

· 专家访谈 ·

高福:Ebola 的过去和未来*

蒲慕明 王玲

DOI:10.16262/j.cnki.1000-8217.2015.02.017

由于深入 Ebola 疫情肆虐的塞拉利昂一线,中国科学院院士、第三世界科学院院士、中国疾病预防控制中心(Centers for Disease Control, CDC)副主任高福成为大家关注的焦点。在西非,他目睹了感染 Ebola 的青年口鼻出血而亡,他亲历了患病人数不断攀升的阶段,内心焦灼,大声呼吁世界给这个灾难之地更多帮助,“虽然我们已经做了一些努力来遏制疫情发展,但还是不够早,不够多。在全球化的今天,急性感染性疾病会超越地理的界限,没有哪个国家可以独善其身,惟有共同对抗,才能取得胜利”。

近期,高福在北京接受了《国家科学评论》(英文版,NSR)的专访。长达两小时的交流中,高福从西非疫情的发展讲到 Ebola 防控的疏漏及其对经济社会的影响;从 Ebola 病毒的研究拓展到近年来新生的急性感染性病毒的特点及应对策略。

1 形势仍严峻

NSR:您现在已经回到国内了还会时刻关注西非的疫情吗?目前的疫情情况怎么样?

高:当然,疾控中心有一个内部的手机报每天都会发布疫情的最新动态,我随时关注。现在西非的疫情仍不容乐观,最严重的三个国家中,利比里亚疫情的顶峰过去了,现在有向下走的趋势,但下降很慢,还有波动,并不是理想的正态分布;塞拉利昂最近这几天刚刚开始向最高峰徘徊,呈现一个平台;几内亚疫情波动很大,有死灰复燃的迹象。按照这样的趋势,比较好的情况是2015年6月疫情基本消失,但也有科学家预计要到年底。

NSR:实际上 Ebola 病毒早在1976年就被发现了,而且近四十年来疫情都没有如此大规模暴发过,为什么这次这样严重?

高:对于急性感染性疾病的防控来说,最重要的就是“四早”:早发现,早诊断,早隔离,早干预。但这次的 Ebola 疫情完全没有做到这“四早”,我认为更多的是管理方面的问题。开始这三个国家不重视,等

到“满地红”的时候他们已经没有办法可以控制了。

Ebola 最早是2013年12月份开始的,第一位患者是几内亚一个两岁的小男孩,到2014年3月法国巴斯德确诊为 Ebola,彼时疫情已经蔓延到了利比里亚,塞拉利昂据说是重视但也没有采取有力的措施,到了5月份疫情相当于已经发展了半年并进入塞拉利昂,如果此时能够引起足够的关注也不至于后来一发不可收拾。

5月份以后,疫情越来越严重,仅凭这三个国家的力量已经完全不足以对抗 Ebola,需要世界其他国家的帮助,但问题是其他国家反应也并不灵敏。

NSR:根据新闻媒体的报道,也有很多国家和组织去了西非进行援助,这些援助对于疫情的控制有多大作用?

高:有一定的作用,但我觉得还是不够迅速,力度也不够大。我刚才也讲过,到了5月份,西非三国自己已经没有办法控制疫情,而且这些国家公共卫生系统非常落后,没有诊断用的测序仪,也没有足够的医疗卫生人员、基本的营养支持药物以及足够的食物来支撑病患,非常需要外援。而实际情况是,8月份世界卫生组织才公开表示疫情严重,但即便如此各个国家还是主要停留在讨论层面,制定各种规章制度,操作流程,并没有真正深入一线进行防控。



高福院士在塞拉利昂抗击 Ebola

* 本文作者为 NSR 常务副主编蒲慕明院士和 NSR 特邀编辑王玲博士。原文来源:George Fu Gao: the past and future of Ebola (National Science Review, 2015, 1: 117-121)

对塞拉利昂这样的国家来说,“授之以渔”是不够的,还需要“授之以鱼”,要外援亲自“上阵”,帮助病患诊断,隔离,干预。

常常有人说 Ebola 的致死率在 20%—90% 之间,我认为这是一个不严谨甚至是错误的结论,如果有人问我一件事情发生的几率是多大,我说 0%—100%,当然是废话。我想说的是,对于 Ebola 来说,如果干预致死率大概在 20%,如果不干预致死率就会达到 90%,而这恰恰就是塞拉利昂面临的处境。

在最初阶段, Ebola 病人并没有得到及时的补液等支持性治疗(主要是电解质, Ebola 会引起电解质紊乱),死亡率很高,现在病人基本上可以通过输液来维持电解质平衡、补充营养,因此即使没有特殊的抗病毒治疗,死亡率也会马上下降很多,这从一个侧面也反映 Ebola 并不是非常可怕,只要采取行动还是可以控制的。

2 政策掣肘

NSR:对于此次 Ebola 疫情的发展的反应迟钝是否也和当地的制度以及政策相关?

