

## 新型冠状病毒的起源追溯与探讨

陈国民

(重庆医科大学病毒性肝炎研究所,重庆 400016)

**【摘要】** 本文以2019年末在武汉发生的新型冠状病毒疫情为背景,探讨了冠状病毒家族与严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)的来源,阐述了病毒与具有免疫系统的长期宿主的共存机制,在免疫压力下长驻病毒群的演化机制,跨物种演化与病毒家族的形成,常驻病毒群和外源病毒群与疾病的关系和致病机制;指出了SARS-CoV-2当属人类冠状病毒的突变株而非源于蝙蝠经多重变异的冠状病毒。因不同的病毒来源对人类有着不同的感染机制、流行规律、致病机制、以及随之相应的临床转归与防治措施。明确SARS-CoV-2的来源对病毒性疫情防治有重大指导意义。

**【关键词】** 冠状病毒;病毒演化;免疫毒性;常态病毒

**【中图分类号】** R51

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2020)02-0010-05

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.02.003

### Discussion on the origin of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

CHEN Guo-min

(Institute for Viral Hepatitis, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

2019年末新型冠状病毒肺炎疫情在武汉发生,恰遇春运高峰,疫情不同程度地向全国扩散,病原经鉴定是一株新的冠状病毒<sup>[1]</sup>。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)认为此病毒株具有中等的传播能力和较低的致病性,随着防疫工作大范围开展,疫源与防治措施也在深入研究之中。

#### 1 冠状病毒概述

冠状病毒早在1951年就有记载,1968年被正式命名,1975年国际病毒分类学委员会(International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV)定名冠状病毒科。美国学者Mandell的《Principles and Practice of Infectious Diseases》和浙江大学医学院王季午教授在《人类病毒性疾病》一书都有明确的描述:冠状病毒是遍布全球的致人类呼吸道感染的常见病毒之一,人类普遍易感,15%~30%的普通感冒由其所致,占第二位病因。临床表现为自限性疾病,一般无严重

并发症与后遗症。冠状病毒属RNA病毒,容易变异,每2~3年可出现一次较大的流行。20世纪70年代曾记录一次美国海军新兵服役中1/3发生冠状病毒性肺炎或胸膜炎,表明冠状病毒性肺炎不是一个全新的疾病。2003年发生的严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)与2012年发生的中东呼吸综合征(Middle East respiratory syndrome, MERS)均鉴定为冠状病毒。WHO将2019年始于武汉的疫情所引发的疾病命名为2019冠状病毒疾病(corona virus disease 2019, COVID-19),该病毒也是一株冠状病毒的新变异株,ICTV命名为严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)。

冠状病毒是个大家族,分布于哺乳动物的为 $\alpha$ 、 $\beta$ 属冠状病毒,可感染蝙蝠、猪、犬、猫、鼠、牛、马等多种动物;于禽类的是 $\gamma$ 、 $\delta$ 属冠状病毒,可感染鸡、麻雀、鸭、鹅、鸽子等多种禽鸟类。病毒不仅对细胞有绝对依赖性,对宿主也有严格的要求,被感染物种有各自

的冠状病毒株,目前没有同一病毒株同时在两个物种中流行证据。人畜共患易误解为同一种病毒所致,实际是描述人畜可以患同一种疾病。如人与鸡、狗、猪等都可患流感,但决不是同一种流感病毒。SARS被怀疑疫源是果子狸或蝙蝠,MERS来自骆驼,但证据不足。这些哺乳动物也具备完善的免疫系统,与人类处于同一水平面对病毒,发生跨物种传播可能性是双向的,故不能确定是由蝙蝠传播至人。病毒家族的演化为无规律的进化树,缺乏直接的传染链证据,采用核酸序列分析方法尚不能确认蝙蝠为其自然疫源。SARS-CoV-2既可以来自哺乳动物的自然疫源,也可以来自人冠状病毒的变异株。来源不同的病毒对于人类具有完全不同的感染机制、流行特征、致病机理、临床表现与转归及防治措施。因此明确疫源对疫情的防治有重大指导意义。

