

中国实验动物学会
团体标准

《实验动物 甲型流感动物模型制备与
评价规范》

编制说明

联系人：鲍琳琳

联系电话：010-67761941

编制单位：中国医学科学院医学实验动物研究所

时 间：2026 年 7 月 1 日

中国实验动物学会团体标准

《实验动物 甲型流感动物模型制备与评价规范》编制说明

（一） 工作简况，包括任务来源、协作单位

《实验动物 甲型流感动物模型制备与评价规范》团标提案，经中国实验动物学会实验动物标准化专业委员会审议通过并正式立项，由中国医学科学院医学实验动物研究所牵头，联合中国科学院武汉病毒研究所、首都医科大学附属北京儿童医院共同完成标准草案编制。

（二） 主要工作过程、标准主要起草人及其所做的工作等；

2026 年 4 月，中国医学科学院医学实验动物研究所牵头完成团体标准提案编制，正式向中国实验动物学会实验动物标准化专业委员会提交立项申请。2026 年 4 月 30 日，由中国实验动物学会实验动物标准化专业委员会组织专家对立项申请进行评议，一致同意通过立项批复。立项后，牵头单位组织成立标准起草工作组。2026 年 6~7 月，起草组召开 3 次专题研讨会，明确工作分工及任务计划。2026 年 7 月，完成标准草案的撰写、内容汇总、修订和统稿工作。

标准主要起草人：鲍琳琳、吕琦、姚艳丰、许黎黎、戚菲菲、徐燕峰、李枫棣、赵文杰、邓然、梁徐健。上述成员均长期从事甲型流感病毒研究与动物模型研发工作，其中鲍琳琳研究员负责全面统筹标准编制工作，负责确定标准框架与核心技术路线。吕琦负责标准文本的具体起草、汇总和内容修订工作。其余人员参与标准起草、文献调研、资料收集、实验数据整理以及技术支撑等工作。

（三） 标准编写背景

甲型流感病毒是一种宿主范围广泛、抗原变异频繁、传播能力强的人兽共患病病原体，可自然感染人、禽类、猪、牛、雪貂等多种宿主。其表面蛋白血凝素（HA）和神经氨酸酶（NA）易发生抗原漂移与抗原转换，持续产生新的变异株，是引发季节性流感流行和全球性大流行的直接原因。其中，抗原漂移由 HA 和 NA 基因的点突变累积所致，导致病毒抗原性渐进式改变，使人群预存免疫力逐

步减弱，疫苗保护效力随之下降，因此全球每年需依据监测数据更新疫苗组分。抗原转换则源于不同亚型病毒在宿主内发生基因重配，产生具有全新 HA/NA 组合的亚型，人群普遍缺乏交叉免疫，极易触发大规模暴发流行。历史上多次全球性流感大流行，包括 1918 年 H1N1、1957 年 H2N2、1968 年 H3N2 以及 2009 年新型甲型 H1N1 流感大流行，均由病毒抗原转换产生新亚型所致，给全球公共卫生安全造成不同程度的冲击。部分流行毒株通过关键位点突变获得对神经氨酸酶抑制剂（如奥司他韦）的耐药性，显著降低经典抗病毒药物的临床疗效。同时，HA 与 NA 的抗原变异持续削弱人群对既有疫苗的免疫记忆，导致保护效力衰减。因此，新型疫苗研发、新一代广谱抗病毒药物创制、以及老药新用策略的系统性探索，始终是流感防控领域的核心需求。稳定、规范、可重复的甲型流感动物模型，是开展病毒致病机制研究、传播特性分析、疫苗保护效力评价与药物体内治疗效果评价的核心技术工具，直接影响流感防控技术研发的效率与结果可靠性，对支撑流感防控技术迭代、应对病毒变异风险具有不可替代的重要作用。

本标准的制定，旨在填补该领域专项标准空白，构建覆盖甲型流感动物模型制备与评价全流程的标准化技术体系，为行业提供统一、规范、可操作的技术依据，是完善我国实验动物标准化体系、支撑流感防控应急体系建设的必要举措。

