发展疫源动物融合科学的思考与建议

周旭明

中国科学院动物研究所, 北京 100101

E-mail: zhouxuming@ioz.ac.cn

21 世纪以来, 全球多次暴发重大传染病, 对人类健康、社会经济以及生物多样性保护造成了严重危害。截至 2020 年 4 月 19 日, 构成国际公共卫生紧急事件(public health emergency of international concern, PHEIC)的新型冠状病毒肺炎(以下简称新冠肺炎)(COVID-19)疫情波及全球 200 多个国家, 确诊病例超过 220 万, 死亡病例超过 15 万。美国、西班牙、意大利、法国、德国、英国、土耳其、中国、伊朗等国家确诊病例位居前列^[1]。抗疫战场成为了各国之间公共卫生突发应急体系、医疗体系、科技力量、经济力量以及战略储备力量等各方面的较量。截至 2020 年 4 月 16 日, 标普全球评级(S&P Global Ratings)预测此次新冠肺炎将导致今年全球 GDP 下降 2.4%^[2]。澳大利亚国立大学(The Australian National University, ANU)模型评估此次疫情将至少造成 2830 亿美元的经济损失^[3]。病原体的溯源成为源头上切断疾病传播路径的关键。初步证据显示, 引起新冠肺炎(COVID-19)的 SARS-CoV-2 病毒株(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)可能源自野生动物^[4,5]。尽管我国的疫情在全国人民齐心协力下得到了有效控制, 但相关的防控措施和科学研究都是在疫病暴发后开展。全面掌握引起疫病传播动物的生物学背景既是安全及时开展科学防治、精准施策的基础, 也是破除被动应战、优化治理能力、制定具前瞻性防控举措的关键手腕。

1 疫源动物与人类健康

自 1920 年以来, 全世界发生的重大自然灾害与疾病的事件中, 48.88%(22/45)为重大疾病, 其中 77.27%(17/22)的疾病在 21 世纪集中暴发^[6]。并且, 人类感染疾病的风险呈上升态势^[7], 尤其由新型病原微生物引发的传染病, 刚出现时人群普遍缺乏免疫力且没有疫苗, 呈现传染快、范围广、致病致死率高等特点, 如 H1N1 流感(H1N1 Influenza)、中东呼吸系统综合征(middle east respiratory syndrome, MERS)、埃博拉病毒疾病(Ebola virus disease, EVD)、高致病性禽流感(highly pathogenic avian influenza, HPAI)、严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)、COVID-19 等新发传染病的流行, 严重危害了人类公共卫生安全, 给社会经济都造成重大损失。

人类感染的疾病很多源自野生动物^[8-10]。这些携带具

周旭明 中国科学院动物研究所研究员, 博士生导师。中国科学技术大学兼职博士生导师, 北京市自然科学基金杰出青年科学基金获得者。研究方向为动物学, 长期从事兽类系统学、功能适应、衰老机制等方面研究。

有潜在向人类传播病原微生物(如病毒、细菌、寄生虫等)的动物称之为疫源动物。野生动物作为原始宿主或中间媒介, 在现有或新发人兽共患病(zoonosis)的暴发中具有重要作用。比如, 来自中华菊头蝠(*Rhinolophus sinicus*)的 SARS 冠状病毒引起了全球 29 个国家 8000 多病例, 死亡率超 10%^[11]; 中间宿主为单峰骆驼(*Camelus dromedarius*)的 MERS 感染人后可引起超过 30% 的死亡率^[12]; 以黑猩猩(*Pan troglodytes*)为宿主的 HIV-1 病毒引起的艾滋病的治愈问题成为长期难于攻克的难题^[13]; 致死率高达 50% 的埃博拉宿主可能是果蝠^[14]等。常见的人兽共患病还有与鸟类相关的禽流感, 与啮齿动物相关的肾综合征出血热、鼠疫, 以蜚、蝇、蚊、跳蚤等病媒传播的登革热、寨卡、裂谷热、黄热病、西尼罗热、脑炎、沙蝇热、莱姆病等^[8,15-17]。这些疾病严重危害人类健康, 有的甚至造成多种后遗症, 降低了患者治愈后的生活质量。比如, 治愈的 SARS 患者可能伴有肺质纤维化、股骨头缺血性坏死等后遗症^[18], 感染埃博拉病毒的治愈者患有有关节炎、威胁视力的葡萄膜炎等多种后遗症^[19]。这些长期生理痛苦甚至给患者带来焦虑症、抑郁症、创伤后应激障碍等精神创伤^[20]。登革热患者可能患横纹肌溶解症(rhabdomyolysis)^[21]、自发性小脑综合征(spontaneously resolving cerebellar syndrome)类的神经性疾病^[22]。寨卡病毒感染患者可能存在比较严重的小头症(microcephaly), 还可能引起脑膜炎、吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barre syndrome)等神经性疾病或短暂性听力下降, 以及低血压、泌尿生殖系统等非神经性系统后遗症^[23]。

据初步统计, 754 种哺乳动物携带了 511 种病毒, 遍布哺乳纲(Mammalia)的 15 个目^[24]。啮齿目(Rodentia)中有 221

个物种是病毒的宿主, 占哺乳动物宿主物种总数的 29.31%。其次是翼手目(Chiroptera), 宿主物种数量 192 种(占 25.46%)。鲸偶蹄目(Cetartiodactyla)宿主物种数量 105 种(占 13.93%), 位居第三。灵长目(Primates)98 种(占 13.00%)和食肉目(Carnivora)80 种(10.61%)分别位居第四和第五(图 1)。基于这些数据的数学模拟推测, 仅在哺乳动物中可能存在的病毒种类就超过 4 万, 其中 1 万种病毒可引起潜在的人兽共患病^[24]。而生态环境破坏、气候变暖、人口数量扩增、农业发展、城市化进程加快、交通日益发达、通讯高速便捷、人口和物品快速流动等都大大增加了人类与动物密切接触的时空频率, 快速提高了疾病的感染与传播, 给疫病的防控提出了前所未有的挑战^[25]。加之全球化进程的不断深入, 人与人、国与国之间联系更加紧密, 传染性疾病在威胁人类健康的同时还诱发一连串经济、社会和政治上的连锁反应^[6]。因此, 全面了解和研究疫源动物是从源头上切断疫病传播的关键, 关系着人类命运共同体的健康运行。

