

高等级病原微生物实验室在生物医药领域的应用研究

代航^{1#}, 刘莎^{2#}, 叶强¹, 陈晨³, 黄洋¹, 王劲松¹, 姜晶钰¹, 牛群¹, 史宇辰¹, 徐潇^{1*}, 陈国庆^{1*} (1. 中国食品药品检定研究院, 北京 102629; 2. 首都医科大学基础医学院, 北京 100069; 3. 中国医学科学院医学生物学研究所, 昆明 650118)

摘要 目的: 介绍烈性传染病病原体的诊断试剂、疫苗、治疗药物的研发和评价基本情况, 突出高等级病原微生物实验室作为科技支撑和产业成果转化的重要作用, 阐释高等级病原微生物实验室在生物医药领域的广阔应用前景。方法: 分析国内外应对烈性传染病流行的重要措施, 梳理高等级病原微生物实验室在诊断试剂、疫苗、治疗药物的研发和评价中发挥的重要作用, 阐明提前布局医药产业发展、强化高等级实验室能力建设的方法。结果与结论: 应充分发挥高等级病原微生物实验室在生物医药领域的基础设施作用, 提前布局我国新发突发传染病病原体的检测鉴定、预防控制、药物治疗的前瞻性技术储备。这是应对SARS、MERS、EBHF、COVID-19等高致病性新发突发传染病引发的全球重大公共卫生问题的重要保障, 也是有效防范化解生物安全风险, 筑牢国家安全的重要举措。高等级病原微生物实验室在生物医药领域具有广阔的应用前景。

关键词: 高等级病原微生物实验室; 传染病体外诊断试剂; 疫苗; 治疗药物

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2024)03-0298-009

doi:10.16153/j.1002-7777.2024.03.008

The Application of High-level Biosafety Laboratories in the Field of Biomedicine Research

Dai Hang^{1#}, Liu Sha^{2#}, Ye Qiang¹, Chen Chen³, Huang Yang¹, Wang Jinsong¹, Jiang Jingyu¹, Niu Qun¹, Shi Yuchen¹, Xu Xiao^{1*}, Chen Guoqing^{1*} (1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China; 2. School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 3. Institute of Medical biology Chinese Academy of Medical Sciences, Kunming 650118, China)

Abstract Objective: To introduce the research of the development and evaluation of diagnostic reagents, vaccines, and therapeutic drugs for pathogens of severe infectious diseases, to highlight the important role of high-grade pathogenic microbiology laboratories as scientific and technological support and industrial achievements transformation, as to explain the broad application prospects of high-grade pathogenic microorganism laboratories in the field of biomedicine. **Methods:** The important measures to deal with the epidemic of severe infectious

基金项目: 国家重点研发计划《媒介生物及其宿主环境相关病原菌与样本资源库构建关键支撑技术研究及应用示范》(编号 2022YFC2602203); 国家科技资源共享服务平台《国家病原微生物资源库》(编号 国家病原微生物资源库-NPRC-32)

作者简介: 代航 Tel: (010) 53851667; E-mail: daihangdh@126.com

共同第一作者: 刘莎 Tel: (010) 83916595; E-mail: liusha@ccmu.edu.cn

通信作者: 徐潇 Tel: (010) 53852167; E-mail: xuxiao@nifdc.org.cn

陈国庆 Tel: (010) 53852005; E-mail: chenguoqing@nifdc.org.cn

diseases at home and abroad were analyzed, the important role played by high-level pathogenic microbiological laboratories in the research and development and evaluation of diagnostic reagents, vaccines and therapeutic drugs was sorted out and the methods of advancing the development of pharmaceutical industry and strengthening the capacity building of high-level laboratories were expounded. **Results and Conclusion:** We should give full play to the infrastructure role of high-level pathogenic microorganism laboratories in the field of biomedicine, and advance the layout of prospective technical reserves for the detection, identification, prevention and control, and drug treatment of emerging infectious disease pathogens in China. This is an important guarantee for tackling major global public health problems caused by highly pathogenic emerging infectious diseases such as SARS, MERS, EBHF and COVID-19. It is also an important measure to effectively prevent and defuse biosecurity risks and strengthen national security. Therefore, high-level pathogenic microorganism laboratories have broad application prospects in the field of biomedicine.

