



高致病性病原微生物 危害评估指南

主编 武桂珍

北京大学医学出版社

高致病性病原微生物 危害评估指南

主编 武桂珍

北京大学医学出版社

编写委员会

主 编 武桂珍

副主编 魏 强 韩 俊 李振军

编 者 (按姓氏笔画为序)

马丽英 王 芹 吕新军 刘世亮

李建东 陈国敏 周剑芳 夏连续

谭文杰

秘 书 王 雷

审 稿 梁米芳 海 荣

前 言

实验室生物安全管理工作的核心和宗旨是减少或避免实验室感染事件的发生,保障实验室工作人员的健康和生命安全,保护环境,维护社会稳定。随着对病原微生物特性认识的不断深入以及实验室设施设备条件的不断改善,人们防范感染事件发生的能力得到不断的提高。通过开展实验室生物安全风险评估,分析风险的来源、程度,设计科学、合理的实验室分区布局,制定相应标准操作程序与管理规程,确定实验室级别、个人防护程度、应急预案等安全防范措施,就可能减少或避免实验室生物安全事件的发生。因此,风险评估是实验室生物安全的核心工作,是确保实验室生物安全的重要基础。

实验室生物安全涉及多方面工作,其风险评估是一系列复杂、系统的工作,包括病原微生物危害评估、实验室实验活动风险评估、设施设备安全风险评估、人员健康监测等多方面内容。每个实验室的人员素质、设施设备条件不尽相同,因此风险的来源、程度、控制措施也不能通用。但就病原微生物危害评估来说,病原微生物的特性具有一般性和普遍性,各个实验室所面对的危害基本相同,病原微生物危害评估具有普遍指导意义。因此,为推动实

实验室生物安全风险评估工作的开展,中国疾病预防控制中心根据近年来实验室生物安全风险评估方面积累的工作经验并参考国内外有关资料,组织有关专家编写了七种高致病性病原微生物危害评估文件,每个文件从病原微生物的一般生物学特征概述、致病性和感染剂量、感染途径及潜在暴露结果、环境中的稳定性、被操作微生物的浓度和剂量的影响、自然宿主和易感人群、实验动物研究、实验室感染或院内感染信息、实验活动评估、重组 DNA 操作可能会扩大的宿主范围、预防和治疗措施、人员安全状况评估、评估结论等方面进行危害评估,基本涵盖了各个方面。

本书的出版得到了国家高技术研究发展计划(2006AA02Z4F1)“高等级生物安全实验室危险因素分析和操作技术标准建立”课题的资助。本书可为全国有关单位在高等级生物安全实验室生物安全认可、实验室资格审批、实验活动审批等实际工作过程中参考使用。由于实验室生物安全工作在我国起步较晚,有关风险评估工作更是在摸索中,在实际工作过程中还存在很多理解上的差异,因此,本书难免有疏漏或不当之处,希望读者批评指正,以便不断完善。

武桂珍

2008年8月

目 录

第一章 总 论	1
第二章 SARS 冠状病毒的危害评估	11
第三章 引起肺综合症的汉坦病毒的危害评估	31
第四章 禽流感病毒的危害评估	51
第五章 蜱传脑炎病毒的危害评估	71
第六章 HIV 病毒的危害评估	87
第七章 鼠疫耶尔森菌的危害评估	100
第八章 炭疽芽孢杆菌的危害评估	114
第九章 未知病毒的危害评估	129
参考文献	151

第一章 总 论

病原微生物危害评估是基于病原微生物危害程度分类以及相关背景资料，同时考虑实验室活动中可能涉及的传染或潜在传染因子等其他因素，对病原微生物造成伤害、损害或者导致疾病发生的可能性所进行的全面评价。

实验室生物安全工作的核心内容是生物安全风险评估，包括制度建设、设施设备、人员健康、教育培训、操作规程等诸多方面内容的评估。病原微生物危害评估是整个实验室生物安全风险评估的重要组成部分，也是目前做好我国生物安全工作的基础内容之一。病原微生物危害评估有助于正确地确定相应生物安全级别，制定相应的操作程序和管理规程，采取相应的安全防护措施，以减少实验室生物安全事件的发生。