2 疫源动物与生物安全

生物安全指与生物相关的人类健康、社会稳健、生态系统稳定等方面的安全体系^[16]。新发烈性传染病病原微生物、人工合成的高致病性重组病毒等都可能成为潜在的生物恐怖工具。而病毒变异速度快, 新发时人群缺少对应的免疫力, 且缺少有效治疗手段, 使病原体更加容易变为致命的生物武器。为保障本国生物安全, 各国纷纷在生物防御相关研究中投入巨资, 抢占科技峰头。现代分子技术颠覆式发展, 相关技术、设备快速更新, 对病原基因组、宿主细胞甚至动物活体的直接操作, 为生物学的研究提供有效手段, 极大地拓展了人类对病原微生物的认知, 同时也可能被人设计

恶意利用, 给科技伦理和生物安全带来了全新的挑战。

疫源动物作为病原微生物的载体, 在生物安全和国防安全中占有重要席位。例如, “二战”时期, 投放的鼠疫跳蚤、霍乱菌给中国造成了上万人死亡^[26]。由炭疽杆菌(*Bacillus anthracis*)引起的一种动物源性传染病——炭疽, 以牛、羊等食草动物为主要传染源, 人类通过接触或吸入含有炭疽芽孢的粉末或气溶胶感染。炭疽杆菌是可能被用来作为生物武器制造生物恐怖的病菌之一。例如, 有报道称, 2001 年 9 月 18 日, 有人将含有炭疽杆菌的信件寄给美国数个新闻媒体办公室以及两名美国民主党参议员, 开启了为期数周的生物恐怖袭击, 共造成 5 人死亡^[27]。疫源动物本身就可能是低成本生物恐怖武器。受到感染的动物或人类尸体需要进行严格的处理, 严防被恶意保存和使用。在人类还没找到预防和治疗新发传染病措施之前, 如果感染的尸体被恶意投放, 可能会掀起新一轮的疫病传染风险。从疫源动物中分离出新型的高致命性病原体, 借助自然变异或分子技术人为改造后针对特定的人群, 将可能成为恐怖袭击的手段。另外, 疫源动物的飞行、扩散、迁徙等特性也可能被利用成为生物恐怖的武器载体。例如, 对某一种在特定区域或者广泛分布的物种, 人为有目标性地接种能够感染人类或牲畜的致命病原体, 随着动物在自然界的扩散、迁徙, 将对人类健康和畜牧业造成严重威胁。除此之外, 携带有病原微生物的动物可能自身无发病症状, 但能感染这些物种的天敌, 使其迅速成为该区域的优势种, 扰乱生态系统平衡, 造成极其严重的生态灾难。

在全球一体化的背景下, 国际贸易迅猛增长, 信息高速传递, 加快了病原微生物的全球流动, 生物恐怖风险被快速放大。生物安全关系到国防建设、社会经济发展、政

图 1 哺乳纲中人兽共患病病毒宿主的分布。仅列出宿主物种种类多于 10 个种的目级阶元, 物种图片来源: <http://phylopic.org/>

Figure 1 The distribution of mammals that host potential zoonotic epidemics. Only the Orders with the number of hosts more than 10 species were listed. Silhouette images: <http://phylopic.org/>

治较量以及人类的公共卫生安全,其恐怖风险不容忽视。作为世界上快速崛起的国家,我们面临着长期来自世界其他国家的经济贸易、军事、科技、政治等压力,同时面临着动物疫源性病原微生物的可能传播、生物技术的误用和滥用带来的未知威胁,生物安全形势日益严峻。目前,我国已将生物安全纳入国家安全体系,是防控生物安全风险的重要战略性举措^[28]。对疫源动物病原微生物、生理特性、传播行为等全面的认识,是快速发现潜在的生物安全风险、提出科学预警的基础,也是改变过去生物防御的被动性,主动切断可能的自然发生的生物威胁,为生物安全的预防树立坚固屏障的前提。而且,疫源动物自身的病原原材也是国家重要的生物战略资源,对其的挖掘和科学保存也是保障国家安全的重要措施。

3 疫源动物与生态保护

疫源动物既是潜在的病原微生物库,但同时又在自然生态系统的维持与稳定中扮演着重要角色,具有重要的生物多样性保护意义。例如,哺乳纲中第二大类群蝙蝠,全球约 1400 种,其携带冠状病毒、腺病毒、疱疹病毒和丝状病毒等,总数超过 200 多种^[29]。但同时,蝙蝠对全球生物多样性贡献颇多,食虫蝙蝠捕食农业害虫对农业经济有着重要的价值,食花蜜和水果蝙蝠通过给植物授粉和散播种子服务于生态系统^[30]。正确认知疫源动物,科学处理人与动物的关系,是物种和生物多样性保护的长期目标。

