

本文引用:王寅彪,宋杰,吴卫东. 新型冠状病毒感染初步认识[J]. 新乡医学院学报,2020,37(3):206-209. DOI: 10.7683/xyxyxb.2020.03.002.

【专题报告】

新型冠状病毒感染初步认识

王寅彪, 宋 杰, 吴卫东

(新乡医学院公共卫生学院,河南 新乡 453003)

摘要: 目的 2019年12月以来,我国及其他多个国家出现了新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染引起的肺炎患者。世界卫生组织将新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情列为国际关注的突发公共卫生事件。为应对疫情,我国多地启动了重大突发公共卫生事件I级响应,《中华人民共和国传染病防治法》将COVID-19列为乙类传染病,并按甲类传染病管理。本研究对目前已知的SARS-CoV-2的病原学特性、流行病学特征、诊断方法、治疗药物和防控措施进行综述,以期为更好地防控疫情提供参考。

关键词: 新型冠状病毒;新型冠状病毒肺炎;病原学特性;流行病学特征;疫情防控

中图分类号:R183 **文献标志码:**A **文章编号:**1004-7239(2020)03-0206-04

2019年12月以来,我国武汉市陆续出现了多例新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)患者,随着疫情的蔓延,我国其他地区及境外多个国家也相继发现了此类病例^[1]。《中华人民共和国传染病防治法》已将COVID-19列为乙类传染病,并按甲类传染病管理^[2]。鉴于COVID-19在人际间的持续传播存在着较大的扩散风险,世界卫生组织已将COVID-19疫情列为国际关注的突发公共卫生事件。国际病毒分类委员会已将2019新型冠状病毒命名为SARS-CoV-2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2),并表示这一名称与严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)之间无关联^[3]。冠状病毒是自然界广泛存在的一类病毒,可感染多种哺乳动物及鸟类,引起呼吸道、消化道和神经系统疾病^[4]。冠状病毒的基因组是所有RNA病毒中最大的,约26.0~33.5 kb。迄今为止,除SARS-CoV-2外,共发现6种可感染人类的冠状病毒,分别为HCoV-229E、HCoV-NL63、HCoV-OC43、HCoV-HKU1、SARS-CoV和MERS-CoV;前4种冠状病毒通常仅引起轻症的呼吸道感染,属于自限性疾病^[4];后2种冠状病毒对人有高致病性,SARS-CoV感染可引起SARS, MERS-CoV感染可引发中东呼吸综合征。本研究主要对目

前已知的SARS-CoV-2的病原学特性、流行病学特征、诊断方法、治疗药物和防控措施进行综述,以期为更好地防控疫情提供参考。

1 SARS-CoV-2 基因组

SARS-CoV-2是一种有包膜的单股正链RNA病毒,是人类历史上发现的第7个可感染人的冠状病毒^[5]。该病毒基因组长约29.9 kb(GenBank: MN908947.3),其5'端为编码复制酶复合物的开放阅读框(open reading frame, ORF)1ab,约占基因组全长的2/3;后1/3区域编码病毒的刺突糖蛋白(spike-surface glycoprotein, S)、小囊膜蛋白(small envelope protein, E)、膜蛋白(membrane protein, M)和核衣壳蛋白(nucleocapsid protein, N)^[6]。S蛋白在病毒表面形成同源三聚体,是病毒的主要抗原蛋白之一;S蛋白基因主要用于基因分型;N蛋白包裹病毒基因组,可用作诊断抗原。

2 SARS-CoV-2 来源与传染性

SARS-CoV-2的具体来源目前尚不清楚,很可能来自某种野生动物。ZHOU等^[5]研究发现,SARS-CoV-2与一种蝙蝠冠状病毒的全基因组有96.2%的相似性,推测SARS-CoV-2的自然宿主可能是蝙蝠。XU等^[7]通过遗传进化分析也认为蝙蝠可能是SARS-CoV-2的自然宿主,且从蝙蝠到人的传播过程中很可能存在未知的中间宿主。JI等^[8]分析发现,SARS-CoV-2与蛇有相似的密码子使用偏好,推断蛇可能是潜在中间宿主,且SARS-CoV-2的S蛋白基因来自于蝙蝠冠状病毒和某一未知来源的冠状病毒

DOI:10.7683/xyxyxb.2020.03.002

收稿日期:2020-03-04

基金项目:2020年度河南省高等学校重点科研项目(编号:20B310011)。

作者简介:王寅彪(1986-),男,河南新乡人,博士,讲师,研究方向:卫生检验与检疫。

通信作者:吴卫东(1963-),男,河南商丘人,博士,教授,研究方向:环境与健康;E-mail:wdwu2013@126.com。

的同源重组,这可能导致蛇传人的发生。LIU 等^[9]通过分析 SARS-CoV-2 的受体结合序列及其与宿主受体的结合,认为龟类也可能是将 SARS-CoV-2 传播给人类的潜在中间宿主。然而,所有的病毒溯源工作均需要开展进一步的动物实验才能最终确证。

