

第1章

绪论

生物安全是国家安全的重要组成部分，实验室生物安全是生物安全的重点领域，为我国传染病防控提供了基础支撑，维护着生态安全与社会安定，是国家安全的重要保障。随着科技的进步，尤其是生物科技迅猛发展，生物安全实验室不仅在我国传染病预防控制、突发公共卫生事件处置方面，而且在动物防疫、植物防病、出入境检验检疫、健康食品检测和评价等方面发挥着极其重要的作用，为人类健康和社会经济发展提供了安全保障。同时生物科技被误用和滥用的风险更为严峻，通过基因改造、基因合成等生物技术产生新的病原体或毒素成为现实，生物恐怖事件的威胁将持续存在，其巨大潜在破坏力不容忽视。此外，近几年新发、突发传染病不断出现，2019年出现的新冠病毒感染疫情成为全球大流行疫情，病毒的不断变异给疫情的防控带来巨大压力，严重影响了人类健康和全球经济；疫源地在非洲中西部的猴痘，从2022年5月开始，很短时间内波及世界70多个国家，确诊病例上万，这些都给实验室生物安全带来巨大的挑战。我国高度重视生物安全实验室能力建设，不断加强法制机制建设，制定各种法律法规，加强生物安全实验室建设，规范实验室生物安全操作，提升生物安全实验室管理水平，增强科研人员生物安全意识和能力，为传染病疫情防控和研究提供坚强的保障体系。

1.1 生物安全与实验室生物安全

生物是整个自然界的一环，生物及其自然状态下形成的生态平衡，是整个人类和所有国家生存发展的重要条件，对人类和各个国家的生存发展具有多方面的意义。人类在开发利用生物资源过程中，不断创新发明新的技术，从不同方面增进了人类健康，使人类的寿命延长、抵抗疾病的能力不断增强。青霉素的发现为抗生素的广泛应用打开了一扇门，也成为第一种能够治疗人类疾病的抗生素，结束了小小的伤口就可以夺走一个人生命的历史。如今各类抗生素的发明和不断更新换代显著提高了人

类的生活质量，使人类的健康指数不断提高。疫苗的生产和使用使人类在应对传染病过程中由原来的被动化为主动，增强了人类抵御疾病的能力，消除了天花，有效遏制了鼠疫、霍乱等烈性传染病。

但生物技术，特别是基因技术的发展，为人类防病治病提供便利的同时也存在着各种隐患，科学家已在哺乳动物中实现“基因驱动”，基因驱动系统使变异基因的遗传概率从 50% 提高到 99.5%，可用于清除特定生物物种。随着基因编辑和基因驱动技术的发展，基因武器风险越来越高。这些对于维护国家安全提出了新挑战，如果失去价值导向，罔顾伦理风险，将会给一个国家带来灾难，甚至陷人类于灭顶之灾。近些年，生物安全相关问题频频发生，新冠病毒感染疫情和猴痘疫情都被世界卫生组织（World Health Organization, WHO）列为“国际关注的突发公共卫生事件”，这是 WHO 发布的最高级别警报。除此以外，近十年来相继出现了甲型 H1N1 流感、高致病性 H5N1 禽流感、高致病性 H7N9 禽流感、埃博拉、寨卡等重大新发突发传染病疫情。随着全球化程度不断加深，人际交往更加频繁，传染病疫情的传播也更快更广，即使远在世界另一极，也只是一趟航班的距离。实验室感染事件、生物恐怖威胁时有发生，生物多样性遭到严重破坏、外来物种入侵等重大生物安全问题一直存在，严重威胁人类健康、社会发展和国家安全。

为了维护国家安全，防范和应对生物安全风险，保障人民生命健康，保护生物资源和生态环境，促进生物技术健康发展，推动构建人类命运共同体，实现人与自然和谐共生，我国制定了《中华人民共和国生物安全法》，并于 2021 年 4 月 15 日正式施行。生物安全法对防范重大新发突发传染病、动植物疫情、病原微生物实验室生物安全管理、人类遗传资源与生物资源安全管理、防范生物恐怖袭击与防御生物武器威胁等做出规定，是我国生物安全领域的里程碑式法律，标志着我国生物安全进入依法治理的新阶段。生物安全法中明确定义，生物安全是指国家有效防范和应对危险生物因子及相关因素威胁，生物技术能够稳定健康发展，人民生命健康和生态系统相对处于没有危险和不受威胁的状态，生物领域具备维护国家安全和持续发展的能力。生物安全是国家安全的重要组成部分。维护生物安全应当贯彻总体国家安全观，统筹发展和安全，坚持以人为本、风险预防、分类管理、协同配合的原则。

实验室是实验人员工作的场所，是对研究的对象进行操作的场所，同时也是人员防护与环境保护的主要防护地。生物领域的实验室，涉及动物学、植物学、微生物学等多学科领域，其中从事病原微生物研究的实验室涉及病原微生物的培养、检测、鉴定，药物实验，诊断试剂和疫苗研发，动物实验等活动，具有较高的潜在安全风险。从人类开始在实验室从事病原微生物研究以来，就一直受到病原微生物实验室感染和泄漏的威胁，生物实验室获得性感染多数与操作病原微生物有关，还与实验室的防护等级、防护能力和使用频率、实验人员的素质和能力，以及实验室的安全管理体系等因素相关。

实验室生物安全是生物安全的重要内容之一，确保实验室生物安全，就是在进行病原微生物实验活动过程中，确保从事实验活动的工作人员的人身安全、防止实验室涉及的生物因子泄漏至室外，保护环境、社会和人类健康。

随着国家经济、科技水平的不断提高，尤其是 2003 年严重急性呼吸综合征（severe acute respiratory syndrome, SARS）疫情以后，我国对实验室安全问题越发重视，国家出台了一系列相关的法规

