

蝙蝠和病毒如何和谐共处

作者: 拉尔谢·杰拉尔德 (LARCHER Gérald), 法国哺乳动物研究与保护协会秘书长 (SFEPM), 昂热大学药理学系教授。



长期以来,蝙蝠一直被人们所忽视甚至是蔑视。但近年来,它们卓越的飞行能力以及回声定位能力引起了公众和科研人员的兴趣,蝙蝠开始愈发受到关注。它们体型娇小却有着令人意外的悠长寿命,独特的免疫系统使得它们可以在多种病毒的威胁下存活,而这种威胁往往是其他陆生哺乳动物难以招架的,这使蝙蝠成为了后者绝佳的研究模型。然而,这一良好形象却毁于蝙蝠与致病性病毒之间存在的联系。诚然,蝙蝠似乎在近年来频繁震惊我们的各类新型病毒的流行中充当了关键角色,包括当前正大规模肆虐的 COVID-19,而这再次使蝙蝠成为众矢之的。这引出了很多疑问:蝙蝠是怎样成为致病性病毒的首选宿主的? COVID-19 大流行的开始与它们有何关系?它们真的要为日益影响人类和家畜的新型病毒性疾病的出现负责吗?

1. 聚光灯下的蝙蝠

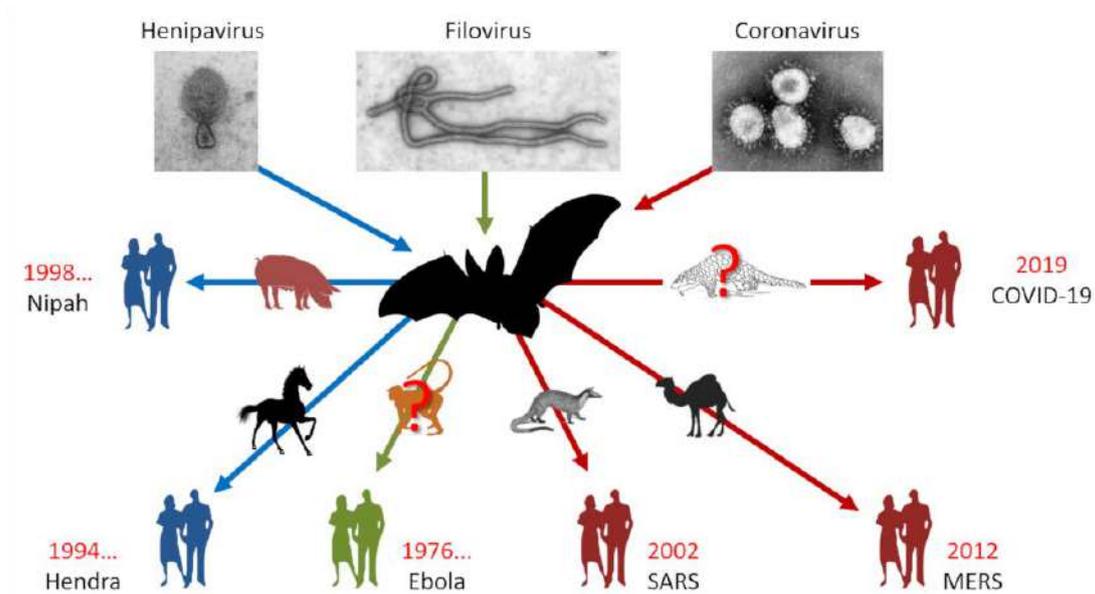


图 1. 蝙蝠是很多致病新型病毒的自然宿主。

[来源：亨尼巴病毒属，CSIRO, CC BY 3.0，通过维基共享 /丝状病毒科，图片来源：CDC/辛西娅·戈德史密斯（Cynthia Goldsmith），公共领域，通过维基共享 /冠状病毒科，公共领域]

（Henipavirus：亨尼巴病毒属；Filovirus：丝状病毒科；Coronavirus：冠状病毒科；Nipah：尼帕；Hendra：亨德拉；Ebola：埃博拉；SARS：严重急性呼吸综合征；MERS：中东呼吸综合征；COVID-19：2019 冠状病毒病）

2020年初，一种呼吸道疾病出现并在世界人口范围内迅速传播，这是继2009-2010年的传播范围相对有限的甲型流感之后，人们不得不在21世纪面对的首次大型流行病（见现代的病毒大流行）。与2002-2003年在中国大范围传播的呼吸道感染病类似，这次大型流行病的罪魁祸首也是一种冠状病毒。当年的病毒在后来被称为严重急性呼吸道综合征冠状病毒或SARS-CoV。而在最近为了区别于新的SARS-CoV-2，它被重新命名为SARS-CoV-1，而SARS-CoV-2就是由世界卫生组织（WHO）命名的在2019年传播的冠状病毒病（Corona Virus Disease 2019）COVID-19的罪魁祸首。

与SARS-CoV-1相同，蝙蝠似乎出现在了病毒传播链上。诚然，初步研究表明，SARS-CoV-2是蝙蝠冠状病毒[1]和马来穿山甲（*Manis javanica*）冠状病毒的重组[2]。后者就如同2002-2003年传染病流行事件的果子狸（*Paguma larvata*），被人们认为是SARS-CoV-2在蝙蝠和人类传播链上的中间宿主，导致了病毒在人类中的高接触传染性（见焦点蝙蝠和冠状病毒的出现）。

这已经不是蝙蝠第一次出现在聚光灯下了。我们需要将目光转移到 1911 年，那时人们首次提及由蝙蝠携带的病毒。当年人们对狂犬病较为感兴趣，并且发现了狂犬病是由巴西常见的吸血蝙蝠传播的。而后又经历数年，健康监测计划在 1990-2000 年间再次发现蝙蝠是许多新型病毒的天然宿主，如亨尼巴病毒属（亨德拉和尼帕），丝状病毒科（埃博拉）和冠状病毒科（SARS）[3]（图 1）。出乎意料的是，人们发现大部分病原体对这些蝙蝠影响较弱。它们甚至可以抵御大剂量的病毒，尤其是亨德拉和尼帕病毒，而相同剂量的病毒对其他哺乳动物来说通常是致死的[4]。

2. 蝙蝠与病毒？

2.1. 蝙蝠的种类是所有现生哺乳动物的四分之一

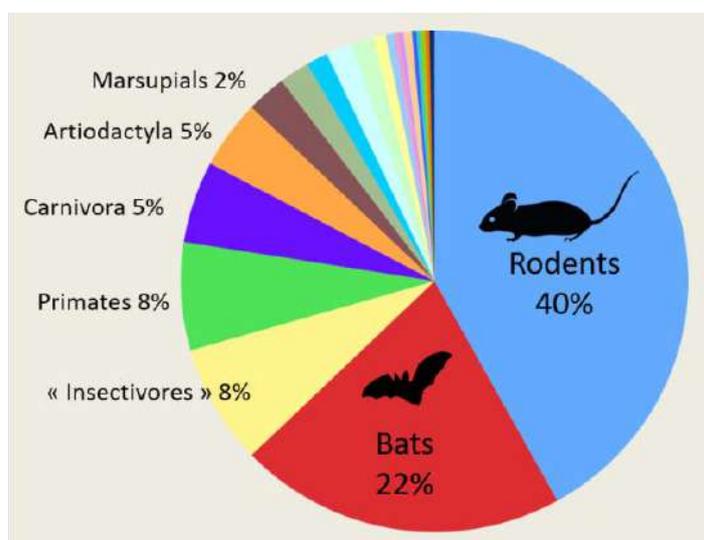


图 2. 翼手目（蝙蝠）物种接近所有现生哺乳动物的四分之一。

[来源：阿拉纳（Aranae），公共领域，通过维基共享]