疫源动物与生态保护的关系尤为复杂。疫源动物携带病原体引起人兽共患病的风险对物种及生态保护的影响,以及生态保护对疫病出现和扩散的反向作用等都缺乏定量的研究。疫源动物作为潜在的疾病携带传播者,威胁着人类健康。公众对其危害的片面认知在流行病暴发时会被放大,这不仅会加剧疫源动物与人类的冲突,造成人类对疫源动物的驱赶或捕杀,还会引起疫源物种种群数量下降,打乱生态系统平衡^[31]。从另一个角度来看,动物源人兽共患病的发生也促使我们不断完善和更新相关法律法规,严厉打击非法贩卖、捕猎、食用疫源野生动物的行为,对于推动野生动物的保护产生积极作用。然而,疫源动物的保护对人类感染疾病的风险的影响亦不清楚。对疫源动物的严格保护,是否会致使其种群及物种数量上升,携带病原微生物的可能性增大,从数量上导致危害人类健康的风险更高?另外,人类对物种、对生态系统的保护力度加大,对自然环境的破坏减少,降低人类对野生动物栖息地的侵占,减少了人类与野生动物的接触,疾病传播的风险是不是会相应也降低?厘清疫源物种与生态保护的复杂关系,可为野生动物保护法的更新提供更全面的依据。

4 疫源动物在我国的分布及流行病现状

我国多次遭受动物源人兽共患传染病的威胁^[32],由

翼手目、食肉目和啮齿目物种引起的人兽共患病都曾给我国造成经济损失^[32,33]。从地理范围上说,疫源动物的分布模式与生物多样性热点区域分布大约保持一致^[32]。根据现有已发表的全球哺乳动物病毒宿主数据^[24]以及 2016 年中国脊椎动物红色名录数据^[34],我国现有哺乳动物类疫源动物 114 种,隶属 10 个目 34 科,占全球 754 种的 15.21%,占我国哺乳动物(红色名录评估物种数量 673 种^[34])的 16.94%。与全球疫源兽类分布模式一致,我国的疫源哺乳动物主要代表物种是翼手目、啮齿目、鲸偶蹄目、食肉目和灵长目。各个目物种数量分别为:翼手目 32 种(占总宿主数量的 28.07%),啮齿目 29 种(占比 25.44%),鲸偶蹄目 19 种(占比 16.67%),食肉目 15 种(占比 13.16%),灵长目 7 种(占比 0.06%)。这 5 个目的宿主总数量占我国疫源兽类总数的 89.47%,是否有其他动物携带潜在的人兽共患性传染病病原尚未可知。

翼手目动物是目前已知的携带病毒数量最多的疫源动物。通过对中国 32 个疫源蝙蝠的地理分布进行分析(物种地理分布数据来源: IUCN^[35])发现,我国疫源蝙蝠集中分布于长江以南的区域,如海南、云南、贵州、广西、广东、澳门、香港、台湾、江西、福建等地区。据研究,翼手目动物可以携带弹状病毒、副黏病毒、冠状病毒、丝状病毒、布尼亚病毒以及正黏病毒等超过 200 种 RNA 病毒,许多病原都曾对人类社会具有重大危险。2002 年, SARS 共造成了我国 8069 人感染, 774 人死亡。虽然疫情已经销声匿迹,但是此次疫情暴露了发展过程中社会公共卫生系统应对的许多不足,也给我国社会公共卫生安全构成了威胁。2012 年首次发现于沙特的 MERS 是另外一种由蝙蝠经单峰驼传给人类的疾病,虽然目前仅表现出有限的人传人的现象,但是考虑到冠状病毒的持续性进化, MERS 冠状病毒依然具有很高的全球大流行风险。2015 年,韩国暴发 MERS 疫情,造成韩国 186 人感染, 36 人死亡。此次疫情的密切接触者引发了我国广东首例 MERS 输入性病例,表明我国同样面临 MERS 的潜在威胁。2017 年 11 月底到 2018 年 2 月,研究人员发现 SARS 相关冠状病毒在蝙蝠体内重组的证据。通过对云南 218 位村民的血清测试, 6 人为抗体阳性反应,提示 SARS 类冠状病毒有很高的潜力直接感染人,且无需中间宿主。除此之外,埃博拉出血热、亨德拉出血热(Hendra)、马尔堡出血热(Marburg)等蝙蝠源疫病均曾引发人类社会公共卫生安全危机。值得指出的是,病原微生物在持续性进化,蝙蝠源人兽共患病的名单必将不断增加和更新。

根据 IUCN 濒危动物红皮书分类,我国疫源兽类中极危、濒危和易危物种总数占我国兽类物种的 16.67%,表明 83.33% 的物种显示无危或数据缺乏。长期以来,我国动物学的相关研究侧重于对濒危动物的研究和保护,然而对暂时无濒危风险动物的研究则缺乏关注,相关的生物学基础研究严重不足。这极大地限制了此类动物可能携带的病原

微生物的研究,导致我们对潜在人兽共患病病原种类认知不充分,缺乏疫源动物分布及种群密度关键数据,对“野生动物—人”接触界面了解不足.当新发动物源人兽共患传染病发生时,很难快速、有效、严谨地制定疫病防控措施.因此,未来在研究资源、监测资源等配置中,亟需关注重点疫源动物,为疫病的暴发做好提前预警.

5 疫源动物相关研究现状

5.1 疫源动物基础研究薄弱

尽管疫源动物在疫病防控、生物安全、公共卫生等方面的地位举足轻重,立足疫源动物开展的基础生物学研究却相对匮乏.在“Web of Science”中检索传染病和流行病相关的论文(以“infectious disease”或“epidemi”或“endemi”为主题搜索词),从 1864 至今发表的论文、综述、疾病案例共计 2930727 篇(不包含会议摘要、新闻、人物传记、书等).统计分析结果发现,传染病和流行病的研究领域具有一定的交叉,其中传染病学领域发表论文 1199448 篇,占比 40.93%,排名第一;其次是公共环境与职业健康,占比 34.93%;其他进入前十的研究领域有儿科学(25.5%)、病理学(24.67%)、保健科学(24.59%)、免疫学(23.36%)、人口统计学(23.32%)、药理学(22.00%)、生物化学与分子生物学(21.87%)以及老年医学(20.59%)等(图2).但动物学方向的研究则较为缺乏,共涉及发表论文 344253 篇,占比仅为 11.75%.传染病学方向论文总量是动物学方向的 3.48 倍.并且,动物学方向的研究多作为其他研究领域的交叉补充.