条例对实验室进行规范化、制度化的管理,实验室管理人员及相关学者对实验室生物安全的研究也越发深入。2004年4月,中华人民共和国质量监督检验检疫总局和中华人民共和国标准化委员会正式颁布的国家标准《实验室生物安全通用要求》(GB 19489—2004)是我国第一部关于实验室生物安全的国家标准。该标准的发布对我国实验室安全管理、公共卫生体系建设以及认证认可体系建设具有里程碑意义,标志着我国实验室生物安全管理和实验室生物安全认可工作步入了科学、规范和发展的新阶段。2004年9月,中华人民共和国建设部与国家质量监督检验检疫总局联合发布了《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,国务院颁布的《病原微生物实验室生物安全管理条例》是第一部与实验室生物安全相关的条例,规范和指导了我国实验室生物安全管理工作。随后又陆续颁布了实验室生物安全相关的各种条例和法规,使我国实验室生物安全工作进入法治化和规范化的轨道,不仅全方位提高了实验室工作人员的安全意识和水平,而且建立了实验室安全管理体系,极大推动了我国实验室生物安全的发展。

生物因素带来的安全危害一直是人类面临的巨大挑战,自农耕社会以来,瘟疫与灾荒就一直伴随人类社会发展的梦魇。生物安全实验室作为病原研究、监测和防控的基础支撑,必须得到保障和加强。我国实验室生物安全的发展起步较晚,尽管十多年来中国生物安全实验室快速发展,实验室管理体制趋于健全,实验室设备设施更加完善,生物安全实验室建设已初具规模和体系,这些实验室在国家新发突发传染病防控、疫苗研究、国家重大活动保障等方面发挥了重要作用,但是伴随着科技的进步,经济全球化的进程,人员流动和活动范围日益扩大,地球生态环境造成破坏,病原体跨物种、跨地域传播加速,新发和再发传染病持续存在,传染病疫情的发生呈不断加剧态势,对生物安全的需求不断增加,对生物安全实验室的管理制度、标准体系、设计建造技术、关键防护装备的研究、运行维护等方面提出了新的要求。面对挑战,有必要加强实验室生物安全能力建设,为传染病疫情防控和研究提供坚强的保障体系。

1.2 实验室生物安全基本概念与范围

实验室生物安全(laboratory biosafety)是指实验室的生物安全条件和状态不低于容许水平,可避免实验室人员、来访人员、社区及环境受到不可接受的损害,符合相关法规、标准等对实验室生物安全责任的要求。自从人类开始在实验室开展病原微生物研究,实验人员就直接面对、接触各种病原微生物,因此一直面临着病原微生物实验室感染和泄漏的威胁,从实验室感染事件的国内外文献可见,20世纪初至今,病原微生物实验室感染事件时有发生。随着人类对于病原微生物认识和研究的不断深入,根据病原微生物的传染性、感染后对个体或者群体的危害程度,我国《病原微生物实验室生物安全管理条例》中将病原微生物分为四类。第一类:能够引起人类或者动物非常严重疾病的微生物,以及我国尚未发现或者已经宣布消灭的微生物;第二类:能够引起人类或者动物严重疾病,比较容易直接或者间接在人与人、动物与人、动物与动物间传播的微生物;第三类:能够引起人类或者动物疾病,但一般情况下对人、动物或者环境不构成严重危害,传播风险有限,实验室

感染后很少引起严重疾病，并且具备有效治疗和预防措施的微生物；第四类：在通常情况下不会引起人类或者动物疾病的微生物。其中第一类、第二类病原微生物统称为高致病性病原微生物。伴随着病原微生物研究工作的开展，实验室感染事件的不断发生，由此提出了实验室生物安全的需求，并逐渐形成以生物安全实验室设施设备防护屏障、病原微生物实验室操作技术规范和实验室生物安全管理体系为核心的实验室生物安全基本概念。

1.2.1 生物安全实验室设施设备防护屏障

生物安全实验室（biosafety laboratory）是指通过实验室的设计建造、生物安全设备的配置、个人防护装备的使用，以及严格遵守预先制定的安全操作程序和管理规范等综合措施，确保操作生物危险因子的工作人员不受实验对象的伤害，确保周围环境不受生物因子污染，并保护实验对象（如病原微生物、样本）不被污染的实验室。只有实验室的生物安全条件和环境处于良好状态，才能避免实验室人员的感染及环境的污染。

生物安全实验室设施设备防护屏障是构成生物安全实验室的基本要素，也是实验室生物安全的基本保障，是保护实验人员免受感染和环境远离污染的安全防护屏障。实验室设施通常指实验室的建筑结构和配套的通风空调系统等整体性装置，一般为基础设施。根据对所操作生物因子采取的防护措施，将实验室生物安全防护水平分为一级、二级、三级和四级，其中一级防护水平最低；四级防护水平最高。依据国家相关规定：生物安全防护水平为一级的实验室适用于操作在通常情况下不会引起人类或者动物疾病的微生物；生物安全防护水平为二级的实验室适用于操作能够引起人类或者动物疾病，但一般情况下对人、动物或者环境不构成严重危害，传播风险有限，实验室感染后很少引起严重疾病，并且具备有效治疗和预防措施的微生物；生物安全防护水平为三级的实验室适用于操作能够引起人类或者动物严重疾病，比较容易直接或者间接在人与人、动物与人、动物与动物间传播的微生物；生物安全防护水平为四级的实验室适用于操作能够引起人类或者动物非常严重疾病的微生物，以及我国尚未发现或者已经宣布消灭的微生物。以 BSL-1、BSL-2、BSL-3、BSL-4（bio-safety level, BSL）表示仅从事体外操作的实验室的相应生物安全防护水平。以 ABSL-1、ABSL-2、ABSL-3、ABSL-4（animal biosafety level, ABSL）表示包括从事动物活体操作的实验室的相应生物安全防护水平。

实验室设备通常是实验室中包含的具有相对完整功能性的，以及独立使用的机械或机器，包括公共配套设备、安全防护设备和实验仪器等。安全防护设备主要用于对实验人员、实验对象和周围环境的安全保护，是确保实验室安全运行的关键要素。实验室安全防护设备一般包括生物安全柜、负压动物隔离装置、个体防护装备、压力蒸汽灭菌器和消毒设备等。

