

doi:10.11816/cn.ni.2020-206034



· 综 述 ·

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

新型冠状病毒 COVID-19 相关研究进展

徐宝丽¹, 管甲亮¹, 术超², 于涛¹, 骆锋¹, 曹学雷¹, 王永彬¹, 周长勇¹

(1. 青岛大学附属医院急诊内科 2. 检验科, 山东 青岛 266001)

摘要: 冠状病毒是一个常见而又古老的病毒大家系,近年来多次在人群中暴发流行,分别有 2003 年引起严重急性呼吸综合症的严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)、2004 年和 2005 年分别被发现的人冠状病毒 NL63 (HCoV-NL63)和人冠状病毒 HKU1(HCoV-HKU1)、2012 年发现的中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV),及 2019 年 12 月在我国流行的新型冠状病毒肺炎(COVID-19),目前国际病毒分类委员会已正式命名该病毒为 SARS-CoV-2。冠状病毒广泛存在蝙蝠体内,但在鸟、猫、犬、猪、鼠、马、鲸鱼、穿山甲和人类也有发现,此病毒多次暴发流行引起了各界人士的关注,其所致疾病引起了严重恐慌,研究其病原学,可有助于掌握起流行原因,及时控制病毒蔓延,并致力于阻止病毒的肆虐。

关键词: 冠状病毒; 人新型冠状病毒; 新型冠状病毒肺炎

中图分类号: R373 **文献标识码:** A **文章编号:** 1005-4529(2020)06-0821-06

Advance in research on COVID-19

XU Bao-li, GUAN Jia-liang, SHU Chao, YU Tao, LUO Feng, CAO Xue-lei,

WANG Yong-bin, ZHOU Chang-yong

(Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266001, China)

Abstract: Coronavirus is a common and ancient virus family. The coronaviruses have led to outbreaks and epidemic among the population for many times until recent now, including the severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) causing severe acute respiratory syndrome in 2003, human coronavirus NL63 (HCoV-NL63) found in 2004, human coronavirus HPU1 (HCoV-HKU1) found in 2005, coronavirus causing Middle East Respiratory Syndrome (MERS-CoV) in 2012 and novel coronavirus (2019-nCoV) causing novel coronavirus pneumonia in China in Dec, 2019. The novel coronavirus has been officially named as SARS-CoV-2 by the International Committee for the Classification of Viruses. The coronavirus is widely present in bats and is also found in birds, cats, dogs, pigs, mice, horses, whales, pangolins and humans. The epidemics that were caused by the virus have attracted the attention of people from all walks of life, the diseases caused by the virus aroused severe panic. The study of its etiology may facilitate the understanding of the causes for the epidemic and control the spread of the virus.

Key words: Coronavirus; Novel coronavirus; Novel coronavirus pneumonia

冠状病毒(Coronaviruses)是一种包膜型无节段阳性 RNA 病毒,属于冠状病毒科(Coronaviridae)和无节段病毒目(Nidovirales)^[1],是目前已知最大的正链 RNA 病毒,其基因组长度为 26 000~32 000 bp,成熟的冠状病毒直径为 60~220 nm,因在电子显微镜下呈日冕状或皇冠状,故名为冠状病毒^[2]。冠状病毒于 1937 年首次从禽类分离,1965 年 Tyrrell 等将普通感冒患者鼻冲洗液接种到人胚气管细胞,检测到病毒增殖,并于 1968 年鉴定为人冠状病毒^[3]。根据病毒

的血清学和基因组特点,现将冠状病毒亚科分为 α 、 β 、 γ 、 δ 四个属,其中 β -冠状病毒又分为 A、B、C、D 四系^[4]。冠状病毒已在几种鸟类宿主^[5-6],以及各种哺乳动物中被发现,包括骆驼、蝙蝠、蒙面棕榈果子狸、老鼠、穿山甲、狗和猫,冠状病毒经常在新的哺乳动物发现,并且可引起动物和人的呼吸道、肠道、肝脏、神经系统感染等症状,感染后病情的严重程度又因不同动物种类而异^[7],对于冠状病毒引起的人体感冒的时间多发生在冬季和早春季节。由于冠状病毒 RNA 依赖的 RNA 多聚酶易突变,导致 RNA 重组率高,不仅导致冠状病毒具有各种表现型和基因型,也易产生新的能适应新宿主和生态小环境的变种,从而引发新的人冠状病毒感染疫情^[2]。