可以看出,当前研究主要围绕着疫病流行病学开展,包含病原微生物的基础病原学、病原体感染机制、病毒的受体结合分子结构、流行性特征、群体中传染病例与非传染病的定量等.其研究目的包含从空间角度揭示地区内各种疾病的种类、分布、流行概况,或者查明单个疫病在空

间上的分布流行情况,阐明传染病在特定时间、地点、环境下的流行规律;找出疫病的病原特点、发病机理等.然而,这些主要在疫病发生或大流行时开展的对应研究,相对被动.目前,以动物为核心开展的疫源动物的遗传背景、生理适应、群体生态、社会行为以及各种动物所携带的病原微生物的种类、数量、分布等方面的研究较少.这极大地限制了我们对病原体与宿主的相互作用、宿主代谢和免疫系统对传播感染机制的影响、疫病在不同动物群体中的数量分布等重要信息的认知.例如,宿主特定的生物学特性可决定其与病毒的结合能力,从而引起宿主对不同病毒易感性的差异.新型冠状病毒 Spike 蛋白的 3D 三聚体结构与人类 ACE2(angiotensin-converting enzyme 2)的亲合力是 SARS 亲和力的 10 倍多^[36].有些疫源动物自身携带高致病性的病毒却无明显的临床症状,对这些疫源动物遗传、行为、生理等方面的全面研究是发现感染疾病机制和开发药物的有效途径.例如,蝙蝠是很多种病毒的自然宿主但自身无症状,曾推测其可能具有独特的天然免疫系统,能够快速抑制病毒在体内的复制,在病毒感染过程中表现出一些特殊的免疫应答机制^[37].而最近一些在预印本网站发表的研究则发现,一些特殊基因(如 *MTHFD1*)的表达变化或许是影响蝙蝠无感染症状的真实原因.因此,蝙蝠的新陈代谢、体温、飞行能力、夜行以及社群等特点都启发我们从不同角度探索机体抵抗病毒的复制和传播的分子机制^[38].

脊索动物门(Chordata)有超过 10 万种物种^[35],其中辐鳍鱼纲(Actinopterygii)、鸟纲(Aves)、爬行纲(Reptilia)、两栖纲(Amphibia)、哺乳纲物种数量占脊索动物门物种总数的 97.55%(图3).当前动物学的研究主要侧重于灭绝(0.72%)、野外灭绝(0.04%)、极危(3.77%)、濒危(6.62%)和易危物种(7.35%)的研究,这些仅占总物种的 18.5%.据估计,目前仍有 7500 多个物种缺乏数据,占比达 14.63%.在

图2 传染病与流行病研究涉及前10的学科领域和各国论文数量对比图(来源于 Web of Science, 截至 2020 年 3 月 31 日)

Figure 2 The top ten research areas of infectious and epidemic diseases as well as the statistics of related articles that published by different countries (Source: Web of Science, updated March 31, 2020)

缺乏数据的物种中, 辐鳍鱼纲占 47.21%, 其次是两栖纲 (18.43%)、爬行纲 (15.59%) 和哺乳纲 (11.73%) (图 4)。

聚焦备受关注的哺乳动物, 在物种数量排名前 10 的目

级阶元中 (图 5), 缺乏数据的物种占比由大到小排序为: 真盲缺目 (Eulipotyphla, 22.11%) > 翼手目 (Chiroptera, 19.06%) > 啮齿目 (Rodentia, 17.20%) > 负鼠目 (Didelphimorphia, 15.31%) >

图 3 脊索动物门 9 个纲物种占比及 IUCN 红色名录物种分布

Figure 3 The proportion of nine Classes in Chordata and the taxa percent of threatened Species in IUCN Red List

图 4 哺乳纲物种数量排名前 10 的目占比及 IUCN 红色名录分布

Figure 4 The proportion of top ten Orders in Mammalia and the taxa percent of threatened species in IUCN Red List

鲸偶蹄目(Cetartiodactyla, 12.24%)(仅列出前 5, 其他见图 4)。由此可见, 大量的动物还处于研究盲区, 尤其是携带病原体相对较多的翼手目和啮齿目物种, 有近 20% 的物种数据空白。因此, 亟待对现有物种进行疫源疫病的全面调查, 填补相关研究空白, 并根据物种携带的病原微生物, 评估物种的潜在疾病传播风险。

5.2 我国疫源动物研究水平有待提高

与其他国家相比, 我国在传染病和流行病研究发表的论文数量 221105 篇, 占论文总数的 7.54%, 次于美国和英国。美国发表论文 827507 篇(占总数 2930727 篇的 28.24%) 是中国的 3.74 倍。英国发表论文 359563 篇(占总数 12.27%), 是中国的 1.63 倍。其中, 我国在研究传染病和流行病中涉及动物学的研究也有待提高。美国排名第一, 共发表 86233 篇, 占总数 344253 篇的 25.05%, 是中国学者发表论文数量(30430 篇, 8.84%) 的 2.83 倍。英国排名第二, 发表论文数量(44544 篇, 12.94%) 是中国的 1.46 倍。

