

郑小奇,薛森仁,张贤宇,等. 高级别生物安全实验室非人灵长类解剖操作风险评估与控制措施探究 [J]. 中国比较医学杂志, 2025, 35(10): 69-78.

Zheng XQ, Xue SR, Zhang XY, et al. Evaluation of non-human primate anatomical operation risk assessment and control measures in high-level biosafety laboratories [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(10): 69-78.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.10.008

高级别生物安全实验室非人灵长类解剖操作风险评估与控制措施探究

郑小奇,薛森仁,张贤宇,杨嘉欣,陈渝渝,李小波,林静雯,张亚斌,韩建保*

(四川大学华西医院高等级生物安全实验室,成都 610041)

【摘要】 非人灵长类(NHP)动物模型是高致病性病原微生物研究的核心工具,在病理机制、药物研发等领域具有不可替代性。然而,高等级生物安全实验室中NHP感染模型的解剖取材环节风险突出,相关风险评估及控制措施研究匮乏。本文结合生物安全法规与实践经验,从个体防护、器械选择、解剖规范、文件体系及人员培训等维度,系统性探讨解剖操作的风险控制策略,旨在提升高等级实验室的生物安全管理水平,降低病原泄漏与人员感染风险,为高致病性病原微生物研究提供安全支撑。

【关键词】 高级别生物安全实验室;非人灵长类;动物解剖;风险评估;控制措施

【中图分类号】 R197.323;Q95-338;R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2025)10-0069-10

Evaluation of non-human primate anatomical operation risk assessment and control measures in high-level biosafety laboratories

ZHENG Xiaoqi, XUE Senren, ZHANG Xianyu, YANG Jiabin, CHEN Yuyu, LI Xiaobo, LIN Jingwen, ZHANG Yabin, HAN Jianbao*

(High-Level Biosafety Laboratory of West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 Non-human primate animal models are core tools for the study of highly pathogenic microorganisms and are irreplaceable in the fields of pathology and drug discovery. However, anatomical sampling of non-human primate infection models in high-level biosafety laboratories carries potential risk and related risk assessment and control measures require clarification. Based on biosafety regulations and practical experience, we systematically discuss the risk control strategies of anatomical operations with respect to personal protection, instrument selection, anatomical specifications, documentation, and personnel training. Our review will help to improve the management of high-level biosafety laboratories, reduce the risk of pathogen escape and human infection, and provide support for the safe research of highly pathogenic microorganisms.

【Keywords】 high-level biosafety laboratory; non-human primate; animal dissection; risk assessment; control measures

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

[基金项目] 四川省科技计划资助(2024NSFSC1749)。

[作者简介] 郑小奇(1988—),男,硕士,兽医师,研究方向:生物安全技术。E-mail:zheng_xiaoqi@wchscu.cn

[通信作者] 韩建保(1978—),男,硕士,高级实验师,研究方向:生物安全技术。E-mail:hanjianbao@wchscu.cn

非人灵长类(non-human primate, NHP)由于其遗传和生理特征与人类高度相似,其动物模型对研究感染人类的高致病性病原具有重要意义^[1-3],特别是在病理生理基础研究、新药/疫苗研发、疾病传播途径和治疗方法研究等方面^[4-6],有着无可替代的价值。例如,食蟹猴模型被用于模拟 SARS-CoV-2 感染,揭示免疫应答特征与新药疗效评估^[7]。猴免疫缺陷病毒(simian immunodeficiency virus, SIV)模型也是研究艾滋病病毒(human immunodeficiency virus, HIV)潜伏感染、免疫耗竭及抗病毒治疗的核心工具^[8]。

目前全球范围内高等级生物安全实验室(A/BSL-3/BSL-4)建设步伐显著加快,我国在此领域的投入与成果尤为突出^[9,10]。然而,针对 NHP 高致病性病原体的实验操作,尤其是解剖取材这一高风险环节,具备相关实操经验的技术人员仍显不足^[11]。现有研究表明,NHP 感染模型解剖过程中因涉及活体组织暴露(高病毒载量组织暴露)、气溶胶生成、器械污染以及可能的锐器损伤等,存在极高生物安全风险^[12],但针对该环节的系统性风险评估及控制措施的文献报道仍较为匮乏。风险评估是指系统性地识别、分析和评价潜在风险的过程,控制措施则能够降低或消除风险。在生物安全实验室中,风险评估是确保实验安全、保护人员健康和防止环境危害的核心环节,也是进行科学研究的前提。

本文依据相关法规及标准,结合前期实践操作的相关经验,分别从 NHP 特异性病原、个体防护、设备与器械选择、NHP 的解剖、清场灭菌、体系文件、人员培训等多个方面进行风险评估与控

制措施的探讨。旨在提高生物安全领域相关技术人员操作意识和降低生物安全风险。高级别生物安全实验室 NHP 解剖实验的全流程见图 1。

1 实验前准备

1.1 NHP 特异性病原生物学

NHP 自身易携带病原,例如猴痘病毒(Mpox virus, MPXV)和 SIV、结核分支杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, TB)、猴单纯疱疹病毒 I 型(B virus disease, BV)等相关病原体,会通过气溶胶、血液、黏膜等途径传播导致实验人员暴露感染。因此在开展 NHP 实验活动之前,有必要对特异病原体进行风险评估,内容应包含生物特性参数致病性、环境稳定性、跨物种传播风险等,以 MPXV 为例:

