

· 创刊 30 周年纪念 ·

中国实验室生物安全关键技术、产品和法规及标准的研究现状

李劲松 周乃元

【关键词】 实验室; 生物安全; 微生物; 标准

Studies on key technique, production, law and criterion of laboratory biosafety in China

LI Jin-song¹, ZHOU Nai-yuan². 1 Institute of Microbiology and Epidemiology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China; 2 China National Center for Biotechnology Development

Corresponding author: LI Jin-song, Email: lij-s@163.com

This work was supported by a grant from the National Science and Technology Support Projects of China (No. 2008BAI62B07, 2008BAI62B09).

【Key words】 Laboratory; Biosafety; Microorganism; Criterion

一、前言

本文所述实验室专指从事与微生物相关的菌(毒)种、样本有关的研究、教学、检测、诊断,以及基因重组等相关活动的实验室,根据其工作内容分为微生物研究实验室、动物微生物实验室、临床微生物检验实验室、公共卫生实验室、传染病监测实验室、生物医学实验室、微生物基因工程实验室等。这些实验室的一个显著特点就是直接接触不同危险等级的微生物,接触的方式也是多种多样,因此,这类实验室存在着一定的生物危害的潜在风险,生物危害的对象包括实验室内工作人员、实验室内、外环境污染。

我国实验室生物安全关键技术、产品、标准和法律法规标准的研究和建立,落后于西方发达国家(如美国、加拿大、英国、日本等),主要表现在起步晚,技术落后,实验室生物安全意识薄弱等方面^[1-3]。从 2003 年起,我国在实验室生物安全方面取得了快速发展和进步,无论是法律法规和管理体系,还是技术标准和产品的研究都已经取得了实质性飞跃。

二、我国实验室生物安全发展历史

总体来说,我国实验室生物安全的发展可以分为三个阶段。

(一)起步阶段(2002 年以前):20 世纪 80 年代,

因汉坦病毒和人类免疫缺陷病毒的发现,且由于当时该两种病毒对人致死率很高,传播途径尚不清楚,发生了多起实验室感染汉坦病毒的事故。为了研究该病毒的传播途径和致病机制,天津市春信制冷净化设备有限公司与科研单位合作建立了我国第一个 BSL-3 实验室,并制定了比较系统的操作规程。为了研究艾滋病,中国预防医学科学院(现中国疾病预防控制中心)引进国外小型 BSL-3 实验室技术和设备,建造了 BSL-3 实验室。此后几年,在当时一些省级卫生防疫站(现疾病预防控制中心)也建设了一些小规模 BSL-3 实验室。BSL-3 实验室的建立,为我国高致病性病原微生物的病原学、诊断技术、治病机制、疫苗等相关研究提供技术支撑和生物安全保障。

为了规范我国实验室生物安全工作,20 世纪 90 年代后期,原中国预防医学科学院的一些专家开始酝酿和建议制定我国实验室生物安全准则或规范。我国卫生部在中国预防医学科学院启动了行业标准《微生物和生物医学实验室生物安全通用准则》的研究和编制工作。2002 年 12 月,经卫生部批准并颁布了我国第一个行业标准《微生物和生物医学实验室生物安全通用准则》(WS 233-2002)。

(二)发展阶段(2003—2010 年):2003 年 3 月我国 SARS 暴发和流行,很快波及全国,并发生多起医护人员的感染,引起政府和专业技术人员的高度关注。科技部、卫生部等部委联合成立了 SARS 科技攻关指挥部,并成立了实验室生物安全专家组,科技部、卫生部、国家食品药品监督管理局和国家环境保

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.05.009

基金项目:国家科技支撑计划(2008BAI62B07, 2008BAI62B09)

作者单位:100071 北京,军事医学科学院微生物流行病研究所(李劲松);中国生物技术发展中心(周乃元)

通信作者:李劲松, Email: lij-s@163.com

护总局联合发布了《传染性非典型肺炎病毒研究实验室暂行管理办法》和《传染性非典型肺炎病毒的毒种保存、使用和感染动物模型的暂行管理办法》。这两个“办法”在当时起到了微生物实验室安全保障指导作用。

2004年5月中华人民共和国质量监督检验检疫总局和标准化委员会正式颁布了《实验室——生物安全通用要求》(GB 19489-2008)(《国标》)。2004年9月1日建设部与国家质量监督检验检疫总局又联合发布《生物安全实验室建筑技术规范》(GB 50346-2004),提出了生物安全实验室建设的技术标准。2004年11月12日,由温家宝总理签发中华人民共和国国务院令(第424号)公布施行《病原微生物实验室生物安全管理条例》(《条例》)。该《条例》规定了在病原微生物实验活动中保护实验人员和公众健康的宗旨,从而使我国病原微生物实验室的管理工作步入法制化管理轨道。此外,《条例》对我国防生物威胁和处理紧急卫生事件的建设具有现实和深远的意义。2004—2006年,我国共制定和颁布实施了13个法律法规、技术标准和技术规范。