生物安全柜（biological safety cabinet, BSC）是具备气流控制及高效空气过滤装置的操作柜，可有效降低实验过程中产生的有害气溶胶对操作者和环境的危害。生物安全柜是实验室中主要的一级防护屏障装备，可保护操作人员、实验室环境和（或）工作材料免受操作含有生物因子的材料时可能产生的传染性气溶胶和飞溅物的影响，正确使用和维护的情况下，可以有效减少实验室相关感染。

根据结构设计、正面气流速度、送风、排风方式不同，将生物安全柜分为Ⅰ级、Ⅱ级和Ⅲ级。

负压动物隔离装置是通过送风、排风设备及高效滤器的组合应用，维持动物隔离装置的负压，使得动物隔离装置与环境之间保持一定的压力差和洁净度，以避免感染事件发生或污染环境，负压动物隔离装置分为独立通风笼具、非气密式动物隔离设备和手套箱式动物隔离设备。

个人防护装备（personal protective equipment, PPE）是指用于个人穿戴、具有隔离、过滤或消除污染功能、保护操作人员不受物理、化学和生物等有害因子伤害的器材和用品。个体防护装备主要包括眼镜、口罩、面罩、防毒面具、帽子、防护服、手套、鞋套以及听力保护器等，所保护的部位主要包括眼睛、头面部、躯体、手、足、耳（主要保护听力）以及呼吸道。在生物安全实验室中开展工作，必须使用恰当的个体防护装备，与生物安全柜等设施共同组成物理防护屏障，保护实验人员免于生物因子的危害。

压力蒸汽灭菌器温度随蒸汽压力增高而升高，利用压力蒸汽和高热释放的潜热进行灭菌，是目前可靠而有效的灭菌方式。适用于耐高温、高压、不怕潮湿的物品的灭菌，对感染性物质和废弃物的去污染无害化处理。

消毒灭菌装置是实验室生物安全的重要保障。由于生物安全实验室的消毒对象种类多、影响消毒效果的因素多，选择经过验证的高效、环保、安全的消毒方法，对于保障实验室生物安全、实验室人员身心健康非常重要。世界上多数高等级生物安全实验室都在使用气体或蒸汽方法对实验室内环境、生物安全柜、动物隔离装置等进行消毒或灭菌。

1.2.2 病原微生物实验室操作技术规范

病原微生物实验室操作技术规范是指在开展病原微生物实验活动的实验室中，建立的一套符合国家或国际法规要求，经过验证、安全、可靠的实验室操作技术规范，适用于所有开展病原微生物实验活动的实验人员。实验人员必须严格遵守实验室操作技术规范，以保护实验室和社区的人员免受感染，防止环境污染，并对实验中的材料提供保护。

实验室是开展病原微生物实验活动的场所，也是人员防护与环境保护的主要场所。实验室应编制简明易懂、可操作性强的安全手册，供实验室所有人员学习和遵守执行。实验室规范化操作是避免病原微生物实验室人员感染及伤害的关键环节，为减少或避免实验过程中的失误、操作不规范以及仪器设备使用不当造成的事故或事件，应对开展的病原微生物实验活动进行风险评估，制定相应的病原微生物标准操作技术规范。

病原微生物实验室活动分为实验室常规实验、感染性材料实验和动物实验，由此制定的相关标准操作技术规范，具体内容如下。

1. 生物安全实验室良好的工作规范

良好的实验室工作规范是实验室有序安全的保障，实验人员应掌握生物安全实验室的良好工作规范；包括建立并执行准入制度，所有进入人员要知道实验室的潜在危险，符合实验室的进入规定；建立良好的内务规程；规范个人行为，在实验室工作区不要饮食、抽烟、处理隐形眼镜、使用化妆品、

存放食品等；工作前应掌握生物安全实验室标准的良好操作规程；正确使用适当的个体防护装备。

2. 生物安全实验室仪器设备的操作规范

实验室活动离不开仪器设备的使用，正确使用仪器设备可以保证实验的有序正常开展，保护操作人员和实验对象的安全，维护实验室的安全。应制定仪器设备的使用标准操作规范，定期对仪器设备进行性能检测和维护保养。

3. 感染性材料的操作规范

对从事的病原微生物种类及开展的实验活动进行风险评估，确定其在生物安全相应级别的实验室内开展实验活动，并对所进行的实验活动制定标准操作规范。常见的实验活动包括感染性材料的样本分装、菌（毒）株的分离、培养、检测、鉴定等活动。同时需制定相应的废弃物处理标准操作规范，以保证实验结束后废弃物的正确处理，防止感染性材料再次污染，保护人员和环境的安全。

4. 动物实验相关的操作规范

动物实验是根据实验目的，选用符合实验要求的动物，根据科学的实验方案，在相应的环境设施中进行各种科学实验并观察、记录动物的反应过程及结果，以获得新知识或进行验证的活动。应根据实验动物的种类、所开展的病原微生物危害程度制定相应的实验动物操作技术规范，选择适用于所操作动物的设施、设备、实验用具等，将实验动物饲养在可靠的专用笼具或防护装置内。动物实验时，要采用适当的保定方法或装置来限制动物的活动性，动物饲养人员和实验操作人员要有实验动物饲养或操作上岗合格证书等。

5. 实验活动中的应急处置规范

实验室应急处置规范是为应对实验活动中可能产生的意外事故，以及火灾、水灾、地震或人为破坏等突发紧急情况而制定的应急方案；应至少包括组织机构、应急原则、人员职责、应急通信、个体防护、应对程序、应急设备、撤离计划和路线、污染源隔离和消毒、人员隔离和救治、现场隔离和控制、风险沟通等内容。

1.2.3 实验室生物安全管理体系

实验室生物安全管理体系是一个实验室系统化、明文规定、用于解决实验室生物安全问题相互关联的一组要素，其作用是维护实验室的活动符合实验室生物安全的规定，可自行发现、纠正问题，改进、提高实验室生物安全性，实现实验室生物安全发展的方针和管理目标，以持续满足实验室生物安全管理的需求。实验室管理的目标是确保实验活动安全、有序，实验结果准确、有效，因此实验室生物安全管理体系应具备系统性、全面性、有效性及适应性，即管理体系应覆盖管理活动的要素，要素之间相互联系，能有效协调。

