

蝙蝠和冠状病毒的出现

1. 大多数已知的冠状病毒来自于蝙蝠



图 1. 菊头蝠。A. 印尼菊头蝠 (*Rhinolophus sp.*) 在通科科自然保护区 (苏拉威西)。 [图片来源 © François Moutou]; B. 马铁菊头蝠 (*Rhinolophus ferrumequinum*)。 [来源: © 路易丝-玛丽·普雷奥 (Louis-Marie Préau)]

中国是冠状病毒传播的核心区域。这是一个幅员辽阔的国家，其不同的气候导致了**蝙蝠和病毒的显著多样性** (见表格)。除此之外，蝙蝠与大量人类密切接触，这可能会促使病毒感染人类和家畜。

在 2002-2003 年爆发的 SARS 疫情中，果子狸和浣熊 (*Nyctereutes procyonoides*) 被确定为冠状病毒 (SARS-CoV-1) 向人类传播的宿主。很久以后，研究人员才发现，这种冠状病毒起源于菊头蝠属的蝙蝠宿主，包括中华菊头蝠 (*Rhinolophus sinicus*)、马铁菊头蝠 (*R. ferrumequinum*)、中菊头蝠 (*R. affinis*)、大耳菊头蝠 (*R. macrotis*)、单角菊头蝠 (*R. monoceros*)，这些病毒的地理来源甚至可以追溯到中国西南部云南省偏远地区的一个洞穴。

表格. 蝙蝠冠状病毒，其中一些是在近期导致流行病的种类。

蝙蝠种类		甲型冠状病毒属 (或 α 冠状病毒属) *	
狐蝠形类	冠状病毒种类	亚属	地理位置/年份
棕果蝠	蝙蝠冠状病毒HKU10	德卡病毒亚属	中国/2007
中华菊头蝠	菊头蝠冠状病毒HKU2	莱纳病毒亚属	中国/2006
马铁菊头蝠	马铁菊头蝠冠状病毒湖北2013	德卡病毒亚属	中国/2013
小蹄蝠	蹄蝠冠状病毒HKU10	德卡病毒亚属	香港/2012
非洲叶鼻蝠	人类冠状病毒NL63-9b	赛特拉病毒亚属	肯尼亚/2017
蝙蝠形类			
几内亚长翼蝠, 南长翼蝠	长翼蝠冠状病毒1型 (1A或1B)	米努那病毒亚属	香港/2005
几内亚长翼蝠	长翼蝠冠状病毒HKU8	米努那病毒亚属	香港/2008
小棕蝠	蝙蝠冠状病毒CDPHE15Ipsum	冠拉病毒亚属	美国/2006
大足鼠耳蝠	大足鼠耳蝠冠状病毒山西2011	妙田病毒亚属	中国/2011
高头蝠	高头蝠冠状病毒512	佩达病毒亚属	中国/2006
福建绒山蝠	绒山蝠甲型冠状病毒四川/2013	夜泉病毒亚属	中国/2013
蝙蝠种类		乙型冠状病毒属 (或 β 冠状病毒属) *	
狐蝠形类	冠状病毒种类	亚属	地理位置/年份
棕果蝠	果蝠冠状病毒HKU9	诺比病毒亚属	中国/2007
	果蝠冠状病毒GCCDC1		中国/2016
普氏蹄蝠	普氏蹄蝠冠状病毒浙江2013	日郎病毒亚属	中国/2013
中华菊头蝠	严重急性呼吸综合征相关冠状病毒	沙贝病毒亚属	香港/2005
中菊头蝠			中国/2013
蝙蝠形类			
扁颅蝠	扁颅蝠冠状病毒HKU4	玛尔贝病毒亚属	香港/2006
东亚家蝠	家蝠冠状病毒HKU5		香港/2006
萨氏伏翼 伊莎贝莉棕蝠	中东呼吸综合征相关的冠状病毒		西班牙/2007
灰伏翼			中国/2020
大棕蝠			意大利/2012
伏翼			荷兰/2008
高音伏翼			罗马尼亚/2009
纳氏伏翼			乌克兰/2011
古氏伏翼 绒山蝠 萨氏伏翼			意大利/2013
魁凹脸蝠			加纳/2012
埃及墓蝠			沙特阿拉伯/2013
辣椒棕蝠			南非/2014
南蝠 中华蝙蝠			中国/2020

*国际病毒分类委员会 (IcIv) 正式认可的冠状病毒毒株

果子狸和貉在病毒传播链中充当了中间宿主。但野生果子狸的病毒检测结果为阴性，因此很有可能是**饲养**果子狸、在市场上出售果子狸、在餐馆食用果子狸的各类**人类活动**造成了野生动物与人类之间的感染。