收稿日期: 2020-02-12 ; 修回日期: 2020-02-15

通信作者: 管甲亮, E-mail: 1757986735@qq.com

目前已知的可引起人类感染的冠状病毒有以下 7 种:人冠状病毒 229E(HCoV-229E)、人冠状病毒 OC43(HCoV-OC43)、严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus,SARS-CoV)、人冠状病毒 NL63(HCoV-NL63)和人冠状病毒 HKU1(HCoV-HKU1)、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)、2019 新型冠状病毒(SARS-CoV-2)(见表 1)。2003 年严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome Coronavirus, SARS-CoV)的暴发流行彻底颠覆了人类对于冠状病毒的已有认识,人类意识到了冠状病毒的高致病潜能,并发现蝙蝠可以作为致命性冠状病毒的自然宿主等一系列问题。随着现代分子技术的进步和人们对冠状病毒的深入研究和探索,专家在 2004 年和

2005 年分别发现了人冠状病毒 NL63(human Coronavirus NL63,HCoV-NL63)和人冠状病毒 HKU1(Human Coronavirus HKU1, HCoV-HKU1)。另有 2012 年发生在阿拉伯半岛并持续进展的中东呼吸综合征冠状病毒(Middle East respiratory syndrome Coronavirus, MERS-CoV)的暴发流行,以及目前正在流行的 2019 新型冠状病毒(SARS-CoV-2),警示着冠状病毒对人类仍存在着重大危害,冠状病毒的分布范围之广超乎了人们的预期。本文就自 SARS-CoV 暴发流行以来全球新发现的 5 种人新型冠状病毒(SARS-CoV、HCoV-NL63、HCoV-HKU1、MERS-CoV 和 SARS-CoV-2)的研究进展进行综述,同时详细阐述人类对新型冠状病毒相关研究的认识和相关介绍。

表 1 各型人冠状病毒的特点

Table 1 The characteristics of the human coronaviruses

病毒亚型	发现年份	类别	基因组特点	受体	主要相关疾病
HCoV-229E	1965	α	27.2kb	CD13	普通感冒
HCoV-OC43	1967	β-A	31.3kb	唾液酸	普通感冒
SARS-CoV	2003	β-B	29.7kb	ACE2	严重急性呼吸综合征
HCoV-NL63	2004	α	27.5kb,2 个亚型	ACE2	小儿急性下呼吸道感染
HCoV-HKU1	2005	β-A	29.9kb,3 个亚型	尚不明确	急性呼吸道感染
MERS-CoV	2012	β-C	30.1kb	CD26(DPP4)	肺炎,急性呼吸窘迫综合征,急性肾衰竭
SARS-CoV-2	2019	β	尚不明确	ACE2	肺炎,急性呼吸窘迫征 脓毒症休克

注:HCoV-229E 为人冠状病毒 229E; HCoV-OC43 为人冠状病毒 OC43; SARS-CoV 为严重急性呼吸综合征冠状病毒; HCoV-NL63 为人冠状病毒 NL63; HCoV-HKU1 为人冠状病毒 HKU1; MERS-CoV 为中东呼吸综合征冠状病毒; SARS-CoV-2 为 2019 新型冠状病毒。

1 SARS-CoV

SARS-CoV 属于 β-冠状病毒 B 群,其形态结构与经典冠状病毒相似,病毒基因组全长 29.7 kb,其中包括 14 个潜在开放阅读框,编码包括与其他已知冠状病毒一致的复制酶、结构蛋白和 8 种特异性辅助蛋白^[8]。SARS-CoV 的受体包括血管紧张素转换酶 2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)和 CD209L^[9]。其中 ACE2 是一种与 S 蛋白的相互作用、在介导病毒入侵细胞、促进病毒复制、加重急性肺损伤方面发挥重要作用的锌依赖性肽酶,SARS-CoV 的 S1C-结构域被确认是 ACE2 的受体结合域(receptor binding domain, RBD)。有相关研究认为,SARS-CoV 的 RBD 是研制 SARS 疫苗最重要的靶点,它能够产生有效的中和抗体反应,并且针对不同 SARS-CoV 毒株起到交叉保护的作用,RBD 的亚单位疫苗的安全性也是高于其他种类疫苗^[10]。2002 年 11 月 16 日始于我国 SARS 暴发流行,全球累计报告发病 8 422 例,死亡 916 例,疫情波及 29 个国家,其中我国共报告 SARS 患者 7 748 例,死亡 829 例,分别占全球总数的 92.0%和 90.5%^[2]。SARS 流行爆发时间主要集中于冬春季节,其中糖尿病、心脏病是 SARS 患者死亡的重要危险因素^[11]。SARS 患者是以发热、咳嗽、进行性呼吸困难和低氧血症为主要临床表现,严重者则发展为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome,ARDS),实验室相关检查的典型表现为淋巴细胞计数减少和肝功能的异常,大多患

