

新型冠状病毒防控专栏

新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 传播的溯源分析及启示

王晓钰, 崔立

上海交通大学农业与生物学院, 上海市兽医生物技术重点实验室, 上海 200240

[摘要] 由新型冠状病毒 SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) 感染引起的疫情严重危害人类的生命安全, 给社会造成巨大经济损失。目前, SARS-CoV-2 从源头到感染人类过程中, 哪些动物充当了传播媒介的角色尚未有定论。找到 SARS-CoV-2 的动物宿主来源并切断传播途径是防控传染病的有效措施, 对预防疫情再次发生、保障社会公共卫生安全具有重要意义。该文总结了 SARS-CoV-2 传播宿主的最新研究进展, 并依据疫情事实推测 SARS-CoV-2 从蝙蝠到人类可能存在多个中间宿主。因此, 在当前疫情防控乃至未来对新发传染病的防控中, 基于同一健康创新理念加强人类医学-动物医学一体化防控体系建设至关重要。

[关键词] 新型冠状病毒; 蝙蝠; 中间宿主; 同一健康

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2020.02.002 **[中图分类号]** Q939.4 **[文献标志码]** A

A source-seeking analysis and its implication on the transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)

WANG Xiao-yu, CUI Li

Shanghai Key Laboratory of Veterinary Biotechnology, Shanghai Jiao Tong University School of Agriculture and Biology, Shanghai 200240, China

[Abstract] The epidemic caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection has seriously compromised the security of human life as well as resulted in huge economic damages. Currently, it has yet to be determined that who are the intermediate animals of SARS-CoV-2 transmission during the transition from its origin to the human infection. In order to prevent and control infectious diseases, the effective measures are identifying the animals serving as the source and intermediate hosts and interrupting the transmission pathways. They are thus highly significant in the prevention of epidemic recurrence and the protection of public health security in society. This article summarizes the latest developments in the research on transmission hosts of SARS-CoV-2, and makes the inference of potentially-multiple transmission hosts based on the facts from current epidemic. Therefore, it is vital to strengthen the construction of the integrated prevention-and-control system (with human and veterinary medicines) using the innovative One Health approach during the current epidemic prevention and control stage, as well as emerging epidemic in the future.

[Key words] severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2); bat; intermediate host; One Health

自 2019 年 12 月, 我国湖北省武汉市持续报告了越来越多的新型冠状病毒肺炎 (corona virus disease 2019, COVID-19) 病例^[1-6]。世界卫生组织 (WHO) 将该新型冠状病毒临时命名为 2019-nCoV (2019 novel coronavirus)。2020 年 2 月 11 日, 国际病毒分类委员会的冠状病毒研究小组在预印本平台 BioRxiv 发布称, 将该病毒命名为 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)^[7]。

SARS-CoV-2 主要通过呼吸道飞沫和接触传播, 具有跨种间感染、人际间传播快等特征。COVID-19 疫情来势急骤, 在国际上引起了广泛关注。截至 2020 年 2 月 27 日,

SARS-CoV-2 已在亚洲、欧洲、美洲、非洲近 40 个国家造成约 80 000 人感染, 超过 2 700 人死亡^[8]。COVID-19 疫情在中国已得到较好的控制, 但韩国、日本、伊朗、意大利等国的疫情依然呈快速增长趋势。同时, 一些重要的科学问题, 如无临床症状感染者的发现、隔离和治疗, SARS-CoV-2 传播的中间宿主及其在人畜之间的传播模式、变异规律等尚需要深入研究。

根据 GenBank 数据库^[9] 和 GISAID 数据库^[10] 公布的 SARS-CoV-2 的基因序列, 研究^[11-12] 证实, SARS-CoV-2 与严重急性呼吸综合征冠状病毒 (severe acute respiratory

[基金项目] 国家重点研发计划 (2017YFC1200202); 上海交通大学科技创新专项资金 (2020-RK11)。

[作者简介] 王晓钰 (1996—), 女, 硕士生; 电子信箱: haileyxywang@sjtu.edu.cn。

[通信作者] 崔立, 电子信箱: lcui@sjtu.edu.cn。

[Funding Information] National Key R&D Program of China (2017YFC1200202); Shanghai Jiao Tong University Scientific and Technological Innovation Funds (2020-RK11)。

[Corresponding Author] CUI Li, E-mail: lcui@sjtu.edu.cn。

syndrome coronavirus, SARS-CoV) 和中东呼吸综合征冠状病毒 (Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV) 一样, 均为正链单股 RNA 病毒, 同属于 β 属的冠状病毒 (coronavirus, CoV)。

事实上, CoV 可在人类、其他哺乳动物和鸟类中广泛传播, 导致呼吸系统、消化系统和神经系统疾病。目前已知有 6 种 CoV 可导致人类疾病, 其中 CoV-229E、CoV-OC43、CoV-NL63 和 CoV-HKU1 在人群中普遍流行, 通常引起普通感冒; 而 SARS-CoV 和 MERS-CoV 的致死率较高, 对人类危害严重^[13]。此次, 新发现的 SARS-CoV-2 则可导致患者发生重症肺炎甚至致死。这 3 种高致病性 CoV 首次在人类中发现时, 即有相关研究^[14-18] 证明这些病毒在动物体内早有储存。蝙蝠是大量 CoV 的自然储库, SARS-CoV 和 MERS-CoV 均是由蝙蝠经过中间宿主, 突破物种屏障, 传播至人类^[15]。

SARS-CoV-2 初始是否同样来自蝙蝠? 从源头宿主到感染人类过程中, 哪些动物充当了传播媒介的角色? 解答这个问题可以客观认识 SARS-CoV-2 感染的发生和发展。虽然目前确定 SARS-CoV-2 的动物 (中间) 宿主可能不会明确影响疫情暴发的进程, 但是对未来进一步防止 SARS-

