



零距离

寻找 零号病例

全球疫情时间线前移 新冠病毒多地多点起源证据更多显现

第一作者

我国 癌细胞

直击

通道

中青年 中青网记者 邱晨辉

中青年 中青网记者 邱晨辉

2019年11月的污水样本中，研究人员也检测到了新冠病毒。

2021年3月8日，学术期刊《整体环境科学》发布了巴西圣卡塔琳娜州联邦大学等机构研究人员文章。结果显示，2019年11月27日的人类污水样本中存在新冠病毒RNA，该检测结果被独立实验室和基因组测序分析予以证实。

文章称，这一发现表明，自2019年11月以来，新冠病毒很可能已经在巴西的社区中传播而未被发现，这比美洲的第一例报告病例即2020年1月21日出现得更早。

来自电子病例回顾的证据 更多疑云指向德堡实验室

当前，更多疑云指向美国德特里克堡生物实验室。美国世界新闻网报道提到，在意大利发现的早期病例传播源，可追溯到美国德特里克堡生物实验室。

2019年7月12日，美国广播公司播出新闻，报道了弗吉尼亚州Fairfax County养老院11天前，由致命病毒引起的呼吸系统疾病暴发，已经造成54人感染生，18人住院，两人死亡。

值得注意的是，Fairfax County距离德特里克堡生物实验室直线距离不超过100公里，而且就在当月，美国突然关闭德特里克堡生物实验室。

《纽约时报》《华盛顿邮报》都曾报道称，2019年8月，美国疾病控制和预防中心突然下令，以“废水净化系统效能不足”为由，关闭德堡实验室。几乎同时，神秘肺炎在德堡周边地区出现。

美国广播公司曾在2019年7月报道称，距离德堡仅1小时车程的“绿色春天”退休人员社区暴发不明原因呼吸系统疾病。当年9月，德堡所在的马里兰州报告的“电子烟肺炎”病例数增加了一倍。

2019年7月，美国电子烟肺炎暴发。根据环球网、联合早报等多家媒体报道，电子烟肺炎首先在威斯康星州大规模暴发，随后席卷美国多州。该肺炎患者的肺部CT部分区域呈现团块模糊的白色，呈现“大白肺”的状态，与新冠肺炎症状极其相似。

2020年6月18日，加利福尼亚大学洛杉矶分校与华盛顿大学发表在学术期刊《医学互联网研究杂志》(Journal of Medical Internet Research)的一项研究显示，在2019年12月22日那一周，到美国一大型医疗系统门诊就诊时，其电子健康记录原因中包含“咳嗽”一词的患者，比例超过了95%的预测区间，并且在2020年2月底之前的所有10周里，都持续高于95%的预测区间。

从2019年12月22日开始，急诊室就诊和住院也有类似的趋势，在10周中的第6周和第7周，研究观察到的数据均超过了95%的预测区间。

研究人员得出结论：从2019年12月下旬开始，持续到2020年2月的呼吸道症状和疾病患者的数量明显增加，表明新冠病毒在具有临床意识和检测能力之前，就已经在社区传播。

来自新闻媒体的公开报道对此也作了佐证。美国新泽西州贝尔维尔市市长迈克尔·梅尔哈姆通过媒体表示，自己在2019年11月就已感染新冠病毒，检测结果也显示他已有新冠病毒抗体，这比美国2020年1月20日报道首例新冠病毒确诊病例早了2个多月。

