差异,本土化疾病模型饲料的使用效果大大降低。目前,国内关于实验动物模型饲料的研究主要集中在以“基础料+油脂+糖+胆固醇+胆酸”为主要特征的疾病模型饲料配方,具有显著的配合饲料配方特征^[10]。

4 我国实验动物饲料标准化工作的主要问题

在实验动物科技工作者的同心协力下,国内实验动物科技领域从配合饲料研制、辐照杀菌剂量筛选,到营养结构日趋完整、疾病模型饲料的研制推广,实验动物饲料标准化工作正在不断完善^[5],然而,对标国际上先进国家的实验动物饲料标准化工作,我国实验动物饲料标准化工作主要还存在以下问题。

一是饲料配方标准不明确。在畜牧生产领域,出于成本考虑,技术人员或科研工作者常采用“线性规划”方式,规划符合最小和最大营养浓度的饲料配方参数,形成多个畜禽饲料配方,以应对饲料原料短缺或价格波动,保证产品供应稳定,降低生产成本^[13],虽然现行国家标准明确了实验动物配合饲料营养标准,但未给出具有指引性的饲料配方参数,给饲料配方设计增加了很多变量,为生产单位留下较大的可变实施空间。豆粕和鱼粉是常规的饲料蛋白来源,动物实验结果证实,在相同蛋白含量的条件下,高含量的豆粕组出现动物肠道结构破坏,肠道褶皱短而稀疏,肠壁厚度不均匀等异常现象^[14],说明按照“线性规划”方式形成的饲料配方并不能实现实验动物饲料标准化。实验动物饲料在生产目标上与畜禽养殖有着本质的不同,实验动物饲料是要求动物生理生化指标标准和稳定,而不是追求最佳的料肉比,因此“线性规划”方式形成的饲料配方不宜在营养学、毒理学或其他类型的实验动物领域应用^[6]。

二是饲料营养标准不完善。能量是动物维持正常生命活动的必需营养物质,动物的营养供给均需要以能量作为基础^[15],在NRC和国内畜禽营养需要标准中,均明确了动物能量需要量。研究证据表明,限制实验动物的热量摄入有益于延长动物寿命,降低退化

性疾病的发生率和严重程度以及肿瘤的发病率^[16]。因此,在长期的毒性试验和衰老研究中更需要明确饲料中能量的需求,但遗憾的是,最新的实验动物营养需求中,未对实验动物能量需求进行统一规定。同时,现行的实验动物饲料营养标准强调了“营养达标或缺乏”,即营养缺乏的日粮容易导致实验动物生长发育受阻,导致动物生理指标异常^[17],脂肪含量偏高将影响实验动物生理参数,长期饲喂高脂饮食将诱导动物成为“疾病模型”^[18],但标准未明确部分营养成分最高限量。此外,动物的营养需要受动物种类、生长阶段和使用目的等因素影响^[19],由于缺乏基础研究,现行国家标准未制定针对不同动物品系、生长阶段和研究目的实验动物饲料营养需要,采用较为“粗放式”营养标准。

三是饲料原料标准不精细。高品质的饲料不仅需要优良的饲料配方,还需要来源稳定,营养结构相对保守的饲料原料提供支持^[6]。在最新的GB 14924.3—2010国家标准中,虽然明确了常规的饲料原料质量标准,但其中重要的能量饲料玉米、蛋白质饲料豆粕和鱼粉质量标准引用的均是已经废止的国家或行业标准,并未及时更新。此外,部分推荐饲料原料含有抗营养因子,使用过量会对动物健康造成不利影响,如豆粕中含有的胰蛋白酶抑制因子、大豆凝集素、胃肠胀气因子、大豆抗原等,花生饼(粕)中含有的胰蛋白酶抑制因子,高粱中含有的单宁等,不仅会降低饲料中营养物质的利用率,而且容易引起动物中毒,出现代谢异常^[20]。然而,最新的实验动物饲料标准未对含有抗营养因子饲料原料的使用范围提出要求。