者是由于肺泡损伤所致快速进展的呼吸衰竭而死亡^[12]。儿童感染 SARS-CoV 的临床病情和临床表现比成人患者轻,发生 ARDS 的概率比成人低。曾有相关研究,对北京地区 16 例实验室确诊的儿童 SARS 病例进行观察并且随访,结果显示儿童 SARS 病例的症状、体征较成人表现为轻,预后较成人好,并且未发现远期的严重并发症^[13]。目前仍然没有经证实对治疗 SARS-CoV 感染有重要意义的抗病毒药物。纪晓光等^[14]研究证实,α干扰素和 γ干扰素及配伍后均在体外有抗 SARS-CoV 作用。Carbajo-Lozoya 等^[15]发现,低浓度、非细胞毒性的他克莫司(FK506)能够强烈抑制 SARS-CoV 在培养细胞中的生长,为临床治疗 SARS-CoV 感染提供了实验依据。另有报道证实中华菊头蝠是 SARS 冠状病毒的源头^[16],同时提出某些 SARS 样冠状病毒可能无需通过中间宿主而直接感染人类。该研究结果对于描绘冠状病毒在自然宿主中的进化历程具有重要的作用,对于进一步研究和开发相关抗病毒的药物和相关疫苗,从而预防和控制可能再次发生的冠状病毒大流行具有重大的意义。

2 HCoV-NL63

HCoV-NL63 是在 2004 年之时,人们从 1 名婴儿身上分离获得,这是继 SARS-CoV 之后发现的第 4 个对人类具有感染性的冠状病毒。HCoV-NL63 是属于 α-冠状病毒,该病毒基因组全长 27.5 kb,与其他冠状病毒相比,其鸟嘌呤和胞嘧啶所占的比例(GC 含量)较低(37%~42%)。HCoV-

NL63 也是以 ACE2 为受体与人体结合。HCoV-NL63 感染情况在全球范围均有报道,流行间期大约是 2 年^[17]。比较特殊的是,HCoV-NL63 以幼儿感染最为常见,在儿童呼吸道感染患者中的检出率高达 1.0%~9.3%。HCoV-NL63 感染无明显季节性变化,呈全年流行,但是其高峰季节为冬季,且不同地区尚存在差异,比如我国重庆地区报道的感染高峰季节则为夏、秋季^[18]。HCoV-NL63 与上、下呼吸道感染均密切相关,其感染的临床症状也是与 HCoV-OC43 和 HCoV-229E 相似,但在幼儿、存在基础疾病的患者和老年人身上,人们也经常可以观察到严重的下呼吸道感染的发生。HCoV-NL63 相关的下呼吸道感染主要以哮喘和毛细支气管炎为主^[17,19],主要见于幼儿,其中毛细支气管炎又被作为是 HCoV-NL63 相关疾病中最令人恐惧的一种疾病。相关研究认为,HCoV-NL63 阳性患儿比 HCoV-OC43 阳性患儿更加容易发生下呼吸道感染的情况,并且其致病的临床病情也相对较重^[1-20];也有相关研究发现,HCoV-NL63 感染呼吸道疾病患儿的发热时间及住院时间均短于呼吸道合胞病毒感染患者^[21]。Leung 等^[22]认为,HCoV-NL63 感染也与年幼、哮喘、热性惊厥、急性胃肠炎等相关因素相关。HCoV-NL63 与主要其他呼吸道病毒例如其他亚型人冠状病毒、呼吸道合胞病毒、副流感病毒、甲型和乙型流感病毒,以及人偏肺病毒等^[23]混合感染的情况也十分常见。

3 HCoV-HKU1

冠状病毒 HKU1 是在 2005 年的时候,人们从 1 名 71 岁男性肺炎患者的鼻咽抽吸物中分离得到,作为第 5 个被确认对人类具有致病性的冠状病毒,HCoV-HKU1 属于 β -冠状病毒 A 群,但是目前尚不能在连续细胞系中进行培养,它包括 A、B、C 3 种基因型,基因组全长 29.9 kb,GC 含量为 32%,是在已知冠状病毒中含量最低的病毒^[24]。在所有冠状病毒中,HCoV-HKU1 具有最明显的密码子选择偏好特征。HCoV-HKU1 感染在全球均有所报道,其感染发生率为 0~4.4%,中位发生率为 0.9%,与其他人冠状病毒尚无明显差异^[24-25]。HCoV-HKU1 的高发季节是冬季,并且与上、下呼吸道感染均密切相关,且大都具有自限性,HCoV-HKU1 感染相关上呼吸道感染主要以发热、流涕、咳嗽为主,HCoV-HKU1 感染相关下呼吸道感染主要以发热、咳嗽、咳痰和呼吸困难为主。人们在 2012 年从 1 名 2 岁 7 个月大小的幼儿的鼻咽抽吸物中检测到了 HCoV-HKU1,其后又有报道说发现了 1 例严重联合免疫缺陷患儿合并 HCoV-HKU1 感染相关性肺炎,并发生致死性呼吸窘迫综合征^[26]。其他的严重病例如肺炎、毛细支气管炎、哮喘急性加重也曾有过相关报道,尤其是多见于有潜在疾病的相关人群,其中幼儿中 HCoV-HKU1 感染与热性惊厥的高发生率也存在相关^[27]。