本标准由中国医学科学院医学实验动物研究所牵头起草。该所是我国实验动物科学领域的国家级专业研究机构，自 2009 年甲型 H1N1 流感暴发以来，持续开展流感病毒实验动物模型构建研究，已成功建立针对 H1N1、H3N2、H7N9 等多亚型流感病毒的小鼠、雪貂、非人灵长类动物模型体系，支撑了多项流感疫苗与抗流感病毒药物的临床前评价工作。积累了连续、系统的实验数据，建立了配套的标准化操作流程（SOP），形成了稳定可复现的技术路径。起草组基于系统的文献调研，结合已取得的科研数据与行业实践经验，完成本标准的起草工作。

（四） 标准编制原则；

本标准编写符合 GB/T 1.1-2020《标准化工作导则 第 1 部分：标准化文件的结构和起草规则》的要求，遵循科学性、适用性和可操作性原则。

（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；

本标准围绕甲型流感动物模型制备与评价全流程，确立了“生物安全风险控制—实验动物质控—模型制备—检测评价—模型判定”的完整技术体系。正文包含范围、规范性引用文件、术语和定义三类基础章节，以及生物安全风险控制、人员要求、模型制备要求、模型评价技术要求、模型判定等核心技术章节。

标准编制过程中，参考了国内外甲型流感研究领域的通用技术规范、世界卫生组织（WHO）发布的相关技术指南及公开发表的研究文献，结合起草单位积累的多动物品系、多病毒亚型流感动物模型实验验证数据制定而成，旨在规范实验操作流程，保障实验操作的一致性，提高实验结果的可比性。

1、范围与规范性引用文件

本标准适用于甲型流感研究中小鼠、金黄地鼠、鸡、雪貂、恒河猴 5 种常用模型动物的制备与评价，覆盖啮齿类、禽类、及非人灵长类等物种。小鼠操作简便、检测试剂成熟，适用于致病机制、免疫研究与药物初筛，但多数毒株需经体内传代适应。鸡模型适配禽源毒株毒力评价与禽用疫苗效力检测。金黄地鼠操作简便，可用于传播研究，但感染症状轻微，物种特异性试剂较少。雪貂呼吸道特征与人类相近、对病毒天然易感，是传播、致病及药效评价的经典模型，但商品化试剂相对有限。恒河猴遗传与生理特征与人类高度相似，适用于药物、疫苗临床前评价与重症机制研究，但伦理审查严格、实验成本高昂。各类模型各有优劣、互为补充，实际应用中应结合具体研究目标与科学问题合理选用。

本标准所列规范性引用文件均为现行有效的国家标准、行业标准、团体标准与公认技术规范，内容覆盖实验动物质量控制、环境设施、生物安全管理、动物福利伦理等基础环节的技术要求。本标准与 T/CALAS 30-2017《实验动物 人类感染性疾病动物模型评价指南》定位上为“专项细化-通用指导”的对应关系，技术要求相互协调，不存在内容冲突。T/CALAS 30-2017 是感染性疾病动物模型领域的框架性通用指南，明确了模型分类、制备原则与通用评价体系。本标准结合甲型流感病毒的病原特性与模型制备要点，将确立的通用原则转化为全流程可执行的量化参数与操作规范，是该通用指南在特定病原领域的专项细化与执行层面的技术补充。

2、术语和定义

本标准遴选甲型流感动物模型领域核心术语进行统一定义，包括模型核心概念、关键检测技术、核心设备三类。其中甲型流感动物模型定义聚焦核心特征，确保表述准确、简洁。补充设备类术语明确概念边界。所有术语定义均参考相关领域标准表述，与行业通用认知保持一致，保障标准内容的理解统一。

3、生物安全风险控制与人员要求

甲型流感病毒为呼吸道传播病原，不同亚型致病性与传播风险差异显著，生物安全防控是模型制备的核心前提。本章节依据 GB 19489、GB/T 43051-2023 及《人间传染的病原微生物目录（2023 年版）》确立分级防护原则。高致病性禽流感病毒、H2N2 流感病毒活病毒样品处理、检测和动物实验须在 ABSL-3 实验室开展，其余甲型流感病毒实验可在 ABSL-2 实验室开展，符合国家病原微生物管理规定。