四是质控体系建设不健全。饲料品质控制是实现实验动物饲料标准化的重要手段。目前,我国针对实验动物饲料的常规营养如氨基酸、矿物质和维生素等制定了检测标准,并要求生产单位需要每年至少一次在省级以上资质认定或国家实验室认可资格的机构进行检测,然而国内部分区域并未建立专门的实验动物饲料质量检测第三方平台,只能在农牧业的饲料检测平台上,采用农业的饲料检测标准进行饲料检测,缺乏对实验动物饲料的针对性。

5 我国实验动物饲料标准化工作建议

实现实验动物饲料标准化的核心工作就是生产出营养成分可控、营养结构保守的实验动物饲料,因此需要从标准化体系建设、标准执行和质量监督等方面

建立一套操作性强、适宜于推广的统一标准。

一是加强标准化体系建设。原料供给与配方参数标准化是整个流程的核心,也是目前我国实验动物饲料标准化工作的技术难点和薄弱环节。规范饲料配方参数和原料供给是首要任务。虽然AIN93系列纯化日粮备受推崇,但是其饲料原料成本高昂,国内大型实验动物中心难以承受,且对加工工艺要求高,国内仅少数生产单位能达到要求,难以在国内实验动物行业进行大规模的推广实施。此外,AIN93系列纯化日粮本身在动物试验中存在缺陷。研究表明,该纯化日粮容易导致动物缺乏微量元素,引起动物抗应激能力、抗毒性损伤和抗癌能力下降,肠道中7-乙氧基试卤灵O-脱乙酰基酶活性显著降低^[3]。在小鼠肠道上的研究也证实,AIN93系列的5%纤维素纯化日粮会引起动物肠道菌群多样性降低^[21]。同时,以谷物为基础的5%纤维含量的天然日粮增加了小鼠肠道短链脂肪酸含量,更益于恢复肠道的菌群多样性^[22]。因此,结合实验动物饲料标准化要求,建立和推广统一的适合我国国情的实验动物饲料天然日粮标准配方显得尤为必要。在制定配方的过程中,建议以GB 14924.3—2010标准为实施基础,借鉴国内外饲料配方制定原则,选择来源广、成本低、营养成分稳定的饲料原料为动物提供能量(如玉米、膨化大豆粉、大豆油、鱼油)、蛋白质(如鱼粉和豆粕)、脂肪(如大豆油、鱼油)和碳水化合物(如玉米、小麦),同时在加工损耗基础上,计算维生素和微量元素剩余添加量,以预混料形式添加到饲料中,此外,在配方设计过程中应注重碳水化合物添加水平,调节饲料制粒质量、硬度和适口性,以此形成最终的推荐配方。针对既定配方,建议从产地、加工工艺、营养成分等角度,规范饲料原料质量标准,形成“标准原料-标准配方-标准生产工艺-标准饲料”饲料加工体系。另外,还要加强营养需要基础研究。与畜禽营养需要研究不同的是,国内大量的实验动物营养需要基础研究严重滞后于欧美发达国家。以大鼠为例,截至1995年,国外学者便确定了能量(总能、消化能、代谢能、净能)、蛋白质(15种必需氨基酸和非必需氨基酸)、脂肪(必需脂肪酸n-3和n-6)、碳水化合物和纤维(葡萄糖、果糖、蔗糖、淀粉、糊精等)、矿物质(15种常量和微量矿物质)、维生素(4种脂溶性维生素和9种水溶性维生素)等在大鼠各生理阶段(离乳断奶、生长维持、繁殖泌乳)的营养需要(表1)^[3],并针对上述营养,着重研究了营养缺乏条件下动物的异常反应^[3]。截至目前,国内关于大鼠