Keywords: high-level pathogenic microorganism laboratory; IVD; vaccines; therapeutic drugs

高等级病原微生物实验室包括生物安全防护水平为三级（BSL-3）和四级（BSL-4）的实验室，是开展高致病性病原微生物实验活动的重要场所，是保护实验操作人员免受感染和防止有害生物因子泄露到外环境的重要生物安全屏障，适用于操作传染性强、危害程度大的高致病性病原微生物^[1]。现阶段，国际上已有50余个正在运行的BSL-4实验室和3000余个BSL-3实验室，我国已建成并投入使用的BSL-4实验室有3个，在人口健康领域投入使用的BSL-3实验室也已超过60个，分布在医疗卫生机构、教育科研系统、检验检测机构、海关和部分企业，以满足日益增长的烈性新发突发传染病病原学检测、防治药物研发、生物制品生产、出入境检验检疫等工作的需要。随着全球化进程不断加快，生物技术不断更新及人们生活方式不断改变，高致病性新发突发传染病发生风险日益严峻^[2-3]。

诊断试剂、疫苗和治疗药物是控制传染病大流行、消除传播和复发的有力措施^[4-5]。烈性传染病诊断试剂、疫苗和药物的研发与评价通常需要相应高致病性病原体或具有感染性的材料作为基础，高等级实验室是防范感染性材料外溢的有效生物安全屏障。因此，全球各国愈发重视高等级实验室战略规划和建设。以美国为例，不仅出台一系列国家计划和相关法律，将实验室生物安全管理纳入国家战略规划，而且持续加大生物安全科技经费投入并搭建实验室生物安全网络体系，以构建生物防御战略体系整体框架^[6-7]。我国《生物安全法》的颁布实施，也正式明确将生物安全列为国家安全的重要组成部分，其中保障实验室生物安全，是维护国家

生物安全重要内容之一。我国法律规定从事实验活动的实验室等级应不低于国家病原微生物目录规定该实验活动所需的实验室等级^[8-9]。2023版《人间传染的病原微生物目录》包括高致病性病毒74种、朊病毒6种、细菌19种、真菌7种，除乙型脑炎病毒、大别班达病毒（动物感染实验需在ABSL-3进行）和霍乱弧菌外，其余高致病性病原微生物的病毒培养、活菌操作和动物感染实验均需要在高等级实验室中进行^[10]。

新冠肺炎疫情是对我国医药健康领域的一次大考，在疫情初期，多项重要研究都离不开高等级实验室的参与，高等级实验室在新冠病毒致病机制、疫苗研发等多个研究领域发挥至关重要的作用。高等级实验室是国家应对传染病大流行和生物恐怖威胁必不可少的战略支撑储备，同时作为科学研究和产业转化的基础平台，高等级实验室在医药领域拥有更为广阔的应用前景。本文将就高等级实验室在生物医药领域的应用展开论述。

1 高等级病原微生物实验室在诊断试剂领域的应用概况

体外诊断试剂可以快速、准确地检测传染性疾病的病原体，用来指导疫情预测以及传染病预防、临床诊断、治疗监测、预后观察和健康状态评价。用于烈性传染病病原体检测的体外诊断试剂主要为抗原、抗体、核酸检测和诊断血清相关的试剂，因其研发或评价时的操作具有较高的个人风险和/或公共健康风险，属于注册法规分类的第三类产品^[11-12]。根据检测原理和方法，我国已有埃博拉病毒、人免疫缺陷病毒、新型冠状病毒、炭疽芽

孢杆菌、结核分枝杆菌等多种高致病性病原微生物检测试剂获批上市,有多种高致病性病原微生物的单重或多重核酸检测试剂盒用于科学研究或应急储备,有30余家企业的猴痘病毒核酸检测试剂盒已经通过欧盟CE认证或准入^[13](表1)。2022年10月,WHO发布重点真菌病原体清单,为真菌类感染性疾病的诊断治疗、研发投入和防控策略提供纲领性依据^[14],我国部分科研院所已经在高等级实验室中

研制出粗球孢子菌、马皮疽组织胞浆菌、荚膜组织胞浆菌、巴西副球孢子菌的实验室诊断试剂^[15-16],这也意味着,诊断试剂的战略储备将成为传染病防控的有效技术手段,一旦有相关疾病暴发或流行,及时将科学成果转化为产品用于人群检测 and 大规模筛查,可以达到快速诊断、有效预防、及时控制、降低和消除急性突发传染病的危害,保护公众健康和生命安全^[17]。