实验室生物安全管理体系包括组织机构设立，实验室生物安全管理方针和目标确定，岗位职责明确，实验人员、实验活动、设施设备的管理，实验室生物安全体系文件编写等。建立实验室生物安全管理体系是一项系统工程，是实验室内部各部门与关联的要素组成的一个整体，其核心是合理、科学和完整。依法管理是实验室生物安全管理工作的出发点和落脚点，使管理工作有据可依。我国

从 21 世纪初就相继颁布了一系列法律法规、标准和技术文件,如《中华人民共和国传染病防治法(修订版)》《病原微生物实验室生物安全管理条例》《医疗废弃物管理条例》《实验室生物安全通用要求》《人间传染的病原微生物名录》《中华人民共和国生物安全法》等,为实验室生物安全管理工作提供了法律依据,对实验室生物安全管理与实验室建设工作提出了具体技术要求,是实验室管理文件编写的主要依据。

实验室生物安全管理体系文件是建立实验室生物安全管理体系的基础,也是体系评价、改进、持续发展的依据。实验室生物安全管理体系文件基本框架一般分为四个层次:生物安全管理手册、程序文件、标准操作规程和记录表格、报告等。

实验室生物安全管理手册是实验室生物安全管理的纲领性文件和政策性文件,是生物安全管理的第一层次文件,直接关系到生物安全管理工作的成效和体系运行效率。应包括:组织结构、人员岗位及职责、安全及安保要求、管理人员的权限和责任等、生物安全管理方针和管理目标、生物因子风险评估和风险控制、实验活动和实验材料的管理、安全监督、事故报告等。

程序文件是生物安全管理体系的支持性文件,目的是便于对生物安全管理体系所涉及的关键活动进行连续和有效的控制。程序文件应明确规定实施具体安全要求的责任部门、责任范围、工作流程及责任人、任务安排及对操作人员能力的要求、与其他责任部门的关系、应使用的工作文件等;应满足实验室实施所有的安全要求和管理要求的需要,工作流程清晰,各项职责得到落实。

标准操作规程即作业指导书,是指设施、设备、实验方法的具体操作过程,事物所形成的技术细节的描述,是一个可操作性的文件,是指导实验人员完成其具体工作任务的指导书的指南,需要足够详细明确。

记录是为了给已完成的活动或达到的结果提供客观证据的文件,是生物安全管理体系文件的重要组成部分。应明确规定对实验室活动进行记录的要求,至少应包括记录的内容、记录的要求、记录的档案管理、记录使用的权限、记录的安全、记录的保存期限等。保存期限应符合国家和地方性法规或标准的要求。

1.3 实验室生物安全历史发展

生物安全实验室是开展传染病防治、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微生物感染并防止病原微生物泄漏到外环境提供重要的安全平台。自 19 世纪末发现致病菌,人类开始在实验室从事病原微生物研究的过程中一直伴随着实验室感染事件的发生,实验室生物安全与生物安全实验室是一对孪生兄弟,推动了实验室生物安全的发展,并最终形成规范化、标准化的现代生物安全实验室。徐涛院士等将实验室生物安全发展分为 4 个阶段,即萌芽期(1949 年以前)、形成期(1949—1983 年)、成熟期(1984—2004 年)和繁荣期(2004 年至今),与此相应的生物安全实验室从最初萌芽到快速发展,最终形成实验室全球合作发展期也经历了 4 个阶段。本文将结合生物实验室的发展对实验室生物安全的各阶段进行介绍。

第一阶段是 1949 年以前，实验室生物安全萌芽期，对生物危害的认识促进了生物安全起步，提出并逐步实现生物安全防护。

传染病是人类健康的大敌，从古至今，鼠疫、伤寒、霍乱等许多可怕的病魔夺去了人类无数的生命。人类要战胜这些凶恶的疾病，首先要弄清楚致病的原因。第一个发现传染病是由病原细菌感染造成的人是德国科学家罗伯特·科赫。他在 19 世纪末提出的科赫法则，是用以验证细菌与病害关系的科学验证方法，被后人奉为传染病病原鉴定的金科玉律，自此开启了病原微生物感染致病相关研究，霍乱弧菌、结核分枝杆菌、鼠疫耶尔森菌、伤寒杆菌等病原微生物不断被发现。随着不断研究病原微生物致病机制的同时，工作过程中造成的感染事件不断出现，从事病原微生物有关的实验人员感染病原微生物的危险性明显高于普通人群。最早记录的实验室感染事件为 1886 年德国科学家科赫发表的关于霍乱的实验室感染报告和 1893 年法国报道的一例实验室感染事件，实验人员在培养细菌过程中意外感染破伤风。此后，世界各地先后报道多起实验室感染。1938 年，美国密歇根州立学院 45 名工作人员感染布鲁氏菌，其中 1 例死亡，多人隐性感染，推测是同楼的布鲁氏菌实验室造成的感染。1947 年，美国 NIH 发生 47 例 Q 热感染，研究者认识到这些病例与实验室内形成立克次体气溶胶有关。

随着病原微生物研究范围逐渐扩大、种类日益增多、深度不断增强，在科学研究、临床诊断、制剂生产等过程中研究人员意外感染事件的报道越来越多，有关病原研究过程中的生物安全防护问题越来越引起人们的重视，在对实验室感染事件的研究中逐渐形成了生物安全的理念。19 世纪末，以罗伯特·科赫为首的微生物学家开始尝试设计简单的生物安全柜用来开展微生物学实验；20 世纪初，科研人员开始设计各类防护装置来避免实验室感染事件的发生，1943 年由美国人设计的Ⅲ级生物安全柜基本成型，并于 1944 年被用于美国马里兰州迪特里克美国陆军生物武器实验室。与此同时，操作病原微生物以及处置传染病患者和传染病疫情过程中的个体防护逐渐被人们认识，并形成基本统一的规范，包括穿防护服、佩戴手套，特别是应对呼吸道传播的病原微生物时佩戴口罩。