正文明确生物安全风险控制的核心框架与通用要求，将样品处理、动物实验、废弃物处置、人员防护等具体操作细则纳入规范性附录，兼顾正文结构凝练性与全流程操作规范性。针对高致病性流感病毒实验操作，附录进一步细化生物安全柜使用、人员防护、废弃物高压灭菌、人员健康监测等要求，覆盖高风险操作关键管控节点。

人员管理方面，明确操作人员须持有对应级别的生物安全培训合格证书，熟练掌握甲型流感动物实验操作规范与应急处置流程。本标准涉及的所有实验活动须经所在单位生物安全委员会审批通过后方可开展。人员培训覆盖生物安全通识、模型全流程操作、应急处置三个部分，采用理论与实操相结合的考核方式，符合生物安全实验室人员管理的通用规范，可保障操作人员的实验技能与风险防控能力。

4、动物质量控制要求

实验动物背景的一致性保障模型稳定、实验结果可重复的核心前提，本标准从遗传品系、周龄性别、微生物等级、饲养环境、入组前质量筛查五个方面明确动物质量控制要求，所有质控指标均具备充分文献依据与实验数据支撑。

4.1 动物品系与年龄选择

小鼠（BALB/c）：BALB/c 小鼠是流感研究中应用最广泛的近交系小鼠品系之一，免疫背景清晰、遗传均一性高，适用于致病机制解析、宿主免疫调控及抗

病毒药物初筛与药效评价。但 BALB/c 小鼠并非流感病毒天然宿主，除高致病性毒株外，多数甲型流感毒株需经小鼠体内传代适应以获得稳定感染，且感染后临床表现与人类存在差异。本标准选用 4~6 周龄 SPF 级 BALB/c 小鼠，该年龄段小鼠生理状态稳定，个体差异小，为领域内通用实验动物选择。

金黄地鼠（叙利亚仓鼠）：鉴于金黄地鼠鼻黏膜的唾液酸受体表达与人类相似，该物种可作为评估优先结合 $\alpha 2,6$ -唾液酸受体的甲型流感病毒传播能力的动物模型。对多种甲型流感病毒易感，感染后可出现典型间质性肺炎病理改变，肺组织病毒复制滴度较高。其主要局限为感染后临床症状轻微且不典型，针对该物种商品化特异性免疫学检测试剂较为缺乏。本标准选用 6~8 周龄 SPF 级金黄地鼠，为地鼠流感模型制备的通用造模规格，动物生理状态稳定。

鸡（白来航 SPF 鸡）：鸡下呼吸道富含 $\alpha 2,3$ -唾液酸受体，是开展禽源甲型流感病毒毒力评价、传播特性研究和禽用疫苗效力评价的核心模型，可模拟病毒自然感染致病过程与病理特征，同时具备饲养成本低、动物来源充足的应用优势。但不适用于人源甲型流感病毒研究。本标准参考《OIE 陆生动物卫生诊断试验与疫苗手册》及国内禽流感研究通用规范，选用 4~6 周龄 SPF 级白来航鸡，该年龄段免疫功能稳定，对流感病毒感染应答一致性好，可满足常规禽源流感致病性研究的实验要求。

雪貂：雪貂的呼吸道解剖结构、唾液酸受体分布（以 $\alpha 2,6$ -型为主）及肺部病理特征与人类高度相似，对多种甲型流感病毒天然易感，感染后出现发热、喷嚏、咳嗽等与人类相似的临床症状，病毒可在雪貂个体间通过直接接触、气溶胶及呼吸道飞沫传播，因此该模型适用于病毒传播机制、致病性分析及抗病毒药物、疫苗保护效力评价。该模型主要局限性为实验成本高操作相对复杂，针对雪貂的商品化特异性检测试剂相对有限。本标准选用 6~12 月龄实验用雪貂，该月龄处于成年期，免疫功能稳定，感染流感病毒后症状典型，为国际流感病毒研究通用选择。