表1 我国已有的高致病性病原微生物诊断试剂*

序号	病原微生物名称	检测物质	方法	病原危害程度分类
1	埃博拉病毒	抗原/抗体	胶体金	第一类
2	猴痘病毒	核酸	荧光PCR	第一类
3	尼帕病毒	核酸	荧光PCR	第一类
4	黄热病毒	核酸	荧光PCR	第一类
5	森林脑炎病毒	核酸	荧光PCR	第一类
6	基孔肯雅病毒	抗体	胶体金	第二类
7	流行性出血热病毒	抗体	胶体金	第二类
8	高致病性禽流感病毒	核酸	荧光PCR	第二类
9	人免疫缺陷病毒	抗体	胶体金	第二类
		核酸	荧光PCR	
10	狂犬病病毒(街毒)	抗体	胶体金	第二类
11	SARS冠状病毒	抗体	胶体金	第二类
12	新型冠状病毒	抗体/抗原	胶体金/乳胶法	第二类
		核酸	荧光PCR	
13	中东呼吸综合征冠状病毒	核酸	荧光PCR	第二类
14	西尼罗病毒	核酸	荧光PCR	第二类
15	发热伴血小板减少综合征病毒	核酸	荧光PCR	第二类
16	炭疽芽孢杆菌	抗原	胶体金	第二类
		核酸	荧光PCR	
17	布鲁氏菌	抗体/抗原	胶体金	第二类
		核酸	荧光PCR	

续表 1

序号	病原微生物名称	检测物质	方法	病原危害程度分类
18	鼻疽伯克霍尔德菌	抗原	胶体金	第二类
19	土拉弗朗西斯菌	抗原	胶体金法	第二类
20	结核分枝杆菌	抗体	胶体金	第二类
		核酸	荧光PCR	
21	鼠疫耶尔森菌	抗体	胶体金	第二类
		核酸	荧光PCR	
22	马尔堡病毒/裂谷热病毒/基孔肯雅病毒	核酸	荧光PCR (多重)	第一类
23	埃博拉/拉沙热病毒	核酸	荧光PCR (多重)	第一类
24	登革病毒、寨卡病毒和基孔肯雅病毒	核酸	荧光PCR (多重)	第三类/第一类
25	登革病毒/马尔堡病毒/裂谷热病毒/拉沙热病毒	核酸	荧光PCR (多重)	第三类/第一类

注：* 根据《体外诊断试剂分类规则》和诊断试剂公司产品目录整理。

为有效防范和化解实验室生物安全风险，烈性传染病体外诊断试剂研制、性能验证、注册检验、临床评价等环节涉及的实验活动应当在符合规定等级的实验室中进行。以马尔堡病毒病为例，其临床表现无特异性，通常需使用酶联免疫吸附实验、实验室荧光定量PCR和免疫组化法进行诊断^[18]。诊断样本可以为疑似病例的全血、血清、血浆或者口咽拭子和鼻拭子^[19-20]，因此，研制特异性强、灵敏度高、抗干扰能力强、自动化程度高、检测速度快、价格低廉的体外诊断试剂用以快速、准确地识别无症状感染者是遏制疫情传播扩散的关键。现阶段，各种检测技术和方法层出不穷，新兴学科和交叉学科的应用也在体外诊断产品的研发中占据主要地位，如CRISPR基因编辑技术、基质辅助激光解吸/电离质谱（MALDI-MS）、生物传感器、纳米技术、可穿戴设备、人工智能技术等融合应用为新发突发传染病的快速响应提供了更多的选择^[21]。此时应更加关注诊断试剂研发和评价过程中病原体和临床样本等（如血液、尿液、痰液、脑脊液、粪便、鼻咽拭子、组织切片等）未经灭活的感染性材料的实验活动应严格按照我国的法律法规执行，将

生物安全风险控制在有效范围内，以防止实验室意外事故的发生。

2 高等级病原微生物实验室在疫苗领域的应用概况

接种疫苗是预防和控制传染病发生、流行最经济有效的手段，也是当前和未来提升传染病疫情防控和大流行应对能力的最好措施^[22]。2003年SARS疫情暴发，全球死亡人数919人，死亡率近11%^[23]；2012年沙特阿拉伯出现MERS病例，迅速蔓延至中东和北非地区，病死率超过35%^[24]；2014年西非暴发埃博拉出血热，波及至美国和西班牙，累计临床确诊病例逾2.8万，死亡人数超1.1万人，造成全球恐慌^[25]。虫媒病毒和人兽共患病原体也是新发再发传染病病原体的主要类型。2010年，我国首次分离出发热伴血小板减少综合征病毒，被证实为河南、湖北等地不明原因性发热的病原体，在我国累计确诊171例，21例死亡，死亡率高达12%^[26]；2010年广东报告了129例基孔肯雅病毒输入病例，主要症状为发热伴关节痛，尚无有效的疫苗和治疗药物^[27]。近年来发现的阿龙山病毒、松岭病毒、琅琊病毒、高原鼠兔病毒被证实存在人间

