



中国科学院武汉病毒研究所研究员石正丽答《科学》杂志问

「特朗普欠我们一个道歉」

问:您曾经发表过多篇关于冠状病毒的论文,甚至发出了可能存在动物传染人类的警告。您是否认为人们对您当时的警告没有真正重视?目前这一疫情的传播规模和您想象的相比如何?

答:病毒跨种感染事件一直都存在,我们国家在科研项目、设施设备和人才队伍建设等方面都有部署。随着全球气候变化和人类活动范围的扩大和频率的加强,感染的风险不断加大,我们的研究也证实和支持这一点。我们的研究工作对传播规模等并没有涉及。

问:这一流行病对您个人和职业有何影响?

答:这次疫情一方面让我深刻认识到我们工作的重要性,一定要持续下去。另外一方面,我也认识到,如果我们准备更充分的话,比如在预防疫苗和治疗药物的基础研究和专业技术储备方面,或许可以做得更好。

问:您对 SARS-CoV-2 的源头有何独到的理论?您认为自己的研究对该问题是否有益?

答:根据我们团队以及国际同行的研究,其很可能来源于蝙蝠,经过一个或多个中间宿主内演化,最终出现一株能适应人并在人间传播的病毒。但是中间宿主是哪个或哪些动物、如何传播到人的过程尚不清楚。

问:假设这一病毒来源于自然界,病毒在哪些情况下跨种传播,您如何看待这种可能的发生?您觉得在武汉市内或其附近是否有蝙蝠传播人的可能?如果不能,那么此次病毒的源头在哪里?有这样一种说法:矿区附近居住的健康者为零号病人,他们前往过武汉的经历。您如何看待这一说法?

答:从自然宿主蝙蝠向人跨种传播有两种可能,一是蝙蝠直接把病毒传播给人,二是蝙蝠病毒传播到一种或多种动物中间宿主再传播给人。对 SARS-CoV-2 来说,第一种可能性不能排除,但非常非常小。我倾向于第二种可能。

新冠病毒最早从中间宿主到人的跨种传播,发生在什么时候、什么地点,目前从科学上并没有研究清楚。从历史经验看,艾滋病等重大疾病的最初暴发地都不是起源(最初发生跨种传播)地。这也是为什么病毒溯源是一个极富挑战的科学难题的重要原因之一。关于 2019 新冠病毒的源头和传播路径,需要有开拓的视野,需要全球的科学家共同努力,需要时间。

我们在湖北监测蝙蝠病毒多年,没有发现武汉甚至湖北省的蝙蝠携带有和 SARS-CoV-2 亲缘关系很近的冠状病毒。我认为新冠源头在湖北武汉的可能性基本不存在。

您指的应该是云南省墨江通关镇那个蝙蝠洞。迄今没有附近居民被冠状病毒感染,所谓矿区附近居住的健康者“零号病人”前往武汉的说法不成立。

问:在武汉市华南海鲜市场发生了早期聚集性疫情,这让很多人倾向于该市场内某个动物将冠状病毒传染给人的看法。越来越多的证据表明早期的新冠病毒病例与华南海鲜市场无关,您觉得该市场在新冠病毒传播中扮演了什么角色?

答:正如您指出的,有些早期患者与华南海鲜市场没有关系。我们在华南海鲜市场卷帘门把手、地面和污水等环境样本中检测到 SARS-CoV-2 核酸,我们在冷冻动物样本中并没有检测到 SARS-CoV-2 核酸。该市场也许是新冠病毒肺炎早期人群聚集暴发的地点。

问:您知道是否有人对该市场的动物进行过检测?如果没有,为什么?

答:在湖北省政府有关部门的部署下,华中农业大学和我们团队都在华南海鲜市场采集过环境样本和冷冻动物样本。我们只在卷帘门把手、地面和污水等环境样本中检测到 SARS-CoV-2 核酸。

问:是否有人尝试过对海鲜市场的登记册,对该市场供货的动物农场进行检测?您的团队或其他人是否在任何禽畜场对家养动物或野生动物做过 SARS-CoV-2 类似病毒检测?如果做过,有什么研究发现了?

