

DOI: 10.3969/j.issn.2095-1787.2019.02.006

我国生物安全科技工作成就与展望

田金强*, 何蕊, 陈洁君, 潘子奇
中国生物技术发展中心, 北京 100039

摘要: 生物安全是国家安全的重要组成部分, 科技是国家生物安全的重要战略支撑。针对我国当前面临的重大生物安全威胁, 科技部进行了一系列项目部署, 不断加强生物安全科技支撑能力建设。本文重点总结了自“十二五”以来我国生物安全科技工作在重大新发突发传染病防控、外来物种入侵甄别与防控、实验室生物安全、生物安全特种资源库建设、基因合成与编辑技术等方面取得的主要成就, 展望了前沿生物技术与学科交叉融合所带来的新型生物安全风险与防控机遇, 并对我国生物安全科技发展提出建议。

关键词: 生物安全; 科技; 成就; 展望

Achievements and prospects for science and technology of biosafety in China

TIAN Jinqiang*, HE Rui, CHEN Jiejun, PAN Ziqi
China National Center for Biotechnology Development, Beijing 100039, China

Abstract: Biosafety is one of the most important components of national security. The innovation and development of science and technology support national biosafety strategy. To meet the challenges concerning biosafety, the Ministry of Science and Technology of China has funded a series of projects to strengthen the national ability to tackle biosafety problems. We summarized the major achievements concerning: 1) the prevention and management of newly or suddenly occurring infectious diseases; 2) the detection and management of invasive alien agricultural pest and pathogen species; 3) laboratory biosafety; 4) construction of biosafety germplasm bank; and 5) gene synthesis and editing technology, since the "12th Five-Year Plan" (2011–2015). We also discuss the biosafety risks and opportunities caused by the development of biotechnology and discipline integration, as well as future suggestions on biosafety science and technologies.

Key words: biosafety; science and technology; achievement; prospect

生物安全是国家安全的重要组成部分, 科技是国家生物安全的重要战略支撑。从 20 世纪 90 年代开始, 中华人民共和国科学技术部通过“973 计划”、国家科技支撑计划以及基础性工作专项等, 重点支持了生物安全领域的基础数据普查、机制理论研究以及相关应用技术的研发。自“十二五”以来, 针对新发突发传染病、外来生物入侵、实验室生物安全、特殊生物资源保护等我国当前面临的重大生物安全威胁, 科技部进行了一系列项目部署, 不断加强生物安全科技支撑能力建设(郑涛, 2018; 中国生物技术发展中心, 2017, 2018)。“十三五”期间, 科技部启动“生物安全关键技术研发”重点专项。

本文总结了自“十二五”以来我国生物安全科技工作取得的主要成就, 展望了生物安全科技发展态势, 并对我国生物安全科技发展提出建议。

1 生物安全科技工作取得的主要成就

1.1 重大新发突发传染病防控成果显著

在新发突发病原体的发生、播散、致病机制、防治以及未来病原体调查预测等方面取得一系列成果。发现了蝙蝠源冠状病毒(如 severe acute respiratory syndrome, SARS)(Zhou *et al.*, 2018)、丝状病毒(如 Ebola virus)(Yang *et al.*, 2019)等烈性病原体的起源、与宿主共进化关系以及跨种传播感染机

收稿日期(Received): 2019-03-14 接受日期(Accepted): 2019-04-17

作者简介: 田金强, 男, 研究员, 博士。研究方向: 国家科技计划项目管理及科技发展战略

* 通信作者(Author for correspondence), E-mail: tianjq@cncbd.org.cn

制;揭示了 H7N9、H5N6、EA H1N1 等新发突发病原体的发生、重组、播散、损伤机制,研发的鼻喷流感减毒活疫苗填补了国内空白;阐明了寨卡病毒在宿主细胞内基于分子水平的调控机制和寨卡病毒 E 蛋白新靶点(Chen *et al.*, 2018),在此基础上研发了多株寨卡病毒单克隆抗体和高效的多肽及小分子类抑制剂;针对 MERS-CoV、马尔堡、汉坦等新发突发病原体,建立了应急处置技术体系和规范方案,核酸检测试剂实现单病种到多病种、低通量到高通量的突破;研究发现了 1600 多种新病毒,另建立了野生动物疫源疫病数据库、鸟类迁徙数据库、野生动物疫病样本库及预警示范基地,为未来野生动物源性新发突发传染病监测预警奠定了基础。

