

特稿 | 新冠病毒将何去何从？科学界求解四大悬疑

财 china.caixin.com/2020-03-01/101522455.html



【财新网】（记者 徐路易 杨睿 杜偲偲 冯禹丁） 尽管“新冠病毒从哪里来”这一问题还有诸多未解之谜（参见财新周刊封面报道“新冠病毒何以至此”之解毒篇：溯源新冠病毒），但眼下人们更关心的，无疑是“它将往何处去”。

新冠病毒（SARS-CoV-2）会像SARS一样神秘地突然消退，还是会像流感病毒一样长期与人类共存？随着它在人群中的传代次数增加，它的毒力会逐渐减弱吗？它会不会像流感病毒一样不断变异，让人类难以对付？可能导致疫情再次暴发的“定时炸弹”——新冠病毒的中间宿主到底是什么，还能找到么？

财新记者梳理科学界近期的一系列研究，试图给出上述四大问题迄今最新的答案。

新冠会像SARS一样突然消退吗？

17年前的2003年，SARS疫情肆虐半年多之后，在夏天到来时神秘消退。此后虽有几次零星散发，但都没有大规模扩散。人们希望新冠肺炎（COVID-19）疫情也像SARS一样，来得突然去得也突然。

对于SARS病毒为何会突然消失，医学和科学界至今没有定论。防控措施切断了其传染链条是一种解释，病毒对气温的不适应也是一种推论。已有多个研究表明，SARS病毒对温度较为敏感，这也是为什么热带国家没有暴发大规模SARS疫情的原因。

理论上，作为一种囊膜性病毒，冠状病毒是病毒中对温度比较敏感的一种。中国疾控中心发布的《新冠病毒感染的肺炎公众预防指南》中就提到，新冠病毒在4摄氏度的合适维持液中为中等稳定，随着温度的升高，病毒的抵抗力下降。不过温度只会影响冠状病毒的生存时间，不会影响其感染力。

基于上述背景，乐观者希望天气转暖之后，新冠病毒也自行退去。但眼下对这种预期不利

的事实是，新加坡等热带国家已经发生了新冠“人传人”现象，而那里白天的温度一直在30摄氏度以上。这表明，光是春天或夏天的到来可能无法阻止新冠病毒的传播。

多位专家向财新记者强调，病毒与温度之间存在一些相关关系，但这一关系并不直接支持“天气热了病毒就会消失”的推论。其中一个重要原因是，病毒寄生在其他生物的细胞内。新冠病毒的自然宿主很可能是蝙蝠，而蝙蝠的体温能达到40度。一位从事病毒研究的学者告诉财新记者，当病毒脱离了宿主、脱离了细胞，在包括喷嚏液滴中生存是更困难的。只有在这种时候，对于这些存在于微液滴里面的病毒，温度和湿度这些环境因素才可能会有一些影响。

2月12日，美国疾控中心免疫和呼吸系统疾病中心主任南希·梅森尼尔(Nancy Messonnier)表示，大多数病毒性呼吸道疾病都是季节性的，当进入春季和夏季之后，可以预计流感病例会下降。但新冠肺炎是一种新的疾病，人们认识它还没超过一年，对新冠病毒了解有限，因此无法预测新冠病毒是否会随着天气的变暖而消散。

美国宾夕法尼亚大学医学院微生物学系副研究员李懿泽也指出，一般在温度高的情况下，病毒存活时间变短；在湿度大的情况下，通过空气传播的病毒传播力就会下降。但这并不能证明，天气热了病毒就会消失。关键还是要防控，如果疏于防控，即使天气热了，也不会对病毒的传播造成太大的影响。

然而眼下看来，新冠病毒的防控难度要远大于SARS，因为其传播特点与SARS大不相同。英国伦敦卫生与热带医学院传染病流行病学教授戴维·海曼（David Heymann）指出，SARS一开始只是在一两个人之间传播，之后主要通过“超级传播者”传播，传播链单一。但新冠病毒的传播从一开始就是爆炸性的，最初就有很多人被感染上，他们有各自的传播链。因此他认为，新冠疫情像SARS一样突然间消退的可能性越来越小。