（Marsupials: 有袋类; Artiodactyla: 偶蹄目; Carnivora: 食肉目; Primates: 灵长目; Insectivores: 食虫目; Rodents: 啮齿目; Bats: 蝙蝠）

蝙蝠是仅有的会飞的哺乳动物，在分类学上归为翼手目，这个名字来自于希腊语 *kheir*，意思是“手”和“翅膀”，即“用手飞行”。现代的翼手目有 1428 多种动物，约占 6495 多种已知哺乳动物的四分之一，仅次于啮齿动物（图 2）。

近期基于分子学数据修订了翼手目的分类，将其重新分为了系统发育更连贯的两个亚目（见焦点蝙蝠和冠状病毒的出现）：



图 3. 眼镜狐蝠 (*Pteropus conspicillatus*) 于凯恩斯, 澳大利亚。它们主要在热带雨林的树冠层中生活。

[来源: ©弗朗索瓦·穆图 (François Moutou)]

- 阴翼手亚目 (狐蝠形类), 包括热带的果蝠或是狐蝠 (图 3)。
- 阳翼手亚目 (蝙蝠形类), 包括除五个科外的所有原小蝙蝠亚目的成员。

2.2. 形式多样的生态位



图 4. 飞行中的小菊头蝠 (*Rhinolophus hipposideros*)。它喜好由灌木丛和牧草地构成的树篱。[来源: ©路易·玛丽·普雷奥 (Louis-Marie Préau)]

蝙蝠向我们展示了它们丰富的物种多样性, 它们广布在除南北极外的所有大陆, 并占有形式多样的生态位 (图 3、4)。至于它们的食谱, 则多以水果和虫类为主, 它们也可能吃花蜜、吃花粉、吃肉 (鱼、两栖动物、小型哺乳动物)、杂食或以吸血为生。吸血仅限于生活在美洲热带地区的三种蝙蝠。尽管这些吸血蝙蝠很少攻击人类, 但它们却仍然成为了人们恐惧的对象。不过它们可以通过吸食

哺乳动物的血液来传播狂犬病病毒。因此，在进一步介绍之前，我们可以知道蝙蝠是一个很有利于**病毒繁殖、交换和传播**的“培养基”。

2.3. 什么是蝙蝠的病毒组？

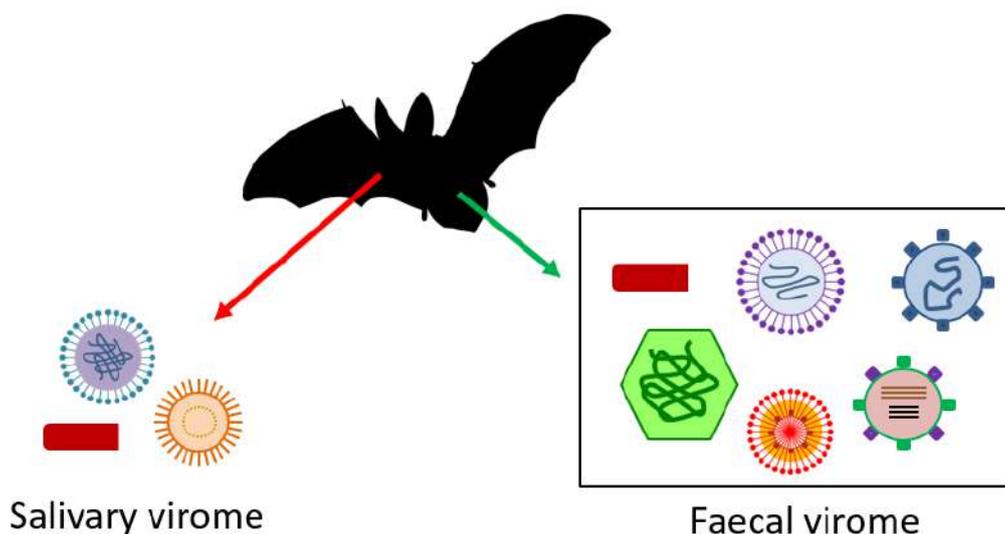


图 5. 两种蝙蝠病毒组的分析。[来源：本作者]
(Salivary virome: 唾液病毒组; Faecal virome: 粪便病毒组)

最近对蝙蝠与病毒的重新研究将会使研究者们对这种从**生态和健康**角度研究疾病的新方式感兴趣。除此之外，前沿的研究手段也将投入这股热潮，使用**宏基因组**和高通量测序的方式，使得在极短时间内对生物样本的全基因组(病毒组)进行分析成为可能，这种方式无需对样本进行培养。这些前沿技术将会使研究计划加速，其目的是提升人们对蝙蝠**病毒组**的认知(图 5)。因此，研究者们将在允许进行蝙蝠研究的国家开展一系列活动，收集各类样本，包括粪便(排泄物)、尿液、口腔或肛拭子，甚至是器官[5]。

大量的**病毒序列**在这些生物样本中被识别，其中的一些与已知的对人类有致病性的病毒序列相似[6]。但我们不能随意就说蝙蝠是导致人类所有病毒性疾病发生的罪魁祸首!虽然这些研究手段使得我们在病毒与蝙蝠的关系取得了很大的进展，但是鉴于**分析手段的缺乏**，我们在解释这些数据时必须要保持谨慎。

但令人惊讶的是，1974 年由简单观察得到的结果已然被最新研究进展所证实，即蝙蝠对携带各类 RNA 和 DNA 病毒的倾向性[7]。

2.4. 蝙蝠是“病毒株”吗？

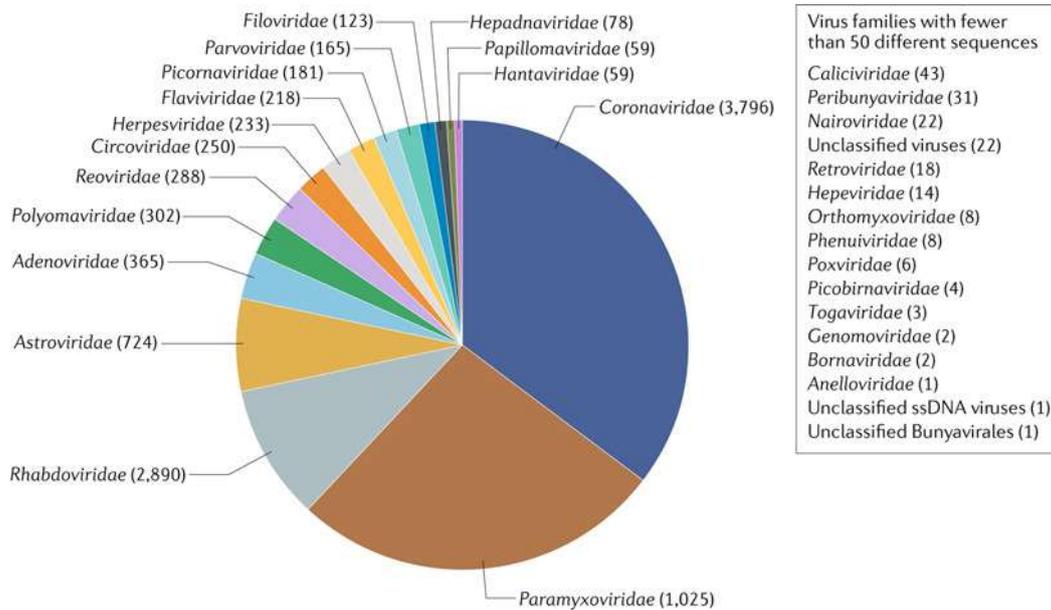


图 6. 蝙蝠体内病毒的多样性。数量最多的是冠状病毒，但对它的研究才刚刚开始。

[来源: 列科 (Letko) 等制作的饼状图[11]版权/链接: doi: 10.1038/s41579-020-0394-z]

