

# 打开 SARS 进化“黑匣子”

——中科院院士赵国屏独家披露科研大协作始末

■本报实习生 赵广立 本报记者 黄明明

2003年春节前,一条广东出现怪病的传言在民间流传。

仅仅6周后,WHO将这种疾病命名为“严重急性呼吸综合征”(SARS)——与大部分根据病因命名的疾病不同,这只是一个依据症状进行的命名,因为人们对这种疾病的病原几乎一无所知。

## “这个病要关注”

春节后,尽管那时候非典还未见全国性暴发,但来自广州的“内部消息”令时任中科院副院长、国家人类基因组南方研究中心主任的陈竺意识到“怪病”的严重性:高度传染、致死、病因不明。更严峻的是,参与救治病人的医护人员也出现了感染和死亡。他私下对执行主任赵国屏说:“国屏,这个病要关注”。

听了陈竺的话,赵国屏意识到,要为这个“怪病”做些事情。

4月19日,赵国屏从上海飞到北京,参加中科院微生物所一个重点实验室的会议。当他出现在会议上的时候,微生物所的同事大感意外,跟他开玩笑:“赵老师,你真挺勇敢的,你还敢来开会!”赵国屏这才发现,上海就来了他一个人。

国家疾控中心的好友告诉他:“北京有可能马上就成为一个广州。”

当天下午,赵国屏赶到中科院院部,刚好遇到国家疾控中心的研究人员,短暂的交流之后,赵国屏心里初步形成了相应的工作方案。赵国屏印象特深刻,他从北京回上海的飞机上,都是大白口罩。

回到上海的第二天,赵国屏给生科院和组学中心的同事开会,安排大家着手针对SARS开展工作,包括研发诊断、抗体、动物模型等。安排完工作,赵国屏觉得,要尽快拿到样本,以鉴定新制备的抗体。

去哪儿找样本呢?赵国屏想。北京?早就乱成一锅粥了,而且管理特别严。5月2日,他一个人跑到了广州。

这期间,他做了第一步的“家庭作业”,读完了Fields Virology中关于冠状病毒的两个章节。

## SARS 分子流行病学

在广州,他遇到了“臭味相投”的另外一位科学家,就是中科院动物所的“蝙蝠专家”张树义。张树义告诉赵国屏,SARS的源头很可能是蝙蝠。

除了张树义,赵国屏还从广东省肿瘤医院一位得过SARS的医生那里,第一次了解了SARS的传染力和患病后临床症状的情况。随后,中央防控SARS科技攻关领导小组组织“中央专家代表团”南下。赵国屏和张树义作为专家组成员,获得了与广州科学家、医生以及疾控工作人员交流信息的宝贵机会。

访问期间,陈竺嘱咐赵国屏去做分子流行病学。

赵国屏体会到,陈竺用心良苦:通过对SARS分子流行病学的研究,就能揭示SARS冠状病毒的分子进化规律,进而摸清SARS病毒的传染规律。这对于防控SARS来说意义重大。

## 苦心人天不负

赵国屏自称当时自己还不太懂分子流行病学,因为他研究的微生物主要是工业放线菌,一



图片来源:昵图网

则不是病毒,二则无关流行病学。这是后话。

他很快认识到,当时做SARS的分子流行病学,有两大难题:第一,冠状病毒极难在体外培养成功,SARS冠状病毒只在一种猴猴的肾细胞中易活,而且在培养过程中很容易基因突变;第二,测得病毒的基因型之后,必须要与表型对比,才能发现基因型与表型之间的关系。

可是那时候,什么是SARS冠状病毒的表型?去哪儿找有规律可循的表型?这可真难。

赵国屏心凉了半截:这两个难题摆在面前,研究工作几乎没办法进行。

“苦心人天不负。”就在代表团访问穗港两地期间,一篇论文进入他的视线。

这是一篇新加坡科学家完成对新加坡分离到的病毒株的全基因组测序的文章。这篇文章首先解决了区分培养突变与原始突变的问题,然后结合国际上公开的病毒序列,将病毒基因组的变异与SARS流行病学的数据结合起来分析,率先提示病毒序列的变异与疾病流行的高度相关性,并找到了可能的分子标记。

新加坡科学家的成功实践,解决了SARS冠状病毒进化研究中的两个关键科学与技术难点。赵国屏至今想来,仍感念不已。

然而,由于信息的局限,文章中所述的病毒基因序列都只代表了病毒从广州向外界传播之后的两个分支,并没有打开发病早期SARS冠状病毒变异进化的“黑匣子”。

赵国屏意识到,要揭示SARS冠状病毒进化的规律,还需要解密更早期的样本,而世界上最早的病例,就在我国广东。这意味着,SARS冠状病毒分子进化规律秘密所在的“黑匣子”就在广东!