2. COVID-19 是在哪里爆发的？



图 2. 亚洲的市场。[来源：弗朗索瓦·穆图（François Moutou）]

在新冠肺炎疫情初期，武汉华南海鲜批发市场引起了卫生部门的注意，本以为这家市场只售卖海鲜，实际上这里秘密出售大量**活体野生动物**。该市场很快被封闭，阻止了进一步的调查。然而少量的采集样本显示，在市场的直接环境（接触面、地面和污水）中存在 **SARS-CoV-2**，但在用以出售的动物中却并不存在。因此，我们必须承认，市场（图 2）并不是流行病的罪魁祸首，它只是作为病毒传播的放大器（人流密度大），这里已经有一些感染者了[1]。

零号病人至今未被找到。我们还有机会认识他吗？研究表明，如果新冠疫情的正式日期是 2019 年的 12 月底，那么武汉早在 2019 年的 3 月就已经有患者了！在法国，2019 年 11 月中旬可能已经出现了 **COVID-19** 的病例。我们开始认为人类的第一次感染事件可能要追溯到数年前。研究表明，**野生动物和人类间的病毒传播**比以前想的要更加频繁，且常常被人们所忽视。就 **COVID-19** 而言，这可能是一例独特的从动物到人类的传播事件，且在前段时间大获成功。

3. SARS-CoV-2 冠状病毒的起源?

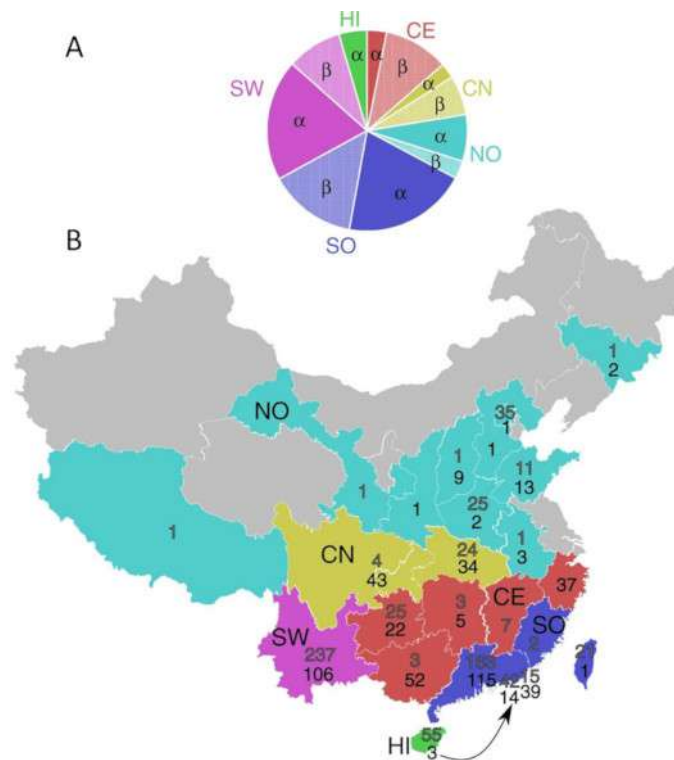


图 3. 中国蝙蝠冠状病毒的多样性。A, 饼状图显示了中国各动物地理区冠状病毒的核酸序列 (CoVs) 属于 α 和 β 冠状病毒的比例。B, 中国各省份地图, 显示每个省份识别的病毒序列数量, 灰色数字表示 α -冠状病毒, 黑色数字表示 β -冠状病毒。各省的颜色与它们所属的动物地理区域相对应: NO, 北部地区; CN, 中北部地区; SW, 西南地区; CE, 中部地区; SO, 南部地区; HI, 海南岛。海南岛 β -冠状病毒 (HI) 的 3 个病毒序列已被纳入西南地区。灰色区域表示没有冠状病毒序列的省份。[来源: 参考文献[26], 许可证 CC BY 4.0 /链接: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-17687-3#MOESM2>]

这引发了新的问题: 新型 SARS-CoV-2 冠状病毒从何处起源 (图 3) [2]。研究人员们以破纪录的速度完成了病毒基因组的测序工作, 这个病毒序列被用于和蝙蝠中分离的三种冠状病毒基因组进行比较。

- 两个基因组有 97% 与对方相同, 分别来源于 2015 年和 2017 年在浙江省采集的中华菊头蝠 (*Rhinolophus sinicus*) 的蝙蝠病毒。这两种病毒有 89% 与 SARS-CoV-2 相似[3]。
- 第三个病毒基因组, BatCoV RaTG13 与 SARS-CoV-2 更接近, 其序列同源性为 96.2%。该病毒于 2013 年从与之前的同属蝙蝠身上分离得来, 但属于在云南省一个废弃矿井中发现不同物种, 中菊头蝠 (*R. affinis*) [4]。