第二阶段是 1949—1983 年，即实验室生物安全形成期，是生物安全防护屏障的探索与实施。

1949 年 Sulkin 和 Pike 发表第 1 篇与实验室感染相关的调查报告，总结了 222 例病毒性感染，其中 21 例（9.4%）是致死性的；至少有 1/3 病例的感染与操作感染性动物和组织相关；有 27 例（12.2%）为已知事故引起。随后于 1951 年，他们开展的美国全国性实验室感染调查活动，参与的实验室约 5000 家，实验室感染涉及细菌、病毒、真菌、立克次氏体等 60 多种病原体，共计 1342 例实验室感染者，其中 39 例死亡，但只有 1/3 的实验室感染被记录下来。调查截至 1976 年，美国累积实验室感染病例达到 3921 例，不到 20% 与明确事故相关，80% 以上的可能是由于暴露于实验室气溶胶而造成的感染。

在认识到生物危害的同时，生物安全学科也在探索实验室生物防护措施的过程中逐步建立起来。1950 年，美国公共卫生协会组织的学术会议上展出了生物安全防护一级屏障设备，随后，以美国陆军生物武器实验室的现代生物安全之父阿诺德·魏杜姆（Arnold G. Wedum）为首的科学家科学评估了处理危险病原微生物的风险，特别是各种微生物操作中产生气溶胶的风险，制定了相应的操作规程和管理办法，使用合理有效的微生物学实验技术，设计研发相关设备和设施。20 世纪 60 年代早期

提出的单向气流概念开始应用于实验室和生物安全柜,结合同期研究发现的交叉污染和交叉感染等情况,提出将从事感染性疾病研究的实验室进行整体设施改造和区域化管理,逐渐形成实验室防护的思想,以实现研究人员和周围环境的保护。

美国学者于1969年提出对微生物的危害性进行分级,并于1976年和1981年分别进行了修订,将微生物按危险类别从高到低分了4个等级。1979年,WHO采用了美国对微生物的分级标准;1983年WHO发布了《实验室生物安全手册》(*Laboratory Biosafety Manual*, LBM)(第1版),提倡各国接受和执行生物安全的基本概念,同时鼓励各国针对本国实验室如何安全处理病原微生物制定具体的操作规程,并为制定这类规程提供专业指导。从此,生物安全实验室在世界范围内有了一个统一的标准和基本原则。

第三阶段为1984—2004年,即实验室生物安全成熟期,生物安全指南与标准促进生物安全实验室发展,使生物安全实验室进入标准化建设阶段。

1983年,《实验室生物安全手册》(第1版)的发行推动了实验室生物安全的发展,已经有许多国家利用该手册所提供的指导原则制定了本国的生物安全操作规程。1984年美国发布的第一版《微生物和生物医学实验室生物安全》(*Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*, BMBL)也成为实验室生物安全的基础文件。1993年生物安全等级制度的建立,以及1993年和2004年《实验室生物安全手册》第2版、第3版的相继出版,标志着实验室生物安全步入成熟期。

尽管采取了各种预防实验室感染的措施,但实验室感染仍时有发生。Kao AS等对美国1990—1994年结核杆菌实验室感染情况的调查,有13个实验室中的21名实验人员感染结核杆菌,其中7例是明确的实验室感染,6例无法确定感染源。1981—1992年关于艾滋病毒职业感染的数据显示,美国共有32名卫生保健工作者患有职业性获得性艾滋病毒感染,其中有25%是实验室工作人员。Sejvar JJ等使用listservs上的帖子调查了实验室获得性脑膜炎球菌感染的风险,获得1985—2001年世界各地发生的实验室获得性脑膜炎球菌病的报告,确定了16例可能的实验室病例,包括美国6例。9例(56%)由血清型B引起,7例(44%)由血清型C引起,8例(病死率50%)死亡。

值得注意的是,自1965年以来,实验室获得性感染的年度数量稳步下降。例如,英国1988—1989年的调查结果发现,实验室感染发病率为82.7/10万,而1994—1995年的实验室感染发病率为16.2/10万。说明随着对病原微生物的危害认识,人们更加重视实验室安全,通过使用适合的生物安全实验室、生物防护设备如生物安全柜,以及个人防护设备,从而不断减少病原微生物的危害。

针对实验室感染,研究学者意识到除了加强实验室生物安全防护,还应加强生物安全管理体系。在20世纪末,全球性、区域性及各国的生物安全法规、标准纷纷出台,并及时更新,趋向于全球统一,形成了4个不同级别的生物安全实验室制度,这些生物安全指南和标准的发展,不仅促进了实验室生物安全的发展,也促进了生物安全实验室的全球建设,使生物安全实验室的理念和标准更加科学、合理,进入标准化建设阶段。

第四阶段,2004年至今,即实验室生物安全繁荣期,也是生物安全实验室全球合作发展期。

2003年突然暴发的SARS疫情波及全球多个区域,在全球控制疫情流行后2003年9月—2004年4月,新加坡、中国台湾地区、安徽省和北京市等国家和地区先后出现了SARS感染病例,且均

源于实验室感染，这使得各国政府和科研人员对生物危害有了更深刻的认识，促进了实验室生物安全进入全面发展的繁荣期。

新发突发传染病的传播比以往更容易，可以在很短时间就波及全球。新冠病毒感染疫情在短短几个月就发展成为全球大流行疫情，截至 2022 年 8 月，已造成约 5.8 亿人感染，约 640 万人死亡，且病毒的不断变异给疫情的防控带来巨大的压力，严重影响了全球的经济和人类的健康；自 2022 年 5 月开始的猴痘疫情，截至 2022 年 8 月，在 3 个月时间波及世界 89 个国家，确诊病例 3 万多人。突发的疫情使得实验室的使用频次加大，实验人员高负荷工作给实验室生物安全带来隐患。

