

DOI:10.16781/j.0258-879x.2020.09.0935

• 专题报道 •

## 蝙蝠相关的冠状病毒

丁翠玲, 赵平, 戚中田\*

海军军医大学(第二军医大学)海军医学系生物医学防护教研室, 上海 200433

**[摘要]** 2019年12月, 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)暴发, 继2003年严重急性呼吸综合征(SARS)暴发后又给人类敲响了一记警钟。研究者通过溯源分析, 发现COVID-19病原体严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)的自然宿主可能是中华菊头蝠。21世纪以来, 全球共出现4次冠状病毒[严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)、猪急性腹泻综合征冠状病毒(SADS-CoV)、SARS-CoV-2]的暴发, 给人类健康、公共卫生、经济发展及社会稳定造成了巨大的威胁与损失。大量证据表明, 这4种冠状病毒的自然宿主可能均为蝙蝠。本文对蝙蝠相关冠状病毒的种类、全球地理分布及引起暴发的蝙蝠相关冠状病毒作一综述。

**[关键词]** 冠状病毒; 蝙蝠; 严重急性呼吸综合征冠状病毒; 中东呼吸综合征冠状病毒; 猪急性腹泻综合征冠状病毒; 严重急性呼吸综合征冠状病毒2

**[中图分类号]** R 373

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 0258-879X(2020)09-0935-06

### Bat-related coronavirus

DING Cui-ling, ZHAO Ping, QI Zhong-tian\*

Department of Biomedical Defense, Faculty of Naval Medicine, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

**[Abstract]** The outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Dec. 2019 sounded another alarm for human being, with the first being the outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in 2003. Researchers found that the natural host of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), the pathogen of COVID-19, may be the *Rhinolophus sinicus*. There have been four outbreaks of coronaviruses (severe acute respiratory syndrome coronavirus [SARS-CoV], Middle East respiratory syndrome coronavirus [MERS-CoV], swine acute diarrhea syndrome coronavirus [SADS-CoV] and SARS-CoV-2) worldwide since the beginning of 21<sup>st</sup> century, and they have caused huge threats and losses to human health, public health, economic development, and social stability. A large amount of evidence suggests that the natural host of all these four coronaviruses may be bats. This article reviews the species and global geographic distribution of bat-related coronaviruses, and the above-mentioned four coronaviruses causing severe outbreaks.

**[Key words]** coronavirus; bat; severe acute respiratory syndrome coronavirus; Middle East respiratory syndrome coronavirus; swine acute diarrhea syndrome coronavirus; severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2020, 41(9): 935-940]

2002年12月, 我国广东暴发了一种由高致病性冠状病毒严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)引起的严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS); 2012年6月, 沙特阿拉伯王国暴发了中东呼吸综合征, 病原体为中东呼

吸综合征冠状病毒(Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV); 2014年10月在我国广东清远, 一种猪急性腹泻综合征冠状病毒(swine acute diarrhea syndrome coronavirus, SADS-CoV)通过引起猪的致命性疾病严重破坏家畜生产。当前, 由严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute

**[收稿日期]** 2020-02-19

**[接受日期]** 2020-06-05

**[基金项目]** 国家科技重大专项(2017ZX10304403-003). Supported by National Science and Technology Major Project of China (2017ZX10304403-003).

**[作者简介]** 丁翠玲, 博士, 讲师. E-mail: cuilingding@163.com

\*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81870988, E-mail: qizt@smmu.edu.cn

respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 引起的新冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 疫情仍在持续蔓延, 确诊病例与死亡病例不断攀升, 给社会公共安全和经济发展带来了沉重负担与影响。而引人注意的是, 大量证据表明这4次疫情的暴发均可能由起源于蝙蝠的冠状病毒引起<sup>[1-4]</sup>。因此, 研究蝙蝠与冠状病毒及病毒暴发的机制对于人类冠状病毒的防控与治疗尤为紧迫。本文对蝙蝠相关的冠状病毒种类、全球地理分布及引起严重疫情的上述4种蝙蝠相关冠状病毒作一综述, 以进一步了解蝙蝠相关的冠状病毒。