此外,2005年卫生部在全国范围内开展了大规模的病原微生物实验室生物安全培训工作,2006年农业部也在全国范围内开展了大规模的病原微生物实验室生物安全培训工作^[4-6]。

(三)与国际技术标准接轨阶段(2010年以后):目前,我国已经建立了较为完善的实验室生物安全法律法规体系和技术标准体系,对微生物实验室生物安全的建设和发展起到关键支撑作用。但是,我国微生物实验室生物安全的技术标准、管理模式等与发达国家和世界组织的实验室生物安全技术标准和管理模式之间存在较大的技术差异:①过于要求生物安全实验室硬件,特别是BSL-3实验室和ABSL-3实验室的硬件建设要求远高于国外同类水平的实验室建设标准;②在高等级生物安全实验室的生物安全测试和评价技术方面缺乏有针对性的有效技术方法,还没有自己的技术标准;③微生物实验室人员的生物安全培训存在缺陷,特别是管理层人员的培训不到位;④微生物实验室生物安全管理存在多部门管理,评价标准不一致。

三、我国实验室生物安全法律法规和标准发展现状

近30年来,我国政府和部分专家已逐渐认识到实验室生物安全的重要性。20世纪80年代,在世界范围包括我国在内,肾综合征出血热疫情非常严重,

且实验室感染不断发生。为了规范我国实验室的生物安全工作,2002年12月,经卫生部批准并颁布了卫生行业标准《微生物和生物医学实验室生物安全通用准则》(WS 233-2002),这是我国生物安全领域的一项开创性工作。2003年SARS暴发,以及2004年中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所发生SARS冠状病毒实验室人员感染后,引起政府对实验室生物安全问题的高度关注。2004年5月颁布的《国标》提出了实验室生物安全防护等级、平面布局、防护技术要求等。同年发布的《生物安全实验室建筑技术规范》(GB 50346-2004),提出了生物安全实验室建筑的技术标准。截止2008年底,已经制定和颁布了19个实验室生物安全相关的技术标准、法律法规等,主要的有15个(表1)。

表1 我国已制定和颁布实验室生物安全技术标准和法律法规

序号	标准	制定颁布者/时间
1	病原微生物实验室生物安全管理条例	国务院/2004年11月12日
2	实验室——生物安全通用要求(GB 19489-2008)	国家质量监督检验检疫总局等/2008年12月26日
3	生物安全实验室建筑技术规范(GB 50346-2004)	建设部、国家质量监督检验检疫总局/2004年8月3日
4	微生物和生物医学实验室生物安全通用准则(WS 233-2002)	卫生部/2002年12月3日
5	可感染人类的高致病性病原微生物菌(毒)种或样本运输管理规定(第45号)	卫生部/2005年12月28日
6	人间传染的病原微生物名录	卫生部/2006年1月11日
7	兽医实验室生物安全管理规范(第302号)	农业部/2003年10月15日
8	高致病性动物病原微生物实验室生物安全管理审批办法(第52号)	农业部/2005年5月20日
9	动物病原微生物分类名录(第53号)	农业部/2005年5月24日
10	高致病性动物病原微生物菌(毒)种或者样本运输包装规范(第503号)	农业部/2005年5月24日
11	医疗废物管理条例(第380号)	国务院/2003年6月16日
12	病原微生物实验室环境安全管理办法(第32号)	环境保护部/2006年3月8日
13	人间传染的高致病性病原微生物实验室和实验活动生物安全审批管理办法(第50号)	卫生部/2006年9月
14	生物安全柜(YY0569-2006)	食品药品监督管理局/2005年7月18日
15	高等级生物安全实验室污染物排放标准(GB XXXX-200×)	环境保护部/待发布

这些法律法规和技术标准系统地规范和要求了病原微生物实验室建设标准、管理要求、设备要求、人员要求等,为科学化管理病原微生物实验室生物安全奠定了法律法规和技术标准的依据。

