

ICS 11.100

C 04

# T/GDPMAA

## 广东省精准医学应用学会团体标准

T/GDPMAA 0010—2022

---

### 人类疾病模型制备与应用规范概要

The Outline of the Specification for Preparation and Application of Human

Disease Models

(发布稿)

(本稿完成时间: 2022-08-04)

2022-11-26 发布

2022-11-26 实施

---

广东省精准医学应用学会 发布



广东省精准医学应用学会 (GDPMAA) 是广东省组织开展精准医学学术交流、国际交流、人才培养、出版刊物、科技创新、产学研相结合等活动的省级社会团体。制定广东省精准医学应用学会标准 (以下简称: 粤精准医标准), 满足企业需要, 推动企业标准化工作, 是广东省精准医学应用学会的工作内容之一。中国境内的团体和个人, 均可提出制、修订粤精准医标准的建议并参与有关工作。

粤精准医标准按《广东省精准医学应用学会团体标准管理办法(试行)》进行制定和管理。

粤精准医标准草案经向社会公开征求意见, 并得到参加审定会议的75%以上的专家、成员的投票赞同, 方可作为粤精准医标准予以发布。

考虑到本标准中的某些条款可能涉及专利权, 广东省精准医学应用学会不负责对其任何专利权的鉴别。

在本标准实施过程中, 如发现需要修改或补充之处, 请将意见和有关资料寄给广东省精准医学应用学会, 以便修订时参考。

---

---

该标准为广东省精准医学应用学会制定, 其版权为广东省精准医学应用学会所有。除了用于国家法律或事先得到广东省精准医学应用学会文字上的许可外, 不许以任何形式再复制该标准。

广东省精准医学应用学会地址: 广东省广州市越秀区天河路 45-21 号

邮政编码: 510075 电话: 020-87001157 传真: 020-87001157

网址: [www.gdpmaa.com](http://www.gdpmaa.com) 电子信箱: [pm@gdpmaa.com](mailto:pm@gdpmaa.com)

---

---



## 目 次

前 言 .....	II
引 言 .....	III
1 范围 .....	1
2 规范性引用文件 .....	1
3 术语和定义 .....	1
4 人类疾病模型制备规范 .....	2
4.1 细胞模型制备 .....	2
4.2 类器官模型制备 .....	2
4.3 动物模型制备 .....	3
4.4 异种移植模型制备 .....	3
4.5 其他模型制备 .....	3
5 人类疾病模型制备的质量控制 .....	3
5.1 细胞模型制备质控 .....	3
5.2 类器官模型制备质控 .....	4
5.3 动物模型制备质控 .....	4
5.4 异种移植模型制备质控 .....	4
6 人类疾病模型应用规范 .....	4
6.1 细胞模型应用 .....	5
6.2 类器官模型应用 .....	5
6.3 动物模型应用 .....	5
6.4 异种移植模型应用 .....	6

## 前 言

本标准按GB/T 1.1-2009给出的规则起草。

本标准由广东省精准医学应用学会提出并归口。

本标准起草单位：中山大学、广东省医学实验动物中心、合肥中科普瑞昇生物医药科技有限公司、创芯国际生物科技（广州）有限公司、广东莱迪生物医药研究院有限公司、珠海贝索细胞科学技术有限公司、广东省人民医院、广东省实验动物监测所、中山大学附属第一医院、中山大学中山眼科中心、中山大学附属第五医院、南方医科大学南方医院、南方医科大学中西医结合医院、暨南大学附属第一医院（广州华侨医院）、华南农业大学、广州医科大学、广东药科大学。

本标准主要起草人：黄朝峰、黄冰、刘忠华、肖长虹、李刚、王刚、李亮平、戴丽军、苏乔、霍永良、邓初夏、袁友朋、张钰、费继锋、杨蜀岚、裴中、李文德、卢丽、李舸、邝少松、陈文礼、饶子亮、李永超、朱宇、严家荣、楼彩霞、刘科、余文兰、陈恩生、左芳芳、赵广银、任涛、陈程、黄涛、胡洁、杨剑锋。