传播的极大可能^[28-31]。2019年新型冠状病毒肺炎暴发,导致全球累计确诊病例突破7.7亿,死亡病例超过690万人,再次提高了人们对新发突发传染病大流行的警惕^[32]。WHO公布了未来可能引起疫情和传染病大流行的重点病原体清单,包括新型冠状病毒、克里米亚-刚果出血热病毒、埃博拉病毒、马尔堡病毒、拉沙热病毒、MERS冠状病毒、SARS冠状病毒、尼帕病毒、亨尼帕病毒、裂谷热病毒、寨卡病毒和“疾病X”^[33]。除寨卡病毒外,其余病原体在我国均属于一类或二类病原微生物。“疾病X”作为一种极可能造成传染病大流行的未知病原体,可以是已经宣布消灭或得到基本控制的天花、霍乱、鼠疫等传染病的复燃,也可能是由野生动物感染人类的新发突发传染病,更可能是由实验室外泄事故导致的基因工程技术改造得到的新病毒。这些病原体传染性强,人群普遍易感,传播速度较快,极易造成疫情的暴发流行或成为生物战剂使用,因此将上述病原体作为重点研究目标,加大诊断、疫苗和治疗方面的投入力度,以快速有效应对

传染病的流行和大流行。美国阿波罗生物防御计划提出针对已知可感染人类的25种病毒,分别开发至少一种原型病原体疫苗,为下一个未知的生物威胁最好准备。同时加大资金投入力度,将涉及疫苗的创新重点细化为5个方向,16项关键技术^[7]。

我国是疫苗生产大国,已有60种以上不同厂家和生产技术路线的疫苗获批上市,能够预防35种疾病^[34],而涉及一、二类病原的疫苗仅有新型冠状病毒疫苗、卡介苗、人用布氏菌活疫苗、人用炭疽活疫苗、人用鼠疫活疫苗、森林脑炎灭活疫苗、肾综合征出血热灭活疫苗、黄热减毒活疫苗^[35](表2)。美国已有包括埃博拉疫苗在内的不同技术路线的多种烈性传染病疫苗获批上市或者进入临床试验,而近年来,我国仅有重组腺病毒载体埃博拉病毒疫苗和新型冠状病毒疫苗获批上市^[36-38]。这也意味着我国疫苗实物储备较发达国家相对薄弱,应持续推进自主研发,加强国际合作,引进技术路线,加快建立针对重大传染病的疫苗战略储备机制,提升国家疫苗应急响应能力。

表2 高致病性病原微生物相关疫苗情况

序号	病原微生物名称	研发状态 ^a	技术路线 ^b	危害程度分类
1	克里米亚-刚果出血热病毒	临床 I 期	灭活疫苗/蛋白亚单位疫苗	第一类
2	埃博拉病毒	获批上市	重组病毒载体疫苗/治疗性疫苗	第一类
3	马尔堡病毒疫苗	临床 III 期	重组病毒载体疫苗/DNA疫苗	第一类
4	猴痘病毒	研发阶段	减毒活疫苗/mRNA疫苗	第一类
5	沙拉热病毒	研发阶段	重组病毒载体/DNA疫苗	第一类
6	尼帕病毒/亨尼帕病毒	研发阶段	亚单位疫苗	第一类
7	裂谷热病毒	临床 II 期	灭活疫苗/减毒活疫苗	第一类
8	黄热病毒	获批上市	减毒活疫苗	第一类
9	森林脑炎病毒	获批上市	灭活疫苗/减毒活疫苗	第一类
10	流行性出血热病毒	获批上市	灭活疫苗	第二类
11	人免疫缺陷病毒	II b期/III 期	DNA疫苗/mRNA疫苗/病毒载体疫苗/蛋白亚单位疫苗	第二类
12	狂犬病病毒	获批上市	减毒活疫苗	第二类
13	SARS冠状病毒	研发阶段	重组病毒载体疫苗/蛋白亚单位疫苗	第二类