四、我国实验室生物安全关键技术和产品研究

现状

截至 2010 年底,通过国家合格评定委员会评审的 BSL-3 和 ABSL-3 实验室有 27 家。在通过生物安全认可的实验室中,生物安全关键技术和设备大部分是非标准的国产产品和部分进口设备混搭在一起构建而成,其中关键技术和设备依赖于国外进口。在这些实验室中,没有我国自己研究的关键技术和设备,即使是也未形成配套体系和标准。这些设备使用在同一个实验室,其性能发挥不均衡,整体生物安全防护性能不可靠,难以保证在运行过程中稳定性和可靠性。就实验室生物安全关键和产品而言,我国与国外存在较大的差距^[7-10]。

为了加快我国高等级生物安全实验室防护关键技术的突破,实现主要防护产品的国产化,从 2008 年起,在国家科技支撑计划和其他基金的支持下,开展了生物安全实验室生物安全防护关键技术和标准的研究,重点开展高等级生物安全实验室设施防护产品和标准、生物安全防护产品和标准、环境污染监测产品和标准等几方面关键技术、产品和标准的研究。目前,这些研究已经取得了关键技术的突破,试制出相关产品,正在编制相关产品的技术标准(表 2)。

2009 年,在国家“传染病防治重大科技专项”的资助下,开展了实验室生物安全保障技术平台的研

究,重点研究传染病相关研究实验室的生物安全保障技术,研制生物安全保障产品,制定相关技术标准和操作技术规范等,确保国家“传染病防治重大科技专项”实施过程中的生物安全。

截止 2010 年底,我国已建有病原微生物生物安全国家重点实验室、国家生物防护装备工程技术研究中心等国家重点实验室(中心),初步形成了较为完善的基础设施、研究体系。但是在实验室生物安全关键技术研发、产品性能测试等技术平台方面存在较大的不足,主要体现为技术平台不系统,评价方法不完善,缺乏有自主知识产权的研发技术平台(表 3)。

五、我国实验室生物安全管理现状

(一)高等级生物安全实验室的系列审批要求: BSL-3、BSL-4、ABSL-3 和 ABSL-4 实验室又称为高等级生物安全实验室,主要是从事高致病性病原微生物的科研、实验和检测等相关的实验室活动,因此,从高等级生物安全实验室建设立项、环境影响评价、生物安全认可、实验活动资格的审批等一系列环节都必须进行评审和批准。依据国务院《条例》、环境保护部《病原微生物实验室环境安全管理办法》、卫生部《人间传染的高致病性病原微生物实验室和实验活动生物安全审批管理办法》和农业部《高致病性动物病原微生物实验室生物安全管理审批办法》的要求,进行系列审批。

表 2 我国实验室生物安全关键技术装备的研发和生产现状

关键技术设备	主要应用领域	现状
个人防护装备		
N95、N99 防护口罩	防护病原微生物气溶胶,防止呼吸道吸入感染	研发成功,已生产和应用于生物安全实验室
呼吸道防护装备面型适合度测定仪	检测呼吸道防护装备(口罩、面具等)佩戴适合度	无,未立项
正压防护服	高等级生物安全实验室和高度危险环境的人员全身防护	正在研制中
生物安全防护设备		
二级生物安全柜及其生物测试仪器	生物安全二级以上实验室感染性材料的操作防护	研发成功,已生产和应用于生物安全实验室
三级生物安全柜	感染动物的饲养、微生物气溶胶动物感染试验等	已研制,试用中
感染动物负压饲养隔离器	啮齿试验感染动物的饲养	已仿制成功,用于实验室
负压解剖台	感染动物的解剖、取样等	已研制,试用中
三废处置设备		
气密型门和传递窗	高等级生物安全实验室的人员进出防护	已研制,试用中
在线更换隔绝式高效粒子过滤器	高等级生物安全实验室感染性空气的净化处置	已研制,试用中
高效粒子过滤器泄漏监测系统	排风系统高效粒子过滤器在线实时泄漏监测	研制中
污水输送和灭菌系统	高等级生物安全实验室感染性废水的处理	已研制,试用中
监控系统		
生物安全实验室外环境监控系统	监控生物安全实验室外环境的各种情况	已有
生物安全实验室内环境监控系统	监控生物安全实验室内环境的各种人员活动情况	已研制,试用中
实验室微环境污染监测采样系统	病原微生物实验室微环境微生物气溶胶污染的监测采样	已研制,试用中
实验室个人用微型空气采样器	病原微生物实验室工作人员呼吸道周边污染空气的监测采样	已研制,试用中
菌(毒)种监控系统	监控菌(毒)种保存地点的安全情况	不完善,有待改进和标准化