## 1 冠状病毒概述

冠状病毒 (coronavirus, CoV) 是一类有包膜的单股正链RNA病毒, 属于套式病毒目 (Nidovirales) 冠状病毒科 (Coronaviridae), 分为4个属 ( $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  和  $\delta$ ), 其中  $\alpha$  和  $\beta$  属冠状病毒主要感染人和哺乳动物, 而  $\gamma$  和  $\delta$  属冠状病毒主要感染鸟类<sup>[1]</sup>。 $\beta$  属冠状病毒可进一步分为亚系 A、B、C、D; 2018年, 这4个谱系被重新归类为冠状病毒的亚属, 并被重命名为 *Embecovirus* (A)、*Sarbecovirus* (B)、*Merbecovirus* (C) 和 *Nobecovirus* (D), 冠状病毒还包括第5个亚属 *Hibecovirus*<sup>[5]</sup>。基因测序技术的发展与应用促进了研究人员对冠状病毒新种的鉴定, 冠状病毒种类不断增多。但是, 目前仍有多种冠状病毒未分类, 其数量在未来可能会持续增加<sup>[6]</sup>。冠状病毒基因组全长 27~32 kb, 约三分之二的基因组RNA编码2个多蛋白开放阅读框 (open reading frame, ORF) 1a 和 ORF1b, 随后被加工成RNA依赖的RNA聚合酶 (RNA-dependent RNA polymerase, RdRp) 及其他参与RNA合成或调节宿主反应的非结构蛋白; 另外约三分之一的基因组RNA编码4种结构蛋白 [刺突蛋白 (spike protein, S蛋白)、包膜蛋白 (envelope protein, E蛋白)、膜蛋白 (membrane protein, M蛋白) 和核衣壳蛋白 (nucleocapsid protein, N蛋白)] 及其他辅助蛋白。由于病毒复制的独特机制, 基因重组、互换、插入或缺失引起的基因组序列变化在冠状病毒中非常常见<sup>[5,7]</sup>。高频率的突变与重组对冠状病毒迅速适应新的宿主和生存环境十分有利。

冠状病毒在自然界中广泛存在, 可感染各种家

畜、鸟类、野生动物及人类, 可以引起呼吸道、胃肠道、肝脏、泌尿生殖道、神经系统等的疾病<sup>[8]</sup>。自2002年以来, 3种高致病性的 $\beta$ 属冠状病毒 SARS-CoV、MERS-CoV、SARS-CoV-2 在人类中暴发。SARS-CoV 在2002~2003年流行期间感染了8000多人, 总死亡率为10%<sup>[9]</sup>。MERS-CoV 自2012年暴发以来共导致2249人感染, 平均死亡率高达35.5%<sup>[10]</sup>。截至2020年4月14日16时, SARS-CoV-2 已传播至全球200多个国家, 确诊感染181万多人, 造成12万多人死亡<sup>[11]</sup>。除这3种病毒外,  $\alpha$  属冠状病毒人冠状病毒 (human coronavirus, HCoV) -229E 和 HCoV-NL63 及  $\beta$  属冠状病毒 HCoV-OC43 和 HCoV-HKU1 也可引起人类呼吸道疾病<sup>[12]</sup>。同时, 冠状病毒会引起家畜和野生动物的流行性疾病。截至2017年10月, SARS-CoV 的流行造成我国2万多头仔猪死亡<sup>[4]</sup>。猪流行性腹泻病毒 (porcine epidemic diarrhea virus, PEDV;  $\alpha$  属冠状病毒) 与传染性肠胃炎病毒 (transmissible gastroenteritis virus, TGEV;  $\alpha$  属冠状病毒) 对猪养殖业构成重大经济威胁; 禽传染性支气管炎病毒 (infectious bronchitis virus, IBV;  $\gamma$  属冠状病毒) 影响全球禽类生产; 水貂卡他性肠胃炎病毒 (coronavirus associated with catarrhal gastroenteritis in mink, MCoV;  $\alpha$  属冠状病毒) 和白鲸冠状病毒 SW1 (beluga whale coronavirus SW1, BWCoV-SW1;  $\gamma$  属冠状病毒) 均为冠状病毒<sup>[1]</sup>。冠状病毒的流行多次引发严重的突发公共卫生事件, 深入了解冠状病毒的来源, 对于预防与控制新兴冠状病毒的流行尤为重要。冠状病毒动物宿主广泛, 包括蝙蝠、鸟类、家禽、家畜等, 其中蝙蝠是最重要的自然宿主。