聚焦涉及动物学的研究领域, 我国的科研实力也亟需增强。在“Web of Science”文献检索库中输入“zoonosis”或“zoonotic”或“zoonoses”的主题搜索词, 1864~2020 年发表的论文、综述、疾病案例共计 56950 篇。美国发表论文 12625 篇, 占有最大的份额(22.17%), 是中国(5267 篇, 9.25%) 发表论文总数的 2.24 倍。其次, 英国发表论文 7387 篇(12.97%) 是中国论文产出的 1.40 倍。研究人兽共患病、涉及动物学领域发表论文的排名中, 美国依然位居第一, 发表 7680 篇, 占动物学领域论文总量的 24.96%; 其次是英国发表论文 4104 篇, 占 13.35%。中国发表论文 2821 篇, 占 9.17%, 仅为美国的 36.73% 和英国的 68.74%。

我国学者的研究论文主要从传染病学角度开展研究, 缺乏对动物的病原微生物、基本生物学特征及潜在疫病疾病的本底调查, 也缺乏对疫源动物优先级别的定义和划分。掌握我国现有野生动物源病原微生物的病原种类、个体负载程度, 查明疫源动物宿主种类、地理分布、数量、生物学特性等, 调查相关区域的人口种群数量、人与动物的接触频率及环境因素等基础数据, 结合已暴发传染病的信息, 利用统计学、计算生物学、人工智能等方法 and 手段可预测区域性传染病的可能。同时可根据具有潜在传播人兽共患病的宿主的时空动态分布, 主动预防预警重大传染病暴发风险, 以降低疫病疾病的破坏力。

5.3 单一学科不能满足疫源动物研究

根据 Web of Science 数据的统计分析, 人兽共患病的研究横跨近 100 个学科领域, 包括排名靠前的传染病学、兽医学、动物学、微生物学、免疫学、寄生虫学、生物化学与分子生物学等。其中, 医学类还涉及病毒学、药理学、普通内科学、儿科学、皮肤病学、血液学、肿瘤学、眼科学、精神病学等。其他研究领域包含生理学、化学、农学、

进化生物学、数学、保护生物学、行为学^[39]、细胞生物学、生殖生物学、发育生物学、解剖形态学、心理学, 以及与环境因素有关的气象学、地理学、水资源学、遥感学、景观生态学、群落生态学^[40]等; 部分内容还涉及与社会因素相关的经济学、法学、社会学、历史学、人类学、民族学等学科。因此, 单一学科同样不能满足未来对疫源动物的研究。对一个物种的生物学背景及其病原微生物从微观到宏观的多层次研究, 最终给出全球的疫病风险预警, 涉及多个学科领域知识和技术手段的交叉融合。学科之间需要做到相互融合, 不同技术和理念间互相补充。比如, 对病原微生物、携带病原微生物的动物和媒介的鉴定, 需要动物学、昆虫学、遗传学、分子生物学、系统发育比较学、病毒学、寄生虫学、基因组学等。对疫源动物的地理分布、种群动态、生态位宽度、生存环境、行为、社群、个体间关系等研究涉及动物生态学、群落生态学、行为学等。对疫源动物的生活史比如出生体重、后代数量、哺乳时长、妊娠时长、雌性/雄性性成熟时间、生育间隔、成年体重、最长寿命等涉及生理学、形态解剖学、发育生物学等。对营养代谢、体温调节、渗透调节、内分泌-激素调节等涉及生理学等。

6 建议与举措

6.1 创建疫源动物融合科学

鉴于疫源动物在公共卫生、生物安全和生态保护中的重要作用, 开启以疫源动物为中心的科技项目和创建疫源动物融合科学, 是面向国家公共安全重大需求, 加速带动我国传统动物学基础研究的关键措施。融合科学(Convergence Science)是一种基于多科学交叉融合面重大科学问题的研究范式^[41], 对分割的学科架构融合形成一个全面综合的研究框架以适应全人类对环境污染、疾病、能源等重大问题的解决。融合科学以解决重大问题为导向, 调用多学科领域的知识、方法理论、技术工具、数据等, 链接基础研究、技术发明和产品, 形成一个有多方主体参与、能解决问题的综合框架。融合科学对问题规划、人员组织、结果评价、数据共享、科研合作、人才培养等方面提出了新的要求, 也为解决人类重大问题带来机遇。基于这种新的科学研究范式, 积极主动应对未来可能的人类公共卫生安全, 创建疫源动物融合科学具有不可替代紧迫性和重要性。

疫源动物融合科学研究将以“面向国家安全重大需求”、“聚焦疫源动物生物学背景”、“学科交叉融合持续创新”、“生物资源储备与战略保障”为基本原则, 从源头为国家宏观决策、人类公共卫生安全和生物安全构筑更为坚固的科学屏障。疫源动物融合科学将以“疫源动物有哪些? 疫源动物的生物学背景是什么? 携带哪些致病微生物以及可能如何传播”等问题为核心导向, 围绕携带并有可能向

人类传播危险性病原的动物,从微观(基因、分子、细胞)到宏观(个体、种群和生态系统)等多层次开展基础分类、生物学特性、种群生态与演化历史、致病微生物种类、动物行为与传播途径、评估致病风险等方面的开展深入研究.查清疫源野生动物可能携带的病原微生物种类、分布及丰度,预测其可能造成的公共卫生安全风险.其研究路径为聚焦生物学背景的核心科学问题,立足疫源动物,发散研究方法,科学交叉融合,贯穿基础研究至产业化,调动科研、医院、政府等多职能部门,服务于疫苗和药物的提前研发、人类健康和国家生物安全(图 5).

