DOI:10.15972/j.cnki.43-1509/r.2020.02.001

·专家述评(抗疫情特辑)·

# 基因技术在新型冠状病毒肺炎等重大疾病防治中的作用

李　凯[1*],卢光明[2],廖端芳[1*]

(1.湖南中医药大学,湖南 长沙 410208;2.中国人民解放军东部战区区总医院
南京大学附属金陵医院,江苏 南京 210000)

**摘　要:** 基因技术是上世纪生命科学具有划时代意义的发明。总体上对疾病的病因、病理机制、药物研发、疫苗和抗体研发多方面具有十分重要的地位,但基因技术因其设计原理及应用对象的差别也存在不同程度的局限性。具体到特定疾病如 2019 年底爆发的 SARS-CoV-2 疫情,其优缺点主要表现在:首先对确定病原体起了关键作用;其次对新型冠状病毒肺炎的诊断及愈后判断也有重要参考价值;同时,作为新冠肺炎的确诊指标也呈现出一定的局限性。作者根据长期从事基因技术研究的经验及对本次疫情基因检测结果的分析,提出充分利用相关基因检测技术的优势,发挥其在尽快确定新冠肺炎感染者中的重要辅助作用。

**关键词:** 基因技术; SARS-CoV-2; 新型冠状病毒肺炎

**中图分类号:**R5　　**文献标识码:**A

李凯,教授,博士生导师。人和未来生物科技(长沙)有限公司首席科学家,湖南中医药大学客座研究员,首届中国青年科技奖获得者。本科和硕士就读湖南医科大学(现中南大学湘雅医学院)。博士毕业于加拿大魁北克省的 Sherbrooke University 药理系。长期从事基因诊断技术研发。发现了两条突变规律,提出了两种治愈艾滋病的策略。为高保真 DNA 聚合酶突变敏感性分子开关的主要发明者,建立了针对血液游离核酸有关肿瘤突变富集技术和肿瘤甲基化片段富集技术。作为第一主编,分别出版《Proofreading Genotyping and Mutagenesis》英文专著(2010 年)和《基因编辑》中文专著(2016 年,人民卫生出版社)各一部;在《Circ Res》、《Trends Biotechnology》《Biotechnology Advances》等发表论文 160 余篇,SCI 论文 100 余篇;获得国家教委科技进步一等奖等多项奖励。

卢光明,东部战区总医院医学影像科主任,专业技术二级,南京大学医学院临床综合教研室主任,教授、博导。兼中华放射学会副主委、国际医学磁共振学会中国分会原主席、白求恩公益基金会影像诊断专委会主委;国家重大科研仪器设备研制专项专家委员会第 1~2 届委员、国家 973 项目首席科学家。长期工作在临床一线,影像诊断上造诣深厚。注重创新,在解决心脑血管病及肿瘤等重大疾病早期精准诊断方面做出了重要贡献。以第一或通讯(含共同)作者发表多篇高质量 SCI 论文,IF>10 分 16 篇。以第一完成人获国家科技进步二等奖 1 项、省部级一等奖 5 项。被评为全国优秀科技工作者、全军和江苏省杰出人才。带领的学科近 2 年在复旦大学全国最佳学科综合排名并列第 5。

廖端芳,博士、教授、博士生导师。现任"中药粉体与创新药物"部省共建国家重点实验室副主任。国务院特殊津贴获得者,湖南省 121 人才工程第一层人选,湖南省优秀留学归国人员,全国优秀科技工作者。长期致力于细胞脂代谢与血管重构、中药安全评价及基因检测技术研究。先后主持国家自然科学基金课题 9 项,主持科技部、湖南省重大/重点项目、863 子项目等 50 余项。在《Circ Res》、《J Biol Chem》、和《Acta Pharmacol Sin》等国内、外知名期刊发表论文 300 余篇,SCI 收录 180 余篇。先后获国家教委科技进步一等奖 1 项,教育部自然科学二等奖 1 项,省科技进步二等奖 2 项;申请发明专利 15 项。主编、参编教材、专著 20 余部。

**收稿日期:**2020-02-20;**修回日期:**2020-02-21

**基金项目:**湖南省科技厅"长株潭国家自主创新示范区专项(2018XK2016)".

* **通信作者,**E-mail:kaili34@yahoo.com;dfliao@hnucm.edu.cn.