## 2 蝙蝠与冠状病毒

蝙蝠是第二大哺乳动物, 迁徙能力强, 全球分布广泛, 属于翼手目, 包含2个亚目: 大蝙蝠亚目和小蝙蝠亚目。大蝙蝠亚目包含1个科: 狐蝠科, 主要分布于东半球热带和亚热带地区; 小蝙蝠亚目包含17个科, 分布于除南极洲和一些海洋岛屿之外的所有大陆地区。蝙蝠特殊的生物学特性使其可感染多种病毒, 并且向其他动物传播。蝙蝠身上可能寄生1000多种病毒, 是狂犬病毒、尼帕病毒、汉坦病毒等众多病毒的重要宿主。目前认为, 蝙蝠

能够储存并传播病毒的主要原因为：(1) 群体密度高，栖息地与人类活动密切相关，可能频繁地接触人类或家畜；(2) 飞行能力强，可长距离迁徙；(3) 食性广泛，可感染多种病毒，若被食用则造成病毒传播；(4) 部分蝙蝠具有冬眠习性，有利于病毒持续存在；(5) 起源早，进化特殊，具有独特的结构与功能特征；(6) 体内可同时感染多种病毒，利于病毒重组变异；(7) 可携带多种病毒，但自身却不发病<sup>[13-14]</sup>。研究发现，在蝙蝠中，STING-IFN (stimulator of interferon genes-interferon) 信号通路处于抑制状态，使蝙蝠对病毒既有足够的抵抗力，又不会引发过度的免疫反应<sup>[13]</sup>。

蝙蝠被认为是冠状病毒的重要宿主。完整的基因组测序研究表明，蝙蝠体内有至少 30 种冠状病毒，而未经测序的蝙蝠中可能携带的冠状病毒种类更多<sup>[5]</sup>。近日，多个研究团队联合攻关，利用全基因组 CRISPR 敲除技术及 RNA 干扰技术对蝙蝠细胞 20 000 多个基因分别进行了流感病毒与腮腺炎病毒感染的关键基因筛选，确定了数十个病毒复制所依赖的关键蝙蝠基因<sup>[15]</sup>。这些基因在蝙蝠和人类中高度保守，但是其表达水平的物种差异可能决定了病毒感染的不同结果，这也可能是蝙蝠作为冠状病毒自然宿主的重要原因<sup>[15]</sup>。目前在蝙蝠体内仅发现了  $\alpha$  属冠状病毒和  $\beta$  属冠状病毒。 $\alpha$  属冠状病毒较  $\beta$  属冠状病毒传播更广泛，并且检出率更高。对于  $\beta$  属冠状病毒，仅在蝙蝠中检测到了来自 *Sarbecovirus*、*Merbecovirus*、*Nobecovirus* 和 *Hibecovirus* 亚属的病毒<sup>[5]</sup>。最值得注意的是，中华菊头蝠是 SARS-CoV 的自然宿主，而 *Merbecovirus* 属的几种  $\beta$  属冠状病毒与 MERS-CoV 密切相关<sup>[5]</sup>。目前，SARS-CoV-2 的来源尚不明确，相关研究表明其自然宿主可能是中华菊头蝠<sup>[3]</sup>。因此，蝙蝠相关冠状病毒研究对于防控新型冠状病毒传染有十分重要的意义。

