

国家标准指导性技术文件

**《实验动物 新型冠状病毒肺炎
(COVID-19) 动物模型制备指南》**

编制说明

联 系 人：魏强

联系电话：010-67776049

编制单位：中国医学科学院医学实验动物研究所

时 间：2020 年 4 月 16 日

国家标准《实验动物 健康监测总则》编制说明

（一） 工作简况，包括任务来源、协作单位

2020 年 3 月全国实验动物标准化技术委员会（TC281）组织专家编制推荐性国家标准《实验动物 新型冠状病毒肺炎（COVID-19）动物模型制备指南》，并于 3 月 5 日上报国家标准化管理委员会申请立项。经国家标准评审中心评定后建议以国家标准指导性技术文件形式上报。

2020 年 3 月 23 日，全国实验动物标准化技术委员会（TC281）修改形成国家标准指导性技术文件《实验动物 新型冠状病毒肺炎（COVID-19）动物模型制备指南》初稿，再次上报申请立项，主管部门为国家标准化管理委员会。

（二） 主要工作过程、标准主要起草人及其所做的工作等

2020 年 4 月 8 日，《国家标准化管理委员会关于<新型冠状病毒核酸检测试剂盒质量评价要求>等 8 项推荐性国家标准立项的通知》（国标委发[2020]17 号）中下达国家标准制定计划《实验动物 新型冠状病毒肺炎（COVID-19）动物模型制备指南》（计划编号：20201828-Z-469）。

2020 年 4 月 16 日全国实验动物标准化技术委员会（TC281）确认年度计划，组织编制工作组对稿件再次修改形成征求意见稿。

（三） 标准编写背景

2019 年 12 月，新型冠状病毒肺炎（COVID-19）疫情发生以来，全国科技战线积极响应党中央号召，有关部门组成科研攻关组，确定临床救治和药物、疫苗研发、检测技术和产品、病毒病原学和流行病学、动物模型构建等五大主攻方向。其中动物模型是阐明感染与发病机制、传播途径、疫苗和药物评价的基础，是疫

苗和药物从实验室走向临床应用的技术瓶颈。

中国医学科学院医学实验动物研究所和中国疾控中心病毒病预防控制所等单位密切合作，成功建立了转基因小鼠模型和恒河猴模型。为指导全国各地实验动物模型和世界各国的实验动物模型构建，全国实验动物标准化技术委员会组织相关专家起草了国家标准指导性技术文件《实验动物 新型冠状病毒肺炎（COVID-19）动物模型制备指南》，内容包括模型的制备原则、制备方法和评价要求等。

（四） 标准编制原则

1. 科学性原则：本标准首先要保证新型冠状病毒肺炎（COVID-19）动物模型制备的科学性和有效性，避免重复和无效的实验动物模型制备。

2. 动物福利原则：动物福利是实验动物的基本诉求，在实验动物制备过程种，要考虑能够满足 3R 的基本需求，尽量避免没有必要的或重复性动物实验。

3 经济性原则：在保证满足科学研究需要的前提下，实验动物模型制备要尽量规范，避免重复、浪费。

4 安全性原则：本指南种所有操作都应在合法授权前提下，COVID-19 动物模型制备应做好生物安全防护，所有活动控制在 ABSL-3 实验室中进行，避免发生危害生物安全和公共安全的事件。

（五） 确定标准主要内容（如技术指标、参数、公式、性能要求、试验方法、检验规则等）的论据（包括试验、统计数据），修订标准时，应增列新旧标准水平的对比；

首先明确概念，COVID-19 动物模型是用 SARS-CoV-2 病毒株人工感染动物，

使其能够模拟 COVID-19 的临床表现、发病过程、病理生理学变化、免疫学反应等特征的疾病动物。

强调了制备原则，分别从易感性动物、代表性病原、疾病再现最大化、规范化和生物安全方面提出要求，如应从动物的品种品系、遗传学分类、微生物学等级以及对 COVID-19 的敏感性等方面选择实验动物。依据人类 COVID-19 的临床流行病数据以及动物模型的实验目的，选择相关的病原代表株，并充分考虑病原的活性状态。制备 COVID-19 动物模型时，应最大程度的模拟人类 COVID-19 疾病临床表现、发病过程、病理生理学变化、免疫学反应等疾病特征。COVID-19 动物模型制备涉及的各项要素，例如动物、病原、实验条件、操作程序、标本处理、数据采集、检测指标和结果分析应达到统一、规范要求，可实现模型重复性好，检测指标稳定，利于客观、公正和真实的应用。模型制备工作应控制在 ABSL-3 实验室中进行。

