

ICS 65.020.30

B 44



中国实验动物学会团体标准

T/CALAS x-2020

实验动物 新型冠状病毒肺炎（COVID-19） 动物模型制备技术规范

Laboratory animal - Specification of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19)
animal models

201x-xx-xx 发布

201x-xx-xx 实施

中国实验动物学会 发布

前 言

本标准按照 GB/T 1.1-2009 给出的规则编写。

本标准由中国实验动物学会归口。

本标准由全国实验动物标准化技术委员会（SAC/TC281）技术审查。

本标准由中国实验动物学会实验动物标准化专业委员会提出并组织起草。

本标准起草单位：中国医学科学院医学实验动物研究所。

本标准主要起草人： XXX,XXXX,XXXXX。

实验动物 新型冠状病毒肺炎（COVID-19）动物模型

制备技术规范

1 范围

本标准规定了新型冠状病毒肺炎（COVID-19）动物模型制备的过程中风险控制、人员培训、动物质量控制、动物麻醉、动物感染、模型症状观察、模型生化指标检测、模型样本病毒载量测定、血清抗体检测等环节的技术要求。

本标准适用于新型冠状病毒肺炎（COVID-19）啮齿类和非人灵长类等动物模型的制备和评价。

2 规范性引用文件

下列文件对于本标准的应用是必不可少的。凡是注明日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本标准。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。

GB14922.1 实验动物 寄生虫等级与监测

GB14922.2 实验动物 微生物等级与监测

GB19489 实验室 生物安全通用要求

T/CALAS3-2017 实验动物 健康监测总则

3 术语和定义

规范性引用文件界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

3.1

COVID-19 动物模型 COVID-19 animal model

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。

4 风险控制要求

4.1 风险识别和评估

4.1.1 临床标本的处理可能产生的风险如附录 A 所示。

4.1.2 动物感染实验可能产生的风险如附录 B 所示。

4.1.3 人员身体状况、工作能力、工作压力等因素导致风险。

4.1.4 其他风险评估和控制按照 GB 19489 相关要求执行。

4.2 风险控制

4.2.1 临床样本处理过程中风险防控见附录 C

4.2.2 动物实验过程中风险防控方法参见附录 D

4.2.3 生物安全实验室内的废弃物应按附录 E 分类处理

4.2.4 生物安全实验室内人员健康监测按附录 F 执行。

5.人员培训要求

5.1 应对实验室工作人员进行 ABSL-3 实验室运行等规则的培训，使其掌握各种仪器、设备、装备的操作步骤和要点，能进行正确的操作和使用。

5.2 应对实验室人员进行新型冠状病毒动物模型制备各个环节操作及知识培训，包括：

- a) 临床样本采集、处理；
- b) 动物的饲养、观察、称重、测温、记录及动物福利培训；
- c) 动物麻醉、感染、采样等技术操作进行培训；
- d) 动物解剖、病理取材培训；
- e) 动物各种临床检查、尤其是 x-光检查人员进行方法培训；

5.3 应按照第 4 章内容对实验人员进行新型冠状病毒实验操作的风险识别、评估及控制培训。

5.4 应按照 GB 19489 对实验室工作人员进行意外事故安全处理的过程培训。

5.5 培训后应对人员进行考核，考核方式包括书面考核与现场考核。

6 动物质量控制要求

6.1 动物背景资料的确认

应选用有清楚背景信息的动物进行动物模型的制备。动物的背景信息应包括：

- 动物的种类信息；
- 遗传背景与来源；
- 年龄；
- 性别；
- 微生物、寄生虫监测情况；
- 冠状病毒相关病原监测记录；
- 动物转运记录。

6.2 动物饲养

- 6.2.1 非人灵长类动物单笼饲养；
- 6.2.2 不同种属、不同批次的动物不应混合饲养；
- 6.2.3 应为动物提供饮食和饮水等，并按时清洁；

6.3 动物常规检疫：

6.3.1 应对动物的临床状况进行观察和记录，如发现异常，应对异常进行记录并作后续处置。观察项目包括：

- 动物的摄食摄水量；
- 动物自然状态下查看动物被毛外观；
- 动物的活跃度、是否存在行动障碍、有无持久弓背、震颤等现象；
- 动物头部、眼睑、肛门、外生殖器、尾部、四肢等处有无异常。