表3 我国生物安全实验室关键技术和设备评价平台的现状

关键技术平台	主要用途	现状
1.个人防护装备测试评价平台	N95、N99防护口罩,生物防护面具的防护性能测试和评价	已建立
	正压防护服的防护性能测试和评价	已建立
	高效过滤材料的防护性能测试和评价	已建立
2.生物安全防护设备研制和防护性能评价平台	二级生物安全柜对微生物气溶胶的防护性能测试和评价	已建立
	三级生物安全柜、感染动物负压饲养隔离对微生物气溶胶的防护性能测试和评价	在建中
	负压解剖台对微生物气溶胶的防护性能测试和评价	在建中
3.三废处置设备研制和评价平台	气密型门和传递窗防护性能测试和评价	在建中
	污水输送以及固液体灭菌设备的性能测试和评价	未建立
4.监控技术和评价平台	生物安全实验室内、外环境监控系统及菌(毒)种监控系统等性能测试和评价	在建中

1. 对于新建、改建、扩建三、四级实验室或者生产、进口移动式三、四级实验室的建设,建设单位应在国家发展计划改革委员会(发改委)的建设规划中已有立项,并提出建设项目的可行性论证。新建、改建或者扩建一、二级实验室,应向当地市级人民政府卫生主管部门或者兽医主管部门备案。

2. 在发改委立项论证通过后,向科技部提出三级和四级生物安全实验室建设必要性的审查报告,科技部组织专家对其建设的必要性进行论证。

3. 在通过可行性论证后,应开展环境影响评估论证。自2008年起,BSL-3和ABSL-3实验室的环境影响评估论证由各省、自治区和直辖市的环保局组织论证,并在国家环境保护部备案;BSL-4和ABSL-4实验室的环境影响评估论证由国家环境保护部评估中心组织;在高等级生物安全实验室建成后,由组织评估的单位对其进行环境影响评估验收;此外,国家和地方的环境保护行政主管部门还依照法律和行政法规的规定,对运行期间的实验室污染物排放进行监督检查。

4. 在高等级生物安全实验室建成后,还必须经建筑主管部门依法对实验室工程质量进行检测验收。

5. 在高等级生物安全实验室环境影响评估验收合格后,建设单位应向国家认证认可管理监督委员会提出生物安全认可申请,后者依据GB 19489-2008(2008版)《实验室——生物安全通用要求》对建成的实验室进行生物安全认可,合格者发给生物安全认可证书。

6. 获得生物安全认可证书的高等级生物安全实验室,如果所从事的高致病性病原微生物是人间传染的高致病性病原微生物,应向卫生部科教司实验室管理处申请高致病性病原微生物实验活动资格;如果所从事的高致病性病原微生物是动物传染的高致病性病原微生物,应向农业部科教司实验室管理处申请高致病性病原微生物实验活动资格。

所有高等级生物安全实验室在完成上述6项必要申请和批准后,方可开展批准的病原微生物种类和实验活动类型的实验室工作。

(二)实验室生物安全管理模式:在我国,生物安全管理还是一个新领域,可借鉴的经验不多,对其认识还在不断深入,特别是对于一个单位的生物安全管理制度的组织形式还缺乏统一认识。国务院《条例》对实验室生物安全管理提出了明确的要求。

1. 国家对实验室的生物安全管理模式:《条例》第四十一条规定,国务院卫生主管部门和兽医主管部门会同相关部门,组织病原学、免疫学、检验医学、流行病学、预防兽医学、环境保护和实验室管理等方面的专家,组成国家病原微生物实验室生物安全专家委员会。该委员会承担从事高致病性病原微生物相关实验活动的实验室设立与运行的生物安全评估和技术咨询、论证工作。依据这一条要求,国家病原微生物实验室生物安全专家委员会就是国家最高层面的生物安全管理机构。该机构目前设置在卫生部。

2. 省、自治区、直辖市的生物安全管理模式:在国家病原微生物实验室生物安全专家委员会之下的是省、自治区、直辖市在病原微生物实验室生物安全专家委员会。

《条例》第四十一条规定,省、自治区、直辖市人民政府卫生主管部门和兽医主管部门会同同级人民政府有关部门组织病原学、免疫学、检验医学、流行病学、预防兽医学、环境保护和实验室管理等方面的专家,组成本地区病原微生物实验室生物安全专家委员会。该委员会承担本地区实验室设立和运行的技术咨询工作。目前,省、自治区、直辖市在病原微生物实验室生物安全专家委员会的建立方面,已有部分省、自治区、直辖市建立了病原微生物实验室生物安全专家委员会,开始一级和二级病原微生物实验室备案工作。