随着全世界范围内新发突发传染病疫情如 SARS、禽流感、埃博拉、新型冠状病毒等传染病疫情的暴发流行，各国均加大对高致病性病原微生物的研究，纷纷加速建设本国的高等级生物安全实验室，并在新时期逐渐开始建立实验室网络体系，对提高其所在国家生物威胁应对能力发挥着重要作用。同时各国着重建立生物安全实验室的合作体系，构建高等级生物安全实验室群，以更好地应对全球一体化所面临的传染病防控和生物威胁新形势，进入了生物安全实验室的全球合作发展期。

尽管各国都制定了相应的管理制度，采取了各种生物安全防护措施，但仍不能完全避免生物安全事件的发生，实验室生物安全管理成为备受关注的因素。我国自 2003 年 SARS 疫情后，实验室生物安全工作得到高度重视，2004 年 11 月国务院颁布了《病原微生物实验室生物安全管理条例》，规范和指导了我国实验室生物安全管理工作。随后，我国陆续颁布了各种法规和制度。目前我国在生物安全实验室国家标准、国家认可制度、国际合作等领域形成了自己的特色，从而在国际实验室生物安全领域拥有了一定的话语权。《中华人民共和国生物安全法》是我国生物安全领域的里程碑式法律，这部法律的正式施行标志着我国生物安全进入依法治理的新阶段。

1.4 实验室生物安全事件

病原微生物实验室涉及各级医疗卫生、科研教学、出入境检验检疫以及相关企业领域实验室，是人类用于进行病原研究的特殊工作环境，实验人员直接面对、接触各种病原微生物。自人类开始病原微生物研究，实验室生物安全事件时有发生，自德国科学家科赫 1886 年发表的实验室霍乱感染病例报告以后，相关实验室感染报道不断增多，病原微生物的危害及实验室感染的潜在风险，促进了生物安全理念形成与发展，并最终形成了由防护屏障、病原微生物操作技术规范和实验室生物安全管理体系为核心的现代生物安全实验室。但是近些年随着生物安全实验室数量的剧增，各种各样的生物安全泄漏事件也层出不穷，有研究表明实验室生物安全事故与实验室的数量呈正比例增长。

实验室生物安全事件的实际发生率很难计算，一方面是因为没有系统的实验室生物安全事件报告系统，实验室相关感染的监测数据较难收集；另一方面实验室感染与常规疾病发生的感染途径可能不同，相应地，其疾病的潜伏期或临床症状可能不典型，不易判断；此外，实验室人员或主管部门可能担心受处罚或荣誉受损，而隐瞒不报。可用数据仅限于已发表的事件报告、特定微生物感染事件或基于已发生的生物安全事件的回顾调查，对这些数据进行潜在的安全问题分析、危害的关键控制点分析

对于生物安全控制非常必要，但历史数据可能不一定适用于当前实验室的工作环境和新技术。

1.4.1 实验室生物安全事件的历史

1915年 Kisskalt 发表了第一份伤寒杆菌实验室感染事件调查报告，1885—1915年，有50例实验室伤寒病例，其中6例死亡病例，感染途径包括气溶胶生成、锐器损伤、摄入、口腔移液和飞溅到黏膜上。Sulkin 和 Pike 于1951年发表的实验室感染专题调查报告，涉及美国约5000个实验室，包括国家和地方的卫生部门、医院、医学院校、兽医学校、研究所、商业的生物学实验室等，共计1342例实验室感染者，但其中1275例发生在1930年以前，涉及60多种不同的微生物，其中细菌27种，病毒22种，立克次体5种，真菌6种，寄生虫12种，发病最多的是布鲁氏菌病等10种疾病。在1342例实验室感染者中，有39例死亡，病死率为2.9%。Sulkin 于1961年、1976年再次统计美国实验室感染情况，实验室感染病例总数和病死率都有所增加，分别为2348例病毒（病死率为4.6%）和3921例细菌感染（病死率为4.2%），细菌感染仍占优势，其次是病毒感染。Pike 等1985年做了更为广泛的调查，包括美国及其他国家的实验室感染，发现实验室感染中细菌与病毒感染的比例发生了变化，1930—1950年的20年中，细菌感染者占57%，病毒感染者占20%，而1950—1965年，细菌感染者的比例下降到30%，病毒感染者则上升到39%，且病毒感染者的病死率较高。Harding 和 Lieberman 综述并分析了58份发表的文献，1980—1991年间的375例实验室感染者，多数与细菌感染相关，主要由伤寒沙门菌、布鲁氏菌和衣原体引起；约3/4的病毒感染由虫媒病毒和汉坦病毒引起；95%的立克次体感染由伯氏考克斯体引起。

随着人们对生物危害的认识不断加深，提出并逐步实现了生物安全防护，制定了相应的操作规程和管理办法，设计并研发了相关防护设备和设施，最终形成了现代生物安全实验室。由于不同防护等级的实验室其数量、防护能力、使用频率及主要用途的差别，导致各等级实验室发生生物安全事件的情况不同。裴杰等根据发表的文献对1980—2015年不同病原体引起实验室感染情况及致死率按不同级别实验室进行了分析，BSL-2实验室是进行低致病性病原微生物实验操作的基础实验室，该型实验室具有生物防护的基本功能，只进行一般的实验研究，因此发生的生物安全事件较少。BSL-4实验室是目前全世界防护等级最高的实验室，但该型实验室造价昂贵、维护运行成本较高且需要极高的技术要求及高层次的专业技术人员，尽管其开展的病原微生物危害性最高，但由于其数量稀少及较强的防护功能，该型实验室发生的生物安全事件也较少。BSL-3实验室是目前全球范围内进行致病性病原体研究的主流实验室，但面对风险未知的病原体及高致病性病原体该型实验室的防护能力又较低，所以BSL-3实验室中发生的生物安全事件最多。相对细菌而言，病毒往往具有极强的传染性及扩散能力，且致病性、致死性较高，除此之外，针对病毒的特异性药物及治疗手段匮乏，导致相关人员易受感染且病死率较高。