## 2 常态下病毒的隐性存在

人类是从疾病逐渐认识病毒的。传统概念推测人类疾病康复后体内病毒被免疫系统清除,而由动物携带。故每当人类发生病毒性疫情时,往往从周边物种去寻找自然疫源,但从未证实。研究显示埃博拉病毒似乎是由猿类传播给人类,但人类埃博拉疫情发生时,经鉴定疫源并不是源于猿类的病毒株。近年,随临床检验学发展与感染生态学的建立,科学家已经确认在生命进化过程中人类与其他所有物种相同,也携带一组与人类细胞相容、以人类为长期宿主的长驻病毒群,与人长相随,组成人类病毒微生态群<sup>[2]</sup>。

哺乳动物具有完善的免疫系统,可对抗微生物的入侵(包括病毒)。因此,以哺乳动物为长期宿主的病毒,与宿主有一特殊的共生机制。在病毒入侵细胞复制增殖时,免疫细胞通过识别病毒抗原启动免疫反应,有效地清除病毒或感染细胞,抑制病毒扩散并控制相关疾病的发生。但人类免疫系统没有进入细胞识别核酸序列与清除核酸的机制,以核酸形式存在的病毒,可在宿主正常免疫应答存在的状态下于细胞内隐匿存在,如常见的各类疱疹病毒,并可通过有限复制与免疫清除保持一种动态平衡。这种动态平衡可维持病毒对免疫系统的刺激以保持免疫压力,也是某些病毒感染后机体可终生免疫的机制(不是所谓的

“记忆细胞”,因为免疫效应细胞是终末细胞,不是干细胞或免疫潜能细胞,不可终生维持)。这种在免疫压力下长期隐性存在,是哺乳动物长驻病毒群的常态,也是自然界所有以具有免疫系统物种为长期宿主的病毒的生存常态。

长驻病毒群因相容而与宿主共存,临床上不易感知这类常态病毒的隐性存在,但可从持久的相应抗体阳性可推测病毒群的存在。但当群体中偶有免疫失衡的个体,隐性存在的常态病毒可增殖局部逸出。如感染康复者偶尔也可发现病毒检测阳性,但在已有个体与群体免疫保护下,不会引发疾病也不会导致疫情。

## 3 免疫压力下长驻病毒群的演化

细胞内的长驻病毒群仍具有复制动力。因病毒基因组微小并缺乏纠错机制,故病毒具有复制快与差错率高的特征,病毒变异的速度很快。病毒变异与演化规律取决于免疫压力与细胞内生存环境。

### 3.1 基因精简

寄生于细胞内的病毒为利于细胞内的生存,可借用细胞的酶生化功能,因此病毒基因组可通过核酸复制“差错”丢失非必需功能序列,具有“小而精”的特性。因此经历长期进化过程的病毒基因组极其精炼高效,变异获得新功能序列即失去原功能序列,没有演化痕迹,即没有静止、无效、重复冗长的序列与“基因化石”。所以病毒没有类似细胞物种的进化树,即使采用序列分析仍然难以确定病毒的进化顺序。

### 3.2 传代减毒

入侵病毒随复制增殖,因复制差错很快展开有序列差异以及相应各种性能差异的病毒准种,包括毒力的差异,序列检测往往仅代表其中检测概率较高的优势生存株。毒力大的病毒株易致细胞病变死亡失去生存空间,而低毒力株获得生存优势延续发展。病毒准种谱逐步向低毒力株漂移,最终以无毒力株与宿主相容共存。病毒在细胞内传代减毒现象是病毒生存与演化的重要机制之一,“代”指的是细胞繁殖的代,“毒”是指病毒损伤细胞的毒性作用。传统的病毒活疫苗研制即源于此机制与理论。