(1) 生物特性参数:MPXV 是一种具有包膜的双链 DNA 病毒。感染剂量以仓鼠为例, $1.5 \times 10^7 \sim 5.9 \times 10^7$ PFU 的剂量通过口服、鼻内等方式感染,在感染 1 周后,可在体内检测到病毒,并观察到内脏有明显的病理变化。以静脉注射的方式感染食蟹猴, 5×10^7 PFU 为致死剂量,动物接种后在 7~14 d 后死亡^[13]。临床研究表明猴痘的潜伏期通常为 7~14 d,也可能长达 21 d。

(2) 环境稳定性:贺云霞等^[14]研究表明猴痘病毒对温度和冻融具有很高的稳定性。在 37 °C 储存 35 d,病毒滴度下降至初始的 90.15%;在 20~22 °C 下储存 42 d,病毒滴度下降至初始的 85.76%;4 °C 储存 49 d,病毒滴度仅略有下降。猴痘病毒对 75% 浓度以上的乙醇,75% 异丙醇、0.05%~0.5% 的戊二醛、过氧化物类均有较高的

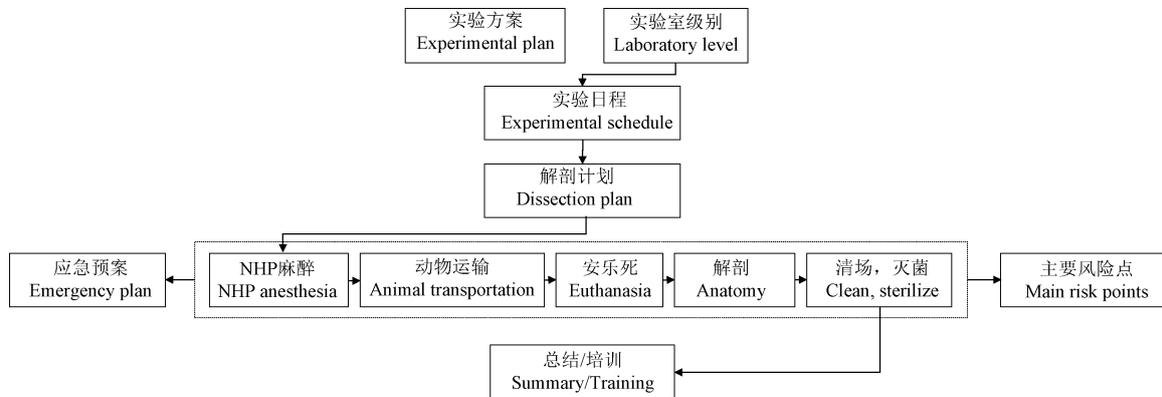


图 1 NHP 解剖实验全流程

Figure 1 Whole process of NHP dissection experiments

敏感度。

(3) 王铭婷等^[15]研究表明猴痘病毒具有跨物种传播风险,属于人畜共患病,其传染源包括感染者、宿主动物及受感染动物,需加强监测以防控潜在传播链。

1.2 消毒剂选择与验证

高级别生物安全实验室需建立完善的消毒体系以确保生物安全。常用消毒剂包括醇类、含氯消毒剂、醛类、季铵盐、酚类和过氧化物等,应根据病原体特性选择适宜剂型。消毒方法需针对性选用:浸泡法适用于器械消毒;喷洒与擦拭用于表面消毒;熏蒸用于空间消毒;化学淋浴常用于正压防护服的表面消毒。消毒效果验证采用生物指示剂法、对数杀灭值计算和生物指示卡监测等科学方法,还需定期评估消毒剂浓度、接触时间和有机物负荷等关键参数。实验室应建立消毒的标准操作程序和质量控制体系,参照世界卫生组织和中国疾病预防控制中心指南,定期更新消毒方案,确保消毒有效性,从而保障人员和环境安全。

1.3 个体防护

个体防护装备是为了防止实验人员个体受到生物性、化学性或物理性等危险因子伤害的器材和用品。根据《人间传染的病原微生物目录》的要求,不同病原微生物和实验活动类型及基础设施,需在相对应的生物安全防护等级实验室进行相关操作,并选择适应的个人防护装备^[16-18]。

NHP 实验过程中个体防护装备包括正压防护服、正压生物防护头罩、一次性防护服、医用口罩、手套(丁腈、乳胶)、一次性手术衣、防水鞋/靴等,特殊实验活动还包括铅衣(辐射防护)等^[18]。个体防护装备在选用时,需进行防护装备渗透测试,验证产品的抗渗透性。并在每次使用前或定期对个人防护装备的密封性和整体性能进行检测,保证其有效性,满足防护需求。

1.4 设备与器械选择

1.4.1 负压猴隔离器选择

负压隔离器通过定向气流设计与高效空气粒子(high efficiency particulate air filter, HEPA)过滤系统,可对非人灵长类动物在高等级生物安全实验室饲养过程中产生的生物气溶胶(如呼吸废气、尿液飞沫、粪便颗粒及唾液飞溅物)进行动态

密闭控制,同时通过物理屏障设计有效防止动物逃逸,高致病性病原体感染 NHP 的饲养常规采用负压隔离器^[19-21]。且 NHP 饲养间负压猴隔离器密度不宜过大,以两相对的隔离器外门能同时打开为宜,特别是需装备正压防护服的实验室中涉及生命支持系统的气点布置,气道自然垂直,其半径需至少能够满足实验人员操作。在负压隔离器开门、麻醉、搬运动物等过程中,实验人员应注意气道被牵扯。