虽然这个同源性的百分比看起来很高，但我们也不能把这两种冠状病毒 BatCoV RaTG13 和 SARS-CoV-2 相混淆，它们一定有一个共同祖先，据估计分离时间应在 40 到 70 年前[5]。最近，研究人员对 2011 年在广东地区从列氏果蝠 (*Rousettus leschenaulti*) 中分离出来的 Ro-BatCoV 和 HKU9 冠状病毒的基因组重新进行分析，结果发现，重组 RaTG13 和 HKU9 这两种病毒会生成一种与 SARS-CoV-2 非常相似的病毒[6]。在中国南方同一个洞穴里生活的果蝠和菊头蝠很可能交换了冠状病毒，共享了它们的基因序列，从而生成了一种类似于 SARS-CoV-2 的重组病毒，这并非不可能。

然而，SARS-CoV-2 是如何出现在离中国南方较远的湖北武汉的？近年来在湖北的蝙蝠中开展的病毒监测计划未能成功分离出与 SARS-CoV 相关的病毒，这个问题变得更加扑朔迷离。

4. 致病性的冠状病毒在什么情况下会传播给人类？

4.1. 直接感染？

感染可能**直接**发生在与蝙蝠有关的**狩猎**活动中。洞穴中的蝙蝠粪便和气溶胶会感染进入洞穴的狩猎者。在处理或运输蝙蝠尸体或享受野味的时候也可能发生感染。然而，虽然体型较大的果蝠可以称得上是佳肴，但菊头蝠似乎并非如此，它们体型太小了以至于不能成为一道合适的菜品。但也不能排除这种可能性。

血清流行病学研究的支持了病毒直接感染人类的假设，研究表明，大部分在中国南方**农村**的居民的血液中存在蝙蝠冠状病毒抗体。这些研究结果显示当地居民和洞穴中的蝙蝠间的确发生了病毒的交叉感染[7]。

4.2. 中间宿主？



图 4. 缅甸掸邦勐拉的黑市，贩卖包含穿山甲在内的濒危的野生动物。
[来源：丹·贝内特（Dan Bennett），CC BY 2.0，通过维基共享]

研究人员更接受病毒最终通过一个或多个**中间宿主**进行传播的假想。在疾病流行初期就有人认为穿山甲起到了中间宿主的作用，但这种说法愈发遭到否定。然而，2019 年被中国海关查获的**马来穿山甲**确实带有一种与 SARS-CoV-2[8]受体结合域（RBD）的氨基酸序列非常类似的冠状病毒，可以结合人类的 ACE2 受体。这就提出了一个问题，即穿山甲和蝙蝠间有何联系。穿山甲是独居动物，冠状病毒会使其脆弱不堪。我们可能有必要接受一个简单的假设，即这些被**大量贩运**的动物可能在中国的市场被饲养、运输或售卖时，被其他野生动物或走私者感染了（图 4）[9]。

小型食肉动物如果子狸、浣熊会直接食用蝙蝠尸体，它们已经被认为是 SARS-CoV-1 的携带者了，亚洲獾（*Meles leucurus*）和鼬獾（*Melogale moschata*）也有携带病毒的可能。我们还没有排除**果子狸**[3]（图 5）这个十分明显的嫌疑者吗？果子狸很受中国人喜爱，它在很长一段时间里被大量养殖，但在 2002 年的非典疫情之后不得不对其养殖加以控制。当前的养殖场采取了什么措施？我们还知之甚少。



图 5. 养殖场中的果子狸：A，在笼子里或 B，在饲养员的怀里。

[来源：弗朗索瓦·穆图 (François Moutou)]

传统的家畜家禽如猪、鸡和鸭被猜想为其他潜在的中间宿主，但还没有在它们之中观察到病毒传播现象。猫、雪貂和狗等**宠物**对 SARS-CoV-2 表现出不同程度的易感性。但因此把它们认为是中间宿主是不令人信服的，尤其是在每个感染病例中，这些动物的主人似乎都是其感染源[10]。

综上所述，目前关于 SARS-CoV-2 的起源有很多猜测。我们应该知道的是，人们花了 15 年的时间才识别出了 2002 年非典疫情的蝙蝠病毒。蝙蝠在 COVID-19[11]起源中的作用很有可能在未来的研究中被确认。然而，我们必须知道蝙蝠和病毒之间存在的联系并不新；可能有很长时间了。仅仅因为我们**刚刚**了解到这种联系，这并不意味着它现在构成的威胁要比以前更大。