提出了制备方法，包括实验前方案的准备和动物的准备。主要内容有：易感动物选择：应先进行确定实验动物对 SARS-CoV-2 病原感染性（病原属性、剂量、途径等）等筛选性实验，即预实验。筛选出敏感、稳定的实验动物（种类、年龄、性别等）后，再进行标准化模型制备。动物模型制备：应明确动物的种类、微生物等级，严格按照实验方案和模型要求制备，并排除可能的 SARS-CoV-2 或相关病毒感染。准备病原：选择有代表性的 SARS-CoV-2 病毒株（标准株），确定 SARS-CoV-2 病毒的活化状态和生物学特性 4 确定制备方法：应选择规范、成熟、稳定的 COVID-19 动物模型制备方法，包括 SARS-CoV-2 病毒感染途径、剂量、感染环境控制以及检测方法等。选择检测指标：应选择观察或检测能表现疾病关键特征性指标，包括临床表现、病原学、血液学、病理生理学和免疫学以及其他

辅助性指标。模型整体分析：通过上述 COVID-19 疾病表现和指标检测，综合评价 COVID-19 动物模型的应用范围。排除影响因素：控制 COVID-19 动物模型制备每个环节，可能影响动物模型质量的因素，包括动物因素、病原因素、技术方法因素、环境因素等，以实现模型标准化。

核心部分是模型评价指标，也是动物模型能否成功的指标，包括在 SARS-CoV-2 感染的动物中应检测到活性 SARS-CoV-2 病毒。可从感染后动物的鼻拭子、咽拭子、肺组织等标本中动态检测出病毒载量变化，并能经 Vero E6 等细胞培养分离出病毒。应检测到动物机体产生的特异性免疫抗体。感染后动物通常在 1-2 周后检测到血液中的特异性抗体或中和抗体。动物模型出现明显的以肺部组织炎症为主的病理学变化。病理学变化包括大体解剖、组织病理学改变等。大体解剖可见表面病变，包括出血、渗出等。组织病理学可见肺间质性肺炎，以巨噬细胞、单核细胞为主的炎性细胞浸润。动物模型出现典型的模拟人类 COVID-19 疾病临床症状和体征，可包括体温、体重、毛发、活动、死亡等。动物模型出现血液、生化检测指标明显变化。其他指标，包括 X 光或 CT 等影像学诊断等。

（六） 主要试验（或验证）的分析、综述报告，技术经济论证，预期的经济效益；

本标准中涉及的实验方法已经过科技部生物中心鉴定，按照此方法制备的动物模型已经成功完成了新型冠状病毒传播途径的研究，完成对三十多种药物并筛选出有效药物用于临床救治，并完成八种疫苗的评价。

（七） 采用国际标准和国外先进标准的程度，以及与国际、国外同类标准水平的对比情况，或与测试的国外样品、样机的有关数据对比情况；

无。

（八） 与有关的现行法律、法规和强制性标准的关系；

与现行法律、法规无冲突。

（九） 重大分歧意见的处理经过和依据；

无。

（十） 标准作为强制性标准或推荐性标准的建议；

建议作为指导性技术文件。

（十一） 贯彻标准的要求和措施建议（包括组织措施、技术措施、过渡办法等内容）；

标准内容公开共享，召开标准宣贯培训班，宣传贯彻本标准。

（十二） 废止现行有关标准的建议；

无。

（十三） 其他应予说明的事项。

无。