



新型冠状病毒信息 简报

第 13 期（2020 年 3 月 31 日报）

上海科技大学免疫化学研究所

生物学大数据平台和高通量筛选平台领衔编译制作

联系人：蒋立春 jianglch@shanghaitech.edu.cn

内容介绍

分类	标题名称
疫情播报	1. 2020年3月30日疫情
抗疫快报	2. 全球科学家“抗疫”在行动
流行病学	3. 在中国武汉市全面隔离解除后，如何预防新型冠状病毒 SARS-CoV-2 的第二次大爆发 4. ACE 血管紧张素转换酶的多态性频率分布与 COVID-19 感染的流行病学相关性的研究 5. 宠物会感染 Covid-19 吗？
临床病理	6. 研究在非严重 COVID-19 患者中 SARS-CoV-2 的持续存在与适应性免疫系统缺陷的相关性 7. 和新型冠状病毒肺炎的临床症状有些类似的电子烟引起的肺部损伤
药物研发	8. 羟基氯喹治疗 COVID-19 患者的疗效：随机临床试验结果 9. 药物基因的遗传信息指导 COVID-19 的个体化药物治疗 10. 高度致病性冠状病毒的 N 蛋白聚集通过 MASP-2 介导的补体过激引起肺部损伤
疾病模型	11. SARS-CoV-2 在雪貂体内的感染与快速传播
病毒起源	12. 特邀：新冠病毒可能的起源？

免责声明：

本简报仅作为科研参考之用，不构成医疗建议，如您怀疑自己感染新型冠状病毒，请去正规医院或者咨询医生

1. 2020年3月30日疫情

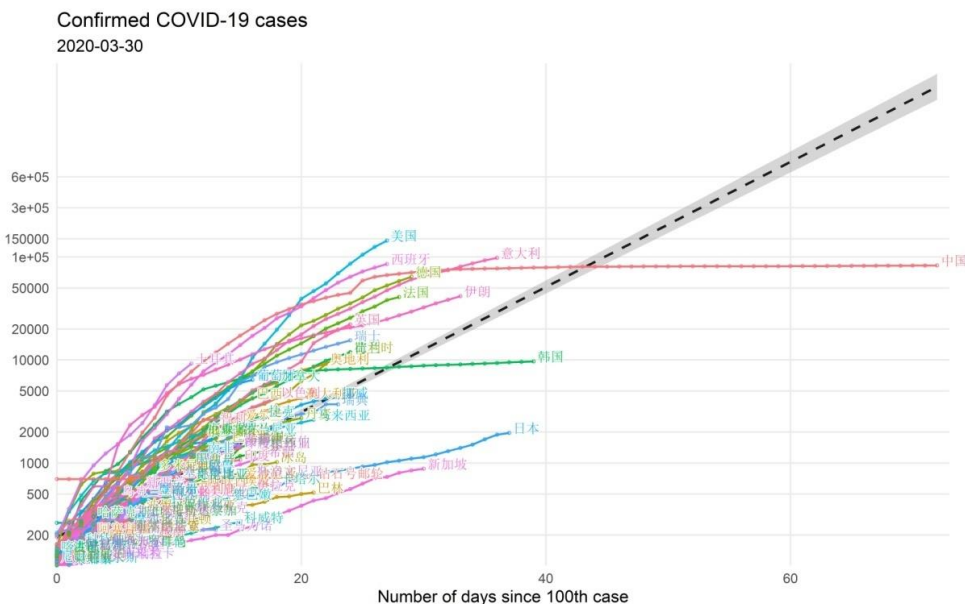
数据来源：WHO

发布时间：2020年3月30日北京时间下午4点

链接：<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>

根据 WHO 提供的数据，2020年3月30日全球累计确诊新型冠状病毒病人 693224 例，当日新增确诊 58411 例，累计死亡 33106 例，当日新增死亡 3215。

中国累计确诊 82447 例，累计死亡 3310 例，当日新增确诊 106 例，新增死亡 4 例。



各国确诊数量曲线（用 nCoV R 包 <https://github.com/GuangchuanYu/nCov2019> 作图，数据截止 3 月 30 日北京时间下午 4 点）

2. 全球科学家“抗疫”在行动

Tens of thousands of scientists are redeploying to fight coronavirus

来源：Nature

发布时间：2020-03-27

链接：<https://www.nature.com/articles/d41586-020-00905-9>

作者：Giuliana Viglione

编译：林浠

随着冠状病毒疫情的蔓延，全球各地的科研实验室陆续关闭，但成千上万的科学家并没有因此停止工作而是在尽一切可能贡献出自己的时间，物资和专业知识，努力寻找方法来帮助此次抗疫工作。各个大学正在组织，研究人员齐头并进，世界各地的所有人都在努力。

Twitter 充当了组织志愿者的平台。纽约市西奈山伊坎医学院的神经科学家 Nadia Khan 向当地的医院和检测机构提供了自己的专业知识，与前药理学家 Alexandria Trujillo 联合找到许多志愿者，并与所需机构密切联系起来。

奥地利维也纳儿童癌症研究所的病毒学家 Karin Kosulin 也停止了正在进行的实验，并准备好协助 COVID-19 相关的工作-协调一个团队在她的医院进行测试，她说：“世界各地都需要测试。”

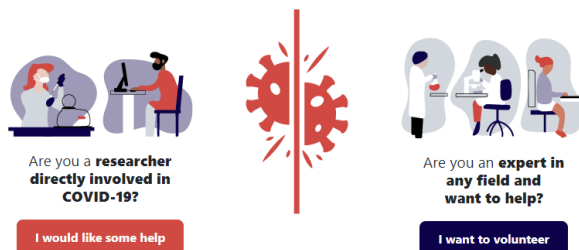
在哥伦比亚，López González 实验室的响应大大提高了哥伦比亚对 COVID-19 的测试能力。López González 说，尽管他对自己停止实验感到失望，但他为能为抗击这一流行病做出自

己的贡献感到自豪。

正在努力的人们不仅限于具有生物医学背景的人。3月18日，法国图卢兹国家科学研究中心的生物物理学家 Alfonso Pérez-Escudero，西班牙马德里国王胡安·卡洛斯大学的社会昆虫学家生物学家 Sara Arganda 和马克斯·普朗克动物研究所的 Daniel Calovi 在德国康斯坦茨发起了“集体对抗 COVID-19”计划 (<https://crowdfightcovid19.org/>)。其目的是集中力量，将志愿者与需要帮助的人员相匹配。在一周之内，他们聚集了一支由 32,000 多名科学家组成的队伍，并收到了来自世界各地的从事 COVID-19 研究前沿科学家们的数百个不同的帮助请求。他们组建了一个小组对临床研究相关文献进行整理分析，以帮助医院获得治疗患者的最新临床指南。



An initiative from the scientific community to put all available resources at the service of the fight against COVID-19.