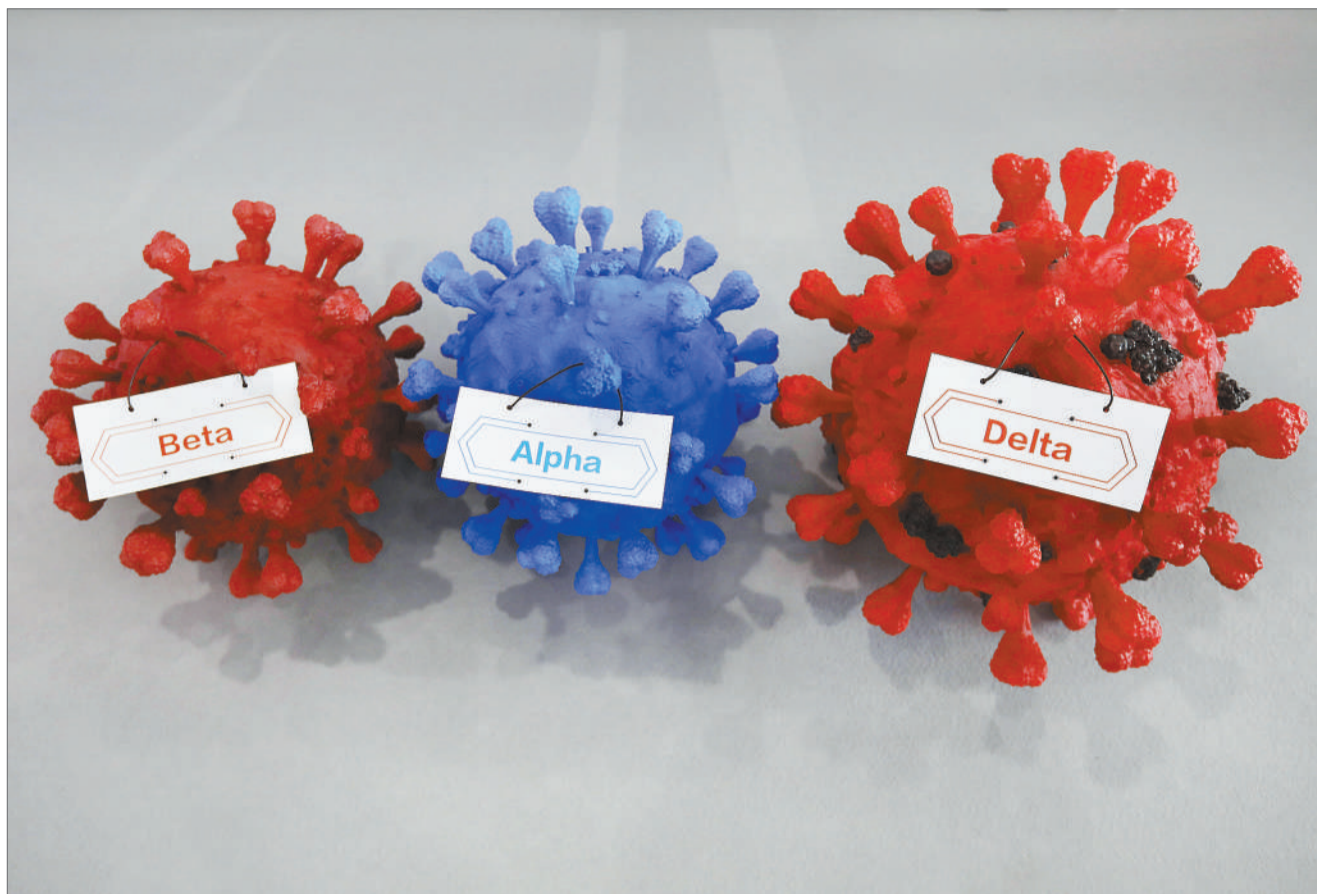
2020年5月6日，《今日美国报》报道，美国佛罗里达州171个新冠肺炎患者早在2020年1月就出现了相关症状，所有人均无中国旅行经历，比该州官方报告的首例新冠肺炎确诊病例出现时间提前了几个月。

时至今日，美国疾控中心仍以“国家安全原因”为由，拒绝公布关闭德堡的具体原因。随着德堡实验室大门关上的，可能还有新冠病毒起源的真相。

世界多国出现疑似新冠病毒 时间表

西班牙	2019年3月 污水样本检出新冠病毒基因组
伊朗	2019年4月 提交序列中存在新冠病毒基因组
美国	2019年7月 致命病毒引起呼吸系统疾病暴发
意大利	2019年9月 人血清样本新冠病毒抗体阳性
法国	2019年11月 人血清样本新冠病毒抗体阳性
巴西	2019年11月 污水样本检出新冠病毒基因组

资料来源：《自然》等国际学术期刊、世界主要基因组数据库、公开新闻报道 统计截至2021年9月 记者：邱晨辉 编辑：魏亚栋



2021年9月3日，2021中国国际贸易服务贸易交易会在北京举行。首钢园医馆国药集团展台的新冠病毒模型。视觉中国供图

尤其是欧美国家的流行，早于这些国家和地区首例确诊病例的报道时间。

2021年6月8日，国际知名学术期刊《自然》(Nature)发表了美国西奈山伊坎医学院文章，其中提到，该院研究人员对西奈山卫生系统2020年2月初至7月间采集的10691份血浆样本，进行了回顾性的、重复的新冠病毒抗体分析。结果发现，早在2020年2月中旬，当地就发现了血清阳性样本。