其次，新冠病毒存在有传染性的无症状感染者。SARS感染者一般都会发烧，且发烧症状出来以后才具有传染性。而新冠的潜伏期长，存在大量无症状感染者。据日本近期的一项研究表明，在撤离武汉的日本侨民中，无症状感染者占有所有感染者的40%。近期，河南省人民医院王梅云团队报告了一例河南安阳的病人在无症状期感染了5名家人。而广东疾控中心、中山大学、香港大学研究学者在《新英格兰医学》杂志发表的一篇文章也证实，无症状感染者的咽拭子病毒浓度与有症状的感染者没有差别。

多伦多大学病理生物学教授艾莉森·麦克吉尔（Allison McGeer）曾参与SARS和中东呼吸综合征MERS的防控工作，她总结道：“我们了解的越多，就越觉得不可能通过公共卫生手段来控制这种病毒的流行。人类正在和一种全新的病毒共存。”

美国乔治城大学O'Neill国家和全球卫生法研究所的医生、研究员和高级学者丹尼尔·鲁西（Daniel R. Lucey）告诉财新记者，新冠肺炎有可能成为第一个冠状病毒引起的肺炎流行病。尽管世界卫生组织（WHO）认为新冠肺炎尚未成为“大流行病”，但鲁西认为需要继续关注非洲和拉丁美洲的疫情，如果检测出更多阳性结果，世界卫生组织可能会宣布新冠为“大流行病”。（参见财新网报道“专访传染病学专家鲁西：新冠肺炎可能成大流行病 需要三管齐下”）

如果新冠病毒不会像SARS一样自行退去，而它又极难防控，那么就意味着一个后果：人类可能要长期与新冠病毒为伴。已有不少专家提醒公众，存在此种可能。比如中国工程院副院长、呼吸与危重症医学专家王辰近日接受央视记者采访时称，新冠肺炎有可能转成慢性疾病，像流感一样与人类共存。香港大学生物化学系教授金冬雁接受《知识分子》采访时也说：“如果它（新冠病毒）确实是传播力非常强，而且非常持续的话，我们做很多事情也逆转不了的，那

变成常规化管理就行了。将来的最坏的一种结局就是这样。”

病毒毒力会随传代减弱吗？

如果人类注定要与新冠病毒长期共存，那么一个顺理成章的悬念是，新冠病毒的毒力会随着传代次数增加而逐渐减弱吗？

《中华流行病学杂志》官网近日发表的中国疾控中心撰写的论文“新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析”称，自2019年12月中旬以来，新冠疫情经历了海鲜市场暴露所致的局部爆发、疫情扩散形成的社区传播和疫情蔓延形成的大范围传播三个阶段，目前已有新冠病毒第四代传播的报道。

美国爱荷华大学微生物与免疫学教授斯坦利·珀尔曼（Stanley Perlman）指出，一般来说，传播性较强的病毒通常会表现出较低的致命性。截至2月29日，新冠肺炎的全国范围的死亡率约为3.6%（2870例/79824例），其死亡率还远低于SARS病毒（约10%）以及MERS病毒（约34%）。考虑到还有7000多名危重患者，新冠死亡率应还会有所上升。

珀尔曼告诉财新记者，如果一个病毒又容易传播又具有很强的致命性，那么它就会消除所有潜在的宿主，该病毒也就会随之死亡。历史上，只有天花病毒是例外，它极易传播又很致命。然而这样一种强大的病毒，却在当时没有特效药的情况下，成为迄今为止已知唯一被彻底消灭的人类传染病。1980年，世界卫生组织宣布天花已经在全球范围内根除。

从进化论的角度看，所有的传染性病原体都有一个相同的目标——通过感染尽可能多的新宿主以达到生存和繁殖的目的。而像新冠病毒这样通过近距离飞沫、接触或气溶胶传播的病毒，使宿主保持移动能力而不是杀死宿主，对它的传播更有利。因此，这一类病毒更易向毒力受限的方向进化。

但美国罗格斯（Rutgers）大学的分子生物学家、瓦克斯曼微生物研究所实验室主任理查德·埃布赖特（Richard Ebright）告诉财新记者，具体到新冠病毒，目前还没有稳妥的科学依据可以预测病毒在经过二、三代传播之后，其传播力及毒性是会下降、维持还是会上升。