续表 2

序号	病原微生物名称	研发状态 ^a	技术路线 ^b	危害程度分类
14	新型冠状病毒	获批上市	DNA疫苗/mRNA疫苗/灭活疫苗/减毒疫苗/非复制型病毒载体疫苗/蛋白亚单位疫苗/复制型病毒载体疫苗/病毒样颗粒疫苗	第二类
15	中东呼吸综合征冠状病毒	临床Ⅱ期	重组病毒载体疫苗/DNA疫苗/亚单位疫苗	第二类
16	炭疽芽孢杆菌	获批上市	减毒活疫苗	第二类
17	布鲁氏菌	获批上市	减毒活疫苗	第二类
18	结核分枝杆菌	获批上市	减毒活疫苗	第二类
19	鼠疫耶尔森菌	获批上市	减毒活疫苗	第二类

注: a. 处于不同厂家不同研发状态的疫苗仅列出最后研发环节; b. 为对应疫苗的所有技术路线类型。

疫苗从研发到使用包括5个环节,即研发、注册、生产、流通和使用。前3个阶段的实验过程,涉及到高致病性病原微生物的实验活动均需要在相应级别的实验室中进行。构建免疫原性好的抗原是疫苗研发成败的关键,我国已完成灭活疫苗、腺病毒载体疫苗、重组蛋白疫苗、流感病毒载体疫苗和mRNA疫苗5条技术路线的新冠疫苗接种研发工作,均已获批上市或紧急使用。新冠灭活疫苗,是我国第一个附条件上市的疫苗,为了获得全病毒抗原,高浓度大剂量的病毒培养和灭活过程存在极大的生物安全风险,疫情初期我国几家BSL-3实验室在新冠病毒发酵和纯化过程中发挥了关键作用。高生物安全风险车间,是新冠肺炎疫情期间推动疫苗产能的重要设施,已在其中完成超过70亿剂的疫苗生产。作为烈性传染病病原体建设的生物安全防护基础设施,高生物安全风险车间在未来的疫情防控过程中必将发挥巨大作用^[39]。我国学者致力于灭活SARS-Cov-2病毒候选疫苗的研究,在ABSL-3实验室中建立了不同的实验动物模型,如小鼠、大鼠、仓鼠、雪貂、树鼩、非人灵长类,以评价疫苗候选株的免疫原性、产生特异性中和抗体的能力、预防保护性等^[40-41]。疫苗的临床试验包括四期,Ⅰ期临床用于评价疫苗在人体内的安全性、免疫原性及剂量爬坡效应等;Ⅱ期临床初步评价候选疫苗在人体内的安全性和有效性;Ⅲ期临床则是进一步验证疫苗的安全性和有效性;Ⅳ期临床用于疫苗上市后,监测疫苗的效果和不良反应。据不完全统计,全球已有6种烈性传染病候选疫苗进入临床试验,而我国

仅有新冠病毒疫苗和埃博拉疫苗进入临床试验^[38]。为了补齐短板,建立包括疫苗实物储备、原型株储备、技术储备、应急研发和平台机制的疫苗储备体系十分重要。

3 高等级病原微生物实验室在治疗药物领域的应用概况

治疗药物克服了疫苗研制周期长、病原体变异较快,产品研发相对滞后等不足,成为安全有效应对烈性传染病的最后一道防线,为及时有效治疗病人,战胜疫情,各国逐步加大对治疗药品的战略储备。2011年,我国原卫生部和工信部联合印发了《关于做好传染病治疗药品和急救药品类基本药物供应保障工作的意见》,以推动加快国家药品供应保障体系,做好短缺传染病治疗药品的供应保障工作^[42]。2014年,欧洲药品管理局发布了《关于使用药品预防和治疗可能用作生物武器的生物战剂指南》,涵盖美国疾病预防控制中心公布的A、B、C三类生物武器战剂的治疗和预防用药以及国家授权的疫苗和免疫球蛋白,用以指导在生物恐怖袭击发生后暴露于生物战剂时的预防或治疗用药。指南中提出的炭疽芽孢杆菌、鼠疫耶尔森菌等11种生物战剂在我国均属于高致病性病原微生物,而类鼻疽伯克霍尔德菌作为我国新发病原体,也已归为二类病原微生物。2015年,WHO发出传染病预警,要求全世界对传染病大流行做准备,制定了优先病原体清单,根据新发突发病原体的不同,每年对名单进行动态调整。新冠肺炎疫情对全球人民的生命健康和社会经济造成巨大影响,广谱抗病毒药物和针对