表1 大鼠维持、生长和繁殖阶段营养需要量

Table 1 Nutrient requirements for maintenance, growth, and reproduction of rats

营养成分 Nutrient	需要量(每千克饲料含量)/g Requirements (content in 1 kg feeds)/g		
	维持阶段 Maintenance stage	生长阶段 Growth stage	繁殖阶段(雌性) Reproductive stage (Female)
脂肪 Fat	50.0	50.0	50.0
亚油酸(n-6) Linoleic acid	-	6.0	3.0
蛋白质 Protein	50.0	150.0	150.0
氨基酸 Amino acids			
精氨酸 Arginine	-	4.3	4.3
苯丙氨酸+酪氨酸 Phenylalanine + Tyrosine	1.9	10.2	10.2
组氨酸 Histidine	0.8	2.8	2.8
赖氨酸 Lysine	1.1	9.2	9.2
异亮氨酸 Isoleucine	3.1	6.2	6.2
亮氨酸 Leucine	1.8	10.7	10.7
蛋氨酸+半胱氨酸 Methionine + Cystine	2.3	9.8	9.8
苏氨酸 Threonine	1.8	6.2	6.2
色氨酸 Tryptophan	0.5	2.0	2.0
缬氨酸 Valine	2.3	7.4	7.4
矿物质 Mineral			
钙 Calcium	5.0	5.0	6.3
氯化物 Chloride	0.5	0.5	0.5
镁 Magnesium	0.5	0.5	0.6
磷 Phosphorus	3.0	3.0	3.7
钾 Potassium	3.6	3.6	3.6
钠 Sodium	0.5	0.5	0.5
铜 Copper	5.0×10 ⁻³	5.0×10 ⁻³	8.0×10 ⁻³
铁 Iron	3.5×10 ⁻²	3.5×10 ⁻²	7.5×10 ⁻²
锰 Manganese	1.0×10 ⁻²	1.0×10 ⁻²	1.0×10 ⁻²
锌 Zinc	1.2×10 ⁻²	1.2×10 ⁻²	2.5×10 ⁻²
碘 Iodine	1.5×10 ⁻⁴	1.5×10 ⁻⁴	1.5×10 ⁻⁴
钼 Molybdenum	1.5×10 ⁻⁴	1.5×10 ⁻⁴	1.5×10 ⁻⁴
硒 Selenium	1.5×10 ⁻⁴	1.5×10 ⁻⁴	4.0×10 ⁻⁴
维生素 Vitamin			
维生素A Retinol	7.0×10 ⁻⁴	7.0×10 ⁻⁴	7.0×10 ⁻⁴
维生素D Cholecalciferol	2.5×10 ⁻⁵	2.5×10 ⁻⁵	2.5×10 ⁻⁵
维生素E RRR-α-tocopherol	1.8×10 ⁻²	1.8×10 ⁻²	1.8×10 ⁻²
维生素K Phylloquinone	1.0×10 ⁻³	1.0×10 ⁻³	1.0×10 ⁻³
生物素 Biotin	2.0×10 ⁻⁴	2.0×10 ⁻⁴	2.0×10 ⁻⁴
胆碱 Choline	0.75	0.75	0.75
叶酸 Folic acid	1.0×10 ⁻³	1.0×10 ⁻³	1.0×10 ⁻³
烟酸 Niacin	1.5×10 ⁻²	1.5×10 ⁻²	1.5×10 ⁻²
泛酸 Pantothenate	1.0×10 ⁻²	1.0×10 ⁻²	1.0×10 ⁻²
核黄素 Riboflavin	3.0×10 ⁻³	3.0×10 ⁻³	4.0×10 ⁻³
硫胺素 Thiamin	4.0×10 ⁻³	4.0×10 ⁻³	4.0×10 ⁻³
维生素B6 Pyridoxine	6.0×10 ⁻³	6.0×10 ⁻³	6.0×10 ⁻³
维生素B12 Cobalamine	5.0×10 ⁻⁵	5.0×10 ⁻⁵	5.0×10 ⁻⁵

注:本表数据由文献[3]整理而来。营养指标以饲料含10%水分和3.8-4.1 kcal/g 代谢能为基础折算。

Note: Data in this table were compiled from the information of literature [3]. Nutrient requirements were calculated based on 10% water content and 3.8-4.1 kcal/g metabolism energy in feeds .

