

追踪 SARS 来龙去脉

■本报记者 马佳

2002年底,中国南方广东地区,悄悄流传着关于一种怪病的传言。在深圳酒楼工作的厨师黄杏初是第一个 SARS 上报病例,之后有了第二例郭仕程。3月,广东的疫情得到控制,但香港 SARS 暴发,随后,演变成一场席卷全国甚至全世界的公共卫生事件。

这场疫情最初被称为非典。非典型肺炎是在1938年被提出的,当时的新闻报道了一组肺炎病人,但由于支原体肺炎病原体当时还没有被提出来,科学家们作了大量的细菌学研究,均未发现病原体,并且临床表现不够典型,因此被称为“非典型肺炎”。2003年,出现的传染性非典型肺炎,最初被称为“不明原因肺炎”或“不明原因急性呼吸道疾病”。

2003年2月底,全球意识到了非典的疫情,世界卫生组织开始组织国际调查小组联合各国权威专家,对疫情进行调查,并确定了非典的正式名称:Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS,严重急性呼吸道综合征)。

2003年5月、6月,各地确诊病例数直线下滑。SARS 病毒消失了。这给很多人留下了疑问,尤其是经历了那场“战役”的普通人,心里存在更多的疑惑。

病毒从哪里来

对于香港大学李嘉诚医学院公共卫生学院教授、新发传染病国家重点实验室主任管轶来说,那一场 SARS 的“战役”是漫长的,直到现在还没有结束。从2003年 SARS 的暴发到现在,他依然坚持着对 SARS 病毒行踪的跟踪。他认为,感染人的 SARS 病毒来源非常明确,就是哺乳类野生动物。

2003年3月18日,管轶的实验室中分离出了第一份人类的 SARS 冠状病毒。与此同时,世界卫生组织也成立了国际间研究 SARS 病原的相关实验室研究网络。美国疾控中心、德国汉堡都在实验室种出了这种全新的冠状病毒。

此后,管轶注意到,广东的很多患者都有接触野生动物的历史。到2003年4月、5月,根据实验的结果,管轶猜测,SARS 一定是来源于野生动物,而且是哺乳类的野生动物。

SARS 最早的病例是2002年11月16日,到超级传播者出现的1月31日,只有短短的2个月。管轶在 SARS 暴发前一直致力于研究禽流感病毒。禽流感病毒已经在全球诸多国家流行了数十年,很少传染给人,也没有建立起人与人之间传播。这是因为人与鸡的亲缘关系很远,禽流感病毒难以结合到人的细胞表面特定的蛋白(即病毒受体)上,因此很难感染人,更难以在人与人之间进行传播。

“很多情况下,与人越接近的宿主所携带的病毒越容易在人身上完整复制并且传播出去。”管轶告诉《中国科学报》,“而所有的病毒,如果想大量增殖,就要找数量大的宿主。因此,那些罕见的野生动物很难引起病毒暴发。”

因此就是根据这些判断,他初步认定

SARS 的来源就是野生哺乳类动物。从2003年5月8日,管轶开始从广东地区的野生动物批发市场提取哺乳类野生动物的样本,包括果子狸、獾、貉等。5月11日就在实验室中发现了标本中的冠状病毒,并且在5月18日得到了这些原始样本中冠状病毒的基因序列。

在与他们得到的人类冠状病毒进行了同源分析后发现,这两种冠状病毒的同源性达99.8%。

在 SARS 之前,发现的人类冠状病毒有两种,229E 和 OC43。2004年3月,荷兰科

学家又发现了 NL63。2004年底,香港大学微生物系教授袁国勇也发现了一种 HKU1 的新型冠状病毒品种,来源于十名成年肺炎患者和十名儿童肺炎患者。

管轶认为,虽然最早的人类冠状病毒是在1965年发现的,但不代表冠状病毒是那时才进入人类群体当中的,也许存在了上百年都无从考证,而早期进入人类群体的冠状病毒为何没有像 SARS 这样暴发,也无法找到答案。

但通过对 229E 和 OC43 两种冠状病毒的研究,管轶确认了人感染的 SARS 病毒来自野生动物。

229E 和 OC43 这两个人类冠状病毒分别来自两个种群,与 OC43 同源性最高的冠状病毒是在牛群中发现的,而 229E 也是在从家畜中先发现的,包括猪、牛、鼠等。

人类暴露在这些病原中的机会和时间都很多,在接触和暴露在病原中的过程里,人已经产生了抗体,所以在最初感染上这两种病毒后,发病就不是很重。

SARS 病毒是从第二个种群的根部,也就是起源部突然分离出的一支,与任何的家禽或家畜中携带的冠状病毒都没有任何关系,管轶认为,从进化学上讲,这也是 SARS 来源于野生动