3. 在中国武汉市全面隔离解除后，如何预防新型冠状病毒 SARS-CoV-2 的第二次大爆发

What is required to prevent a second major outbreak of the novel coronavirus SARS-CoV-2 upon lifting the metropolitan-wide quarantine of Wuhan city, China

来源: MedRxiv

发布时间: 2020.3.24

链接: <http://medrxiv.org/cgi/content/short/2020.03.24.20042374>

通讯作者: 庄贵华, 博士生导师, 现任西安交通大学医学部公共卫生学院院长, 参与卫生经济学评价、数学模型预测、吸毒人群乙肝免疫预防策略研究。

作者单位: 西安交通大学卫生科学中心公共卫生学院

编译: 张鹏伟

摘要:

背景: 为遏制冠状病毒 COVID-19 的流行, 中国政府于 2020 年 1 月 23 日对武汉市实施城市范围的隔离。取消隔离迫在眉睫。我们模拟了两个关键的卫生干预措施在隔离解除时对疫情的影响。

方法: 构建一个分区动态模型, 预测 COVID-19 流行病在不同隔离解除日的流行趋势, 调查不同接触率和口罩使用情况对疫情的影响。

结果: 本次疫情结束时, 共有 65572 人 (46156-95264) 感染该病毒, 其中公共接触者 16144 人 (14422-23447, 24.6%), 家庭接触者 45795 人 (32390-66395, 69.7%), 医院接触者 3633 人 (2344-5865, 5.5%) 和 2850 名 (1801-4981) 医务人员。武汉市共有 3262 例 (1592-6470) 死于 COVID-19 肺炎。对于提前解除隔离日期 (3 月 21 日), 如果公共接触恢复到 100% 的预

检疫水平，口罩使用需要维持在相对高的比率（85%）。相比之下，在4月18日解除隔离允许公众之间的接触调整到隔离前水平，口罩使用的水平大大降低（75%）。然而，在多数隔离解除场景中低口罩使用（<50%）与增加的公众接触（>100%）总是导致显著的第二次爆发。无论公众接触率和口罩使用率的任何组合，4月25日解除隔离将确保疫情的平稳下降。结论：在大城市范围内的隔离解除后，第二次流行病的预防是可行的，但需要维持高的口罩使用率和低的公众接触率。

Abstract

Background: The Chinese government implemented a metropolitan-wide quarantine of Wuhan city on 23rd January 2020 to curb the epidemic of the coronavirus COVID-19. Lifting of this quarantine is imminent. We modelled the effects of two key health interventions on the epidemic when the quarantine is lifted.

Methods: We constructed a compartmental dynamic model to forecast the trend of the COVID-19 epidemic at different quarantine lifting dates and investigated the impact of different rates of public contact and facial mask usage on the epidemic.

Results: We estimated that at the end of the epidemic, a total of 65,572 (46,156–95,264) individuals would be infected by the virus, among which 16,144 (14,422–23,447, 24.6%) would be infected through public contacts, 45,795 (32,390–66,395, 69.7%) through household contact, 3,633 (2,344–5,865, 5.5%) through hospital contacts and 2,850 (1,801–4,981) medical staff members). A total of 3,262 (1,592–6,470) would die of COVID-19 related pneumonia in Wuhan. For an early lifting date (21st March), facial mask needed to be sustained at a relatively high rate ($\geq 85\%$) if public contacts were to recover to 100% of the pre-quarantine level. In contrast, lifting the quarantine on 18th April allowed public person-to-person contact adjusted back to the pre-quarantine level with a substantially lower level of facial mask usage (75%). However, a low facial mask usage (<50%) combined with an increased public contact (>100%) would always lead a significant second outbreak in most quarantine lifting scenarios. Lifting the quarantine on 25th April would ensure a smooth decline of the epidemics regardless of the combinations of public contact rates and facial mask usage. Conclusion: The prevention of a second epidemic is viable after the metropolitan-wide quarantine is lifted but requires a sustaining high facial mask usage and a low public contact rate.

4. ACE 血管紧张素转换酶的多态性频率分布与 COVID-19 感染的流行病学相关性的研究

The host's angiotensin-converting enzyme polymorphism may explain epidemiological findings in COVID-19 infections

来源: Clinica Chimica Acta

发布日期: 2020.03.31

链接: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898120301339?via%3Dihub>

通讯作者: Joris R. Delanghe

作者单位: Dept. of Clinical Chemistry, Ghent University, Belgium

编译: 孔娟

摘要:

血管紧张素转化酶 2(ACE2)作为受体介导 2019-nCoV 进入细胞,是目前最有可能防治 COVID-

19 的靶点之一。血管紧张素转换酶 1 (ACE1) 的特征在于内含子 16 中的基因缺失/插入 (D/I) 多态性, 其与血管紧张素转换酶的循环和组织浓度的改变相关。D 等位基因与血管紧张素转换酶 2 的表达减少有关。有研究显示这种脱氧核糖核酸多态性因地域差异而不同, 本文对欧洲多个国家的 ACE 血管紧张素转换酶的多态性频率分布与 COVID-19 感染的流行病学相关性进行了研究。

研究者将在 25 个不同欧洲国家获得的 ACE1 基因的 D 等位基因频率与 2020 年 3 月 20 日由约翰·霍普金斯大学计算的 COVID-19 的患病率和死亡率进行了比较, 相关数据见下图。结果显示 COVID-19 感染的患病率与血管紧张素转换酶 D 等位基因频率呈负相关: $\log(\text{prevalence; number of cases}/106 \text{ inhabitants}) = 6.358 - 0.079 (\text{D-allele frequency, \%})$, $r^2 = 0.378$; $p = 0.001$ 。大约 38% 的患病与 ACE1 D 等位基因的相对频率有一定的相关性。同时发现 COVID-19 引起的死亡率和 ACE1 D 等位基因频率之间有显著的相关性。此外两个亚洲国家, 中国和韩国, 也具有低 D 等位基因频率的特征。

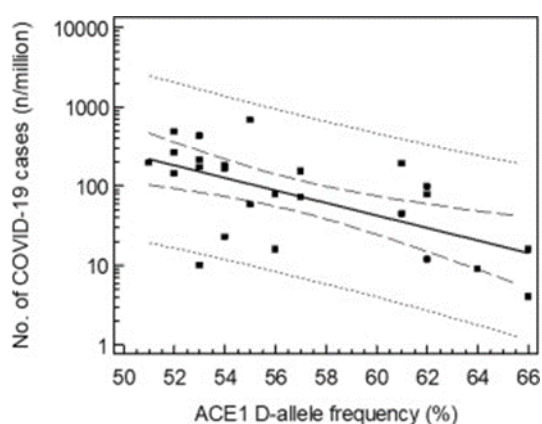


Fig. Prevalence of COVID 19 in 25 European countries (on March 20, 2020 vs. ACE1 D-allele frequency (%): $\log(\text{prevalence; no. of cases}/106 \text{ inhabitants}) = 6.358 - 0.079 (\text{D-allele frequency, \%})$, $r^2 = 0.378$; $p = 0.001$.

Abstract:

As this D/I polymorphism shows an important geographical variation, we postulated that the variability in D/I genotype distribution might partly explain the variable prevalence of the COVID-19 infection amongst continental European countries. Therefore, we compared the D-allele frequency of the ACE1 gene as obtained in 25 different European countries with the prevalence and mortality of COVID-19, as calculated on March 20, 2020 by Johns Hopkins. Fig. 1 shows the regression data. The log transformed prevalence of COVID-19 infections inversely correlates with the ACE D allele frequency: $\log(\text{prevalence; number of cases}/106 \text{ inhabitants}) = 6.358 - 0.079 (\text{D-allele frequency, \%})$, $r^2 = 0.378$; $p = 0.001$. About 38% of the variability of the prevalence can be explained by the relative frequency of the ACE1 D-allele. Similarly, a significant correlation could be noted between COVID-19 caused mortality (Spearman $r = -0.510$, $p = 0.01$) and the prevalence of the ACE1 D-allele. It should also be noted that China and Korea, are also characterized by low D allele frequencies.

5. 宠物会感染 Covid-19 吗?

Can companion animals become infected with Covid-19?