# The role of gene technologies in the prevention and treatment of severe diseases such as novel Coronavirus pneumonia

LI Kai[1*], LU Guangming[2], LIAO Duanfang[1*]

(1. *Hunan University of Chinese Medicine*, *Changsha* 410208, *Hunan*, *China*; 2. *Affiliated Jinling Hospital*, *Nanjing University*, *Nanjing* 210002, *Jiangsu*, *China*)

**Abstract**: Genetic technologies are milestone advances in last century. It plays important roles in studying etiology, pathology, and in the development of drugs including vaccines and antibodies, but some limitations of applying genetic technologies cannot be ignored due to their principles and the purpose of applications. The advantage and disadvantage of genetic technologies in the fight against the outbreak of SARS-CoV-2 in 2019 are identification of the new virus and positive values in etiological diagnosis and even in prognosis of infected patients. Here, we try to address how to maximize the value of genetic technologies in the control of SARS-CoV-2 outbreak and in the treatment of COVID-19 related pneumonia.

**Key words**: genetic technologies; SARS-CoV-2; COVID-19

人类基因组测序计划的完成,使人类进入了后基因组时代。从此,基因技术成为分子医学的重要组成部分,在人类生命活动全周期的各个层面,包括食品(如转基因食物/药品如疫苗)生产、病因学研究、病理机制研究等。鉴于目前 SARS-CoV-2 的流行和防治形势比较严峻,本文仅就与 SARS-CoV-2 和 COVID-19 以及相关的基因检测对四个看似简单但需要明确的问题进行讨论。

## 1 COVID-19 是否由 SARS-CoV-2 所导致

这次疫情现有报道的第一例病人诊断时间是 2019 年 12 月 30 日[1]。在 2020 年 1 月,更多不明原因的肺炎患者得到确诊[2]。随着致病病原体新型冠状病毒序列的确定,武汉肺炎由一类全新的冠状病毒所导致已经得到国家层面的确认[3-4]。2020 年 2 月 11 日,世界卫生组织正式命名为"Coronavirus Disease 2019",缩写为"COVID-19"(字面含义即"2019 冠状病毒疾病")[5]。同日,国际病毒分类委员会,将引发病症的冠状病毒正式命名为"Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2",缩写为 SARS-CoV-2(字面含义即 SARS2 型)[6]。至此,我们可以说 COVID-19 由 SARS-CoV-2 所导致。但是,需要指出的是,不可以在个体层面上说 SARS-CoV-2 感染一定导致 COVID-19。

## 2 谁是新型冠状病毒肺炎患者

谁是新型冠状病毒肺炎患者,或者说谁是病人,这既是一个医学问题,也是一个社会学问题。我们可以通过回顾社会和医学界对"同性恋"和"高血压"的定位,以帮助理解和接受关于国家公布确诊病例标准的变化。同性恋的医学和社会定位,经历了和正经历着这样一个变化过程[7]:犯罪——精神病——不予定义——有基因基础的正常人的一部分。高血压是一个更简单的单一指标即可确定的疾病。然而,高血压的标准却一直在变化,如 1977 年之前的高血压标准是 160/95 mmHg,而目前的高血压标准则是 130/90 mmHg[8-9]。所以,一个收缩压 159 mmHg 的个体是否为高血压患者,需要根据其所生活的年代来决定;同一个体随着诊断标准的变化可以由正常人变为高血压患者。由此可以看出,无论是医务工作者还是非医务工作者,我们都需要对谁是病人这一问题重新认识。在许多情况下,是病非病,不是简单的自我感觉或某个医生可以轻易做出结论的,需要符合国家或国际标准。

具体针对这次疫情来说,谁是新型冠状病毒肺炎患者,需要根据国家新型冠状病毒肺炎诊疗标准才能做出结论。依据最新的第五版指南[10],是否为患者,第一个鉴别标准是地域:湖北之内还是湖北之外,湖北之内不需要流行病学接触史,这是基于 SARS-CoV-2 已经在湖北蔓延比较长时间这样一个事实。对湖北之外的个体,则确诊需要流行病学接触史。第六版[11]对接触史的只需满足 3 个条件中的 2 个临床条件(发热或呼吸道表现、血象变化、CT 表现和 1 个病因学条件(rtPCR 阳性或测序阳性))。上述文字描述对于医务工作者,理解十分容易,但对于非医务工作者的管理人员和公众,将文字简化为是与不是却仍然比较复杂。其中容易确定的部