## 引 言

随着精准医学的发展，人类疾病模型应用领域迎来了新变革、新机遇、新发展。目前行业内对疾病模型制备与应用的标准和规范尚未达成共识，这将影响着疾病模型精准应用的行业发展。基于目前的认识，结合技术发展方向，本标准对人类疾病模型制备与应用进行原则性和引领性的规范，对人类疾病模型的精准应用提出一个指导性的纲要，旨在规范和推进人类疾病模型精准应用事业发展。



# 人类疾病模型制备与应用规范概要

## 1 范围

本标准提出关于人类疾病模型制备与应用的术语和定义、制备和应用的基本原则、制备的主要规范、模型应用的选择与评估基本原则。

本标准适用于规范和统一人类疾病模型从业人员及单位机构对人类疾病模型制备与应用的规范性纲要的解读，为各从业人员和单位机构开展人类疾病模型制备和应用提供参考。

## 2 规范性引用文件

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

T/GDPMAA 0009-2022 《人类疾病模型技术体系》

## 3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

### 3.1

#### 细胞模型 (cell model)

细胞模型是以单细胞为主要特征的一类模型总称，包括但不限于来源于正常或者异常组织的原代细胞、经过连续培养已经成系的细胞系、经过遗传修饰或者基因工程改造的细胞克隆、经过表型筛选的细胞克隆、经过诱导分化形成有新的表型特征的细胞克隆、其他利用不同技术或者多种技术联合建立的具有独特表型特征的细胞系或者细胞克隆。

### 3.2

#### 类器官模型 (Organoids model)

依据来源细胞可以把类器官模型分为干细胞诱导分化类器官和肿瘤类器官两大类。

干细胞诱导分化类器官是利用人或动物的成体干细胞、胚胎干细胞或多能干细胞，在体外特殊条件下培养成具有三维结构的生物体。干细胞诱导分化类器官不但拥有与来源组织器官高度相似的遗传特征、细胞类型和组织结构，也具有部分生理功能，是模拟生物的新型体外生物模型。

肿瘤类器官是利用患者肿瘤组织体外培养的，与患者肿瘤高度一致的“微肿瘤”。

类器官模型可作为多种疾病的体外模型，在干细胞与发育、再生医学、疾病研究、药物开发和精准医疗等多个方面拥有广泛的应用前景。作为临床指导个性化用药的体外模型，正在受到越来越多的关注。

### 3.3

#### 动物模型 (animal model)

动物模型是医学科学研究中建立起来的模拟人类疾病表现的实验动物，是研究人类疾病的常用手段和有效的实验材料。

### 3.4

#### 异种移植模型 (xenograft model)

是指将异种(包括人体)的原代细胞或组织移植到免疫缺陷动物体内,依靠动物提供生长环境而建立的动物模型。

## 4 人类疾病模型制备规范

随着现代生物学和医学技术的发展,人类疾病模型的制备技术也在快速发展,从单纯的选育模式动物,发展到基因修饰模型、人源化模型、细胞与类器官模型、体外器官重建模型、数字化模型、混合模型等。任何疾病模型只能模拟出人类疾病的部分临床表现和病理生理过程。不同的研究目的也对使用的疾病模型提出了差异明显的个性化需求。为了使制备的模型能更精准再现拟研究的人类疾病临床特点,能最大化实现科学研究结果的可重复性,有必要对人类疾病模型的制备过程制订标准操作规范,给模型生产者和使用者提供技术指导。基于人类疾病模型在科学研究的应用现状,特提出如下共同规范供业内参考:

