



# 危言耸听? : 抗病毒药物和COVID-19 康复患者血浆治疗可能导致慢性感染者 COVID-19病毒变异

裴磊

华中科技大学同济医学院

2020年12月英国肯特与南非的COVID-19病例与死亡人数出现激增(图1)——科学家们想知道到底是什么原因。英国COVID-19基因组学联盟的Nick Loman和他的同事们研究了冠状病毒是如何突变的。通过研究,他们可以大致追踪疫情在整个社区的传播,并推测某些慢性病例或者无症状携带者允许病毒在很长一段时间内复制,而且某些新疗法可能会促进病毒发生突变。

伯明翰大学微生物基因组学和生物信息学教授Loman说,对于SARS-CoV-2来说,这些突变(复制基因组时自然产生的小错误)每月以一两个的稳定速度发展。然而,在肯特病例中,科学家们发现了一个明显不同的大簇,共有23个突变不知不觉中出现,速度比任何人预期的都快。

这一发现是英国官员发出预警的原因之一。英国公共卫生的后续调查显示,早在2020年9月20日,通过对与患者结合的样本数据库B.1.1.7进行回顾性追踪,这种被称为B.1.1.7或501Y.V1的变体(图2)在肯特和英格兰东南部其他地区病例激增的时候开始出现并大量复制。到11月中旬,这种变体在伦敦和城市东部地区的病例中占20%到30%。三周后,这一比例约为60%。而在2020年12月23日,英

国科学家宣布,在南非报道的一个单独的SARS-CoV-2变体已经在英格兰的两个人中被发现。

科学家们仍然不确定突变簇是如何产生的,或者它们对病毒传播的长期意义是什么。其起源可能涉及接受实验性治疗的慢性病患者,例如COVID-19患者康复后捐献的血浆(图3)。当感染COVID-19的个体康复后,他们的血浆中含有抗COVID-19引起SARS-CoV-2病毒的抗体。康复的人捐出他们的血液,从中提取含有所需抗体的血浆,这些血浆然后通过输血给受感染的个体。在漫长的疾病发展进程中,病毒有很多的机会复制,增加了突变的几率。但是,这种疗法的持续使用也可能会给病毒带来更大的进化压力。

剑桥大学病毒学家Ravindra Gupta说:“一些慢性感染患者体内的病毒已发生了相当大的变化。一些是自身免疫抑制的结果,一些是曾接受恢复期血浆治疗,还有一些是服用了伦地西韦(抗病毒药物)。”在免疫系统受损的人群中,这些患者往往患有慢性感染,在此期间冠状病毒可以持续数周甚至数月。这种情况下,为病毒提供了额外的机会来复制和积累随机突变。其中有一病例报告45岁男性患者,免疫功能低下,去世前感染近5个月,病程记录显示“病毒进化加速”。

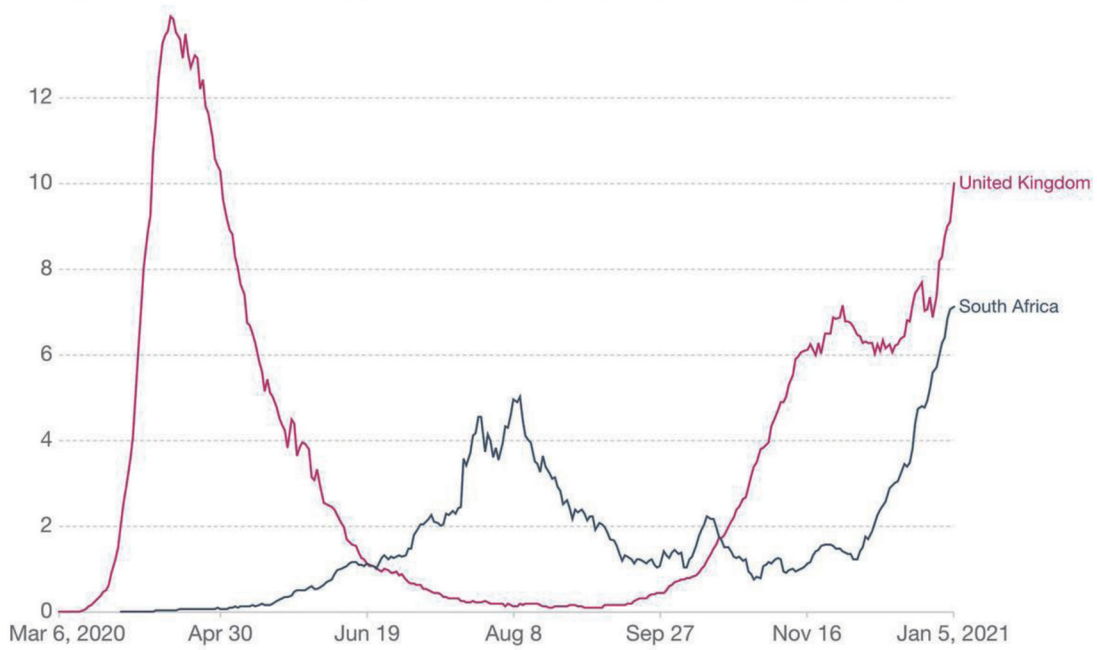
圣安德鲁斯大学传染病临床讲师Muge Cevik说,如果这种可疑的起源确实被证明是如此,它可