### 3.3 免疫变异

处于特异免疫压力下的常态病毒,可发生抗原变异逃逸免疫压力转变为非常态以求发展。因原有免疫压力不再有效,非常态病毒相当于一株新的病毒株再次增殖并扩散,群体也对新病毒株缺乏免疫保护普遍易感并传播扩散;非常态病毒激发宿主新的免疫反应,伴随新的免疫病理损伤导致新的病毒性流行,最终待新的群体免疫保护形成达到新的平衡病毒再回归常态。流感的周期性发生,源于流感病毒免疫原的周期性变异。在免疫压力下病毒突破免疫压力的变异是病毒生存发展的内动力所驱使,是自然界无法避免的。长驻病毒群免疫原的变异是宿主病毒性疫情发生的主要机制。

### 3.4 跨物种感染与细胞毒性

当病毒膜蛋白变异导致与相邻物种细胞膜配(受)体结合发生时,可发生病毒的跨物种感染,即一种物种的长驻病毒入侵另一个物种的细胞。跨物种感染是病毒扩大寄生物种而获得发展的重要机制,其发生概率取决于病毒的随机变异与两个物种进化史中的种源关系以及相遇的概率。例如禽类流感病毒对人类的入侵,当其获得与人细胞膜抗原结合成为感染人的病毒株,同时就失去再感染禽类的能力,当然也存在反向变异的可能性。跨物种感染病毒与异种体细胞无共生的相容性关系,宿主不能长期携带病毒,不会导致群内流行。

## 4 跨物种演化与病毒的家族性特征

跨物种演化是病毒发展的重要机制之一,通过上述跨物种感染,病毒入侵新的宿主,可以通过逐步演化成为同类病毒的亚类。以乳头瘤病毒为例,如人、牛、兔、狗、马、羊、鼠、猪、猩猩等多种物种和不同组织上皮细胞都可发现序列有差异的乳头瘤病毒,但有共同的功能性结构和相似的生存规律,都是长度为7200~8000碱基的双链DNA,一致的基因控制区与蛋白编码区分布与结构。显示各物种的乳头瘤病毒同源,是由一种病毒经过不断扩大寄生物种演化而来,虽多样化然而各有其主。

跨物种演化是进化史中的事件,实验研究显示感染人类的大多数病毒与临近哺乳动物携带的病毒存

在相关性,并不说明人类病毒性疫情的传染源来自其他动物。因为从动物的寄生病毒发展为在人类中流行的病毒原有个演化过程,不是一次突变能促成的。病毒流行病学家清晰地描述病毒的演化途径需要5个阶段的变异,需要相应的时间与机遇。同时完成跨物种演化的病毒株也失去了感染原物种的能力,这株病毒要回复感染最初来源的物种,则又要需重复经历同样的演化过程<sup>[3]</sup>。如人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)源于猿类,是已经演化为一组人类HIV病毒,与猿类HIV不同的病毒株。埃博拉病毒也是由猿向人成功演化的实例,人类与猿埃博拉病毒已经分属于不同的病毒株,所以人类发生埃博拉病毒感染疫情时并不伴随猿类埃博拉病毒流行。病毒演化过程中每个阶段都是概率性的,每一步病原体都可能失去生命力而中断演化。狂犬病毒与汉坦病毒可以感染人类,但至今没有人类可携带的病毒株。禽与人类相处密切,禽流感可发生跨物种感染影响人类,但禽类与人的遗传亲缘差异性非常巨大,也许经历亿万年禽流感是可能演化为人流感,但这样的预言过于遥远而没有实际意义。

冠状病毒也是个大家族,如前所述宿主众多,常态下各病毒株以隐性状态与其各自的宿主动态共存。但是由于病毒生存发展内动力所驱使的病毒变异,使病毒与宿主的相容及相互制约关系不断变更与进化。人类也认识到人类与病毒的较量是长期或永恒的。

## 5 非常态(新)病毒与人类疾病

病毒是细胞与生俱来的,病毒与长期宿主相容是常态,而因变异导致病毒与宿主冲突发生疾病是一种非常态;但科学家最初是通过疾病认识病毒的,因此将病毒与疾病联系。一个物种不致病的常态病毒对于另一物种因不相容却是绝对致病的,因此离开具体宿主仅仅分析病毒核酸序列与结构类型缺乏临床指导意义。人类病毒学是研究与人相关、并能诱导人类疾病的非常态病毒,根据来源可分为来自宿主自身的常态病毒(长驻病毒群)与来自其他物种的常态病毒(外源病毒群)两大类。这两类非常态病毒对于人类有着不同的感染机制、流行规律、致病机制、临床转归以及防治措施。