1.2 外来物种入侵甄别与防控初步形成体系支撑

在外来生物入侵防控基础研究及其防治技术与产品方面取得显著进展,入侵生物学学科框架体系初步形成(陈洁君和王晶,2018; Sun *et al.*, 2013; Wan & Yang, 2016; Wan *et al.*, 2017)。揭示了入侵生物“可塑性基因驱动”入侵特性和“虫菌共生”入侵机理,为入侵生物的风险评估、预测预报、检验检疫、综合防治提供了新思路;建立了上千种外来有害生物的 DNA 条形码识别或种特异分子检测等快速检测技术与产品,开发了多物种智能图像识别 APP 平台系统,实现了重大入侵物种的远程在线识别和实时诊断;针对红火蚁 *Solenopsis invicta* Buren、苹果蠹蛾 *Cydia pomonella* (L.)、马铃薯甲虫 *Leptinotarsa decemlineata* Say、稻水象甲 *Lissorhoptrus oryzophilus* Kuschel、美国白蛾 *Hyphantria cunea* Dmry 等农林业重大入侵物种,研究建立了集成疫区源头治理、严格检疫、扩散阻截、早期扑灭等应急控制技术体系;针对豚草 *Ambrosia artemisiifolia* L.、空心莲子草 *Alternanthera philoxeroides* (Mart.) Griseb.、三叶斑潜蝇 *Liriomyza trifolii* (Burgess) 等大面积发生的恶性入侵种,研发了天敌昆虫规模化繁育及释放技术 20 项,构建了基于生物防治和生态修复联防联控的区域性持续治理示范实践新模式,示范应用面积逾 66.7 万 hm^2 ,取得了巨大的经济、生态和社会效益。

1.3 生物安全实验室为国家生物安全提供有效装备支撑

我国现已形成初步覆盖全国、功能较为齐全、作用发挥较为充分、管理较为规范的生物安全实验

室体系。截至目前,已建成近 80 个三级生物安全实验室和 3 个四级生物安全实验室,覆盖 24 个省(市、自治区),在传染病防控、突发公共卫生事件应急处置、动植物疫病防控、医药科研、检验检疫和国防生物安全中发挥了重要的平台支撑作用;依据《病原微生物实验室生物安全管理条例》(中华人民共和国国务院,2004,2018),建立了科技部、环保部、建设部等多部门参与的生物安全设施管理制度和实验室认可管理机制,保障实验室安全高效运行;生物安全实验室核心防护技术与设备基本实现了由“进口依赖型”向“自主保障型”的转变,自主研发的生物安全型手套箱式隔离器、负压隔离器、高强度脉冲紫外线杀菌机器人等生物实验室防护屏障和消毒设备等综合性能指标达到国际先进水平;新建的分别依托中国农业科学院哈尔滨兽医研究所和中国科学院武汉病毒所的生物安全四级实验室在设施设备预防性维护管理系统、安全监控平台等核心管理软件实现了自主操控和维修保障。

1.4 生物安全特种资源库初步建立

我国陆续建成囊括野生动植物种质资源、微生物资源、入侵生物标本资源、人类遗传资源和生物信息资源等生物安全特种资源库。国家重大科学工程“中国西南野生生物种质资源库”是亚洲最大的野生生物种质资源库,现已收集保藏 21842 种 225522 份(株)野生生物种质资源;建成了中国典型培养物保藏中心、中国普通微生物菌种保藏管理中心、中国微生物菌毒种保藏中心、兽医系统菌毒种保藏中心、中国烈性病毒资源保藏库,保藏超过 5000 种近 10 万株微生物资源;建有亚洲最大的医学昆虫标本馆,拥有蚊、蠓、蚋、蜚等媒介生物 15 大类共 4500 余种;建立了集科研、教学、科普一体化的现代化主要入侵生物标本资源库,保藏昆虫类、软体动物、鱼类、两栖爬行和兽类等入侵动物数据资料共 33963 条;复旦大学、深圳国家基因库、北京生物银行、上海生物样本库协作网等均建有初具规模的人类遗传资源样本库和数据库,其中复旦大学收集了包括华东、华北、华西和华南地区共 20 万人的健康人群队列、45 个少数民族永生细胞库以及覆盖 30 多种疾病的 2200 万份样本;世界微生物数据中心落户中国科学院微生物研究所并建立全球微生物菌种资源目录,使我国在微生物资源开发利用和数据共享方面占领国际前沿。