### 3 蝙蝠相关冠状病毒的全球地理分布

由于蝙蝠对冠状病毒传播的重要性，研究人员对蝙蝠相关的  $\alpha$  属冠状病毒和  $\beta$  属冠状病毒的全球流行与分布进行了研究与总结，旨在通过特定蝙蝠物种在地理上的分布预测冠状病毒的暴发。研究发现，在亚洲、欧洲、非洲、北美洲、南美洲及大洋洲的蝙蝠中均检测到  $\alpha$  属冠状病毒与  $\beta$  属冠状病毒。

根据蝙蝠物种多样性及冠状病毒流行病学的研究发现<sup>[5]</sup>：(1) SARS 相关冠状病毒 (SARS-related coronavirus, SARSr-CoV) 和 SADS 相关冠状病毒 (SADS-related coronavirus, SADSr-CoV) 在东洋界 (东南亚的动物地理分区，包括印度、马来西亚、秦岭以南的亚洲、印度尼西亚西部、新几内亚附近岛屿) 及古生物地理区域 (如斯洛文尼亚、卢森堡等其他欧洲国家) 均有分布，与多种马蹄蝠的分布区域重合，马蹄蝠可能是冠状病毒区域间传播的桥梁。(2) 在亚洲南部的果蝠中发现了来自 *Nobecovirus* 亚属的 2 种冠状病毒 (Ro-BatCoV HKU9 和 Ro-BatCoV GCCDC1)，同时也在其他果蝠中也发现了 Ro-BatCoV HKU9 和 Ro-BatCoV GCCDC1。大多数果蝠分布在东洋界，该区域可能成为 *Nobecovirus* 亚属发生种间重组的热点地区。(3) *Merbecovirus* 亚属的多样性与蝙蝠科蝙蝠的多样性呈正相关；同时，*Merbecovirus* 亚属的冠状病毒可感染不同栖息地中大型蝙蝠科的不同蝙蝠属，为 *Merbecovirus* 亚属较 *Sarbecovirus* 亚属和 *Nobecovirus* 亚属在地理上分布更广泛提供了线索。我国存在多种蝙蝠种类及蝙蝠  $\alpha$  属冠状病毒、 $\beta$  属冠状病毒种类，且分布广泛，我国华南地区食品市场与中药市场中蝙蝠和蝙蝠产品的不断增多为蝙蝠携带的冠状病毒实现跨物种传播给人类提供了充分条件。

### 4 在人或哺乳动物中暴发的蝙蝠相关冠状病毒

4.1 SARS-CoV SARS 又称传染性非典型肺炎，是由 SARS-CoV 引起的急性呼吸系统传染病。SARS 主要通过短距离飞沫、接触患者呼吸道分泌物及密切接触传播，具有传染性强、人群普遍易感、起病急、病情进展快的特点。临床上主要表现为发热、头痛、肌肉酸痛、干咳少痰、乏力、腹泻，严重者会出现气促或呼吸窘迫，或累及多个脏器和系统。SARS 于 2002 年 12 月首先在我国广东省出现，2002 年 11 月至 2003 年 6 月 SARS 迅速扩散到我国的 24 个省、市、自治区，并且波及全球 32 个国家和地区。

2005 年，有研究团队报道了与人类 SARS-CoV 密切相关的第 1 个蝙蝠 SARSr-CoV，提示蝙蝠可能是 SARS-CoV 的自然宿主<sup>[16-17]</sup>。此后，研究人员在中国鉴定出更多的蝙蝠 SARSr-CoV 分离株<sup>[1]</sup>。

这些蝙蝠 SARSr-CoV 病毒株的基因组与人类 SARS-CoV 基因组序列一致性高达 92%,但其不能利用 SARS-CoV 的人类受体血管紧张素转换酶 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 进入人体<sup>[18]</sup>。2013 年,可利用受体 ACE2 进入人类细胞的蝙蝠 SARSr-CoV 病毒株成功分离,为 SARS-CoV 起源于蝙蝠提供了强有力的证据<sup>[19]</sup>。此外,从我国云南省一个有多种马蹄蝠栖息的山洞中发现的 11 株 SARSr-CoV 中鉴别出 SARS-CoV 的组成部分<sup>[20]</sup>。果子狸最初被认为是 SARS-CoV 的自然宿主,以上研究结果表明蝙蝠是 SARS-CoV 的储存宿主,故果子狸可能是其中间宿主。