常规猴笼采用双侧拉杆结构,便于操作人员快速固定体型较小的 NHP,但负压猴隔离器有外门密封系统,通常仅配置单侧拉杆;同时,实验人员穿戴正压防护服时存在视野受限、操作灵活性下降等问题,显著增加了对中大型 NHP 的固定难度,需对拉杆机械强度及操作者体能提出更高要求。此外,外门全开模式易导致实验动物退缩至笼体角落,增加逃逸风险与操作频次。为此,建议在外门增设可独立启闭的上下分段式小门,既能实现精准定位给药与饮用水和饲料的添加,又可减少主门开启次数,从而降低气溶胶泄漏概率。同时笼内外不应有毛刺钝角,防止刮破手套、防护服等防护设备。

1.4.2 解剖台、器械选择

(1) 解剖台选择

高级别生物安全实验室内使用的解剖台根据使用场景和功能主要分为 3 类:全开式负压解剖台、半开式负压解剖台与动物生物安全柜^[22]。全开式负压解剖台适用于经空气传播致病性生物因子的实验室,配备有生命支持系统的正压防护服装备。半开式负压解剖台适用于不能有效利用安全隔离装置操作、经空气传播致病性生物因子的实验室。动物生物安全柜主要用于啮齿类等小动物的解剖,动物生物安全柜内空间有限,实验操作受限。此外 NHP 体积过大会影响柜内气流流通,造成气溶胶泄露的风险,故不适用于 NHP 操作。因此, NHP 解剖主要选用全开式负压解剖台与半开式负压解剖台。

由于 NHP 的身体有一定高度,所以解剖台中心平台应往下凹陷,四周有类似于生物安全柜的抽风格栅,抽风量不小于 0.4 m/s。同时应注意勿让动物尸体遮住格栅,防止抽风格栅失效。使用负压解剖台,应减少在解剖过程中产生的血液

飞沫、体液飞沫、骨屑、组织碎屑等气溶胶溢出,减少气溶胶对周围环境的污染。精细取材时需将组织转移至生物安全柜中,进行裁切、分装、包埋、固定、冷冻,减少实验空间的气溶胶浓度。

(2) 器械选择

选择圆头解剖器械,减少或不使用刀片、尖头、注射器针尖等尖锐器械^[12,23],如需使用,实验人员使用后需固定放置且有收纳盒,防止误拿、误用、误操作等引起的针刺刀伤。解剖 NHP 大脑时,对于年龄较小的 NHP 动物,剥离颞骨处的肌肉及整个头皮,在颞骨下沿处可用咬骨钳沿顶骨向前侧、后侧咬开,对于年纪较大的 NHP 则应使用手锯,以咬骨钳辅助,辅助手固定颅骨时应戴防切割手套。尽可能地不使用骨锯、摆锯、线锯等骨科锯,可采用拉锯以方便操作,一方面减少骨屑产生^[23],另一方面拉锯速度可控,从而降低锯子对实验操作人员造成伤害的风险。尽量不产生尖锐的骨刺,防止刺穿防护手套、刺破防护服及割伤皮肤。

1.4.3 NHP 的麻醉与转移

(1) 常规麻醉

根据实验的目的动物和麻醉剂种类给予不同的麻醉剂量^[24-26],如采用舒泰 50 进行麻醉,给予 4~6 mg/kg 剂量进行肌肉注射,最长麻醉时间可达 1 h。麻醉往往会引起 NHP 分泌唾液及其他液体,导致呕吐,易造成动物窒息死亡^[24]。若解剖前有采血等采样操作,可在麻醉前 10~15 min 肌注阿托品,阿托品可有效减少动物唾液分泌和会厌反射,参考使用量为 0.05~0.1 mg/kg^[24]。麻醉药和阿托品混合注射给药,不仅能够减少对动物的给药次数,也能减少动物因分泌物或呕吐物引起的窒息死亡风险。

(2) 深度麻醉

常规采样结束后,安乐死处置之前应给予 NHP 常规剂量 3 倍的麻醉剂^[27],诱导深度麻醉。判断动物麻醉的深度非常重要,深度麻醉表征有眼睑反射减弱至消失、角膜反射减弱、呼吸由胸式呼吸转变为腹式呼吸、掐指反射减弱至消失等^[28]。

动物麻醉后,建议采用生物安全型的动物转运笼或箱进行转运。

2 NHP 解剖操作

2.1 NHP 的安乐死

对 NHP 进行安乐死是出于动物福利方面的考虑,为了减少或防止其疼痛(痛苦)^[29],通常采用深度麻醉放血的方式^[30],而血液是高等级生物安全实验室中的高风险感染性材料,所以在安乐死过程中,放血是风险最高的操作之一,需慎重对待。放血需将其放在垫巾上,放血部位通常是在颈部动静脉、腹股沟动静脉、腹主动静脉、心脏等大血管处,剥离并剪开血管,用多层纱布或纸巾遮挡,防止血液喷溅飞洒;血液喷溅导致气溶胶产生量巨大,必要时用大体积注射器从静脉(颈静脉等)抽取血液,或采用大容积的真空采血管,虽然后两种放血方式有放血不彻底、放血慢等缺点,但是放血喷溅的风险可以降到最低。在进行解剖前必须确认其死亡,不能通过一项指标证明其死亡,需依靠脉搏消失、呼吸消失、角膜反射及掐指反射消失、粘膜变灰、心跳停止等多项指标进行综合判断^[31]。

分离血管等精细操作时需要灌注,但灌注过程中有大量的感染性液体产生,故实验室内解剖不推荐进行灌注取材。若必须灌注取材,操作前需注射肝素钠对全身进行肝素化。灌注液采用冰冻的磷酸缓冲盐溶液(phosphate buffered saline, PBS),在操作过程中尽可能减少液体喷洒飞溅,液体喷溅后需及时清理。

