

# 致命病毒:再相逢能否从容

■本报记者 张林



2003年4月21日,由军事医学科学院微生物流行病研究所与中国科学院北京基因组研究所合作研发出SARS冠状病毒抗体酶联免疫检测试剂,一小时左右即可获得检测结果。

新华社记者王建民摄

## 科研之问

2003年,芳菲4月,恰是SARS病毒肆虐之时。

京城一片阴霾,笼在心头,贴在脸上,飘荡在口鼻之间。路人形色匆匆,惶惶不安。

在顺义空港开发区中科院北京基因组所(当时仍在筹建中)的实验室内,博士生栗世铨和他的同事正在进行SARS病毒的相关实验。由于是活病毒操作,他们必须穿戴三层防护服。

防护服的闷热与实验室负压的影响,令他的同事在做一个操作时出现了一个微小的失误。在这里,任何简单的失误都有可能致命。还好,他们很幸运,没有发生意外。

栗世铨与同事经过简单的手势交流,又重新开始了实验。

六七名成员,分两组轮流做实验。每一组中,两人进实验室操作,一人在外边做检测。实验准备4个小时,实验过程3个多小时。栗世铨他们吃住都在单位,周而复始地忙碌着。

这种状态持续一周后,有人开始感到一种从未有过的疲惫。“睡眠时间是足够的,只不过工作强度

很大,精神压力也非常大。”他们没有想到,这种煎熬延续了3个多月。

“还好,只是3个月。”10年后,坐在《中国科学报》记者面前的栗世铨已是副研究员,他在他狭促的办公室向记者平静地叙述往事。他忘不了那种致命病毒带来的扰动神经的滋味。

那时候,许多像他一样的基层科研人员,被猝然卷入这场抗击SARS的战役之中。他们有详细的实验计划,清晰到每一步的工作要求;有必胜的信心、明确的方向以及无形的压力。

虽无必胜的把握,更没有什么豪言壮语,但大家义无反顾。

研究进展很快,3个月就有了成果。科研人员建立起一套发现新的抗病毒小分子药物的体系,并第一时间在《科学》上发表。然后,随着SARS感染者的减少以及国家加强了对病毒使用的管控,栗世铨所在的组不得不中止了下一步的动物试验。

2003年2月,中国官方正式对外发布在我国广东出现的SARS疫情,宣告一场全国范围内空前

动员的防控战役打响。

从2002年11月16日广东佛山第一人民医院接诊第一例SARS病人,到2003年6月24日世界卫生组织将北京从疫区名单中排除,内地再无新增和疑似病例的报告,整个战役历时221天。

国内针对SARS的大部分科研活动也基本遵循了这一时间规律,从一大批科研项目布局启动,到2004年下半年国家叫停围绕病毒的所有相关活动,历时仅一年有余。

SARS科研戛然而止,源于国家出于生物安全考虑而进行的紧急干预,根本原因则在于疫病的忽然消失。另一个客观现实是,这种高度动员而又仓促实施的“依靠高科技防治”的策略,对于短期内的疫情防控并没有产生实质性影响。

科学的挑战与对于科学问题的探索本没有固定的时间表。针对SARS以及其他传染病的科研活动,或因种种原因被中断、搁置,却没有真正止步。

10年前,我们仓促接战;10年后,我们能否做到从容应对?这是所有人都关心的问题。

## “至今没有治疗SARS的药物,诊断试剂、疫苗也很少”

那一年,在医院、企业、学校,在单位、社区、公共场所,构筑起一道道抗击SARS的防线。人们小心戒备、谨慎应对。

与此同时,科学家也在另一战场进行着神秘而坚韧的战斗。其中,中科院是迅速反应的科研国家队之一。

那段时间,中科院上海药物所研究员蒋华良(现为该所副所长)隔三差五会被召集到北京开会。开会的主要内容就是催这些科学家尽快取得科研突破。有关方面甚至要求他们3个月拿出一种抗SARS新药来。