**4.2 MERS-CoV** MERS-CoV 可引起人类急性呼吸系统综合征。患者主要表现为高热、以低氧血症为主的急性呼吸功能障碍及合并机体其他脏器功能不全,病程进展迅速,短时间内即可出现急性呼吸窘迫综合征,进而进入休克、多脏器功能衰竭阶段。2012 年 6 月, MERS-CoV 首次发现于沙特阿拉伯王国的 1 名患者体内,2013 年春季大规模暴发,传播至全球 27 个国家<sup>[21]</sup>。目前仍缺乏有效的 MERS-CoV 治疗药物和疫苗<sup>[22]</sup>。

MERS-CoV 与 SARS-CoV 同属于  $\beta$  属冠状病毒,但是两者的基因组差别很大。中东单峰骆驼被认为是 MERS-CoV 的主要动物传染源,但更多证据表明 MERS-CoV 来源于蝙蝠中的 MERS-cluster-CoV。与蝙蝠 SARSr-CoV 不同,在 MERS 暴发前,蝙蝠中即发现了 MERS-cluster-CoV。2006 年我国研究人员首次将 2 种蝙蝠冠状病毒 HKU4 和 HKU5 鉴定为 2c 组冠状病毒,它们的基因组序列与 MERS-CoV 高度相似<sup>[1,22]</sup>。2 种长舌蝠冠状病毒 NeoCoV 和 PREDICT/PDF-2180 的发现与鉴定进一步支持了 MERS-CoV 起源于非洲蝙蝠的观点<sup>[2]</sup>。根据最新的冠状病毒分类,蝙蝠 MERS 相关冠状病毒 (MERS-related coronavirus, MERSr-CoV) 与 MERS-CoV 的亲缘关系最近,其次是 HKU4-CoV 和 HKU5-CoV。利用假病毒研究表明 MERSr-CoV (HKU25 和 422CoV) 的 S 蛋白可以利用 MERS-CoV 的受体二肽基肽酶 4 (dipeptidyl peptidase 4, DPP4) 进入表达人 DPP4 的细胞<sup>[23-24]</sup>,为 MERS-CoV 来源于蝙蝠提供了新证据。

**4.3 SADS-CoV** SADS-CoV 是新型的 HKU2 相关冠状病毒 (HKU2-related coronavirus, HKU2r-

CoV),于 2014 在我国广东暴发,引起了一系列致命性猪病疫情。病猪表现为严重的急性腹泻、急性呕吐,导致新生仔猪体质量迅速降低,受感染的仔猪在发病后 2~6 d 死亡;出生 5 d 或更小仔猪的死亡率高达 90%,出生 8 d 以上的仔猪死亡率则降至 5%,受感染的母猪只有轻微腹泻且大多数可在 2 d 内恢复<sup>[4]</sup>。

研究发现, SADS-CoV 基因组序列与 2007 年报道的蝙蝠 HKU2-CoV 序列高度相似,一致性达 95%,但 S 蛋白序列的一致性只有 86%,虽然 HKU2-CoV 不是 SADS-CoV 的祖先,但提示 SADS-CoV 可能来源于蝙蝠<sup>[4]</sup>。随后研究人员在发生疫情的猪场附近洞穴内的蝙蝠体内发现了与 SADS-CoV 基因组序列一致性高达 98.48% 的 HKU2r-CoV,并且 S 蛋白序列一致性达 98% 以上,进一步表明 SADS-CoV 来源于蝙蝠 HKU2r-CoV 的跨种传播<sup>[4]</sup>。在 SADS 暴发前,我国的多个省份已报道过马蹄蝠 HKU2r-CoV<sup>[25-26]</sup>。马蹄蝠同时带有 SARSr-CoV,分布广泛、与家畜和人类接触频繁,并且 HKU2r-CoV 与 SARSr-CoV 具有遗传多样性,增加了未来 HKU2r-CoV 跨物种传播的可能性<sup>[27]</sup>。有关蝙蝠 HKU2r-CoV 跨种传播能力及其发病机制的研究迫在眉睫。