2.2 NHP 的解剖

在高等级生物安全实验室解剖 NHP 既要有丰富的解剖经验又要有较高的生物安全知识。在解剖时应注意以下几条:(1)准备工作:如标签、液氮、干冰、固定液分装、麻醉药品等。(2)应急演练:提前熟悉应急预案,应对突发事件。(3)病原本身:在解剖前应了解熟悉动物感染的病原,了解紧急处置方式,如在暴露的情况如何救治。(4)解剖时需穿防水的一次性手术衣,至少辅助手应穿戴防切割手套,并用胶带缠绕手套口。(5)解剖顺序:先体表后体内,先腹腔后胸腔,自下而上,自前而后,最后解剖神经和骨头,必要时可优先采集目标组织。(6)NHP 的解剖耗时较长,对技术人员有一定体力和精力要求,应合理安排解剖时间及数量,减少在核心间内的工

作时长,防止过劳工作,若感觉疲惫或其他异常应停止解剖。(7)如有血液等肉眼可见的碎屑飞溅到个人防护装备上时,应立即消毒手后,采用正在使用的消毒剂对污染部位覆盖式消毒,纸巾擦干,查看防护装备是否有破损,必要时二次消毒。(8)防护装备若有破损,到上风口处,采用相同的方式处理,完成后,用胶带粘贴住破损部位,必要时消毒后退出防护区,更换防护装备再次进

入。(9)每一只动物解剖完成后,器械需适当擦拭或消毒,才能用于另一只动物的解剖。对每只动物的解剖详情进行记录^[32],每一个样本均需核对,最后再清点总数,做到解剖好、记录好,并清点核对。(10)血液与废液装入盛有消毒液的罐子中,作用 24 h 后处理。(11)尸体残渣打包好后高压灭菌等方式处置。解剖前后较常见的风险点见表 1。

表 1 解剖过程中的风险识别
Table 1 Risk identification during dissection

风险环节 Risk category	风险识别项 Risk identification item	危害程度 ^a Degree of hazard	发生概率 Probability	控制措施 Control measures	残余风险 Remain risks	
					危害程度 Degree of hazard	发生概率 Probability
麻醉 Anesthesia	操作中的针刺伤 Needlestick injury during operation	严重 Severe	较不可能 Unlike	1. 加强人员培训,提高操作熟练度 1. Enhance staff training to improve operational proficiency 2. 注射器置于专用的容器内保存,防止误触 2. Put syringes in dedicated containers to prevent accidental contact 3. 使用镊子拔取针帽,禁止徒手操作 3. Use forceps to remove needle caps; bare-hand operation is prohibited 4. 注射完成后不回套针帽,针头带针筒一起置于利器盒中 ^[12] 4. Do not recap needle after injection; place of the needle and syringe into a sharps container ^[12] 5. 若针头脱落,使用镊子夹取,置利器盒中 5. Use forceps to pick detached needle up and put it back to sharps container	较小 Minor	基本不可能 Highly unlikely
	动物抓伤 Animal scratches	严重 Severe	较不可能 Unlike	1. 优化猴笼设计,防止动物手伸出 1. Upgrade monkey cage design to prevent animals from reaching out 2. 加强人员培训,动物非麻醉状态下禁止将手伸入笼内 2. Enhance staff training to prevent human hand in the cages from conscious animals	较小 Minor	基本不可能 Highly unlikely
	血液溅洒污染环境 Blood splash contaminating the environment	严重 Severe	可能 Possible	1. 加强人员培训,提高操作熟练度 1. Enhance staff training to improve operational proficiency 2. 术前对方案做好充分的论证及评估,并制定应急措施 2. Thoroughly review and assess protocols before surgery, and establish emergency measures 3. 操作台上铺设强力吸水垫巾 3. Place superabsorbent pads on the operating table 4. 尽可能从腹腔放血 4. Perform bloodletting from the abdominal cavity whenever possible	较小 Minor	基本不可能 Highly unlikely

续表 1

风险环节 Risk category	风险识别项 Risk identification item	危害 程度 ^a Degree of hazard	发生 概率 Probability	控制措施 Control measures	残余风险 Remain risks	
					危害程度 Degree of hazard	发生概率 Probability
安乐死与 解剖 Euthanasia and dissection	解剖中的切割 伤和刺伤 Cuts and punctures during dissection	严重 Severe	较不可能 Unlike	1. 加强人员培训,提高操作熟练度 1. Enhance staff training to improve operational proficiency 2. 专人操作,明确工作职责,按指令操作 2. Assign specific personnel with clear responsibilities and operate according to instructions 3. 解剖器械置于专用的容器内保存,防止误 触 3. Put dissection instruments in dedicated containers to prevent accidental contact 4. 选择合理的解剖器械,避免选择锐器 4. Select appropriate dissection instruments; avoid sharp tools when possible 5. 解剖全程禁止徒手操作 5. Bare-hand operation is prohibited throughout the dissection process 6. 操作中尽可能减少骨刺 6. Minimize bone splinters during operation	较小 Minor	基本不可能 Highly unlikely
灭菌 Sterilization	动物残体灭菌 不彻底 Incomplete sterilization of animal remains	严重 Severe	较不可能 Unlike	1. 每只动物独立打包 1. Package each animal individually 2. 严格按照 SOP 执行灭菌程序 2. Strictly adhere to the SOP for the sterilization procedure 3. 定期进行灭菌设备的灭菌效果验证 3. Regularly validate the sterilization efficacy of the equipment 4. 定期进行灭菌设备的维护保养和效果 检测 4. Regularly maintain and test the performance of sterilization equipment	较小 Minor	基本不可能 Highly unlikely
人员 Personnel	人员疲劳 Personnel fatigue	严重 Severe	较不可能 Unlike	1. 合理安排实验方案 1. Arrange the experimental plan reasonably 2. 合理安排人员任务分配 2. Allocate personnel tasks reasonably 3. 人员出现疲惫或其他异常情况时,停止解 剖实验 3. Stop dissection experiments when personnel show signs of fatigue or other abnormalities 4. 严格控制人员工作时长 4. Strictly control working hours	较小 Minor	基本不可能 Highly unlikely