6.3.2 动物大体外观评价标准：

- 精神状态良好，活动自如；
- 肢体匀称，四肢无残缺，无畸形和外伤；
- 被毛光亮、色正，紧贴身体；皮肤弹性良好，无创伤和异常物；
- 发育良好，体质健壮；
- 天然孔无异常分泌物。

6.4 动物微生物的检测

6.3.1 COVID-19 动物模型制备用动物应符合国家标准 GB 14922.1 和 GB 14922.2 的 SPF 等级动物要求。

6.3.2 进行 COVID-19 动物模型制备的动物应在检疫期内，通过病原学和血清学检测测定 SARS-CoV-2 以及可能相关的病原微生物。

6.3.3 病原学检测采集动物咽鼻等拭子样品，进行 SARS-CoV-2 病原核酸检测。

6.3.4 血清学检测采集动物血清，进行 SARS-CoV-2 抗体检测。

6.5 其他监测要求

动物健康监测程序、环境、饮水、饲料垫料等要求按照 T/CALAS 3-2017 执行。

7 麻醉操作要求

7.2 操作程序

7.2.1 实验动物麻醉前宜禁食 8 h~12 h；

7.2.2 实验动物麻醉按表 1 所示方法进行。

表 1 实验动物麻醉方法

动物种类	麻醉剂选择	麻醉计量 (200mg/kg)	麻醉方式
啮齿类动物	三溴乙醇	200	腹腔注射
非人灵长类动物	舒泰/50	4	臀部或大腿肌肉注射
	盐酸氯胺酮	10	臀部或大腿肌肉注射