(*Filoviridae*: 丝状病毒科; *Parvoviridae*: 细小病毒科; *Picornaviridae*: 微小核糖核酸病毒科; *Flaviviridae*: 黄病毒科; *Herpesviridae*: 疱疹病毒科; *Circoviridae*: 圆环病毒科; *Reoviridae*: 呼肠孤病毒科; *Polyomaviridae*: 多瘤病毒科; *Adenoviridae*: 腺病毒科; *Astroviridae*: 星状病毒科; *Rhabdoviridae*: 炮弹病毒科; *Hepadnaviridae*: 肝病毒科; *Papillomaviridae*: 乳头瘤病毒科; *Hantaviridae*: 汉坦病毒科; *Coronaviridae*: 冠状病毒科; *Paramyxoviridae*: 副黏液病毒科; Virus families with fewer than 50 different sequences: 差异序列数目少于 50 的病毒科; *Caliciviridae*: 杯状病毒科; *Peribunyaviridae*: 本雅病毒科; *Nairoviridae*: 内罗病毒科; Unclassified viruses: 未分类病毒; *Retroviridae*: 逆转录病毒科; *Hepeviridae*: 肝炎病毒科; *Orthomyxoviridae*: 正黏液病毒科; *Phenuiviridae*: 白细病毒科; *Poxviridae*: 痘病毒科; *Picobirnaviridae*: 皮可比那病毒科; *Togaviridae*: 披盖病毒科; *Genomoviridae*: 类双生病毒科; *Bornaviridae*: 玻那病毒科; *Anelloviridae*: 指环病毒科; Unclassified ssDNA viruses: 未分类的单链 DNA 病毒; Unclassified Bunyavirales: 未分类的本雅病毒目)

虽然啮齿动物就数量而言是哺乳动物中的第一大目，而一项研究[8]也证明了相比于翼手目，在啮齿动物中存在的人畜共患病毒更多，即 68 (啮齿目) 比 61 (翼手目)，但是如果比较每种病毒总数占比的话，翼手目则高于啮齿动物，即 1.79 (翼手目) 比 1.48 (啮齿目)。最近，彼得·达扎克 (Peter Daszak) 等在 *自然* (*Nature*) [9] 上发表的研究表明，可用感染哺乳动物的病毒总数来预测引起人畜共患病毒的比例。而这项研究的一个结论就是：相比于哺乳纲其他目的动物，蝙蝠所携带的人畜共患病毒的比例更高。

另一项关于冠状病毒的研究[10]通过比对 19000 多种包括蝙蝠，啮齿动物与

非人的灵长类动物表明 **98%的冠状病毒**来自于蝙蝠。它们有着丰富的多样性和庞大的现生基数，在 100 种被识别的冠状病毒之中，就有 91 种来自于翼手目。蝙蝠中呈冠状病毒阳性的个体占 8.6%，而在其他动物中仅占 0.2%。从这些结果中我们可以推断出全球范围内的所有种的蝙蝠至少携带了 **3200 种冠状病毒**。这个数字近期被重新修改为 3796 种（图 6）[11]。蝙蝠似乎是有特殊的能力。

不过，由于研究中存在**抽样偏差**，所以各种情况都应加以考虑。作为哺乳纲中排行第二的，拥有 1428 个物种的翼手目，蝙蝠们不可避免的被人们所关注。最近，研究人员调查了哺乳动物和鸟类，它们发现不论宿主是谁，患人畜共患病的风险都是**相同的**，所以每个目患人畜共患病数目随物种基数的增加而增加[12]。因此，对于蝙蝠和啮齿动物来说，大量的人畜共患病毒仅仅与它们**庞大的物种基数**有关。

事实上，蝙蝠在病毒出现的过程中扮演的**特殊角色**更可能从它们的**特殊生态行为**、不同寻常的生理机制与免疫特征以及它们强于其他动物的 RNA 病毒交换能力中寻找答案。我们必须补充的一点是，**人类**通过在生态系统中的行为给这些因素的协同作用**创造了有利条件**。

3. 为什么蝙蝠是致病性病毒们的首选宿主？

3.1. 蝙蝠和病毒已经共存很久了

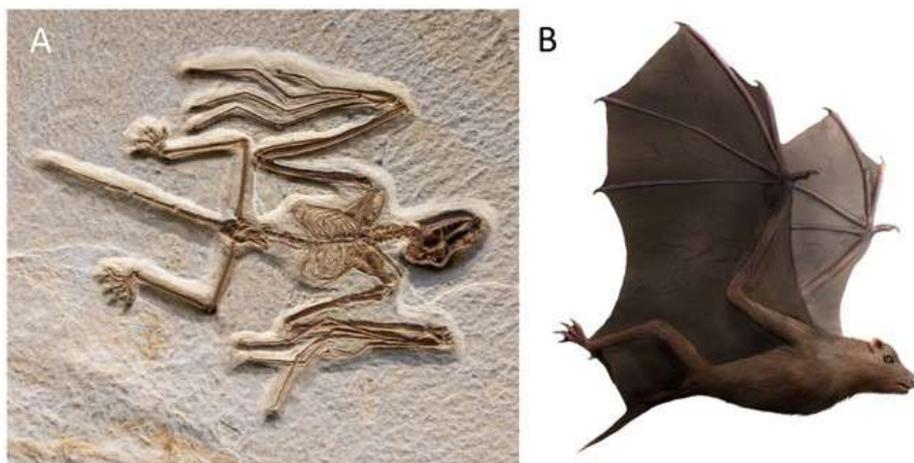


图 7. 古老的蝙蝠。A.芬尼氏爪蝠（*Onychonycteris finneyi*）化石，最古老的翼手目化石之一（皇家安大略博物馆），可追溯到 5250 万年前（始新世）。发现于北美的怀俄明州。这种蝙蝠可以飞行也可以爬树。它没有回声定位能力，所以它使用视觉和嗅觉捕食昆虫。
[来源：A, 马修·迪利翁（Matthew Dillon）, CC BY 2.0, 通过网络相簿]。B.芬尼氏爪蝠的复原图。[© N.田村（N. Tamura）; CC BY-SA 许可证]

蝙蝠/病毒的共生关系可能由来已久，因为最古老的蝙蝠化石出现于 5000 万年前的始新世（图 7）。尽管白垩纪-第三纪物种大灭绝仅仅发生在蝙蝠出现的 1000 万年前，但**始新世**时，蝙蝠多的多样性已经十分显著了。蝙蝠的起源一直是个谜题，直到最近的一篇文章[13]证实了翼手目的古老程度，并阐明了蝙蝠的起源。研究人员通过对六种蝙蝠的基因组和其他种类的哺乳动物基因组进行比对，发现翼手目属于**劳亚兽总目**（有胎盘类哺乳动物的一个总目），翼手目与猛兽有蹄超目这个演化支有共同祖先，猛兽有蹄超目包括骆驼类、猪类、鲸类、马类、犀类、食肉类和穿山甲类，从共同祖先处一共分出了五个目（翼手目、食肉目、鳞甲目、奇蹄目、偶蹄目），这将翼手目出现的时间推到了 **6500 多万年前**。

3.2. 病毒和蝙蝠的长期共同演化

因此，病毒有一个漫长的适应期来熟悉它们的蝙蝠宿主并与其**共同演化**。病毒感染宿主的能力经受长期的自然选择，致使其对存在于蝙蝠细胞表面特定分子的**适应性**越来越强。这些表面分子俗称受体，它们在病毒侵入宿主细胞的过程中起重要作用。此外，由于这些**受体分子**参与了许多基础的生理过程，导致它们在动物的世界里一直有很高的保守性。这就解释了为何病毒能轻易在物种屏障上发挥作用并可以迅速在哺乳动物宿主中传播。