来源: veterinaryrecord

发布时间: 2020-03-27

来源链接: <https://veterinaryrecord.bmj.com/content/186/12/388.2>

作者单位: 香港城市大学

通讯作者: Angel Almendros

内容摘要:

兽医界一直在关注 Covid-19 全球大流行的进展, 以确定其对动物的风险和人畜相互传染的可能性。除了一些特例, 大多数家畜的冠状病毒 (CoV) 感染症状主要与胃肠道疾病有关。冠状病毒的遗传多样性和宿主的多样性可能与它们的较高的突变频率和 RNA 的不稳定性有关。CoVs 未来可能爆发并成为公共卫生问题。

2020 年 2 月 28 日, 香港渔农自然护理署 (AFCD) 发布声明说, 一只狗的 SARS-CoV-2 检测呈阳性。该声明提出后, 人们产生疑问, 潜在的宠物感染将对人类产生怎样的影响。

该香港病例是一只 17 岁的博美, 有多种合并症, 在狗主人检测出 Covid-19 阳性后, 这条狗被转入 AFCD。根据人类病例的检测手段, AFCD 收集了这只博美犬的口腔、鼻腔和直肠标本并进行检测。这只狗的样品进行了血清学检测, 病毒培养和 RT-PCR 检测, 其中 RT-PCR 被认为是诊断 Covid-19 最敏感的方法。

来自口腔和鼻腔的样本在两周的时间里连续五次检测呈 Covid-19 弱阳性。这只博美一直在政府养狗场进行隔离, 持续的 PCR 弱阳性结果排除了潜在的人对动物的污染, 也排除了在检测期间再次接触来自人类患者的病毒的可能性。香港大学和香港城市大学的病毒学和传染病专家以及世界动物健康组织 (OIE) 认为这是一例真正的感染。

尽管 PCR 结果均是阳性, 但值得注意的是, 这条狗的病毒培养和血清学测试都是阴性。这说明即使提供了最好的培养基, 病毒也无法生长。同时, 这条狗没有实现血清转换, 产生抗病毒的抗体。这些结果表明, 这条狗没有传染给其他宠物或人, 弱感染并没有引起它的免疫反应。AFCD 表示, 这只狗没有出现任何 Covid-19 相关的临床症状。

在 3 月 12 日和 13 日连续两次 PCR 结果呈阴性后, 检疫中心释放了这条博美, 它返回到已经康复的主人家中。此时, 狗和主人均已 Covid-19 康复。但是, 这只博美三天后死亡。狗的主人不允许对其进行尸检, 但据报道, 狗的死亡不太可能与 Covid-19 有关。

之后, 另一条两岁的德国牧羊犬 Covid-19 检测呈阳性, 也是一名 Covid-19 患者的狗。进一步的 RT-PCR、血清学和病毒培养的结果有望在不久的将来提供更多的信息。目前为止, 其他几只狗和猫的 PCR 结果均为阴性。香港计划开展研究, 以更好地了解 SARS-CoV-2 感染在家畜中的风险和后果。

没有证据表明狗或猫会产生 Covid-19 的临床症状或感染人。

正如在 2003 香港的 SARS 冠状病毒爆发时, 许多宠物被感染但从未生病, 没有证据表明狗或猫会生病或感染人。

The veterinary community has been following the evolution of the global pandemic of Covid-19 to identify risks to animals and possible zoonotic transmission. With some exceptions, most coronavirus (CoV) infections in domestic animals are predominantly associated with gastrointestinal disease. Their genetic diversity and variety of hosts are likely to be connected to their high mutation frequency and their RNA instability.^{1, 2} This makes CoVs a public health concern with

future outbreaks being predicted.¹

On 28 February 2020 the Agriculture, Fisheries and Conservation Department (AFCD) of Hong Kong released a statement that a dog had tested positive to the SARS-CoV-2.³ That statement raised many questions from clients and colleagues about how potential pet infections could affect us, not only here in Hong Kong but also, worldwide.

The case was a 17-year-old Pomeranian dog, which had multiple comorbidities, and was referred to the AFCD after the owner had tested positive for Covid-19. Oral, nasal and rectal samples were collected for testing as is suggested for human cases.⁴ The dog had serological, culture and RT-PCR tests, the latter of which is regarded as the most sensitive test for the diagnosis of Covid-19.⁵

Samples from the oral and nasal cavity tested weakly positive to Covid-19 in five successive separate tests over a two-week period. A potential human-to-animal contamination was ruled out by the persistent weakly positive PCR results, and re-exposure to the virus from infected people between testing periods was also ruled out as the dog was confined in quarantine at government kennels. These results suggest a true infection, as agreed by virology and infectious disease experts from the University of Hong Kong, the City University of Hong Kong and the World Organisation for Animal Health (OIE).

Although the PCR results were always positive, it is important to note that the dog also had culture and serological tests that were both negative. That would suggest that the virus was unable to grow even when the best possible medium was provided. Also, the dog never seroconverted to create antibodies against the virus. These results suggest that the dog was never contagious to other pets or people, and the weak infection was not causing an immune response in the dog. The AFCD stated that the dog never had any relevant clinical signs.

After two consecutive negative PCR results on 12 and 13 March, the dog was released from the quarantine centre and returned home to the recovered owner; at this point both were free of Covid-19 infection. However, the dog died three days later. Unfortunately, the owner did not allow a postmortem examination, but as reported, the death of the dog was very unlikely to have been associated with Covid-19.

Since then, another dog has tested positive to Covid-19, a two-year-old German shepherd dog, also owned by a patient with Covid-19 infection.⁶ Results of further RT-PCR, serology and viral culture will hopefully shed more light soon. So far, several other dogs and cats have been tested with negative PCR results. Research studies are being planned in Hong Kong to better understand the risks and consequences of SARS-CoV-2 infections in domestic animals.

There is no evidence that dogs or cats could become sick or infect people. As in the previous SARS-CoV outbreak in Hong Kong in 2003, where a number of pets were infected but never became sick, there is no evidence that dogs or cats could become sick or infect people.

6. 研究在非严重 COVID-19 患者中 SARS-CoV-2 的持续存在与适应性免疫系统缺陷的相关性

Persistent SARS-CoV-2 presence is accompanied with defects in adaptive immune system in non-severe COVID-19 patients

来源: medrxiv

发表时间: 2020-3-26

链接: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.26.20044768v1>

通讯作者: Yafei Huang/Zhenshun Cheng

作者单位: 华中科技大学/武汉大学中南医院

编译: 刘焕珍

摘要:

本研究旨在检查非严重 COVID-19 患者中适应性免疫细胞变化与病毒 RNA 持续存在的相关性, 并评估其在这些患者的出院管理中的潜在应用。与 PA (入院时阳性患者) 相比, PP (持续阳性患者) 的检查结果有明显的改善, 包括 WBC、中性粒细胞、淋巴细胞、中性粒细胞与淋巴细胞的比率、白蛋白、AST、CRP、SAA 和 IL-6。PP 组的 CD3 + T 细胞、CD4 + T 细胞和 NK 细胞的绝对数量明显高于 PA 组, 与健康对照组的数量相当。与 PPN (PP 患者经检测后转为阴性) 组和健康受试者相比, PPP (PP 患者经检测后仍为阳性) 组的 B 细胞和 T 细胞明显减少。与 10 名 PPN 患者的这些淋巴细胞亚群的对比, 结果表明当 SARS-CoV-2 测试转为阴性时, T 细胞和 B 细胞的数量显著增加。非严重 COVID-19 患者中持续存在的 SARS-CoV-2 与适应性免疫细胞数量减少有关。在鉴定 COVID-19 患者是否完全康复时, 淋巴细胞亚群的检验可能具有临床意义。

Abstract

This study was designed to examine the correlation of changes in adaptive immune cells with persistent viral RNA presence in non-severe COVID-19 patients, and to evaluate its potential application in discharge management for these patients. Compared with PA (positive on admission) patients, PP (persistently positive) patients had much improved laboratory findings, including WBCs, neutrophils, lymphocytes, neutrophil-to-lymphocyte ratio, albumin, AST, CRP, SAA, and IL-6. The absolute numbers of CD3+ T cells, CD4+ T cells, and NK cells were significantly higher in PP group than that in PA group, and were comparable to that in healthy controls. PPP (PP patients tested positive again) subgroup had markedly reduced B cells and T cells compared to PPN (PP patients tested negative) group and healthy subjects. Paired results of these lymphocyte subpopulations from 10 PPN patients demonstrated that the number of T cells and B cells significantly increased when the SARS-CoV-2 tests turned negative. Persistent SARS-CoV-2 presence in non-severe COVID-19 patients is associated with reduced numbers of adaptive immune cells. Monitoring lymphocyte subpopulations could be clinically meaningful in identifying fully recovered COVID-19 patients.