7.2.3 麻醉后护理

7.2.3.1 啮齿类动物麻醉后护理：

- a) 麻醉中的小鼠要注意保温；
- b) 可使用眼膏保护小鼠角膜；
- c) 通过观察动物呼吸状态、测量体温等持续监测动物身体状态。

7.2.3.2 非人灵长类动物麻醉后护理：

- a) 动物麻醉后等待苏醒的过程中应取侧卧位；
- b) 通过触诊动脉、观察粘膜颜色、测量体温、观察呼吸状态等指标持续监测身体状况。

7.3 其他要求

7.3.1 麻醉不足时，需要补打麻醉剂，补量盐酸氯胺酮宜为 5mg，舒泰/50 宜为 2 mg，以动物没有肌张反射为准。

7.3.2 麻醉过度时，应立即按摩动物心脏，每分钟 50-60 次，5 分钟内动物可出现自主呼吸；可使用加热灯或毛毯等以维持动物的体温。

7.3.3 操作过程中，在麻醉后动物传递过程中，避免暴露于环境中造成污染。

8 COVID-19 动物模型感染技术要求

8.1 感染方法选择

8.1.1 小型动物以滴鼻方式将 SARS-CoV-2 病毒液送入动物呼吸道，使动物感染。

8.1.2 非人灵长类动物模型以气管插管方式将 SARS-CoV-2 病毒液送入动物呼吸道，使动物感染。

8.2 滴鼻感染技术要求

8.2.1 动物滴鼻感染操作应在生物安全柜中完成。

8.2.2 感染过程中动物呼吸道应处于垂直状态

8.2.3 病毒感染量不应超过 5 μ l。

8.2.4 感染时应将病毒液从一侧鼻孔滴入呼吸道，待上一滴完全吸收后，滴入一滴。

8.2.5 完成滴鼻后动物放回笼盒，待苏醒观察无异常后，移出生物安全柜饲养。

8.2.6 感染后，应根据风险防控程序将耗材进行无害化处理。

8.3 气管插管感染技术要求

8.3.1 动物气管插管感染操作应在生物安全柜中完成。

8.3.2 感染过程中动物动物声门处于开放状态，并对声门会厌部进行局部麻醉。

8.3.3 局部麻醉后 3-5min，动物会厌部对刺激无反应时开始进行插管操作。

8.3.4 插管时宜使用直径为 2mm 的，带有长度刻度的硅胶软管进行操作，并固定在上颌处。

8.3.5 注入病毒时应使动物保持坐姿，将装有病毒的注射器联接软管，缓慢注入。

8.3.6 待动物吸收病毒后，将动物从生物安全柜中取出，放回负压笼具，待动物完全苏醒后，操作人员方可离开。

8.3.7 感染完成后，应根据风险防控程序将软管和其他耗材进行无害化处理。

9 COVID-19 恒河猴模型一般症状观察要求

按照表 2 进行动物的观察并记录动物出现的症状，根据被感染动物出现症状的情况，判断疾病发生的严重程度。

表 2 正常猴与异常猴外观特征比较

项目	正常表现	异常表现
被毛	平整有光泽	无光泽，有干燥感
	一般生长致密	变成粗糙不平整
皮肤	有张力	松弛或肿胀、感觉失水干燥
	有弹性	松弛
粪便	粪便成形，固状	含水量多、软、粘液多、有血或脓、不成形
	颜色呈黄褐色、黑褐色	白色、褐色或红褐色
	排泄量 50-100g 每日	排量不定
肛门和外阴部	经常是很干净的	周围沾有粪便、血液或粘液，闭合不紧
腹部	紧张度适中	极度腹胀或呈凹陷
鼻孔	感到鼻稍稍潮润	明显干燥或流滋（半透明粘液或不透明脓样液体）
		鼻出血
口唇	淡褐色，闭紧稍稍感到潮湿	发干，色变浅，大量流涎或出血，闭合不紧
眼	眼无神	眼无神，惺松
	显得安宁	不安的颤抖
	湿润	部分发白或浑浊
耳	耳朵有弹性、竖立	耳朵无弹性，从耳孔里流出脓或血
脸部	脸部有弹性	有伤、发疹，脸部肿胀
手、足、躯干、头	动作自如	活动不规则或笨拙、发抖或痉挛、活动不自如
体重	体重正常	体重下降
体温	37°C-38.5°C	体温异常

10 COVID-19 啮齿类动物模型一般症状观察要求

10.1 观察动物的精神状态，营养状态等，有无异常表现、患病或死亡并及时记录。

10.2 是否出现食量减少、逐渐消瘦、活动减少、皮毛失去光泽等症状，并做详细记录。

10.3 根据被感染动物出现症状的情况判断疾病发生的严重程度。

11 COVID-19 动物模型血生化检测要求

11.1 测定肝功能、肾功能、心肌酶、血脂等情况，具体指标如下：

—— 丙氨酸氨基转移酶（ALT）

—— 天门冬氨酸氨基转移酶（AST）

—— 碱性磷酸酶（ALP）

—— γ -谷氨酰转移酶（ γ -GT）

—— 总胆红素（T-bil-D）

—— 直接胆红素（D-bil-D）

—— 总蛋白（TP）

—— 白蛋白（ALB）

—— 总胆汁酸（TBA）

—— 胆碱酯酶（CHE）

—— 肌酐（CREA-S）

—— 尿酸（UA）

—— 尿素（UREA）

—— β 2-微球蛋白（ β 2-Mg II）

—— 总胆固醇（TC）

—— 甘油三酯（TG）

—— 高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）

—— 低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）

—— 载脂蛋白 A1（ApoA1）

—— 乳酸脱氢酶（LDH）

—— 肌酸激酶（CK）

—— 肌酸激酶 MB 型同工酶 (CK-MB)

—— 葡萄糖 (Glu-GOD)

—— 免疫球蛋白 A (IgA)

—— 免疫球蛋白 G (IgG)

—— 免疫球蛋白 M (IgM)