CoV-2 的扩散、控制疫情再次暴发、保障社会公共卫生安全具有重要意义。

1 蝙蝠与 SARS-CoV-2

蝙蝠已被确定是多种病毒的自然宿主, 包括肝炎病毒 [尼帕病毒 (Nipah virus, NiV) 和亨德拉病毒 (Hendra virus, HeV)]、CoV [SARS-CoV、MERS-CoV 和猪急性腹泻综合征 CoV (swine acute diarrhea syndrome coronavirus, SADS-CoV)] 等 (传播方式见图 1) 和线状病毒 [马尔堡病毒、埃博拉病毒 (Ebola virus, EBoV) 和劫猎病毒]^[19-22]。在其他哺乳动物物种中识别到的大量 CoV 也与蝙蝠 CoV 具有共同的祖先^[23]。蝙蝠在飞行过程中的新陈代谢速率显著高于其他哺乳动物在运动中的新陈代谢速率^[24]。研究^[25] 发现, 高体温会提高哺乳动物先天性和适应性免疫系统多种免疫反应的速度, 如高代谢率品系小鼠相比低代谢率品系小鼠会产生更多的白细胞和特异性 IgM, 发生更强的免疫反应^[26]。蝙蝠在飞行中高新陈代谢率导致的体温升高可能是其对病毒免疫的机制之一^[27]。

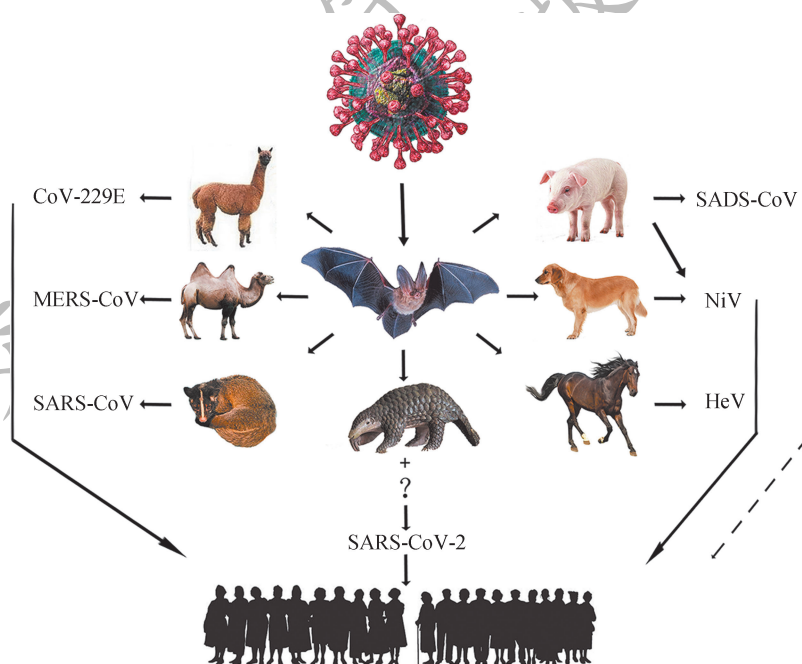


图 1 感染人的不同冠状病毒的传播方式

Fig 1 Different transmission modes of human-infecting CoVs

刺突蛋白 (spike, S) 和核衣壳蛋白 (nucleocapsid protein, NP) 是 CoV 的 2 个重要结构蛋白。其中, S 蛋白含有 2 个亚基, 即 S1 和 S2。S1 主要包含受体结合区 (receptor binding domain, RBD), 负责识别细胞的受体;

S2 含有细胞膜融合过程所需的基本元件。基因组测序表明, 所有蝙蝠的 SARS 相关 CoV (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus, SARSr-CoV) 的基因组与从人或果子狸中分离出的 SARS-CoV 具有 88% ~ 92% 的相

似性^[28]。CoV 最大可变区位于 S 蛋白编码基因的 5' 末端, 该区域编码负责受体结合的 S1 域, 并位于紧靠 NP 蛋白编码基因上游的开放阅读框 10 区域中。在 2002—2003 年 SARS 疫情暴发后期, 从人类分离出的大量的 SARS-CoV 在该区域中有 29 个核苷酸缺失^[29]; 但在 SARS 暴发早期, 从果子狸或人类分离的 SARS 毒株和蝙蝠 SARSr-CoV 均不存在这种缺失^[29], 这也是 SARS-CoV 和蝙蝠 SARSr-CoV 具有共同的祖先的依据之一。

2020 年 1 月 21 日, 中国科学院上海巴斯德研究所 Xu 等^[30] 比较了 SARS-CoV 与 SARS-CoV-2 的 S 蛋白结构, 发现虽然后者 RBD 结构域中的 4 个关键氨基酸被替换, 但结构并没有发生变化, 二者 RBD 结构域的 3D 结构几乎相同; 该研究推测, SARS-CoV-2 的自然宿主可能与 SARS-CoV 一样, 均为蝙蝠。

2020 年 1 月 23 日, 中国科学院武汉病毒研究所 Zhou 等^[16] 通过基因序列比对发现, SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 有 79.5% 的基因序列相似; 与此前在云南菊头蝠上检测到的蝙蝠 CoV (RaTG13) 相比较具有 96.2% 的一致性; 该研究揭示, SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 使用相同的受体血管紧张素转化酶 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2) 进入细胞; 继而推测, SARS-CoV-2 可能与 SARS-CoV 一样, 其自然宿主均为蝙蝠。随后, 有更多研究^[31-34] 推测都倾向于这一结论。

但蝙蝠一般生活在遥远的山洞里, 其携带的病毒在正常条件下不能直接感染人类。中间宿主可能是周边与人类有频繁接触的野生/半野生动物甚至家养动物。通过中间宿主环节可能促进病毒的重组和突变, 进而扩大其遗传多样性, 增加感染人类的危险性。事实上, 对于 SARS-CoV-2 来源的探究一直在持续进行中。

