

关于加强我国高等级生物安全 实验室体系规划的思考^{*}



杨旭¹ 梁慧刚² 沈毅¹ 徐萍³ 袁志明^{4**}

1 中国科学院前沿科学与教育局 北京 100864

2 中国科学院武汉文献情报中心 武汉 430071

3 中国科学院上海生命科学研究院生命科学信息中心 上海 200031

4 中国科学院武汉病毒研究所 武汉 430071

摘要 近年来,随着禽流感、结核病、埃博拉等疫情的不发生,全球越来越多的医务工作者和科研人员从事危险病原微生物相关的诊断、检测、研究、开发、生产和教学等活动,而这些活动必须在高等级生物安全实验室内进行。文章通过比较国内外高等级生物安全实验室体系发展现状及特点,分析了我国高等级生物安全实验室体系在整体布局、经费投入、管理和支撑体系建设等方面所存在的问题,提出了完善实验室建设布局、加大资金投入、加强管理和支撑体系建设、强化信息和资源共享等建议以推动我国高等级生物安全实验室体系建设,为我国应对新发和突发传染病疫情提供支持。

关键词 高等级, 生物安全, 实验室

DOI 10.16418/j.issn.1000-3045.2016.10.016

生物安全是指与生物有关的人为或非人为因素对国家社会、经济、人民健康及生态环境所产生的危害或潜在风险,以及对这些危害或风险进行防范、管理的战略性、综合性措施。生物安全问题是指人类不当活动干扰、侵害、损害、威胁生物种群的正常生存发展而引起的问题,包括新发和突发传染病、生物武器和生物恐怖威胁、生物技术误用等。随着国际形势日趋复杂,现代生物技术的不断发展和应用,全球生物安全问题愈加突出。生物安全实验室是开展传染病预防与防治、生物防范和应用生物安全研究必备的实验场所,可为实验人员免受病原体感染和防止病原体泄露到环境中提供重要的安全平台^[1,2]。高等级生物安全实验室是指生物安全防护级别为三级(下文简称三级实验室)和四级(下文简称四级实验室)的生物安全实验室。高等级生物安全实验室是国家科技创新体系的重要组成部分,是开展科学前沿研究、解决经济社会发展和国家安全重大科技问题的大型复杂科学研

^{**}通讯作者

^{*}预出版日期: 2016年1月22日

究系统,是凝聚和培养优秀人才、组织协同创新、承担国际责任和任务的重要基地^[3]。根据国际社会发展趋势和我国的现实需求,开展和加强包括实验室的建设、运行、维护、管理、人才培养和装备研制在内的高等级生物安全实验室体系规划,对提升我国的生物安全防护能力,保护人民健康,促进经济社会发展,维护国家安全具有重要的战略意义和现实意义。

1 生物安全实验室的发展历程

1886年,科赫发表了霍乱的实验室感染报告,这也是有记载的全世界第一个实验室生物安全方面的报告。20世纪40年代,美国为了研究生物武器,大量使用烈性传染病的病原体,进行实验室武器化和现场试验,在从事此类研究的实验室中,实验室感染频频发生;20世纪60年代,欧美国家开始关注实验室生物安全问题,美国首先出现生物安全实验室,随后英国、前苏联、加拿大、日本等发达国家也陆续建造了不同防护级别的生物安全实验室^[4]。1974年,美国疾病预防控制中心(CDC)和美国国立卫生研究院(NIH)联合发布了《基于危害程度的病原微生物分类》一书,首次将可供人类研究的病原微生物和开展相应的实验室活动按不同危险类别分为四级^[5]。此后,世界卫生组织(WHO)在20世纪80年代也将全球的生物安全实验室分为1—4级,以1983年出版的《实验室生物安全手册》来倡导生物安全的基本概念,鼓励针对本国实验室如何安全处理致病微生物制订操作规范,明确了生物安全管理、实验室的硬件和软件要求(图1)^①。1993年,CDC与NIH再次合作,联合推出《微生物和生物医学实验室生物安全准则》,至1999年已发布了第4版,目前已被国际公认为生物安全实验室的“金标准”。至此,全世界的生物安全实验室有了统一的准则,开始走上稳