分(如CT)已经基本确定,而不确定的部分,从表1的小结可以看出,部分没有肺炎的感染者被定义为新冠肺炎患者(病情D);而另一部分新冠肺炎的感染者(基因检测阳性的病情B和C),尤其是基因检测阴性的新冠肺炎患者(E和F),被定义为不是新冠肺炎患者。

**表1 国家新冠肺炎诊疗标准第6版现有诊疗标准病情分类表**

| 病情分类 | 发热、咳嗽、血象 | CT肺炎表现 | 基因检测 | 新冠肺炎 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 依据国标 | 实际可能 |
| A | 至少满足症状中1点 | + | + | 是 | 是 |
| B | 满足所列症状中1点 | | + | 不是 | 是 |
| C | 所列症状中 | + | + | 不是 | 是 |
| D | 满足所列症状中2点 | | + | 是 | 不是 |
| E | 满足所列症状中1点 | + | | 不是 | 是 |
| F | 满足所列症状中2点 | + | | 不是 | 是 |

注解:本表系依据国家新冠肺炎诊疗标准第6版现有诊疗标准进行的简化分类。对于表格罗列的前四种情形,依据现有诊疗标准只有A类个体的病情与实际情形相同。而B、C、D三种情形与实际不符。对于情形E和F,其中个别或一部分可能不是由SARS-CoV-2引起的新冠肺炎,但无疑会有一部分是新冠肺炎。若对是新冠肺炎的患者不予收治或收治而不予隔离,将有扩大传染的风险。

## 3 病毒感染与临床疾病的复杂关系

正如本刊同期发表的关于对本次疫情数据分析中所讨论的情形[12],SARS-CoV-2是否导致疾病,与被暴露者的个体抵抗力和暴露剂量的相互作用密切相关。这里需要特别提醒的是,新英格兰医学杂志最新论文报道无症状感染者也具有传染SARS-CoV-2的能力[13]。事实上,文献所报道的无症状感染者属于信息沟通的失误,其发病早于其他几位患者。但即使该病人的确为无症状感染者,论文依然没有学术价值。尽管该论文仅仅纯属描述事实,且事实真实存在,但依然存在误导作用,即让公众以为无症状病毒携带者一般不具备传染性。作为医学常识,传染源(source of infection)的定义是指体内有病原体生长、繁殖并且能排出病原体的人和动物。包括病人、病原携带者和受感染的动物。现有医学知识对致病微生物与宿主的关系也有十分明确的描述,分为以下几种情形:

(1)感染者短期或长期乃至终身无症状;(2)感染者发病,急性疾病缓解后致病微生物从体内消失;(3)感染者发病,较长期患病甚至终身患病;(4)感染者因感染所致疾病导致死亡。

因此,致病微生物一旦确定通过呼吸道人传人,传染成立的条件是传染源体内存在致病微生物,而不依赖传染源个体的身高、体重、体温、白血病计数等临床指标。无论被感染者属于何种情形,只要感染者具有向外界环境释放致病微生物的能力,都是传染病的传染源,虽然不同传染源传染疾病的能力可以不同。

## 4 基因检测的应用在疫情防治中的价值

自从基因检测技术问世以来,在很多对因治疗性疾病(如传染性疾病、肿瘤等)发挥了不可替代的作用。但对于非对因治疗性疾病,基因诊断对治疗的指导作用,即精准医学中的伴随诊断价值,则难以得到体现。

新型冠状病毒性肺炎(Covid-2019),顾名思义,是由新型冠状病毒感染导致的一种肺炎。这里病毒是致病微生物,肺炎是疾病类型。在不讨论国家或国际诊疗标准而仅仅从临床医学角度出发,一旦一个疾病的临床表现具有鉴别诊断价值,临床诊断或者说传统意义上的确诊,即基于医生和医院的确诊而不是管理部门统计学层面的确诊,便可以得到确认。现代影像学和分子诊断学的巨大进步,在辅助临床诊断上发挥着越来越重要的作用。不过,临床疾病的诊断,始终应该坚持以临床症状和体征为最重要依据的原则。实验室诊断(包括基因诊断)、影像诊断等不宜作为一票否决的标准。因此,在未来传染病爆发的应对时,不宜单独将疾病分类细分为临床医生的临床诊断病例、影像学诊断病例、基因诊断病例等等可能对疫情控制帮助不大的不同类别。这一点,在这次疫情期间,许多基础和临床一线医务工作者(包括本文作者)都本着各自的理解向国家不同管理层建议,希望Covid-2019的确诊标准不要纳入基因检测阳性。希望这些建议对本次疫情未来一段时期的疫防治控有所帮助。