7. 和新型冠状病毒肺炎的临床症状有些类似的电子烟引起的肺部损伤

编译: 蒋立春

导读:

因为症状和 COVID-19 相似性，引起急性呼吸衰竭，电子烟最近成为另一个引起关注的公共卫生健康话题。

根据美国 CDC 的报道，2019 年 8 月出现第一例因为使用电子烟而引起肺部损伤的病人，9 月因为电子烟引起肺部损伤的病人人数达到顶峰。截止到 2020 年 2 月 18 日，美国一共有 2807 人因为电子烟而住院，其中 68 人死亡

(https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html)。

据 2020 年 2 月的一篇新英格兰医学杂志的报告，对 51 名来自美国多个州的 51 名因为使用电子烟而产生肺部损害的病人和 99 名健康人的肺部灌洗液进行分析，发现 Vitamin E acetate 维生素 E 乙酸酯存在于其中 48 个病人的样品中。该研究认为该化学物质可能与电子烟引起的肺损伤有关 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1916433>。

电子烟产品使用和急性呼吸肺部损伤病例报道

E-Cigarette, or Vaping, Product Use Associated Lung Injury (EVALI) with Acute Respiratory Failure in Three Adolescent Patients: a Clinical Timeline, Treatment, and Product Analysis

来源: Journal of Medical Toxicology

发布时间: 2020-03-19

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13181-020-00765-9>

在下面这篇最近的报道中，作者通过 3 个青少年案例讲解了电子烟引起的急性呼吸衰竭的临床时间线、治疗以及电子烟里可能有毒物质的更多分析。作者讲到治疗方案主要是高浓度的类固醇和抗生素。对一例病人提供的电子烟里的填充物质进行质谱分析，除了维生素乙酸酯，研究者们还发现了了几种杀虫剂的成分。

编者按:

虽然中国新型冠状病毒肺炎诊疗专家共识第七版讲氯喹作为治疗药物之一，全中国相关氯喹/羟基氯喹的临床试验有 10 多个；美国 FDA 也刚刚宣布批准羟基氯喹用于治疗 COVID-19, 仍然缺乏关于氯喹/羟基氯喹的对照临床试验结果。

8. 羟基氯喹治疗 COVID-19 患者的疗效：随机临床试验结果

Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial

来源: medRxiv

发布日期: 2020.3.22

链接: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v1>

通讯作者: Zhan Zhang

作者单位: 武汉大学人民医院/湖北省人民医院

编译: 张丽双

摘要:

目的: 这项研究旨在评价羟基氯喹 (HCQ) 治疗 COVID-19 的疗效。

主要方法: 随机平行对照试验入组自 2020 年 2 月 4 日至 2 月 28 日, 武汉大学人民医院收治的 62 例 COVID-19 患者。其中男性占 46.8% (29/62), 女性占 53.2% (33/62), 平均年龄 44.7 (15.3) 岁。对照组与羟基氯喹组在年龄和性别分布上无差异。31 名患者被分配接受额外的 5 天羟基氯喹 (400 mg/d) 治疗, 评估治疗前和治疗 5 天后在临床恢复时间 (TTCR)、

临床特征和放射学结果上的差异，以判断羟基氯喹的效果。

主要发现：从临床恢复时间来看，羟基氯喹治疗组体温恢复时间和咳嗽缓解时间明显缩短。此外，与对照组（54.8%，17/31）相比，羟基氯喹治疗组（80.6%，25/31）肺炎改善患者比例更高。值得注意的是，在62名患者中，共有4名患者进展为重症，所有这四名患者均发生在未接受羟基氯喹治疗的对照组。羟基氯喹治疗组有2例出现轻度不良反应。

意义：在COVID-19患者中，羟基氯喹能显著缩短临床恢复时间，促进肺炎的吸收。

Abstract:

Aims: Studies have indicated that chloroquine (CQ) shows antagonism against COVID-19 in vitro. However, evidence regarding its effects in patients is limited. This study aims to evaluate the efficacy of hydroxychloroquine (HCQ) in the treatment of patients with COVID-19.

Main methods: From February 4 to February 28, 2020, 62 patients suffering from COVID-19 were diagnosed and admitted to Renmin Hospital of Wuhan University. All participants were randomized in a parallel-group trial, 31 patients were assigned to receive an additional 5-day HCQ (400 mg/d) treatment, Time to clinical recovery (TTCR), clinical characteristics, and radiological results were assessed at baseline and 5 days after treatment to evaluate the effect of HCQ.

Key findings: For the 62 COVID-19 patients, 46.8% (29 of 62) were male and 53.2% (33 of 62) were female, the mean age was 44.7 (15.3) years. No difference in the age and sex distribution between the control group and the HCQ group. But for TTCR, the body temperature recovery time and the cough remission time were significantly shortened in the HCQ treatment group. Besides, a larger proportion of patients with improved pneumonia in the HCQ treatment group (80.6%, 25 of 32) compared with the control group (54.8%, 17 of 32). Notably, all 4 patients progressed to severe illness that occurred in the control group. However, there were 2 patients with mild adverse reactions in the HCQ treatment group.

Significance: Among patients with COVID-19, the use of HCQ could significantly shorten TTCR and promote the absorption of pneumonia.

9. 药物基因的遗传信息指导 COVID-19 的个体化药物治疗

Genetic Profiles in Pharmacogenes Indicate Personalized Drug Therapy for COVID-19

来源： medRxiv, 预印本

发布时间： 2020-03-30

来源链接： <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.23.20041350v1>

内容摘要：

背景：2019年冠状病毒病（COVID-19）目前已成为全球大流行。许多药物显示出了COVID-19的治疗潜力。然而，在COVID-19治疗中，对可能导致人群间药物显示功效和毒性差异的遗传因素仍然是未知的。来自中南大学湘雅医院、教育部药物基因组学应用技术工程研究中心、湖南省妇科肿瘤诊疗工程研究中心、湖南省胃肠道肿瘤精确诊疗重点实验室和中南大学湘雅三院的研究团队，针对COVID-19的药物基因组学开展了相关研究。本文的通讯作者为中南大学湘雅医院的尹继业教授和中南大学湘雅三院的Cheng-Xian Guo博士。

方法：研究人员从临床指南和临床试验数据库中选择了67种可能用于COVID-19治疗的药物（DCTs），包括313个与这些治疗药物相关的药物基因。收集了125,748个外显子的突变

信息进行种族差异分析。利用 17 例健康成人的单细胞 RNA 测序 (scRNA-seq) 数据, 评价药物靶点基因在单细胞层面的表达水平。

结果: 包括 CYP3A4、ABCB1、SLC01B1、ALB、CYP3A5 在内的药物基因参与了 COVID-19 多种药物代谢的过程。预测了 DCTs 的 224 个潜在的药物相互作用 (DDIs), 其中 112 个已经被报道。在与治疗 COVID-19 的药物利巴韦林、 α -干扰素、氯喹和洛匹那韦相关的 VDR、ITPA、G6PD、CYP3A4 和 ABCB1 等药物基因中, 发现了常见的非同义突变的频率存在种族差异。此外, 2019-nCoV 的药物靶点蛋白之一 ACE2 只在部分肺细胞中被发现, 这使得氯喹等阻止病毒与 ACE2 结合的药物比甲磺酸卡莫司他 (针对 TMPRSS2 蛋白酶, 广泛表达于各种细胞) 等其他靶向药物更具特异性。