**4.4 SARS-CoV-2** 2019 年 12 月 COVID-19 疫情暴发,随后疫情迅速扩散。COVID-19 临床症状主要表现为呼吸道症状、发热、咳嗽、气促和呼吸困难等;在较严重病例中,可导致肺炎、SARS、肾脏衰竭,甚至死亡<sup>[28-29]</sup>。研究人员将 COVID-19 的病原体确定为一种新型冠状病毒,国际病毒分类委员会将该病毒命名为 SARS-CoV-2。因为疫情严重,WHO 宣布将此次 COVID-19 疫情列为国际关注的公共卫生突发事件。

SARS-CoV-2 传染源最初被怀疑为市场贩卖的竹鼠、獾、果子狸、蛇等野生动物<sup>[30]</sup>。2020 年 1 月 21 日,中国科学院上海巴斯德研究所等研究机构通过对 SARS-CoV-2 序列与冠状病毒序列的遗传进化分析发现, SARS-CoV-2 为  $\beta$  属冠状病毒,并且通过 SARS-CoV-2 进化邻居和外类群都在各类蝙蝠中有发现,推测 SARS-CoV-2 的自然宿主可能是蝙蝠<sup>[31]</sup>。2020 年 1 月 23 日,中国科学院武汉病毒研究所石正丽团队<sup>[3]</sup>报道了 SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 的序列一致性为 79.5%,而与一种中华

菊头蝠来源的蝙蝠冠状病毒 RaTG13 基因组序列一致性高达 96%。通过对其保守的 7 个非结构蛋白进行对比, 发现 SARS-CoV-2 属于 SARSr-CoV, 另外, SARS-CoV-2 进入细胞的受体与 SARS-CoV 一样, 均为 ACE2。以上研究结果提示, SARS-CoV-2 可能来源于中华菊头蝠。针对 SARS-CoV-2 来源, 多个研究团队正在进行溯源研究。有关早期流行的 SARS-CoV-2 基因组学研究发现, SARS-CoV-2 与蝙蝠冠状病毒在系统进化树上的相对距离较远<sup>[3]</sup>, SARS-CoV-2 是否来源于蝙蝠还有待确定。研究人员提出, 蝙蝠取样的地理偏向性可能导致未检测到 SARS-CoV-2 的祖先病毒<sup>[32]</sup>。另有病毒学家根据 SARS-CoV-2 的基因组特性, 提出该病毒有以下 3 种可能来源: (1) 病毒在动物宿主中进行自然选择, 然后感染人类; (2) 病毒由动物感染人后, 进行自然选择; (3) 病毒传代过程中发生自然选择<sup>[33]</sup>。作者明确指出, SARS-CoV-2 不是实验室构建的病毒<sup>[34]</sup>。最新研究表明, 穿山甲可能是 SARS-CoV-2 的中间宿主<sup>[34]</sup>。目前, SARS-CoV-2 的自然宿主还不清楚, 相信随着研究的深入, 对于 SARS-CoV-2 是否来源于蝙蝠会有最终的结论。