“3个月怎么可能研制出一种新药?”蒋华良被这种要求弄得啼笑皆非。最后被逼得没办法,大家想到能不能从老药中寻找灵感。

“老药都经过临床试验,如果有能对抗SARS病毒的药,可以直接用于临床试验,安全性有保障,效率更高。”蒋华良后来向《中国科学报》记者解释。

通过筛选,蒋华良他们发现一种名叫桂硫胺的老药可能具有抗SARS作用。很巧,这种西

药在上世纪70年代曾被同所研究员、中科院院士金国章用于治疗精神分裂症。老先生还存有样品,而且样品居然还有效。

实验结果令人欣慰,肉桂硫胺果然具有不错的抗SARS效果。药物所研究员白东鲁立即合成了大量样品。新药的疗效后经德国汉堡热带病研究所再次验证。

候选药物做出出来后,却因为SARS突然消失而丧失了临床试验的机会,后来只是发了一篇文章。

SARS发生后,是否有可靠的疫苗用于预防,一直是大家关心的问题之一。国家曾在科技攻关方面进行过疫苗研究的部署。疫苗研制成功后,也因为无法用于病人评价,不得不停止了临床试验。但一些技术、工艺储备却保留了下来。

2004年,由于世界上发生了数起实验室SARS病毒感染事件,国家科技部、卫生部联合下发紧急通知,全面叫停有关SARS冠状病毒的任何活动。由此,抗SARS药物、疫苗、诊断试剂的开发均被搁置。国内与病毒有关的研究活动

基本终止。

军事医学科学院微生物流行病研究所所长、病原微生物生物安全国家重点实验室主任曹务春,亲历了那次转折。他记得,不仅是病毒,带病毒的标本也被全部销毁。国家只在中科院和国家疾控保存有SARS病毒培养原液。他甚至有些担心,现在10年过去了,那些被冷冻封存

SARS病毒是否还活着。

有人提议,解冻少量病毒样本用于科学试验。曹务春笑言:“这不是某个科学家或研究机构能够决定的事。”

诊断试剂、疫苗、药物的研发,无不依赖于疾病的存在以及由此带来的市场需求。至今,真正让不少科学家感到困惑的是,针对仍有可能出现的SARS以及其他重大传染病,国家是否作好了必要的基础储备?一如药物研发,常规情况下应按照市场需求进行,但救命的药则不能全凭市场规律来办。

据蒋华良了解,至今,我国依然没有治疗SARS的药物,疫苗、诊断试剂也很少。

## “高科技对控制SARS无能为力”

SARS来势汹汹,如何科学应对,成为当时政府、科学界和民众瞩目的头等大事,但令人始料不及的是,寻找科学防治的过程却一波三折。

SARS刚暴发,人们最关心的是治病救人,临床专家成为科学防治的关键。然而人们很快发现,医术精良的呼吸科和传染科大夫,虽然奇迹般挽救了不少濒死的生命,却无法解开SARS的难题。

同时,医院里也是危机四伏。由于缺乏联防联控机制,以及受“疫情内外有别”、“怕公众知情而影响社会稳定”等传统思想束缚,疫情公开化不够,谣言满天飞,使病人越聚越多。后来,连医院都成了传染来源,医护人员自身难保。

2003年4月28日,受卫生部委派,中国疾病预防控制中心流行病学专家曾光(现为首席专家)有幸作为公共卫生专家的代表,到中南海为中央政治局领导作SARS防治的讲座。

他讲的主题是:面对从未经历过的SARS,怎么防控才是科学的?

“办法只有一个,就是做到疫情公开化,让民众充分了解疫情动态,并实施‘隔离传染源、保护易感人群、切断传播途径’的公共卫生措施。”曾

光在接受《中国科学报》记者采访时回忆说。

在他办公室的墙上,至今仍挂着他当年讲座时与国家领导人的合影照片。曾光向国家领导人传递的核心理念其实只有一个:实施强制隔离、群防群治。这是国内外应对传染病“百试百灵”的防治方法,“也是我国政府的强项”。

后来,北京市根据曾光的建议,把医院感染最严重的北京人民医院封闭起来,有效控制了SARS在医院传染的势头。北京市还率先建立了属地化管理的联防联控机制,一扫信息不畅、指挥不灵的弊端。

公共卫生专家的意见开始受到重视并发挥作用。此前,人们更多地寄望于科学家在实验室的研究。

即便是现在,“依靠高科技防治”的声音依然占据重要地位。当时,公众对于紧急研制SARS疫苗、新型抗病毒药的呼声鹊起,并立刻得到响应。

一时间,科学家和实验室成为被视察的重点对象,大量科研资金紧急到位。有关方面的心情尤为迫切,希望通过“大跃进的速度”来解决科学问题。

“研究课题紧急立项,几千万元的经费半天就

要分完,根本没时间去论证研究的科学性与安全性问题。”曾光感慨道。

科学问题欲速则不达,实验室安全问题却不期而至。2003年前后,包括中国在内的一些国家和地区相继发生实验室病毒污染事件。世界卫生组织为此发出SARS将在近期卷土重来的警告。