11.2 检测技术要求

11.2.1 待检样品应处于良好质量状态。在进行样品的检测前，应用进行质控检测。

11.2.2 质量控质样品和检测冻存样品从冰箱拿出后，室温放置使其充分液化。

11.2.3 样本检测前应充分离心。

11.2.4 检测样本严格按生化检测仪操作进行。

11.2.5 检测过程中，应注意观察仪器状态，如出现异常及时处理。

11.2.6 待全部样品检测完成后，产生的废液和耗材应按风险防控要求进行无害化处理。

12 标本病毒载量检测操作要求

12.1 标本类型为拭子、组织或血浆。

12.2 检测方法为荧光定量 RT-PCR 法。

12.3 标本处理

12.3.1 标本处理应在 BSL-3 实验室生物安全柜内进行，操作过程中应避免污染。

12.3.2 标本应通过低速冷冻离心分离去除杂质。

12.4 按核酸提取试剂盒说明提取标本病毒核酸。

12.5 按试剂盒说明通过逆转录合成 cDNA，具体程序不同试剂盒会有差异。

12.6 使用 Real-Time RT-PCR 方法检测病毒载量。

13 血清中 IgG 抗体滴度检测技术要求

13.1 血清中 IgG 滴度检测方法为酶联免疫吸附法 (ELISA)。

13.2 对照设计

13.2.1 阴性对照：SPF 动物血清。

13.2.2 阳性对照：SARS-CoV-2 免疫或感染后抗体阳性血清。

13.3 检测步骤

13.3.1 样本处理

血清样本应在 BSL-3 实验室进行灭活处理，条件宜为 56°C 水浴灭活 30 分钟。

13.3.2 包被抗原

用 SARS-CoV2 蛋白包被酶标板，每孔蛋白量 100 μ L (0.1 μ g)，4°C 过夜后用洗液洗涤 3 次，用 0.5%BSA 封闭 1 小时，每孔 220 μ L。

13.3.3 稀释血清

按照等倍稀释方式稀释血清，起始稀释倍数宜为 1:100，共 12 个梯度。

13.3.4 加样

待测样品应在同一个板中，同时设置阴性对照和阳性对照，每孔加入 100 μ L，37°C 孵育 30 分钟，用洗液洗涤 5 次，孔内不应留有残液。

13.3.5 加 IgG-HRP 二抗：

用酶结合物稀释液将酶结合物稀释至工作浓度，每孔 100 μ L；37°C 孵育 30min；用洗涤液洗 5 次，每次 1-2 分钟，孔内不应留有残液。

13.3.6 加底物溶液

每孔加入底物显色液 100 μ L，37°C 孵育 5 分钟。

13.3.7 终止反应

加入终止液 50 μ L。

13.3.8 测定 OD 值

在酶标仪上，于 450nm 波长下测定 OD 值。

13.4 结果判定

13.3.1 Cut off 值=感染前血清的 OD 值 \times 2.1（优先选择）或者 Cut off 值=阴性血清的平均值 \times 2.1，由 Cut off 值判定是否有特异性抗体，再根据具体实验评价感染、疫苗免疫，以及药物有效性。

13.3.2 抗体滴度为 Cut off 值的前 1 个点的稀释倍数，标记为：滴度=1:X。

14 中和抗体检测技术要求

14.1 检测方法

14.1.1 观察抗体抑制细胞病变效应（CPE）。

14.1.2 测定抗体的中和保护作用及滴度。

14.2 检测样本为新型冠状病毒感染病人及动物的血清。

14.3 样品接收和保存

14.3.1 按照 SARS-CoV-2 接收的标准操作规程收取病毒，-80℃保存病毒。

14.3.2 实验开始前，室温或 37℃解冻样本。

14.4 检测步骤

14.4.1 细胞培养

将对数生长期的 Vero E6 细胞接种 96 孔板，每孔 100 μL ，至细胞生长至单层铺满时使用。

14.4.2 血清灭活

将待检血清在 56℃水浴中灭活 30 min，使用含 2% FBS 的 DMEM 培养基倍比稀释，备用。

14.4.3 准备病毒工作液

使用含 2% FBS 的 DMEM 培养基将病毒稀释至 200 TCID₅₀/100 μL 。

14.4.4 抗原抗体孵育

14.4.4.1 实验组

将稀释好的病毒和血清按 1: 1 比例混匀，按照每个稀释度 4 个复孔，每孔 150 μL ，加入空白 96 孔板，37℃孵育 1 h。

14.4.4.2 细胞对照组

按照 4 个复孔，每孔 150 μL 含 2%FBS 的 DMEM 培养基，加入空白 96 孔板，37℃孵育 1 h。

14.4.4.3 病毒对照组

在 1.5 mL 离心管中将稀释好的病毒和含 2%FBS 的 DMEM 培养基按 1: 1 比例混匀，按照 4 个复孔，每孔 150 μL ，加入空白 96 孔板，37℃孵育 1 h。

14.4.5 细胞感染

1 h 后, 弃去各组 Vero E6 细胞培养液, 分别加入 14.4.4 中各组孵育好的液体, 每个稀释度 4 个复孔, 每孔 100 μL ;