1.5 基因合成与编辑技术整体国际领先

我国在基因合成与编辑技术领域取得的成果为应对国外科技优势威胁奠定了科技基础(Wu *et al.*, 2017; Xie *et al.*, 2017)。以基因编辑、合成生物学和光遗传工程为代表的颠覆性生物技术,在国家安全、生命健康、农业生态等领域展现出巨大应用前景。我国已成为继美国之后第二个掌握基因组设计构建能力的国家,在酵母基因组合成、复杂基因调控回路、光遗传学基因元器件设计等方面处于世界领先水平;代谢通路设计、非天然氨基酸设计、基因密码子扩展等方面与国际先进水平齐平;人工细胞化工厂、人工生命体等构建方面,形成了可与国际顶尖团队竞争的技术方与团队基础;在基因编辑技术领域,我国率先利用 CRISPR 技术建立了小鼠、大鼠、猪及灵长类动物等重要模式和经济动物的基因修饰模型(Hai *et al.*, 2014; Kang *et al.*, 2015; Li *et al.*, 2013a, 2013b; Ma *et al.*, 2014; Shao *et al.*, 2014; Wan *et al.*, 2015; Yan *et al.*, 2018; Yuan *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2018),编辑干细胞,获得了抗细胞衰老和致瘤性转化的遗传增强“超级”干细胞,为干细胞治疗提供了新的解决方案。

1.6 生物安全监测预警防控网络初步整合

建立了应对新发突发传染病的综合防控网络体系和基于大数据技术的生物安全监测与预警平台。建成了突发卫生事件管理信息系统、传染病监测信息系统,覆盖全国所有省级疾病预防控制中心和 98% 的县级以上医疗卫生机构,大幅提升了未知病原体的监测、鉴定和疫情应急处置能力,在 SARS 病毒、高致病性禽流感病毒、新型布尼亚病毒等新突发病原体的发现和溯源上发挥了重要作用;在上述传染病监测体系基础上,研制了数据接口标准,建立了国家生物安全监测网络集成与预警平台,可实现多部门数据实时共享,以及国家传染病监测系统、全军传染病监测系统、动物疫病监测系统、出入境监测系统、野生动物监测等 10 个系统初步整合;研发了基于互联网的国家生物安全风险探测与预警平台,实现了在线风险实时分析,自动侦查异常征兆并预警。

2 生物安全科技发展态势

2.1 前沿生物科技发展带来新型生物安全风险

21 世纪被称为生命科学和生物技术的时代,生物技术在许多领域取得了重大进展,如人类基因组

计划提前完成,合成生物学、基因编辑技术等领域取得了令人瞩目的成就。这些成就给人类社会经济发展带来深远影响。一方面,生物技术在改善人类健康及生存环境、促进经济发展等方面发挥着日益重要的作用;另一方面,新生物技术也导致生物安全风险日益增加。如合成生物学的发展使科学家可在网上免费检索到病原体基因序列信息,通过合成与修饰技术,许多常规生物实验室可以人工合成病原体,随着近年来数字生物转换器等新技术的出现,技术门槛有望进一步降低;高效的基因编辑技术,使人类面临大规模种族特异性甚至个体特异性基因武器的威胁,也可能意外制造出威胁巨大的新型人工病原体,造成难以预料的后果。