4 MERS-CoV

人们在 2012 年间的 1 名死于急性进展社区获得性肺炎和肾功能衰竭的一位 60 岁男性患者的痰液标本中发现了

MERS-CoV,这是人们发现的继 SARS-CoV 之后第 2 个对于人类存在高致病性的冠状病毒。MERS-CoV 属于 β -冠状病毒 C 群,其基因组长约 30.1 kb,与 SARS-CoV 基因组的相似性为 54.9%,但是其与扁颅蝠属蝙蝠冠状病毒 BtCoV-HKU4 和伏翼属蝙蝠冠状病毒 BtCoV-HKU5 的基因组的相似性竟然高达 70.1%^[28]。MERS-CoV 性质相对稳定,尤其是在低温、低湿环境下较为稳定,甚至在 48 h 后仍然能够恢复其原有活性^[29]。Raj 等^[30]相关研究证实,二肽基肽酶 4 是 MERS-CoV 的功能受体,而 DPP4 是人类、猪、蝙蝠所共有的功能受体,这种受体使得该病毒在传播的过程中具有较低的种属屏障。与 SARS-CoV 相似的是,MERS-CoV 的 S1C-结构域被认为是它的受体结合域,而 MERS-CoV 和 SARS-CoV 的 RBD 在核心亚单位也具有高度的结构相似性,但是它们的受体结合亚单位的结构却存在着明显差异^[31]。人们发现所有 MERS-CoV 感染病例,均与旅行或居住于沙特阿拉伯、阿拉伯联合酋长国等国家的因素存在直接或间接联系。人们认为家族聚集发病和无旅行史及接触史的医护人员被感染的情况均可提示该病毒具有人际传播的特性。相关研究认为,骆驼有可能是 MERS-CoV 的中间宿主^[31],且有研究发现,在沙特阿拉伯地区的某种蝙蝠体内,人们发现的冠状病毒与人类先证感染者体内的 MERS-CoV 的核苷酸同源性为 100%,这就明显提示了蝙蝠可能在人类感染中发挥着作用^[32]。MERS-CoV 在有潜在疾病的患者中是容易引起其他重要疾病的。研究报道,在 2012 年 9 月 1 日至 2013 年 6 月 15 日期间,沙特阿拉伯地区确诊的 47 例 MERS-CoV 感染病例,病死率是随年龄增长而升高^[33],而大多数患者(96%)存在基础疾病,包括糖尿病(68%)、高血压(34%)、慢性心脏病(28%)和慢性肾脏病(49%)等。MERS 患者的临床表现主要是包括发热、咳嗽、气促,以及肌肉酸痛、畏寒、寒战和胃肠道等相关表现,但是胸部 X 线的异常表现多种多样。实验室的相关检查主要是以乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)升高、AST 升高、血小板计数减少和淋巴细胞计数减少为主要表现^[34]。相关并发症包括肾功能衰竭、严重呼吸窘迫综合征。截至 2014 年 5 月,全球共向世界卫生组织(WHO)报告了 537 例感染新型冠状病毒实验室确诊病例,其中 145 例患者死亡^[2]。实验室确诊的病例的平均年龄为 49 岁,346 例(65%)为男性,104 例(19%)为医护人员。在欧洲(法国、意大利及英国等地)及其他国家有少数病例,其中多有到阿拉伯半岛国家旅游史。2014 年 5 月 2 日,美国也发现首例中东呼吸综合征冠状病毒感染者,截至 2015 年 11 月 20 日,全球共有 26 个国家累计报告 1 618 例 MERS 确诊病例,包括至少 579 例相关死亡病例。法国、美国、意大利等地多未发现家庭或医疗机构中存在着人-人传播的病例,这就提示了 MERS 冠状病毒可以通过飞沫或密切接触传播。研究发现,联合应用 α 干扰素-2b 和利巴韦林治疗 MERS-CoV 感染的恒河猕猴能够有效减少病毒复制,调节宿主反应,改善临床预后^[35]。进行已知抗病毒药物的抗 MERS-CoV 活性检测,人们发现仅霉酚酸具有较低半数有效浓度和高选择性指数,而利巴韦林和干扰素均具有体