SARS-CoV-2 感染的潜伏期为 1~14 d,多为 3~7 d,潜伏期内的患者也具有传染性,无症状感染者也可能成为传染源^[1]。世界卫生组织关于 SARS-CoV-2 感染初步估测的基本再生数为 1.4~2.5,意味着在早期无干预、自由传播情况下,1 个感染者可感染 1.4~2.5 人^[10]。

ZHOU 等^[5]利用病毒感染 HeLa 细胞实验证实,SARS-CoV-2 的细胞受体与 SARS-CoV 一样,均为血管紧张素转换酶 2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)。ACE2 表达于人体心脏、肾脏、肺脏、肝脏、睾丸和小肠等多种组织^[11],这可能解释了为何能够从粪便、尿液样本中分离到活的 SARS-CoV-2^[12]。

3 SARS-CoV-2 传播途径和易感人群

SARS-CoV-2 由动物传播给人类可能是因为人接触了病毒的动物宿主或中间宿主。病毒在人际间的传播以呼吸道飞沫传播为主,另外的一种人际间传播途径是接触传播,与患者密切接触的家属、同事、医务人员均有感染的情况;接触过病毒污染物,未洗手然后触碰嘴巴或者鼻子、眼睛等,也能导致 SARS-CoV-2 感染。由于缺乏 SARS-CoV-2 特异性的免疫力,人群对 SARS-CoV-2 普遍易感,老年人和有慢性基础病者预后较差。

4 免疫力与疫苗

目前,人群缺少对 SARS-CoV-2 的特异性免疫力,这也是 SARS-CoV-2 在人际间迅速传播、造成疾病的原因。细胞免疫及中和抗体应答在抗病毒感染中均起着重要作用,虽然中国疾病预防控制中心已分离到 SARS-CoV-2 毒株,但用于疫苗生产的种子毒株筛选与鉴定以及疫苗免疫效果的测试与评价均需要一定的时间才能完成。灭活疫苗、亚单位疫苗、病毒样颗粒疫苗或病毒载体疫苗的安全性和有效性需要利用动物试验、人群临床试验进行多方面验证。ZHOU 等^[5]研究发现,SARS-CoV-2 感染能够刺激人体产生抗体,且来自患者的血清对 SARS-CoV-2 感染具有中和活性。XIA 等^[13]利用体外转录制备了表达 SARS-CoV-2 受体结合域、S 蛋白、E 蛋白和 M

蛋白的 mRNA,受体结合域 mRNA 可在 HeLa 细胞中成功表达出该蛋白,共转染 S 蛋白、E 蛋白和 M 蛋白的 mRNA 能够表达出与 SARS-CoV-2 形状类似的病毒样颗粒。

5 SARS-CoV-2 的致病机制

目前,SARS-CoV-2 感染的致病机制尚不清楚,对 SARS-CoV 感染致病机制的研究可能为探索 SARS-CoV-2 感染的致病机制提供参考。(1)急性肺损伤。SARS-CoV 利用其表面刺突糖蛋白(S)与宿主细胞表面的 ACE2 结合,介导病毒入侵细胞^[14];S 蛋白由 N 端的 S1 亚单位和 C 端的 S2 亚单位组成,在病毒粒子表面形成三聚体;S1 亚单位的受体结合域结合细胞表面的受体分子,S2 亚单位介导膜融合;ACE2 分子表达于动脉内皮细胞、静脉内皮细胞、动脉平滑肌细胞、小肠上皮细胞和呼吸道上皮细胞(肺泡、支气管和气管上皮细胞,肺泡单核细胞和巨噬细胞)^[15]。SARS-CoV 的 S 蛋白与 ACE2 结合后能够下调 ACE2 分子的表达,导致血管紧张素 II 大量产生,增加肺部毛细血管通透性,造成肺损伤^[16-17]。(2)免疫病理反应。SARS 发病第 2 周,随着 IgG 的产生,病毒载量降低,但病情却出现加重,表明这一阶段的肺损伤由过激的免疫反应造成,而非病毒感染^[18];研究显示,疾病严重程度与血清中白细胞介素-1 β 、白细胞介素-8、白细胞介素-6、干扰素 γ 诱导蛋白 10 等炎症细胞因子相关,这些现象表明宿主免疫反应在清除病毒感染的同时,也造成了免疫病理损伤^[19-20]。(3)免疫逃逸。体外研究表明,SARS-CoV 能够规避宿主细胞对其病毒 RNA 的识别,并通过多种方式抑制 I 型干扰素的产生及干扰素诱导的抗病毒蛋白的表达,逃逸宿主天然免疫应答^[21-23]。