其他病毒的药物如帕维罗德、瑞德西韦在患者治疗过程中发挥了重要作用^[43]，新冠用药需求骤增和抗病毒药物不足引发的新冠病毒肺炎患者的医疗挤兑问题凸显，而我国更是在治疗传染性疾病的药物研发方面显著落后。

现代药物除了传统意义上的小分子化合物，还包括多肽、蛋白质、抗体、(寡)核苷酸、小分子抗体复合物等。药物从研发到上市需要经过药物发现及前期研究、临床前药理学实验、工艺合成、临床试验和商业化生产5个阶段。药物作用靶点的发现与确定对于研发抗传染病药物具有重要意义。高召兵等人发现了新冠病毒包膜蛋白(SARS-CoV-2 Envelope Protein, 2-E)通道，并证实BE系列化合物在细胞和动物水平均可通过抑制2-E的通道活性来发挥细胞保护及抗病毒作用，为抗新冠病毒药物研发提供了潜在新靶点^[44]。阿兹夫定是我国自主研发的抗HIV药物，可用于治疗新冠肺炎，属于“老药新用”。它通过抑制新冠病毒的RNA聚合酶(RdRp)的活性功能，从而干扰病毒复制，加快清除体内的新冠病毒^[45]。瑞德西韦同样可以抑制RdRp的活性，最初用于埃博拉病毒感染的治疗，后证实，瑞德西韦在细胞和动物感染实验中均显示出抗MERS-Cov、SARS-Cov、SARS-Cov-2的活性^[46]。饶子和院士长期致力于结核病重要靶点的研究和新药开发，先后解析了多个临床新药的靶点结构，如呼吸链超级复合体CIII2CIV2SOD2结构和MmpL3的多个“靶点-药物”复合物结构；并解析了抗结核一线药物乙胺丁醇靶点：EmbA-EmbB和EmbC-EmbC两种复合物的三维结构，揭示了乙胺丁醇作用于靶点的精确分子机制^[47]。Nikkomycin Z通过抑制几丁质合酶来干扰真菌细胞壁的形成，已被证实对荚膜组织胞浆菌、巴西副球孢子菌等具有良好的活性^[48]。

目前，大多数传染病感染仍然没有特效治疗手段，现有的抗病毒药物容易导致患者出现多种不良反应，这就提示前期药物的研发和作用靶点的筛选尤为重要，致力于新型药物研发的问题亟需解决，而新药的研发和评价同样离不开高等级实验室作为基础设施保证。

4 展望

现阶段国际生物安全形式复杂多变，生物安全风险交织叠加。提高风险防范意识、强化应急预

警机制、建立多元化储备体系，是完善和提升我国生物安全治理体系建设的首要任务。

我国正围绕高致病性病原微生物(毒)种保藏、基础科学研究、产业转化三个方面建立功能完备完善的高等级病原微生物实验室体系，打造具有领域特色、行业特点、功能完备的设备设施平台。而将医药产业发展与高等级实验室能力建设相融合，提前布局我国新发突发传染病病原体的检测鉴定、预防控制、药物治疗的前瞻性技术储备，加强烈性病原体基础研究、提升病原鉴定能力和分离技术、建立针对性强的动物模型、布局检测诊断技术、研制评价安全有效的通用疫苗和靶向治疗药物，可有效防控重大新发突发传染病、防范生物恐怖与生物武器威胁。同时，应加快构建完善的生物安全法律法规体系，配套出台技术标准规范，推进设施设备更新换代，提高生物安全防护用品的性能，强化实验室生物安全管理，落实制度保障能力建设，加强实验室相关人员培训，组建实验室生物安全管理、实操、运维团队，提升实验室管理水平、实际操作能力和应急处置反应能力。充分发挥高等级病原微生物实验室在国家科技创新体系和推动人口卫生健康领域科技创新、促进科技成果转化和医药产业化的基础设施功能，成为应对SARS、MERS、EBHF、COVID-19等高致病性新发突发传染病引发的全球重大公共卫生问题的重要保障，在维护国家安全的同时提升我国在国际社会的竞争力和影响力，有效防范化解生物安全风险，筑牢国家安全。因此，高等级病原微生物实验室势必在增强我国生物医药领域科研攻关能力、自主创新能力、应急储备能力上具有广阔的应用前景。