DOI: 10.14218/MRP.2021.013

通讯作者:裴磊 Email: 154948836@qq.com

### Daily new confirmed COVID-19 deaths per million people

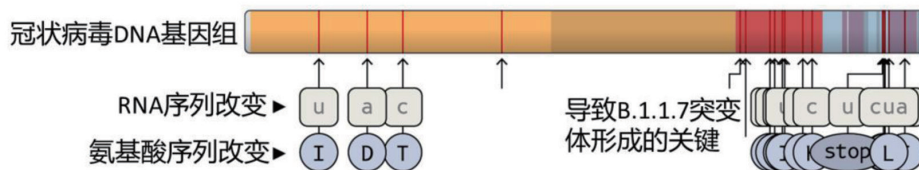
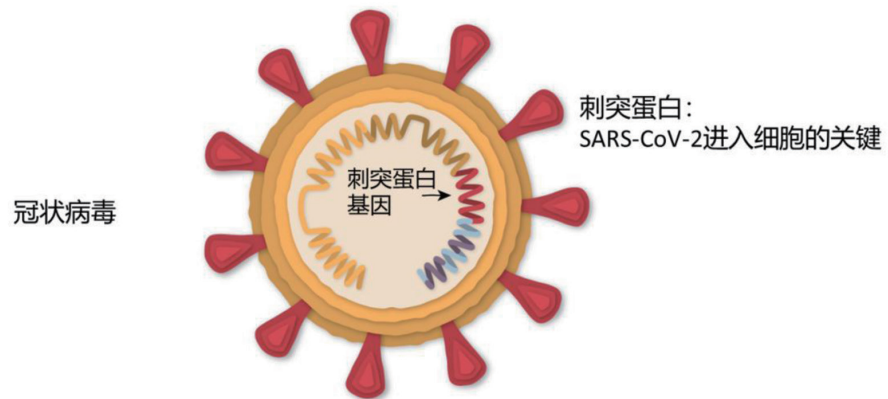
Shown is the rolling 7-day average. Limited testing and challenges in the attribution of the cause of death means that the number of confirmed deaths may not be an accurate count of the true number of deaths from COVID-19.



Source: Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data - Last updated 6 January, 06:06 (London time)

CC BY

图1 英国与南非每百万人中每天确认的死亡人数变化曲线。  
(图片来自 <https://www.vox.com/22213033/covid-19-mutation-variant-vaccine-uk-south-africa>).



By Jonathan Corum | Source: Andrew Rambaut et al., Covid-19 Genomics Consortium U.K.

图2 从英国许多冠状病毒样本中发现的一系列的微小突变可能有助于病毒更容易传播。该新型冠状病毒被称为B.1.1.7。  
(图片来自 <https://www.nytimes.com/2020/12/21/health/new-covid-strain-uk.html>).