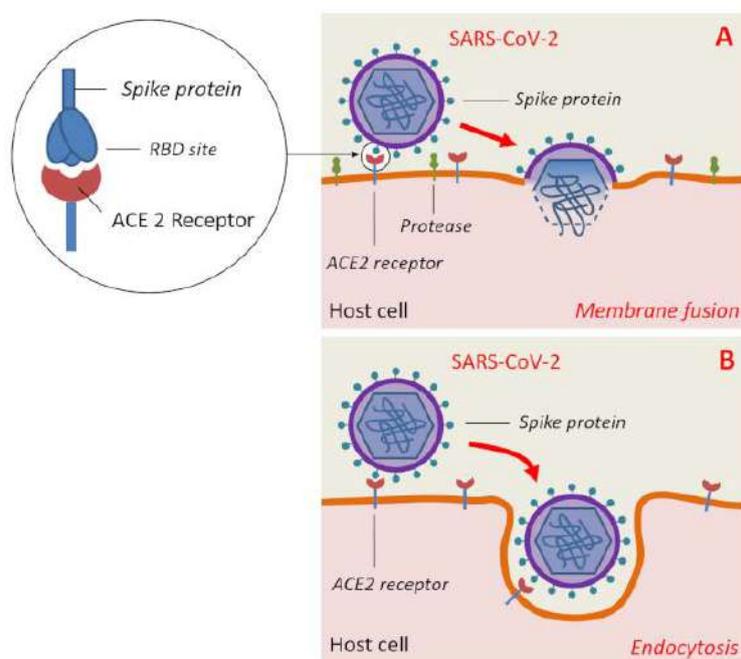


图 8. SARS-CoV-2 的刺突蛋白与宿主细胞受体（由血管紧张素 I 转换酶 2（ACE2）组成）结合，宿主细胞膜蛋白酶将刺突蛋白裂解激活后，病毒复合物直接在细胞表面发生融合（A）。无膜蛋白酶，则病毒通过胞吞进入宿主细胞（B）。[来源：本作者]

(Spike protein: 刺突蛋白; RBD site: 受体结合域; ACE2 Receptor: 血管紧张素 I 转换酶 2 受体; Protease: 蛋白酶; Membrane fusion: 膜融合; Endocytosis: 胞吞; Host cell: 宿主细胞; SARS-CoV-2: 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2)

以 SARS-CoV-2 为例, 受体很快被识别为**血管紧张素 I 转换酶 2 (ACE2)** (图 8)。ACE2 参与血压调节, 广布于脊椎动物体内以及许多组织和器官(肺、心脏、动脉、肾脏以及消化系统)的细胞表面。在感染过程中, 病毒蛋白 S (Spike 意为刺状的) 作为钥匙与 ACE2 这把锁相互作用。这些刺状物给予了病毒无上的冕冠, 因此这种病毒被称为冠状病毒。

然而, 这把钥匙 (**S 蛋白**) 必须在其受体结合域 (RBD) 上持续变异, 从而获得与人类 ACE2 受体相同的特定氨基酸序列和一个可被宿主酶切的特定位点, 这样 SARS-CoV-2 才能感染人类的细胞[14]。

人们推测这些**突变**可能是蝙蝠冠状病毒寄宿在**中间宿主**时发生的, 从而造就了 SARS-CoV-2。除了人类, 冠状病毒也有能力感染其他哺乳动物, 例如灵长类(猕猴)、某些种类的鹿和鲸、家猫、老虎、黄金仓鼠、雪貂、水鼬以及家犬。除了哺乳纲的动物, 脊椎动物亚门中其他纲的动物似乎不会被冠状病毒感染[15]。

3.3. 飞行对蝙蝠和病毒间的联系至关重要



图 9. 飞行中的马铁菊头蝠 (*Rhinolophus ferrumequinum*)。

[来源: ©路易·玛丽·普雷奥 (Louis-Marie Préau)]

飞行能力是翼手目众多适应性状的演化中最为引人注目的(图 9)。飞行似乎在蝙蝠和病毒的联系中起了重要作用。这种能力不仅仅是蝙蝠绝佳的运动方式, 它同样使**病毒**得以在大范围区域内和不同的生态系统中进行**传播**。例如, 亨尼巴

病毒属病毒的地理分布区域与狐蝠属蝙蝠的活动区密切重叠，而关于人和动物的病例在澳大利亚、孟加拉国、印度、马来西亚和新加坡均有报导。

更令人惊讶的是，飞行极大地促进了蝙蝠的新陈代谢（相比于鸟类的 2 次，蝙蝠可达 15-16 次）以及提高了蝙蝠的体温（ $>38^{\circ}\text{C}$ ），使蝙蝠近乎时刻处于**发烧状态**。但是，发烧是内温动物用于抑制病原体增殖、刺激免疫系统工作的天然防御机制。因此，飞行带给蝙蝠的长期的发烧状态使得它们**对病毒的攻击更具抵抗力**[16]。

3.4. 呼吸与氧化应激

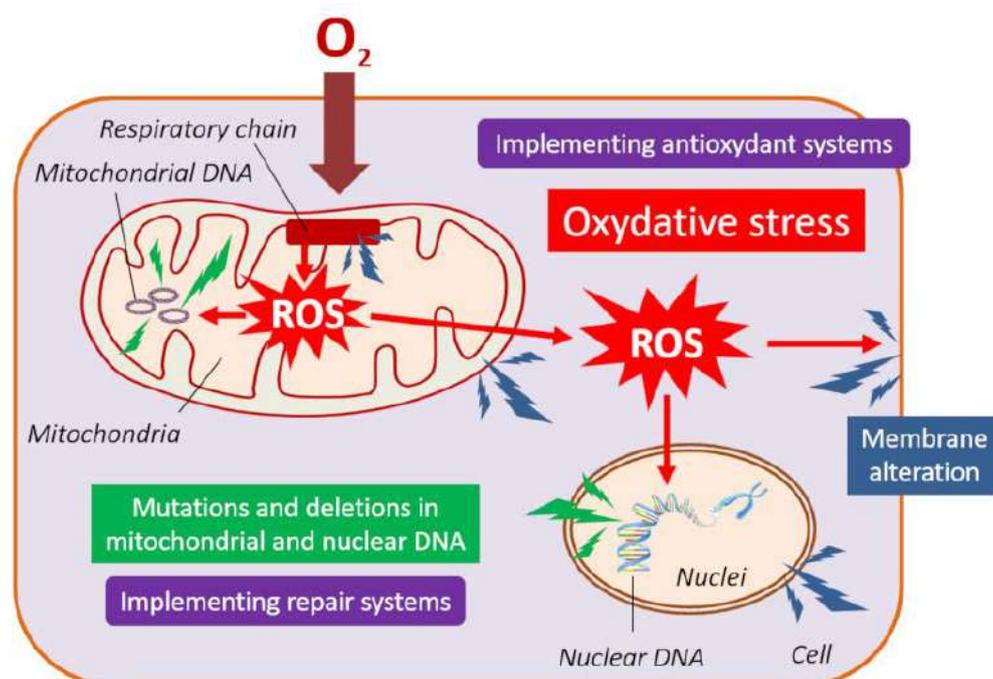


图 10. 活性氧（ROS）在线粒体内膜上的电子传递链中产生，它可以诱发氧化应激使膜脂、蛋白质和 DNA 在细胞层次上发生改变。细胞有抗氧化剂和修复系统来进行自我保护。[来源：本作者]