接下来的问题是,如何以科学实验验证假设?

“你去给我复印一份可以吗?”

在广东抗SARS专家讨论工作的会议上,赵国屏以那篇文章为例,初步讲述了他对开展分子流行病学研究的思想。

随着代表团结束对香港的访问,大家分别回原驻地,赵国屏和张树义在广州留了下来。他打电话给广东疾控中心的领导,希望商量一下开展合作研究的可能性。

也许是因为工作太忙,也许是正处于敏感时期,对方的反应出奇地冷淡。碰了冷钉的赵国屏“郁闷坏了”,他写了一份关于分子流行病学研究的建议书,请他第一军医大学的好友王小宁转给省领导,“我说了我该说的,我拯救了自己的灵魂”。

王小宁和张树义知他心有不甘,劝他趁这个周末留下,并安排他在广州住下。

事情再次有了转机。赵国屏在广东研讨会上讲他的思想的时候,在省疾控中心工作的一个小伙子听进去了。这个小伙子身份有点特殊:他曾在解放军农牧大学畜牧兽医,懂人畜共患病的动物源性,后来在中山大学医学院做博士后研究。SARS发生后他到广东疾控中心做研究工作,但又不归疾控中心“管”。

当天会后,小伙子就找到他说:“赵老师,广东疾控中心收集了从疾病一开始的所有样本,你想做吗?”

就在赵国屏去意徘徊的时候,小伙子又来到酒店找他,跟他说,那里的年轻人都想做点事。听到这个消息,赵国屏喜出望外。

当晚,王小宁安排大家一起喝茶。再见面时,小伙子拿了一个本子给他。这个本子,记录了广东流行病学的内部资料。

赵国屏一看,不得了,自2002年12月份起有关SARS患者的资料,里面的记录非常详细:病人几号生病、几号住院、何时何地传染给谁、何时何地出院或死亡等所有的传染链,应有尽有。

赵国屏如获至宝,激动地问那个小伙子:你去给我复印一份行吗?

他至今记得那天他们喝茶的酒店的名称:枕木酒家。

## 大协作

拿到这份资料,赵国屏连夜画了一张反映

全部分子流行病学研究设想的路线图:以新加坡画出的病毒分子演化图和早期SARS传播链图为基础,建议打开早期广东传染病的“黑匣子”,尽可能找到流向香港和北京的两支传播途径的源头。时至今日,赵国屏认为那是他这一生画得最重要,也是被证明最准确的科研“路线图”。

趁周末,在王小宁的安排下,赵国屏把这张图拿给广东两位流行病学专家看,得到了他们的肯定。此时,赵国屏胸有成竹。

5月20日,周一。赵国屏和张树义在广东省科技厅的安排下,他们见到了广东疾控中心相关领导和专家。赵国屏开门见山地说明了来意:“我知道广东疾控中心有早期样本,又有相关的流行病学资料。如果我们测出早期SARS病毒的基因型能与相关的传播链对应,我们就把SARS冠状病毒早期进化的这个黑匣子打开了。这不是我们共同的任务吗?”他有些激动。

随即赵国屏提出:国家人类基因组南方中心自成立之始,中心主任陈竺就提出了一个合作的原则,就是“科研水平一流,论文排名第二”。就是说,如果能发表论文,广东省疾控中心是第一作者单位。

合作终于达成了。

此后的关键,是要落实这个堪称宏伟的攻关项目——

首先是人的问题。他当天就向广东疾控中心流行病学和微生物所的一线工作者解释了整个研究思路,又和他们一起整合了样本信息和流行病学信息。

回到上海,陈竺找到做反转录技术顶尖的科学家参与进来,赵国屏又将上海所有的最好的反转录酶包下,连同上海生化细胞所提供的细胞株和培养基,一起运往广州。

接下来,来自广东、上海、北京、武汉、香港以及美国芝加哥的先后15个单位、60多位工作人员,也参与到这个项目中。第一军医大学的一位教授,甚至搬回了自己已经被接受的一篇论文,将他课题组完成的一个序列,加入到这个协作项目中来。

这个重大的科研项目从开始到完成,并没有在国家或地方立项,开始的时候甚至没有国家拨给的一分钱——从“名分”上说,项目参加者没有任何正式的任命,但他们要接触的,是随时可能会给他们带来生命危险的SARS病毒。

赵国屏定了两条原则:第一,我们不能因为害怕而不去做这个事情,国家到了关键的时候,我们做这一行的科学家,须做该做的事情;第二,绝对不能因为做这个事而生这个病。科学家因为科研生这个病,你不是英雄,是“狗熊”。

任何一人倒在这个试验台,整个研究就会付诸东流。

研究项目《中国流行期间SARS冠状病毒的分子进化》的论文,于美国东部时间1月29日下午2点,以“中国SARS分子流行病学协作组”的名义,由Science在线发表。SARS这个全新、突发病毒的变异和传播规律,从研究到发表,用了八个月。