2 SARS-CoV-2 何时何地从何种动物感染人群引起疫情暴发?

SARS 流行病学研究^[35] 表明, SARS 早期报告的患者比晚期报告的患者更多居住在农产品市场附近, 并且其中近一半感染者是接触动物的从业人员。从市场上的动物 (果子狸和貉) 中分离出的 SARSr-CoV 与人类分离的病毒株几乎相同^[14]。人在 SARS-CoV 流行早期的病毒分离株与动物 SARSr-CoV 的关系更密切^[36]。与 SARS 的暴发类似, 武汉华南海鲜市场 (简称海鲜市场) 与 SARS-CoV-2 引发的疫情有着一定的联系。

2020 年 1 月 26 日中国疾病预防控制中心对海鲜市场的 585 份环境样本进行了检测, 其中 33 份样品检出

SARS-CoV-2 核酸, 并推测 SARS-CoV-2 的来源是海鲜市场销售的野生动物。但在 1 月 29 日和 30 日发表在 *Lancet* 的 2 篇论文^[4, 37] 亦表明, 一些患者并未接触过海鲜市场, 推测海鲜市场并不是早期感染者的唯一来源。

综合文献^[30-31] 和公开数据, 推测 SARS-CoV-2 的传染源头至少存在 2 种可能性: ①病毒的源头在海鲜市场并向外溢出扩散, 即由于一些感染者并没有表现严重的症状, 因而在未隔离治疗的情况下向他人传播病毒。②病毒在进入海鲜市场之前就已经开始流行, 即病毒在海鲜市场以外的场所通过被感染的无症状动物, 甚至是无症状感染者从外部带入海鲜市场。

事实上, 海鲜市场中通过现杀现卖方式销售的动物种类较多, 如竹鼠、水貂、穿山甲、蛇、獾等, 其大多经过人工批量饲养后进行出售; 该半野生状态的动物在规模养殖过程中饲养密度高, 病毒传播可形成接力, 进而积累变异。然而天然野生动物由于没有这么高的居住密度, 病毒很难接力下去, 这也解释了为何在东南亚一带人们也有食用野生动物的习惯却没有更早引起 SARS-CoV 或 SARS-CoV-2 的传播。由此推测: SARS-CoV-2 可能来自养殖场的半野生状态的动物, 其可能被源头宿主 (如蝙蝠或啮齿类) 携带的病毒污染成为中间宿主, 并在拥挤潮湿的海鲜市场环境进一步促进病毒大量增殖。根据网络上的照片, 海鲜市场中活动物生存空间狭小且拥挤, 卫生条件较差, 高压水龙头的喷撒使得动物暴露在持续应激环境中。此外, 动物剖杀产生的血肉残渣会吸引流浪犬、流浪猫和家鼠等, 从而可能使它们被感染。不同种属的动物之间的交叉感染以及病毒的重组或变异, 可能在某个时间点跨种传播到达人类从而引起疫情暴发。

推测第一批人类感染可能在 2019 年 11 月或更早的时间发生, 且病毒通过宿主动物在 2019 年 12 月之前就进入海鲜市场并传染给人类。被感染者症状可能不明显, 所以在不知情的情况下把病毒传给了其他与海鲜市场无直接关系的人。Li 等^[38] 分析了 SARS-CoV-2 的遗传多样性、时间起源和进化史, 推测 SARS-CoV-2 感染可能于 2019 年 11 月初起源于武汉 (95% CI 2019 年 9 月 25 日—2019 年 12 月 19 日)。这与 Andersen 等^[39] 对 SARS-CoV-2 基因组进化分析的结果一致。此外, 蝙蝠一般都有冬眠的习性 (9—10 月期间), 如果 SARS-CoV-2 初始源自蝙蝠则极有可能在 11 月之前已开始在某些动物中传播。

3 SARS-CoV-2 的中间宿主研究进展

文献^[19] 表明, 感染人的 CoV 常见中间宿主有果子狸、



猪、骆驼、羊和牛。在 SARS 疫情后, 研究^[14, 40]发现狸、貉、猫和雪貂均可以携带和传播 CoV。

2020 年 1 月 22 日北京大学、广西中医药大学、宁波大学等单位联合发文, 指出蛇是造成 SARS-CoV-2 感染暴发最可能的野生动物^[12]。该研究比较了 SARS-CoV-2 所青睐的密码子与潜在宿主 (包括刺猬、穿山甲、蝙蝠、鸡、人类和蛇) 所偏爱的密码子发现, SARS-CoV-2 对密码子的选择与银环蛇和中华眼镜蛇使用的密码子最相似。但蛇是中间宿主的提法一经发布便遭到质疑^[41]。迄今, 尚无证据指出 β 属的 CoV 存在于哺乳动物和鸟类以外的宿主体内。

2020 年 1 月 24 日, 北京大学 Guo 等^[42]使用基于深度学习算法开发的病毒宿主预测 (virus host prediction, VHP) 方法预测了蝙蝠和水貂可能是 SARS-CoV-2 的 2 个潜在宿主, 其中水貂可能为中间宿主。该研究指出与其他 CoV 相比, 蝙蝠 SARS-CoV 与 SARS-CoV-2 具有更相似的感染模式; 通过比较不同脊椎动物的病毒感染模式, 发现水貂的病毒感染模式更接近蝙蝠。