答:在湖北省政府有关部门的部署下,华中农业大学和我们团队都采集过武汉市周围和湖北省部分养殖场的养殖野生动物和禽畜样本,我们团队没有在这些样本中检测到 SARS-CoV-2 核酸。

问:您是否收到过来自该市场的环境或动物样本,并做过相关测试?如果做过,有什么发现?如果没做过,您了解该市场样本检测的相关情况吗?

答:我们在华南海鲜市场的环境样本,包括卷帘门把手、地面和污水中检测到 SARS-CoV-2 核酸,基因拷贝数非常低。

问:我了解的最早期病例报告称,某一病例在 2019 年 12 月 1 日出现冠状病毒症状,但其与该海鲜市场没有关联。有一则新闻报道称在 11 月份就出现了相关病例。您注意到的最早的确切病例是什么时候出现的?您是否了解这方面的统计资料?

答:我没有参加流行病学调查,对这方面不清楚。我们实验室是在 12 月 30 日第一次收到“不明原因肺炎”的临床样本。

到“不明原因肺炎”的临床样本。

问:您认为(此次疫情)从动物到人的传播最有可能发生在哪里?武汉?湖北?还是其他地方?

答:在没有确定答案之前,我不能判断。病毒溯源是一个科学问题,要由科学家用科学事实和证据说话。但前边谈到的历史经验是值得重视的。

问:您之前提到过蝙蝠冠状病毒 RaTG13。很明显,该病毒是 SARS-CoV-2 的“先祖”,两者之间存在 1100 个核苷酸的差异。其他研究人员借助分子钟得出这样的判断:RaTG13 和 SARS-CoV-2 至少在 20 年前拥有共同的祖先。对此您有自己的看法吗?(对于此次疫情),您是否认为蝙蝠和人类之间存在某个中间宿主?如果存在,您认为最有可能是哪个物种?为什么?有相关数据表示穿山甲可能是中间宿主,对此您怎么看?

答:我们没有接受过生物信息学专业培训,没有计算过 RaTG13 和 SARS-CoV-2 之间的进化距离。我认为从自然宿主携带的冠状病毒进化到 SARS-CoV-2 应该是经过一个或多个中间宿主的传播。

穿山甲携带的冠状病毒、RaTG13 和 SARS-CoV-2 的基因序列比较接近,有共同的祖先。从目前的数据分析来看,我还不能判定穿山甲是自然宿主还是中间宿主。

问:您或您知道的其他人是否曾与兽医联系过,确认动物体内的疾病是否与 SARS-CoV-2 有密切关联?如果联系过,您获得什么相关信息吗?

答:我没有这方面的信息。

问:您的团队对猫做了有趣的研究,并且显示在武汉市内的 102 只流浪猫和家猫中,有 15% 具有 SARS-CoV-2 抗体。哈尔滨的一个研究小组则认为,猫容易感染并传播病毒。据推测,受新冠病毒感染的人群在家中会将病毒传染给宠物猫,而在纽约的一家动物园内,大型猫科动物也被传染新冠病毒。相比人们通常认为的那样,您认为猫在传播病毒中扮演着更重要的角色吗?

答:我们在新冠肺炎暴发以后采集的猫血清样本抗体检测结果显示,家养猫感染 SARS-CoV-2 的比例及其抗体水平高于流浪猫。所以我认为是猫的感染 SARS-CoV-2 极有可能是被人传播的。

问:猫会是蝙蝠和人类之间的中间宿主吗?您认为有这种可能性吗?是否有人做过相关研究?在您的研究当中,冠状病毒暴发前从猫体内提取的血清中没有 SARS-CoV-2 抗体,当然选取的样本量很少。您是否考虑过在研究中拓宽调查范围?

答:猫是否是 SARS-CoV-2 的中间宿主需要进一步研究。我们团队没有继续开展这个研究。从目前和其他团队的研究来看,猫可能是被人传播的。

问:据您了解,在中国国内开展冠状病毒源头研究的实验室有哪些?他们研究的内容是什么?为什么很少有包含新研究数据的论文发表?