（Respiratory chain: 电子传递链; Mitochondrial DNA: 线粒体 DNA; Mitochondria: 线粒体; Nuclei: 细胞核; Nuclear DNA: 核 DNA; Cell: 细胞; Implementing antioxidant systems: 抗氧化系统的运作; Oxydative stress: 氧化应激; Mutations and deletions in mitochondrial and nuclear DNA: 线粒体 DNA 与核 DNA 的突变与缺失; Implementing repair systems: 修复系统的运作; Membrane alteration: 膜改造）

在飞行过程中，蝙蝠会消耗四倍以上的氧气，从而在电子传递链中产生大量的活性氧（ROS），导致**剧烈氧化应激**的产生（图 10）。氧化应激通常会对包括 DNA 在内的细胞成分造成严重损伤，但这对蝙蝠似乎收效甚微。事实上，蝙蝠

已经选择了十分高效的**线粒体与抗氧化系统**来维持自身飞行的高能量需求，并可以在氧化应激中保护自己[17]。当损伤出现时，蝙蝠自身的高性能 **DNA 修复系统**是十分可靠的[18]。由于许多病原体在感染初期就会使机体出现氧化应激，所以线粒体在免疫系统中的作用愈发被人们认知，这些对翼手目的**免疫和抑制病原体**有益的适应性状是在进化过程中慢慢筛选出来的[19]。

3.5. 蝙蝠的长寿有利于病毒长期存在

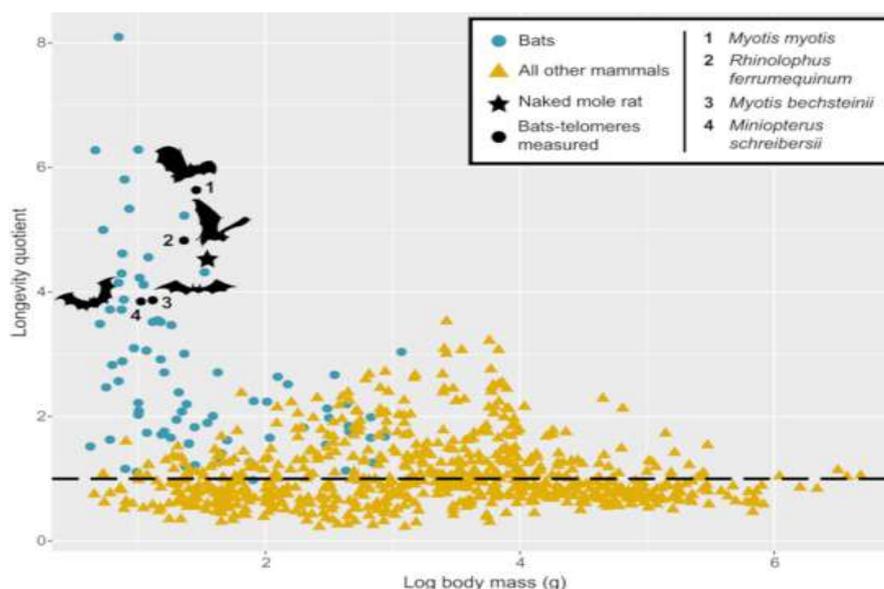


图 11.779 种哺乳动物寿命系数（寿命观测值与寿命理想值之比）与体重（以克为单位）的函数关系。黑色虚线代表系数为 1。大多数蝙蝠的寿命与其体重有关（蓝点），可与一种啮齿动物：裸鼹鼠（黑星）类比。对几种蝙蝠（黑色剪影）的端粒长度与其寿命的关系进行了估计。

[来自弗利（Foley）等[20], CC BY – NC 4.0 / 链接：

<https://advances.sciencemag.org/content/4/2/eaao0926>

（Longevity quotient: 寿命系数；Log body mass: 体重量；Bats: 蝙蝠；All other mammals: 其他哺乳动物；Naked mole rat: 裸鼹鼠；Bats-telomeres measured: 蝙蝠端粒的检测；*Myotis myotis*: 大鼠耳蝠；*Rhinolophus ferrumequinum*: 马铁菊头蝠；*Myotis bechsteinii*: 长耳鼠蝠；*Miniopterus schreibersii*: 长翼蝠）

与此同时，病毒会逐渐和其蝙蝠宿主相适应，导致病毒自身的致病力降低。换句话说就是双方都学会了如何和谐共处。由此可见，蝙蝠的许多生命特征都有利于**病毒长期存在**。

我们在上文中已经知道了蝙蝠可以调节氧化应激，而氧化应激常常是慢性炎症和老化的元凶之一。同样的，端粒（染色体终端）的缩短常常导致衰老和癌症的出现，但我们仍未在蝙蝠身上观察到这些[20]。因此，蝙蝠有着**悠长的寿命**（图

11)，它们几乎没有衰老的迹象并且患癌的概率也微乎其微。在 19 种寿命超过人类的哺乳动物中（考虑体型因素），有 18 种是蝙蝠，而体重 7 克寿命却超过 41 岁的布氏鼠耳蝠（*Myotis brandtii*）是其中的佼佼者。蝙蝠的这种长寿能力有利于病毒在其个体中持续存活，也有利于病毒长期在幼体和成体之间进行交换。

3.6. 睡眠与迟滞状态



图 12. 冬眠中的达马拉菊头蝠。A.达马拉菊头蝠群体；B.达马拉菊头蝠（*Rhinolophus ferrumequinum*）在翅膀的包裹下昏睡（我们可以看到它的鼻叶，鼻叶可以使鼻孔发出的超声波集中，以此在运动时进行定位）。[来源：©马克·皮赫特（Marc Pihet）]

另一个有利于病毒在蝙蝠中长存的因素是蝙蝠的睡眠或迟滞状态（图 12、13）。

睡眠是温带国家的蝙蝠在寒冷季节食物短缺的情况下选择的生存策略，如鸟类的其他动物则选择向温暖地区迁徙。



图 13. 睡眠中的伊氏菊头蝠 (*Rhinolophus hipposideros*)，它用爪子将身体悬挂在墙上。
[来源：©马克·皮赫特 (Marc Pihet)]

因此，在为时数月的**冬眠**期间，蝙蝠会进入一种体温极低、新陈代谢极慢的深度睡眠状态，以此保存能量。这与免疫系统防御能力的降低有关；这种变化有利于病毒在蝙蝠体内生存。这样就能解释**病毒传播的季节性**了。至于那些生活在热带、不进行冬眠的蝙蝠，它们会在白天定期进入迟滞状态，这同样使得这些蝙蝠的新陈代谢像冬眠的蝙蝠一样降低[17]。

3.7. 共生的重要性

病毒的持久存在可以在个体层面上解释，也可以在群体层面上解释。翼手目的动物们对于集群生活有强烈的倾向性，它们可以成百甚至上千只不同年龄、有时是不同种的个体组成**集群**。目前已知的最大的哺乳动物聚集地在德克萨斯州的**布莱肯洞穴**，那里聚集了两千多万只巴西犬吻蝠 (*Tadarida brasiliensis mexicana*) (图 14)。如果洞穴里的蝙蝠全都出来的话至少需要三个小时！