注:a: 危害程度是根据病原情况决定,本表格中描述的是非气溶胶传播病原解剖实验过程中的风险评估。本表格中采用的方法依据风险矩阵法^[33]。

Note. a, Degree of hazard is determined by the level of pathogen situation and the laboratory facility. Risk assessment described in this table during the dissection of non-aerosol-transmitted pathogens is described. The methodology used in this table is based on the risk matrix approach^[33].

2.3 清场、灭菌

实验完成后,动物残体、实验废物、人员防护装备均需灭菌,必要时进行空间消毒^[34,35]。解剖实验结束后,清点所使用的锐器,锐器废弃物放入锐器盒中,复用锐器装入金属盒中,分别单独

打包做固体处理,高温高压灭菌,灭菌后复用锐器清洗后回收。残体打包尽可能的不弯折堆叠,将无需留样的组织收入生物安全型垃圾袋中,并用纸巾将解剖台上的组织碎屑及血液等也收入生物安全型垃圾袋中,喷洒消毒剂并打包,装入

第二层生物安全垃圾袋中再打包,外表面进行消毒,贴上标签标识。一个袋子盛装一具残体,将整个尸体袋装入不锈钢桶中,不锈钢桶中尸体不宜过多。实验过程中产生的废液可由活毒废水罐收集并高温高压或化学方法灭菌,或由高温高压灭菌锅的液体灭菌模式灭菌处置。

灭菌步骤需经过有效验证,验证灭菌效果后严格执行 SOP。高级别生物安全实验室对动物尸体消毒常用方法主要是高温高压灭菌方式^[36-38]。另外有加碱水解灭菌法,该方法受限于空间,主要应用于大动物生物安全实验室,不建议中小动物按照此方法灭菌处理。

3 体系文件与培训

3.1 风险评估、应急预案实施

在进入高等级生物安全实验室之前需做好风险评估^[9,39,40],风险评估应由实验过程中的操作者提出,由有高等级生物安全实验室丰富经验者进行审核修订,必要时需有该行业内的专家进行评估,做到全面覆盖整个项目过程的风险点:设备设施、科研仪器、实验操作、危化品使用、危险废物处理、消毒验证等^[37,38,41]。此外,需建立风险评估系统化宣贯机制,如岗前培训与考核;杜绝“形式化评估”,切实提升实验室生物安全风险识别与防控能力。风险评估是基础,基于风险评估结果,应同步建立应急预案,包含人员暴露的分级处理流程,并按病原体类别制定阻断方案,阻断方案主要包括以下 5 个步骤:第一,立即采取紧急措施,立即切断与危险源的接触,避免进一步的暴露;第二,评估职业暴露风险;第三,根据评估结果采取相应措施;第四,记录和报告;第五,后续随访和评估。模拟气溶胶泄漏的 24 h 应急演练机制,此外,基础保障、通讯保障、人力保障、财力保障等应配置到位以达到应急保障的需求。以往经验可作为参考,但须结合具体实验室条件进行适应性调整,并在实践操作中不断修订完善。通过定期(一年至少一次)模拟演练强化全员应急能力,让所有实验室人员都要了解到风险点以及发生事故后的应急处理方法。

3.2 人员培训

生物安全文化建立需伴随长期的理论培训与实践操作培训^[42-45]。动物解剖实验培训内容

包括防护装备穿戴、规范化操作执行、物资准备、实验操作、样本转运、清场、灭菌等,需完成培训和实操考核后方可展开实验^[46]。

动物解剖是一项理论与实践紧密结合的技术体系,需通过系统性学习(解剖学理论、操作规范)及阶梯式训练(基础解剖培训到进阶实操)方可掌握^[47]。小动物如大、小鼠因体型小、脏器结构相对简单且成本较低,可通过规模化解剖训练快速积累经验。而 NHP 不仅经济价值较高,需要取材部位多且全面,往往不能通过实操来进行培训,前期需通过理论培训,中后期采用小型动物或小猪、小羊来代替,有条件的可在模拟实验室中进行^[48],条件允许时可使用 NHP 进行练习。同时也需要对操作进行标准化,在操作练习中持续完善标准操作规程,持续地系统化培训以及总结优化培训体系缺一不可^[44,49]。

4 总结

综上所述,生物安全意识是基础,在 NHP 实验动物解剖过程中为保障操作人员安全与环境不被污染,应切实做到以下几点:(1)解剖操作的全流程风险识别、分析与控制。(2)正确选择与使用个人防护用品和装备。(3)正确选择与操作 NPH 饲养负压隔离器、解剖台,并确保性能处于检测有效期内。(4)彻底进行清场、消毒,正确选择与使用消毒剂和消毒/灭菌措施。(5)全面、规范开展岗前培训,并在实验开展前确认人员身体与精神健康状况,且必须具有相应从业资格,保证人员配置合理。高级别生物安全实验室中从事 NHP 解剖实验操作面临多重挑战,如难度大、风险点多、专业性强、技术要求高等,安全操作之路任重而道远。本文系统解析了高级别生物安全实验室中 NHP 解剖操作的关键环节,对风险评估与控制措施进行了详细论述,为高级别生物安全实验室开展相关操作提供了可复制的风险管理框架及技术操作指南。

参考文献:

[1] 陈云新,邓巍,朱华,等. H5N1 禽流感病毒感染小鼠和两种灵长类动物的肺组织病理学比较 [J]. 中国实验动物学报, 2008, 16(2): 88-90, 71-72.