一名从事病毒研究的科研人员告诉财新记者，病毒在演化过程中存在一些普遍规律，但有的规律显现的时间线很漫长，可能不适用于解释一场疫情中病毒的变化。其中一个规律就是：病毒进入新的宿主物种后，往往都会经历一边传播、一边突变的过程。传播能力越强，能感染更多新宿主，病毒就越有优势。从其他动物溢出到人类的病毒，因为是偶然感染，初期都还不具备稳定感染人的特性，例如H5N1禽流感，虽然致病性很强，但很少发生人传人。

但由于病毒的随机突变随时可能发生，虽然大多数突变株仍然不适应宿主，无法进行更多传播而被淘汰，但有机会出现一些比原始毒株更容易感染新宿主的突变株，这些突变的毒株就可以感染更多人类。每个感染者体内的毒株都可能突变，因此感染者越多，整体上突变的速度就会越快，传播能力更强的突变株也可能会出现，并随着持续人传人的过程而蔓延传播。

因此，一般规律是，病毒从原宿主物种溢出到新宿主物种，最后获得相对高效传播的能力，适应新物种。

而实验室中，科学家用实验动物或组织细胞来培养毒株进行研究，也是人为地模拟这一过程来筛选和建立实验动物/实验细胞的适应株。上述科研人员告诉财新记者，在毒力和症状方面，具有一定毒力使人出现一定的症状，有助于释放病毒去感染更多宿主。但宿主症状太重，影响了宿主的行动能力甚至很快死亡，显然也不利于病毒传播。很多时候，病毒会随着传代次数增加而毒力减弱，人们有时可以通过多次传代获得弱毒株用于开发疫苗。但这不是必然的，随着传代次数增加而毒力不减，甚至越来越强的例子也有很多。

她举例说，比如鹅源H5N1亚型AIV毒株，经过鸡胚和鸡体传代后对鸡胚的毒力有所增强；鸽副黏病毒ND167在鸡胚传代过程毒力也出现逐渐增强的情况。人类医疗水平提升之后，传染人的病毒毒力逐渐减弱情形更常见，是因为人类具有动物所没有的医疗防控手段，比如隔离超级传播者。同样的，从动物溢出到人类的病毒，一代感染者症状更重是比较常见的情形，这也不是必然的，是否适用于直接解释当下这场疫情暴发中病毒传播的特征，还需要更多深入研究。

病毒会不断变异吗？

新冠病毒是一种单链RNA病毒，相对于稳定的DNA病毒（如非洲猪瘟病毒），单链RNA病毒在自我复制的过程更容易变异。病毒变异的可能性越大，速度越快，人类就越难以防控它，研发针对它的疫苗也就越难。比如流感疫苗往往因为病毒的快速变异而失效。

珀尔曼提示，病毒通常会在适应新宿主的过程中发生突变。在两次人类冠状病毒疫情中，SARS-CoV发生过突变，MERS-CoV则没有发生。他强烈建议人们密切关注新冠病毒发生突变的变化，从而了解它是否在进一步适应人类宿主。

1月12日，中国与世卫组织（WHO）分享新冠病毒全基因组序列，同时还将序列提交给GISAID公共平台，以便科学家把各基因组序列相同的位点调整到一起，发现病毒的变异位点。GISAID是一个由多位诺贝尔奖得主及全球顶尖科学家签署协议、成立的开放平台，原本是为改善流感数据的信息共享，现已延伸到各种流行性疾病。

呼吸疾病国家重点实验室副主任赵金存2月13日介绍病毒变异的研究情况时说，目前新冠病毒3万多个碱基中只发现了5个碱基突变，“不同的病人分离出的病毒和武汉分离的第一株病毒比，还是有变化的。但对RNA病毒，新冠病毒有3万多个碱基，有5个碱基和原始病毒是有差异的，相对于3万个碱基来说只占很小的一部分。”