3. 从事病原微生物工作机构的生物安全管理模式:第三层管理机构是开展病原微生物科研、检测等相关工作机构的生物安全管理委员会。

(1)单位生物安全管理委员会:二、三和四级生物安全实验室所在单位应设立生物安全委员会,主任应由单位法人或授权的分管领导担任,成员由本单位和聘请的外单位相关专业专家组成。生物安全委员会负责本单位的病原微生物实验室生物安全工作。承担从事高致病性病原微生物相关实验室运行的生物安全评估、技术咨询,试验方案、试验项目论证和审批相关操作规程等工作。

(2)实验室安全负责人:实验室安全负责人通常为安全委员会主任,至少应是该委员会有职权的成员。实验室安全负责人应有权阻止不安全的实验活动。还应当指定专门的机构或者人员承担实验室感染控制工作。生物安全实验室负责人应负责制订生物安全手册,以确保实验室设施、设备,个人防护设备、材料及各种规程等符合国家有关安全要求,确保试验的安全。并定期检查、维护和更新。

(3)实验室安全员:应具有与拟从事的实验活动相适应的工作人员,从事病原微生物试验活动的人员除具备专业技能外,还应接受生物安全培训,经考核合格,持有生物安全及专业上岗证。人员的身体及健康状况还应能符合从事该项工作的需要。

(4)生物安全手册:应制定符合本单位实际情况的生物安全管理规定、制度和操作规程,至少应该包括以下管理规定、规章制度和程序:①试验项目的申请、审批制度;②病原微生物实验室的使用及管理制度;③实验室设施安全检查和维修制度;④试验操作技术规程的论证和审批制度;⑤菌(毒)种使用和保存制度;⑥试验设备的安全检测校准和使用程序;⑦试验操作程序;⑧紧急情况及意外事故处理和报告程序;⑨污物及废弃物处理程序;⑩个人安全防护器材使用程序。

六、展望

综上所述,我国已初步建立了较为完善的实验室生物安全法律法规体系和技术标准体系,关键技术和防护产品研发进展顺利,大部分防护产品正在试用评价中。这些关键防护技术和产品,在我国未来的生物安全实验室建设和发展中将起到关键支撑作用。但是,我国微生物实验室生物安全的技

术标准、管理模式等与发达国家和世界组织的实验室生物安全技术标准和管理模式之间存在着较大的技术差异。因此,在国家“十二五”期间,我国实验室生物安全的发展重点,首先是应集中建立自己的防护产品技术标准,推广应用具有自主知识产权生物安全实验室防护技术和产品;其次,跟踪国外最新技术发展动态,及时更新我国的防护技术和产品标准;第三,应尽快与国际接轨,建立通用的技术体系和评价技术体系;打破各部门间的壁垒,实行由业务主管部门统一认可、授权和常态化监督管理的模式。

参 考 文 献

- [1] Nisii C, Castillett C, Di Carol A, et al. The European network of Biosafety-Level-4 laboratories: enhancing European preparedness for new health threats. *Clin Microbiol Infect*, 2009, 15(8):720-726.
- [2] Gronvall GK, Bouri N. Biosafety laboratories, biosecurity and bioterrorism: biodefense strategy, practice, and science. *Biosecur Bioterror*, 2008, 6(4):299-307.
- [3] Race MS. Evaluation of the public review process and risk communication at high-level biocontainment laboratories. *Appl Biosafety*, 2008, 13(1):45-56.
- [4] Li JS. The application guideline at biosafety cabinet—principle, using and validation. Beijing: Chemical Industry Press, 2005. (in Chinese)
李劲松,主编.生物安全柜应用指南——原理、使用和验证.北京:化学工业出版社,2005.
- [5] 祁国明,主编.病原微生物实验室生物安全(全国病原微生物实验室生物安全培训班卫生部规划教材).北京:人民卫生出版社,2005.
- [6] 农业部兽医局,中国动物疫病预防控制中心.兽医实验室生物安全指南.北京:中国农业出版社,2006.
- [7] Gronvall GK, Fitzgerald J, Chamberlain A, et al. High containment biodefense research laboratories: meeting report and center recommendations. *Biosecur Bioterror*, 2005, 5:75-85.
- [8] WHO. Biorisk management — laboratory biosecurity guidance. 2006.
- [9] Kimman TG, Smit E, Klein MR. Evidence-based biosafety: a review of the principles and effectiveness of microbiological containment measures. *Clin Microbiol Rev*, 2008, 21(3):403-425.
- [10] WHO. Laboratory Biosafety Manual, Third Edition, Geneva: 2004. (in Chinese)
世界卫生组织.实验室生物安全手册.3版.2004.

(收稿日期:2011-02-10)

(本文编辑:张林东)