高:确实如此。以塞拉利昂为例,它之前是英国的殖民地,医学生物学伦理和西方国家是一脉相承的,在应对 Ebola 上这个问题显得尤为突出。比如日本的一种药叫法匹拉韦(Favipiravir)对 Ebola 应该管用,但他们不会强仿这种药,而且即使有这种药也要开会,怎么分,分给谁等等,在纠结的过程中疫情不断升级。

另外,对于急性感染性疾病,中国有相关的法律,可以联防联控(由国家卫生和计划生育委员会牵头联合相关国家政府部门),临床上发现疑似症状可以隔离,但在塞拉利昂这些都是行不通的,没有相关的法律法规支持。

在塞拉利昂,即使锁定了疑似病人,并不能进行强制隔离,因为没有相关的法律支持。另外他们也没有足够的医院或者专门的场所来接纳病人。我也听说,当地的医护人员由于权益得不到保障而罢工,这在中国是难以想象的。

NSR:换句话说,如果 Ebola 传到中国,我们应该是有能力应对的。

高:对。中国现在有完善的应对性系统,完全可以为疫情的传入做好充分的准备。除非有感染者跑到了特别偏僻的地方躲起来,当然这种情况也不太可能发生,只要我们及早应对,就不用担心。当然关于 Ebola,还有很多待解的谜题,我们仍然要谨慎。

NSR:对于 Ebola 的防控来说,疫苗也很重要,但是虽然 Ebola 病毒发现了这么多年,并没有疫苗

的积极研发,这或许也跟政府投入不够有关。

高: Ebola 疫苗很显然是公共卫生、公益的事情,商业公司都是利益驱动,需要向股东负责,不可能主动来做这样的事情,因此政府需要投入资金来做,作壁上观的结果大家也看到了。

NSR:现在疫苗的研发是怎样的情况?

高:目前有三个疫苗进入临床试验,一个是 GlaxoSmithKline 研发的黑猩猩腺病毒 3(AdV3)+ Ebola 的糖蛋白(GP 蛋白),第二个是 NewLink Genetics 和 Merck Vaccine 研发的减毒水泡口炎病毒(VSV)+GP 蛋白,另一个是中国军事医学科学院生物工程研究所所长陈薇的团队做的,利用腺病毒 5(AdV5)+GP 蛋白, AdV5 有一个问题是 80% 的人对其都有抗体,是否影响临床效果还未可知。其他研究的疫苗包括 DNA 疫苗,亚单位疫苗,痘病毒疫苗等等。

NSR:现在做临床试验应该还不能广泛使用。

高:不能,这既是科学也是管理问题。我到处作报告也这么讲,人类发展到现在,过去不注重生物安全,不注重生物伦理,现在又过分重视了。比如说动物实验,咱们自己的疫苗没有做动物实验直接就上临床,这个在中国可行,但塞拉利昂就不行。咱们都能想到在 SARS 暴发的时候我们可以从病人中采集一些血,做康复血清,他们也需要讨论很久。现在病毒测序也是一样,要把病毒运到美国测序,现在不让运走了,需要许可,一拖就运不了了。这些事情在中国根本都不是问题。

3 前车之鉴

NSR:2014 年 5 月底 6 月中旬,哈佛大学教授领衔的团队对 Ebola 病毒进行测序发现它的变异速率是过去将近 40 年的两倍。跟传染有关系吗?是否传染越多变异越快?

高:应该是这样,病毒在人群中传播的时间长了,它也在不断适应人类。以往疫情两三个月就消失了,这次到 6 月份已经是持续半年,是以往时间的 2 倍,所以变异的机会也更大。从 2014 年 6 月到现在又半年过去了,究竟病毒变成什么样,速率有多快我们也想知道,所以我就跟卫生部协调把华大的测序仪搬到西非去现场测序。

NSR:如果持续快速变异的话是不是会比较危险?