外抗 MERS-CoV 活性,因此只可考虑应用于 MERS 的试验性治疗。复旦大学医学分子病毒学教育部/卫生部重点实验室姜世勃团队与美国国立卫生院 Dr.Dimitrov 团队合作,成功开发了对 MERS 病毒具有高抑制活性的全人源单克隆抗体(m336)。该抗体是目前针对 MERS 病毒最好的治疗药物之一,它具有极强的病毒中和活性,与 MERS 病毒的结合亲和力常数达到“皮摩尔”(picomolar)级别。另外体外实验显示,该抗体针对 MERS 假病毒的中和活性达到 $0.005\mu\text{g/ml}$,针对 MERS 活病毒的中和活性达到 $0.07\mu\text{g/ml}$ 。该成果发表在国际顶尖专业期刊《病毒学杂志》^[36](Journal of Virology)上。

5 SARS-CoV-2

2019 年 12 月以来,湖北省武汉市陆续发现了多例新型冠状病毒感染的肺炎患者,随着疫情的蔓延,我国其他地区及境外也相继发现了此类病例。现从以下几个方面着重介绍新型冠状病毒的相关内容。

(1)病原学:新型冠状病毒属于 β 属的新型冠状病毒,有包膜,颗粒呈圆形或椭圆形,常为多形性,直径 $60\sim 140\text{ nm}$ 。其基因特征与 SARSr-CoV 和 MERSr-CoV 有明显区别^[37]。目前研究显示与蝙蝠 SARS 样冠状病毒(bat-SL-CoVZC45)同源性达 85% 以上^[38]。体外分离培养时,SARS-CoV-2 96 h 左右即可在人呼吸道上皮细胞内发现,而在 Vero E6 和 Huh-7 细胞系中分离培养需约 6 d。对冠状病毒理化特性的认识多来自对 SARS-CoV 和 MERS-CoV 的研究。病毒对紫外线和热敏感, $56\text{ }^{\circ}\text{C}$ 30 min、乙醚、75%乙醇、含氯消毒剂、过氧乙酸和氯仿等脂溶剂均可有效灭活病毒,氯己定不能有效灭活病毒^[39]。系统发育分析显示,SARS-CoV-2 属于 Betacoronavirus 属的 Sarbecovirus 亚属,由 Roujian Lu^[40]发现,尽管 SARS-CoV-2 基因更接近于 2018 年在中国东部舟山采集的两种蝙蝠 SARS 样冠状病毒 bat-SL-CoVZC45 和 batSL-CoVZXC21,大约 88% 的基因组序列是相同的,远高于 SARS-CoV 和 MERS-CoV(基因组序列相同率分别为 79% 和 50%),但是同源性建模显示,SARS-CoV-2 也有与 SARS-CoV 具有相似的受体结合域结构,尽管一些关键残基存在氨基酸变异,但仍然提示 COVID-19 感染可能与 SARS-CoV-1 感染有相似的发病机制^[41-42]。SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 有很大的不同,被认为是一种新型的人感染口鼻病毒。尽管我们的系统发育分析表明蝙蝠可能是该病毒的原始宿主,但武汉海鲜市场上出售的一种动物可能是促进该病毒在人类中出现的中间宿主。重要的是,结构分析表明 SARS-CoV-2 可能与人类血管紧张素转换酶 2 受体结合。

(2)流行病学:截止 2020 年 2 月 13 日我国已有 24 413 例确诊患者,其中重症患者 3 219 例,492 例患者死亡,病死率为 2.02%。目前所见传染源主要是新型冠状病毒感染的患者,无症状感染者也可能成为传染源,经呼吸道飞沫和接触传播是其主要的传播途径,气溶胶和消化道等传播途径尚待明确。暂无证据表明可经母婴垂直传播^[43]。人群普遍易感,基于目前的流行病学调查,潜伏期 $1\sim 14\text{ d}$,多为 $3\sim$

7 d ^[38]。

(3)临床特点:目前多数患者以发热、乏力、干咳为主,少数患者伴有鼻塞、流涕、咽痛和腹泻等症状,重症患者多在发病 1 周或 2 周后出现呼吸困难和/或低氧血症^[44],严重的患者会快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、甚至出现难以纠正的代谢性酸中毒和出血功能功能障碍。

