《医用供体猪 病原微生物监测技术规范》地方标准编制说明

一 工作简况

1. 任务来源

本项目根据四川省市场监督管理局关于下达2022年度地方标准制修订项目立项计划（第三批）的通知（川市监函[2022]357号）而制定。本项目批准名称为《医用供体猪 病原微生物监测技术规范》，立项编号为202203/T017。

2. 起草单位、协作单位

起草单位:

协作单位:

3. 主要起草人

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 单位及姓名 | 职务/职称 | 项目分工 |

二 制定标准的必要性和意义

医用供体猪是我省重要的国家战略资源，应用于健康医疗领域。是关系到人类生命健康，支撑省委省政府构建“5+1”现代产业体系，推动医疗健康高质量发展等强省战略落地的基础条件。。

小型猪在解剖结构、生理生化指标、营养代谢以及疾病发生机理上与人有很多相似之处，是理想的器官/组织供体来源。随着2020年12月，美国食品和药品管理局（FDA）批准敲除了α-半乳糖的转基因猪上市，用于潜在医疗用途，次年9月，纽约大学朗格尼健康（NYU）的外科团队首次移植GTKO猪的肾脏给脑死亡患者，异种移植拉开了从临床前（猪到猴）到临床（猪到人）转化的序幕。医用供体猪资源的需求逐渐增加，我国小型猪资源丰富，具有广阔的发展潜力和应用前景。在整个产业中，对于医用供体猪及相关产品和实验技术服务的标准化，产业化和国际化的需求也急剧上升。

医用供体猪病原微生物检测是医用供体猪安全评估的重要组成部分，制定相关标准可有效提高我省和我国医用供体猪质量水平和安全性，可使中国在新一轮国际竞争中占据有利地位。

三 主要起草过程

综合性叙述，不以时间过程记录。如资料收集、调研、试验论证、拟稿、征求意见、整理送审等内容

1. 标准预研及申请

2019年-2020年联合相关单位讨论构建医用供体猪 标准体系框架。2021年1月-2021年6月，进行医用供体猪相关资料、文献、标准检索和相关单位调研，成立标准起草小组，研究撰写《医用供体猪 病原微生物监测技术规程》项目申报书等相关材料，并提交经信厅申请四川省地方标准。

2.标准立项

2022年3月-6月，本项目经评审答辩通过。2022年6月，四川省市场监督管理局关于下达2022年度地方标准制修订项目立项计划（第三批）的通知（川市监函[2022]357号），本项目正式立项，起草小组根据相关要求进行标准研制。

3.标准研制

起草小组根据国内外行业情况，检索相关资料讨论确定技术方案和标准要求条款，于2023年3月形成标准草案。研制期间经过多伦会议讨论、交流，对医用供体猪病源筛查清单、代孕母猪病原控制及部分可能通过血胎屏障垂直传播的病原微生物类型进行深入研究和复核，于2023年9月形成标准征求意见稿和编制说明。

4.标准征求意见

起草组于2023年9月-2023年11月就本项目征求意见稿在起草单位官方网站、生化检测标委会微信公众号、医用猪专委会、国际异种器官移植学会专家学者、行业领域相关专家学者等相关利益方广泛征求意见。截止2023年12月，收到18个单位意见建议回函，详见意见建议汇总表。

四 制定标准的原则和依据，与现行法律、法规、标准的关系

本标准的制定遵守《中华人民共和国标准化法》、《四川省地方标准管理办法》的要求，结合四川本地生猪生产实际，细化技术内容，以实现医用供体猪生产的标准化、规范化。

目前国内关于医用供体猪的相关标准较少，且与本项目相比标准的适用范围不同。如湖南省的DB43/T959《异种移植用无指定病原体（Designated Pathogen Free,DPF）医用供体猪》系列地方标准，相关标准涉及医用供体猪微生物学监测，但对于医用供体猪DPF设施病原微生物净化与控制方面并未涉及。重庆市的DB50/T1044《无菌(Germ-free,GF)猪微生物学监测技术规范》，但标准的适用范围不同，未考虑人猪共患病原的控制。

五 主要条款的说明

食用的生猪养殖的微生物法规针对的是常见的人类细菌种类，包括李斯特菌、沙门氏菌、产志贺毒素的大肠杆菌、耶尔森菌、气单胞菌和弯曲杆菌，以及罐头产品中的肉毒杆菌毒素通过标准的兽医实践，包括接种疫苗，将其他病原体排除在种畜中。其他猪生物医学产品(例如，心脏瓣膜)是通过照射或暴露于戊二醛或甲醛的方式消毒的。

而医用供体猪的生产和饲养需要排除更大范围的潜在病原体，这需要临床经验的支持。已公布的临床试验指南要求筛选病原微生物，以确保动物健康，尽可能不存在猪源性人类病原。此外，其生产还需要管控饮食微生物限度，且不含哺乳动物蛋白质（朊病毒），以及在屏障环境中饲养（防止饲养员、其他猪或其他动物(包括野生啮齿类动物、鸟类和两栖动物)意外引入猪或人类病原体），常规抗菌药物使用受到限制。初代的医用猪供体需要通过剖腹产手术进行病原微生物净化。[3-7]