CHEN Y X, DENG W, ZHU H, et al. Comparison of

- pathologic changes in the lung of mice and two non-human Primates infected with avian influenza a subtype H5N1 [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2008, 16(2): 88-90, 71-72.
- [2] 刘浩, 刘强, 丛喆, 等. 模拟 HIV 性传播特点的 SIVmac239 恒河猴直肠黏膜感染 [J]. *中国实验动物学报*, 2010, 18(2): 100-104.
- LIU H, LIU Q, CONG Z, et al. Infection of Rhesus macaques by SIVmac239 virus inoculated rectally [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2010, 18(2): 100-104.
- [3] DILLARD J A, MARTINEZ S A, DEARING J J, et al. Animal models for the study of SARS-CoV-2-induced respiratory disease and pathology [J]. *Comp Med*, 2023, 73(1): 72-90.
- [4] THORESEN D, MATSUDA K, URAKAMI A, et al. A tetravalent dengue virus-like particle vaccine induces high levels of neutralizing antibodies and reduces dengue replication in non-human Primates [J]. *J Virol*, 2024, 98(5): e0023924.
- [5] FONSECA J A, KING A C, CHAHROUDI A. More than the infinite monkey theorem: NHP models in the development of a pediatric HIV cure [J]. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2024, 21(1): 11-29.
- [6] CHEN Z Y, ZHANG Y. Animal models of Alzheimer's disease: Applications, evaluation, and perspectives [J]. *Zool Res*, 2022, 43(6): 1026-1040.
- [7] 陈燕丽. SARS-CoV-2 灭活疫苗免疫恒河猴攻毒后外周血和肺组织的单细胞免疫分析与自然杀伤细胞动员 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2022.
- CHEN Y L. Single-cell immune profiling of peripheral blood and lung tissue and natural killer cell mobilization in rhesus macaques after challenge with SARS-CoV-2 following inactivated vaccine immunization [D]. Beijing: Peking Union Medical College Hospital, 2022.
- [8] XIAO Q, ZHAI L, ZHANG X, et al. How can we establish animal models of HIV-associated lymphoma [J]. *Anim Model Exp Med*, 2024, 7(4): 484-496.
- [9] 洪玉珍, 刁波, 刘跃平. 高等级生物安全实验室发展现状 [J]. *临床军医杂志*, 2025, 53(2): 198-200.
- HONG Y Z, DIAO B, LIU Y P. Development status of high-level biosafety laboratories [J]. *Clin J Med Off*, 2025, 53(2): 198-200.
- [10] 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.
- LIU J, LI C, LIU J X, et al. The role of high-level biosafety laboratories in biosafety and consideration about their development [J]. *Sci Agric Sin*, 2020, 53(1): 74-80.
- [11] FICOCIELLO B, GIORDANO D, INCORONATO F, et al. WHO laboratory biosafety manual: a new approach to security [J]. *Ann Work Expo Health*, 2023, 67(4): 425-429.
- [12] GUO M, WANG Y, LIU J, et al. Biosafety and data quality considerations for animal experiments with highly infectious agents at ABSL-3 facilities [J]. *J Biosaf Biosecur*, 2019, 1(1): 50-55.
- [13] 王雪琛, 李涛, 王慧, 等. 猴痘病毒的研究进展概述 [J]. *病毒学报*, 2024, 40(1): 169-182.
- WANG X C, LI T, WANG H, et al. Research progress of monkeypox virus [J]. *Chin J Virol*, 2024, 40(1): 169-182.
- [14] 贺云霞, 魏秋华. 猴痘病毒的环境稳定性及相关消毒研究进展 [J]. *中国消毒学杂志*, 2024, 41(10): 766-770.
- HE Y X, WEI Q H. Research progress on environmental stability and related disinfection of monkeypox virus [J]. *Chin J Disinfect*, 2024, 41(10): 766-770.
- [15] 王铭婷, 崔富强. 猴痘的流行病学特征及预防控制现状 [J]. *江苏预防医学*, 2023, 34(1): 8-11.
- WANG M T, CUI F Q. Status of epidemiology and prevention and control of monkeypox [J]. *Jiangsu J Prev Med*, 2023, 34(1): 8-11.
- [16] CHRISTMANN U. Best practices in veterinary personal protective equipment [J]. *Rev Sci Tech*, 2020, 39(2): 561-577.
- [17] 王丽, 丁玲莉, 胡晓静, 等. 医疗机构个人防护装备的使用要求和穿脱顺序详解 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2020, 15(1): 22-24.
- WANG L, DING L L, HU X J, et al. Detailed explanation of the requirements and order of using personal protective equipment in medical institutions [J]. *Chin J Evid Based Pediatr*, 2020, 15(1): 22-24.
- [18] RUSKIN K J, RUSKIN A C, MUSSELMAN B T, et al. COVID-19, personal protective equipment, and human performance [J]. *Anesthesiology*, 2021, 134(4): 518-525.
- [19] 鹿双双, 李晓燕, 卢子薇, 等. 动物生物安全二级实验室猴的饲养与生物风险控制 [J]. *中国比较医学杂志*, 2025, 35(2): 101-108.
- LU S S, LI X Y, LU Z W, et al. Husbandary and biorisk control of laboratory monkeys in Animal Biosafety Level 2 laboratories [J]. *Chin J Comp Med*, 2025, 35(2): 101-108.
- [20] 李鹏辉, 张宗兴, 徐新喜. 多笼具猴负压隔离器送风结构优化 [J]. *暖通空调*, 2021, 51(12): 135-139, 101.
- LI P H, ZHANG Z X, XU X X. Optimization of air supply structure of multi-cage monkey negative pressure isolators [J]. *Heat Vent Air Cond*, 2021, 51(12): 135-139, 101.
- [21] 王燕芹, 赵四清, 宋冬林, 等. 非人灵长类动物生物安全三级实验室关键防护设备通风设计探讨 [J]. *暖通空调*,