病原微生物危害评估是围绕病原微生物这个核心内容，对其可能威胁人类健康和环境安全的诸多因素进行识别、判断和制定必要的预防控制措施。评估工作涉及病原微生物的生物学特性、实验设备与规程、防护设备和设施等专业内容，因此，应由熟悉该病原微生物操作的专业人员进

行危害评估工作。实验室主任或项目负责人应当负责对本实验室或项目中涉及的病原微生物进行充分和及时的危害评估。

第一节 病原微生物危害评估的作用

病原微生物危害评估是整个实验室生物安全管理体系中重要的管理活动之一。它在实验室生物安全的管理活动中具有非常重要的作用，从以下方面指导生物安全管理工作：

1. 危害评估中有关病原微生物的背景信息可供工作人员，特别是新工作人员参考学习。危害评估文件中列出了病原微生物最基本的生物学特性和安全相关信息，对工作人员具有重要的指导作用。

2. 确定生物安全防护水平并提供相应的防护措施。通过病原微生物危害评估，明确了国家对某种病原微生物的防护水平，结合危险因素的分析，可进一步确定具体的防护措施。

3. 指导制定病原微生物操作规程、仪器设备使用操作程序、菌（毒）种保藏和使用程序、意外事故处理程序和人员培训计划等。

4. 评价病原微生物实验室生物安全状况的依据。这些依据将决定对实验操作和管理应采取的进一步控制措施。

第二节 病原微生物危害评估要素

病原微生物的危害程度分类是进行危害评估的重要依据,也是危害评估参考信息的重要来源。但是,进行危害评估时仅仅考虑病原微生物的危害程度是不够的,因为同一种病原微生物在进行不同实验活动时所具有的潜在危害是不同的;相同危害程度的不同病原微生物在实际工作中产生危害的种类和性质也有差异。因此,还应该考虑其他一些因素。

一、一般生物学特性概述

一般生物学特性能够提供某种特定病原微生物的基本背景信息,有助于对特定病原微生物产生概括性的认识。这部分主要包括病原微生物起源、基因组及编码产物、形态特征、培养特性四方面内容。其中,起源简要地介绍病原微生物的发现过程;基因组及编码产物提供基因组的类型、长度、编码产物种类及其功能等信息;形态特征主要描述病原体的形状和大小;培养特性主要描述病原体的培养条件(温度、湿度、氧气等)、培养细胞或培养基类型、细胞病变形态、菌落形态等内容。

二、致病性和感染剂量

致病性和感染剂量是评估病原微生物引起人类感染轻

重程度的重要参考依据之一。不同病原微生物的致病能力不同，决定了它们感染机体的剂量差异。至于多少数量的病原微生物能够导致机体发病，目前尚没有统一的数据。通常来说，不同病原微生物具有不同的感染剂量；有时同一种病原微生物的不同菌株或毒株的感染剂量也会有较大差异，这是因为受到病原微生物种株/型、宿主类型和入侵部位等因素的影响。

致病性主要是阐述病原微生物引发疾病的过程或者发病机制。感染剂量是给出引起人类或动物模型发病的剂量范围或最低阈值。

三、感染途径及潜在暴露结果

感染途径可以分为自然感染途径和其他感染途径（实验室和医院）。在自然界，病原微生物可以通过空气、水、食物、接触、血液、媒介以及土壤等途径传播。在实验室或医院中也存在着其中某些传播途径的可能性，但是实验室或医院感染途径又不局限于这些。空气传播途径通常比其他感染途径更容易引起实验室感染的发生；空气传播的可能性越大，危险性就越大。因此，判断病原微生物是否能够通过空气传播是评价其危害程度高低的重要依据之一。