高:有人担心 Ebola 会变成流感病毒(不同亚型需要不同的疫苗保护), *Cell Host & Microbe* 的编辑邀请我写一篇关于 Ebola 病毒变异的观点文章,他们倾向于 Ebola 最终会变成流感病毒,但从目前的情况来看还不足以判断,不好下定论。这就是为

什么我建议国家卫生和计划生育委员会委托华大基因去现场测序。

NSR: Ebola 变成流感病毒疫苗也需要不断更新。

高:对。我们每年都要打流感疫苗,就是因为一种疫苗不能针对不同的流感病毒亚型,假如 Ebola 变成流感病毒,现在研发的疫苗可能还没有来得及派上用场就过时了,就像我们的 H1N1、H3N2 疫苗都面世了,但下一季病毒变异疫苗还得重新研发,投入巨大,风险很高,所以说 Ebola 疫苗研发应该属于公共卫生事业,由政府来主导,指望企业是不行的。

NSR:这次 Ebola 疫情从某种程度上重复了艾滋病防控的路径。

高:Ebola 和艾滋病最初都可以看成是贫穷病,起源于医疗卫生和生活条件都非常差的非洲,一开始都被世界忽略。

艾滋病 50 年代在非洲出现时并没有引起重视,到了 80 年代初艾滋病传到欧洲,而且能够通过性行为来传播这才引起了欧美等国家的关注,Ebola 近四十年来一直在局部地区活跃,如果没有这次的暴发,恐怕也还是掀不起波澜。

NSR:艾滋病在中国也是一个大问题。

高:对,中国的艾滋病发病率还在上升,和欧美国家相比情况要严重的多。目前艾滋病的传播途径大家都已经很明晰了。刚刚改革开放的时候,中国人都很穷,依靠卖血来赚钱,血抽出来把血浆分离血细胞再回输,由于血液是混在一起的,所以其中一个人携带病毒很容易就感染其他共同献血的人,像河南、山西的艾滋病村都是这么来的;等到了 90 年代,中国人慢慢富裕起来,吸毒取代卖血成为主要感染途径,高发地区集中在云南、广西、新疆等“金三角”区域;到了本世纪,随着社会多元化发展和容忍度的提高,性交易以及男男同性恋逐渐成为最主要的传染途径,尤其是男男同性恋近些年的发病率上升很快。更为可怕的是大学生群体也成为艾滋病的高危人群,这就说明在社会透明度和教育方面我们做的还不够,对于性行为不能依靠堵,而是要靠疏:在校园、酒吧等社交场合免费发放避孕套,避免危险的性行为。

NSR:现在艾滋病的治疗怎么样?是否有效?

高:艾滋病的治疗方法还是有效的,现在是“不断接近治愈”,但对于艾滋病疫苗,按照目前的研发思路我认为没有太大的希望。

现在我们对艾滋病疫苗的研究钻了牛角尖,希望基于天花疫苗的成功案例来开发艾滋病疫苗,一切都按照所谓的“疫苗激发免疫”的理念,今天发现一些细胞,明天又发现一些细胞,搞的越来越细,越来越复杂,比盲人摸象还要困难。回过头来想想,本



高福院士与英国专家在移动实验室进行业务研讨

来艾滋病病毒就已经侵害了体细胞,你还要拼命激活它,让他去战斗,这显然是不合理的。除非换一种不同于当前的新的思路,才能有希望成功。

NSR:对于流感来说,是否能够找到一个 universal(普适的)针对各种亚型病毒的疫苗?

高:流感疫苗我自己也研究了很久,也希望找到广谱的中和抗体,广谱的疫苗,但我个人认为是不可能的。虽然目前我们可以在从人体采集的血液中发现能够中和所有流感病毒的抗体,但是真正当病毒侵犯人体时,这些抗体就像冬眠了一样,根本就不反应,不保护人体免受感染,但为什么不反应也是不清楚的,需要新的理论来支撑普适疫苗的发现。

NSR:对西非来说,控制 Ebola 疫情您认为更迫切的是什么?

高:我认为中国的急性疾病防控已经积累了非常好的经验,可以经过微调来应对西非 Ebola 的防控,而且支持性治疗比疫苗等预防性手段更加迫切。

4 待解难题

NSR:从现在的情况看,Ebola 起源是什么?

高:现在科学家认为 Ebola 病毒起源于西非地区的一种蝙蝠,从蝙蝠的生态学分布来看,沿着赤道线以上的塞拉利昂、刚果民主共和国、苏丹、菲律宾,一直到咱们国家的云南,香港,这一圈都有分布。蝙蝠到底会不会像候鸟迁徙那样南北飞,或者沿着赤道飞还不清楚,如果它们能够自由飞行,而且疫情控制不好的话,那么蝙蝠直接就能把病毒带到世界各处不需要依赖人飞来飞去传播了。

NSR:SARS 等新生感染性疾病好像也是起源于蝙蝠。

高:的确如此。关于 SARS 病毒的起源,2013 年 10 月中国科学院武汉病毒研究所石正丽研究员领导的一支国际研究团队在 *Nature* 发表文章称分离到一株与 SARS 病毒高度同源的 SARS 样冠状