- 2023, 53(3): 20-24.
- WANG Y Q, ZHAO S Q, SONG D L, et al. Discussion on ventilation design of key protective equipment for non-human primate biosafety level 3 laboratories [J]. Heat Vent Air Cond, 2023, 53(3): 20-24.
- [22] 李鹏辉, 张宗兴, 徐新喜. 生物安全实验室初级防护设备和废弃物处理设备现状及发展建议 [J]. 医疗卫生装备, 2021, 42(5): 59-65.
- LI P H, ZHANG Z X, XU X X. Present situation and development suggestions of primary protective equipment and waste treatment equipment for biosafety laboratories [J]. Chin Med Equip J, 2021, 42(5): 59-65.
- [23] NOLTE K B, MULLER T B, DENMARK A M, et al. Design and construction of a biosafety level 3 autopsy laboratory [J]. Arch Pathol Lab Med, 2021, 145(4): 407-414.
- [24] 蔡勇强. 食蟹猴的麻醉及麻醉前用药 [J]. 浙江畜牧兽医, 2021, 46(5): 16-18.
- CAI Y Q. Anesthesia and premedication of *Cynomolgus* monkeys [J]. Zhejiang J Anim Sci Vet Med, 2021, 46(5): 16-18.
- [25] 周智刚, 段志刚, 王宏, 等. 非人灵长类个性化麻醉方案的探讨 [J]. 中国实验动物学报, 2019, 27(4): 473-478.
- ZHOU Z G, DUAN Z G, WANG H, et al. Exploration of an individualized anesthesia method for non-human Primates [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2019, 27(4): 473-478.
- [26] 卢晓, 于灵芝, 周聪颖, 等. 常用实验动物全身性麻醉药物的使用 [J]. 实验动物与比较医学, 2022, 42(1): 18-25.
- LU X, YU L Z, ZHOU C Y, et al. General anesthetics commonly used for laboratory animals [J]. Lab Anim Comp Med, 2022, 42(1): 18-25.
- [27] 国家市场监督管理总局, 国家标准化管理委员会. 实验动物 安乐死指南: GB/T 39760—2021 [S]. 2021.
- State Administration for Market Regulation and National Standardization Administration Committee. Laboratory animal-Guidelines for euthanasia: GB/T 39760 - 2021 [S]. 2021.
- [28] LEARY S, UNDERWOOD W, ANTHONY R, et al. AVMA guidelines for the euthanasia of animals: 2020 edition [M]. Schaumburg: American Veterinary Medical Association, 2020.
- [29] 李夏莹, 田永路, 韦玉生, 等. 实验动物福利伦理审查要点 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(4): 616-622.
- LI X Y, TIAN Y L, WEI Y S, et al. Key aspects for the ethical review of laboratory animal welfare protocols [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(4): 616-622.
- [30] 李春令, 刘增祥, 温成丽, 等. 基于 3R 原则探讨动物实验中人道终点的判定与应用 [J]. 药学研究, 2023, 42(10): 825-829.
- LI C L, LIU Z X, WEN C L, et al. Exploring the determination and application of humane end point in animal experiments based on 3R principles [J]. J Pharm Res, 2023, 42(10): 825-829.
- [31] 卢今, 张颖, 潘学营, 等. 2020 版美国兽医协会动物安乐死指南解析 [J]. 实验动物与比较医学, 2021, 41(3): 195-206.
- LU J, ZHANG Y, PAN X Y, et al. A brief interpretation of AVMA guidelines on euthanasia of animals: 2020 edition [J]. Lab Anim Comp Med, 2021, 41(3): 195-206.
- [32] 黎巧, 肖冉, 赵静, 等. 浅谈畜禽解剖生物安全防护 [J]. 养殖与饲料, 2019, 18(11): 123-125.
- LI Q, XIAO R, ZHAO J, et al. Discussion on biological safety protection of livestock and poultry anatomy [J]. Anim Breed Feed, 2019, 18(11): 123-125.
- [33] 保罗·J. 米汉, 杰弗里·波茨. 微生物与生物医学实验室生物安全手册 [M]. 第 6 版. 武桂珍, 译. 北京: 清华大学出版社, 2024.
- PAUL J M, JEFFREY P. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories (BMBL) [M]. 6th Edition. WU G Z, Translate. Beijing: Tsinghua University Press, 2024.
- [34] 张腾帅, 韩庆安, 许玉静, 等. 生物安全实验室常见消毒方法及效果评价 [J]. 今日畜牧兽医, 2024, 40(11): 68-70.
- ZHANG T S, HAN Q A, XU Y J, et al. Common disinfection methods and effect evaluation in biosafety laboratories [J]. Today Anim Husb Vet Med, 2024, 40(11): 68-70.
- [35] 张晶, 王蓓, 胡慧, 等. 汽化过氧化氢在动物生物安全三级实验室终末消毒中的应用观察 [J]. 中国消毒学杂志, 2024, 41(8): 565-568, 572.
- ZHANG J, WANG B, HU H, et al. Application of vaporized hydrogen peroxide in terminal disinfection in animal biosafety level 3 laboratory [J]. Chin J Disinfect, 2024, 41(8): 565-568, 572.
- [36] 张晶, 代明, 黄智翔, 等. 动物生物安全实验室生物废弃物安全处置管理与探索 [J]. 实验技术与管理, 2020, 37(8): 280-283, 288.
- ZHANG J, DAI M, HUANG Z X, et al. Management and exploration on safety disposal of biohazardous waste in animal biosafety laboratory [J]. Exp Technol Manag, 2020, 37(8): 280-283, 288.
- [37] 高鹏, 曹国庆, 陈紫光, 等. 高等级生物安全实验室生物安全型高压蒸汽灭菌器风险评估分析 [J]. 暖通空调, 2025, 55(2): 162-166, 144.
- GAO P, CAO G Q, CHEN Z G, et al. Risk assessment and analysis of biosafety high-pressure steam sterilizers in high-