病原微生物的致病力和机体的抵抗能力决定了机体暴露后产生的后果。致病力的高低又取决于病原微生物属、种、型、株的差异，以及感染机体的病原微生物的数量。

通常通过不同程度的临床症状和可能的结局（如致残、致死等）来描述潜在暴露结果。它反映了病原微生物危害的严重性。

四、环境中的稳定性

自然界中的许多因素，如阳光、紫外线、湿度、温度、酸碱度、热等都会影响病原微生物的存活能力。不同的病原微生物由于自身的结构特点和特殊的生活周期，决定了它们具有不同的应对外界不利环境的能力。这种能力直接影响病原微生物的传染性，特别是通过空气传播的病原微生物。

稳定性评估中除了考虑病原微生物在自然环境中的稳定性外，还应考虑对物理因素和化学消毒剂的敏感性，具体可以描述为病原微生物对不同浓度的化学消毒剂（如酒精、甲醛、戊二醛、石炭酸等）或物理因素（如干热、电离辐射等）的敏感性。

五、被操作微生物的浓度和剂量的影响

不同实验室活动所操作的病原微生物的浓度和剂量有较大差异，而浓度和剂量通常又与可能产生的危害程度密切相关，因此，危害评估需要获得不同的实验室操作、不同的样本类型所涉及的病原微生物的浓度和剂量，以此来判断危险性大小、生物安全防护等级以及采取相应的预防

措施。

六、自然宿主和易感人群

自然宿主是病原微生物在自然界传播中所涉及的、能够在其体内存活的动物或人类，例如禽类、猪、马、海豚以及人类等可以感染禽流感病毒，他们就是禽流感病毒的自然宿主。易感人群需要指出在人群中的哪一类或哪几类人容易感染该病原微生物，如男性、女性或者成人、儿童等。

七、实验动物研究、实验室感染或院内感染信息

某些表明病原微生物及其相关样品危害程度的背景信息不足时，需要从实验室感染或者院内感染的病例中获取患者的医学资料和流行病学信息。另外，还可以利用动物的致病性、传染性等研究数据来分析得出可能对危害评估有用的信息。

八、实验活动评估

实验活动的危害评估是整个病原微生物危害评估的重要内容之一。在操作病原微生物的实验活动中，许多环节可能产生危险，如菌毒株、培养物、标本、具体操作步骤

和设施设备使用等。危害评估要结合各个实验室和项目开展实验活动的范围和种类，识别不同实验活动中的危险因素，并给出正确的操作规程和恰当的防护要求。例如，在收集和洗涤菌体的实验操作中，从固体培养基上刮取菌体时容易发生菌体迸溅，因此，操作时应该小心和轻柔，并且在生物安全柜中操作；将菌体转移至洗液后的振荡混匀操作极易产生气溶胶，必须采取必要的防护措施，如对容器加盖密闭、在生物安全柜中操作、穿戴有效的个人防护装备（口罩、护目镜、防护服等）。在实验活动评估过程中，应特别注意被操作对象〔如菌（毒）株、培养物、样本等〕和对危险物品的具体操作（如稀释病毒液、洗涤菌体、接种病毒等）可能产生的危险。

九、重组 DNA 操作和可能扩大的宿主范围

基因重组技术可以改变病原微生物的生物学特性，如毒力、致病性、在环境中的稳定性以及宿主范围等，因此，实验室或项目中如果进行病原微生物的基因重组操作，需要结合拟开展的实验活动种类、亲本株的生物学特性和重组体的生物学特性对基因重组操作进行全面评估，以确定重组操作的生物安全防护水平。基因重组操作的相关规定可以参考卫生部《人间传染的病原微生物名录》和 NIH 的《关于重组 DNA 分子研究指南》。

十、预防和治疗措施

为了避免发生实验室感染事件，必须围绕传染源采取综合的预防措施。有效的预防措施包括健全的管理制度、合理的操作规范、恰当的防护水平、全面的疫苗接种、精确的检测方法和及时的事件处理措施等。

一旦发生实验室人员感染，必须要有足够的信息供医务人员参考，如病原微生物对何种药物敏感、是否有被动免疫治疗方法、针对不同发病阶段应采取何种措施，以及不同症状的处理原则等。