恒河猴：恒河猴为常用非人灵长类实验动物，与人类遗传背景上同源性高，在解剖结构、生理功能及免疫特征上高度相似，多数甲型流感毒株无需经体内传代适应即可感染恒河猴，感染后可出现厌食、鼻分泌物增多、结膜炎等临床症状，与人类感染甲型流感后临床症状相似，尤其适用于重症发病机制研究、疫苗保护

性评价及新药临床前药效评价。该模型的主要局限性在于动物实验伦理审查要求严格、饲养管理与实验操作复杂度高。本标准选用 3~5 岁 SPF 级恒河猴，处于青年成年阶段，免疫功能稳定，个体差异小，为流感研究中非人灵长类模型的通用选择。

4.2 性别选择

本标准推荐小鼠与金黄地鼠选用雌性个体。与雄性相比，雌性啮齿类动物攻击性行为发生率更低，饲养与实验操作过程中应激反应更平缓，可降低应激因素对实验结果的干扰，与国内外多数甲型流感研究的通用惯例一致。为保障实验质量与结果可比性，本标准针对小鼠、金黄地鼠统一推荐使用雌性个体。鸡、雪貂、恒河猴的性别不作强制统一限定，可根据具体研究目的合理选择。

4.3 微生物等级与饲养环境

各物种实验动物分别执行对应的微生物与寄生虫质量控制标准，小鼠、金黄地鼠、恒河猴执行 GB 14922，鸡可执行 GB/T 17999.1，雪貂暂无对应国家标准，参照执行 DB32/T 2731.3 地方标准，保障全物种动物质量控制均有合规技术依据。实验动物饲养环境同时满足 GB 14925 标准中的动物福利要求与生物安全防护要求，啮齿类使用独立通风笼具饲养，雪貂、鸡放入饲养笼于猴负压饲养柜中饲养，恒河猴于猴负压饲养柜中饲养。感染操作均在生物安全柜或负压解剖台内完成，兼顾动物饲养质量与生物安全防控。

4.4 入组前筛查

所有动物实验前均需通过病原学与血清学检测排除流感病毒隐性感染，避免内源性病原干扰模型结果，该要求与 GB/T 39646 标准的原则一致，可从源头保障模型背景的一致性。

5、模型制备核心操作规范

本标准将模型制备的感染操作按流程划分为麻醉与病毒接种两部分，针对不同实验动物制定适配的标准化操作方案，各项操作参数均经过多批次实验验证，兼顾操作可行性、成模稳定性与动物福利要求。

5.1 麻醉操作规范

针对不同动物的生理特点制定适配的麻醉方案。小鼠和金黄地鼠采用 2.5% 三溴乙醇腹腔注射，该麻醉剂起效快、麻醉深度平稳、对呼吸功能抑制较轻，适

用于呼吸道感染模型的操作。鸡采用氯胺酮联合塞拉嗪肌肉注射，该组合起效迅速、麻醉平稳、对呼吸循环干扰轻微，可满足病毒接种等实验操作的麻醉保定需求。雪貂与恒河猴采用舒泰 50 肌肉注射，麻醉效果稳定、肌肉松弛度好，操作简便。各种麻醉剂的剂量均经过实验验证，既能保证动物达到适宜麻醉深度顺利完成滴鼻、插管等操作，又可最大限度降低麻醉不良反应。标准同时明确麻醉后护理、麻醉过量急救等要求，相关内容符合实验动物福利和伦理审查要求。

5.2 感染操作规范

基于甲型流感病毒呼吸道传播的自然特性，标准设置滴鼻感染与气管插管感染两种核心感染途径。滴鼻感染适用于小鼠、金黄地鼠、鸡、雪貂，是流感模型最常用的感染方式，操作简便、更接近自然感染途径。标准明确动物垂直固定、双侧鼻孔分次均匀滴入等操作要点，经长期实验验证总结形成优化操作规范，可有效保证病毒充分进入呼吸道，减少漏出，提高造模成功率与组内一致性。气管插管感染适用于恒河猴，可将病毒精准接种至下呼吸道，降低滴鼻方式下病毒滞留于上呼吸道导致的感染差异。标准中规定的硅胶软管规格、麻醉流程、坐姿给药等操作要求，均经过反复验证，可在保证感染精准度的同时，降低操作所致的气道粘膜损伤。