病毒(SARS-like CoV),他们给这个病毒命名为WIV1,该病毒能够结合SARS的受体,这是第一次有直接证据证明蝙蝠身上存在一种利用SARS的受体进入人体细胞的病毒。

香港大学的袁国勇教授也在蝙蝠身上发现了十种病毒,将其命名为HKU1、2、...,他们发现HKU4能够利用MERS病毒的受体进入人体细胞,虽然效率很低,这就又一次证明了MERS病毒确实是从蝙蝠来的。

但另一个疑问是,为什么Ebola能够暴发,MERS却局限在中东地区呢?我们也做了MERS方面的工作,于2013年发表了一篇*Nature*的文章,描述病毒是如何与人的受体(CD26)相结合的,对于疫苗和药物研发都很有意义。

NSR:病毒自身不是有Spike吗?进入人体细胞还需要受体吗?

高:绝大部分病毒进入人体细胞都是先要和受体结合才可以的,比如SARS的受体叫ACE2,MERS的受体叫CD26,但确实也有一些不需要,比如说登革热和一些比较古老的病毒如黄病毒、West Nile都没有找到受体。关于Ebola病毒,它能感染多种体细胞,现在也有科学家认为它是不是不需要一个特定的受体,但目前还没有定论。

Ebola病毒还有一个特点是潜伏期比较长,最长可以达到21天,这在急性感染性疾病中是比较罕见的,而且Ebola男性患者康复三个月以内精液里面都可能带病毒,原因也不知道。

NSR:在这种情况下会感染其他人吗?

高:现在没有证据证明可以通过性生活感染同伴。按道理来说人体的眼睛以及男性的睾丸都是具有“免疫特权”的器官,大部分情况下是不应该有感染的,我们也正在研究Ebola为什么能够到达精液,这意味着睾丸被感染了。

NSR:对于Ebola这样的病毒来说还有哪些需要破解的谜题?

高:我觉得跨种传播机制的研究非常必要。从近些年的情况来看,许多新生的感染性疾病往往是人畜共患病,或者禽类、畜类不患病而在人身上发病。对于分子机制,我们过去也通过流感病毒的研究积累了很多经验,因此很能够在H7N9疫情暴发时

很快分析出病毒的感染机制。

我们近期成立了中科院流感研究与预警中心,目的也是希望利用科学院学科交叉,多学科分布的优势来解决病毒如何跨种传播的问题。关于说野鸟飞行,动物所的专家可以解释鸟类迁徙的问题,我本人也是CDC的副主任,CDC在SARS过后已经在全国建立了非常强大的感染性疾病监测网络,可以随时监测疫情发生;我们将这些资源进行整合,就可以全面了解究竟是什么病毒,它从哪里来,怎样传播到了其他物种等问题,还是非常令人激动的。

NSR:对于“是什么病毒”的研究,有的科学家希望用GOF(Gain of Function)的方法来预测病毒的变异对于人类的威胁,你怎么看?

高:说实话,我不赞成GOF研究,关于这个话题赞成和反对的人各执一词,赞成的一方认为GOF研究是未雨绸缪,看看病毒往哪个方向变会感染人,会引发更严重的攻击,但我想说的是,病毒的自然选择、变化种类和组合比人类的脑袋能想起来的多得多,怎么可能穷举所有的可能性?因此我认为GOF不如加强病原微生物的监测,发现问题及时解决更加直接和高效。我们由于长期对H5、H9型流感病毒进行监测,一旦出现新的疫情很快就能依赖现有的平台、方法和技术手段来解析病毒并提出对策,像2013年上海的禽流感疫情我们及时建议关闭活禽市场,避免了疫情的进一步扩散。

NSR:说到底,对于急性感染性疾病的防控其实也是对一个国家国力的考验,涉及到方方面面。

高:是这样,急性感染性疾病不仅是疾病问题,也是社会问题,引起社会动荡,搞不好还是政治问题,引起政权动荡,所以中国闹SARS,中国换卫生部长,塞拉利昂已经换了两个卫生部长,再闹就该换总统了。此外,急性感染性疾病也是外交问题,塞拉利昂闹病,世界其他国家包括美国和中国都去了。

塞拉利昂本来就是一个贫穷的国家,经过这次严重的疫情更是元气大伤,唯一值得欣慰的可能是它的公共卫生体系会建得比原来好一些,也再次提醒贫穷病如果不重视必然会变成富贵病,如果发达国家不能及时援助卫生条件很差的发展中国家,疫情迟早会“星星之火,可以燎原”。

George Fu Gao: the past and future of Ebola

Mu-ming Poo Ling Wang