物的一个证据。

的一个证据。

阻断病原病毒消失

对于管轶来说,SARS 的消失是毫无疑问

在过去的10年里,关于 SARS 冠状病毒研究的论文发表超过3000份,尽管都是从不同的角度、不同学科进行的研究,但目的殊途同归。SARS 消失了,可是它从哪儿来,到哪儿去,是否会再来?这些不仅仅是研究者心中的疑问,也是普通百姓心中的担忧。

的。因为,它的源头,野生动物市场得到了控制。控制了源头,病毒没有了传播路径。

2003年,在管轶以及香港大学的团队不断得出 SARS 源头在野生动物市场后,在他们的建议下,广东地区的野生动物市场关闭。但是过了一段时间,这些地方又悄然复苏。舆论还有很多关于 SARS 病毒是否来源于果子狸的争论。

其间,为了避免小样本调查可能造成的误差,中国及国际间多个科研机构对 SARS 病毒来源于果子狸进行了广泛采样论证。中国科学院武汉病毒所在湖北果子狸养殖场的多只果子狸的不同组织中发现了类 SARS 冠状病毒,并且与加拿大多伦多 SARS 病人中发现的病毒高度相似。

为了证实自己的结论,2003年10月,管轶再次回到

野生动物市场,提取了12个野生动物器官标本包括果子狸、花面狸、貉、猪獾、狗獾五种野生动物,从3个动物身上分离出 SARS 病毒。之后的11月、12月,管轶团队每个礼拜都要去一次广东野生动物批发市场,取了几十个品种、170多个野生动物标本,保证能够得到病毒每周的动态标本。

2003年12月24日,圣诞节前夜,广州市又报道了一例疑似 SARS 病例,到2004年1月10日共发现了5例病人。管轶加紧了自已的取样筛查检测,用了240个小时就完成了所有的工作。

广东省疾病预防控制中心在5名病例的痰液样本中得到的病毒基因序列与管轶此次在野生动物标本中获得的冠状病毒相似度非常高,而且这5例病人都有接触野生动物或在野生动物餐馆及旁边进餐的例子。

此外,2002年底到2003年初的最初305例病人,在几个城市中发现:河源、中山、深圳、顺德、广州。这几个城市都在珠三角地区,离广州很近。而这几个城市的野生动物货源都来自广州的野生动物市场。这让管轶坚定了自己的结论,人感染的 SARS 病毒就是来源于这些野生动物。

这次的研究及很多科学家对果子狸的认定,促使了广东省政府全面取缔野生动物市场。

管轶认为,在广东2004年清剿了野生动物市场后,就很难有上千种野生动物聚集在一起的情况,从而阻断了病原。

中国动物卫生与流行病学中心研究员陈继明告诉《中国科学报》:“2003年,SARS 很快就消失了。一个原因就是,当年这个病毒没有在各类家养动物中广泛存在,至今也没有发现它在何种野生动物中广泛存在。”

所以,当时在控制了被感染的人(传染源)、控制了人的流动(切断传播途径和保护易感人群)、对人活动的场所进行反复消毒(切断传播途径和保护易感人群),是能够消灭这个病毒的。他说:“事实上,当年人们对这个病毒非常恐惧,全民自觉行动起来,采取非常严格的措施,包括村村设岗,单位上几乎所有的旅行人员回来后都被隔离观察,所有的公共场所(包括公共汽车)都被反复彻底消毒。而在国际上,很多国家都采取了前所未有的严格措施,将这种疫病消灭在其萌芽状态。”

还有,SARS 病毒感染人后,症状都比较严重,几乎没有隐性携带者,这使得这个病毒不容易在人群中潜伏下来。“这也是它易于消灭的原因之一。”陈继明说。

为何攻击人类

陈继明告诉《中国科学报》:“据统计,人类已知的病毒、细菌、真菌、单细胞寄生虫(原虫)、多细胞寄生虫(如蛔虫)引起的传染病共有1415种,其中886种(63%)是人或动物共患的。”

他说,动物携带的病毒,一般要具备两个条件才能感染到人:一是通过人的呼吸、饮食、伤口等人类活动,人体内一些湿润的细胞(如胃肠黏膜细胞、鼻腔黏膜细胞、伤口处的细胞等,通常不包括皮肤这类干燥的细胞)与病毒发生直接接触;二是病毒能够在人体内增殖,繁衍后代。在人与人之间传播的基本条件是病毒能够在人体内大量增殖。