6 SARS-CoV-2 感染的诊断

对 SARS-CoV-2 感染疑似病例的判定需要结合流行病学史和临床表现^[1]。SARS-CoV-2 的检测主要利用实时荧光反转录聚合酶链反应或基因测序,检测的样品为鼻咽拭子、痰液、下呼吸道分泌物、血液、粪便等标本。中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所对 SARS-CoV-2 的确诊检测采用实时荧光反转录聚合酶链反应方法,推荐选用针对 ORF1ab 和 N 蛋白基因区域的引物和探针。SARS-CoV-2 属于套式病毒目,其基因表达是通过一系列 3' 相同的

亚基因组 mRNA 完成的。因此,理论上讲,N 基因检测阳性的比例应高于 ORF1ab 基因。基因测序结果与已知 SARS-CoV-2 高度同源的疑似病例,可判定为确诊病例。血清抗体检测能够为 COVID-19 的疑似患者、无症状感染者、密切接触者筛查提供有效的手段,同时也是确诊 SARS-CoV-2 感染的方法之一^[1]。ZHOU 等^[5]在实验室使用以 SARSr-CoV Rp3 的 N 蛋白作为抗原建立的酶联免疫吸附试验可检测到 SARS-CoV-2 特异性 IgM 和 IgG,而且该团队也建立了血清中和抗体测定的方法。另外,目前也有检测 SARS-CoV-2 特异性 IgM 和 IgG 的免疫层析试剂盒的报道。

7 COVID-19 的治疗药物

目前,尚无针对 SARS-CoV-2 的特效药物,临床主要以对症治疗或支持治疗为主。在 SARS-CoV 感染中,ACE2 是病毒感染宿主细胞使用的受体分子,同时也是抵抗 SARS 致死性肺衰竭的一种保护性分子^[17,24]。ACE2 下调在病毒感染后引起严重肺衰竭的发病机制中起着重要作用,重组 ACE2 蛋白在 SARS-CoV 感染小鼠引起的严重急性肺损伤中发挥保护作用^[24]。血管紧张素受体阻滞剂和血管紧张素转换酶抑制剂对于缓解急性呼吸窘迫综合征也能起到一定作用^[17]。目前,尚不清楚这些药物能否在 COVID-19 的治疗中起作用。当前的体外实验研究证实,瑞德西韦和磷酸氯喹能够有效抑制 SARS-CoV-2 感染^[25],磷酸氯喹已被列入临床使用的一般治疗药物^[1]。此外,也有采用西医支持治疗加中医辨证施治的患者治愈出院,采用康复期血浆用于治疗重型和危重型患者,具有促进病毒核酸转阴和缓解病症的作用。

8 COVID-19 的防控措施

COVID-19 疫情出现在冬季且正值春运,气温变化明显,人员流动性大,客观上加大了疫情传播的风险和防控的难度。面对本次疫情,我国将其纳入法定管理的传染病,定为乙类甲管,即乙类传染病按照甲类传染病的预防控制措施进行管理,这意味着各地、各部门和各级各类医疗卫生机构可以依法筛查发热患者,对确诊和疑似病例进行隔离治疗,对密切接触者进行隔离和医学观察,或采取其他更加严格的防控措施,以有效控制疫情扩散蔓延。同时,我国将 COVID-19 纳入《中华人民共和国国境卫生检疫

法》规定的检疫传染病,在口岸、机场及各类关口、运输环节等对疫情进行管控。多省份启动了突发公共卫生事件 I 级应急响应,也就是特别重大级别突发公共卫生事件应急响应,由省人民政府统一领导和指挥疫情防控。各省市卫生健康委员会也充分响应,对疑似病例进行隔离治疗和核酸检测,并号召从武汉返乡人员自行居家观察。普通大众应增强卫生健康意识,勤洗手,佩戴口罩,注意消毒,也应加强锻炼,规律作息,提高自身免疫力,同时避免食用野味,少去人流密集场所,避免接触“行走的传染源”。

综上所述,COVID-19 疫情是我国当前阶段正在处理的重大突发公共卫生事件。传染病的流行不分国界,境外多国也出现了 SARS-CoV-2 感染病例。虽然我国已经分离得到了 SARS-CoV-2 毒株,获得了病毒的全基因组序列,建立了特异的实时荧光反转录聚合酶链反应检测方法,而且正在制备疫苗和筛选药物,但当前关于 SARS-CoV-2 的来源、致病机制、感染后的排毒时间、诱导机体产生的免疫应答状况等问题尚需解答。控制传染源、切断传播途径、保护易感人群是我国当前可利用并且已经采取的控制疫情的最主要手段,一定会在特定的时间拐点呈现积极的防控效果。