(4)治疗上:主要以对症支持治疗为主,目前没有确认有效的抗病毒治疗方法,对于重症肺炎的治疗,体外膜肺氧合(ECMO)治疗作为一种新型的辅助治疗技术,通过心肺旁路技术实现气体交换,可以降低呼吸机设定条件,减少呼吸机相关损伤及氧毒性损害,促进患者早期活动^[45]。中国工程院院士、国家卫健委高级别专家组成员李兰娟团队,在武汉公布治疗新型冠状病毒感染的肺炎的最新研究成果,根据初步测试,在体外细胞实验中显示:阿比多尔在合适的浓度下能有效抑制冠状病毒,并且可以显著抑制病毒对细胞的病变效应。另外达芦那韦适量浓度下,也能起到抑制病毒复制的作用,但是当前结论仅仅是来自体外细胞实验,对这两种药物实际在人体中的效果还有待论证。

(5)预防上有以下措施:①医务人员:所有医务人员从事诊疗活动期间均应佩戴医用口罩,根据医疗操作可能传播的风险,做好个人防护、手卫生、病区管理、环境通风、物体表面的清洁消毒和医疗废弃物管理等医院感染控制工作^[46]。②普通人群:a.尽量减少外出活动,避免去疾病正在流行的地区,减少到人员密集的公共场所活动;b.做好个人防护与手卫生,建议外出佩戴口罩,减少接触公共场所的公共物品和部位;c.做好个人及家庭成员的健康监测,若出现新型冠状病毒感染可疑症状(包括发热、咳嗽、咽痛、胸闷、呼吸困难、轻度纳差、乏力、精神稍差、恶心呕吐、腹泻、头痛、心慌、结膜炎、轻度四肢或腰背部肌肉酸痛等),应及时就医,并配合医生开展相关调查;d.保持个人、住所及周围环境良好卫生,并养成健康习惯^[47]。

(6)心理卫生:SARS-CoV-2 所致的疫情属于突发公共卫生事件,由于传播迅速广泛,传播途径多,且传染性强,暂时没有特异性治疗,因此该病毒给人类生命健康带来巨大威胁,同时也易使公众产生紧张、焦虑的心理反应,由此而引起的急性应激障碍、创伤后应激障碍、抑郁症等心理障碍事件非常多,甚至有些患者存在自杀的情况^[48]。目前我国的心理干预措施,大部分是在出现心理问题之后才选择被动的进行心理辅助治疗,而进行主动干预的措施和相关病例少,但是心理干预作为应对突发公共卫生事件的重要组成部分,一定不能被忽视,应该设置完善的危机事件的预防控制系统,其中便包含对公众心理行为的预防和监控。目前有相关研究表明大于 58% 的被调查者在突发公共卫生事件中存在心理卫生问题,并且他们具有强烈的心理干预需求。因此,我们现在把注意力主要集中在 2019-nCoV 肺炎流行病学调查和医院感染防护,但是我们同时重视患者的心理干预,着手于预防患者或幸存者、隔离人群、医务人员及其家属的心理卫生问题^[49]。

综上所述,从目前的情况来看,SARS-CoV-2、MERS-

CoV 以及 SARS-CoV 在种属进化上均与蝙蝠冠状病毒关系密切,MERS-CoV 和 SARS-CoV 感染分别通过市场上的果子狸和单峰驼直接传播给人类^[44],对 SARS-CoV 和 MERS-CoV 的广泛研究已经在蝙蝠体内发现了许多类似 SARS 和 MERS 的冠状病毒。这些病毒感染人后病死率较高,且具有一定的人际传播能力,导致密切接触者尤其是医护人员感染,MERS-CoV 以及 SARS-CoV 的儿童感染率较成人低,症状轻,预后佳。HCoV-NL63、HCoV-HKU1 致病性较弱,儿童作为主要感染对象,其感染率、疾病严重程度均明显高于成人患者。SARS-CoV-2 目前最小的确诊病例为出生仅 30 h 新生儿,该新生儿母亲为新型冠状病毒肺炎确诊患者,是否存在母婴垂直感染传播途径尚待进一步明确,目前,该新生儿生命体征稳定,尚无发热、咳嗽,但有呼吸急促症状,咽拭检测阳性,胸片有肺部感染表现,肝功能稍有异常。就目前报道病例看来,SARS-CoV-2 感染呈群体性起病,更容易感染群居老年男性,可导致严重甚至致命的呼吸系统疾病,如 ARDS^[50]。SARS-CoV-2 仍然需要深入研究,以防它成为全球健康威胁,临床医生在第一次接触疑似患者时,可靠、快速的病原体检测和基于临床描述的可行的鉴别诊断是至关重要的。由于 SARS-CoV-2 具有大流行的潜力,对其未来的宿主适应、病毒进化、传染性、传播性和致病性进行监测至关重要。