参考文献：

- [1] 中国国家标准化管理委员会. 实验室生物安全通用要求(GB19489-2008)[S]. 2008: 7-11.
- [2] 张斯钰, 罗普泉, 高立冬. 中国重点新发传染病的流行现状与应对策略[J]. 中华疾病控制杂志, 2012, 16(10): 892-896.
- [3] 邵家胜, 卢洪洲. 新发传染病发病研究概述[J]. 诊断学理论与实践, 2011, 10(3): 293-296.
- [4] 张国林, 景荣先, 邢以文, 等. 从SARS、MERS到COVID-19爆发谈高级别生物安全实验室及其应用[J]. 实验室研究与探索, 2021, 40(3): 291-296.

- [5] Robson B. Computers and Viral Diseases Preliminary Bioinformatics Studies on the Design of a Synthetic Vaccine and a Preventative Peptidomimetic Antagonist Against the SARS-CoV-2 (2019-nCoV, COVID-19) Coronavirus[J]. *Comput Biol Med*, 2020, 4: 119.
- [6] Congress of the United States. The Project BioShield Act: Issues for the 108th Congress, 2004[EB/OL]. (2004-07-21) [2023-06-30]. <https://www.congress.gov/bill/108th-congress/senate-bill/15>.
- [7] Bipartisan Commission on Biodefense. The Apollo Program for Biodefense: Winning the Race Against Biological Threats, 2021[EB/OL]. (2021-01) [2023-06-30]. <https://biodefensecommission.org/reports/the-apollo-program-for-biodefense-winning-the-race-against-biological-threats/>.
- [8] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国生物安全法[S]. 2021: 04-15.
- [9] 中华人民共和国国务院. 国务院令424号 病原微生物实验室生物安全管理条例[S]. 2004.
- [10] 中华人民共和国卫生健康委员会. 人间传染的病原微生物目录[S]. 2023: 08-18.
- [11] 中华人民共和国国家市场监督管理总局. 国家市场监督管理总局令第48号 体外诊断试剂注册与备案管理办法[S]. 2021: 08-02.
- [12] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局公告第129号 体外诊断试剂分类规则[S]. 2021.
- [13] 国家食品药品监督管理总局. 体外诊断试剂分类子目录[S]. 2013.
- [14] World Health Organization. Fungal Priority Pathogens List to Guide Research, Development and Public Health Action[EB/OL]. (2022-10-25) [2023-06-30]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241>.
- [15] 钱琴芳, James E. Kirby, 周南. 真菌感染的实验室诊断研究进展[J]. *微生物与感染*, 2010, 5(1): 2-25.
- [16] 武建国. 关注侵袭性真菌感染的实验诊断[J]. *临床检验杂志*, 2010, 28(2): 87-89.
- [17] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局公告第157号 医疗器械应急审批程序[S]. 2009.
- [18] Kortepeter, Mark G, Erica S Shenoy, et al. Marburg Virus Disease: A Summary for Clinicians[J]. *International Journal of Infectious Diseases*, 2020, 99(1): 233-242.
- [19] Miraglia, Caterina M. Marburg Viruses: An Update[J]. *Laboratory Medicine*, 2019, 50(1): 16-28.
- [20] Racsa LD, Kraft Colleen S, Olinger GG, et al. Viral Hemorrhagic Fever Diagnostics[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2016, 62(2): 214-219.
- [21] Sheridan C. COVID-19 Spurs Wave of Innovative Diagnostics[J]. *Nat Biotechnol*, 2020, 38(7): 769-772.
- [22] 杨会强, 刘兰军, 葛永红. 新发传染病及疫苗新技术[J]. *中国新药杂志*, 2020, 29(21): 2450-2458.
- [23] Drosten C, Günther Stephan, Preiser W, et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(20): 1967-1976.
- [24] Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East Respiratory Syndrome[J]. *Lancet*, 2015, 386(9997): 995-1007.
- [25] Hodge JG Jr, Barraza L, Measer G, et al. Global Emergency Legal Responses to the 2014 Ebola Outbreak: Public Health and the Law[J]. *J Law Med Ethics*, 2014, 42(4): 595-601.
- [26] Maslow JN, Kwon JJ, Mikota SK, et al. Severe Fever and Thrombocytopenia Syndrome Virus Infection: Considerations for Vaccine Evaluation of a Rare Disease[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2019, 15(10): 2249-2257.
- [27] Moming A, Yue X, Shen S, et al. Prevalence and Phylogenetic Analysis of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Ticks from Different Ecosystems in Xinjiang, China[J]. *Virol Sin*, 2018, 33(1): 67-73.
- [28] Wang ZD, Wang B, Wei F, et al. A New Segmented Virus Associated with Human Febrile Illness in China[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(22): 2116-2125.
- [29] Ma J, Lv XL, Zhang X, et al. Identification of a New Orthonairo Virus Associated with Human Febrile Illness in China[J]. *Nat Med*, 2021, 27(3): 434-439.
- [30] Zhang XA, Li H, Jiang FC, et al. A Zoonotic Henipavirus in Febrile Patients in China[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(5): 470-472.
- [31] Luo XL, Lu S, Qin C, et al. Emergence of an Ancient and Pathogenic Mammarenavirus[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2023, 12(1): e2192816.
- [32] World Health Organization. WHO Coronavirus