答:我国有多个团队在组织开展这方面的研究。我们一直在发表文章和公开数据,关于病毒溯源也有文章发表,我们正在通过多种方向和路径做溯源工作。

问:武汉病毒所可能是 SARS-CoV-2 源头的说法使其在世界上备受关注。美国总统唐纳德·特朗普(Donald Trump)称,他“非常肯定”该病毒来自这一实验室。这对您的实验室有什么影响?对您个人呢?

答:我们是在 2019 年 12 月 30 日第一次接触到新冠病毒样本,当时我们收到的是“不明原因肺炎”的临床样本。随后与国内其他机构迅速开展研究,在较短的时间内鉴定了病原,并于 2020 年 1 月 12 日及时通过世卫组织向全球公开了病毒全基因组序列。在那之前,我们从未接触、研究过这个病毒,也并不知道它的存在。

关于新冠病毒的自然起源,现在已成为国际学术界共识。美国总统特朗普所谓的新冠病毒来自我们实验室的说法罔顾事实,危害和影响我们的学术工作和个人生活。他欠我们一个道歉。

问:许多科学家分析了 SARS-CoV-2 的序列,认为该病毒不具备实验室人为制造的特征。但是其中一些研究人员称,仍然存在 SARS-CoV-2 病毒曾出现在您的实验室中的可能性,并不小心感染了一名实验室工作人员。他们指出,正是由于在实验室中发生的病毒意外感染事件,最终导致 SARS 的暴发。您如何排除这种可能性?

答:我们实验室到目前为止分离获得的三株 SARS 样冠状病毒,和新冠病毒最接近的,基因组相似性只有 79.8%,差异非常显著。2 月 3 日我们在《自然》期刊发表论文,报道了一株与新冠病毒相似性达到 96.2% 的蝙蝠病毒(命名为 RaTG13)。冠状病毒是最大的动物 RNA 病毒之一,其基因组长达 3 万个核苷酸。基因组序列 3.8% 的差异对于冠状病毒来说是一个显著差异。3 月 18 日,来自美国斯克里普斯研究所、哥伦比亚大学、杜兰大学、英国

爱丁堡大学、澳大利亚悉尼大学的五位知名学者在《自然-医学》发表了题为《SARS-CoV-2 的可能起源路径》的文章,指出 RaTG13 在受体结合区域与新冠病毒的差异还是很明显的。4 月 23 日,美国 VOX 新闻网站引述了悉尼大学病毒进化专家 Edward Holmes 的观点,他认为 SARS-CoV-2 和 RaTG13 在基因组上的差异相当于约 50 年的自然进化过程产生的分化差异。蝙蝠携带的 RaTG13 和新冠病毒基因组差异位点达到 1177 个,通过自然进化积累到足够数目的突变必须经过一个漫长的过程,而产生的突变又与新冠病毒对应位点高度一致的机率微乎其微,因此,RaTG13 在自然界中演变为新冠病毒的情况仅仅存在于理论上可能的。

与此同时,研究所开展的病毒学研究实验活动都是严格遵照国际和国家生物安全实验室管理和实验活动管理要求,在相应的生物安全实验室进行的。其中,P3 和 P4 实验室从设施到管理都是非常严格的。比如,科研人员必须穿戴个人防护设备,实验室里的空气必须经过高效的过滤才能排出,废水和固体废物必须经过高温、高压灭菌处理等。实验人员开展实验活动的全过程,都会有生物安全管理人员通过视频监控。实验室的设施设备以及生物安全管理体系的落实情况,每年都必须由国家相关专业部门进行监督评审,通过评审才能继续运行。我们的高等级生物安全实验室一直处于安全稳定运行的状态,截至目前没有发生过病原泄露或人员感染事故。

问:持有这种观点的人还提出了病毒从武汉病毒研究所向外传播的几种途径。我想问一些关于您实验室内工作情况的实际问题,希望您更有助于了解上述情况。您的研究所是否培育有蝙蝠冠状病毒?

答:我们只分离到 3 株蝙蝠 SARS 样冠状病毒,它们和 SARS 病毒基因组相似性为 95%~96%,和 SARS-CoV-2 的相似性不到 80%。结果分别发表在 Nature [2013, 503 (7477):535-538]、Journal of Virology [2016, 90 (6):3253-3256] 和 PLoS Pathogens [2017, 13 (11):e1006698]。

问:您的团队从生物样本中分离病毒并自己测序还是在别的地方测序?