导致病毒致病的毒性有两类:细胞毒性(cytopathic virulence)和免疫毒性(immune-pathologic virulence)。细胞毒性指病毒或病毒产物对宿主细胞生存状态的干扰与损伤。免疫毒性是病毒或病毒产物激发宿主免疫反应所伴随的免疫病理对宿主细胞与组织损伤<sup>[4]</sup>。

### 5.1 长驻病毒群

长驻病毒群因人类普遍易感与人际传播特点,以免疫毒性致病,可导致人类病毒性疫情。有两种机制导致病毒发生免疫毒性:一是常态病毒对新生个体的初次感染。二是常态病毒抗原变异成非常态病毒,打破原有的群体免疫保护,犹如新的病毒以新的免疫毒性引发病毒性疫情。最终非常态病毒与新激发的群体免疫保护达到新的平衡而回归常态平息疫情。

免疫发病机理是长驻病毒群的共同致病机制,仅因感染病毒的数量与途径、入侵细胞组织的差异,以及宿主免疫反应强度的不同导致临床上疾病症状与危害程度的不同。如流感病毒入侵上呼吸道上皮细胞,一般不直接导致患者死亡;而埃博拉病毒入侵各器官的血管内皮细胞,引发全身各重要脏器出血损害的,波及组织广泛,也因此病情极其险恶。

### 5.2 外源病毒群

外源病毒群是在其长期宿主群内变异成非常态发生疫情时(如鸡瘟或猪瘟)病毒逸出,同时机遇性抗原变异跨物种感染人类,以细胞毒性与免疫毒性共同致病。因两种致病机制重叠或交替发生,病程复杂病情严重。细胞毒力取决于病毒与细胞的不相容程度,跨物种感染病毒与细胞无共生的相容性关系,因宿主不能长期携带病毒,不能人际传播而群内流行。

## 6 SARS-CoV-2 来源的探讨

明确病毒的来源对病毒性疫情防治有重大指导意义,病毒随细胞生命起源,有其自然的演化规律,突变也有其变异的基础与规则。大自然早已远离基因组起源的混沌时期,新病毒的产生必定是从原有病毒版本的变异而来。SARS-CoV-2 经病毒学鉴定是一株新型的冠状病毒,与 SARS、MERS 一样,属于冠状病毒家族。因此病毒来源只有两条途径:一是与人类临近的哺乳物种所携带的冠状病毒的跨物种感染变异

株。二是人类自身携带的冠状病毒的免疫原性变异株。由于这两类病毒对于人类有着不同的感染机制、流行规律、致病机理、以及随之相应的临床转归与防治措施。因此根据目前疫情的流行规律与临床表现可以容易判断 COVID-19 的来源。

外源病毒跨物种变异感染人类一般个别散发,且须经历多重变异才能获得人际传播引发人类疫情的能力。由于缺乏病毒多重演化证据链,科学家至今缺乏蝙蝠冠状病毒感染人类传播链的证据。核酸序列分析不能获得确切病毒进化链,哺乳动物也均有完善的免疫功能,从核酸序列分析得到一定比例的共同序列是不能证实从蝙蝠-果子狸或穿山甲-人的传播链的,为什么不是反向传播呢!因为人口分布的密度和广度,人类可能是地球上最大的病毒库与传染源(估计带有 380 万亿个病毒)。人流感病毒通过 N 与 H 抗原变异一次次导致人流感流行,科学家们年年 在飞禽走兽中寻找疫源,其实人类是最大的人流感病毒库,新流感病毒就出于这个庞大的病毒库。