1.模型载体要符合伦理规范:如动物模型要遵循动物福利与“3R”原则,细胞与类器官模型、异种移植模型如涉及人类标本要符合人体组织标本的伦理原则。

2.造模原理要明确合理:需要明确是模拟人类疾病的病因、病理、临床表现、结局的哪些方面。造模原理与人类疾病发生机制最好具有相似性、权威性、公认性。

3.造模成本要经济易行:制备疾病模型最终是为了应用,高昂的造模成本不利于模型的推广应用。在模型载体选择、中介环境选择、造模方法选择上都要贯彻合理适用、经济可行的原则。

4.造模方法要标准可控:造模过程中所用材料、器械、路径、操作步骤尽可能提高可控性、通用性,实现标准化,这是达到疾病模型标准化的基础。

5.造模结果要稳定可靠:任何疾病模型都具有时效性,延长模型的时效,保持病理变化和行为表象的稳定可靠是疾病模型成功的重要基础。

6.评价指标要客观可信:疾病模型的评价指标包括临床症状、病理变化和药物应答等等,应采用客观化、定量化、标准化、可视化的检测手段,与临床指标吻合度高,可重复性(可信性)好。

人类疾病模型的制备和分类正处于快速发展阶段,许多成熟的经典模型已经有了较为统一的制备规范和检测标准。然而,更多新近出现的模型,如类器官模型、器官芯片模型等,其规范和标准尚需要不断充实完善。不同疾病模型的具体制备规范和检测评价标准需要有各自独特的制备标准。为了便于规范管理,本标准将具有共同特征的相关模型归类到细胞模型、类器官模型、动物模型、异种移植模型等类别分类进行规范,试述如下:

### 4.1 细胞模型制备

细胞模型应该明确材料来源信息、制备方法信息、培养条件信息、质量控制信息。细胞模型质量控制应该有病原体污染情况检测信息和基本遗传质量信息,已经标准化的细胞模型应该有STR分型信息。细胞模型最好有和临床疾病相关性的信息、有应用范围的信息。细胞模型可以有完整的遗传序列信息、应用范例、不适应的应用领域等信息。

### 4.2 类器官模型制备

类器官模型的制备,应明确细胞来源,取材方式,并提供样本采集处理相关合法合规文件,涉及人类细胞的还应提供人类遗传资源管理相关文件和知情同意文件。培养完成后,应通过形态学、病理学和分子生物学方法,对培养物进行鉴定。制备成功的类器官模型应该具备四大基本特征:一、体外活性:能够在体外稳定培养传代或冻存复苏,具有一定分化和增殖的能力;二、干性:自组装及自我更新能力:类器官的来源细胞可以通过细胞与细胞和细胞与细胞外基质的相互作用,完成细胞群体的自发排序,在

培养体系中形成三维结构，最大程度上模拟组织形成和器官发生发展的基本过程。三、仿生性，拥有于来源组织器官高度相似的遗传特征、细胞类型和组织结构；四、功能性：类器官能够再现来源器官的某些特定功能，如分泌、收缩、纤毛摆动、电生理活动等。

### 4.3 动物模型制备

动物模型包括线虫、果蝇、斑马鱼、蝶螈、小鼠、大鼠、豚鼠、兔、狗、羊、猪、猴等标准化实验动物和常用实验用动物，并且不断有新的野生动物被驯化为新的动物模型。按照动物模型的成模方式可分为自发性动物模型、诱发性动物模型和基因工程动物模型。按疾病系统可分为心血管系统、神经系统、消化系统、呼吸系统、泌尿系统、生殖系统、内分泌系统、免疫系统、运动系统、感官系统等动物模型，还包括感染、肿瘤等动物模型。

动物模型应具有人类疾病相似性、重复性、可靠性、适用性、可控性、易行性、经济性等。动物模型制备涉及到动物选择、动物营养、环境条件、仪器设备、建模方法等多种要素。动物模型制备过程中，应进行病原检测、遗传检测、环境检测等，必要时还应进行动物福利和实验伦理审查。新型动物模型制备应该提供动物的生长发育和繁育数据，以及主要生理生化指标。