- (COVID-19) Dashboard[EB/OL]. (2020-01-30) [2023-12-17]. <https://covid19.who.int/> (2023) .
- [33] Mehand MS, Millett P, Al-Shorbaji F, et al. World Health Organization Methodology to Prioritize Emerging Infectious Diseases in Need of Research and Development[J]. *Emerg Infect Dis*, 2018, 24 (9) : e171427.
- [34] 生物制品批签发产品公示情况汇总[EB/OL]. (2016-10-15) [2023-6-30]. <https://bio.nifdc.org.cn/pqf/search.do?formAction=pqfGs>.
- [35] 中华人民共和国药典: 三部[S]. 2020: 通则.
- [36] FDA. First FDA-approved Vaccine for the Prevention of Ebola Virus Disease, Marking a Critical Milestone in Public Health Preparedness and Response, 2019[EB/OL]. (2019-12-19) [2023-12-27]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/first-fda-approved-vaccine-prevention-ebola-virus-disease-marking-critical-milestone-public-health>.
- [37] 国家药品监督管理局. 首个重组埃博拉病毒病疫苗获得新药注册批准[EB/OL]. (2017-10-20) [2023-12-27]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypjgdt/20171020094701899.html>.
- [38] 梁慧刚, 黄翠, 向小薇, 等. 新发病毒性传染病疫苗研发态势[J]. *军事医学*, 2020, 44 (9) : 657-664.
- [39] 国务院. 疫苗生产车间生物安全通用要求[S]. 2020.
- [40] Gao Q, Bao L, Mao H, et al. Development of an Inactivated Vaccine Candidate for SARS-CoV-2[J]. *Science*, 2020, 369 (6499) : 77-81.
- [41] Fan C, Wu Y, Rui X, et al. Animal Models for COVID-19: Advances, Gaps and Perspectives[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7 (1) : 220.
- [42] 卫生部、工业和信息化部. 关于做好传染病治疗药品和急救药品类基本药物供应保障工作的意见[S]. 2011.
- [43] World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: Living Guideline. 2023[EB/OL]. (2023-11-10) [2023-12-27]. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2023.2>.
- [44] Xia B, Shen X, He Y, et al. SARS-CoV-2 Envelope Protein Causes Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) -like Pathological Damages and Constitutes an Antiviral Target[J]. *Cell Res*, 2021, 31 (8) : 847-860.
- [45] 《阿兹夫定片在新型冠状病毒感染救治中应用的专家共识》专家组. 阿兹夫定片在新型冠状病毒感染救治中应用的专家共识[J]. *中国药业*, 2023, 32 (3) : 1-6.
- [46] Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, et al. Clinical Benefit of Remdesivir in Rhesus Macaques Infected with SARS-CoV-2[J]. *Preprint. BioRxiv*, 2020 (4) : e043166.
- [47] Zhang L, Zhao Y, Gao Y, et al. Structures of Cell Wall Arabinosyl Transferases with the Anti-tuberculosis Drug Ethambutol[J]. *Science*, 2020, 368 (6496) : 1211-1219.
- [48] Wu Y, Zhang M, Yang Y, et al. Structures and Mechanism of Chitin Synthase and Its Inhibition by Antifungal Drug Nikkomycin Z[J]. *Cell Discov*, 2022, 8 (1) : 129.

(收稿日期 2023年6月30日 编辑 肖妍)