疫源动物融合科学研究内容包括但不局限于解析疫源野生动物生物学背景、演化历史；明确其生物学特性，例如形态学特征、群居独居、夜行昼行等生活习性、觅食、繁殖、育幼、领地、通讯等行为特点，牙齿骨骼、消化、淋巴、泌尿生殖、神经等解剖结构，营养代谢、体温调节、内分泌-激素调节等生理过程；监测种群动态，例如地理分布、种群密度、出生和死亡率、迁入和迁出率、年龄结构、性比、空间分布、外来物种入侵、种群扩散、种内及种间关系等相互作用；定位于疫源动物的生物学背景解析及其在生态多样性维持等方面的作用。

疫源动物融合科学还应重点关注疫源动物所携带病原微生物的毒力、变异演化、感染机制,以及在动物-动物、动物-人、人-人之间传播机制等方面的研究. 通常病原微生物由疫源动物溢出(spillover)到人类社会,在人类社会经过短暂的演化,获得有限的人传人能力,从而发展为地方流

行性疾病,甚至是全球大流行性疾病。疫源动物作为这三个阶段中的重要一环,结合病原学和分子流行病学等相关研究,根据其携带的病原体,可以指导全面筛查可疑动物,快速锁定病原微生物来源,提前启动疫苗研发和药物筛选,查找传播链,解析病原体在动物之间的传播和适应,动物-人跨物种传播机制以及人际之间的传染机制等。

对疫源动物系统性地开展多物种多层次的比较研究,需整合野外考察、遗传学、分子生物学、细胞学、微生物学、进化生物学、数学、医学、行为学、生态学、地理信息学等多学科的研究方法,综合从野外调查到分子实验技术的多种手段,全面掌握疫源野生动物的生物学基础和其携带的病原微生物的基础信息。例如,我们既可以通过直接病毒分离实验,或宏基因组测序跨物种比对、结合感染实验观察血象学和生理学的变化来找出疫源野生动物可能携带的病原体,还可以通过样线法、样方法、标志重捕法等人工调查方法,结合红外相机监测、无人机航调、人工智能图像识别、遥感地理信息、空间成像激光雷达、小型电子生物标记器、GSM 芯片等调查疫源物种的数量、分布及生境状况。

6.2 制定重点疫源动物名录

中国是世界生物多样性最丰富的国家之一，也是人兽共患病的受害国家之一。因此，系统性、科学性地开展疫源动物的本地摸底调查，制定重点疫源动物名录是法律政策制定的依据、风险预警评估的基础，也是提出针对性疫

图 5 疫源动物融合科学概念图

Figure 5 A concept map of Convergence Science of high-risk animals responsible for zoonotic epidemics

病防控策略的关键,对推动国家生物安全建设具有重要意义.我国现有的名录《国家重点保护野生动物名录》、《具有重要生态、科学和社会价值的陆生野生动物名录》、《中国生物多样性红色名录》以及地方重点保护野生动物名录等,均用于野生动物的保护,缺乏针对疫源动物的评估名录^[34,42].

确定评估对象、评估方法、标准依据是制定重点疫源动物名录的关键.携带病原微生物的物种数量,病原微生物的传染性,感染后对动物本身的危害程度,跨物种传播的程度,对人类健康的危害程度,具有备用的有效治疗的可能性,疫源动物数量、分布、栖息地情况,与人类活动重叠区域,疫源动物的生活史情况,与疫病感染传播相关的生物学特征等可以考虑列入重点疫源动物的制定名录标准.病原微生物的分类可参考《中华人民共和国传染病防治法》规定的对传染病的甲、乙、丙分类,第一、二类病原微生物为高致病性病原微生物,第三类能够引起人类或者动物疾病,但传播风险有限,一般情况下不会对人或者动物造成严重危害.重点疫源动物名录的创建过程可能需要上百位专家的参与,整理文献数据,开展资源调查,形成初步信息表,初评、复审、对评估结果总结分析等.这项工作耗时但刻不容缓.

6.3 开放性国内外合作研究

全球战“疫”,团结协作是最有力的武器.人类命运的相互依存在随着全球化的推进而不断加强,在科学领域国内外开放性合作研究愈发重要.建立人类命运共同体的合作观,积极拓展科学合作,发展全球产学研伙伴关系,合作共赢,共同发展.结合疫源动物融合科学的跨领域、跨物种、跨技术的特征,尊重物种本身的特性和共性,与国内外领域专家开展问题导向合作,创建高效的合作共同体.

致谢 北京市自然科学基金杰出青年科学基金(JQ19022)资助.感谢中国科学院动物研究所朱平芬博士对本文相关数据的大量细致调研、数据统计分析等辛劳的工作,陶毅研究员、李明研究员、戴家银研究员、杜卫国研究员、李萌博士对本文相关概念和举措的讨论和建议.

推荐阅读文献

- 1 WHO. Novel Coronavirus (COVID-19) Situation. 2020
- 2 Ratings S P G. Economic research: COVID-19 deals a larger, longer hit to global GDP. 2020, <https://www.spglobal.com/ratings/en/research/articles/200416-economic-research-covid-200419-deals-a-larger-longer-hit-to-global-gdp-11440500>
- 3 McKibbin W J, Fernando R. The global macroeconomic impacts of COVID-19: Seven scenarios. CAMA Working Paper, 2020. doi: 10.2139/ssrn.3547729
- 4 Lu R J, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 2020, 395: 565–574
- 5 Zhou P, Yang X L, Wang X G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 2020, 579: 270–273

集结现有资源形成新的临时科研组织架构,制定规范的数据获取标准,打破传统的数据封闭模式,实现科研全流程的数据开放共享.重视联合政府、医院、企业、非政府营利组织等机构,整合资源,融合行业数据,协同合作解决重大问题.

6.4 加强疫源动物资源储备

动物、植物、微生物等对人类具有现实和潜在价值的生物资源,是科学研究的源头,是国家的战略资源^[43],尤其是疫源动物及病原材料是保障国家生物安全、经济安全的重要战略资源.加强疫源动物物种资源、病原微生物资源、遗传资源和细胞资源等集合实体标本和数据为一体的资源保存,强化资源保存的规范化、数据的标准化,加强安全储存能力和质量控制,提高数据的深入挖掘能力,提高信息共享和数据高效利用能力.国家动物博物馆中动物标本馆是我国最悠久的标本收藏机构,储藏着丰富的动物资源.依托该平台和相关研究单位继续加强对以前缺乏关注但被列为重点疫源动物的物种资源保存.根据疫源动物的特殊性,创建新的安全的资源储藏空间和方法,保证科学研究的源头不断,为提高国家科技核心竞争力,为人类健康和国防安全提供基础保障.