“国难当头,我们的科学家竭尽了全力,但高科技防治的效果对控制SARS还是无能为力。”曾光说。

“内行人人都明白,研制SARS疫苗的难度非常大,药物更不用说了,没有很好的实验条件和长期努力是拿不下来的。”

不断的失利,从另一方面也意味着我国正在逼近传染病科学防治的应有轨道:临床救治、科技手段和科学防治观本应该三位一体、缺一不可。此前,我国并不缺科学的防治观及相对健全的防控体系,SARS使我们在公共卫生领域长久被忽略的东西得以回归,不完善之处得以弥补。

事实证明,正是由于采取了正确的科学防治对策,才使我们在SARS一役中得以迅速扭转局势并促成最终的成功。

## “这不是一个单纯的技术问题”

SARS过去10年了,影响犹在。10年来,军事医学科学院微生物流行病研究所所长曹务春及其带领的团队,是少有的把SARS研究延续下来的科研团队。

当年,为了抨击国际社会关于“中国报告过度”的指责,这支研究团队通过整合分析,既得出SARS在中国发病的准确数据,同时回击了“过度”一说。

此后,他们还在基因工程疫苗、检测试剂的研发、改进等方面进行了深入研究,很多工作延续至今。

在曹务春的带领下,科研人员连续6年追踪部队医院为数不多的五十几例SARS病人。通过随访、观察SARS传播、转归的自然史,他们发现,SARS病毒感染者将不能获得终身免疫,而且可能更容易被再次感染。

这一发现解开了SARS抗体保护的时间之谜。研究成果发表在去年的《免疫学杂志》上。“从国家战略的角度看,围绕SARS的科研必须得做,而且要持续做下去。”曹务春对《中国科学报》记者表示。

2012年11月,中国工程院院士钟南山主持抢救了一名从外地转来的感染甲型H1N1病毒的孕妇。通过现有成熟的治疗方法,他们很快确定了病毒。13天后,对该孕妇进行检测时仍发现有病毒存在,他们又用双倍剂量的达菲等药物进行治疗,最终达到很好的治疗效果。

“这归功于我们以前对于病毒的溯源研究做得比较好。”这位当年的“抗非典功臣”,在电话一端对《中国科学报》记者如是说。

自从5年多前建立了呼吸疾病国家重点实验室,这些年来,钟南山和他的团队最主要的一项工作就是接治一些不明原因的重症病人,找出这些疑难杂症的病原所在并分析其发病机制。

他们还在抗体研究、呼吸力学研究、围绕突发性公共卫生事件及传染病造成的肺部损伤等方面作了很多有益的探索与实践,收获颇丰。

“我们是医疗单位,不像研究所只做源头、公共卫生系统只做传播途径,我们不仅要去做前面的一些工作,还要解决具体的治疗问题。相当于一一条龙,从监测、预防到治疗,从上到下都做。”

## “3天拿出有效方案,我们基本能够做到”

SARS过去了吗?也许是,也许不是。

今年2月,中科院上海药物所副所长蒋华良收到国家知识产权局的一个通知,询问他的一个抗SARS病毒的基因专利是否还要继续维护?该专利于2003年申请,目前一年的专利维护费用为7500美元。

蒋华良告诉对方他不想再申请维护了,因为“维护了也没什么用处”。

科学家的“落寞”让人不禁想起10年前弥漫在科技界的一片狂热。

2003年SARS疫情乍一公布,很多人或出于责任,或出于兴趣,无论专业对应与否,纷纷投入到相关研究中。这种情况在当时固然解决了不少问题,但多年后重新审视,却发现持续下来的研究少之又少。

“我们国家就是这样,只有出现紧急情况、发生大规模感染时才会引起重视,从中央到地方全部一窝蜂地扑上去,上项目、投入经费,反倒是平时缺乏相应的积累。”蒋华良指出,这是一种既不科学也不正常的现象。

中国工程院院士、医学病毒学专家侯云德介绍,SARS之后,国家在重大传染病方面都有战略储备,只不过很多内容涉及国家机密,不便对外公布而已。美国针对重大传染病的战略储备被称为生物防御,主要用于反恐。中国也有自己的生物防御体系,但主要用于预防。

“不论疫苗还是药物,有的、没有的,中国都在储备。”他强调。

据中科院有关人士回忆,SARS暴发后,国家开始规划扩建传染病生物安全实验室平台,中科院提出建设其中部分实验室的想法。当时包括院内的人对此都持怀疑态度:科学院做什么传染病?