结论: 该研究指出和 COVID-19 治疗相关的药物中, 至少有 17 种存在药物代谢基因的药应该在风险等位基因携带者比例高的人群中谨慎使用。至少 29 种有潜在药物相互作用的药物已经被报道可能受到其他药物相互作用的影响, 需要尽可能用没有相互作用的类似药物代替。

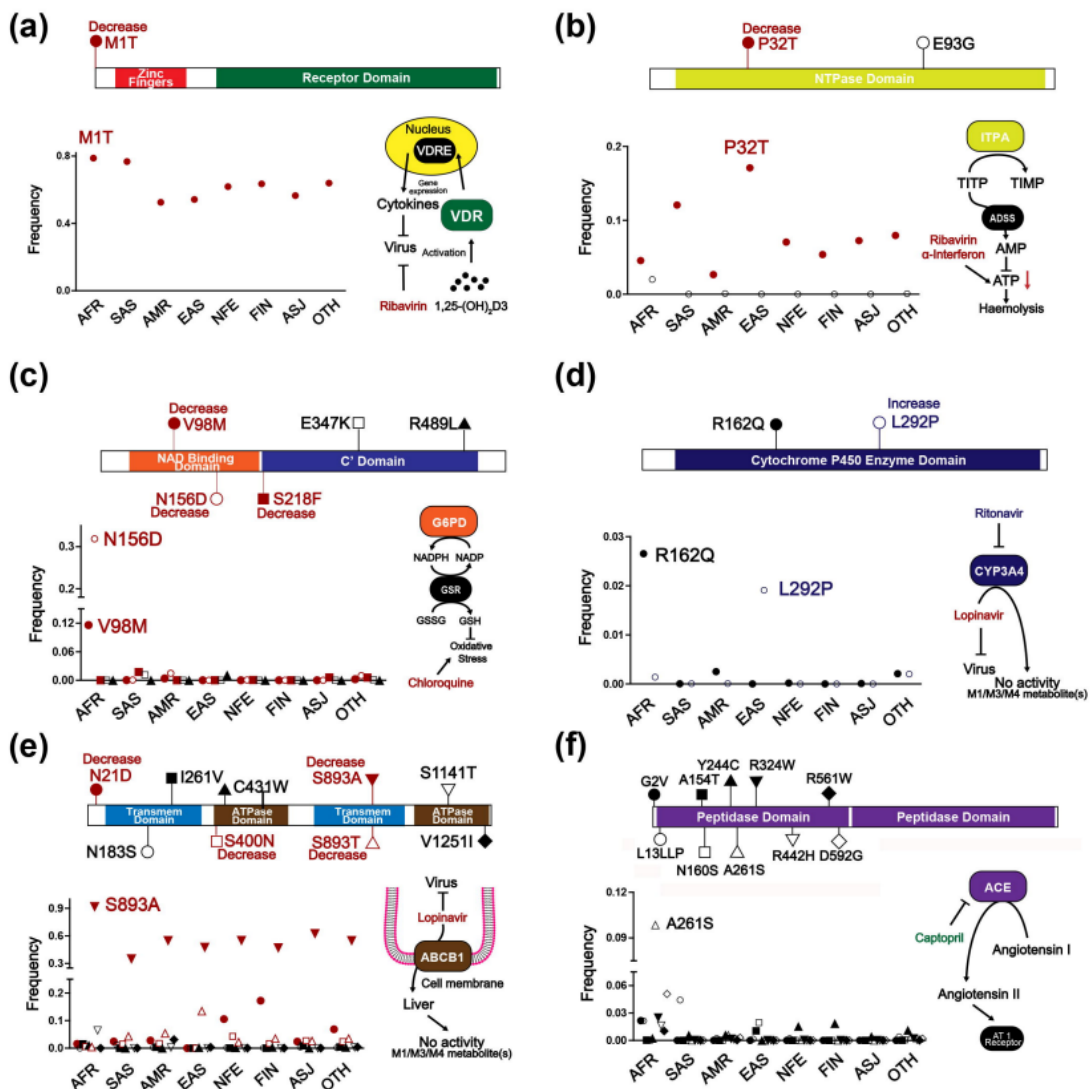


Figure 3: Variations profiles of pharmacogenes of drugs for COVID-19 therapy.

(a) The distribution of all variations in pharmacogenes, which were classed according to their locations and functions. (b) The distribution of all variations in pharmacogenes, which were classed according to their frequency. (c) The proportion of variations with different frequency in eight different populations. (d) The number and distributions of variations in four different categories of important pharmacogenes.

Abstract:

Background: The coronavirus disease 2019 (COVID-19) has become a global pandemic currently. Many drugs showed potential for COVID-19 therapy. However, genetic factors which can lead to different drug efficiency and toxicity among populations are still undisclosed in COVID-19 therapy.

Methods: We selected 67 potential drugs for COVID-19 therapy (DCTs) from clinical guideline and clinical trials databases. 313 pharmacogenes related to these therapeutic drugs were included. Variation information in 125,748 exomes were collected for racial differences analyses. The expression level of pharmacogenes in single cell resolution was evaluated from single-cell RNA sequencing (scRNA-seq) data of 17 healthy adults.

Results: Pharmacogenes, including CYP3A4, ABCB1, SLC01B1, ALB, CYP3A5, were involved in the process of more than multi DCTs. 224 potential drug-drug interactions (DDIs) of DCTs were predicted, while 112 of them have been reported. Racial discrepancy of common nonsynonymous mutations was found in pharmacogenes including: VDR, ITPA, G6PD, CYP3A4 and ABCB1 which related to DCTs including ribavirin, α -interferon, chloroquine and lopinavir. Moreover, ACE2, the target of 2019-nCoV, was only found in parts of lung cells, which makes drugs like chloroquine that prevent virus binding to ACE2 more specific than other targeted drugs such as camostat mesylate.

Conclusions: At least 17 drugs for COVID-19 therapy with predictable pharmacogenes should be carefully utilized in risk races which are consisted of more risk allele carriers. At least 29 drugs with potential of DDIs are reported to be affected by other DDIs, they should be replaced by similar drugs without interaction if it is possible. Drugs which specifically targeted to infected cells with ACE2 such as chloroquine are preferred in COVID-19 therapy.

10. 高度致病性冠状病毒的 N 蛋白聚集通过 MASP-2 介导的补体过激引起肺部损伤

Highly pathogenic coronavirus N protein aggravates lung injury by MASP-2-mediated complement over-activation

One Sentence Summary: The lectin pathway of complement activation is a promising target for the treatment of highly pathogenic coronavirus induced pneumonia

补体激活的凝集素通路是治疗高致病性冠状病毒感染引起的肺炎的一个潜力的靶点

发布时间：2020-03-30

来源：<http://medrxiv.org/cgi/content/short/2020.03.29.20041962>

编译：蒋立春

非典（SARS-CoV），中东呼吸综合症（MERS-CoV）和新型冠状病毒（SARS-CoV-2）的致病性和致死率与免疫系统过度反应有关系。但其具体机制不清楚。通过蛋白序列比对，作者发现高致病性冠状病毒 SARS-CoV 的 N 蛋白（核衣壳蛋白）和其他普通冠状病毒的序列一致性较低（20-30%），但是和高致病性的 SARS-CoV-2 以及 MERS-CoV 的序列一致性更高（91%和 51%）。另外 N 蛋白是非典病人血中最丰富的病毒蛋白。

该研究中，作者从以下几个方面说明高度致病性冠状病毒的 N 蛋白聚集通过 MASP-2 介导的补体过激引起肺部损伤，并且抑制补体激活可能是一个好的治疗途径。

作者首先在体外生化实验中证明 SARS-CoV，SARS-CoV-2 和 MERS-CoV 病毒的 N 蛋白可以结合 MASP-2。MASP-2 是补体激活的凝集素通路中的关键丝氨酸蛋白酶。