1.4.2 实验室生物安全事件的常见原因及其危害

气溶胶感染是引起实验室感染的主要原因，在实验过程中，用火焰烧灼接种后的接种环、使用吸管稀释或混合菌液、注射器排气、将感染性液体由一个容器移入另一容器、打开冻干培养物等操作，均可产生气溶胶。此外使用匀浆机、振荡仪、超声波破碎仪等处理感染性材料时都可以产生感染性微生物气溶胶。1976年 Pike 发表的 3921 例实验室感染中，59% 发生在科研实验室，17% 发生在诊断实验室。约 70% 的实验室感染与直接操作病原微生物相关，包括操作感染性材料、动物实验、传染性气溶胶和意外事故相关，约有 20% 为原因不清的实验室感染被合理地假设为暴露于传染性气溶胶引起。意外事故是实验室感染的第二个常见原因，包括仪器设备或设施出现意外故障和操作人员出现疏忽和错误操作，如针刺、利器切割、感染性材料飞溅或溢出、动物咬伤、抓伤或逃逸等。

生物安全事件可能只是个别实验人员引起的，但其背后却隐藏着巨大的公共风险，其危害程度远远超过一般公害，最终造成的危害不仅限于实验者本人，同时还殃及周围同事或社区中的人群，甚至可能涉及周围的环境。1979年4月4日—5月18日，莫斯科东部叶卡捷琳堡市出现 79 例炭疽，其中 64 例死亡；同时，该市郊区 5 个村庄也发生家禽炭疽暴发。经调查确认是军方一个微生物实验室未及时安装高效过滤器造成的炭疽杆菌泄漏。当时政府为 5 万人注射了疫苗，用氯对患者所在的医院进行了彻底消毒，房屋也被清洗，野狗被扑杀，街道的表层被推土机挖走后重铺。

2003 年突然出现的 SARS 暴发疫情很快波及世界各地，在全球控制疫情流行后约 3 个月的 2003 年 9 月，新加坡国立大学研究生在环境卫生研究院实验室中感染 SARS 病毒，原因是研究院同一时间处理多种不同的活性病毒，因处理程序不当，SARS 病毒污染了这名研究生研究的西尼罗病毒材料而造成感染。2003 年 12 月一名中国台湾地区的 SARS 研究人员在实验室感染 SARS 病毒，直接原因是这名研究人员在实验室内未能遵守规章，因操作疏忽而感染 SARS。2004 年 4 月安徽省、北京市先后发现新的 SARS 病例，起源于实验室内感染，是一起因实验室安全管理不善，执行规章制度不严，技术人员违规操作，安全防范措施不力，导致实验室污染和工作人员感染的重大责任事故。

2005 年 4 月 13 日，世界卫生组织向全世界 18 个国家的数千个实验室发出了立即销毁 H2N2 流感病毒样品的警报，此样品为美国“梅里迪安生物科技有限公司”错误分发的于 1968 年在自然界已消失的流感样品。为防止暴发大规模的流感疫情，有关国家的实验室接报后立即与时间赛跑，快速投入销毁 H2N2 流感病毒的行动。

1.4.3 实验室生物安全事件的管理

实验室生物安全最重要的原则是“安全第一”，首先要保护操作者的安全，其次是环境的安全。实验室生物安全事件发生突然，不可预见，但造成的危害比较严重，可能引起实验人员的感染，严重的可能造成人员的死亡，甚至导致环境污染和大量人群感染。为预防和控制实验室生物安全事件发生，需要加强实验室生物安全管理，严格执行国家和有关部门的实验室生物安全规范与标准。

对操作的病原微生物进行潜在危险识别和风险评估,只有在具有相应级别的生物安全防护设施内才能从事高危险级别的病原微生物研究,生物安全防护设施要有标准的硬件条件(包括设施、设备、个人防护装备),也要有规范的实验室管理和操作程序。

实验室的生物安全管理涉及多个方面,包括建立生物安全管理体系、人员管理、感染性材料管理、设施与设备管理、废弃物管理、个人防护和应急预案等。应加强实验室的管理,切实做到实验人员严格遵守实验室管理和操作规范,按照实验室的要求严格控制用于实验的微生物种类。建立和完善突发公共卫生事件的应急机制,定期对人员进行培训和演练,一旦发生生物安全事件,当事人应迅速准确地采取应对措施,报告事故发生情况,相关部门立即启动应急预案。

1.5 实验室生物安全建设意义

实验室生物安全是生物安全的重要内容,不仅是传染病预防控制在内的生物医学领域工作的基础支撑,而且与环境安全和社会安全息息相关。新发突发传染病、生物恐怖、生物技术谬用等对我国人民健康、经济发展和国家安全构成了重要威胁。我国实验室生物安全起步较晚,尽管自2003年SARS疫情后,我国生物安全得到足够重视,生物安全实验室快速发展,实验室管理体制趋于健全,但与发达国家先进的设施设备及实验室管理理念仍有一定的差距。随着信息化、人工智能等技术的发展,实验室生物安全面临着技术革新的挑战,因此加强实验室生物安全建设具有重要意义。

1.5.1 传染病预防控制和病原微生物研究的需求

随着经济全球化的发展,人类活动的日益频繁,气候变化、生态改变、环境污染等加剧了微生物的适应性变化、病原体跨物种传播。自2003年SARS疫情,新发、突发疫情不断,先后经历了H5N1禽流感、H7N9禽流感、中东呼吸综合征、埃博拉病毒病,到2019年开始延至现在的新型冠状病毒感染疫情,对全球造成了严重影响。为应对未来更多未知或新发传染病在人群中流行传播,应加强实验室生物安全建设,制定科学的防控策略。

科学的传染病疫情防控离不开对病原微生物的研究,通过研究病原微生物的生物特性及其传播流行的规律,可以了解其毒力及致病性,并根据这些特性制定出科学的防控措施。在研究病原微生物,尤其是高致病性病原微生物时,必然应用生物安全防护设施设备,因此加强生物安全建设有助于对病原微生物的研究,有助于保护实验人员和环境。