定发展的道路。进入21世纪以来,由于2001年的“炭疽”信件恐怖袭击和2003年SARS传染病在全球的蔓延,加速了全球生物实验室建设的步伐,如美国在2003年发布了“生物盾”计划,推动生物安全实验室的建设。美国和英国分别在20世纪最早建设了四级实验室,此后前苏联、澳大利亚、南非、日本、加拿大、法国、德国、意大利、瑞典、西班牙、荷兰、丹麦、巴西、印度、加蓬、中国等先后建设四级实验室。截至2007年,全球已知有22个国家和地区的60个机构拥有四级实验室^[6]。由此可见,世界各国已经将高等级生物安全实验室的建设作为提升国家战略能力的重要手段,大力推进高等级生物安全实验室的建设,形成覆盖全面,分工合作的国家和区域生物安全实验室体系,在应对突发公共卫生事件和生物恐怖事件中发挥重要的作用。

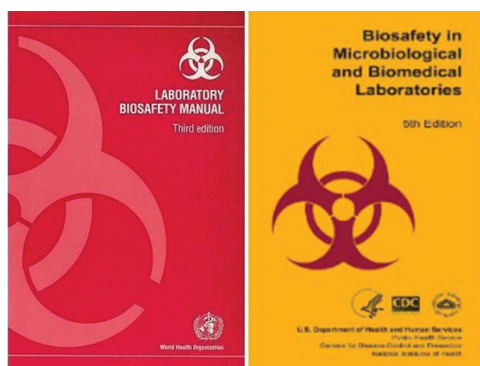


图1 实验室生物安全规范性文件

目前,全球高等级生物安全实验室的现状和发展有以下几个显著特征:(1)大部分发达国家将高等级生物安全实验室的建设纳入到国家战略规划中,围绕高等级生物安全实验室的运行部署了相应的条件平台和研究计划,在人员管理、研究活动管理、病原体管理等方面建立了完善的规章制度;(2)绝大部分的高等级生物安全实验室的依托单位都是政府部门或者科研院校,运行经费以财政投入为主,同时也鼓励非营利性机构和企业建立相应的生物安

① 于2004年更新的第三版手册中强调了工作人员个人责任心的重要作用,并增加了危险性评估、重组DNA技术的安全利用以及感染性物质运输等新内容

全防护设施以满足其研究和开发生物产品的需求；(3)发达国家已经启动了高等级生物安全实验室的全球性布局，旨在将传染病的预防控制及生物防范的关口前移，并有效地控制和获取战略性的资源；(4)以高等级生物安全实验室为主，建立了实验室网络体系，如美国应急医学检验室网络(LRN)、美国国家生物安全实验室体系(NBL)、地区生物安全实验室体系(RBL)和欧盟高等级生物安全实验室计划(EHSL4)等。此外，完备的生物安全实验室监管体系以及安全隐患的及时应对也是其重要特征。如美国为了应对近期频发的实验室安全事件，于2015年10月发布了《进一步增强美国生物安全与生物安保》的备忘录、美国联邦安全专家咨询小组(FESAP)和快速追踪行动委员会(FTAC)提出了关于生物安全与生物安保的实施建议，都对加强生物安全实验室的安全监管提出了要求、实施举措和建议。随后，2016年4月19日，美国政府问责局(GAO)指出，美国政府5个部门和9个机构(包括疾病预防控制中心)的高等级生物安全实验室安全管理存在漏洞。GAO还提出了一系列的建议，包括各部门制定和更新生物安全政策、确保监督结果向高级官员报告、制定完成安全建议的时间计划等。

2 国外高等级生物安全实验室体系的现状和特点分析

生物安全是国家安全的重要组成部分，与国家核心利益密切相关，越来越受到各国政府的高度重视，许多国家已经把生物安全纳入国家战略，建立了健全完整的生物安全科技支撑体系。高等级生物安全实验室网络体系是生物安全科技支撑体系的核心组成和基础平台，可以实现微生物菌种资源保藏、科学研究、产业应用转化三大主体功能，针对烈性传染病病原体的监测预警、检测、消杀、防控、治疗五大环节，开展烈性传染病病原体分离鉴定、病原与宿主相互作用机理、感染模型建立、疫苗研制以及生物防范等研究，在烈性传染病防控、公共卫生应急反应、新药研发中发挥重要科技支撑

作用，同时保证研究人员不受实验因子的伤害，保护环境和公众的健康，保护实验因子不受外界因子的污染。

随着全世界范围内新发突发传染病疫情的爆发流行，各国均加大对高危烈性病原体的研究，纷纷加速建设本国的高等级生物安全实验室。美国和欧洲等发达国家和地区已建立起高等级生物安全实验室体系，以有效应对突发和新发的传染病疫情，防范生物恐怖袭击，最大限度的降低损失，保障国家和公共安全^[7]。