6、临床症状观察与样品采集规范

6.1 临床症状观察

本标准结合甲型流感病毒呼吸道侵袭、全身炎症应答的致病特征，规定全身性表现、呼吸、消化、神经系统症状观察要求，同时明确体温、体重、临床评分三项量化监测指标，可完整反映动物的疾病进程与严重程度。濒死状态判定与人道终点实施规则依据 RB/T 173-2018 与 GB/T 39760-2021 制定，明确体重下降 $\geq 15\% \sim 20\%$ 、严重呼吸困难、持续抽搐等临床症状及精神状态综合判定标准，兼顾实验数据完整性与动物福利伦理要求。

6.2 样品采集规范

基于甲型流感病毒的组织嗜性与复制动力学特征，针对上呼吸道拭子、血液、组织三类核心样品，分别规范了采集部位、操作流程与保存条件。鼻拭子、咽拭子对应病毒上呼吸道复制与排毒位点，明确要求采集方法，保证采样一致性与病毒回收的稳定性。组织样品采集前先进行大体病变观察与记录，同步采集病变核

心区域及周围邻近正常组织,采样要求匹配病毒从局灶感染向邻近组织扩散的病理特征,实现大体病理观察与后续病理、病原检测的有效衔接。样品处理与保存条件均经过方法学验证,可最大程度保留病毒活性与核酸完整性,确保后续检测结果准确可靠。

7、检测评价方法

结合甲型流感病毒感染与致病规律,标准从病原学、血清学、病理学三方面确立模型评价技术体系,各项检测方法采用领域内通用技术方案,由起草单位结合实验数据与操作经验优化完善。关键操作参数与质控要求均通过多批次实验验证。

7.1 病原学检测

核酸检测采用 WHO 2024 年 8 月修订的《流感病毒分子检测信息》推荐的实时荧光 RT-PCR 方法,以甲型流感病毒保守的基质蛋白(M)基因为检测靶标,采用国际通用引物探针序列,可覆盖所有甲型流感亚型,方法检测灵敏度与特异性均经过方法学验证。

病毒滴度检测可采用 MDCK 细胞半数组织培养感染剂量(TCID₅₀)法与鸡胚半数感染剂量(EID₅₀)法,两种方法互为补充,MDCK 细胞法多用于人源流感毒株的滴度测定,鸡胚法则更适用于禽源毒株的滴度检测。病毒半数感染量采用 Reed-Muench 法计算。

标准对操作流程与试剂性能要求做出统一规定,不指定试剂品牌与供应商,在保证结果可靠性前提下,兼顾技术发展与实验室自主选择需求。

7.2 血清学检测

采用血凝抑制试验(HI)检测流感病毒血凝素(HA)的特异性抗体,该方法是流感血清学检测、疫苗免疫原性评价的通用技术方法。血清样本经受体破坏酶预处理去除血清中非特异性血凝集抑制因子,降低非特异性因素对检测结果的干扰。本标准对抗原血凝效价标定、反应体系配制、结果判读等关键操作环节作出统一规定,保障检测结果的稳定性与实验室间可比性。整套操作流程经起草单位多批次方法学验证,方法性能稳定可重复。

7.3 组织病理形态学检测(H&E 染色)

匹配甲型流感病毒主要侵袭呼吸道上皮与肺实质的致病特征，本标准病理学检测以气管、肺组织为核心检测对象。不同物种动物的取材遵循统一技术原则，具体操作适配物种生理特征执行。小鼠、金黄地鼠取完整肺叶及主气管横切标本，鸡、雪貂、恒河猴按肺叶分部位定点取材，同时留存主气管横切标本。所有组织样本均需包含大体病变区域及周边邻近正常组织，保障样本的病理代表性。

苏木精-伊红（H&E）染色可清晰呈现组织细胞形态改变、炎症细胞浸润、组织结构破坏等病理特征，是开展模型病理损伤程度评价的通用技术方法。本标准采用半定量病理损伤评分法，依据炎症浸润范围、气道上皮损伤程度、肺泡结构破坏比例等核心指标划分损伤等级，实现病理改变的可重复量化评价。