14.4.6 培养观察

将处理好的 96 孔板放入 37°C、5% CO₂ 培养箱中培养 4 天~5 天, 定期观察 CPE 并记录结果。

14.5 结果判定

14.5.1 当加入 100 TCID₅₀ 的病毒对照组出现完全病变, 且正常 Vero E6 细胞对照组正常时, 判定结果。

14.5.2 结果计算

按照 Reed 和 Muench 氏法计算抗体中和滴度, 表 3 给出示例。

距离比例 = (高于 50% 的无 CPE 率 - 50%) / (高于 50% 的无 CPE 率 - 低于 50% 的无 CPE 率),

NT 的对数 = 高于 50% 的无 CPE 率的血清稀释度的对数 + 距离比例 \times 稀释系数的对数

表 3 血清中和抗体检测结果结算举例

血清稀释度	CPE 数	无 CPE 孔数	累计		
			CPE	无 CPE	无 CPE 率 (%)
1:2 ($10^{-0.3}$)	0	4	0	9	100
1:4 ($10^{-0.6}$)	1	3	1	5	83
1:8 ($10^{-0.9}$)	2	2	3	2	40
1:16 ($10^{-1.2}$)	4	0	7	0	0

本例中:

$$\text{距离比例} = (83\% - 50\%) / (83\% - 40\%) = 0.7,$$

高于 50% 的无 CPE 率的血清稀释度为 1: 4 ($10^{-0.6}$), 其对数为 -0.6, 稀释系数的对数为 -0.3。NT = -0.6 + 0.7 \times (-0.3) = -0.81, -0.81 的反对数 = 1/6, 即 1:6 稀释的待检血清可用于保护 50% 细胞培养免于 CPE。

附录 A

(资料性附录)

临床标本处理过程中可能产生的危害

A.1 临床标本处理：对咽拭子标本进行挤压、对肺组织进行漂洗时，在研磨组织、振荡混匀及离心过程中可能有气溶胶的产生、液体的溅出或滴洒等危害。

A.2 病毒组织培养/病毒TCID₅₀测定和中和实验：在吸取病毒液接种细胞过程中出现液体滴洒或溅出或吹打混匀以及离心过程中形成气溶胶。

A.3 新型冠状病毒的血清学抗原、抗体检测/病毒 RNA 的提取：灭活前感染性材料的滴洒或溅出。

A.4 病毒样品离心：发生离心管的破裂。

附录 B

(资料性附录)

动物感染实验可能产生的风险

B.1 麻醉、接种动物时病毒的暴露；

B.2 动物抓咬等行为污染动物体表，抓取动物时散播到空气中或直接接触感染给人；

B.3 动物呼吸产生的气溶胶携带病毒传染给人；

B.4 采样和动物解剖时，动物含病毒的唾液、血液、排泄物飞溅到工作人员的面部或体表；

B.5 针头，玻璃实验器材扎伤；

B.6 从动物笼中移动动物时产生气溶胶，外溢到动物室空间（任何的动物实验室空气污染）、甚至到工作走廊；

B.7 动物笼、食物，水、排泄物以及清理排泄物、装入高压器皿等时污染病毒，暴露于空间，造成污染；

B.8 动物逃逸造成实验室污染。

附录 C
(规范性附录)

临床样本处理时风险防控措施

C.1 对活病毒样本的操作

C.1.1 应在生物安全三级实验室的外排式生物安全柜内进行。

C.1.2 实验人员上岗前应接受严格的生物安全以及该病毒实验技术的培训，

C.1.3 实验人员应按生物安全三级实验室防护级别进行个人防护。

C.1.4 实验完毕后用有效氯含量为 0.55% 的含氯消毒液擦拭工作台面、生物安全柜内壁及台面，用有效氯含量为 0.55% 的含氯消毒液擦拭实验器材表面移出生物安全柜。

C.1.5 废弃物需要经过 121°C 高压处理 30 min 后运出实验室。

C.2 已经灭活的病毒标本的操作

C.2.1 可在 BSL-2 级实验室进行操作。

C.2.2 实验过程中产生的废液和使用过的耗材等都应用有效氯含量为 0.55% 的 84 消毒液（原液：水=1：9）浸泡 30min 后运出实验室进行集中处理。

C.3 标本处理数量

每次操作的标本不应超过 20 份，如处理经过扩增后的标本，病毒的原始容积 $\leq 2.5\text{mL}$ /份时，每次操作的标本不能超过 10 份， $2.5\text{mL}-10.5\text{mL}$ /份时，每次实验的标本不能超过 5 份， $>10.5\text{mL}$ /份时，每次操作标本不能超过 3 份。