美国根据需要建立了多个高等级生物安全实验室体系，尽管不同实验室隶属不同部门，具有明确的职能分工，也建立了高效的协调合作机制^[8]。LRN由CDC进行指导运作，而NBL和RBL由NIH提供经费支持。LRN由三级结构组成，顶层是三个高等级生物安全实验室，负责核实和确认重大传染性病原体，对全国检验实验室网络的专业技术人员开展培训；第二级和第三级分别由150和25000个检验实验室，负责快速诊断并向上层实验室提交数据(图2)。NBL由两家四级实验室组成，核心任务是开展病原体基础研究，为国家快速动员和应对突发公共卫生事件提供资源和信息支持；RBL由美国全国范围的12个三级实验室组成，负责为快速动员和协调区域与地方系统应对突发公共卫生事件提供资源和信息支持(图3)。

欧盟为了更好地利用高等级生物安全实验室资源，促

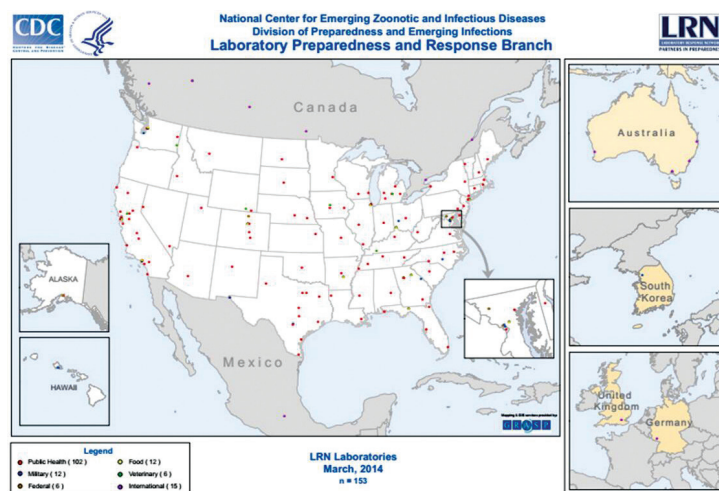


图2 美国实验室响应网络(LRN)

进不同实验室之间合作和资源共享，建立了欧洲的高等级生物安全实验室体系——欧盟高等级生物安全实验室计划（EHSL4）。法国国家健康与医学研究院（Inserm）负责协调此项计划。体系内的实验室分布在欧洲各地，规模大小不一，功能各不相同（有诊断、科研、动物实验、专业培训等）。在此基础上，欧盟将继续支持实验室的建设，以满足对新出现的烈性病毒和抗药性细菌的研究需要。同时，EHSL4计划将促进并协调好基础研究和临床研究的工作，提高欧盟的病原体诊断能力，对科研人员进行生物安全与可靠性培训，还将建立一个管理机构或协调机构。

从目前已经建立的高等级生物安全实验室体系和运行情况看，其主要特点是重视体系整体能力的提高并保持持续投入，注重体系内的分工和合作，强调体系内的资源和信息共享。

3 我国高等级生物安全实验室体系发展状况和不足

我国的高等级生物安全实验室建设最早可以追溯到20世纪80年代，当时为了研究流行性出血热病毒的传播机制，1987年在中国军事医学科学院修建了我国第一个现代意义上的三级生物安全实验室^[9]。随后我国引进和自建了一批接近三级水平的生物安全实验室，在我国传染病的预防和控制研究中发挥了重要的作用，也为我国生物安全管理体系的发展提供了宝贵的经验^[10]。

自2003年我国爆发SARS疫情以来，党中央、国务院高度重视高等级生物安全实验室的建设。2004年，我国发布国家生物安全实验室建设体系规划，规划建设以高等级生物安全实验室为节点，覆盖全国的生物安全实验室体系，高等级生物安全实验室的建设步伐加快。2015年1月31日，中科院武汉国家生物安全实验室在武汉竣工，标志着我国首个四级实验室即将投入运行（图4），此外，截至2013年8月31日，我国共有42家三级实验室通过认可，一批二级生物安全实验室安全运行，表明我国覆盖全国的生物安全实验室体系初步形成。同时，我国制定和颁布了一系列实验室生物安全法规、规范 and 标准，来指导实验室的管理和安全运行。2003年，卫生部颁布了我国首部关于实验室生物安全管理标准《微生物和生物医学实验室生物安全通用准则》（WS233-2002），标志着我国实验室生物安全管理开始了规范化管理。2004年11月12日，国务院公布了《病原微生物实验室生物安全管理条例》（以下简称《条例》），标志着我国的实验室生物安全管理开始全面走向法制化的道路。为了配合《条例》的实施，环境保护部、原卫生部、农业部、国家质检总局、建设部、科技部等部委分别发布了《病原微生物实验室生物安全环境管理办法》《微生物与生物医学实验室生物安全通用准则》《实验室生物安全通用要求》《生物安全实验室建设技术规范》《高等级病原微生物实验室建设审查办法》《兽医实验室生物安全管理规范》