参考文献

- [1] 张济,耿兴义,曹若明,等. 全球新型冠状病毒感染的研究进展[J]. 山东大学学报(医学版),2013,51(4):108-112.
- [2] 钱艺,谢正德. 四种人新型冠状病毒的研究进展[J]. 中华传染病杂志,2014(32):576.
- [3] 黄平,俞守义. 人类冠状病毒与 SARS-CoV[J]. 中国预防医学杂志,2005,(6):552-555.
- [4] 沈军,俞蕙,朱启镭. 人冠状病毒与人类呼吸道感染[J]. 中国循证儿科杂志,2013,8(2):154-159.
- [5] Cavanagh D. Coronavirus avian infectious bronchitis virus[J]. Vet Res,2007,38(2):281-297.
- [6] Ismail MM, Tang AY, Saif YM. Pathogenicity of turkey coronavirus in turkeys and chickens[J]. Avian Dis,2003,47(3):515-522.
- [7] 国家卫生健康委办公厅. 关于印发新型冠状病毒肺炎防控方案(第四版)的通知疾病预防控制局国卫办疾控函〔2020〕109 号 [EB/OL]. (2020-02-06)[2020-02-14] <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3577/202002/573340613ab243b3a7f61df260551dd4.shtml>.
- [8] Tan YJ, Lim SG, Hong W. Understanding the accessory viral proteins unique to the severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus[J]. Antiviral Res,2006,72(2):78-88.
- [9] 韩剑峰,秦鄂德. SARS-CoV 细胞受体的研究进展[J]. 军事医学科学院院刊,2007,(1):74-77.
- [10] Zhu X, Liu Q, Du L, et al. Receptor-binding domain as a target for developing SARS vaccines[J]. J Thorac Dis,2013,5 Suppl 2:S142-8.
- [11] 罗会明,何剑峰,汤洪伟. SARS 的流行病学特征[J]. 华南预防医学,2004,30(1):61-64.
- [12] Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome[J]. N Engl J Med,2003,348(20):1967-1976.
- [13] 谢正德,魏新苗,胡英慧,等. 儿童 SARS 临床特征和远期随访观察[J]. 中国实用儿科杂志,2006,21(11):822-825.
- [14] 纪晓光,赵艳红,张敏,等. α -干扰素和 γ -干扰素以及联合作用体外抗 SARS-CoV 试验研究[J]. 解放军药学报,2008,24(3):268-269.
- [15] Carbajo-Lozoya J, Muller MA, Kallies S, et al. Replication of human coronaviruses SARS-CoV, HCoV-NL63 and HCoV-229E is inhibited by the drug FK506[J]. Virus Res,2012,165(1):112-117.
- [16] Ge XY, Li JL, Yang XL, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor[J]. Nature,2013,503(7477):535-538.
- [17] Fielding BC. Human coronavirus NL63; a clinically important virus[J]. Future Microbiol,2011,6(2):153-159.
- [18] Xin C, Yong ZZ, Yan L, et al. Human coronavirus NL63 in hospitalized children with respiratory infection; a 2-year study from Chongqing, China[J]. Indian Pediatr,2012,49(10):825-828.
- [19] van der Hoek L, Sure K, Ihorst G, et al. Croup is associated with the novel coronavirus NL63[J]. PLoS Med,2005,2(8):e240.
- [20] Dominguez SR, Robinson CC, Holmes KV. Detection of four human coronaviruses in respiratory infections in children; a one-year study in Colorado[J]. J Med Virol,2009,81(9):1597-1604.
- [21] Kristoffersen AW, Nordbo SA, Rognlien AG, et al. Coronavirus causes lower respiratory tract infections less frequently than RSV in hospitalized Norwegian children[J]. Pediatr Infect Dis J,2011,30(4):279-283.
- [22] Leung TF, Chan PK, Wong WK, et al. Human coronavirus NL63 in children; epidemiology, disease spectrum, and genetic diversity[J]. Hong Kong Med J. 2012,18(Suppl 2):27-30.
- [23] Debiaggi M, Canducci F, Ceresola ER, et al. The role of infections and coinfections with newly identified and emerging respiratory viruses in children[J]. Virol J,2012,9:247.
- [24] Woo PC, Lau SK, Yip CC, et al. More and More Coronaviruses; Human Coronavirus HKU1[J]. Viruses,2009,1(1):57-71.
- [25] Woo PC, Wong BH, Huang Y, et al. Cytosine deamination and selection of CpG suppressed clones are the two major independent biological forces that shape codon usage bias in coronaviruses[J]. Virology,2007,369(2):431-442.
- [26] Szczawinska-Poplonyk A, Jonczyk-Potoczna K, Breborowicz A, et al. Fatal respiratory distress syndrome due to coronavirus infection in a child with severe combined immunodeficiency[J]. Influenza Other Respir Viruses,2013,7(5):634-636.
- [27] Woo PC, Yuen KY, Lau SK. Epidemiology of coronavirus-associated respiratory tract infections and the role of rapid diagnostic tests; a prospective study[J]. Hong Kong Med J,2012,18(Suppl 2):22-24.