中国预防医学会新冠病毒肺炎防控专家组近日发表在《中华流行病学杂志》中的一篇文章也提到，到目前为止，病毒样本之间的全长基因组序列几乎完全相同，提示病毒未发生明显的变异。对新冠病毒的密切监测也表明，不论是环境中分离的病毒，还是前期在人体中分离的病毒，再到近日分离的病毒，均未发现明显的变异。不过，防控专家组也提醒称，基于人类对冠状病毒的认知，新冠病毒是正链RNA病毒，未来仍有可能发生突变与重组，在突变过程中毒性可能增强或减弱。

2月12日，英国爱丁堡大学分子演化学教授安德鲁·兰伯特（Andrew Rambaut）在分析了93个新冠病毒毒株的基因组序列后，发现当前全球采集到的新冠病毒遗传物质变异都非常有限，但是最新的病毒显示出更大的差异性，这与RNA病毒快速进化的特点有关。但是，遗传物质缺乏多样性也说明所有的这些病毒都有相对较近期的共同祖先。

兰伯特还从这些基因组序列中分析出，没有证据能够表明在最初的人畜共患病发生之后，有其他任何非人类的动物储库感染了新病例。“如果2020年1月的病例是从一个动物储库突然传给人类，形成一种新的人畜共患疾病，那么我们预计会看到这些基因组序列之间会有更大的差异”。他认为可以下结论，现在的流行病完全是由2019年12月的“人传人”造成的。

自新冠肺炎疫情发生以来，美国华盛顿大学医学系和基因组科学系副教授、Fred Hutchinson癌症研究中心的生物信息学专家特雷弗·贝德福德（Trevor Bedford）也一直在密切追踪新冠病毒各毒株之间的差异。贝德福德等人还建立了一个开源网站nextstrain.org，能够对各种病原体的基因序列进行分析和可视化，其中包括此前已知冠状病毒家族（蝙蝠、果子狸、SARS）的基因序列系谱，以及此次共享在GISAID中的所有新冠肺炎患者的病毒基因组全序列。

贝德福德等人获得了2019年12月至2020年2月间共88个新冠病毒毒株的基因组序列，并绘制了一棵系统进化树，以展示当前新冠疫情下病毒的进化关系。他们还使用42个公开共享的新型冠状病毒基因组，检查了遗传多样性以推断其共同祖先的出现日期和传播速度。他们得出的结论与兰伯特类似：42个采样的基因组非常相似，与共有序列相比有0-7个突变。缺乏遗传多样性表明了病毒暴发可能是一次传入人类群体，或由少数非常类似的病毒经动物到人的传播而引起。此传播事件最有可能发生在2019年11月或12月初。传播事件之后，疫情即开始人传人，导致观察到现有的病例。

贝德福德告诉财新记者，目前还没有发现有任何毒株的基因组序列发生了严重变异。“这种严重的基因变异在疫情暴发时是不同寻常的。埃博拉病毒在西非暴发时，我们没有看到过（这种严重变异），寨卡病毒在美洲暴发时也没有”。

尽管目前新冠病毒没有发生大的变异，但一些毒株却引起了科学家们的关注。研究族群遗传学及基因体学的台湾大学临床医学研究所教授王弘毅在2月5日接受财新记者采访时曾提到，整体而言新冠病毒的变异并不大。但比较最近各国上传至GISAID上的病毒株基因序列（当时该平台共上传54组基因组序列），值得注意的是，有两个病毒株看起来最具传染优势，其他病毒都只有零星个别的变异。

其中一支病毒发生了ORF8 L84S氨基酸变异（RNA分子中每相邻的三个核苷酸编成一组，在蛋白质合成时代表某一种氨基酸），在最新的54个基因组序列中，有12个序列带有这个变异，占比22%。而且带有这个变异的序列来自美国(4, CA, IL, AZ, WA)、广东(4)、武汉(1)、英国(2)、韩国(1)。“这值得关注，或许是这些人都有共同的接触史，带着这株病毒跑到了四面八方，但也有可能是带有这个变异的病毒有比较高的感染力，根据目前的资料还无法确定，要多注意这支病毒后续的发展”，王弘毅说。另一支病毒则分别来自澳洲(1)、台湾(1)、美国(1)、法国(2)，带有ORF3a G251V氨基酸的变异。