作者证明 SARS-CoV，MERS-CoV 和 SARS-CoV-2 的 N 蛋白可以通过 MASP-2 激活补体系统。

抑制 N 蛋白和 MASP-2 的结合或者抑制补体激活都可以大大降低 N 蛋白引起的补体过度激活导致的肺部损伤。在 COVID-19 病人中也观察到了补体激活。研究者们针对这个通路开展了一个用 C5a 的单克隆抗体对危重病人进行治疗。由于试验还没有结束，作者展示了两个病人的例子来说明抑制补体激活可能是治疗高致病性冠状病毒引起的疾病的通用治疗方法。

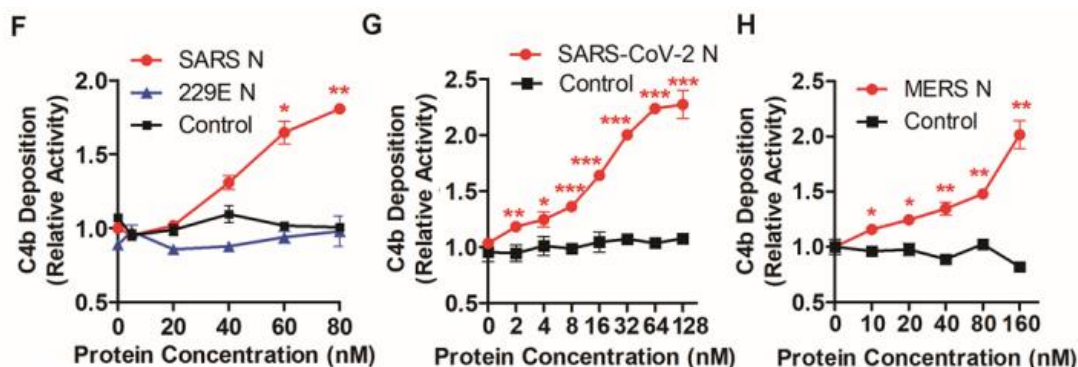
作者用 SARS-CoV N 蛋白提前处理过的小鼠进行 LPS 处理（LPS 处理是一个经典的制造炎症模型的方法），发现处理组小鼠比对照组小鼠的补体激活程度显著升高。

作者进一步在 MASP2 敲除的小鼠中进行实验，发现 SARS 或者 MERS N 蛋白预处理的小鼠在被 LPS 刺激后，比野生型小鼠生存率更高。

因为 SARS-CoV 和 SARS-CoV-2 在小鼠中只引起轻的肺部损伤，不能观察到补体过激反应，作者对 COVID-19 的临床病人进行了检测。在病人的肺组织中发现了很强的补体相关信号。

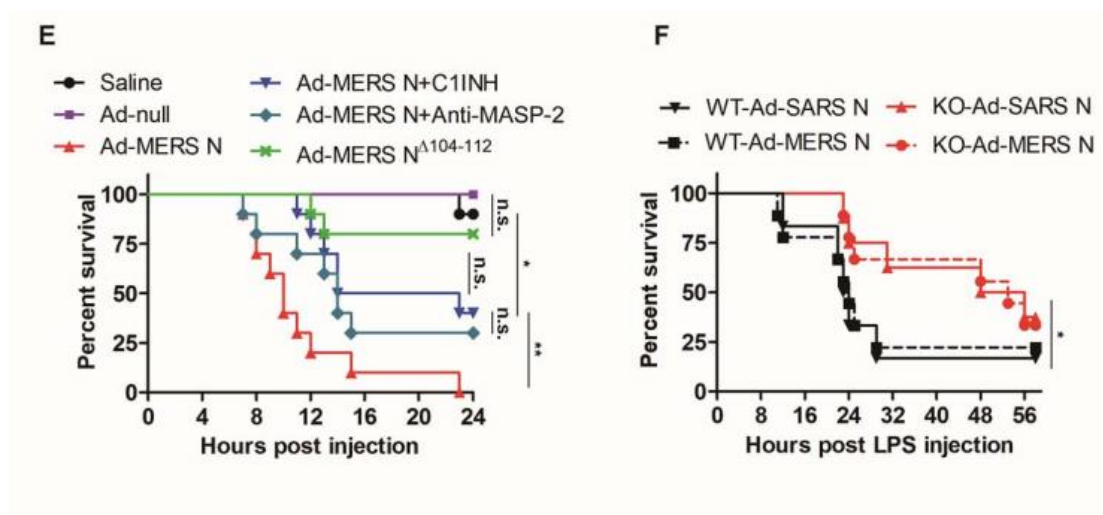
此前研究者在 COVID-19 病人进行遗体解剖时也发现肺部组织存在 N 蛋白。

最后作者讲到 NMPA 紧急批准一个正在开展其他适应症临床 II 期试验的 C5a 重组单抗在 COVID-19 病人上进行临床试验。临床试验 ID2020L0003 还未结束。作者对接受治疗的两名病人的临床情况进行了描述。我们拭目以待该临床试验的结果。



图二. F 体外细胞学实验中高致病性冠状病毒 N 蛋白剂量依赖通过 MASP-2 激活补体 C4 的切割

The N proteins induce MASP-2 auto-activation and C4 cleavage



图三 E、F: N 蛋白前置处理小鼠加剧了 LPS 引起的肺炎
N proteins potentiate LPS-induced pneumonia in mice

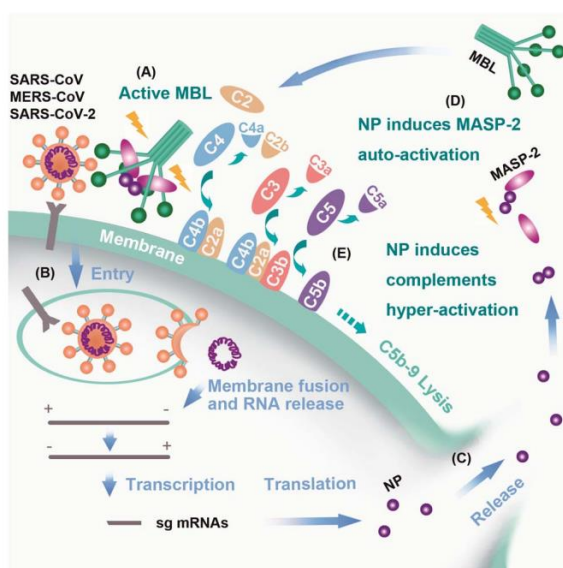


图 6 Schematic representation of MBL pathway over-activated by N protein of SARS/MERSCoV or SARS-CoV-2.

An excessive immune response contributes to SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2 pathogenesis and lethality, but the mechanism remains unclear. In this study, the N proteins of SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2 were found to bind to MASP-2, the key serine protease in the lectin pathway of complement activation, resulting in aberrant complement activation and aggravated inflammatory lung injury. Either blocking the N protein:MASP-2 interaction or suppressing complement activation can significantly alleviate N protein-induced complement hyper-activation and lung injury *in vitro* and *in vivo*. Complement hyper-activation was also observed in COVID-19 patients, and a promising suppressive effect was observed when the deteriorating patients were treated with anti-C5a monoclonal antibody. Complement suppression may represent a common therapeutic approach for pneumonia induced by these highly pathogenic coronaviruses.