营养方面的研究主要集中于蛋白质^[23]、少数氨基酸^[24]、矿物质^[25]和维生素^[26]，系统性较差，不能在营养需要标准制定上形成合力。由于实验动物营养需要受遗传、外界环境、实验方式、动物遗传背景和营养互作等综合因素影响^[3,27]，且国内实验动物背景和日粮组成与国外差异较大，因此国内实验动物营养需要不能简单地借鉴国外研究成果，而是需要加大我国在实验动物营养需要研究上的投入，利用国外实验动物和国内畜禽在营养需要研究上取得的成果，重新整理和完善国内不同实验动物在不同阶段的精准营养需要，为实验动物饲料标准化工作提供充足的理论支撑。同时，还要加快推进疾病模型饲料的标准化研究，一方面需要重新考察国外纯化日粮配方具体使用效果，完善以此为基础的饲料配方参数和加工制作标准流程，为国外纯化饲料的进一步使用提供参考和依据。另一方面需要重新梳理和整理国内非纯化日粮或半纯化日粮在建立疾病模型上的作用，逐渐让此类的“国产化”配方被国际同行所认可和接受。此外，随着基因工程技术的发展，基因敲除（如载脂蛋白E基因敲除、脂蛋白脂酶基因敲除、血管活性肠肽基因敲除）和免疫缺陷小鼠已逐渐进入实验动物领域，而上述动物由于部分基因的改变将会影响动物正常的营养代谢，因此，常规的饲料营养标准和饲料配方思路与基因敲除和免疫缺陷小鼠的具体需要存在一定差异。载脂蛋白E基因敲除小鼠因基因缺失（沉默），导致动物体内脂蛋白代谢和转运发生改变，体内胆固醇清除率降低^[28]，是动脉粥样硬化研究的良好自发模型。但载脂蛋白E基因敲除小鼠在正常饲喂时发病周期较长，不利于疾病模型构建，因此需要针对性配制特殊代谢特征的配合饲料，缩短造模周期，强化发病症状。肿瘤及免疫学研究需要大量的免疫缺陷小鼠，由于免疫缺陷小鼠的特殊生理特性，存在繁殖力低下、种鼠换代快及幼鼠体质弱等问题，目前主要通过锌、硒、益智茎叶或者螺旋藻的添加改善免疫缺陷鼠的繁殖性能^[29-31]，但尚未形成统一的饲料配方标准。因此，应加大对这些特殊模型动物营养需求的研究力度，制定针对性的标准化饲料配方。

二是建立健全实验动物饲料质控体系。在饲料质量管理方面，虽然可以借鉴畜牧行业的既有经验，但是两者实施目标不同、卫生指标要求不同，服务对象和管理要求也不同，这意味着两者的质控体系建设存在一定差异。目前，实验动物饲料已形成较为完善的从原料控制、加工能力、加工工艺、原料与成品抽检、

包装、辐照以及运输上的质量控制标准和规范，但由于经济体量小，所处环节易受忽视，生产单位在执行上述规范时缺乏行业监管。因此，行业主管部门应重视实验动物质量监管，严把饲料生产单位准入标准关，引导建立针对实验动物饲料个性化和差异化的检测平台或通道，制定标准化的检测流程，促进常态化监管与程序化监管的结合，做好市场随机抽样和生产地址定点抽样送检，加强实验动物饲料原料和成品检测技术方面理论的研究和探索，从专业技术层面为实验动物饲料检测工作提供支撑。

6 小结

综上所述，实验动物饲料标准化对实验动物相关科研工作意义深远。目前我国实验动物饲料标准化工作进程滞后于欧美发达国家，现有的实验动物饲料标准化工作虽然填补了国内相应领域空白，但在饲料标准化体系建设和质控监督等关键环节还有很大的提升空间，因此需要在配方参数与原料标准、理论基础研究和质控体系中补足短板，确保标准的实验动物饲料品质，为我国实验动物标准化提供支持。