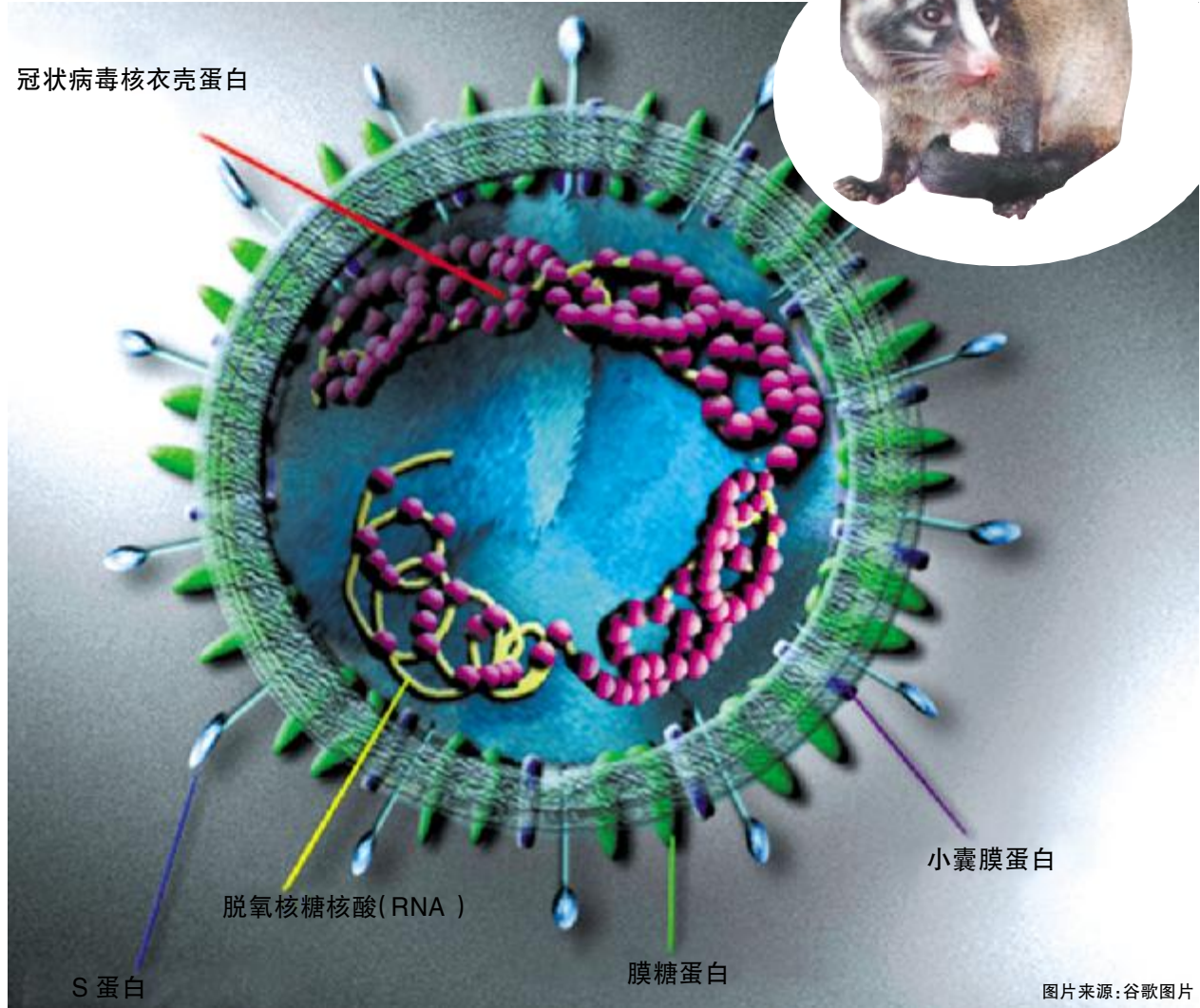
而如果病毒符合以下三个条件,就很容易发生人与人之间的传播:既能够在很多人体内大量增殖;又能在体外长期存活;还能够通过人的鼻腔黏膜细胞(呼吸道)、胃肠黏膜细胞(消化道)感染人。

陈继明举例说,天花病毒同时具备上述三个条件,所以特别容易在人群中传播;SARS 病毒具备上述1和3两个条件,所以比较容易发生人与人之间的传播;而艾滋病毒只具备上述第一个条件,所以仅在特定的人群中发生人与人之间的传播。

他认为,假如 SARS 病毒来自果子狸或者是其他一些野生动物,那么它可以直接感染人,并且在人与人之间传播,并不为奇。因为,有不少种类的病毒,如尼帕病毒、埃博拉病毒等,可以不借助于任何变异,直接感染多种动物(包括人)。这些病毒以前没有感染人,没有在人与人之间传播,是因为人们的活动范围与这些病毒的储存宿主动物的活动范围重叠得比较少。有些长期仅在某种野生动物中传播的病毒一旦进入人类,人类就如同它们未曾开垦的肥沃土地一样,在人体内大量增殖,在人群中广泛传播。