11. SARS-CoV-2 在雪貂体内的感染与快速传播

Infection and Rapid Transmission of SARS-CoV-2 in Ferrets

来源: Journal pre-proof

发布时间: 2020-03-23

来源链接: https://els-jbs-prod-cdn.jbs.elsevierhealth.com/pb-assets/journals/research/cell-host-microbe/PDFs/chom_2285_preproof-1585580136920.pdf

作者单位: 韩国国立忠北大学和韩国国家医疗中心等单位

通讯作者: Jae U. Jung 和 Young Ki Choi

内容摘要:

COVID-19 在全球爆发, 为阻止 SARS-CoV-2 的传播, 了解 SARS-CoV-2 的体内特性是当务之急。该研究描述了 SARS-CoV-2 感染和传播的雪貂模型, 雪貂模型能够反映人类 COVID-19 的各个方面。实验包括 24 只雪貂, 6 只雪貂被 SARS-CoV-2 直接感染; 6 只雪貂与被直接感染组同笼饲养, 为直接接触组; 间接接触组 6 只雪貂与直接感染组中间加了可渗透的隔板; 另有 6 只雪貂为 PBS 对照组。SARS-CoV-2 感染后的雪貂体温升高, 体内病毒复制。尽管未出现死亡雪貂, 但感染 SARS-CoV-2 的雪貂在感染后 8 天内, 在鼻腔冲洗液、唾液、尿液和粪便中存在病毒。在接触 2 天后, 直接接触组所有雪貂中均检测到 SARS-CoV-2。此外, 间接接触组部分雪貂 (2/6) 病毒 RNA 也呈阳性, 说明病毒通过空气传播。在雪貂鼻甲、气管、肺和肠道中检测到病毒抗原, 感染的肺中出现急性细支气管炎症状。因此, 雪貂作为 COVID-19 感染和传播的动物模型, 可能有助于 SARS-CoV-2 的治疗和疫苗开发。

Abstract

The outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) emerged in China and rapidly spread worldwide. To prevent SARS-CoV-2 dissemination, understanding the in vivo characteristics of SARS-CoV-2 is a high priority. We report a ferret model of SARS-CoV-2 infection and transmission that recapitulates aspects of human disease. SARS-CoV-2-infected ferrets exhibit elevated body temperatures and virus replication. Although fatalities were not observed, SARS-CoV-2-infected ferrets shed virus in nasal washes, saliva, urine and feces up to 8 days post infection. At 2 days post-contact, SARS-CoV-2 was detected in all naïve direct contact ferrets. Furthermore, a few naïve indirect contact ferrets were positive for viral RNA, suggesting airborne transmission. Viral antigens were detected in nasal turbinate, trachea, lungs, and intestine with acute bronchiolitis present in infected lungs. Thus, ferrets represent an infection and transmission animal model of COVID-19 that may facilitate development of SARS-CoV-2 therapeutics and vaccines.

12. 新冠病毒接近的起源

The proximal origin of SARS-CoV-2

文章来源: Nature Medicine

文章作者: Kristian G. Andersen et al.

文章发布时间及来源: 2020 年 3 月 17 日

<https://www.nature.com/articles/s41591-020-0820-9>

基因组学研究揭示 COVID-19 的自然起源

Genomic Study Points to Natural Origin of COVID-19

报道作者: Dr. Francis Collins, 美国 NIH 的 director

报道时间及来源:

2020 年 3 月 26 日

<https://directorsblog.nih.gov/2020/03/26/genomic-research-points-to-natural-origin-of-covid-19/>

编译: 杨珍珍

作者的核心思想: Francis Collins 认为新冠在使人致病前很久就已经能从动物 jump 到人身上。

总结: SARS-CoV-2 基因组有 2 个显著特征: 一是新冠病毒的基因组中所编码的刺突蛋白 (spike protein) 的受体结合结构域 (RBD domain) 发生的突变导致 6 个关键氨基酸的改变, 使其获得了能感染人及与人具有类似 ACE2 的动物的能力。二是 S1-S2 蛋白的交界处有一个 12 个碱基的插入, 产生了多碱性切割位点 (polybasic cleavage site, RRAR) 以及可能决定其躲避免疫系统攻击的 O-连接型聚糖 (O-linked glycan)。作者认为 SARS-CoV-2 并非实验室泄漏或者人工改造病毒的产物。作者认为, 由于刺突蛋白上的关键的 6 个氨基酸的突变只在 SARS-CoV-2 和穿山甲身上分离的病毒上存在, 而这 12 个插入性的碱基只在 SARS-CoV-2 上存在, 从而提出解释新冠起源可能的 2 步途径: 第一步, 在一个与人具有相似 ACE2 的动物宿主上进化出特征 1 (S 蛋白 RBD 上决定与人的 ACE2 结合的 6 个关键的氨基酸), 使其获得寄生在人身上的能力; 第二步, 在人与人的传播中进化出了 12 个碱基的插入导致其获得了多碱性切割位点 (polybasic cleavage site) 和 O-连接型聚糖 (O-linked glycan), 可能导致其具有较强的传播性和致病性。

SARS-CoV-2 基因组的显著特征

此次的 SARS-CoV-2 进化出了使其能够与人的受体蛋白 ACE2 结合的能力

SARS-CoV-2 的刺突蛋白在 S1-S2 的边界 (Junction) 之间具有一个 12 个 bp 的插入突变, 导致其具有功能性的多碱性切割位点 (furin 一种多碱性蛋白酶)

特征 (1) —— 新冠的 S 蛋白的 RBD 发生的 6 个关键的突变

冠状病毒的基因组中所编码的最不保守的便是它的刺突蛋白 (spike protein) 上的受体结合结构域 (RBD domain)。在决定能与 ACE2 受体结合的 6 个关键的氨基酸中, 有 5 个是与 SARS-CoV 不同的。作者认为这 6 个位点定向选择, 是决定其能与人的, 雪貂和猫等具有高度相似的 ACE2 受体结合的原因。

特征 (2) —— 多碱性切割位点 (RRAR) 以及 O-连接型聚糖

多碱性切割位点的插入是 SARS-CoV-2 特有的, 在蝙蝠和穿山甲体内的冠状病毒以及之前的 SARS 及 SARS 相关的冠状病毒基因组上都没有发现。

在早期的研究中发现, 与冠状病毒的刺突蛋白相似的禽流感病毒的 HA 蛋白可以进化出多碱性切割位点 (细胞传代和在动物之间传播过程中), 从而将弱毒性的禽流感病毒株变得毒性

超强。有研究表明，插入性的 RRAR 位点伴随着预测出的 O 连接的糖基化，这可能会遮蔽新冠的抗原表位，导致免疫逃逸。

那么 RRAR 的插入是否会让此次 SARS-CoV-2 的传染力和治病力变强呢？这个问题值得去研究。

作者认为不支持新冠是通过 SARS 类冠状病毒来源于实验室培养过程中的泄漏或者人工改造的理由：

SARS-CoV-2 与 SARS 冠状病毒的 RBD 上的关键的受体结合位点有 5 (out of 6) 个不一样，这说明这些不一样的 5 个关键的结合位点，是在与人或者与人的 ACE2 高度同源的动物相互作用过程中自然选择的结果，而不是人为改造。如果人为改造，应该会选择与 SARS 冠状病毒 RBD (受体结合结构域) 上相同的 5 个关键结合位点 (不支持人工改造)。

由于早期 SARS 冠状病毒有在实验室被泄漏的案例，所以理论上新冠也有可能是在细胞传代的过程中获得了 RBD 上的 6 个突变。但是由于这 6 个氨基酸位点与穿山甲天然病毒上的六个完全一样，所以从道理上说重组或者突变的可能性更大 (不支持 both)。

而且如果是在细胞培养过程中产生的话，在分离到的病毒株中应该能找到跟新冠高度同源的祖先，但事实这样相似的冠状病毒并没有分离到 (不支持实验室泄漏)。

如果是基因改造的产物，应该在 SARS-CoV-2 上能看到一些遗传改造使用的载体以及之前使用的一些病毒 backbone 的痕迹 (不支持人工改造)。

最后一点，SARS-CoV-2 上发现的这种独特的 O-连接型聚糖是跟免疫系统作用的结果，所以不大可能是在细胞培养过程中产生的。 (不支持 both)