2020 年 2 月 20 日, 华南农业大学 Xiao 等^[17]在 BioRxiv 上发表的研究结果揭示穿山甲是 SARS-CoV-2 的潜在中间宿主。该团队对穿山甲样品 (2019 年采集) 进行病毒组学检测, 结果显示从马来亚穿山甲中分离出的一种 CoV 在编码小包膜糖蛋白、膜糖蛋白、NP 蛋白和 S 蛋白的基因中分别与 SARS-CoV-2 表现出 100.0%、98.2%、96.7% 和 90.4% 的氨基酸同源性。2020 年 2 月 18 日, 香港大学管轶团队与广西医科大学胡艳玲团队合作在 BioRxiv 上发表研究^[18], 发现并鉴定了早期的穿山甲样本 (2017—2018 年采集) 中存在与 SARS-CoV-2 基因组相似率在 85.5% ~ 92.4% 的 CoV。上述 2 个研究同时表明, 穿山甲很可能是 SARS-CoV-2

从蝙蝠到人类的中间宿主; 继而提示在自然条件下, 与 SARS-CoV-2 相关的 CoV 在穿山甲体内早有储存。

4 不容忽视的其他动物

由于 CoV 宿主广泛的特点以及自身基因组的结构特征, 使其在进化过程中极易发生基因重组和变异, 呈现遗传多样性。新亚型及新的 CoV 在此过程中不断出现, 使该病毒可发生跨种属感染, 也对感染的预防与治疗带来较大的困难^[43-44]。CoV 在许多家畜和野生哺乳动物中被发现, 如狗、猫、猪、鲸和羊驼^[45-48]。

流行病学研究^[35]发现, 最初的 SARS 患者有宠物接触史。血清流行病学研究^[49]也表明, 未感染 SARS 的动物售卖商血清中 SARS-CoV IgG 的抗体阳性率高于一般人群。王玉燕^[50]检测了全国各地 138 份犬粪样本, 发现腹泻病犬中感染犬 CoV 的比例从 40.9% ~ 100.0% 不等。有研究^[51-52]发现, 上海及周边地区犬感染犬 CoV 很常见, 发病率与季节有关, 秋冬季发病率较高。

CoV 在鼠类中广泛存在, 且鼠是感染人的 CoV 常见初始宿主^[53]。研究^[53]发现, SARS-CoV-2 不同于 SARS-CoV, 在感染方式上与具有第 I 类膜融合蛋白的鼠肝炎 CoV 更为接近。

中国科学院武汉病毒研究所 2018 年 4 月发现一种对养殖场仔猪致命的 SADS-CoV, 并进一步研究证实该病毒的源头是中华菊头蝠^[54]。研究^[55-56]表明, SADS-CoV 存在广泛跨物种传播特征, 即该病毒在体外具有广泛的宿主嗜性, 可感染多种啮齿类动物 (大鼠、小鼠、沙鼠、仓鼠) 的细胞系。因此, 推测在野外和猪场的啮齿类动物可能是潜在的长期病毒携带者 (图 2)。

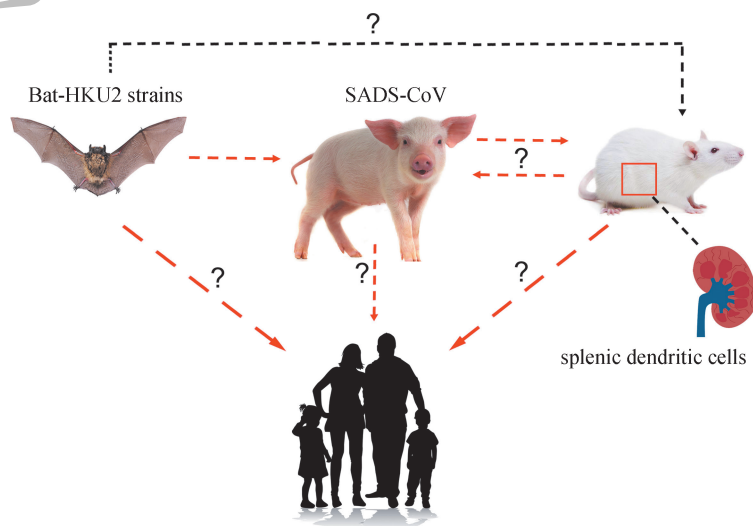


图 2 啮齿类动物可能为潜在的长期 SADS-CoV 携带者

Fig 2 Rodents may act as potential long-term SADS-CoV carriers

受体的表达和分布决定了病毒感染的途径, 而了解病毒的感染途径对于理解发病机制和设计治疗策略具有重要意义。细胞实验证实, SARS-CoV-2 进入细胞需要 ACE2 的存在。SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 拥有相同的受体 ACE2^[54, 37, 57]。事实上, ACE2 蛋白广泛存在于各种人体器官 (包括口腔、鼻黏膜、鼻咽、肺、胃、小肠、结肠等) 中; ACE2 蛋白尤其在 II 型肺泡上皮细胞和小肠上皮细胞表面表达量较高。此外, ACE2 存在于所有研究器官的动脉和静脉内皮细胞及动脉平滑肌细胞中。总之, ACE2 在肺和小肠上皮细胞中大量存在, 这为 SARS-CoV 提供了可能的进入途径^[58]。

基于公共数据库和单细胞转录组测序 (single-cell RNA-seq, scRNA-seq) 技术, 同济大学等机构的研究人员分析了正常人类肺部 ACE2 的 RNA 表达谱^[57]。结果表明, 其与早期研究^[59]一致, ACE2 病毒受体的表达集中在少量的 II 型肺泡细胞中。scRNA-seq 技术再次证实, 结肠和回肠中 (特别是有吸收功能的肠上皮细胞) 表达 ACE2 的细胞数量明显比肺部中的多^[60], 这可能解释了 SARS-CoV-2 感染导致的腹泻症状。而在食管中, ACE2 主要表达于上皮和复层上皮细胞, 这可能与食管和气管在细胞类