7 结束语

我们应该利用我国生物多样性高、防治传染性经验丰富、集体团结协作能力强的优势,为降低未来疫病流行的风险提前布局,整合基础研究资源和先进技术,进行大规模动物疫源疫病资源摸底调查,建立我国疫源动物的资源库;开发基于疫源动物信息预测人类传染病暴发风险的精准预警体系;为人类健康、疾病防治、国家生物安全以及推动从0到1的原始创新积累做出贡献.

- 6 Li Y H, Wu W H, Liu Y S. Evolution of global major disasters during past century and its enlightenments to human resilience building (in Chinese). *Bull Chin Acad Sci*, 2020, 35: 345–352 [李玉恒, 武文豪, 刘彦随. 近百年全球重大灾害演化及对人类社会弹性能力建设的启示. *中国科学院院刊*, 2020, 35: 345–352]
- 7 Smith K F, Goldberg M, Rosenthal S, et al. Global rise in human infectious disease outbreaks. *J Roy Soc Interface*, 2014, 11: 20140950
- 8 Fong I W. *Emerging Infectious Diseases of the 21st Century*. Switzerland: Springer International Publishing, 2017
- 9 Jones K E, Patel N G, Levy M A, et al. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*, 2008, 451: 990–993
- 10 Wolfe N D, Dunavan C P, Diamond J. Origins of major human infectious diseases. *Nature*, 2007, 447: 279–283
- 11 Ge X Y, Li J L, Yang X L, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*, 2013, 503: 535–540
- 12 Haagmans B L, Al Dhahiry S H S, Reusken C B E M, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: An outbreak investigation. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14: 140–145
- 13 Gao F, Bailes E, Robertson D L, et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature*, 1999, 397: 436–441
- 14 Leendertz S A J, Gogarten J F, Dx A, et al. Assessing the evidence supporting fruit bats as the primary reservoirs for Ebola viruses. *EcoHealth*, 2016, 13: 18–25
- 15 Qin C. The animals and emerging infectious diseases (in Chinese). *Lab Anim Comp Med*, 2008, 28: 133–137 [秦川. 动物与新发传染病. *实验动物与比较医学*, 2008, 28: 133–137]
- 16 Guan W X, Chen X W. Prevention and control of emerging viral infectious diseases and biological security (in Chinese). *Bull Chin Acad Sci*, 2016, 31: 423–431 [关武祥, 陈新文. 新发和烈性传染病的防控与生物安全. *中国科学院院刊*, 2016, 31: 423–431]
- 17 Christou L. The global burden of bacterial and viral zoonotic infections. *Clin Microbiol Infect*, 2011, 17: 326–330
- 18 He L, Wei M T, Han Y, et al. A study on association between SARS patients' sequelae and HLA-A allele (in Chinese). *Chin Prev Med*, 2009, 10: 825–828 [何丽, 魏茂提, 韩蕊, 等. SARS 患者后遗症与 HLA-A 基因相关性的研究. *中国预防医学杂志*, 2009, 10: 825–828]
- 19 Vetter P, Kaiser L, Schibler M, et al. Sequelae of Ebola virus disease: The emergency within the emergency. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16: e82–e91
- 20 Mak I W C, Chu C M, Pan P C, et al. Long-term psychiatric morbidities among SARS survivors. *Gen Hosp Psychiatry*, 2009, 31: 318–326
- 21 Lim M, Goh H K. Rhabdomyolysis following dengue virus infection. *Singapore Med J*, 2005, 46: 645–646
- 22 Weeratunga P N, Caldera H P M C, Gooneratne I K, et al. Spontaneously resolving cerebellar syndrome as a sequelae of dengue viral infection: A case series from Sri Lanka. *Pract Neurol*, 2014, 14: 176–178
- 23 Agumadu V C, Ramphul K. Zika virus: A review of literature. *Cureus*, 2018, 10: e3025–e3025
- 24 Carlson C J, Zipfel C M, Garnier R, et al. Global estimates of mammalian viral diversity accounting for host sharing. *Nat Ecol Evol*, 2019, 3: 1070–1075
- 25 Cascio A, Bosilkovski M, Rodriguez-Morales A J, et al. The socio-ecology of zoonotic infections. *Clin Microbiol Infect*, 2011, 17: 336–342
- 26 Yao Y J, Wei T Z, Jiang Y. Current status of bio-weapons control and research on invasive microbes in China (in Chinese). *Bull Chin Acad Sci*, 2002, 17: 26–30 [姚一建, 魏铁铮, 蒋毅. 微生物入侵种和防范生物武器研究现状与对策. *中国科学院院刊*, 2002, 17: 26–30]
- 27 Gursky E, Inglesby T V, O'Toole T. Anthrax 2001: Observations on the medical and public health response. *Biosecur Bioterror*, 2003, 1: 97–110
- 28 Chen F, Zhang Z Q, Ding C J, et al. Analysis of global biosafety strategy and recommendations to China (in Chinese). *Bull Chin Acad Sci*, 2020, 35: 204–211 [陈方, 张志强, 丁陈君, 等. 国际生物安全战略态势分析及对我国的建议. *中国科学院院刊*, 2020, 35: 204–211]
- 29 Beltz L A. *Bats and Human Health: Ebola, SARS, Rabies and Beyond*. New Jersey: John Wiley & Sons, 2018
- 30 Frick W F, Kingston T, Flanders J. A review of the major threats and challenges to global bat conservation. *Ann N Y Acad Sci*, 2019, doi: 10.1111/nyas.14045
- 31 Voigt C C, Kingston T. *Bats in the Anthropocene: Conservation of Bats in a Changing World*. Cham, Switzerland: Springer International Publishing, 2016
- 32 Han B A, Kramer A M, Drake J M. Global patterns of zoonotic disease in mammals. *Trends Parasitol*, 2016, 32: 565–577
- 33 Han B A, Schmidt J P, Bowden S E, et al. Rodent reservoirs of future zoonotic diseases. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112: 7039–7044
- 34 Jiang Z G, Jiang J P, Wang Y Z, et al. Red list of China's vertebrates (in Chinese). *Biodiv Sci*, 2016, 24: 501–551 [蒋志刚, 江建平, 王跃招, 等. 中国脊椎动物红色名录. *生物多样性*, 2016, 24: 501–551]