SARS-CoV-2的感染者,无论是否最后发展为患者,都是重要的传染源。因此,利用基因检测技术简便快速的优势,对无症状感染者进行筛查,可以最大程度发挥基因检测在抗击疫情中的作用。近期发生在(日本)钻石公主号游轮上的聚集性感染事件,如果游轮在出发前对游客进行了基因检测筛查,可能有助于避免灾难性聚集感染事件的发生。

基因检测具有假阴性,但这不影响其作为筛查无症状感染者的价值。一般来说,筛查的阳性个体

传染能力较强而筛查的阴性个体传染能力相对较弱。而恰恰相反,假阴性的特点,是所有基因检测和几乎所有医学检测难以避免的自身局限性。这一局限性反而是不宜将其作为确诊必要条件的充分理由,尤其当用于具有高度传染性的感染性疾病时,排除一个基因检测假阴性的真实患者,实际上是任其在环境中释放病毒从而增加环境中病毒剂量。正如我们在数据分析中所发现的那样[11],环境中的病毒剂量的增高,是重症患者比例高的可能原因;对医院内相对较高的感染率,不能排除由于病例过多,导致病房交叉感染,甚至轻症变重症患者的可能。因此,武汉目前采取的将所有疑似感染者和患者尽量隔离和收治的做法,可以有效降低环境病毒剂量,值得其他有必要的地方参考借鉴。

**致谢:**南京医科大学(南京市第一医院)谢红光教授,BIOCELL Diagnostics 公司徐文斌博士提出宝贵建议。

**参考文献:**

[1] Wuhan Municipal Health Commission. Report of clustering pneumonia of unknown etiology in Wuhan City[EB/OL]. Wuhan, China: Wuhan Municipal Health Commission, December 31, 2019. http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989.

[2] THU N, ZHANG D, WANG W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. N Engl J Med, DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.

[3] National Health Commission of the PRC. Notice of the national health commission of the People's Republic of China[EB/OL]. January 20, 2020. http://www.nhc.gov.cn/jkj/s7916/202001/44a3b8245e8049d2837a4f27529cd386.shtml

[4] China National Health Commission. Update on the novel coronavirus pneumonia outbreak (Jan 24, 2020)[EB/OL]. Beijing: China National Health Commission, 2020. http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqfkdt/202001/c5da49c4c5bf4bcfb320ec2036480627.shtml (accessed Jan 24, 2020).

[5] World Health Organization. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020[EB/OL]. Geneva, Switzerland: World Health Organization, February 11, 2020. https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020

[6] GORBALENYA A E. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-The species and its viruses, a statement of the Coronavirus Study Group[J]. bioRxiv, 2020.

[7] 罗牧原,林胜."性恋"概念再考察[J]. 中国性科学, 2012(2):59-61.

[8] O'NEAL B, GOODHART M. Guideline report. Automated indirect blood pressure measurement devices[J]. AHA Hosp Technol Ser, 1982, 1(7):1-36.

[9] MUNTNER P, CAREY RM, GIDDING S, et al. Potential U.S. population impact of the 2017 ACC/AHA high blood pressure guideline[J]. J Am Coll Cardiol, 2018:71(2):109-18.

[10] 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(2020 年第 5 版)[M]. 2020: 1-12. http://www.chinanews.com/gn/2020/02-05/9079517.shtml.

[11] 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(2020 年第 6 版)[M]. 2020:1-16. http://politics.gmw.cn/2020-02/19/content_33570407.htm.

[12] 杨冬梅, 罗迪贤,传 军,等. SARS-CoV-2 暴露剂量与 COVID-19 相关性初探[J]. 中南医学科学杂志, 2020, 48(2):122-7.

[13] ROTHE C, SUHUNK M, SOTHMANN P, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany[J]. N Engl J Med, 2020 Jan 30. doi: 10.1056/NEJMc2001468.

(本文编辑:秦旭平)