这意味着，在2020年3月1日纽约公开首例确诊病例之前，新冠病毒就已经存在于纽约市。

无独有偶，2021年6月15日，美国国立卫生研究院、加州大学、哈佛医学院等机构研究团队，在学术期刊《临床传染病》(Clinical Infectious Diseases)发表的另外一项抗体测试，发现美国五个州的首例新冠病毒感染证据早在2019年12月就已出现，比最初报告的时间即2020年1月要早。

该研究称，在美国疫情开始时(对外报告时间为2020年1月至3月)，美国的新冠病毒检测能力有限，2020年整个2月的检测都集中在有旅行史的有症状患者身上，这掩盖了新冠病毒出现和社区传播的情况。

研究人员分析了美国50个州全民研究计划所有参与者在2020年1月2日至3月18日期间提供的24079份血清样本。研究人员使用获得美国食品药品监督管理局授权的两种针对病毒不同部分的血清学测试，以尽量减少假阳性结果。

结果显示，在9名参与者的样本中，检测到了针对新冠病毒的抗体，其中7人在伊利诺伊州、马萨诸塞州、威斯康星州、宾夕法尼亚州和密西西比州的第一个确诊病例之前，就显示血清阳性。该研究结果表明，在这5个州首例确诊病例之前的几周，新冠病毒感染就已出现。

同样是《临床传染病》，在2020年11月30日还曾发表美国疾病预防控制中心等机构研究团队的一份研究。该研究对美国红十字会在2019年12月13日至2020年1月17日收集的、来自美国9个州的7389份常规献血的样本进行了新冠病毒抗体检测。

结果同样显示，新冠病毒可能是在2020年1月19日美国首例确诊病例之前，就感染了一些美国人。

来自血清学的证据，也将寻找“零号病例”的线索指向了欧洲。

2020年11月11日，意大利锡耶纳大学、米兰大学等在学术期刊《肿瘤期

刊》(Tumori Journal)上发表文章，通过检测新冠病毒受体结合域特异性抗体的存在情况，来追溯新冠病毒大流行出现的时间。

研究人员调查了2019年9月至2020年3月期间参加前瞻性肺癌筛查试验的959名无症状个体，其中111人检测到了新冠病毒R病毒特异性抗体，而在2020年2月第二周的样本中，出现一组阳性病例，伦巴大区人数最多，占比53.2%。

这项研究表明，在发现第一名患者前几个月，新冠病毒在意大利的无症状个体中已经出现意外的早期传播，并表明了新冠病毒在当地大流行发生和传播的时间最早可以追溯到2019年9月。

这也意味着，在中国武汉发现第一例新冠病例之前，意大利已经出现新冠病毒的早期传播。而意大利无症状人群中发现的新冠病毒抗体，可能会重塑新冠病毒大流行出现的时间。

法国也发现了类似的情况。

2021年2月6日，法国索邦大学、法国公共卫生署和巴黎大学等机构在学术期刊《欧洲流行病学杂志》(European Journal of Epidemiology)发表的研究显示，针对法国9144名成年人常规收集的血清样本新冠病毒抗体测试发现，有353名抗体阳性，这其中有13人，是在2019年11月至2020年1月期间被采样，表明法国的新冠病毒感染时间最早可能追溯到2019年11月。

来自人源样本RNA分子的证据 新冠病毒2019年夏秋已在欧洲多国传播

新冠病毒溯源的另一个科学依据，来自人源样本RNA分子分析。

2021年2月，意大利米兰大学和加拿大纽芬兰纪念大学等机构研究人员，在学术期刊《新发传染病》(Emerging Infectious Diseases)发表文章，称在意大利麻疹患者的咽拭子样本中，检测到了新冠病毒RNA。其中，有的样本采集时间早于2019年12月。

具体来看，研究人员分析了2019年9月至2020年2月期间从39名患者收集的咽拭子样本，检测到一个咽拭子样本为阳性。该样本是2019年12月5日，从一名意大利4岁男孩身上采集而来，该男孩没有报告旅行史。

这一研究提供了意大利出现新冠病毒RNA的最早证据，比意大利报告的首例确诊病例早了约3个月。

还是这一研究团队，在2021年8月6日通过学术预印平台SSRN提交了《柳叶刀》(The Lancet)学术文章，其中提到，2019年夏末，新冠病毒在意大利伦巴大区传播的分子证据。研究人员针对意大利伦巴大区大流行前(2019年8月至2020年2月)、大流行期间(2020年3月至2021年3月)以及2018年8月至2019年7月期间，共156例麻疹疑似患者的435份样本进行调查，得出了这一发现。