【作者贡献 Author Contribution】

罗建波完成涉及实验动物内容部分的撰写；付敏完成涉及畜禽动物内容部分的撰写；李军晖负责意见咨询；周佳和何勇负责修改建议。

【利益声明 Declaration of Interest】

所有作者均声明本文不存在利益冲突。

【参考文献 References】

- [1] 周正宇. 针对生物医学类研究生实验动物学教学的思考[J]. 实验动物与比较医学, 2020, 40(6):537-539. DOI:10.3969/j.issn.1674-5817.2020.06.014.
ZHOU Z Y. Thoughts on laboratory animal science teaching for biomedical graduate students[J]. Lab Animal Comp Med, 2020, 40(6):537-539. DOI:10.3969/j.issn.1674-5817.2020.06.014.
- [2] 韩帅, 朱晓伟, 包思成, 等. 实验动物饲料质量检测体系建设初探[J]. 中国饲料, 2019(9):10-14. DOI:10.15906/j.cnki.cn11-2975/s.20190903.
HAN S, ZHU X W, BAO S C, et al. Study on the quality testing system of experiment animal feed[J]. China Feed, 2019(9):10-14. DOI:10.15906/j.cnki.cn11-2975/s.20190903.
- [3] National Research Council. Nutrient requirements of laboratory animals[M]. 4th ed. Washington, DC: National Academy Press, 1995:1-58. DOI: 10.1086/419223.
- [4] REEVES P G, NIELSEN F H, FAHEY G C. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American institute of nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet[J]. J Nutr, 1993, 123(11): 1939-1951.