2.2 学科交叉融合催生先进实用的生物安全技术产品

学科深度交叉融合是当今世界学术主流发展方向之一,能够促成多学科协同攻克复杂的综合性问题,满足国家和社会发展的现实需求。发达国家正在致力于利用多学科交叉技术,开发先进实用的生物安全技术产品。例如,分子生物学、生物地理学、化学生态学、互联网等新兴学科的蓬勃发展为入侵生物的早期风险评估、快速诊断与识别、远程监测与智能监控等提供了技术支持;普适性基因组测序和传感技术,可实现对病原体毒力、传播性、药物敏感性等生物学表征的近实时测定;环境监测无人机网络系统,适用于多种环境下的生物事件和生物恐怖活动的自动监测;3D 打印化学药品和生物制品,可用于分散式医学防护产品制造,包括个性化定制药物配方和剂量等。

2.3 快速研发生产疫苗和药品成为重要发展方向

以往疫苗和药品研发,都是针对已知的病原体,且研发周期较长,一种药物或疫苗研发往往需要 10 年以上时间才能获批临床应用,而且成功的机率较低,难以满足当前新发突发传染病频发等生物威胁形势。以美国为首的发达国家,高度关注生物安全研究策略的调整,为快速应对未知的突发性生物威胁,正在大力加强新技术平台和产品的研发,注重缩短疫苗及药物生产时间。例如,美国国防高级研究计划局(Defense Advanced Research Projects Agency, DARPA) 2017 年启动大流行预防平台(pandemic prevention platform, P3)项目,目标是在鉴定出病毒后 60 d 内对人员提供保护性治疗,

在实施治疗措施 3 d 内能够产生保护效用,以期大幅缩短药物疫苗研制的时间。

3 我国生物安全科技发展的建议

3.1 注重未雨绸缪

2018 年 9 月,美国发布《国家生物防御战略》,开篇明确提出“管理生物事件风险是美国的核心重大利益”,将强化生物风险意识提高到维护社会稳定、经济发展、人民生命财产安全的重要地位。随着地球生态环境和人类生活方式的变化,未来生物风险将更加难以预测、无法控制,可能会导致大规模人员伤亡和经济社会混乱,要求我们大力加强生物安全科技创新,在应对能力上早做准备,下好先手棋,针对未来可能出现的生物安全风险未雨绸缪,提前做好部署。

3.2 强化集成创新

生物安全作为国家新兴战略安全领域,具有风险多变、威胁叠加、学科交叉、全维防护的特点。这些特点决定了生物安全科研工作必须集中优势力量协作攻关,强化军民融合,以应对复杂多变的生物安全风险事件。面对汹涌而来的生物科技革命浪潮和来自于发达国家的科技竞争和封锁,亟待打破传统研究力量布局,强化集成创新,集中资源进行系统性布局,开展战略前瞻性和系统集成性生物安全科技创新研究,抢占生物安全技术竞争的战略制高点,加快培育生物安全技术高新企业和新兴产业,全面提升国家生物安全科技核心竞争力和生物防御综合保障能力。

3.3 打造综合体系

通过科技创新打造国家应对全谱生物威胁的综合体系,需要政府进行顶层设计,从科研项目和经费上予以长期与稳定的支持。一是要从源头上遏止生物安全威胁,更加强调早期监测检测能力,如在边境和领土范围内加强生物安全监测预警,消除并防止高致病性病原体及相关材料和运载系统技术和知识的进一步扩散,与其他国家合作及早发现并减轻疫情以防止大规模暴发。二是继续扶持生物医药创新和新兴技术,进一步支持生物医药创新,通过加大知识产权保护力度推动生物医学进步,大力支持基因编辑、合成生物学等需要优先发展的对经济增长和安全至关重要的新兴技术。三是加强国家生物安全监测与响应网络建设,提高对突发、新发疫情的应急响应速度,加强应急响应和