作者提出了可以解释新冠的起源的 2 个步骤：

此病毒先在一个动物宿主上进行了进化和自然选择，产生一个导致其能够传染人的祖先在能传染人以后，在人身上的传播中，又进行了一些进化和自然选择

华南海鲜市场上兜售的蝙蝠可能是新冠前体 (progenitor) 的自然宿主。虽然 RaTG13，与新冠在整个基因组上有 96% 的相似性，但在结合人的 ACE2 的刺突蛋白的 RBD 结构域上与人有很大的差异，说明蝙蝠来源的 RaTG13 是不可能感染人的。来自马来西亚的被引进到广东省的穿山甲体内的冠状病毒与 SARS 冠状病毒很相似，而且在关键的刺突 (spike protein) 的 RBD 上面决定受体结合位点的 6 个氨基酸都与新冠相同。这就说明了这是自然选择的结果，因为自然界里的穿山甲体内的天然病毒存在这 6 个关键结合位点。

自然选择可以让 SARS-CoV-2 能让 S1-S2 的边界中间产生突变和插入多碱性切割位点，如果能如此迅速地进化出这些插入和突变，那么进化出新冠祖先的这个动物宿主一定是高度聚集的密集群体，而且这个动物宿主跟人的 ACE2 应该高度同源。

由于蝙蝠和穿山甲体内都没有多碱性切割位点，那么有两种可能性 (1) 目前我们 sample 到的冠状病毒只是所有冠状病毒的冰山一角，真正的新冠祖先还存在某个中间宿主上 (2) 可能是 progenitor 病毒在从动物 jump 到人的过程中发生的这 12 个碱基的插入突变，因为人也是具有较高的种群密度，而且当病毒早期的传播不具有致病性且不被察觉时，是可以不被

免疫体识别而仍然具有传染性的。

结论：在当今全球新冠 CoVid-19 大面积爆发的今天，找到 SARS-CoV-2 的起源很关键。弄清动物身上的病毒如何能跨物种传播导致能感染人，对我们今后预防类似的人畜共患疾病有很大的指导意义。

如果说在感染人之前的物种上已经具有极强的适应性，那么将来就有再次出现的风险。反之，如果说这种让病毒传播的这种突变是发生在感染人之后，那么在今后在人与宿主动物接触过程中，病毒仍有可能进化出相同的突变而再次感染人类。不管哪种可能，都有一定的风险。

此外，找到在动物之间散播的与 SARS-CoV-2 最近的近源病毒株对研究病毒功能也大有益处。事实上，蝙蝠身上的 RaTG13 病毒序列帮我们揭示了关键的 6 个 RBD 突变以及多碱性切割位点的插入。

找到更多动物身上的病毒序列无疑是揭示病毒起源的最确定的方法。比如说，今后如果有发现新冠相似的病毒株有相似或者完全一样的多碱性切割位点，那么便可更好的证明自然选择这一假说。找到 SARS-CoV-2 的中间宿主，或者能测序早期被感染的病人样品中的病毒基因组序列，都会对我们了解新冠起源提供很大线索。撇开 SARS-CoV-2 起源不说，作者认为开展在人以及其他动物对 SARS-CoV-2 的防御机制的研究也极其重要。

编者按：以下是杨珍珍博士进一步的个人解读和猜测。

浅谈个人理解：先说作者这一版本：由于人还有一些其他的动物，譬如人，猫和雪貂具有相似的 ACE2，作者认为病毒在一个非人类的动物宿主上进化出了关键的 RBD 上的 6 个关键位点，导致其可以从动物身上跳到人身上。我的解读是，病毒在与动物接触的过程中，会发生随机突变，突变是不定向的，所以任何突变都有可能。但是最终具有这 6 个关键结合位点突变的病毒株，由于其能够跨物种到能寄生在人身上，使得这样的病毒株得到了增殖的机会。进化出 RBD 上具有这 6 个关键位点的病毒株，作者把他们叫做新冠的 progenitor。我的推测，由于这 6 个位点对其感染人这一功能非常重要，在其接下来进化的过程中应该不大会再发生突变。需要提出的是，作者在这里提到的前体 (progenitor) 跟所有目前 SARS-CoV-2 所推论 (infer) 的共同祖先 (common ancestor) 不一样，作者提出的这个前体 (progenitor) 应该是更早一些，是还未进化出 12 个碱基的多碱性切割位点。由于这 12 个碱基的插入不存在穿山甲身上分离出来的病毒株上，作者提出假设认为这 12 个碱基的插入是发生在前体 (progenitor) 在最初与人接触的过程中进化和选择出来的结果。作者认为在进化出这 12 个碱基的插入之前，此时的病毒株还不具备较强的致病性，所以寄生在人身上，并不能被人觉察到 (undetected)。但是在人之间的传播过程中，病毒持续发生进化，突变和插入，在某一时刻，一个具有 12 个碱基插入的病毒株，非常有可能因为它由于它悄无声息地增殖 (作者推测由于它能够掩盖抗原表位所以能躲过免疫系统的监测)，那么这样的病毒株在整个人群 (population) 中占到绝对优势 (dominant)，那么其他无关紧要的突变的病毒株也就慢慢在进化过程中得到稀释而消失。所以作者认为这 12 个碱基的多碱性插入是自然选择的结果。

当然这些都是推测，所以作者用的是 proximal origin。需要更多的证据，才能证明这一假说。需要注意的是蝙蝠身上的这个与 SARS-CoV-2 具有 96% 相似性但是 RBD 有较大差异的 RaTG13，以及 RBD 上与其具有完全相同的 6 个决定 ACE2 结合的关键位点的穿山甲病毒，作

者认为 SARS-CoV-2 是蝙蝠身上的 RaTG13 与穿山甲身上分离出来的这个病毒株重组（或突变）的产物。这也说明了与 SARS-CoV-2 序列上更相似的病毒株可能还有很多，我们也许还没有找到最近的祖先。

作者也提到了可能的中间宿主，也就是这个演化出前体（progenitor）的动物宿主（animal host），作者认为这个 animal 应该有 2 个条件：1) ACE2 与人类似， 2) 需要高的种群密度(high population density)这样才可以让自然选择快速发生。

我突然脑洞大开，相处另外一种可能性：直接从蝙蝠跨越到人，也可以说是用蝙蝠做中间宿主

蝙蝠是符合较高的种群密度的，因为他们高度群居(tightly packed)，一旦有什么突变就可以迅速传播到其他蝙蝠株)。所以有可能这个中间宿主是蝙蝠？比如在某个野生动物非法交易现场，蝙蝠和穿山甲相遇了，穿山甲身上的冠状病毒到了蝙蝠体内，在蝙蝠体内得到了重组。而且由于蝙蝠高度群居，而且他们是冠状病毒的天然宿主，这种重组病毒在蝙蝠的种群中迅速散播开来。但是由于这个重组病毒获得了穿山甲病毒中的 6 个能与人的 ACE2 结合的关键位点，让病毒得以寄生在了接触了具有此重组病毒的蝙蝠的人身上。病毒在人与人的传播中发生突变，当一个获得了 12 个碱基的突变的病毒可以逃避免疫系统的攻击的时候，便可得到迅速增殖和扩散。所以如果去找这个从马来西亚引进过来的穿山甲之后出现的蝙蝠身上分离病毒，会不会有可能分离到 SARS-CoV-2 的最近的祖先？

需要注意的是，这种可能性也许是临时的，需要读管轶团队最新发的那篇 nature 文章，看是否有支撑这一假说或者排除这一假说的可能。

仅供参考！