这一科研成果在科学上的价值在于,人类对SARS的发生与发展有了一个初步的科学认识,为今后预防、诊断、治疗等直接或间接地提供了理论依据。

同时,该科研成果为防治新发突发传染病的病原学、病原分子进化和疾病的分子流行病学研究提供了当时最新的方法学方面的范例。

面对突如其来其来的SARS,由于人们对其流行病学、传染源、传播途径、易感人群、临床表现、治疗方法和预防措施等方面都不甚了解,加上医院控制感染意识及技术不到位,还造成早期广东医务人员聚集性感染,而这些又未能引起相关部门和医院的高度重视,导致广东的这种情况在其他省市重现。

## 医护人员也是受害者

从广东2002年11月发现首例SARS,到2003年北京、天津、山西、内蒙古等省市相继出现疫情,大约经过了3-4个月的时间,应该说有足够时间宣传和交流广东在SARS诊治和预防方面取得的经验,尤其是预防医务人员感染方面的教训。但由于信息不灵、疫情报告和发布体系不健全、预警机制匮乏,各医院能得到的防护知识和防护经验都有限,无法迅速制定防治方案,后来还需要广东派遣医务人员支援北京小汤山等医院开展工作。

在当时的状况下,对重症SARS患者,激素治疗是有效的手段,也是基本医疗措施,否则就要承担治疗失败、病人死亡的结果。中山大学附属第三医院感染管理科、感染病科主任邓子德就认为,如何把握分寸,作出恰如其分的选择,对医生而言是巨大的挑战和考验。

然而,考验医生的,不仅仅是他们的治疗能力,还有防控措施。前文提到的河源市,该市人民医院在接诊SARS病例之后,发生了多名医务人员集体受感染的事件。

## “SARS 就像一个屠夫”

北京也发生了类似的案例。北京同仁医院急诊室外科医生岳春河的观点就很让人揪心,他也在当时的工作中染上了SARS,并总说“SARS就像是一个屠夫,我们就像被堵在猪圈里的猪仔,跑不出猪圈,唯一能做的就是让自己尽量离屠夫远一点”。

2003年4月22日,中国疾病预防控制中心流行病学首席科学家曾光考察感染最严重的北京大学人民医院时发现,当时的状况可以用惨烈来形容,从4月7日接收第一例病人到被封闭的16天里,全院有近70位临床一线上的医护人员被感染。曾光当场就提出将感染的病人全部转移,尽快关闭医院,北京市政府当时非常果断,采纳他的建议后,第二天就派武警把医院给封了。

显然,当时许多城市的综合性医院应对传染职能薄弱的缺点体现了出来。一些医院对感染管理工作不够重视,遇到突发事件更显得人手不足,难以应对突如其来其来的传染性疫病。而且医院感染防控工作开展不到位,缺乏综合监控院内感染重要指标的能力,对监控结果缺乏全面、综合的分析和反馈。当SARS来袭,未能迅速采取有效的控制措施,导致大批医务人员感染。

由于医学专业领域的细化发展,分科越来越细,非传染科专业人员未能很好地掌握传染病,特别是烈性传染病知识,防范意识淡薄,缺乏全面的基本功和必备的熟练操作技术。SARS期间,部分医务人员不能正确穿戴防护服,不能正确使用呼吸机的状况可见一斑,以至于对于突发传染病的快速应对能力还很弱。

## 国外经验还需吸取

“SARS期间,还有一些医护人员面对SARS病毒发起的突袭最终当了‘逃兵’,我也认识其中当时就辞职不回家避难的人,这不能怪他们。”北京大学公共卫生学院健康教育系教授钮文异表示,从人权的角度而言,他们完全有理由拒绝,我们不能因此埋怨他们没有医德,在生与死的抉择面前,谈论思想是否高尚不是重点,而是要尊重个人的权利。

钮文异表示,在疾病防控领域,我国也可以借鉴国外的模式,比如美国疾病预防控制中心(CDC),从世界范围来看,CDC是公认的运行最好,且具有范本意义的机构。美国CDC是一个半军事化的机构,组建采用的是美国海军的编制,有五分之一人员是在职军人。这意味着一旦出现危机的公共卫生事件,非军职人员可以拒绝上一线,但军职人员就必须得上,平时没有突发事件时,都是正常工作。但军职人员可以享受国家的补贴。

在对抗SARS的战役中,美国创造了零死亡记录,这要归功于其早发现、早治疗、隔离检查和预警应急措施。在世界卫生组织首次公布SARS疫情后,在还没有确诊的SARS病例的情况下,美国CDC就立即决定提前启用新建的应急工作中心,CDC的启用明显增强了美国各政府部门和各级地方卫生机构,以及世界卫生组织等的实时信息交流能力。