型上的起源有关。这也意味着, SARS-CoV-2 具有完整的入侵线路和新的传播途径。

ACE2 蛋白不仅存在于人类肺和肠道等器官, 还普遍存在于其他哺乳动物中。在果子狸和中国马蹄蝠中, 表达的 ACE2 可以帮助多种 CoV (如 SARSr-CoV、SARS-CoV-2) 进入细胞^[16, 61-63]。研究^[64-65]证实, 雪貂和貉等存在的 ACE2 可以作为 SARS-CoV S 蛋白的有效受体。

有必要进一步深入了解 ACE2 在不同动物组织和细胞中的分布, 这对于开展相应的动物筛查非常重要。我们利用 MEGA 5 软件构建了 20 个不同 ACE2 全基因组的系统发育树, 将犬、猫、鼠、人、黑猩猩、果子狸、水貂、猪和牛等动物进行了比较。每一个蛋白均以 GenBank 登录号/NCBI 参考序列 (RefSeq) 号-动物名表示。进化树分析表明, 人和黑猩猩的 ACE2 蛋白聚集在一个亚群, 犬、猫、果子狸和水貂的 ACE2 蛋白聚集在一个亚群, 猪和牛的 ACE2 蛋白聚集在一个亚群, 而鼠的 ACE2 蛋白单独聚集在一个亚群 (图 3); 目前, 不同物种 ACE2 全基因组的系统进化关系是否与该物种易感并成为 SARS-CoV-2 的中间宿主, 还需进一步验证。

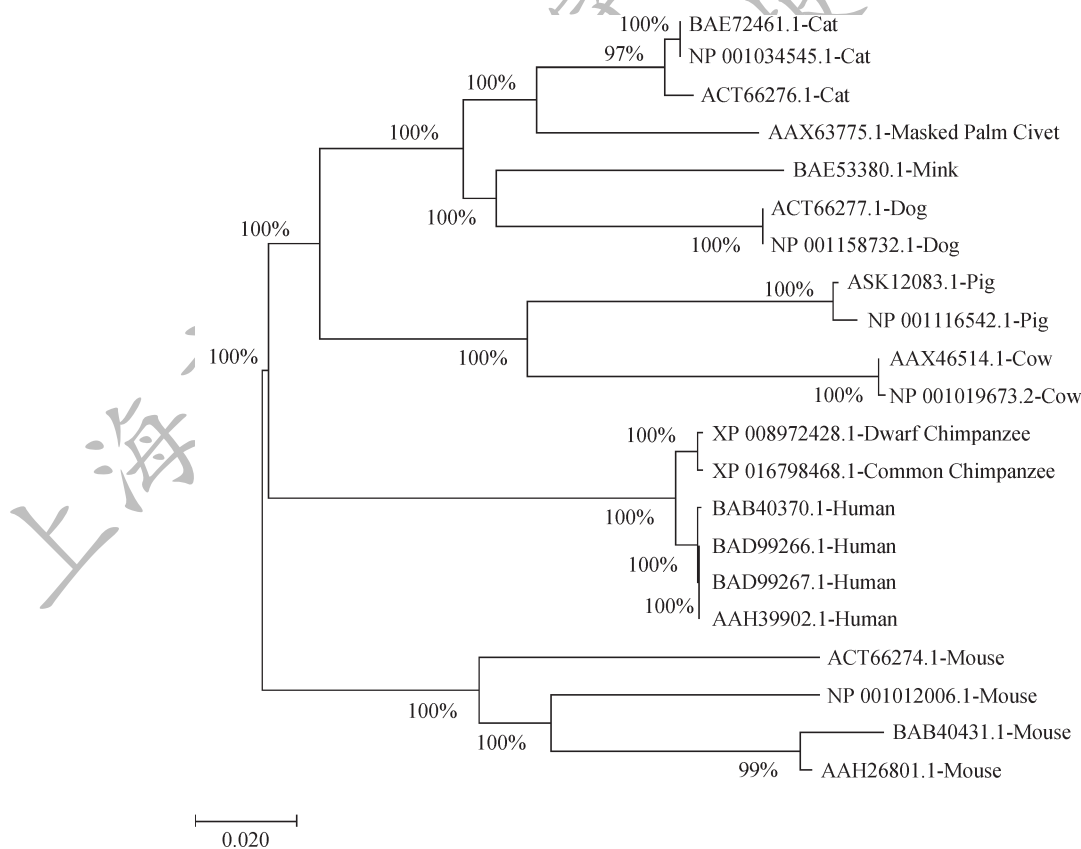


图 3 ACE2 全基因组的系统发育树
Fig 3 Phylogenetic analysis of ACE2 proteins at the genome-wide level

综上, 推测 SARS-CoV-2 可能存在多个中间宿主。与人类接触频繁的半野生状态的动物以及居无定所的流浪犬、猫和家鼠均有可能成为 SARS-CoV-2 的中间宿主。要回答这一科学问题, 应从生物信息学、免疫学、分子流行病学、病毒传播模式学等方面进行分析的同时, 用病毒组学、反转录聚合酶链反应以及酶联免疫吸附测定等方法进行验证, 才能得出确定的答案。

5 诸多可能中间宿主带给我们的启示

尽管尚未确认 SARS-CoV-2 的来源, 但目前的研究^[66-67]初步表明蝙蝠起源的可能性很高。在过去 25 年中, 已证实或疑似由蝙蝠传播的病毒引起了多起重要的新发传染病疫情, 包括 1994 年发现的 HeV^[68]、1998—1999 年发现的 NiV^[69]、2002—2003 年发现的 SARS-CoV^[70]、2012 年发现的 MERS-CoV^[71] 以及 2014 年发现的 EBoV^[72]。所谓的新发人兽共患病, 有些病原往往早已存在于动物宿主中。恰恰是人类和动物的聚集与流动促进了新病暴发, 甚至老病复燃。动物的规模化养殖以及养殖过程中对动物福利理念和实践的忽视, 活动物 (特别是野生动物) 交易市场的存在及其拥挤潮湿的条件, 为加速病毒增殖、重组和传播创造了条件。人和动物的频繁流动, 也促进了病毒的扩散速度。考虑到这些, 在 COVID-19 疫情暴发的背景下, 重要的是要反思之前得到的经验和教训。