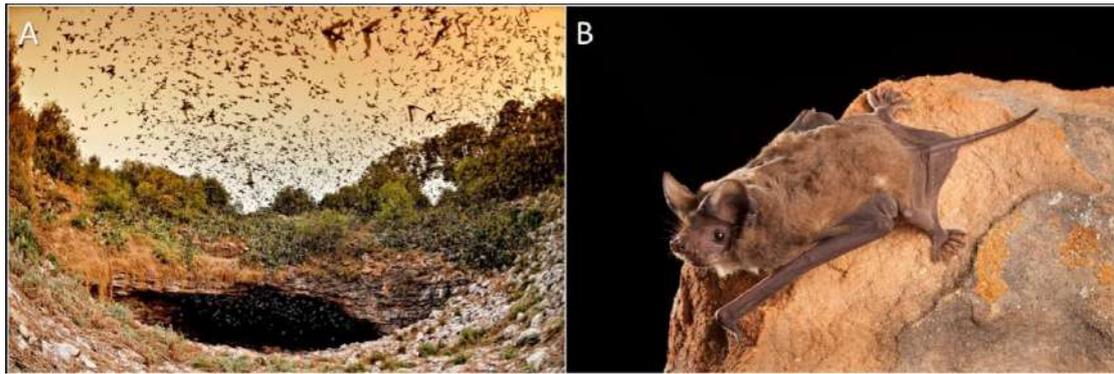


图 14. A, 布莱肯洞穴（德克萨斯州，美国）是全世界规模最大的蝙蝠聚集地之一，每年 3-10 月约有两千多万只巴西犬吻蝠在此聚集。B, 巴西犬吻蝠（*Tadarida brasiliensis*）
[来源：A, 摄影：乔纳森·阿隆佐（Jonathan-Alonzo），该照片由国际蝙蝠保护协会提供/B, 摄影：迈克尔·达勒姆·明登（Michael Durham Minden），该照片由国际蝙蝠保护协会提供]。

显而易见，蝙蝠的这种聚集现象使得病毒可以轻而易举地进行传播，要么通过蝙蝠们互舔毛发（它们的毛发常常被尿液、粪便弄脏），要么通过体液（尿液、唾液）的**气溶胶化**，这是病毒传播的良好载体。为了在夜间活动和进行捕猎，一些蝙蝠会使用**回声定位**（见焦点**回声定位**），这通过调动耳朵、鼻子和喉咙来进行，并从鼻粘膜分泌物和唾液中产生气溶胶，而这都是病毒的首选附着位置。这个在进化中获得的能力可以使蝙蝠在黑暗环境中发生超声波来获得声音“图像”。

这可以很好地证明蝙蝠群体的特点和规模在病毒的维持和变体的出现中扮演了重要的角色。普遍认为，蝙蝠成年体和幼体之间的**病毒交叉**可以促进**感染的长期性**，而不同种个体间的交叉感染可增加**病毒的多样性**。研究者们对这种共生习性是否是导致蝙蝠在忍受病毒的同时强化其**独特免疫能力**的决定性因素感到好奇，而这个问题直到最近才得以解决。

3.8. 独特的免疫能力

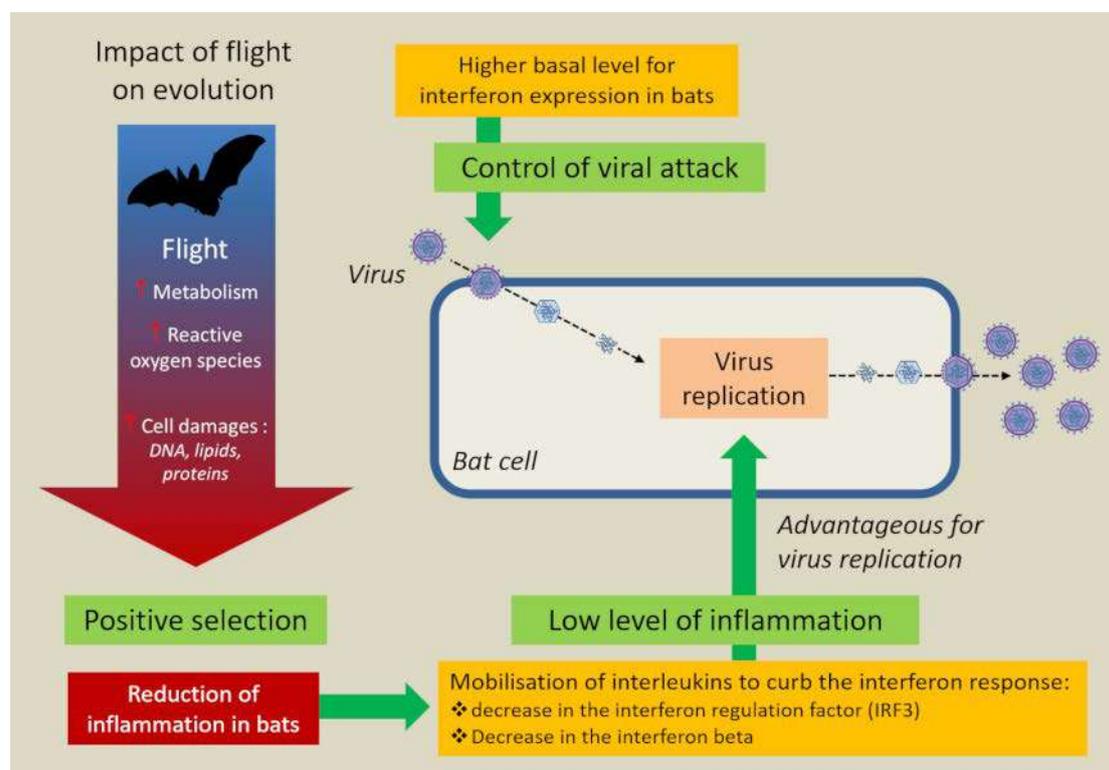


图 15. 蝙蝠控制病毒和炎症的独特免疫能力源自飞行。[来源：本作者]

(Impact of flight on evolution: 演化出的飞行能力的影响; Flight: 飞行; Metabolism: 新陈代谢; Reactive oxygen species: 活性氧的种类; Cell damages: DNA, lipids, proteins: 细胞损伤: DNA, 脂质, 蛋白质; Positive selection: 正向选择; Reduction of inflammation in bats: 蝙蝠炎症的减少; Mobilisation of interleukins to curb the interferon response: 动员白细胞介素来抑制干扰素响应; decrease in the interferon regulation factor(IRF3): 干扰素调节因子的降低; Decrease in the interferon beta: 干扰素 β 的降低; Low level of inflammation: 炎症等级降低; Advantageous for virus replication: 利于病毒复制; Bat cell: 蝙蝠细胞; Virus replication: 病毒复制; Virus: 病毒; Control of viral attack: 抵御病毒攻击; Higher basal level for interferon expression in bats: 蝙蝠干扰素更高基础等级的表达)

通常来说,人类和大部分哺乳动物都通过在感染时启动免疫系统来响应病毒的攻击。但蝙蝠并非如此,它们能在**低响应水平永久**维持这种免疫状态,因此在感染发生时它们可以迅速变得强壮起来(图 15)。在最初的炎症反应中,病原体到达宿主细胞导致**细胞因子**(干扰素)的靶向发射,随之而来的第二步反应是使用**白细胞介素**来**缓解炎症**,以防止病原体对宿主产生不利影响。事实上,飞行是一种剧烈的、促炎症发生的行为,而恰恰是这种行为导致了蝙蝠获得独特的免疫能力[18]。细胞因子在新冠病毒流行中曾导致患者出现免疫风暴,致使一些病患体内出现严重的炎症反应,救援人员试图像蝙蝠一样去控制这种现象,因为这会严重威胁患者生命[21]。

事实上，蝙蝠可以对和它们长期共同进化病原体的**免疫反应**加以**抑制**，旨在限制感染后的免疫病理影响[22]。蝙蝠和病毒似乎签订了互不侵犯条例。

研究人员通过分析六个蝙蝠的基因组[13]从而发现了多种**内源性病毒**，这个结果似乎可以证实蝙蝠对这种自身元素的病毒的耐受性。此研究还揭示了和炎症反应有关的基因有限且高度集中，并且确认了与**病毒感染的耐受性**相关的基因的存在。这项研究可以让我们更好地理解蝙蝠是怎样抵抗冠状病毒感染的。