- [28] 段昭君,谭文杰,鲁凤民. 中东呼吸综合征冠状病毒感染[J]. 中国病毒病杂志, 2013, 3(4): 245-249.
- [29] van Doremalen N, Bushmaker T, Munster VJ. Stability of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) under different environmental conditions[J]. Euro Surveill, 2013, 18(38). pii: 20590.
- [30] Raj VS, Mou H, Smits SL, *et al.* Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC [J]. Nature, 2013, 495(7440): 251-254.
- [31] Lu G, Hu Y, Wang Q, *et al.* Molecular basis of binding between novel human coronavirus MERS-CoV and its receptor CD26[J]. Nature, 2013, 500(7461): 227-231.
- [32] Alagaili AN, Briese T, Mishra N, *et al.* Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in dromedary camels in Saudi Arabia[J]. mBio, 2014, 5(2): e00884-14.
- [33] Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeh AA, *et al.* Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia; a descriptive study[J]. Lancet Infect Dis, 2013, 13(9): 752-761.
- [34] Al-Tawfiq JA, Assiri A, Memish ZA. Middle East respiratory syndrome novel corona MERS-CoV infection. Epidemiology and outcome update[J]. Saudi Med J 2013, 34(10): 991-994.
- [35] Falzarano D, de Wit E, Rasmussen AL, *et al.* Treatment with interferon- α 2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques[J]. Nat Med, 2013, 19(10): 1313-1317.
- [36] Ying T, Du L, Ju TW, *et al.* Exceptionally potent neutralization of Middle East respiratory syndrome coronavirus by human monoclonal antibodies[J]. J Virol, 2014, 88(14): 7796-7805.
- [37] Lu R, Zhao X, Li J, *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus; implications for virus origins and receptor binding[J]. Lancet, 2020, pii: S0140-6736(20)30251-30258.
- [38] Zhou P, Yang XL, Wang XG, *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. Nature, 2020.
- [39] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第三版)[EB/OL]. (2020-01-26)[2020-02-14] <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202001/f492c9153ea9437bb587ce2ffcbee1fa.shtml>.
- [40] Lu R, Zhao X, Li J, *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus; implications for virus origins and receptor binding[J]. Lancet, 2020, pii: S0140-6736(20)30251-30258.
- [41] Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, *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.
- [42] To KF, Lo AW. Exploring the pathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS): the tissue distribution of the coronavirus (SARS-CoV) and its putative receptor, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)[J]. J Pathol, 2004, 203(3): 740-743.
- [43] 国家卫生健康委办公厅《关于印发新型冠状病毒感染肺炎诊疗方案(试行第五版)的通知》[EB/OL]. (2020-02-04)[2020-02-14] <http://www.nhc.gov.cn/wjw/gfxwj/list.shtml>.
- [44] Huang C, Wang Y, Li X, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020, pii: S0140-6736(20)30183-30185.
- [45] 周春霞, 孙婧, 徐凤琴, 等. 流感病毒性肺炎治疗研究进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(2): 302-307.
- [46] 魏秋华, 任哲. 2019 新型冠状病毒感染的肺炎疫源地消毒措施[J/OL]. 中国消毒学杂志, 2020(01): 1-4 [2020-02-18]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2672.R.20200129.1824.002.html>.
- [47] Chen N, Zhou M, Dong X, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China; a descriptive study[J]. Lancet, 2020, pii: S0140-6736(20)30211-30217.
- [48] 张文宏. 恐慌与激情过后: 以理性与科学抗击新型冠状病毒[J]. 微生物与感染, 2020, 15(1): 1-4.
- [49] Wang C, Horby PW, Hayden FG, *et al.* A novel coronavirus outbreak of global health concern [J]. Lancet, 2020, pii: S0140-6736(20)30185-30189.
- [50] Swerdlow DL, Mintz ED, Rodriguez M, *et al.* Waterborne transmission of epidemic cholera in Trujillo, Peru; lessons for a continent at risk[J]. Lancet, 1992, 340(8810): 28-33.