人冠状病毒与人流感病毒均属人类呼吸道上皮细胞的常见 RNA 病毒,冠状病毒更易变异,冠状病毒流感与冠状病毒肺炎或胸膜炎均曾在人群中流行。人类自身隐性存在的常态冠状病毒只要发生免疫原突变即可转化成新型人类易感的冠状病毒,在人群中诱发一次新的病毒性疫情,新病毒传播力与致病力的大小取决于免疫原变异的大小。因新病毒源自人类,可人际传播,普遍易感,集团性发病,规则的疾病潜伏期以及与免疫反应周期密切相关的免疫毒性、免疫炎症因子风暴的临床表现,加上对免疫抑制治疗有良好反应的免疫发病机制,这些均指向新型冠状病毒是来自人类自身隐性存在的常态冠状病毒的免疫变异株。因此,从理论与疾病流行情况都可推断 2020 年 SARS-CoV-2 当属人类冠状病毒的突变株而非源于蝙蝠经多重变异的冠状病毒。

病毒变异易发生于因免疫功能低下而失衡、病毒复制增殖加快的个体中,因此新病毒的源头往往发生于卫生条件与营养状况落后地区中的老弱病残个体,推测武汉疫情的源头可能是海鲜市场首批发病的一位 80 多岁重症患者,而非市场中的动物。由于常态病毒免疫原变异的随机性,全球各地疫情的源头不一定是唯一的。

【参考文献】

- [1] Chen Nanshan, Zhou Min, Dong Xuan, et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019–Novel Coronavirus (2019–nCoV) Pneumonia in Wuhan, China [EB/OL]. (2020-01-27)[2020-02-17]. <https://ssrn.com/abstract=3523861>.
- [2] 陈国民. 人类病毒微生态学与长驻病毒群 [J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(6): 476–480.
- [3] Wolfe N D, Dunavan C P, Diamond J. Origins of major human infectious diseases [J]. Nature, 2007, 447(7142): 279–283.
- [4] Lee Y K, Choi E J, Webster T J, et al. Effect of the protein corona on nanoparticles for modulating cytotoxicity and immunotoxicity [J]. Int J Nanomedicine, 2014, 18, 10:97–113.

收稿日期:2010-02-17 本文编辑:郭美晨

编后语:2019年12月,新型冠状病毒肺炎疫情在中国武汉暴发。2020年2月11日,国际病毒分类委员会(International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV)将这种致病病毒命名为严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)。根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)应急委员会的建议,WHO宣布将SARS-CoV-2感染疫情列为国际关注的突发公共卫生事件。截至2020年2月17日,SARS-CoV-2在全球已造成70 644例患者感染,1772人死亡。WHO认为此病毒株“具有中等的传播能力和较低的致病性”,防疫工作大范围开展,同时疫源与防治措施也在深入研究。

人类是从疾病逐渐认识病毒的。传统概念推测人类疾病康复后体内病毒被免疫系统清除,而由动物携带。故每当人类发生病毒性疫情时,往往从周边物种去寻找自然疫源,但从未证实。病毒是细胞与生俱来的,病毒与长期宿主相容是常态,而因变异导致病毒与宿主冲突发生疾病是一种非常态。病毒随细胞生命起源,有其自然的演化规律,突变也有其变异的基础与规则。人体冠状病毒来源主要有两个方面:与人类临近的哺乳物种所携带的冠状病毒的跨物种感染变异株;人类自身携带的冠状病毒的免疫原性变异株。由于这两类病毒对于人类有着不同的感染机制、流行规律、致病机理、以及随之相应的临床转归与防治措施,因此明确此次SARS-CoV-2的来源对于疫情的控制尤其重要。

陈国民教授为我国著名的病毒学家,该文章探讨了病毒与人类的共存关系,免疫压力下长驻病毒群的演化机制,跨物种演化的病毒家族特征,常驻病毒群和外源病毒群与人体免疫的关系等;分析SARS-CoV-2当属人类冠状病毒的突变株而非源于蝙蝠经多重变异的冠状病毒。推测武汉疫情的源头可能是海鲜市场首批发病的一位80多岁重症患者,而非市场中的动物。由于常态病毒免疫原变异的随机性,全球各地疫情的源头不一定是唯一的,这对疫情的控制具有很大借鉴意义。