答:我们从样本中分离病毒或者提取核酸,主要是在武汉本地完成测序工作的。

问:您的实验室最近是否开展过 SARS 相关病毒的动物实验?如确有进行,能否告知详情?

答:我们 2018~2019 年期间在研究所的生物安全实验室做过转基因(ACE2)小鼠感染实验和果子狸感染实验,用的病毒是和 SARS 病毒相近的蝙蝠 SARS 样冠状病毒,相关工作严格按照我国关于病原微生物实验室生物安全管理条例等规定进行操作。结果显示蝙蝠 SARS 样冠状病毒可以直接感染果子狸,也可以通过 ACE2 受体感染小鼠。但对小鼠致病力低,对果子狸不致病。结果正在整理中,会尽快公布于众。

问:是否存在这样一种可能:研究所相关人员通过其他途径,比如采集样本或处理蝙蝠时,感染了(新冠)病毒?

答:您说的这种可能从来没有发生过。我们最近检测了全体实验室人员的血清,没有任何人被蝙蝠 SARS 样冠状病毒和 SARS-CoV-2 感染。到目前为止,研究所全体人员都为零感染。

问:是否在您的实验室存有从蝙蝠体内采集的生物样本,但还没有用来做病毒测试?如果确有这种情况,那么您检测了多少样本,还有多少尚未检测?如果一些样本尚未检测,您如何确定其中不含有 SARS-CoV-2 或与之相近的其他病毒?

答:我们检测了收集的所有蝙蝠样本,包括蝙蝠肛拭子、咽拭子和粪便样本,其中 2007 份呈冠状病毒阳性。除 RaTG13 以外,没有发现和 SARS-CoV-2 基因序列更近的冠状病毒。

问:您的实验室是最早进行新冠病毒测序和分离的实验室之一。您第一次做病毒测序是在什么时间和什么地点?

答:我们在 2019 年 12 月 30 日获得了第一批来自 7 位患者的样本。通过冠状病毒通用 RT-PCR 方法和能检测所有 SARS 相关冠状病毒的定量 RT-PCR 方法,我们发现了其中 5 例患者样本呈阳性。12 月 31 日,当我们通过对冠状病毒通用 RT-PCR 扩增产物测序时,我们发现这是一种新型 SARS 样冠状病毒。其间,我们经过数据分析和多方验证,进行了全基因组测序和病毒分离,并于 1 月 12 日及时通过世卫组织向全球公开了病毒全基因组序列。

问:请谈一下 2013 年您在墨江洞穴的发现。您第一次做病毒分离是在什么时候?您是什么时候获得 RaTG13 的全长序列的?

答:我们是在 2013 年从云南省墨江县通关镇的蝙蝠粪拭子中获得了该样本,并通过冠状病毒通用核酸检测(RT-PCR)获得了 RdRp 的部分序列。因为该序列与 SARS 冠状病毒相似度并不高,所以我们并未特别关注这个序列。2018 年,随着测序技术能力的提高,我们对剩余样本测序,获得了 RaTG13 的除 5'

端 15 个核苷酸之外的全基因组序列。由于实验过程中多次使用样本提取病毒核酸,在完成病毒基因组测序后,实验室不再存有该样本,也未进行病毒分离等进一步研究。此外,在实验室采集的众多蝙蝠样本中,只在上述这一份样品中检测到了 RaTG13 病毒。2020 年,在获得 SARS-CoV-2 的序列后,我们将其与所有未发表的序列进行了比较,发现 RaTG13 与新冠病毒存在 96.2% 的序列一致性。这种病毒从没有被分离培养过。

问:一些人怀疑您的实验室曾发生实验室事故,并认为您在 2016 年称为 BtCoV/4991 的蝙蝠病毒就是 SARS-CoV-2。您公布的报告中表示您只拥有一种蛋白质的序列,即 RNA 依赖性 RNA 聚合酶(RdRp)。根据基因组(GenBank)开展的 BLAST (Basic Local Alignment Search Tool,一套在蛋白质数据库或 DNA 数据库中进行相似性比较的分析工具)分析表明,BtCoV/4991 和 RaTG13 的 RdRp 具有 100% 同源性。根据您 2020 年报告中的描述,您在一株之前已获得了 RdRp 基因序列的病毒进行了全长基因组测序——是否可以认为 BtCoV/4991 就是 RaTG13?如果确实是这样,为什么您要将该病毒重新命名? RaTG13 中的“TG”代表什么?