研究人员在新冠肺炎疫情大流行前11名患者和大流行期间两名患者的样本中，都检测到了新冠病毒RNA。其中最早的一名8个月大的儿童的尿液样本。

值得注意的是，针对当地新冠肺炎疫情大流行前的病例测序表明，2019年10月的序列中，已经携带了中国武汉首批采样毒株中不存在的变体。研究人员推算，新冠病毒祖先在2019年6-8月底就已出现。

也有研究发现，新冠病毒早在2019年12月下旬，就已在法国传播。2020年5月3日，法国塞纳-圣但尼

医院集团、法国国家健康与医学研究院和巴黎大学合作在学术期刊《国际抗菌药物杂志》(International Journal of Antimicrobial Agents)上发表文章。研究人员回顾性地在巴黎附近的塞纳-圣但尼医院重症监护室收集的呼吸道样本中寻找新冠病毒。

研究人员发现，在58例因流感样疾病而住院的患者中，有1例样本为新冠阳性，这是一名42岁男性，他在法国生活多年，其最后一次旅行是在2019年8月前往阿尔及利亚，于2019年12月27日前往急诊病房。

该患者比法国首批报道的病例早了一个月。入院时，这名患者出现了之前在中国和意大利患者中常见的临床症状和放射学检测结果。研究人员认为，由于这名患者与中国没有联系，没有其他旅行史，表明新冠病毒在2019年12月底就已经在法国人群中传播。

来自废水样本RNA分子的证据 2019年3月欧洲或已存在新冠病毒

来自废水样本中的RNA分子证据，则将科学溯源引向另一个推论：2019年3月欧洲或已存在新冠病毒。

2020年8月15日，意大利高等卫生研究院研究人员在学术期刊《整体环境科学》(Science of The Total Environment)上发表文章，他们检测了2019年10月到2020年2月意大利地区的40个废水样本，结果显示，2019年12月18日在米兰和都灵，以及2020年1月29日在博洛尼亚采集的样本存在新冠病毒。

该文章认为，这一研究结果有助于了解新冠病毒在意大利传播的开端，将为世界各地科学家溯源新冠病毒提供依据。

同处欧洲的西班牙，也发现了来自废水样本的新冠病毒证据。

2020年6月13日，西班牙巴塞罗那大学等机构研究人员在学术预印平台medRxiv上发表文章。文章显示，研究人员在2019年3月12日收集的巴塞罗那废水样本中，检测到了导致新冠肺炎的病毒存在。文章认为，这种感染在世界任何地方都不知道新冠病毒病例之前就已经存在。

研究人员发现，在2020年1月初和3月初之间的样本中，就已经出现了新冠病毒基因组，这让冠状病毒抵达西班牙的时间变得更早：在2020年2月25日宣布首个新冠病毒病例之前41天，也就是1月15日的样品中，已经检测出病毒基因组。

这一结果让研究人员有些意外，于是，他们往更早的时间节点去追溯。分析了2018年1月至2019年12月期间的一些冷冻样本，结果显示，在2019年3月世界上任何新冠肺炎病例通报之前的样品中，就已经出现了新冠病毒基因组。

不过，该文目前仅在预印本平台发布，尚未正式发表。有3个同行专家针对该文章发表评论意见，认为作者应进行更深入的实验和分析，以提供更多证据来证明上述结论。

有关废水样本的研究，不只在欧洲进行。在巴西圣卡塔琳娜州

中青报 中青网记者 邱晨辉

寻找“零号病例”，这几乎是全世界参与新冠病毒溯源的科学家最为关心的头等大事，这是揭开新冠病毒起源之谜的希望所在。

所谓“零号病例”，是指最早感染病毒并开始散播病毒的患者，也被称作“初始病例”。随着新冠病毒全球溯源的推进，科学家对世界各地的样本展开研究，“零号病例”出现时间不断前移。巴西、法国、意大利、美国、伊朗、西班牙不断找出更早的早期病例或相关证据。相比之下，中国武汉在2019年12月底最早报告的首例确诊病人，在时间线上早已被甩出了几条大街。

根据全球公开的新冠病毒基因组数据库，国内权威专家对疫情早期即2020年1月31日前的新冠病毒或新冠病毒相关的基因组数据分析发现，全球公开数据中有13条序列采样日期，早于中国武汉最早序列日期即2019年12月24日。