十一、人员安全状况评估

人员安全评估主要包括人员健康和人员资质两个方面。从事病原微生物实验活动的实验人员必须具有良好的健康状况，针对不同的病原微生物操作，还会有一些特殊的健康要求，例如，链霉素是鼠疫治疗的首选药物，如果某人对链霉素过敏，那么他就不适合从事鼠疫耶尔森菌的实验操作。同时，还要对实验人员的健康指标进行不间断的监测，一旦监测到类似操作微生物感染的症状，要及时报告、及时隔离或送往定点医院诊治。

涉及病原微生物操作的工作人员必须具有相应的知识背景、实验操作技能、安全防护知识、良好的心理素质以及应急处理能力等，所以需要对工作人员进行相应的培训，

培训合格获得资质后方可上岗工作。人员资质应有期限，需要定期复训，以保证人员资质的长期有效性。人员资质评估就是对实验室或项目中的所有实验操作人员做出全面评价，以判断他们是否适合从事当前的工作。

十二、评估结论

实验室或研究项目结合自身的具体情况在对以上十一个方面评估的基础上，需要作出危害评估的结论。评估结论要点包括以下方面：

1. 病原微生物分类分级。根据我国的法律法规和国际技术指导手册，给出具体病原微生物的危害程度等级或生物安全等级，以及相应的生物安全防护水平。

2. 实验活动、实验室级别以及个人防护要求。根据实验活动评估中识别出的危险因素，确定应采取何种防护，包括设施设备防护和个人防护。

3. 人员健康和素质要求。实验室人员在上岗前是否经过培训并获得资质，是否符合实验室工作的健康要求。

4. 预防和治疗措施要求。接种有效的疫苗是最常用的预防手段，是否有特效的疫苗或药物对疾病的预防非常重要。治疗措施参考评估相应部分。

5. 菌（毒）种和实验活动管理要求。是否具有针对菌（毒）种和实验活动的管理措施。

6. 应急预案和措施要求。是否具备应急处置方案，方案是否切实有效，是否有紧急联系电话，主要包括实验室

负责人、当地疾控机构和定点医疗机构等单位的电话。

第三节 病原微生物危害的再评估

病原微生物危害评估是在实验开始之前进行的工作，它不是一成不变的，而是一种动态发展的工作。必要时要根据实际情况和有关研究的最新进展进行检查和修订，通常在下列情况下需要对已有的病原微生物危害评估的相应部分进行再评估：

1. 当收集到的最新资料表明病原微生物的致病性、传染性或者传播方式发生变化时，应及时变更该病原微生物的背景资料，并对可能涉及的所有实验室活动的安全性重新评估。

2. 当实验室硬件设施和设备发生重大改变，可能影响到病原微生物的操作时的安全性，需要对在该实验室进行操作的所有病原微生物重新进行危害评估。

3. 如果实验室或研究项目增加对某种病原微生物的实验室活动内容时，应该对该项目的活动内容进行再评估。

4. 一旦在实验室活动中分离到原有评估报告中未涉及的病原微生物时，应对其进行全面的危害评估。

5. 实验室工作人员在进行实验活动中，如果发现新的危险因素，需要对原有危害评估进行相应的补充。

6. 当实验活动中发生病原微生物逃逸、泄露或人员感染等意外事件时，应停止该项实验活动，进行危害再评估。

第二章 SARS 冠状病毒的危害评估

一、一般生物学特性概述

1. 起源

严重急性呼吸综合征 (severe acute respiratory syndrome, SARS) 是由 SARS 冠状病毒 (SARS-CoV) 引起的严重危害人类健康的呼吸道传染病。在中国, SARS 习惯性地被称为传染性非典型肺炎 (infectious atypical pneumonia, IAP), 简称“非典”。

2002 年 11 月 16 日, 我国广东省佛山市出现了第一例 SARS 患者, 在经历了两个多月的始发期后, 于 2003 年 2 月在广东省形成了暴发流行。此后的 3 个月内, 该病扩散到我国内地 24 个省, 以及亚洲、美洲、欧洲等 26 个国家。2003 年 7 月, 在世界各国的共同努力下, SARS 流行被终止。这次 SARS 大流行共报告临床诊断病例 8096 人, 774 例死亡。此后, 2003 年 12 月至 2004 年 2 月, 广东省局部