作者注:文章中所涉及的疫苗、药物、诊断试剂等产品以及所探讨的相关机制均为作者通过查阅科研文献获得,与临床实际可能有出入,具体情况以临床实际和国家卫生健康委员会相关文件为准。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[EB/OL]. (2020-03-04)[2020-03-04]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989/files/ce3e6945832a438eaae415350a8ce964.pdf>.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中华人民共和国国家卫生健康委员会公告 2020 年第 1 号[EB/OL]. (2020-01-20)[2020-02-28]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s7916/202001/44a3b8245e8049d2837a4f27529cd386.shtml>.
- [3] GORBALENYA A E, BAKER S C, BARIC R S, *et al*, Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses; a statement of the Coronavirus Study Group [EB/OL]. (2020-02-07)[2020-02-28]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1.full.pdf>.
- [4] FEHR A R, PERLMAN S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis[J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1282:1-23.
- [5] ZHOU P, YANG X L, WANG X G, *et al*. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [J]. *Nature*, 2020. DOI:10.1038/s41586-020-2012-7. [Epub ahead of

- print].
- [6] CHEN Y, LIU Q, GUO D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis [J]. *J Med Virol*, 2020, 92(4):418-423.
- [7] XU X, CHEN P, WANG J, *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(3):457-460.
- [8] JI W, WANG W, ZHAO X, *et al.* Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV [J]. *J Med Virol*, 2020, 92(4):433-440.
- [9] LIU Z, XIAO X, WEI X, *et al.* Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2 [J]. *J Med Virol*, 2020. DOI:10.1002/jmv.25726. [Epub ahead of print].
- [10] 世界卫生组织. 关于新型冠状病毒(2019-nCoV)疫情的《国际卫生条例(2005)》突发事件委员会会议的声明[EB/OL]. (2020-01-23) [2020-01-25]. [https://www.who.int/zh/news-room/detail/23-01-2020-statement-on-the-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/zh/news-room/detail/23-01-2020-statement-on-the-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)).
- [11] TIPNIS S R, HOOPER N M, HYDE R, *et al.* A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(43):33238-33243.
- [12] 徐凯进, 蔡洪流, 沈毅弘, 等. 2019 冠状病毒病(COVID-19)诊疗浙江经验[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2020, 49(1):9-20.
- [13] XIA J, LU G L, LU J, *et al.* Towards an effective mRNA vaccine against 2019-nCoV: demonstration of virus-like particles expressed from a modified mRNA cocktail [EB/OL]. (2020-02-25) [2020-02-28]. <http://biotech.chinaxiv.org/abs/202002.00070serverID=2>.
- [14] LI W H, MOORE M J, VASILIEVA N, *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus [J]. *Nature*, 2003, 426(27):450-454.
- [15] HAMMING I, TIMENS W, BULTHUIS M L, *et al.* Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis [J]. *J Pathol*, 2004, 203(2):631-637.
- [16] KUBA K, IMAI Y, RAO S, *et al.* A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury [J]. *Nat Med*, 2005, 11(8):875-879.
- [17] IMAI Y, KUBA K, OHTO-NAKANISHI T, *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in disease pathogenesis [J]. *Circ J*, 2010, 74(3):405-410.
- [18] PEIRIS J S, CHU M, CHENG V C, *et al.* Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study [J]. *Lancet*, 2003, 361(9371):1767-1772.
- [19] BINNIE A, TSANG J L, DOS SANTOS C C. Biomarkers in acute respiratory distress syndrome [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2014, 20(1):47-55.
- [20] KONG S L, CHUI P, LIM B, *et al.* Elucidating the molecular pathophysiology of acute respiratory distress syndrome in severe acute respiratory syndrome patients [J]. *Virus Res*, 2009, 145(2):260-269.
- [21] SNIJDER E J, VAN DER MEER Y, ZEVENHOVEN-DOBBE J, *et al.* Ultrastructure and origin of membrane vesicles associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus replication complex [J]. *J Virol*, 2006, 80(12):5927-5940.
- [22] WATHELET M G, ORR M, FRIEMAN M B, *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus evades antiviral signaling: role of nsp1 and rational design of an attenuated strain [J]. *J Virol*, 2007, 81(21):11620-11633.
- [23] KOPECKY-BROMBERG S A, MARTÍNEZ-SOBRIDO L, FRIEMAN M, *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus open reading frame (ORF) 3b, ORF 6, and nucleocapsid proteins function as interferon antagonists [J]. *J Virol*, 2007, 81(2):548-557.
- [24] IMAI Y, KUBA K, RAO S, *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure [J]. *Nature*, 2005, 436(7047):112-116.
- [25] WANG M, CAO R, ZHANG L, *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro* [J]. *Cell Res*, 2020. DOI:10.1038/s41422-020-0282-0. [Epub ahead of print].

(本文编辑:徐自超)