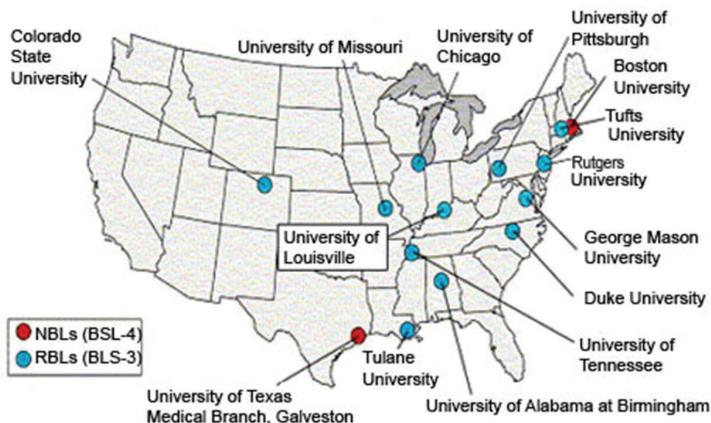


图3 美国国家和地区生物安全实验室体系



图4 中科院武汉国家生物安全实验室（武汉P4实验室）

《实验室生物安全通用要求》(GB19489-2004、2008)《生物安全实验室建设技术规范》(GB50346-2004、2011)等配套法规和标准,对涉及实验室生物安全的各个方面均进行了详细的规定,为规范我国实验室生物安全管理工作提供了法律和技术保障^[11,12]。

我国生物安全实验室体系规划的颁布和实验室的建成不仅带动了我国实验室设计、建设、施工工艺和技术的进步,提高了关键设施和设备的国产化水平,集聚和培养了一批高端科技人才以及高水平工程技术和管理人才,也在SARS、H5N1禽流感、发热伴血小板减少综合征、甲型H1N1流感、H7N9型禽流感、埃博拉等新发传染病的预防和控制中发挥了重要作用,极大提高了我国应对突发公共卫生事件和生物防范的能力^[13]。

我国在高等级生物安全实验室体系建设和管理方面存在一定问题。目前全国仅建成1个四级实验室,并且其关键设备的管理维护以及人员对四级实验室的标准化操作程序(SOP)的掌握还不够成熟;已建成的一批三级实验室中,全国各地区分布不均衡,并且很多实验室由于建设和运行维护经费不足等原因导致利用率不高。综合来看,我国高等级生物安全实验室体系存在的问题主要表现在:(1)在整体布局方面,没有充分考虑产业和经济发展以及特殊领域的需求,用于科研的实验室多,应急反应的实验室较少;(2)在经费投入和运行机制方面,尚未形成长期稳定的建设投入、运行机制和共享合作机制,缺乏稳定的运行经费支持,建设与运行脱节,造成实验室没有完成建设或者建成后难以正常运转;(3)在管理和支撑体系建设方面,高等级生物安全实验室的法律法规和标准体系亟需进一步完善,信息资源、实验数据等配套研究条件平台建设相对滞后,工程技术、管理和战略研究的队伍建设需要加强。

4 加强我国高等级生物安全实验室体系的思考

根据发达国家建设高等级生物安全实验室体系的经验和我国的实际情况,我国需要根据国家安全、人口健

康、动物卫生、经济发展等战略需求和生物安全相关领域科技发展的需要,以服务我国“总体安全观”的战略目标,统筹高等级生物安全实验室发展规划,以基础研究和应用基础研究、应用研究和产业开发为主攻方向,以提升高等级生物安全实验室的建设、运行、维护、管理、人才培养、装备研制等整体生物安全能力为目标,规划建成涵盖全国的高等级生物安全实验室平台体系、安全运行和资源共享的管理体系。