统筹协调系统,迅速确定疫情特征,实施公共卫生措施以遏制疾病的传播,提供紧急医疗服务。

参考文献

- 陈洁君,王晶,2018.我国外来入侵生物防控科技进展.生物安全学报,27(1):16-19.
- 郑涛,2018.生物安全学.北京:科学出版社.
- 中华人民共和国国务院,2004.中华人民共和国国务院令 第 424 号.(2004-11-12)[2019-03-06].http://www.gov.cn/gongbao/content/2005/content_63265.htm.
- 中华人民共和国国务院,2018.国务院关于修改国务院关于修改和废止部分行政法规的决定.(2018-04-04)[2019-03-06].http://www.gov.cn/premier/2018-04/04/content_5279863.htm.
- 中国生物技术发展中心,2017.2017 中国生命科学与生物技术发展报告.北京:科学出版社.
- 中国生物技术发展中心,2018.2018 中国生命科学与生物技术发展报告.北京:科学出版社.
- CHEN J, YANG Y F, YANG Y, ZOU P, CHEN J, 2018. AXI promotes Zika virus infection in astrocytes by antagonizing type I interferon signalling. *Nature Microbiology*, 3: 302-309.
- HAI T, TENG F, GUO R, LI W, ZHOU Q, 2014. One-step generation of knockout pigs by zygote injection of CRISPR/Cas system. *Cell Research*, 24(3): 372-375.
- KANG Y, ZHENG B, SHEN B, CHEN Y, WANG L, WANG J, NIU Y, CUI Y, ZHOU J, WANG H, GUO X, HU B, ZHOU Q, SHA J, JI W, HUANG X, 2015. CRISPR/Cas9-mediated Dax1 knockout in the monkey recapitulates human AHC-HH. *Human Molecular Genetics*, 24(25): 7255-7264.
- LI D, QIU Z, SHAO Y, CHEN Y, GUAN Y, LIU M, LI Y, GAO N, WANG L, LU X, ZHAO Y, LIU M, 2013a. Heritable gene targeting in the mouse and rat using a CRISPR-Cas system. *Nature Biotechnology*, 31(8): 681-683.
- LI W, TENG F, LI T, ZHOU Q, 2013b. Simultaneous generation and germline transmission of multiple gene mutations in rat using CRISPR-Cas systems. *Nature Biotechnology*, 31(8): 684-686.
- MA Y, ZHANG X, SHEN B, LU Y, CHEN W, MA J, BAI L, HUANG X, ZHANG L, 2014. Generating rats with conditional alleles using CRISPR/Cas9. *Cell Research*, 24(1): 122-125.
- SHAO Y, GUAN Y, WANG L, QIU Z, LIU M, CHEN Y, WU L, LI Y, MA X, LIU M, LI D, 2014. CRISPR/Cas-mediated genome editing in the rat via direct injection of