7.4 免疫组织化学染色

本标准采用免疫组织化学染色技术，原位检测甲型流感病毒抗原在组织内的分布与细胞定位，可在细胞水平明确病毒侵袭的靶细胞类型与复制位点，证实靶器官病毒感染状态，揭示病毒复制与病理损伤的空间对应关系。该方法以甲型流感病毒高度保守的核蛋白（NP）为检测靶标，采用特异性单克隆抗体进行染色，可覆盖绝大多数甲型流感病毒亚型。免疫组织化学染色可直观反映病毒的组织嗜性与侵袭特征，相较于核酸定量检测，该方法可进一步明确病毒的细胞水平定位，是判定病毒有效复制、验证模型感染特异性的关键技术手段。

8、模型判定规则

本标准确立“主要指标 + 次要指标”的分层判定体系，可区分典型发病模型与无症状感染模型，满足不同研究目的的模型判定需求。主要指标为模型判定的核心依据，共包含三个核心维度：一是靶器官内甲型流感病毒有效复制，是感染成立的核心前提。二是靶器官出现特征性病理损伤，是区分单纯病原携带状态与致病性发病模型的核心标志。三是动物出现感染相关、符合物种特征的量化临床异常表现，是疾病表型的直接体现。

对于典型发病模型，要求三项主要指标同时达标，确保模型可复现甲型流感感染致病的完整过程。对于轻症感染模型、传播特性研究模型等特定用途模型，可根据研究目的，以病原学与病理学指标为核心判定依据，临床表型指标仅作为辅助参考。

次要指标为辅助评价依据，包括临床症状评分与血清学阳转两项。临床症状评分采用标准化半定量体系，可反映疾病严重程度与动态变化趋势，适用于药效评价等需连续动态观测的研究需求。血清学阳转判定要求：感染后 14~28 d 恢复期血清的血凝抑制抗体滴度，较感染前基线升高 4 倍及以上。该指标可用于验证宿主针对病毒的特异性体液免疫应答，辅助确认病毒感染的特异性。

（六） 主要试验（或验证）的分析、综述报告，技术经济论证，预期的经济效果；

试验验证是基于中国实验动物学会团体标准草案稿《实验动物 甲型流感动物模型制备与评价规范》中的方法制定和实施的。验证工作由第三方完成，目前处于验证阶段。

预期经济效果：本标准实施后，将为全国开展甲型流感研究的科研机构、高校及生物医药企业提供统一的模型制备与评价技术规范，解决行业内实验操作不统一、数据可比性差的问题。在科研层面，标准化流程能够减少因方法差异导致的无效实验和重复实验，节约科研成本，提升科研数据的可靠性和研究效率。在产业层面，可为流感疫苗、抗病毒药物的临床前评价提供标准化的技术支撑，有助于加快产品研发进程，提高研发质量。同时，本标准构建的统一技术体系能够为突发流感疫情的应急科研工作提供规范指引，为国家公共卫生安全防控提供基础技术保障。

（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；

本标准严格遵循《中华人民共和国生物安全法》《病原微生物实验室生物安全管理条例》《实验动物管理条例》等国家法律法规的相关规定，规范性引用了 GB 14922、GB 19489、GB 14925 等现行有效的强制性国家标准。本标准是上述通用基础标准在甲型流感动物模型技术领域的专项细化与应用延伸，与现行相关法律、法规及强制性国家标准相协调一致，无冲突内容，是我国实验动物标准体

系与生物安全标准体系的有机组成部分。

（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；

建议本标准《实验动物 甲型流感动物模型制备与评价规范》作为推荐性团体标准发布。该标准是我国实验动物领域针对甲型流感动物模型的首项专项技术规范，覆盖多物种模型的制备操作、质量控制与系统评价全流程技术要求，可满足致病机制基础研究、疫苗免疫原性评价、抗流感病毒药物药效学评价等不同研究需求。鉴于不同研究目的对模型制备与评价的技术要求存在差异，且本领域技术迭代速度较快，现阶段将本标准列为推荐性标准更为适宜。后续将结合甲型流感动物模型领域的技术进展与行业应用反馈，适时组织对标准内容的修订与完善。

（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）；

无

（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