(1)完善实验室建设布局。瞄准科技前沿研究和国家重大战略需求,根据国际高等级生物安全实验室的总体发展趋势,结合国内的发展环境和基础,从预研、新建、推进和提升四个层面逐步完善我国高等级生物安全实验室体系。充分考虑我国经济和产业的发展特点,按照按需设置、合理布局、同步建设的思路,在现有的高等级生物安全实验室基础上,加大应急响应方面的高等级生物安全实验室的建设力度,实现科学合理布局。已具有一定研究基础和优势的高等级生物安全实验室,要积极开展生物安全领域重点难点问题攻关;已经启动但尚未建设完成的在建高等级生物安全实验室,需加大工程管理和技术攻关力度,力争早日建成投入使用;已经投入运行但仍有较大发展潜力的高等级生物安全实验室,需进一步完善提升技术指标和综合性能,充分发挥其作用。

(2)加大资金投入。适应形势的需要,积极创造条件,加强对高级别生物安全实验室建设的投入,多渠道、多层次、多形式筹集资金,形成多元化投入格局和多方联合建设机制。加强高等级生物安全实验室的预研、建设、升级改造、运行和科研的协调,加大中央和地方政府财政资金投入力度,鼓励企业等其他来源资金投入,形成多元化投入格局。规范投入管理,加强绩效评价,切实提高资金的使用效率和效益。逐步加大财政科技经费对公益性实验室建设的支持力度,设立专项资金,发挥财政资金引导作用,鼓励金融资本加大对高等级生物安全实验室建设的投资。支持和引导有能力的企业自主建设高等级生物安全实验室。鼓励企业开展生物

安全实验室关键技术和设备的研制。

(3) **加强管理和支撑体系建设。**完善法律法规、技术标准、伦理审查和监督管理体系。抓紧研究制修订《高等级生物安全实验室管理办法》《人间传染的病原微生物名录》等相关法律法规或部门规章。依法在国家病原微生物实验室生物安全专家委员会基础上成立国家实验室生物安全管理委员会和专家委员会,纳入国家安全委员会的领导体系中。建立生物安全实验室运行管理标准化技术委员会,有效推进我国生物安全实验室标准体系的建设和有效运行。加强实验室研究活动的伦理审查与监管,建立健全研究伦理审查监督制度;完善样本转运、储藏和检测的规范和操作流程,制定应急预案,完善实验室各环节评估、防护水平认可及活动审批工作,加强实验室生物安全防护的质量控制和全过程监督。强化人才的培养,建立人才评价制度和激励机制。

(4) **强化信息和资源共享。**此外,我国还需要打破条块分割,建立科学信息与数据的分类存储和分级共享体系,对公益性生物安全实验室,特别是国家重点布局的公益性实验室长期持续积累的资源、信息和科学数据进行整理、汇交和建库,实现数据采集、加工、保存的标准化、规范化,并在此基础上以政府投入为主,形成面向实验室体系的信息共享服务系统;做好高等级生物安全实验室体系发展形势的信息搜集、监测、统计和分析,完善高等级生物安全实验室的信息发布机制;完善人员生物安全培训体系、培训效果的评估体系和人员培训的管理体系,对实验室的运行维护、生物安全管理、科研人员以及第三方的服务机构的人员进行系统培训,确保实验室的安全运行和降低相关人员感染风险;持续开展生物安全实验室相关政策研究,全方位监测国际发展动态,结合国家与社会发展动态,对生物安全实验室发展的重大问题开展超前研究和跟踪研究,提出政策建议和咨询意见。

(5) **建立国家生物安全创新中心。**依托具有丰富运营和管理经验的高等级生物安全实验室,建立国家生物安全创新中心。国家生物安全中心负责为全国的高等级

生物安全实验室的生物安全管理、人员培训提供支撑服务,成为国家高等级生物安全实验室体系的资源和信息共享中心、信息发布平台。区域生物安全中心为区域内的高等级生物安全实验室的生物安全管理、人员培训提供支撑服务,成为高等级生物安全实验室国家体系的资源和信息共享及应急响应区域节点。