中间宿主还能找到吗？

新冠疫情暴发已逾两月，新冠病毒的自然宿主被认为很可能是蝙蝠，但中间宿主是谁仍是谜团。中间宿主是将病毒从自然宿主传至人类的桥梁，对疫情防控来说，找到新冠病毒的中间宿主极为重要，只有找到它才能切断“动物传人”的源头，拆除导致疫情可能再次暴发的“定时炸弹”。

目前的“嫌犯”之一，是穿山甲。2月24日晚，国家卫健委新冠肺炎疫情应对处置工作专家组组长梁万年在发布会上通报称，目前的研究表明，蝙蝠有可能是新冠病毒的宿主，穿山甲可能

是新冠病毒的中间宿主之一。

2月以来，已相继有4篇研究指向穿山甲。2月7日，华南农业大学沈永义、肖立华教授的研究团队召开发布会称，他们收集的穿山甲样品宏基因组拼接出来的穿山甲病毒序列与目前感染人的新冠毒株序列相似度高达99%，穿山甲可能是新冠病毒的“潜在中间宿主”。但多位病毒学家指出，上述高达99%的基因序列相似度很可能并非全基因组相似度，因此不具参考价值。

2004年曾锁定果子狸、狗獾等小型哺乳类野生动物为SARS病毒中间宿主的香港大学管轶团队，此次也投入到寻找新冠病毒中间宿主的工作中。管轶团队在分析比对了3000余个宏基因组数据后，发现广东省生物资源应用研究所副所长陈金平团队曾上传的“死穿山甲个体宏基因组中的病毒组”中，存在与新冠病毒基因序列高度相似的冠状病毒。

2月19日，管轶团队与汕头大学粤港新发传染病联合实验室、广西医科大学胡艳玲课题组等在预印本网站bioRxiv上联合发布研究称，他们从华南地区走私穿山甲的多个样品中，发现了和新冠病毒相似的冠状病毒，这些穿山甲样本中的冠状病毒基因组与新冠病毒的相似度约在85.5%-92.4%，可能代表了进化树中新冠病毒的两个亚型。（参见财新网报道“[新冠中间宿主谜团 为何科学家找上穿山甲？](#)”）

次日，华南农业大学沈永义、肖立华研究团队，以及陈金平团队在预印本网站bioRxiv上各自发表了有关穿山甲冠状病毒的论文，他们获得的病毒与新冠病毒的基因组相似度更低。华南农大的论文称，他们鉴定出的穿山甲冠状病毒与新冠病毒间的基因序列差异较大，未公开序列相似度。而陈金平团队的穿山甲冠状病毒与新冠病毒的基因组相似性为90.23%。

这些研究均承认，新冠病毒仍与蝙蝠冠状病毒RaTG13更为相似（96%的相似度），目前已发现的穿山甲冠状病毒均不是造成此次新冠疫情的直接来源。即使是4%的基因序列差异也是巨大的，新冠病毒有近3万个核苷酸，4%的不同说明二者有近1200个点位的核苷酸不同。这意味着在蝙蝠和人之间，还存在一个中间宿主。

美国斯克里普斯研究所免疫学家和计算生物学家克里斯汀·安德森（Kristian Andersen）2月19日告诉财新记者，快速浏览了所有新的来自穿山甲的冠状病毒序列后，他认为这些病毒与新冠病毒很不一样（quite different），“穿山甲仍有可能是中间宿主，但是数据更显示它们不是。”

哥伦比亚大学免疫与感染研究中心高级生物信息研究员郭城2月19日也向财新记者表示，“现在还没有完全确凿的证据认定，穿山甲是新冠病毒的直接中间宿主，如果将来找到了基因相似度更高的物种携带的病毒（接近100%），则可以基本确定从该物种到人类的病毒的直接传播。”

管轶团队骨干、香港大学联合病毒学研究所副所长朱华晨向财新记者介绍，从进化树来看，云南菊头蝠、穿山甲和人类携带的冠状病毒有一个共同的病毒祖先，动物身上发现的冠状病毒是新冠病毒的“兄弟姐妹”，它们之间是平行进化的关系。由于他们研究的穿山甲样本数量较少，有可能穿山甲还携带了类似的还未被发现的冠状病毒，也许其他病毒分支经过变异成为新冠病毒。因此她认为，以上研究并不能否认穿山甲是中间宿主的可能性。