答:Ra4991 是一个野外样品编号,RaTG13 则是样品里测得的冠状病毒的编号。我们更改名称时主要考虑将样品的时间和地点体现出来,13 是采样的年份 2013,而 TG 是通关的首字母缩写。

问:为什么您只有一些病毒的 RdRp 序列,而不是完整序列?您测试过的样本中有多少个完整序列,哪些样本中只包含 RdRp 序列?

答:由于经费和人力所限,我们不可能完成所有样本的全基因组序列的测定。希望在未来 2 年内完成部分样本中冠状病毒全基因组序列的测定。需要指出的是,有些样本病毒核酸量很低,不可能获得全基因组序列。

问:在新冠病毒疫情暴发后,您是否接到销毁某些病毒的指示?

答:没有。

问:该病毒是否有可能在武汉的其他实验室不小心传播开来?比如武汉市疾病预防控制中心。如果您认为没有这种可能性,有什么依据?

答:基于日常学术交流和讨论了解的情况,我认为没有这种可能性。

问:对于我未问到的问题,您是否有补充?

答:随着各种新发突发传染病在全球不断出现,各国科学家全面了解野生动物携带病毒的情况,不仅是从源头上预警新发突发传染病的关键,也是传染病防控的重要科学依据。在这个背景下,我与美国生态健康联盟主席、首席科学家 Peter Daszak 开展了合作研究,并在病毒监测、新病原发现等领域建立了良好的合作关系。研究团队在蝙蝠种群中发现了多种序列不同的冠状病毒,其中一些冠状病毒具有潜在跨种传播至人畜的风险,如 SARS 相关冠状病毒、MERS 相关冠状病毒、SADS 相关冠状病毒等,为相关传染病防控提供了重要线索。

关于美国国立卫生研究院(NIH)停止对双方合作项目的经费资助,我们表示理解,且感到非常遗憾。这个项目本是有利于联合全球的科学家共同开展传染病预警预测的国际合作项目,将进一步推动相关疫苗和药物研发以保护我们免受冠状病毒带来的威胁。

根据过去 20 多年的经验,冠状病毒一直干扰和影响人类正常的生产和生活,在此,我也呼吁全球进一步加强对新发传染病等病毒溯源方面的国际合作,希望各国科学家携手开展相关研究。病毒溯源的目的是防止再次发生同类疫情对人类造成的危害,在疫情到来后人类也能够更加有效应对。

问:您是否获得未发表的针对冠状病毒开展的功能性实验研究或合作?如果有的话,详细信息是什么?

答:没有。

问:鉴于大多数地方的冠状病毒研究都是在 BSL-2 或 BSL-3 实验室完成的,而实际上,武汉病毒所直到最近才拥有可运行的 BSL-4 实验室,为什么您会在 BSL-4 实验室条件下开展冠状病毒实验?

答:我们实验室的冠状病毒研究是在 BSL-2 或 BSL-3 实验室开展,未在 BSL-4 实验室开展。

研究所的 BSL-4 实验室投入运行后,根据 BSL-4 实验室的管理规定,我们在 BSL-4 实验室中使用低致病性冠状病毒作为模型病毒对科研人员进行了培训,旨在为进行高致病性微生物的实验活动做准备。

疫情发生后,国家明确规定新冠病毒培养、动物感染实验应在生物安全三级及以上实验室开展。因研究所的 BSL-3 实验室不具备从事非人灵长类动物实验的硬件条件,为了开展相关研究,研究所向国家有关部门申请并获得了 BSL-4 实验室开展新冠实验活动资质,并开展了恒河猴动物模型实验等。

相关实验活动受到研究所生物安全委员会监管,符合生物安全管理规定。