我们依据异体移植和猪到灵长类异种移植的免疫抑制患者的经验拟定了医用猪病原微生物检测清单。用于对猪群进行潜在移植病原体的检测为“指定无病原体”状态提供了基础[1-2,8-10]：现阶段，医用供体猪病原微生物监测项目为31项（病毒19项、细菌8项、寄生虫4项）。

表1 病原微生物检测目录

| 检测项目 | 检测方法 |
| --- | --- |
| 病毒 | |
| 非洲猪瘟病毒 | GB/T 18648 |
| 口蹄疫病毒 | GB/T 18935 |
| 日本乙型脑炎病毒 | GB/T 18638 |
| 伪狂犬病毒 | GB/T 18641 |
| 猪传染性胃肠炎病毒 | NY/T 548 |
| 猪繁殖与呼吸综合征病毒 | GB/T 35912 |
| 猪流感病毒 | GB/T 27521 |
| 猪水疱病毒 | GB/T 22917 |
| 猪瘟病毒 | GB/T 16551 |
| 猪戊型肝炎病毒 | WS 301 |
| 猪圆环病毒 | GB/T 35901 |
| 狂犬病毒 | GB/T 36789 |
| 淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒 | SN/T 4748 |
| 轮状病毒 | SN/T 5196 |
| 尼帕 | SN/T 3954 |
| 人流感病毒 | WS 284 |
| 猪细小病毒 | SN/T 1919 |
| 猪腺病毒 | SN/T 3307 |
| 猪血凝性脑脊髓炎病毒 | DB22/T 3283 |
| 细菌 | |
| 布鲁氏菌 | WS/T 269 |
| 多杀巴氏杆菌 | NY/T 564 |

|  |  |
| --- | --- |
| 检测项目 | 检测方法 |
| 副猪嗜血杆菌 | GB/T 34750 |
| 钩端螺旋体 | SN/T 3741.1 |
| 沙门氏菌 | GB/T 14926.1 |
| 猪肺炎支原体 | NY/T 1186 |
| 猪链球菌 | GB/T 19915.7 |
| 猪胸膜肺炎放线杆菌 | SN/T 1447 |
| 寄生虫 | |
| 弓形虫病 | WS/T 486 |
| 其他蠕虫 | GB/T 18448.6 |
| 鼠贾第鞭毛虫 | GB/T 18448.10 |
| 体外寄生虫 | GB/T 18448.1 |

同时考虑到SCNT和剖腹子宫剥离手术对病原的净化能力，和本地生猪养殖情况，在生产过程对病原微生物的监测项目进行了精简：代孕母猪筛查可只考虑可通过血胎屏障传播的病原，但生产出的医用供体猪在使用前需要进行完整检测。

微生物检测可以在来自孤立群体的哨兵中进行，也可以在单个动物中进行，或者两者都进行。对猪体内微生物的有效(如兽医)检测方法，包括血清学检测、显微镜检查(如粪便寄生虫)或标准微生物培养，在本标准沿用了现行国标或行业标准。

此外，医用猪供体器官/组织的受者还需要标准的人类病原体微生物筛查，但不在本标准范围内。

六 重大意见分歧的处理依据和结果（必）

无重大分歧意见。

七 作为推荐性标准建议（必填项）

建议《四川省医用供体猪病原微生物监测技术规范》作为推荐性标准发布实施。

八 贯彻标准的措施建议（必要项）

待本标准发布后实施前，将面向标准的各相关方开展标准宣贯工作。

建议该标准自发布之日起24 个月内开始实施。

参考文献

[1] Fishman JA, Patience C. Xenotransplantation: infectious risk revisited. Am J Transplant 2004;4:1383-90.

[2] Fishman JA. Xenosis and xenotransplantation: addressing the infectious risks posed by an emerging technology. Kidney Int Suppl 1997;58:Suppl:S41-S45.

[3] Yang L, Güell M, Niu D, et al. Genomewide inactivation of porcine endogenous retroviruses (PERVs). Science 2015;350:1101-4.

[4] Klymiuk N, Aigner B, Brem G, Wolf E. Genetic modification of pigs as organ donors for xenotransplantation. Mol Reprod Dev 2010;77:209-21.

[5] Hryhorowicz M, Zeyland J, Słomski R, Lipiński D. Genetically modified pigs as organ donors for xenotransplantation. Mol Biotechnol 2017;59:435-44.

[6] Sachs DH, Galli C. Genetic manipulation in pigs. Curr Opin Organ Transplant 2009;14:148-53.

[7] Phelps CJ, Koike C, Vaught TD, et al. Production of alpha 1,3galactosy-ltransferase-deficient pigs. Science 2003;299:411-4.

[8] Fishman JA. Infection and xenotransplantation: developing strategies to minimize risk. Ann N Y Acad Sci 1998;862:52-66.

[9] Fishman JA. The risk of infection in xenotransplantation: introduction. Ann N Y Acad Sci 1998;862:45-51.

[10] Fishman JA. Infection in xenotransplantation. J Card Surg 2001;16:363-73.