虽然目前已知的穿山甲冠状病毒不是新冠疫情的直接来源，但科学家在穿山甲身上有一个重要的发现。这就是新冠病毒与穿山甲冠状病毒的受体结合域（RBD）高度相似。（参见财新网报道“[《科学》：新冠病毒S蛋白冷冻电镜图公布 与SARS高度同源](#)”）

冠状病毒的受体结合域是病毒表面蛋白用来与其它生物细胞上的受体结合的部分，位于病毒表面的刺突糖蛋白（S蛋白）上。每一个S蛋白单体中约有1300多个氨基酸，其中300多个氨基酸构成了受体结合域，新冠病毒就是通过它与宿主细胞表面ACE2（血管紧张素转化酶2）结合，S蛋白由此抓住宿主细胞的“房门把手”，使病毒得以进入人体细胞。

管轶团队研究发现，在受体结合域，新冠病毒与他们获得的穿山甲冠状病毒在氨基酸序列上的相似度高达97.4%。华南农大团队也宣称，他们所研究的穿山甲冠状病毒S蛋白的受体结合域几乎与新冠病毒的完全相同，仅有一个氨基酸存在差异。

李懿泽告诉财新记者，这一研究说明了新冠病毒的RBD可能来源于穿山甲体内的冠状病毒，但不能说明穿山甲就是新冠病毒从蝙蝠到人类的中间宿主。

一名不愿具名的美国生物学者2月20日向财新记者解释说，从DNA上看，穿山甲体内的冠状病毒没有RaTG13跟新冠的亲缘关系近，所以应该不是从现在发现的穿山甲体内的病毒直接“跳到”人体的。光看与ACE2相互结合的那一小段受体结构域的氨基酸序列，穿山甲的病毒比RaTG13更像新冠病毒。可是那一段氨基酸在整个冠状病毒群体里都非常容易突变，而且也会被持续的自然选择塑造得更容易入侵宿主，“确实相似，但是否同源并不确定”。

陈金平团队还指出，新冠病毒存在目前所有冠状病毒都不具有的一个重要变异——其S蛋白的两个亚基S1和S2间的蛋白酶切位点有多个插入，即序列“PRRA”。该短序列“PRRA”和其后的R碱基构成了一个弗林（Furin）蛋白酶切位点“RRAR”。

“RRAR”序列在2月2日被首次提及。来自南开大学、齐鲁师范学院的研究者在中科院科技论文预印平台chinaxiv发布论文称，他们在新冠病毒S蛋白S1与S2之间交界区的氨基酸序列中，无意发现了“RRAR”序列，该序列符合Furin酶切位点的识别模式“RXXR”，新冠病毒基因组可能存在Furin蛋白酶切位点。而这是此前所有已知SARS和类SARS冠状病毒所不具备的，这种变异有可能增强了新冠病毒的传播能力。

据上述研究结果，陈金平团队认为，蝙蝠冠状病毒RaTG13与新冠病毒之间可能还有一个中间宿主参与病毒重组。而华南农大研究团队则认为，新冠病毒可能起源于穿山甲冠状病毒与RaTG13的重组。

不仅中间宿主成谜，新冠疫源地也变得扑朔迷离。武汉华南海鲜市场曾被认为是疫情最初的暴发地，但海鲜市场的聚集性发病究竟是因为市场上存在受感染的动物，抑或是某位海鲜市场的摊贩感染后以“人传人”的方式迅速在市场流通，目前尚未有定论。

丹尼尔·鲁西告诉财新记者，“仅从我们现在已知的公开数据，不支持病毒来自华南海鲜市场的动物这一结论。”他认为，找到中间宿主是重要的，因为如果有一个或一个以上被感染的动物，那么这些动物仍然可能在附近，它们仍可能继续传播给人类，甚至引发新的疫情。而如果是异地交易来的动物，病毒的源头就可能在另一个遥远的地方。 □

（财新记者 文思敏对本文亦有贡献）

此文限时免费阅读。感谢热心读者订阅财新通，支持新闻人一线探求真相！成为财新通会员，畅读财新网！

更多报道详见：【专题】新冠肺炎防疫全纪录（实时更新中）