1.5.2 生物安全实验室发展的需求

我国自2003年SARS疫情后,加快了生物安全实验室的建设步伐,我国高等级生物安全实验室从最初的几个发展到现在已经初具规模和体系,几乎每个省都至少有一套高等级实验室,在建设过

程中培养了一批工程设计公司和设计师，成就了生物安全实验室的设备制造商，并建立了生物安全领域的专家群。这些实验室在国家新发突发传染病防控、疫苗研究、国家重大活动保障等方面发挥了重要作用。

生物安全实验室和生物安全防护设备是生物安全的支撑，增强实验室设施设备的性能有助于提高生物安全实验室的能力和降低风险。随着我国生物安全实验室的需求和建设不断增多，一些做普通洁净室工程的公司也逐渐进入生物安全实验室的建设市场，但这些公司对生物安全实验室不够了解或缺乏建设高等级生物安全实验室的经验，所建的生物安全实验室特有的检测项目较难达标。此外，我国高等级生物安全实验室的生物防护设备如Ⅱ级生物安全柜、压力蒸汽灭菌器、生物防护口罩等国产化技术、产品、标准已成熟，能满足生物安全三级实验室的使用要求，但品牌、质量仍不及同类进口产品，生物安全四级实验室装备的进口率尤为突出。

因此，加强实验室生物安全建设，加大生物安全实验室关键设施设备的研发，提高设备产品的稳定性、安全性和有效性，加强高等级生物安全实验室自动控制 and 人工智能等领域的产品研发，对于提高实验室生物安全保障能力具有重要意义。

1.5.3 实验室生物安全管理的需求

尽管我国在生物安全方面经过几十年的发展，制定了一系列生物安全的法律法规和行业规范，实验室管理体制趋于健全，然而我国关于生物安全的法律法规和行业规范多为宏观性的指导与规定或质量要求标准，对日常实际工作中的操作规范缺少清晰的具体要求，导致这些指导性要求较难对实验生物安全工作提供可靠的具有操作性的技术支持。同时，生物实验室作为处理各类病原体及感染动物的特殊场所，实验室研究过程中菌毒种管理、病原体样本贮存、运输和处理等过程中管理方面存在重视程度不够和监管不到位的现象，缺乏全国统一的高等级生物安全实验室科学、规范、有效的运行监管制度。

高素质的生物安全实验室相关从业人员有利于实验室的管理和控制实验操作过程中的风险，应加强生物安全实验室人员的能力建设，包括管理人员和实验人员。生物实验室的建造、管理、运行涉及生物学、医学、工程学、建筑学等诸多领域，需要多个学科的交叉融合，高等级实验室管理人员不仅需具有专业知识背景，丰富的实验室工作经验，还需了解多个学科的基础知识。实验人员的素质决定了一个实验室的生物安全状况，因此还需加强管理人员和实验人员的技术能力和生物安全责任意识，保证其掌握实验室技术规范、操作规程、生物安全防护知识和实际操作技能，以及应急事故处理技能。

总之，加强实验室生物安全建设对于我国生物安全具有重要意义，可以完善我国生物安全相关法律法规，建立更有针对性、专业性的生物安全实验室法制体系，加强实验室生物安全监管，为国家生物安全防护提供强有力的支撑；可以加强人才队伍建设，培养优秀的设计、建设、管理以及操作人才，为实验室生物安全提供技术支持和服务；可以加快研发生物安全防护装备，提升高等级生物安全实验室的生物安全防护水平，以应对突发和新发的各种传染病及生物风险。

 参考文献

- [1] 保罗·S·凯姆, 戴维·H·沃克, 雷蒙德·A·济林斯卡斯. 苏联炭疽惨案: 尘封38年的真相[J]. 环球科学, 2017, (5): 60-65.
- [2] 刘静, 李超, 柳金雄, 等. 高等级生物安全实验室在生物安全领域的作用及其发展的思考[J]. 中国农业科学, 2020, 53(1): 74-80.
- [3] 吕京, 赵赤鸿, 陆兵, 等. 生物安全实验室建设与发展报告[M].北京: 科学出版社, 2021: 1-28.
- [4] 裴杰, 王秋灵, 薛庆节, 等. 实验室生物安全发展现状分析[J].实验室研究与探索, 2019, 38(9): 289-292.
- [5] 王俊丽, 崔长海, 聂国兴, 等. 实验室生物安全管理与建设[J]. 实验室研究与探索, 2013, 32(6): 427-429.
- [6] 武桂珍, 王健伟. 实验室生物安全手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 1-9.
- [7] 徐涛, 车凤翔, 董先智, 等.实验室生物安全[M].北京: 高等教育出版社, 2010: 1-18.
- [8] GRIST N R, EMSLIE JAN. Infections in British clinical laboratories, 1988-1989[J]. J Clin Pathol, 1991, 44: 667-669.
- [9] KAO A S, ASHFORD D A, MCNEIL M M, et al. Descriptive profile of tuberculin skin testing programs and laboratory-acquired tuberculosis infections in public health laboratories[J]. J Clin Microbiol, 1997, 35(7): 1847-1851.
- [10] PETTS D, WREN M, NATION B R, et al. A short history of occupational disease: 1. Laboratory-acquired infections[J]. Ulster Med J, 2021, 90(1): 28-31.
- [11] SEJVAR J J, JOHNSON D, POPOVICH T, et al. Assessing the risk of laboratory-acquired meningococcal disease[J]. J Clin Microbiol, 2005, 43: 4811-4814.
- [12] SEWELL D L. Laboratory-associated infections and biosafety[J]. Clin Microbiol Rev, 1995, 8(3): 389-405.
- [13] WALKER D, CAMPBELL D. A survey of infections in United Kingdom laboratories, 1994-1995[J]. J Clin Pathol, 1999, 52: 415-418.
- [14] WEINSTEIN R A, SINGH K. Laboratory-acquired infections[J]. Clin Infect Dis, 2009, 49(1): 142-147.