参考文献

- 1 潘越, 吴林根. 生物类实验室安全管理探索. 实验室科学, 2016, 19(3): 218-220.
- 2 章欣, 刁天喜, 王敏. 美国高等级生物安全实验室事故及其应对措施. 人民军医, 2016, 59(6): 555-557.
- 3 由继红. 实验室生物安全问题的研究. 实验技术与管理, 2011, 28(10): 169-171.
- 4 王俊丽, 崔长海, 聂国兴, 等. 实验室生物安全管理与建设. 实验室研究与探索, 2013, 32(6): 427-429.
- 5 陈咏. 高等级生物安全实验室的组织机构与运行机制. 云南科技管理, 2013, (3): 24-26.
- 6 章欣. 生物安全4级实验室建设关键问题及发展策略研究. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2016.
- 7 袁志明, 刘铮, 魏凤. 关于加强我国公共卫生应急反应体系建设的思考. 战略与决策研究, 2013, 28(6): 712-715.
- 8 魏强, 武桂珍. 美国与欧洲实验室生物安全专业能力要求的对比分析. 军事医学, 2013, 37(1): 43-46.
- 9 刘伟, 董昕欣, 王传彬, 等. 我国兽医生物安全实验室的现状与管理对策. 中国家禽, 2013, 35(12): 2-5.
- 10 陆兵, 李京京, 程洪亮, 等. 我国生物安全实验室建设和管理现状. 实验室研究与探索, 2012, 31(1): 192-196.
- 11 王绍鑫. 2005—2012年我国病原微生物实验室生物安全管理技术研究进展. 现代预防医学, 2014, 41(6): 1038-1043.
- 12 李颀, 王庆改, 丁峰, 等. 高等级生物安全实验室环境风险及防范对策建议. 军事医学, 2013, 37(6): 416-418.
- 13 徐丹, 梁明春, 陈玉凤. 医疗机构病原微生物实验室生物安全管理现状与对策. 疾病监测与控制杂志, 2012, 7(5): 338-339.

Consideration about Improving the Planning of High-level Biosafety Laboratory System in China

Yang Xu¹ Liang Huigang² Xu Ping³ Shen Yi¹ Yuan Zhiming⁴

(¹ Bureau of Frontier Sciences and Education, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100864, China;

² Wuhan Library, Chinese Academy of Sciences, Wuhan 430071, China;

³ Shanghai Information Center for Life Sciences, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China;

⁴ Wuhan Institute of Virology, Chinese Academy of Sciences, Wuhan 430071, China)

Abstract With the outbreak of avian flu, tuberculosis, Ebola and other epidemics, more and more global medical workers and researchers are engaging in dangerous pathogen related activities in recent years. These activities include diagnostics, testing, research, development, production and teaching. All of these activities must be carried out in the high-level biosafety laboratories. We compared the development status and characteristics of the international and domestic high-level biosafety laboratory and analyzed the problems of high-level biosafety laboratory system in China, such as the general layout, the fund input, the building of the management and the supporting system. We made several suggestions that China should promote the building of its high-level biosafety laboratory system to support the emerging infectious disease response, such as improving the overall layout of the laboratory, increasing investment, strengthening the management and the supporting system, strengthening information and resource sharing.

Keywords high-level, biosafety, laboratory

杨旭 中科院前沿科学与教育局生命科学处业务主管、七级职员。1984年2月出生，湖北襄阳人。2006年毕业于武汉大学生命科学院获理学学士学位，2012年毕业于中科院上海生命科学院获生化与分子生物学博士学位。2013年6月参加工作，曾任“干细胞与再生医学”战略性先导科技专项管理办公室主任。目前主要从事生命科学相关的科研管理工作。E-mail: yangxu@cashq.ac.cn

Yang Xu Project Supervisor, Department of Life science, Bureau of Frontier Sciences and Education, Chinese Academy of Sciences. Born in February 1984 in Xiangyang, Hubei Province. He graduated from Wuhan University in 2006 and got Bachelor degree of Science, graduated from Shanghai Institutes for Biological Sciences (CAS) in 2012 and got Doctor degree of Biochemistry and Molecular Biology. He joined in work in June 2013, temporarily worked as director of administration office, Strategic Priority Research Program of Stem Cells and Regenerative Medicine Research. At present, he mainly engaged in life science related scientific research management. E-mail: yangxu@cashq.ac.cn

袁志明 男，中科院武汉国家生物安全实验室主任，研究员，长期从事微生物基础和应用基础研究，主持国家传染病专项、卫生部行业基金专项、科技部科技基础专项等多项重大科技项目。E-mail: yzm@wh.iov.cn

Yuan Zhiming Male, Professor, director of Wuhan National Biosafety Laboratory of Chinese Academy of Sciences, has long been engaging in microbial basic and applied research, and acting as a Principal Investigator of a number of National Major scientific and technological projects, such as the National Key Program for Infectious Disease of China, Science and Technology Basic Work Program from the Ministry of Science and Technology of China. E-mail: yzm@wh.iov.cn