4. 蝙蝠该为病毒爆发负责吗？

对蝙蝠在病毒流行中的作用的**认识**可能使人们将病毒爆发的责任推给它们，并会考虑通过**消灭蝙蝠来解决问题**。然而这种想法完全是出于直觉，这种做法很不合适甚至**不利于**人类的健康。为了预防乌干达马尔堡病毒的感染，人们消灭了生活在矿井中的果蝠。但是，其他具有易感性的蝙蝠重新占据了这些地方，并且将更多样化的病毒重新引入到这些新种群中。

这种做法全然忘记了翼手目的蝙蝠也是生态系统功能中**不可缺失的一环**。在热带地区，它们扮演着给植物授粉和长距离传播种子的角色。人们在对他们的消费中获益，并把蝙蝠的粪便作为肥料。而食虫蝙蝠在调节昆虫数量方面起重要作用，因此人们可以减少杀虫剂的使用。由于蝙蝠对环境变化十分敏感，所以它们也是极好的**环境健康指示器**。

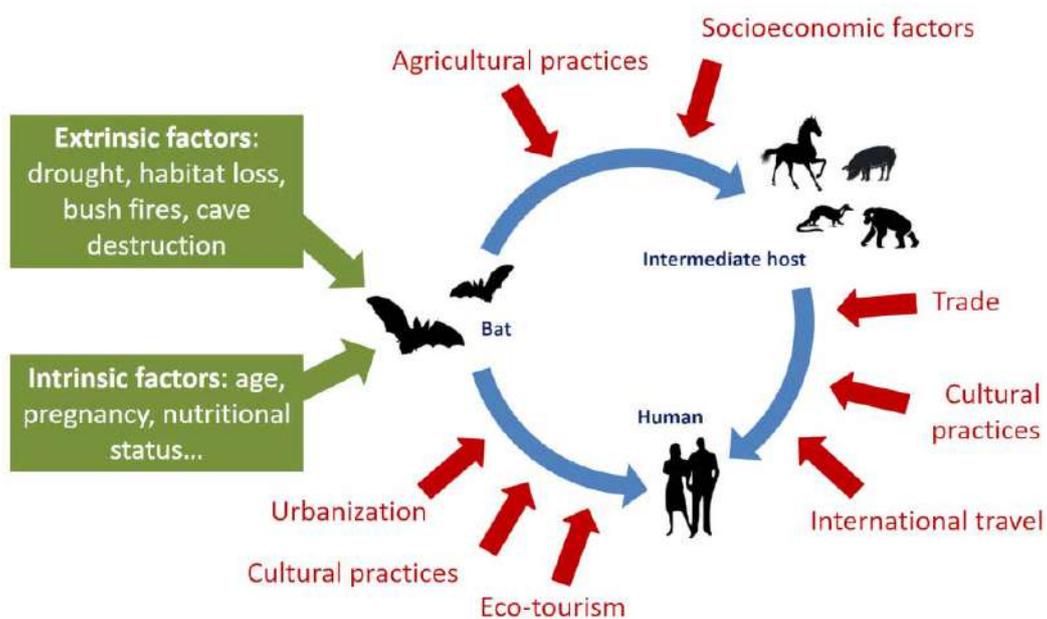


图 16. 人畜共患病的有利因素。[来源：本作者]

(Extrinsic factors: 外部因素; drought: 干旱; habitat loss: 失去栖息地; bush fires: 丛林火灾; cave destruction: 洞穴破坏; Intrinsic factors: 内部因素; age: 年龄; pregnancy: 妊娠; nutritional status: 营养情况; Urbanization: 城市化; Cultural practices: 文化习俗; Eco-tourism: 生态旅游; International travel: 国际旅行; Trade: 贸易; Socioeconomic factors: 社会经济因素; Agricultural practices: 农业习俗; Bat: 蝙蝠; Human: 人类; Intermediate host: 中间宿主)

人类活动对自然生态系统的破坏才是疾病流行的原因: 农业活动的加剧导致滥砍滥伐和生境破碎化、退化和加剧城市化[23] (图 16)。这些活动侵占了蝙蝠长期生活的天然环境, 致使它们缩短与人类和畜牧场的距离[24]。此外, 市场上对活体野生或家养动物的售卖使得它们不自然地聚集在**恶劣环境**中, 这是病毒的温床。为了避免这些, 简单有效的方式是对活体动物市场**严加管控**。而从长远来讲, 人类应该在**食谱上作出深刻的改变**。

以更全面的方式来说, 对人类和野生动物及蝙蝠接触的**风险因素**采取行动是十分有必要的。这是新冠病毒大流行所警示我们的。控制这些风险因素需要人类健康、动物健康和生态系统健康领域的**紧密合作**。换句话说: 医生、药剂师、兽医和生态学家, 以及经济学家和法学家们必须通力合作来促进**生态健康**, 这是预防未来流行病出现以及防止流行病恶化为健康危机的根本解决途径(见现代的病毒大流行)。

5. 结论

- 蝙蝠是许多新出现的病毒的**天然宿主**, 但大多数病毒影响不到它们。
- 因为蝙蝠的物种**多样性**、哺乳动物第二大目、食谱和生态位, 它们是**病毒的首选宿主**。
- 对蝙蝠**病毒组**(一组病毒的基因组)的研究表明它们对人类病毒性疾病的出现**无直接责任**。
- 蝙蝠的起源可追溯到 6500 多万年前, 这给予了它们足够的时间和病毒进行**共同演化**。
- 翼手目的成功基于它们独特的**适应性状**: 飞行和回声定位能力、超常的寿命、嗜睡与迟缓、群居本能和独特的免疫系统, 这些都利于它们**对感染产生广泛的耐受力**。

- 翼手目是生态系统功能中不可缺失的一环，也是良好的**环境健康指示器**。
- 更确切地说，疾病流行的原因是**人类无节制的活动**对自然环境造成了破坏。
- 为了防止新疾病的流行，对人类与野生动物接触的**风险因素**做出行动已然刻不容缓。

感谢弗朗索瓦·穆图（François Moutou）对本文及图片的校对，感谢马克·皮赫特（Marc Pihet）和路易丝·玛丽·普雷奥（Louis-Marie Préau）（www.louismariepreau.com）为本文提供图片说明。

参考资料及说明

封面图片：飞行中的大鼠耳蝠（*Myotis myotis*） [来源：©路易丝·玛丽·普雷奥（Louis-Marie Préau）， www.louismariepreau.com]

[1] 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>.

[2] Xiao K, Zhai J, Feng Y, Zhou N, Zhang X, Zou J-J, Li N, Guo Y, Li X, Shen X, Zhang Z, Shu F, Huang W, Li Y, Zhang Z, Chen R-A, Wu Y-J, Peng S-M, Huang M, Xie W-J, Cai Q-H, Hou F-H, Chen W, Xiao L & Shen Y. (2020). Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. *Nature*, 583 (7815), 286-289. <doi: 10.1038/s41586-020-2313-x>.

[3] Calisher CH, Childs JE, Field HE, Holmes KV & Schountz T. (2006). Bats: important reservoir hosts of emerging viruses. *Clin. Microbiol. Rev.*, 19 (3), 531-545. <doi:10.1128/CMR.00017-06>.

[4] Middleton DJ, Morrissy CJ, van der Heide BM, Russell GM, Braun MA, Westbury HA, Halpin K & Daniels PW. (2007). Experimental Nipah virus infection in pteropid bats (*Pteropus poliocephalus*). *J. Comp. Pathol.*, 136 (4), 266-272. <doi: 10.1016/j.jcpa.2007.03.002>.