- one-cell embryos. *Nature Protocol*, 9(10): 2493–2512.
- SUN J, LU M, GILLETTE N E, MICHAEL J W, 2013. Red turpentine beetle: innocuous native becomes invasive tree killer in China. *Annual Review of Entomology*, 58: 293–311.
- WAN F H, JIANG M X, ZHAN A B, 2017. *Biological invasion and its management in China, Volume I & II*. Netherland: Springer Nature.
- WAN F H, YANG N W, 2016. Invasion and management of agricultural alien insects in China. *Annual Review of Entomology*, 66: 77–98.
- WAN H, FENG C, TENG F, YANG S, HU B, NIU Y, XIANG A P, FANG W, JI W, LI W, ZHAO X, ZHOU Q, 2015. One-step generation of *p53* gene biallelic mutant *Cynomolgus* monkey via the CRISPR/Cas system. *Cell Research*, 25(2): 258–261.
- WU Y, LI B Z, ZHAO M, MITCHELL L A, XIE Z X, LIN Q H, WANG X, XIAO W H, WANG Y, ZHOU X, LIU H, LI X, DING M Z, LIU D, ZHANG L, LIU B L, WU X L, LI F F, DONG X T, JIA B, ZHANG W Z, JIANG G Z, LIU Y, BAI X, SONG T Q, CHEN Y, ZHOU S J, ZHU R Y, GAO F, KUANG Z, WANG X, SHEN M, YANG K, STRACQUADANIO G, RICHARDSON S M, LIN Y, WANG L, WALKER R, LUO Y, MA P S, YANG H, CAI Y, DAI J, BADER J S, BOEKE J D, YUAN Y J, 2017. Bug mapping and fitness testing of chemically synthesized chromosome X. *Science*, 355: e4706.
- XIE Z X, LI B Z, MITCHELL L A, WU Y, QI X, JIN Z, JIA B, WANG X, ZENG B X, LIU H M, WU X L, FENG Q, ZHANG W Z, LIU W, DING M Z, LI X, ZHAO G R, QIAO J J, CHENG J S, ZHAO M, KUANG Z, WANG X, MARTIN J A, STRACQUADANIO G, YANG K, BAI X, ZHAO J, HU M L, LIN Q H, ZHANG W Q, SHEN M H, CHEN S, SU W, WANG E X, GUO R, ZHAI F, GUO X J, DU H X, ZHU J Q, SONG T Q, DAI J J, LI F F, JIANG G Z, HAN S L, LIU S Y, YU Z C, YANG X N, CHEN K, HU C, LI D S, JIA N, LIU Y, WANG L T, WANG S, WEI X T, FU M Q, QU L M, XIN S Y, LIU T, TIAN K R, LI X N, ZHANG J H, SONG L X, LIU J G, LV J F, XU H, TAO R, WANG Y, ZHANG T T, DENG Y X, WANG Y R, LI T, YE G X, XU X R, XIA Z B, ZHANG W, YANG S L, LIU Y L, DING W Q, LIU Z N, ZHU J Q, LIU N Z, WALKER R, LUO Y, WANG Y, SHEN Y, YANG H, CAI Y, MA P S, ZHANG C T, BADER J S, BOEKE J D, YUAN Y J, 2017. "Perfect" designer chromosome V and behavior of a ring derivative. *Science*, 355: e4704.
- YAN S, TU Z, LIU Z, FAN N, YANG H, YANG S, YANG W, ZHAO Y, OUYANG Z, LAI C, YANG H, LI L, LIU Q, SHI H, XU G, ZHAO H, WEI H, PEI Z, LI S, LAI L, LI X J, 2018. A huntingtin knock-in pig model recapitulates features of selective neurodegeneration in Huntington's disease. *Cell*, 173(4): 989–1002.
- YANG X L, TAN C W, ANDERSON D E, JIANG R D, LI B, ZHANG W, ZHU Y, LIM X F, ZHOU P, LIU X L, GUAN W, ZHANG L, LI S Y, ZHANG Y Z, WANG L F, SHI Z L, 2019. Characterization of a filovirus (*Mengla virus*) from Rousettus bats in China. *Nature Microbiology*, 4: 390–395.
- YUAN Y, ZHOU Q, WAN H, SHEN B, WANG X, WANG M, FENG C, XIE M, GU T, ZHOU T, FU R, HUANG X, ZHOU Q, SHA J, ZHAO X Y, 2015. Generation of fertile offspring from *kitw/kitw* mice through differentiation of gene corrected nuclear transfer embryonic stem cells. *Cell Research*, 25(7): 851–863.
- ZHANG W Q, WAN H F, FENG G H, QU J, WANG J Q, 2018. SIRT6 deficiency results in developmental retardation in cynomolgus monkeys. *Nature*, 560: 661–665.
- ZHOU P, FAN H, LAN T, YANG X L, SHI W F, ZHANG W, ZHU Y, ZHANG Y W, XIE Q M, MANI S, ZHENG X S, LI B, LI J M, GUO H, PEI G Q, AN X P, CHEN J W, ZHOU L, MAI K J, WU Z X, LI D, ANDERSON D E, ZHANG L B, LI S Y, MI Z Q, HE T T, CONG F, GUO P J, HUANG R, LUO Y, LIU X L, CHEN J, HUANG Y, SUN Q, ZHANG X L, WANG Y Y, XING S Z, CHEN Y S, SUN Y, LI J, DASZAK P, WANG L F, SHI Z L, TONG Y G, MA J Y, 2018. Fatal swine acute Diarrhea syndrome caused by an HKU2-related coronavirus of bat origin. *Nature*, 556: 255–258.

(责任编辑:郭莹)