- DOI:10.1093/jn/123.11.1939.
- [5] 高诚. «实验动物与比较医学»创刊40年重要文献回顾[J]. 实验动物与比较医学, 2021, 41(1):17-26. DOI:10.12300/j.issn.1674-5817.2020.201.
- GAO C. Important literature review for the 40th anniversary of Laboratory Animal and Comparative Medicine[J]. Lab Animal Comp Med, 2021, 41(1):17-26. DOI:10.12300/j.issn.1674-5817.2020.201.
- [6] 史良, 张海峰. 实验动物饲料营养特点及质量影响因素[J]. 实验动物科学, 2019, 36(6):69-72. DOI:10.3969/j.issn.1006-6179.2019.06.014.
- SHI L, ZHANG H F. Nutrition characteristics and quality influencing factors of laboratory animals feed[J]. Lab Animal Sci, 2019, 36(6): 69-72. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-6179.2019.06.014.
- [7] KLURFELD D M, GREGORY J F, FIOROTTO M L. Should the AIN-93 rodent diet formulas be revised?[J]. J Nutr, 2021, 151(6):1380-1382. DOI:10.1093/jn/nxab041.
- [8] 闫立新, 刘跃昌, 寇红岩. 国内外实验动物饲料标准化的探讨[C]. 成都: 中国西部第十二届实验动物管理与学术研讨会论文集, 2013:274-277.
- YAN L, LIU Y, KOU H. Discussion on the standardization of experimental animal feed at home and abroad [C]. Chengdu: Proceedings of the 12th Western China Laboratory Animal Management and Academic Seminar, 2013:274-277.
- [9] CAO Z P, ZHANG T Y, XU C Y, et al. AIN-93 diet as an alternative model to lieber-DeCarli diet for alcoholic cardiomyopathy[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2019, 43(7): 1452-1461. DOI:10.1111/acer.14069.
- [10] 罗建波, 李军晖, 王海江, 等. 高脂饲料诱导代谢性疾病动物模型[J]. 实验动物与比较医学, 2021, 41(1):70-78. DOI:10.12300/j.issn.1674-5817.2021.050.
- LUO J B, LI J H, WANG H J, et al. Metabolic disease animal models induced by high-fat diets[J]. Lab Animal Comp Med, 2021, 41(1):70-78. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2021.050.
- [11] SPEAKMAN J R. Use of high-fat diets to study rodent obesity as a model of human obesity[J]. Int J Obes, 2019, 43(8):1491-1492. DOI:10.1038/s41366-019-0363-7.
- [12] 刘源. 实验动物饲料标准化初探[J]. 实验动物科学与管理, 1997, 14(2):30-33.
- LIU Y. Preliminary study on standardization of experimental animal feed[J]. Lab Animal Sci Adm, 1997, 14(2):30-33.
- [13] 王江莉. 数学建模思维在饲料配方问题中的实践探索: 评«蛋鸡饲料配方设计»[J]. 饲料研究, 2019, 42(6):3.
- WANG J L. Practical exploration of mathematical modeling thinking in feed formula—comment on Feed Formula Design for Laying Hens[J]. Feed Res, 2019, 42(6):3.
- [14] 张鑫, 韩蓓, 胡俊涛, 等. 豆粕替代鱼粉对乌鳢生长性能、蛋白质利用及肠道组织形态的影响[J]. 动物营养学报, 2020, 32(6): 2799-2807.
- ZHANG X, HAN B, HU J T, et al. Effects of replacement of fish meal by soybean meal on growth performance, protein utilization and intestinal tissue morphology of *Channa argus* [J]. Chin J Animal Nutr, 2020, 32(6):2799-2807.
- [15] 钟兴文, 杨秀娟, 章雨竹, 等. 优质肉鸡的能量需要量研究进展[J]. 饲料研究, 2019, 42(6):119-125. DOI:10.13557/j.cnki.issn1002-2813.2019.06.033.
- ZHONG X W, YANG X J, ZHANG Y Z, et al. Research progress on energy metabolism and energy requirement of high-quality broilers[J]. Feed Res, 2019, 42(6):119-125. DOI:10.13557/j.cnki.issn1002-2813.2019.06.033.
- [16] SPEAKMAN J R. Body size, energy metabolism and lifespan [J]. J Exp Biol, 2005, 208(Pt 9):1717-1730. DOI:10.1242/jeb.01556.
- [17] HE P, JIANG W D, LIU X G, et al. Dietary biotin deficiency decreased growth performance and impaired the immune function of the head kidney, spleen and skin in on-growing grass carp (*Ctenopharyngodon idella*) [J]. Fish Shellfish Immunol, 2020, 97:216-234. DOI:10.1016/j.fsi.2019.12.033.
- [18] ROHR M W, NARASIMHULU C A, RUDESKI-ROHR T A, et al. Negative effects of a high-fat diet on intestinal permeability: a review[J]. Adv Nutr, 2020, 11(1):77-91. DOI:10.1093/advances/nmz061.
- [19] LUO J B, FENG L, JIANG W D, et al. The impaired intestinal mucosal immune system by valine deficiency for young grass carp (*Ctenopharyngodon idella*) is associated with decreasing immune status and regulating tight junction proteins transcript abundance in the intestine[J]. Fish Shellfish Immunol, 2014, 40(1):197-207. DOI:10.1016/j.fsi.2014.07.003.
- [20] 王金明, 霍丽娟. 常见植物性饲料中抗营养因子的危害分析[J]. 国外畜牧学(猪与禽), 2011, 31(1):77-79. DOI:10.3969/j.issn.1001-0769.2011.01.038.
- WANG J M, HUO L J. Hazard analysis of anti-nutritional factors in common plant feed[J]. Animal Sci Abroad Pigs Poult, 2011, 31(1): 77-79. DOI: 10.3969/j. issn. 1001-0769.2011.01.038.
- [21] SONNENBURG E D, SMITS S A, TIKHONOV M, et al. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations[J]. Nature, 2016, 529(7585): 212-215. DOI:10.1038/nature16504.
- [22] CHASSAING B, MILES-BROWN J, PELLIZZON M, et al. Lack of soluble fiber drives diet-induced adiposity in mice[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2015, 309(7): G528-G541. DOI:10.1152/ajpgi.00172.2015.
- [23] 陈丙波. 大鼠蛋白质营养需要研究[J]. 北京实验动物科学, 1993, 10(2):35-37.
- CHEN B B. Study on nutritional needs of protein in rats[J]. Lab Animal Sci Adm, 1993, 10(2):35-37.
- [24] 陈小莉, 蔡东联, 李燕, 等. 高蛋氨酸饮食对大鼠生长及氨基酸代谢的影响[J]. 中国临床营养杂志, 2002, 10(4): 248-251. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2002.04.007.
- CHEN X L, CAI D L, LI Y, et al. The impact of high methionine diet on the growth and the amino acid metabolism of rats[J]. Chin J Clinical Nutr, 2002, 10(4): 248-251. DOI:10.3760/cma.j. issn.1674-635X.2002.04.007.
- [25] 罗培林, 郑萍, 何军, 等. 不同硒源及硒水平对大鼠生长性能、血清抗氧化能力和组织硒沉积的影响[J]. 动物营养学报, 2012, 24(7):1311-1319. DOI:10.3969/j.issn.1006-267x.2012.07.016.