### 4.4 异种移植模型制备

按照移植类型的不同，异种移植模型主要分为细胞移植模型和组织器官移植模型，造模对象多以小鼠为主，也可利用器官再生技术在猪或者其他动物体进行建模。

细胞/组织移植如直接来源于人体，需要有明确的临床信息、完整的临床伦理审批文件和知情同意书等；制备方法信息应明确移植获取和纯化方法、动物种类选择、接种数量、接种部位、手术方法、监测方法等；质量控制信息应包括移植体内增殖评价方法和指标、移植体内变异（退化）评价方法和指标、移植与动物细胞嵌合比例变化的评价方法和指标、模型用药与临床治疗进展一致性评价方法和指标（如有）、移植病原体感染情况等；模型临床疾病相关信息（如有）应包括临床基本信息、标本取材方法和部位、标本病理诊断信息等。

### 4.5 其他模型制备

人类疾病模型还包括体外器官重建模型、数字化模型、混合模型等其他类型的模型，现在这些模型处于技术完善发展阶段，相关建模规范有待模型制备技术成熟到一定阶段再行制定。

## 5 人类疾病模型制备的质量控制

人类疾病模型制备完成后需要相应的标准来评估其应用的范围和质量可靠性，优异的人类疾病模型需要有严格的质量控制标准。完备的质量控制体系应该包括要明确模型的适用范围、采用合理的模型的核心技术标准和客观的模型质量检测标准，要符合标准T/GDPMAA009-2022《人类疾病模型技术体系》的要求。根据不同类型模型的特点，需要按照不同的质量检测标准进行质量控制，试述如下：

### 5.1 细胞模型制备质控

细胞模型制备完成后，应该检测其生长趋势、代谢变化、遗传变异、基因转录表达等细胞特征，比较其与来源细胞的差异和变化趋势，确定其与拟模拟的疾病代表细胞的异同点。在上述检测指标的基础上，合理界定模型适用的范围和不能适用的范围，对模型的应用范围做合理的评估和界定。

根据上述检测指标和界定的模型适用范围，确定其与疾病相关指标相似度的关联性，建立合理的模型核心技术指标和模型优良等级评判标准，并把这个指标及其检测方法作为模型核心技术标准用于后续评估模型应用选择和数据评估的依据。

细胞模型的质量检测标准应该包括但不限于病原体污染情况检测信息和遗传质量信息,已经标准化的细胞模型应该有STR分型信息。细胞模型可以有完整的遗传序列信息,来源于原代细胞的细胞模型应该有来源病例的临床信息和遗传信息,但不应包括病人个人隐私信息。

## 5.2 类器官模型制备质控

类器官模型制备完成后,应该检测其生长趋势和培养特征、3D形态学和组织学特征、器官生理功能特征、病理学特征、遗传信息、基因表达特征。比较其和来源细胞和组织器官的异同点。在上述检测指标的基础上,合理界定模型适用的范围和不能适用的范围,对模型的应用范围做合理的评估和界定。

根据上述检测指标和界定的模型适用范围,确定其与疾病相关指标相似度的关联性,建立合理的模型核心技术指标和模型优良等级评判标准,并把这个指标及其检测方法作为模型核心技术标准用于后续评估模型应用选择和数据评估的依据。

类器官模型的质量检测标准应该包括但不限于生长趋势和培养特征、3D形态学和组织学特征、器官生理功能特征、病原体污染情况检测信息和遗传质量信息。

## 5.3 动物模型制备质控

动物模型制备完成后,应该检测动物模型的生长状态、病原体感染情况,应该检测主要生理生化指标,包括但不限于血常规、血生化、尿常规等。应该检测代表相关疾病发生和进展的病理特征和临床指针变化趋势,在必要的基础上检测遗传信息、基因表达特征。在上述检测指标和数据的基础上,评估和界定能够模拟的疾病种类、临床分型、疾病进程等模型适用范围