## 5 小结

在过去的 17 年中, 有 2 种蝙蝠起源的冠状病毒在我国引起了大规模流行, 如今 COVID-19 疫情仍在蔓延, 提示蝙蝠相关的冠状病毒引起人类或家畜疫情在我国发生的频率高、风险大。而对 SARS-CoV、SADS-CoV 的序列分析发现, 他们的自然宿主均为马蹄蝠, 同样 SARS-CoV-2 也可能来源于马蹄蝠<sup>[3,18,22,24]</sup>。本文综述了蝙蝠传播冠状病毒的可能原因、蝙蝠相关冠状病毒的全球地理分布及 21 世纪以来给人类造成大规模损失的 4 种新型冠状病毒与蝙蝠相关冠状病毒的关系。由于蝙蝠种类繁多、分布广泛、携带病毒遗传多样性强、与人类活动密切关联, 蝙蝠相关冠状病毒在人类或家畜中再次暴发的可能性大、风险高, 迫切需要开展蝙蝠相关冠状病毒的针对性检测、蝙蝠相关冠状病毒的相关机制研究。有研究表明, 一些特异性减弱的免疫途径及宿主基因的物种差异性表达可能使蝙蝠对病毒具有更高的耐受, 要完全理解蝙蝠与冠状病毒之间的关系仍需要大量的探索与努力。

## [参考文献]

- [1] FAN Y, ZHAO K, SHI Z L, ZHOU P. Bat coronaviruses in China[J/OL]. *Viruses*, 2019, 11: 210. doi: 10.3390/v11030210.
- [2] ANTHONY S J, GILARDI K, MENACHERY V D, GOLDSTEIN T, SSEBIDE B, MBABAZI R, et al. Further evidence for bats as the evolutionary source of Middle East respiratory syndrome coronavirus[J/OL]. *mBio*, 2017, 8: e00373-e00317. doi: 10.1128/mBio.00373-17.
- [3] ZHOU P, YANG X L, WANG X G, HU B, ZHANG L, ZHANG W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. *Nature*, 2020, 579: 270-273.
- [4] ZHOU P, FAN H, LAN T, YANG X L, SHI W F, ZHANG W, et al. Fatal swine acute diarrhoea syndrome caused by an HKU2-related coronavirus of bat origin[J]. *Nature*, 2018, 556: 255-258.
- [5] WONG A C P, LI X, LAU S K P, WOO P C Y. Global epidemiology of bat coronaviruses[J/OL]. *Viruses*, 2019, 11: 174. doi: 10.3390/v11020174.
- [6] WU Z, YANG L, REN X, HE G, ZHANG J, YANG J, et al. Deciphering the bat virome catalog to better understand the ecological diversity of bat viruses and the bat origin of emerging infectious diseases[J]. *ISME J*, 2016, 10: 609-620.
- [7] GRAHAM R L, BARIC R S. Recombination, reservoirs, and the modular spike: mechanisms of coronavirus cross-species transmission[J]. *J Virol*, 2010, 84: 3134-3146.
- [8] 黄灿平. 蝙蝠宿主中新病毒发现及蝙蝠冠状病毒 HKU9 受体的探索[D]. 北京: 中国疾病预防控制中心, 2017.
- [9] YU P, HU B, SHI Z L, CUI J. Geographical structure of bat SARS-related coronaviruses[J]. *Infect Genet Evol*, 2019, 69: 224-229.
- [10] CHAFEKAR A, FIELDING B C. MERS-CoV: understanding the latest human coronavirus threat[J/OL]. *Viruses*, 2018, 10: 93. doi: 10.3390/v10020093.
- [11] World Health Organization. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard[EB/OL]. (2020-04-14)[2020-04-14]. <https://covid19.who.int/>.
- [12] GRAHAM R L, DONALDSON E F, BARIC R S. A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2013, 11: 836-848.
- [13] XIE J, LI Y, SHEN X, GOH G, ZHU Y, CUI J, et al. Dampened STING-dependent interferon activation in bats[J/OL]. *Cell Host Microbiol*, 2018, 23: 297-301.e4. doi: 10.1016/j.chom.2018.01.006.
- [14] 宫婷, 张英海. 蝙蝠在冠状病毒传播中的作用[J]. *中国动物传染病学报*, 2017, 25: 68-73.
- [15] ANDERSON D E, CUI J, YE Q, HUANG B,