5. 结论

- 大多数已知的冠状病毒来自中国的蝙蝠
- 菊头蝠属蝙蝠的冠状病毒引起了 SARS。突变使这些病毒直接或通过中间宿主传播给人类。
- 对于导致 COVID-19 的 SARS-CoV-2，其病毒传播链仍有许多猜测。
- 然而，据我们所知，蝙蝠和病毒新出现的联系并没有构成比以前更大的威胁。
- 为了防止新流行病的出现，人类和野生动物接触的风险因素亟待解决。

感谢弗朗索瓦·穆图 (François Moutou) 和摄影师路易丝·玛丽·普雷奥 (Louis-Marie Préau) (www.louismariepreau.com) 对本文的贡献。

参考资料及说明



缩略图：马铁菊头蝠 [来源：©路易丝·玛丽·普雷奥 (Louis-Marie Préau) , www.louismariepreau.com]

[1] Zhan SH, Deverman BE, Chan YA. (2020). SARS-CoV-2 is well adapted for humans. What does this mean for re-emergence ? bioRxiv preprint : <https://doi.org/10.1101/2020.05.01.073262>>.

[2] Latinne A, Hu B, Olival KJ, Zhu G, Zhang L, Li H, Chmura AA, Field HE, Zambana-Torrel C, Epstein JH, Li B, Zhang W, Wang LF, Shi ZL, Daszak P. (2020). Origin and cross-species transmission of bat coronaviruses in China. *Nat Commun* 11 (1), 4235. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17687-3>

[3] Li C, Yang Y, Ren L. (2020). Genetic evolution analysis of 2019 novel coronavirus and coronavirus from other species. *Infect Genet Evol*, 82, 104285. <doi: 10.1016/j.meegid.2020.104285>.

[4] Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF,

- Shi ZL. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579 (7798), 270-273. <doi: 10.1038/s41586-020-2012-7>.
- [5] Boni MF, Lemey P, Jiang X, Lam TT-Y, Perry BW, Castoe TA, Rambaut A, Roberts on DL. (2020). Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic. *Nat Microbiol*. < doi: 10.1038/s41564-020-0771-4>.
- [6] Lau SK, Poon RW, Wong BH, Wang M, Huang Y, Xu H, Guo R, Li KS, Gao K, Chan KH, Zheng BJ, Woo PC, Yuen KY. (2010). Coexistence of different genotypes in the same bat and serological characterization of Roussettus bat coronavirus HKU9 belonging to a novel Betacoronavirus subgroup. *J Virol*, 84 (21),11385-11394. <doi: 10.1128/JVI.01121-10>.
- [7] Li H, Mendelsohn E, Zong C, Zhang W, Hagan E, Wang N, Li S, Yan H, Huang H, Zhu G, Ross N, Chmura A, Terry P, Fielder M, Miller M, Shi Z, Daszak P. (2019). Human-animal interactions and bat coronavirus spillover potential among rural residents in Southern China. *Biosaf Health*, 1 (2), 84-90. <doi: 10.1016/j.bsheat.2019.10.004. Epub 2019 Nov 9>.
- [8] Li X, Giorgi EE, Marichann MH, Foley B, Xiao C, Kong X-P, Chen Y, Korber B, Gao F. (2020). Emergence of SARS-CoV-2 through Recombination and Strong Purifying Selection. *bioRxiv*. preprint <doi: 10.1101/2020.03.20.000885>.
- [9] Lee J, Hughes T, Lee M-H, Field H, Rovie-Ryan J J, Sitam, F T, Sipangkui S, Nathan S K.S.S, Ramirez Diana, Kumar S V, Lasimbang H, Epstein J H, Daszak P. (2020). No evidence of coronaviruses or other potentially zoonotic viruses in Sunda pangolins (*Manis javanica*) entering the wildlife trade via Malaysia. *bioRxiv* 2020.06.19.158717; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.19.158717>
- [10] Leroy EM, Ar Gouilh M, Brugère-Picoux J. (2020). The risk of SARS-CoV-2 transmission to pets and other wild and domestic animals strongly mandates a one-health strategy to control the COVID-19 pandemic. *One Health*, 100133. <doi: 10.1016/j.onehlt.2020.100133>.
- [11] Ar Gouilh M, Puechmaille SJ, Diancourt L, Vandenbogaert M, Serra-Cobo J, Roïg M L, Brown P, Moutou F, Caro V, Vabret A, Manuguerra JC, EPICOREM consortium. (2018). SARS-CoV related Betacoronavirus and diverse Alphacoronavirus members found in western old-world. *Virology*, 517, 88-97. <doi: 10.1016/j.virol.2018.01.014>.