在疫情暴发的应对中, 采用“同一健康 (One Health)”方法至关重要。人的健康与动物和环境的健康息息相关。部分地区为谋求经济发展对生态系统的破坏, 导致人和野生动物的接触机会增加, 病原体被野生动物从疫源地携至人类社会, 引发传染病流行的概率也随之增加^[73]。据 WHO 资料^[74]显示, 近年来 75% 新发传染病为人兽共患病。新发和再发人兽共患病的传播, 严重威胁人类健康, 给社会造成重大经济损失。伴随着全球人员流动, 区域性传染病发展成为全球大流行的概率则越来越大。

SARS-CoV-2 的来源尚不确定, 需要对多种可能的中间宿主进行监测。同时, 还需思考和探究 SARS-CoV-2 来源的去向。病毒从野外天然宿主 (如蝙蝠或鼠类) 通过中间媒介进入人类生活环境, 引发大规模疫情暴发后, 可能存在 2 种结局: 第一, 完全退出人类生活环境; 第二, 可能存在于人类体内或与人类接触密切的动物 (储存宿主) 体内, 在环境因素作用下病毒可能持续进化。在隔离感

染者的同时, 还需确定周边的哺乳动物是否存在感染情况。此外, 无症状的隐性感染者多为动物密切接触者或动物从业人群, 对这类高危人群进行血清学监测也十分必要。公共卫生专业人员、动物医学科技工作者甚至动物从业者之间更应当加强有效的交流与合作, 通过共享疾病信息、共同开展疾病流行病学分析和风险评估, 秉承同一地球、One Health 理念, 携手共同应对新形势下公共卫生新挑战。

WHO 曾在 SARS 疫情结束后组织调查 SARS 病毒的起源和早期传播, 被邀请的 8 位国际专家中, 有 7 位是兽医或从事动物卫生工作的专家; 相比之下, 中国由 6 人组成的团队只有 1 名动物医学专家^[75]。

在本次 COVID-19 疫情的应对中中国做出了巨大努力, 但动物流行病学专家和兽医的参与似乎仍不够, 可能是导致寻找中间宿主尚未成功的原因之一。目前, 我们迫切需要了解哪些动物作为中间宿主参与 SARS-CoV-2 的跨种间传播以及将来可以采取哪些措施以降低传播风险。特别要关注, 是否可能在家畜、流浪动物以及家鼠中形成新的储存宿主? 国家依法坚决取缔野生动物交易是明智与及时的举措, 进一步所有活动物交易都应被取缔。同时, 改善规模化饲养动物的生存条件, 关心动物福利, 合理安置流浪犬、猫, 对预防传染病暴发也是至关重要的。我们建议, 组织一支全面、专业的 One Health 团队参与未来的新发人兽共患病调查, 制定更合理的预防措施, 以期起到更好的防控效果。

One Health 理念注重人类、动物和环境健康间的关联性, 强调跨学科、跨部门、跨区域的合作, 已经得到许多国家和国际机构、组织的拥护和支持, 并被成功地实践和应用于疾病防控方面取得了显著成效^[76]。现在是全球卫生界应该吸取教训的时候。人畜共患疾病的暴发几乎肯定会再次发生, COVID-19 疫情带来的教训绝非中国独有。在 COVID-19 以及未来可能暴发的传染病防控过程中引入 One Health 理念, 发挥动物流行病学在公共卫生安全中的预警作用, 加强人类医学 - 动物医学一体化防控体系建设, 对于控制新发人兽共患病以及实现人类、动物和环境的和谐与健康具有深远的意义。