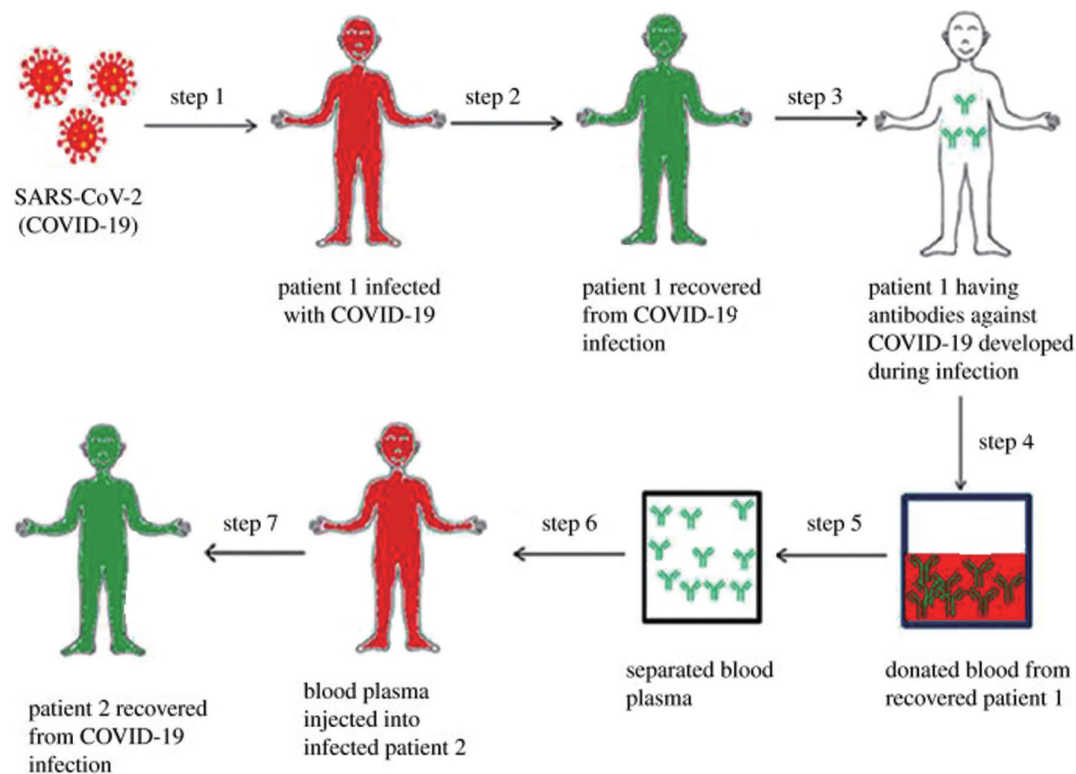


图3 COVID-19血浆治疗示意图。

(图片来自 Open Biol 2020 Sep;10(9):200174. doi: 10.1098/rsob.200174. Epub 2020 Sep 9).

能治疗产生影响。在大流行的早期，帮助患者的最佳治疗途径尚不清楚。这导致医院不得不为患者提供多种治疗措施，寄希望一些组合可能起作用。但如果像抗病毒药物和抗体疗法这样的治疗促成了病毒变异，将“提醒所有医学界同行，我们需要谨慎使用这些治疗方案”。

虽然遗传密码常发生突变，但并不总是导致病毒或生物体的表型变化。因此，2020年末COVID-19在英国和非洲的疫情突然恶化引起了格外的关注。这种突变就好像病毒进入了更衣室，穿上了新衣服，而不是一般情况下只换帽子。在英国的23个突变病毒中，17个在基因组中改变了组成病毒蛋白质构件的位置，正如Loman和他的同事最近在COVID-19基因组学联盟报告中所描述。对COVID-19大流行来说，如此大的变化迄今是“前所未有的”。其中8个变化位于编码刺突蛋白(Spike protein)的区域——该区域是SARS-CoV-2用来进

入细胞的关键。

虽然没有直接证据表明这种突变影响疾病的严重程度，但通过建模和之前的实验室工作暗示了它可能使病毒更具传染性，从而引起更多的病例和更多的住院和死亡。最近实验室的工作表明，消除刺突蛋白的两个构件（被称为H69和V70）的缺失可能使病毒传染性翻倍。其他研究也暗示，另一个突变——N501Y——增加了刺突蛋白的结合能力。该突变独立于南非的病毒突变体(501Y.V2)，后者于2020年10月首次发现。

2020年12月18日，英国呼吸道疫情顾问小组——包括Cevik和COVID-19基因组学联盟的一些成员——发布了对该突变体的初步评估。他们的模型暗示这种突变体可能会导致高达70%的传播。Cevik说：“模型是有益的，但并不完全准确。”她指出，答案需要来自多个领域的证据组合——流行病学、病毒学、基因组学以及建模。