实际上,在SARS过后的几年内,卫生部牵头在全国组建了公共卫生监测预警系统,形成了一套严谨的信息报告制度,其中最引人关注的便是疫情网络直报系统,曾光认为这是“全世界绝对最快、绝对最先进的”系统。

此外,卫生部还形成了全国突发公共卫生事件应急指挥与决策系统建立,并完善了卫生应急管理法律法规和卫生应急预案体系。在国家示范和指导作用下,各省市县也纷纷成立相应机构,建设配套体系。

“可以说,没有SARS来袭的话,中国目前的公共卫生防御体系不会建立得像现在这样完整。以至于后来卫生部针对禽流感、甲流实施的预防措施,都根源于SARS。这一段历史,必然会深深印刻在所有经历过的人的脑海里。”钮文异表示。

# 被感染的白衣天使

■本报记者 董岱

# 天灾? 人祸?

■本报记者 张思玮

“刚开始的时候,我们这些被隔离的医护人员,每天晚饭后都有一个小时的‘放风’时间,去散步、打球。那时候,遇到同事们还可以热情地打招呼。而随着疫情的逐渐加重,他们对我们的态度也有所改变,开始绕道而行,躲得远远,担心被我们传染上。”

陈一亮(化名)在自己的日记上,用这样一段文字记录了SARS肆虐时“人人自危”的情景,即便是医务人员也不例外。那时候的陈一亮刚刚硕士毕业,正在北京某三甲医院轮转科室,就“主动请缨”去发热门诊值班,而后被隔离。

如今10年过去了,回过头再看看当时的情景,陈一亮逐渐理解了当时为什么同事们会“避而远之”了。

“确实,在这场SARS战役中,很多医务人员都因公殉职了。”陈一亮说,医务人员感染比例高是非典流行的一个突出特点。

据统计,当时天津的医务人员感染率最高,接近40%。而即便是低感染率的省份,也达到了10%左右。

那么,为何会出现大量的医务人员感染呢?除了病毒本身的问题,医院内部的感染控制措施是否到位呢?记者试图通过采访一一进行揭示。

## 或是一种“人祸”

如果说SARS早期造成广东医务人员出现

聚集性感染的原因归结为,SARS是一种新的传染病,人们对其流行病学如传染源、传播途径、易感人群、临床特点、治疗方法和预防措施等方面都不了解。

“但随着SARS的流行与传播,且呈现出医院聚集性高发的特点,却并未引起有关部门和医院的高度重视,从而导致其他省市重蹈广东的覆辙。这在某种程度上,或许可以称为一种‘人祸’。”北京大学第一医院感染控制科主任李六亿说。

其实,从广东发生SARS首发病例算起,到北京、山西、内蒙古、天津等地相继出现SARS的感染与流行,大约经过了三四个月的时间。

“应该说有足够的时间,宣传和交流广东在SARS诊断、治疗和预防,尤其是预防医务人员感染的经验。”李六亿说。

但实际情况是:各医院能得到的防护知识和防治经验非常有限。

甚至有些医院的领导低估了SARS的破坏力,忽视了对医院感染的管理工作,从而错过了防护SARS感染的良好时机。

## 医院防控体系薄弱

这从另外一方面看,也正反映了国内医疗机构感染控制工作的薄弱。

“一些医院感染管理的组织机构流于形式,或置于护理部,或置于医务处。院长很少过问医

院感染管理工作,平日里的的工作仅停留在‘纸上谈兵’,应付检查而已。”李六亿说,即便是SARS流行的时候,有些医院的感染监测工作,完全是为监测而监测,没有做到监测的及时性与准确性,更谈不上总结分析与反馈。

而专职人员业务知识欠缺也是不可忽视的原因。

比如,在SARS流行初期,有些医务人员不穿隔离衣,甚至不戴口罩。而到后期,又出现防护过度现象:防护服穿4-6层,乳胶手套戴3-5双,12层以上棉纱口罩戴3-4个。

其实,早在2000年,卫生部下发的《医院感染管理规范》中就明确指出,当新的传染病来袭时,专职人员应该如何做。

但遗憾的是,很多人并没有用好用到位。甚至还表现出慌乱、措手不及。

此外,还与国内医院的建筑布局不合理有关。“门诊诊室和病房均缺乏呼吸道疾病的隔离条件,无空气负压病房,无较好的通风和空气净化设施等,而这些条件对采取隔离措施,切断SARS传播途径非常重要。”李六亿表示,医院之间的信息沟通不畅,导致各医院不能及时迅速地掌握SARS的流行分布,对SARS的防治也极为不利。

## 一定要遵循原则

“无论新发传染病的病因和传播途径是否