- LUO P L, ZHENG P, HE J, et al. Different selenium sources and levels affect growth performance, serum antioxidant ability and tissue selenium retention in wistar rats[J]. Chin J Animal Nutr, 2012, 24(7): 1311-1319. DOI: 10.3969/j.issn.1006-267x.2012.07.016.
- [26] 赵丹, 王朝旭, 孙长颢, 等. 维生素A缺乏对大鼠铁营养状况的影响[J]. 中国公共卫生, 2003, 19(9): 1067-1068. DOI: 10.11847/zgggws2003-19-09-27.
- ZHAO D, WANG C X, SUN C H, et al. Effect of vitamin A deficiency on iron nutritional status in rats[J]. China Public Health, 2003, 19(9): 1067-1068. DOI: 10.11847/zgggws2003-19-09-27.
- [27] 王连生, 范泽, 吴迪, 等. 水产动物蛋氨酸营养研究进展[J]. 动物营养学报, 2020, 32(11): 4981-4991. DOI: 10.3969/j.issn.1006-267x.2020.11.001.
- WANG L S, FAN Z, WU D, et al. Research progress of methionine nutrition in aquatic animals[J]. Chin J Animal Nutr, 2020, 32(11): 4981-4991. DOI: 10.3969/j.issn.1006-267x.2020.11.001.
- [28] 张克连, 郭静宜, 戴若竹. 虾青素对ApoE基因敲除小鼠动脉粥样硬化的降脂、抗氧化和抗炎作用研究[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(7): 794-798. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2020.07.006.
- ZHANG K L, GUO J Y, DAI R Z. Effects of astaxanthin on lipid-lowering, anti-oxidation and anti-inflammation of atherosclerosis in ApoE knockout mice[J]. Chin J Immunol, 2020, 36(7): 794-798. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2020.07.006.
- [29] 刘云波. 一种免疫缺陷小鼠饲料及其制备工艺: CN112244151A[P]. 2021-01-22.
- LIU Y B. An immunodeficiency mice feed and its preparation process: CN112244151A[P]. 2021-01-22.
- [30] 吴小马, 程良平, 石蕊. 一种免疫缺陷鼠饲料及其制备方法: CN112704153A[P]. 2021-04-27.
- WU X M, CHENG L P, SHI R. An immunodeficiency mice feed and its preparation: CN112704153A[P]. 2021-04-27.
- [31] 刘平怀, 高玉梅, 左邀勋, 等. 一种免疫缺陷鼠饲料及其制备方法: CN113243460A[P]. 2021-08-13.
- LIU P H, GAO Y M, ZUO A X, et al. An immunodeficiency mice feed and its preparation: CN113243460A[P]. 2021-08-13.
- (收稿日期: 2022-02-23 修回日期: 2022-05-26)
(本文编辑: 丁宇菁, 富群华, 周晓铨)

《实验动物与比较医学》有关作者投稿必备信息和材料的说明

《实验动物与比较医学》是我国实验动物科学与比较医学领域创刊最早的专业性学术期刊, 执行严格的同行评议和三轮三校制度。为提高稿件审理效率, 以及规范作者投稿行为, 本刊加大初审力度。从2021年4月起, 作者从本刊官网 (<http://www.slarc.org.cn/dwyx>) 投稿时, 除提交Word格式的完整论文外, 还需提供以下必备信息和材料:

1. 所有署名作者的信息, 包括最高学历、职称、研究方向、E-mail、电话和开放研究者与贡献者身份识别码 (open researcher and contributor ID, ORCID) 等。
2. 第一作者单位盖章的论文审查表或介绍信扫描件, 需承诺本文符合科研诚信要求。
3. 涉及动物实验的研究性文章还需提供实验动物的生产许可证和质量合格证、实验场所的实验动物使用许可证、该研究的实验动物福利伦理审查表的扫描件。文中注明以上三证一表的准确编号, 并在文末列出本文涉及的医学伦理声明。
4. 填写作者贡献及利益冲突声明表, 并在文末列出所有署名作者的贡献情况及利益声明。
5. 研究如有基金资助, 请提供与本文内容相符的基金立项证明, 并在首页注明基金名称、受资助项目名称及编号。

以上2~5材料均请打包后, 作为附件上传至本刊投审稿系统。若材料或信息不齐、造假, 编辑部将直接退稿。

详情可见本刊官网首页的“期刊政策”-“投稿指南”和“投稿必看”-“稿件要求细则”。相关模板可至“投稿必看”-“附件模板下载”获取。

《实验动物与比较医学》编辑部