根据上述检测指标和界定的模型适用范围,确定该模型与拟模拟的疾病的临床特征关联性,建立合理的模型核心技术指标和模型优良等级评判标准,并把这个指标及其检测方法作为模型核心技术标准用于后续评估模型应用选择和数据评估的依据。

动物模型的质量检测标准应该包括但不限于模型动物的生长状态、病原体感染情况、临床代表疾病发生和进展的病理变化指标。如有需要可以包括相关生理生化指标、遗传信息、基因表达特征等。

## 5.4 异种移植模型制备质控

异种移植模型制备完成后,应该检测移植物在宿主体内增殖情况、移植物的细胞学、组织学、病理学变化特征、移植物的遗传变异特征和基因表达特征、移植宿主的生理、病理变化特征、移植物与宿主细胞的互作特征等数据。在上述检测数据的基础上,评估和界定移植模型能够代表移植物来源疾病特征的种类、临床分型和疾病进程等模型适用范围。

根据上述检测指标和界定的模型适用范围,建立合理的模型评价核心技术指标和模型优良等级评判标准,并把这个指标及其检测方法作为模型核心技术标准用于后续评估模型应用选择和数据评估的依据。

异种移植模型的质量检测标准应该包括但不限于移植物病原体感染情况、移植物增殖特征和指标、移植物变异特征和指标,移植物的细胞学、组织学、病理学变化特征和指标、移植宿主的生理、病理变化特征和指标、移植物的遗传变异特征和基因表达特征和指标。

## 6 人类疾病模型应用规范

人类疾病模型的应用要使用最能反映人类疾病的发生发展、临床症状、病理变化、代谢组变化、蛋白质组和基因组变化等的模型,要能经得起临床各项指标的检测论证,还要符合科研伦理与生物安全的要求。人类疾病模型的选择应该符合标准T/GDPMAA009-2022《人类疾病模型技术体系》的要求,要遵循疾病再现最大化原则、重现性原则、最经济原则和合规性原则。人类疾病模型应用数据的解读要进行适用性评估和有效性判断。

## 6.1 细胞模型应用

基于细胞模型的特点，在应用时只能从分子和细胞水平模拟疾病发生的部分特征，因此选择该类模型需要首先明确该类模型是否适用相关疾病研究。在此基础上将遵循疾病模型的选择标准从最大化模拟人类疾病的特征选用合适的细胞模型。已经建立标准的细胞模型一般重现性较好，基于个性化定制的原代细胞模型在使用时需要考虑模型的个性化差异，需要从技术和质量控制等多方面提高模型重现性的概率。细胞模型相对比较经济，在合理设计实验方案的基础上可以容易实现最经济原则。在应用细胞模型时，需要关注模型细胞的病原体污染情况，特别是原代细胞来源的细胞模型需要关注来源细胞本身的病原体感染，如果有必要需要在合适的生物安全环境中应用相关模型，要切实按照国家关于生物安全相关法规开展相关研究。还有模型获取的合规性需要关注，特别是获取人源原代细胞进行研究需要获取相关的科研伦理审批文件。

应用细胞模型获取的数据需从适用性和有效性两个方面进行评估。相关的评估方案可以参考细胞模型制备过程中提供的技术手段，结合应用过程中的实际情况开展。评估结果要明确界定模型应用数据可以适用的范围，并能够判断其有效性范围。

## 6.2 类器官模型应用

基于类器官模型的特点，在应用该类模型时只能模拟疾病相关部分组织和器官特征，因此在选择该类模型时需要明确能够模拟的疾病特征，在此基础上建立模型应用的范围和合适的研究方案。同时大部分类器官模型基于个性化定制或者诱导分化，需要从技术和操作等多方面进行质量控制，提高模型的重现性和一致性。模型应用过程也需要考虑合理的实验设计方案，提高模型应用的效率，实现最经济原则。由于模型细胞多来源于原代细胞或者干细胞，需要特别关注来源细胞的病原体感染情况，需要按照国家生物安全相关法规的要求开展相关研究，开展实验前需要遵循科研伦理相关规定的要求获取相关审批文件，实现合规性原则。