致谢 衷心感谢上海交通大学人兽共患病与比较医学课题组华修国教授、蔺智兵博士后在论文写作过程中给予的思路启迪和修改建议, 以及赵婷婷博士在制作示意图中的热心帮助。

参·考·文·献

- [1] Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 514-523.
- [2] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497-506.
- [3] Phan LT, Nguyen TV, Luong QC, et al. Importation and human-to-human transmission of a novel coronavirus in Vietnam[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(9): 872-874.
- [4] Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 507-513.
- [5] World Health Organization. Novel coronavirus: China[EB/OL]. [2020-01-12]. <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>.
- [6] World Health Organization. Pneumonia of unknown cause: China[EB/OL]. [2020-01-05]. <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>.
- [7] Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses—a statement of the coronavirus study group [EB/OL]. (2020-02-11) [2020-02-20]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>.
- [8] 中国疾病预防控制中心. 新型冠状病毒肺炎疫情分布 [DB/OL]. [2020-02-17]. <http://2019ncov.chinacdc.cn/2019-nCoV/>.
- [9] National Institutes of Health. Wuhan seafood market pneumonia virus isolate Wuhan-Hu-1, complete genome [DB/OL]. [2020-01-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/1798174254>.
- [10] Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID). GISAID home page[DB/OL]. [2020-01-28]. <https://www.gisaid.org/>.
- [11] Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(8): 727-733.
- [12] Ji W, Wang W, Zhao X, et al. Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(4): 433-440.
- [13] 马亦林. 冠状病毒的特性及其致病性研究进展 [J]. *中华临床感染病杂志*, 2018, 11(4): 305-315.
- [14] Guan Y, Zheng BJ, He YQ, et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China[J]. *Science*, 2003, 302(5643): 276-278.
- [15] Lu G, Wang Q, Gao GF. Bat-to-human: spike features determining “host jump” of coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and beyond[J]. *Trends Microbiol*, 2015, 23(8): 468-478.
- [16] Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin[EB/OL]. (2020-01-23) [2020-02-20]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.22.914952v1>.
- [17] Xiao KP, Zhai JQ, Feng YY, et al. Isolation and characterization of 2019-nCoV-like coronavirus from Malaysian pangolins[EB/OL]. (2020-02-20) [2020-02-20]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.17.951335v1>.
- [18] Lam TTY, Shum MHH, Zhu HC, et al. Identification of 2019-nCoV related coronaviruses in Malaysian pangolins in southern China[EB/OL]. (2020-02-18) [2020-02-20]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.13.945485v1>.
- [19] Cui J, Li F, Shi Z. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2019, 17(3): 181-192.
- [20] Fan Y, Zhao K, Shi ZL, et al. Bat coronaviruses in China[J]. *Viruses*, 2019, 11(3): E210.
- [21] Brook CE, Dobson AP. Bats as “special” reservoirs for emerging zoonotic pathogens[J]. *Trends Microbiol*, 2015, 23(3): 172-180.
- [22] Anthony SJ, Johnson CK, Greig DJ, et al. Global patterns in coronavirus diversity[J]. *Virus Evol*, 2017, 3(1): vex012.
- [23] Wang LF, Walker PJ, Poon LL. Mass extinctions, biodiversity and mitochondrial function: are bats ‘special’ as reservoirs for emerging viruses?[J]. *Curr Opin Virol*, 2011, 1(6): 649-657.
- [24] Thomas SP, Suthers RA. The physiology and energetics of bat flight[J]. *J Exp Biol*, 1972, 57(2): 317-335.
- [25] Hasday JD, Fairchild KD, Shanholtz C. The role of fever in the infected host[J]. *Microbes Infect*, 2000, 2(15): 1891-1904.
- [26] Książek A, Konarzewski M. Effect of dietary restriction on immune response of laboratory mice divergently selected for basal metabolic rate[J]. *Physiol Biochem Zool*, 2012, 85(1): 51-61.
- [27] Baker ML, Schountz T, Wang LF. Antiviral immune responses of bats: a review[J]. *Zoonoses Public Health*, 2013, 60(1): 104-116.
- [28] Wang LF, Shi Z, Zhang S, et al. Review of bats and SARS[J]. *Emerg Infect Dis*, 2006, 12(12): 1834-1840.
- [29] Song HD, Tu CC, Zhang GW, et al. Cross-host evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(7): 2430-2435.
- [30] Xu X, Chen P, Wang J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission[J]. *Sci China Life Sci*, 2020, 63(3): 457-460.
- [31] Paraskevis D, Kostaki EG, Magiorkinis G, et al. Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event[J]. *Infect Genet Evol*, 2020, 79: 104212.
- [32] Benvenuto D, Giovanetti M, Ciccozzi A, et al. The 2019-new coronavirus epidemic: evidence for virus evolution[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(4): 455-459.
- [33] Dong N, Yang X, Ye L, et al. Genomic and protein structure modelling analysis depicts the origin and infectivity of 2019-nCoV, a new coronavirus which caused a pneumonia outbreak in Wuhan, China[EB/OL]. (2020-01-22) [2020-02-20]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.20.913368v2>.
- [34] Wu F, Zhao S, Yu B, et al. Complete genome characterisation of a novel coronavirus associated with severe human respiratory disease in Wuhan, China[EB/OL]. (2020-02-02) [2020-02-20]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.24.919183v2>.
- [35] Xu RH, He JF, Evans MR, et al. Epidemiologic clues to SARS origin in China[J]. *Emerg Infect Dis*, 2004, 10(6): 1030-1037.
- [36] Chinese SARS Molecular Epidemiology Consortium. Molecular evolution of the SARS coronavirus during the course of the SARS epidemic in China[J]. *Science*, 2004, 303(5664): 1666-1669.
- [37] Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding[J]. *Lancet*, 2020, 395(10224): 565-574.
- [38] Li X, Zai J, Wang X, et al. Potential of large “first generation” human to human transmission of 2019-nCoV[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(4): 448-454.
- [39] Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, et al. The proximal origin of SARS-CoV-2[EB/OL]. (2020-02-22) [2020-02-22]. <http://virological.org/t/the-proximal-origin-of-sars-cov-2/398>.
- [40] Shi Z, Hu Z. A review of studies on animal reservoirs of the SARS coronavirus[J]. *Virus Res*, 2008, 133(1): 74-87.
- [41] Ewen C, David C. Why snakes probably aren't spreading the new China virus[EB/OL]. [2020-01-23]. <https://www.nature.com/articles/d41586-020-00180-8>.
- [42] Guo Q, Li M, Wang C, et al. Host and infectivity prediction of Wuhan 2019 novel coronavirus using deep learning algorithm[EB/OL]. (2020-02-02) [2020-02-20]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.21.914044v3>.
- [43] To KK, Hung IF, Chan JF, et al. From SARS coronavirus to novel animal and human coronaviruses[J]. *J Thorac Dis*, 2013, 5(Suppl 2): S103-S108.
- [44] Chan JF, Li KS, To KK, et al. Is the discovery of the novel human *Betacoronavirus 2c EMC/2012* (HCoV-EMC) the beginning of another SARS-like pandemic?[J]. *J Infect*, 2012, 65(6): 477-489.
- [45] Woo PC, Lau SK, Lam CS, et al. Discovery of seven novel mammalian and avian coronaviruses in the genus *Deltacoronavirus* supports bat coronaviruses as the gene source of *Alphacoronavirus* and *Betacoronavirus* and avian coronaviruses as the gene source of *Gammacoronavirus* and *Deltacoronavirus* [J]. *J Virol*, 2012, 86(7): 3995-4008.
- [46] Mihindukulasuriya KA, Wu G, St Leger J, et al. Identification of a novel coronavirus from a beluga whale by using a panviral microarray[J]. *J Virol*, 2008, 82(10): 5084-5088.
- [47] Crossley BM, Mock RE, Callison SA, et al. Identification and characterization of a novel alpaca respiratory coronavirus most closely related to the human coronavirus 229E[J]. *Viruses*, 2012, 4(12): 3689-3700.
- [48] Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2009, 7(6): 439-450.
- [49] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of IgG antibody to SARS-associated coronavirus in animal traders: Guangdong Province, China, 2003[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2003, 52(41): 986-987.
- [50] 王玉燕. 犬冠状病毒的流行病学调查及地方株的特性研究 [D]. 南京: 南京农业大学, 2005.
- [51] 蒋静, 李健, 胡永强, 等. 上海等4省市动物冠状病毒的流行病学调查 [J]. *畜牧与兽医*, 2007, 39(12): 50-52.
- [52] 许昊. 上海地区犬冠状病毒病发病调查及治疗方法分析 [D]. 上海: 上海交通大学, 2012.
- [53] Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, et al. The spike glycoprotein of the new



- coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade[J]. *Antiviral Res*, 2020, 176: 104742.
- [54] Zhou P, Fan H, Lan T, et al. Fatal swine acute diarrhoea syndrome caused by an HKU2-related coronavirus of bat origin[J]. *Nature*, 2018, 556(7700): 255-258.
- [55] Yang YL, Qin P, Wang B, et al. Broad cross-species infection of cultured cells by bat HKU2-related swine acute diarrhoea syndrome coronavirus and identification of its replication in murine dendritic cells *in vivo* highlight its potential for diverse interspecies transmission[J]. *J Virol*, 2019, 93(24): E01448-E01419.
- [56] Wang L, Su S, Bi Y, et al. Bat-origin coronaviruses expand their host range to pigs[J]. *Trends Microbiol*, 2018, 26(6): 466-470.
- [57] Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV[EB/OL]. (2020-01-26) [2020-02-20]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.26.919985v1>.
- [58] Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis[J]. *J Pathol*, 2004, 203(2): 631-637.
- [59] Qian Z, Travanty EA, Oko L, et al. Innate immune response of human alveolar type II cells infected with severe acute respiratory syndrome-coronavirus[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2013, 48(6): 742-748.
- [60] Zhang H, Kang Z, Gong H, et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes[EB/OL]. (2020-01-31) [2020-02-20]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.30.927806v1>.
- [61] Yang XL, Hu B, Wang B, et al. Isolation and characterization of a novel bat coronavirus closely related to the direct progenitor of severe acute respiratory syndrome coronavirus[J]. *J Virol*, 2015, 90(6): 3253-3256.
- [62] Ge XY, Li JL, Yang XL, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor[J]. *Nature*, 2013, 503(7477): 535-538.
- [63] Hu B, Zeng LP, Yang XL, et al. Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus[J]. *PLoS Pathog*, 2017, 13(11): e1006698.
- [64] van den Brand JM, Haagmans BL, Leijten L, et al. Pathology of experimental SARS coronavirus infection in cats and ferrets[J]. *Vet Pathol*, 2008, 45(4): 551-562.
- [65] Xu L, Zhang Y, Liu Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) from raccoon dog can serve as an efficient receptor for the spike protein of severe acute respiratory syndrome coronavirus[J]. *J Gen Virol*, 2009, 90 (Pt 11): 2695-2703.
- [66] Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. *Nature*, 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- [67] Wang C, Horby PW, Hayden FG, et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 470-473.
- [68] Murray K, Selleck P, Hooper P, et al. A *Morbillivirus* that caused fatal disease in horses and humans[J]. *Science*, 1995, 268(5207): 94-97.
- [69] Chua KB, Bellini WJ, Rota PA, et al. Nipah virus: a recently emergent deadly paramyxovirus[J]. *Science*, 2000, 288(5470): 1432-1435.
- [70] Peiris JS, Yuen KY, Osterhaus AD, et al. The severe acute respiratory syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(25): 2431-2441.
- [71] Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(19): 1814-1820.
- [72] Piot P, Spencer J. From 1976 to 2018: reflections on early investigations into the Ebola virus[J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2018, 112(12): 527-528.
- [73] El Amri H, Boukharta M, Zakhram F, et al. Emergence and reemergence of viral zoonotic diseases: concepts and factors of emerging and reemerging globalization of health threats[M]//Ennaji MM. Emerging and reemerging viral pathogens. New York: Academic Press, 2020: 619-634.
- [74] Kelley TR. Insights into Ebola and other emerging and re-emerging infectious disease risks[J]. *Environ Health Insights*, 2014, 8: 39-41.
- [75] Wang LF, Anderson DE, Mackenzie JS, et al. From Hendra to Wuhan: what has been learned in responding to emerging zoonotic viruses[J]. *Lancet*, 2020, 395(10224): E33-E34.
- [76] Nieuwland J, Meijboom FL. One Health: how interdependence enriches veterinary ethics education[J]. *Animals (Basel)*, 2019, 10(1): E13.

[收稿日期] 2020-02-21

[本文编辑] 崔黎明

抗疫小知识

新型冠状病毒肺炎临床鉴别

新型冠状病毒感染轻型表现需与其他病毒引起的上呼吸道感染相鉴别。主要与流感病毒、腺病毒、呼吸道合胞病毒等其他已知病毒性肺炎及肺炎支原体感染鉴别，尤其是对疑似病例要尽可能采取包括快速抗原检测和多重 PCR 核酸检测等方法，对常见呼吸道病原体进行检测。此外，还要与非感染性疾病，如血管炎、皮炎和机化性肺炎等鉴别。

——摘自《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第六版）》