- level biosafety laboratories [J]. Heat Vent Air Cond, 2025, 55(2): 162-166, 144.
- [38] 李泉霖, 屈亚锦, 宋晓宇, 等. 高等级生物安全实验室“三废”处理措施探讨 [J]. 中国兽医杂志, 2024, 60(12): 118-122.
- LI Q L, QU Y J, SONG X Y, et al. Discussion on the “three wastes” treatment measures in high-level biosafety laboratories [J]. Chin J Vet Med, 2024, 60(12): 118-122.
- [39] 王乔, 张炜煜, 张立夫, 等. 炭疽芽孢杆菌检测实验室生物安全风险评估与控制 [J]. 中国卫生工程学, 2024, 23(5): 717-720.
- WANG A, ZHANG W Y, ZHANG L F, et al. Risk assessment and control of biological safety in *Bacillus anthracis* testing laboratory [J]. Chin J Public Health Eng, 2024, 23(5): 717-720.
- [40] 李媛. 兽医微生物实验室生物安全管理工作中风险评估及控制措施 [J]. 广西畜牧兽医, 2024, 40(4): 174-177.
- LI Y. Risk assessment and control measures in biosafety management of veterinary microbiology laboratory [J]. Guangxi J Anim Husb Vet Med, 2024, 40(4): 174-177.
- [41] 陈鑫, 王荣, 李晓斌, 等. 高等级生物安全实验室低风险区域循环风方案的可行性研究与实践 [J]. 暖通空调, 2025, 55(2): 167-172.
- CHEN X, WANG R, LI X B, et al. Feasibility study and practice of circulating air scheme in low-risk areas of high-level biosafety laboratories [J]. Heat Vent Air Cond, 2025, 55(2): 167-172.
- [42] 夏菡, 黄弋, 马海霞, 等. 美国高等级生物安全实验室人员培训体系及其启示 [J]. 实验室研究与探索, 2019, 38(12): 252-255.
- XIA H, HUANG Y, MA H X, et al. High-containment laboratory staff training system in the United States and its inspiration [J]. Res Explor Lab, 2019, 38(12): 252-255.
- [43] 张倩倩, 李丽, 赵俊, 等. 二级生物安全实验室实验操作人员培训体系的构建 [J]. 现代预防医学, 2024, 51(21): 4027-4032.
- ZHANG Q Q, LI L, ZHAO J, et al. Construction of a training system for laboratory operators in biosafety level 2 laboratories [J]. Mod Prev Med, 2024, 51(21): 4027-4032.
- [44] XIA H, HUANG Y, MA H, et al. Biosafety level 4 laboratory user training program, China [J]. Emerg Infect Dis, 2019, 25(5): e180220.
- [45] SHRIVASTAVA R, POXON R, ROTTINGHAUS E, et al. Leveraging gains from African Center for Integrated Laboratory Training to combat HIV epidemic in sub-Saharan Africa [J]. BMC Health Serv Res, 2021, 21(1): 22.
- [46] 王清清, 郝玉欣, 蒋菲, 等. 生物安全三级实验室“模块、量化”人员培训模式的设计与实践 [J]. 中国兽医卫生, 2024(1): 61-70.
- WANG Q Q, HAO Y X, JIANG F, et al. Design and practice of “module and quantification” personnel training mode in biosafety-level-3 laboratories [J]. China Vet Hyg, 2024(1): 61-70.
- [47] 罗艳, 张世攀, 邹明春, 等. 畜牧兽医专业动物解剖的意义和技能训练技术要点 [J]. 农业灾害研究, 2020, 10(3): 141-143.
- LUO Y, ZHANG S P, ZOU M C, et al. The significance of animal anatomy and key points of skill training in animal husbandry and veterinary specialty [J]. J Agric Catastrophology, 2020, 10(3): 141-143.
- [48] 再那吾东·玉山, 李晓燕, 鹿双双, 等. 动物生物安全三级模拟实验室的建设与实践探讨 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(6): 87-92.
- ZAINAWUDONG Y S, LI X Y, LU S S, et al. Analysis of the construction and practice of an animal biosafety level-3 simulated laboratory [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(6): 87-92.
- [49] WENG S T, LI Q W, GAO Y D, et al. Biosafety risk control strategies in laboratory animal research [J]. Saf Health Work, 2024, 15(1): 118-122.

[收稿日期]2025-04-10