应用类器官模型获取的数据需从适用性和有效性两个方面进行评估。相关的评估方案按照模型制备应用过程中使用的技术手段，结合应用过程中的实际研究需求开展。评估结果要明确界定模型应用数据可以适用的范围，并能够判断其有效性范围。

## 6.3 动物模型应用

动物模型能够从整体水平模拟相关疾病的发生，能够比较好的模拟患者的生长发育、生理病理、遗传表达、感染和免疫等多方面的临床变化和疾病特征，因此广泛用于各种疾病研究中。动物模型的种类比较多，能够模拟同种疾病的不同模型有各自的临床病理特征，因此在选择动物模型时要根据各自的研究需求明确拟模拟的疾病模型特征，在此基础上选择最合适的模型，实现疾病再现最大化原则。需要关注的是在这里疾病再现最大化不是指尽可能多的所有疾病特征，而是特指需要更精准的模拟拟研究疾病特征，实现模型精准应用的目的。动物模型的另外一个特点就是个体差异大，比较难实现重现性和一致性，因此在应用模型时需要从实验方案设计、研究设施、试剂和技术稳定性和成熟性、检测指标灵敏度和可靠性等多方面考量，提高模型应用的重现性和一致性。动物模型一般应用成本大，需要特定的设施完成等，因此才考虑模型时特别需要考虑最经济原则，要根据研究机构的特点和条件选择模型，在可选择的情况下优先选择低等的、易获取的动物模型。动物模型的应用尤其需要关注合规性原则，动物的使用需要按照实验动物使用相关法规和科研伦理要求获取审批，动物模型废弃物处置也需要遵循相关国家法规要求进行，如果需要应用到病原体感染等研究，还需要遵循国家关于生物安全相关法规进行。

应用动物模型获取的数据需从适用性和有效性两个方面进行评估。相关的评估方案按照模型制备的质量控制标准结合应用过程中的实际研究需求设计开展。评估结果要明确界定模型应用数据可以适用的范围，并能够判断其有效性范围。

#### 6.4 异种移植模型应用

异种移植模型是动物模型中比较特殊的一类，同时牵涉到动物使用和来源移植植物，因此其应用过程中需要遵循动物模型应用规范外，还需要遵循来源移植植物（特别是直接来源于人体的移植植物）的相关应用规范。特别是合规性方面，需要严格按照国家关于生物安全相关法规进行，避免经病原污染、动物接触、污物扩散、样本采集、意外事件等任何途径导致对人员和环境的生物危害发生，所有研究方案要符合国家对科研伦理、动物福利等方面的规定。在疾病再现最大化原则方面主要需要明确来源移植植物在宿主体内生长的过程是否与人类疾病的临床变化和疾病特征相关，在可选的情况下选择能够最大化模拟临床疾病特征的模型。异种移植模型在应用时特别需要关注模型的重现性，因为从宿主动物个体差异、移植植物来源差异和移植技术的操作差异等多个环节均可以导致模型的组内、组间、批次间的差异大，因此在应用该类模型时需要特别关注模型制备的各个环节，通过实验设计和研究方案优化尽量降低差异，提高模型重现性。异种移植模型的应用成本一般比较大，因此在选择合适模型、优化研究方案和使用高效率的数据收集方案等方面均要考虑最经济原则。

应用异种移植模型获取的数据需从适用性和有效性两个方面进行评估。相关的评估方案按照模型制备的质量控制标准结合应用过程中的实际研究需求设计开展。评估结果要明确界定模型应用数据可以适用的范围，并能够判断其有效性范围。