- ZU W, GONG J, et al. Orthogonal genome-wide screenings in bat cells identify MTHFD1 as a target of broad antiviral therapy[J/OL]. bioRxiv, 2020. doi: 10.1101/2020.03.29.014209.
- [16] LI W, SHI Z, YU M, REN W, SMITH C, EPSTEIN J H, et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses[J]. *Science*, 2005, 310: 676-679.
- [17] LAU S K P, WOO P C Y, LI K S M, HUANG Y, TSOI H W, WONG B H L, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 14040-14045.
- [18] REN W, QU X, LI W, HAN Z, YU M, ZHOU P, et al. Difference in receptor usage between severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus and SARS-like coronavirus of bat origin[J]. *J Virol*, 2008, 82: 1899-1907.
- [19] GE X Y, LI J L, YANG X L, CHMURA A A, ZHU G, EPSTEIN J H, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor[J]. *Nature*, 2013, 503: 535-538.
- [20] HU B, ZENG L P, YANG X L, GE X Y, ZHANG W, LI B, et al. Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus[J/OL]. *PLoS Pathog*, 2017, 13: e1006698. doi: 10.1371/journal.ppat.1006698.
- [21] ZHOU Y, JIANG S, DU L. Prospects for a MERS-CoV spike vaccine[J]. *Expert Rev Vaccines*, 2018, 17: 677-686.
- [22] WOO P C Y, WANG M, LAU S K P, XU H, POON R W S, GUO R, et al. Comparative analysis of twelve genomes of three novel group 2c and group 2d coronaviruses reveals unique group and subgroup features[J]. *J Virol*, 2007, 81: 1574-1585.
- [23] LUO C M, WANG N, YANG X L, LIU H Z, ZHANG W, LI B, et al. Discovery of novel bat coronaviruses in South China that use the same receptor as Middle East respiratory syndrome coronavirus[J/OL]. *J Virol*, 2018, 92: e00116-e00118. doi: 10.1128/JVI.00116-18.
- [24] LAU S K P, ZHANG L, LUK H K H, XIONG L, PENG X, LI K S M, et al. Receptor usage of a novel bat lineage C betacoronavirus reveals evolution of Middle East respiratory syndrome-related coronavirus spike proteins for human dipeptidyl peptidase 4 binding[J]. *J Infect Dis*, 2018, 218: 197-207.
- [25] LAU S K P, WOO P C Y, LI K S M, HUANG Y, WANG M, LAM C S F, et al. Complete genome sequence of bat coronavirus HKU2 from Chinese horseshoe bats revealed a much smaller spike gene with a different evolutionary lineage from the rest of the genome[J]. *Virology*, 2007, 367: 428-439.
- [26] XU L, ZHANG F, YANG W, JIANG T, LU G, HE B, et al. Detection and characterization of diverse alpha- and betacoronaviruses from bats in China[J]. *Virol Sin*, 2016, 31: 69-77.
- [27] WANG L, SU S, BI Y, WONG G, GAO G F. Bat-origin coronaviruses expand their host range to pigs[J]. *Trends Microbiol*, 2018, 26: 466-470.
- [28] ZHU N, ZHANG D, WANG W, LI X, YANG B, SONG J, et al; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382: 727-733.
- [29] HUANG C, WANG Y, LI X, REN L, ZHAO J, HU Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 395: 497-506.
- [30] LI Q, GUAN X, WU P, WANG X, ZHOU L, TONG Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382: 1199-1207.
- [31] XU X, CHEN P, WANG J, FENG J, ZHOU H, LI X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission[J]. *Sci China Life Sci*, 2020, 63: 457-460.
- [32] ZHANG Y Z, HOLMES E C. A genomic perspective on the origin and emergence of SARS-CoV-2[J]. *Cell*, 2020, 181: 223-227.
- [33] ANDERSEN K G, RAMBAUT A, LIPKIN W I, HOLMES E C, GARRY R F. The proximal origin of SARS-CoV-2[J]. *Nat Med*, 2020, 26: 450-452.
- [34] ZHANG T, WU Q, ZHANG Z. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak[J/OL]. *Curr Biol*, 2020, 30: 1346-1351.e1342. doi: 10.1016/j.cub.2020.03.022.