虽有质疑,中科院还是在武汉病毒所建成国内首个生物安全四级(P4)实验室。除了实验

在钟南山看来,许多工作不是单纯针对SARS,而是围绕与SARS类似的突发公共卫生事件,在病原学、传播学、流行病学、机制与治疗方面进行研究,并且“因为SARS而延续下来”。

SARS的来源问题至今仍令科学界困扰和尴尬。虽然如此,钟南山仍然指出,国内的一些单位如中科院武汉病毒所一直在做相关工作。这些研究产生的连锁效应,已经被用于其他病毒的研究以及临床治疗上。

钟南山介绍,正如对于不明原因的发烧、感染、肺炎等,我国科学家在早期发现上已经能够做到更加迅速准确地判断疾病来源。这从后来发生的禽流感、甲型H1N1流感,政府及相关部门能够果断应对、有效处置上可见一斑。

在SARS病毒的传播方式上,通过对SARS病毒飞沫传播方式的研究,为临床上的病人隔离、通风等具体医护措施的完善提供了很多帮助。

在治疗方面,中国科学家已初步查清,SARS、禽流感、甲型H1N1流感等传染性疫病真正的致病原因,是由于病毒启发了人体免疫机制,产生免疫异常的炎症。为此,许多科学家正在尝试研制一种免疫抑制剂,以抑制这种被称为“细胞因子风暴式的反应”的过程。

此外,无创通气等措施在病人尚未发展成为重症肺炎或呼吸窘迫综合征时的及时使用;用康复病人的血浆治疗病人,以及以此方向进行的“多能抗体”研究;相关传染病疫苗的研发,这些研究都在进行。

“实际上,我国科学家最后研制出了SARS冠状病毒的疫苗,但那时候已经没有病人了。禽流感发生后,我们也做出了疫苗,但应用不广。而到了甲型H1N1流感流行时,由于疫苗在非常短的时间内就被研制出来,所以能够迅速用于预防治疗,因此注射了约一亿人。但现在专门研究SARS肯定过时了。”钟南山说。

钟南山认为,围绕SARS科研所产生的一系列理念、技术、政府投入管理的框架体系等,影响深远。今后无论出现哪一种病毒,这套机制都会启动并发挥积极的作用。

“这不是一个单纯的技术问题。”他一再强调。

室平台和队伍建设,SARS之后,中科院还着手搭建了自己的传染病应急网络体系。

“一旦有事,哪个所做什么,都有明确的规定和要求。”该人士在接受《中国科学报》记者采访时说,“国家有需要,科学院就能做。”

该人士同时强调,正因为有了SARS,才有了在传染病防控上的全国协作的机制。

最近一段时间,侯云德有很大一部分精力忙于参加卫生部召集召开的几个传染病防控的会议。其中既有针对中东地区出现的新型SARS病毒的专门研讨会,也有梳理SARS过去10年成败得失的总结性会议。

“国内云南部分地区也有疑似肺炎病例的发生,国家正在密切关注,但是不是新的冠状病毒有待确认。目前国外已发生14例,50%的死亡率。新的冠状病毒与SARS冠状病毒属于同一大类。”2月底,侯云德在接受《中国科学报》记者采访时介绍说。

作为国家传染病重大专项技术总师,侯云德现在仍然不敢拍着胸脯说中国已经储备得很充分。“五大症候群,300多个病原,现在我们被要求不管是什么,3天就要拿出应对方案。这对国家在重大传染病方面的战略储备提出更高要求。”

“3天拿出有效方案,不仅要求必须做到,而且我们也基本能够做到。”

“现在,我国应对重大传染病的能力虽然有了很大提升,但一旦发生疫情,公众还是会恐慌,各级领导还需要亲临一线指挥调度,扑灭疫情在某种程度上仍取决于领导人的意志与决心,而非防控体系的完备与有效运转。”曹务春说,“我们离‘从容应对’的状态还有相当大的差距。”

这种状态是他向往的传染病防控的至高境界。



通过监控器拍摄的科研工作者在SARS疫苗实验室工作。

新华社记者樊如钧摄