附录 D

(规范性附录)

动物感染实验中风险防控措施

D.1 工作人员在进行实验操作过程中，应保证充足的光线，防止被针头、刀片等锐器刺伤或者划伤；

D.2 避免使用尖锐物品和利器，必要时应倒放在耐扎的容器内，使用后收集在特定的带盖的容器内保存至最后消毒处理或毁掉。

D.3 将使用后的一次性针头重新套上针头套。不应用手直接接触使用后的针头、刀片等锐器；

D.4 大动物实验应充分麻醉后进行，轻拿轻放，避免产生气溶胶。

D.5 进行接触动物血液、体液、食物、水、病毒培养液等实验操作时应戴手套，操作完毕后进行消毒；

附录 E
(规范性附录)

废弃物处理

E.1 动物尸体、排泄物等应装入严格防渗漏的专用容器。

E.2 针头、一次性注射器、手术刀片等锐器放入利器盒。

E.3 一次性防护服、手套、啮齿类动物替换笼具装入生物安全垃圾袋。

E.4 分类后所有废弃物容器均装入生物安全垃圾袋内，使用灭菌指示胶带扎紧袋口，标示废弃物类别、处理时间、处理人员等基本信息，经消毒后进行高压灭菌。

E.5 高压后，对排泄物盛放盘、IVC 笼盒进行洗刷，其他废弃物统一标识后，置于专用、有标识的危险废物处置容器中。

E.6 废物处置容器装载量不应超过设计容量的 3/4，集中回收后按照医疗垃圾交由专业机构处理，建立废弃物处理台账。

附录 F
(规范性附录)
人员防控措施

C.1 实验人员应在身体状况良好的情况下进入 ABSL-3 实验室工作，出现下列情况，不应进入。

- a) 患发热性疾病；
- b) 感冒、上呼吸道感染、或其他导致抵抗力下降的情况；
- c) 妊娠、已经在实验室控制区域内连续工作 4 小时以上，或其他原因造成的疲劳状态；
- d) 皮肤有伤口和擦伤。

C.2 实验过程中个人防护

C.2.1 应严格穿戴 2 层手套和 2 层防护服，里面 1 层为可高压回收服，外面 1 层为一次性防护服。

C.2.2 应戴 N95 口罩和防护眼罩或一次性防护面罩，动物感染实验时应戴电风正压防护装置进行操作。

C.2.3 从动物笼中移动动物进行采样、解剖时，应对动物先行麻醉，体表消毒，防止流动感染；

C.2.4 完成实验退出实验室进入缓冲间时，更换外层手套，用消毒剂喷洒全身，包括胶靴（包括胶靴底部）、丘比特正压防护装置；

C.2.5 进入工作走廊，再次用消毒剂进行全身消毒；脱去胶鞋，丘比特正压防护装置，消毒剂消毒处理，紫外照射消毒；脱去乳胶手套和外层白色防护服，放到污物桶中。

C.3 人员健康监测

C.3.1 工作人员的监测期从开始进行实验，直至实验结束后半个月，期间应每日早晚测量体温并观察相应症状。

C.3.2 操作者或其所在实验室的工作人员在此期间出现发热等类似症状，应被视为可能发生实验室感染，应立即报告实验室负责人，对疑似感染者采取严格的隔离防护措施，送至指定医院就诊。

C.3.3 建立实验室工作人员可疑症状报告的制度，并保证他们能及时被定点专科医院收治。

C.3.4 建立感染控制与医疗监测方案，包括禁忌人群、实验室症状监测、感染控制、特殊情况（意外事故事件、水灾、火灾等自然灾害）和误用的控制措施。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委办公厅印发的《新型冠状病毒实验室生物安全指南（第二版）》
 - [2] 《新型冠状病毒肺炎防控方案（第五版）》
 - [3] 《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案（试行第七版）》
 - [4] 《急性呼吸道病毒感染的病原学与防治》，侯云德，中国协和医科大学出版社，2005
 - [5] 《实验室生物安全基础知识》，陆兵，中国质检出版社，2004
 - [6] 《现代医学微生物学》，闻玉梅，上海医科大学出版社 1999
 - [7] 《病原微生物实验室生物安全管理条例》，国务院 2004
 - [8] WHO《生物安全手册》第三版（2004）
-