“当然,更多的情况可能是:这些原先仅在野生动物中流行的病毒,一开始与人类接触,并不怎么适应人体环境,但是这些病毒变异很快,其中有些变异使它们能够更好地适应人体环境,因此这些毒株脱颖而出,导致它们在人体内大量增殖,在人群中广泛传播。”陈继明说。

SARS 冠状病毒结构图



图片来源:谷歌图片

SARS 溯源猜想

■芮雁

在历史上,发生过很多影响甚至改变人类历史的传染病,其中有一些是我们现在都无法找到病毒真凶的。

最早记载的一次瘟疫,是2400多年前的几乎摧毁了整个雅典的大瘟疫。雅典市民几乎在1年多的时间里都生活在噩梦之中,身体健壮的年轻人突然高烧,咽喉和舌头充血发出臭气,打喷嚏,咳嗽并因为咳嗽而胸部疼痛,最后生疮、抽搐,直到死亡。

疾病席卷了城市,任何药物都无效。人们干脆选择了放纵生活逃避现实。这场灾难被一个幸存的史学家修昔底德记录下来,这场瘟疫也是人类历史上记载较详尽的最早的一次重大疾病。这场灾难的结束得益于希腊马其顿王国的一名御医希波克拉底,他发现每日与火打交道的铁匠没有得瘟疫中生病,因此他设想也许火可以防疫。于是全城燃起火堆扑灭瘟疫。但是这场瘟疫到底是哪一种病毒无从考证。

只要谈到人类感染病毒的历史,1918年的西班牙流感就会被提出来。被认为是人类历史上最致命传染病的西班牙型流行性感冒在1918年-1919年造成全世界约10亿人感染,2500万到4000万人死亡。历经18个月,到病毒完全消失,其病株也没有得到确认。直到1933年英国科学家分离出第一个人类流感病毒 H1N1。

流感、鼠疫、天花来了又走,走了又来,新的病毒加入攻击人类的大军:艾滋病、结核病、登革热、埃博拉病毒、西尼罗河病毒。疫苗消灭了天花,但是人类还在与其他病毒竞赛。

在人们不断认识病毒的同时,有很多更加危险的病毒突然现身。于是民间有很多关于病毒突然出现的传言:实验室。为了研究病毒,研制抵抗病毒的药物和疫苗,科学家必须在实验室中种出病毒,但是,实验室安全吗?

在 SARS 已经消失了很长一段时间,人们对 SARS 的来源有过很多的猜测,实验室也被列为怀疑对象。

中国动物卫生与流行病学中心研究员陈继明告诉《中国科学报》,没有确切的证据证明 SARS 病毒是人为制造的。但是,我们也不能彻底

排除人为制造的可能。“首先,有不少实验室,包括美国、欧洲或中国数十家实验室,能够人为制造多种危害极大的病毒,而且人为制造这些病毒不需要特殊材料,也不需要特殊的设施设备,费用也很少。”他说。

一些科学不端、不察行为,甚至有组织的科学不端,不察行为,屡见不鲜。这也导致人们对现今很多新发的传染性疾病有越来越多怀疑。“比如2009年导致全球流感大流行的病毒,就被人怀疑是人为制造的。”陈继明说,“这是至今未发现这个基因组上看似猪的病毒确实来自猪群的实际证据。而且这个病毒的‘父亲’和‘母亲’历来分居在欧亚和北美两处,至今也没有发现它们在‘同居’的迹象,那么它们生下这个‘孽子’的概率应该很小。”

此外,有不少危害极大的病毒,包括埃博拉病毒、SARS 病毒、尼帕病毒,能够在人群中快速传播 H5N1 亚型的禽流感病毒,以及1918年引起全球数千万人死亡的、对人有神经毒性的 H1N1 亚型流感病毒等,都被一些实验室复制出来了;这类行为已经遭受诸多人士的广泛关注,甚至谴责。

军事医学科学院微生物流行病研究所所长、病原微生物安全国家重点实验室主任曹务春表示,在2004年实验室感染事件发生后,有人就说 SARS 是源于实验室泄漏(即 SARS 是人造病毒)。“我与一位长期研究 SARS 冠状病毒的英国专家专门探讨过这个问题。他认为人造病毒的可能性并不大。因为 SARS 病毒是 RNA 病毒类中基因组最大的病毒,现在的技术水平虽然也能达到操控的目的,但难度依然很大。”曹务春说。

俄罗斯的一些专家也与曹务春交流过这个问题,他们则认为 SARS 病毒来自实验室的可能性较大。因为, SARS 来无影去无踪,不符合一般的传染病流行规律。一般的传染病流行,在大的流行风波发生后总会再经历一个小的流行风波,也就是说总会持续几年。SARS 显然不是这样。从这一点看,SARS 病毒不太像自然发生的病毒。总之,科学家虽然对此意见纷呈甚至相互冲突,但大家都没有确凿的证据证明已见。