[5] Hu D, Zhu C, Wang Y, Ai L, Yang L, Ye F, Ding C, Chen J, He B, Zhu J, Qian H, Xu W, Feng Y, Tan W & Wang C. (2017). Virome analysis for identification of novel mammalian viruses in bats from Southeast China. *Sci. Rep.* 7 (1), 10917. <doi: 10.1038/s41598-017-11384-w>.

[6] Drexler JF, Corman VM, Müller MA, Maganga GD, Vallo P, Binger T, Gloza-Rausch F, Rasche

A, Yordanov S, Seebens A, Oppong S, Adu Sarkodie Y, Pongombo C, Lukashev AN, Schmidt-Chanasit J, Stöcker A, Carneiro AJ, Erbar S, Maisner A, Fronhoffs F, Buettner R, Kalko EK, Kruppa T, Franke CR, Kallies R, Yandoko ER, Herrler G, Reusken C, Hassanin A, Krüger DH, Matthee S, Ulrich RG, Leroy EM & Drosten C. (2012). Bats host major mammalian paramyxoviruses. *Nat. Commun.*, 3, 796. <Law: 10.1038/ncomms1796>.

[7] Sulkin SE & Allen R. (1974). *Virology*. Vol. 8, Basel: Melnick JL, Karger.

[8] Luis AD, Hayman DT, O'Shea TJ, Cryan PM, Gilbert AT, Pulliam JR, Mills JN, Timonin ME, Willis CK, Cunningham AA, Fooks AR, Rupprecht CE, Wood JL & Webb CT. (2013). A comparison of bats and rodents as reservoirs of zoonotic viruses: are bats special? *Proc. Biol. Sci.* 280 (1756), 20122753. <Law: 10.1098/rspb.2012.2753>.

[9] Olival KJ, Hosseini PR, Zambrana-Torrel C, Ross N, Bogich TL & Daszak P. (2017). Host and viral traits predict zoonotic spillover from mammals. *Nature*, 546 (7660), 646-650. <doi: 10.1038/nature22975>.

[10] Anthony SJ, Johnson CK, Greig DJ, Kramer S, Che X, Wells H, Hicks AL, Joly DO, Wolfe ND, Daszak P, Karesh W, Lipkin WI, Morse SS; PREDICT Consortium, Mazet JAK & Goldstein T. (2017), Global patterns in coronavirus diversity. *Virus Evol.* 3 (1), vex012. <Law: 10.1093/ve/vex012>.

[11] Letko M, Seifert SN, Olival KJ, Plowright RK & Munster VJ. (2020). Bat-borne virus diversity, spillover and emergence. *Nat. Rev. Microbiol.* 18 (8), 461-471. <doi: 10.1038/s41579-020-0394-z>.

[12] Mollentze N & Streicker DG. (2020). Viral Zoonotic Risk Is Homogenous Among Taxonomic Orders of Mammalian and Avian Reservoir Hosts. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 117 (17), 9423-9430. <doi: 10.1073/pnas.1919176117>.

[13] Jebb D, Huang Z, Pippel M, Hughes GM, Lavrichenko K, Devanna P, Winkler S, Jermin LS, Skirmuntt EC, Katzourakis A, Burkitt-Gray L, Ray DA, Sullivan KAM, Roscito JG, Kirilenko BG, Dávalos LM, Corthals AP, Power ML, Jones G, Ransome RD, Dechmann DKN, Locatelli AG, Puechmaile SJ, Fedrigo O, Jarvis ED, Hiller M, Vernes SC, Myers EW & Teeling EC. (2020). Six reference-quality genomes reveal evolution of bat adaptations. *Nature*, 583, 579-584. <doi: 10.1038/s41586-020-2486-3>.

[14] Zhang T, Wu Q & Zhang Z. (2020). Probable Pangolin Origin of SARS-CoV 2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr. Biol.* 30 (7), 1346-1351.e2. <doi: 10.1016/j.cub.2020.03.022>.

[15] Damas J, Hughes GM, Keough KC, Painter CA, Persky NS, Corbo M, Hiller M, Koepfli KP, Pfenning AR, Zhao H, Genereux DP, Swofford R, Pollard KS, Ryder OA, Nweeia MT, Lindblad-Toh K, Teeling EC, Karlsson EK & Lewin HA. (2020). Broad host range of SARS-CoV-2 predicted by comparative and structural analysis of ACE2 in vertebrates. *Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A.* 2020 Aug 21:202010146. <doi: 10.1073/pnas.2010146117>.

[16] O'Shea TJ, Cryan PM, Cunningham AA, Fooks AR, Hayman DTS, Luis AD, Peel AJ, Plowright RK & Wood JLN. (2014). Bat flight and zoonotic viruses. *Emerg. Infect. Dis.* 20 (5): 741-745. <doi:10.3201/eid2005.130539>.

[17] Brook CE & Dobson AP. (2015). Bats as special reservoirs for emerging zoonotic pathogens. *Trends Microbiol.* 23 (3), 172-180. <doi: 10.1016/j.tim.2014.12.004>.

- [18] Zhang G, Cowled C, Shi Z, Huang Z, Bishop-Lilly KA, Fang X, Wynne JW, Xiong Z, Baker ML, Zhao W, Tachedjian M, Zhu Y, Zhou P, Jiang X, Ng J, Yang L, Wu L Xiao J, Feng Y, Chen Y, Sun X, Zhang Y, Marsh GA, Cramer G, Broder CC, Frey KG, Wang L-F & Wang J. (2013). Comparative analysis of bat genomes provides insight into the evolution of flight and immunity. *Science*, 339 (6118), 456-460. <doi: 10.1126/science.1230835>.
- [19] Banerjee A, Baker ML, Kulcsar K & Misra V, Plowright R, Mossman K. (2020). Novel insights into immune systems of bats. *Front. Immunol.* 11, 26. <doi: 10.3389/fimmu.2020.00026>.
- [20] Foley NM, Hughes GM, Huang Z, Clarke M, Jebb D, Whelan CV, Petit EJ, Touzalin F, Farcy O, Jones G, Ransome RD, Kacprzyk J, O'Connell MJ, Kerth G, Rebelo H, Rodrigues L, Puechmaille SJ & Teeling EC. (2018). Growing old, yet staying young: The role of telomeres in bats' exceptional longevity. *Sci. Adv.* 4 (2), eaao0926. <10.1126/sciadv.aao0926>.
- [21] Kacprzyk J, Hughes GM, Palsson-McDermott EM, Quinn SR, Puechmaille SJ, O'Neill LAJ & Teeling EC. (2017). A potent anti-inflammatory response in bat macrophages may be linked to extended longevity and viral tolerance. *Acta Chiropter*, 19 (2), 219-228. <doi: 10.3161/15081109ACC2017.19.2.001>.
- [22] Mandle JN, Schneider C, Schneider DS, Baker ML. (2018). Going to bat(s) for studies of disease tolerance. *Front Immunol*, 9 (2112). < doi: 10.3389/fimmu.2018.02112>.
- [23] Gibb R, Redding DW, Chin KQ, Donnelly CA, Blackburn TM, Newbold T & Jones KE. (2020). Zoonotic host diversity increases in human-dominated ecosystems. *Nature*, 584 (7821), 398-402. <doi: 10.1038/s41586-020-2562-8>.
- [24] Afelt A, Frutos R & Devaux C. (2018). Bats, Coronaviruses, and Deforestation: Toward the Emergence of Novel Infectious Diseases? *Front. Microbiol.* 9, 702. <doi: 10.3389/fmicb.2018.00702>.

译者：肖培源

编审：田维熙

责任编辑：胡玉娇

附加信息

田维熙：中国科学院大学，生命科学学院，教授