来自基因组数据库的证据 3个国家新冠病毒基因序列采样时间早于武汉

在梳理过程中，全球新冠肺炎疫情时间线不断前移的一个重要依据，来自世界主要基因组数据库。所谓基因组测序，是对未知基因组序列的物种，进行个体的基因组测序。对新冠病毒的基因组变异分析，可为追溯病毒来源提供重要的数据基础。

根据全球公开的新冠病毒基因组数据库，国内权威专家对疫情早期即2020年1月31日前的新冠病毒或新冠病毒相关的基因组数据分析发现，全球公开数据中有13条序列采样日期，早于中国武汉最早序列日期即2019年12月24日。

这13条序列，分别来自伊朗、巴西和意大利。

值得注意的是，来自伊朗的5条序列，它们标注的样本采集时间是2019年4月30日，该时间为数据提交者标注。

这5条序列均为新冠病毒S蛋白全长序列，其中有两序列，与全球公布的首条新冠病毒的参考基因组中的S蛋白完全一致；另另两条序列含有D614G突变。除伊朗这两条序列外，该突变最早发现于美国的一条高质量全基因组序列，时间为2020年1月5日；第5条序列，则含有英国突变株中位于S蛋白的第69-70位氨基酸缺失。

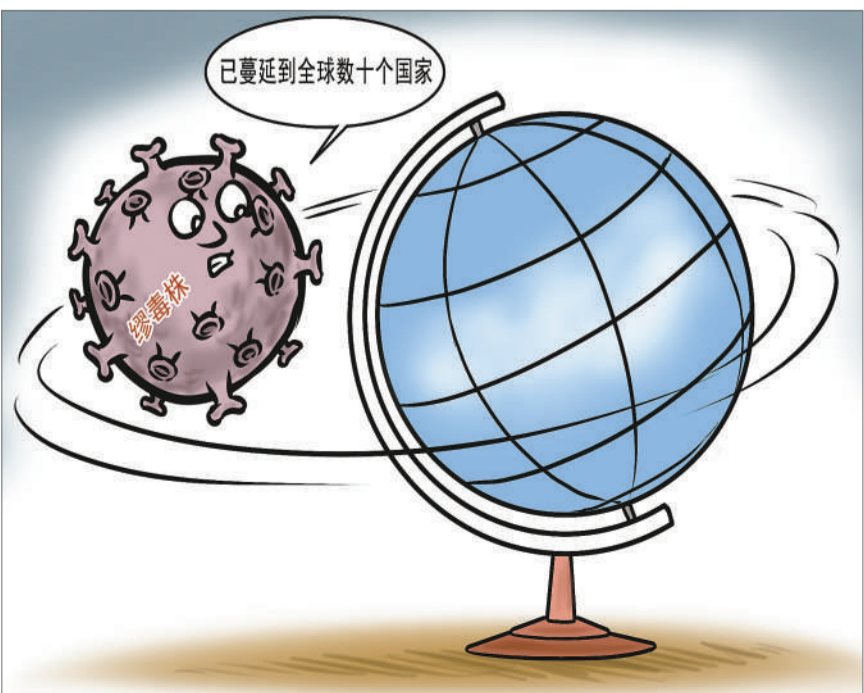
国内权威专家认为，以上这些新冠病毒基因组数据收集时间早于中国武汉最早序列日期，这在很大程度上说明这些地区新冠病毒环境存在感染人类的时间，均早于武汉新冠肺炎疫情。

美国天普大学一项有关新冠病毒的基因组分析，对这一推论作了佐证。2021年5月4日，该校研究团队在学术期刊《分子生物学与进化》(Molecular Biology and Evolution)发布了一项基因组分析，报告了新冠病毒可能的最近的共同祖先，与在中国取样的第一批冠状病毒的基因组有3个突变差异，这意味着，在最早的病例中，没有一个代表索引病例或引起所有的人类感染，武汉发现的新冠病毒基因，不是全球所有早期冠状病毒感染的直接祖先。

该研究还提到，2020年1月及以后的中国和美国的多个冠状病毒感染者，都带有祖先病毒的基因指纹，这表明在中国首次报告新冠病毒病例的前后几个月，祖先病毒就在全球范围内传播。

来自血清学的证据 欧美新冠流行时间早于首例确诊病例报道时间

梳理国际学术期刊所发表的血清学相关文献，可以发现，新冠病毒在全球多地



病毒株已蔓延到全球数十个国家。视觉中国供图