- 35 IUCN. The IUCN Red List of Threatened Species. Version 2020-1. 2020. <https://www.iucnredlist.org>
- 36 Wrapp D, Wang N, Corbett K S, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 2020, 367: 1260–1263
- 37 Baker M L, Zhou P. Bat immunology. In: Wang L F, Cowled C, eds. *Bats and Viruses: A New Frontier of Emerging Infectious Diseases*. New Jersey: John Wiley & Sons, 2015. 327–342
- 38 O'Shea T J, Cryan P M, Cunningham A A, et al. Bat flight and zoonotic viruses. *Emerg Infect Dis*, 2014, 20: 741–745
- 39 Disney L, Dearing M D. Behavioural differences: A link between biodiversity and pathogen transmission. *Anim Behav*, 2016, 111: 341–347
- 40 Johnson P T, De Roode J C, Fenton A. Why infectious disease research needs community ecology. *Science*, 2015, 349: 1259504
- 41 Xiao X X, Gan Q, Jiang F, et al. Convergence science as a new paradigm and its requirement for open data (in Chinese). *Bull Chin Acad Sci*, 2020, 35: 3–10 [肖小溪, 甘泉, 蒋芳, 等. “融合科学”新范式及其对开放数据的要求. *中国科学院院刊*, 2020, 35: 3–10]
- 42 Jiang Z G. China's key protected species lists, their criteria and management (in Chinese). *Biodiv Sci*, 2019, 27: 698–703 [蒋志刚. 中国重点保护物种名录、标准与管理. *生物多样性*, 2019, 27: 698–703]
- 43 Liang Z, Chu X, Zeng Y, et al. Big data and application of strategic biological resources in China (in Chinese). *Bull Chin Acad Sci*, 2019, 34: 1399–1405 [梁卓, 褚鑫, 曾艳, 等. 我国战略生物资源大数据及应用. *中国科学院院刊*, 2019, 34: 1399–1405]

Summary for “发展疫源动物融合科学的思考与建议”

Thoughts on Convergence Science of high-risk animals responsible for zoonotic epidemics

Xuming Zhou

Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China
E-mail: zhouxuming@ioz.ac.cn

Since the beginning of the 21st Century, large viral outbreaks have threatened human health, economies, and biosecurity. On April 20, 2020, World Health Organization(WHO) reported more than 2.2 million confirmed cases and 150000 deaths from a novel coronavirus (Coronavirus disease 2019, COVID-19; strain SARS-CoV-2). According to a macroeconomic forecast from Standard & Poor's Global Ratings, the global GDP will fall 2.4% this year, and the economic impact of COVID-19 is sure to be far-reaching. It is suspected that COVID-19 has a wildlife origin. Indeed, most emerging human infectious diseases, such as SARS, Ebola, and H1N1, originate in animals. However, animals that host infectious diseases not only play critical roles in disease transmission, control, and prevention, but also serve the basis for the maintenance and stability of natural ecosystems. Although the COVID-19 and other epidemic diseases remind us that information on animals and their pathogenic microbes is necessary to control the spread of zoonotic diseases before they turn into epidemics or pandemics, we have little knowledge on the behavior, ecology, life history, and the pathology of infected animals. Therefore, comprehensive and solid research should be performed on animals that carry pathogens (e.g., viruses, bacteria, parasites, fungi, and prions). We searched published articles on infectious, endemic, and epidemic diseases in the Web of Science database and found that only 11.75% of articles (2930727 in total) were in the field of zoology. In contrast, more than half of the articles were in infectious diseases (biomedicine). Chinese researchers have published 221105 papers, 26.72% of the output of the United States. Even in the field of zoology, the US has published 86233 articles (2.83 times more than Chinese researchers). As solutions to the challenges of zoonotic epidemics require a public and comprehensive approach, we propose to develop a Convergence Science approach (transdisciplinary science) to study high-risk animals responsible for zoonotic epidemics. It aims to answer and resolve basic but essential questions. For example, what is the biological background of these animals, and how many ways can zoonotic diseases spillover? This effort is not limited to species classification, biological characters, evolutionary footprints, hosted microbes, behavior, and spillover approaches, nor field investigation, genetics, molecular biology, physiological, microbiology, mathematics, management, and veterinary medicine/science. While we appreciate the efforts of the medical research community to develop vaccines and medications to mitigate the spread of emerging diseases and to reduce human mortality rates, we argue that generating a dynamic list of pathogenic microbes and their wildlife hosts also represents an urgent and critical tool in ecological epidemiology. We call for a global and cooperative effort to create, maintain, and update this information in order to reduce the severity of future pandemics. A Convergence Science approach to the study of animals that host potential infectious diseases may allow the prediction and prevention of zoonotic epidemics, reduce or ablate the risk of zoonotic infection, and ensure biosecurity and public health.

high-risk animals, zoonotic epidemics, Convergence Science, biosecurity, public health emergency

doi: 10.1360/TB-2020-0372