

文章编号：1004-9231 (2020)

· 综述 ·

β-冠状病毒引起人类疾病的流行与控制

熊成龙, 蒋露芳, 姜庆五

复旦大学公共卫生学院流行病学教研室, 公共卫生安全教育部重点实验室, 上海 200032

摘要: β-冠状病毒 (*Beta Coronavirus*, β-CoV) 可感染人和多种动物, 引起宿主呼吸道、肠道、肝和神经系统疾病。自 2002 年出现由重症急性呼吸综合征冠状病毒 (*severe acute respiratory syndromes coronavirus*, SARS-CoV) 所引起的重症呼吸系统传染病在全球 32 个国家和地区暴发流行以来, 先后又有该属其他种类的病毒引起人类中东呼吸综合征 (*Middle East respiratory syndrome*, MERS) 及人类冠状病毒 HKU1 肺炎。冠状病毒以其高的传播效率、严重的感染后果以及捉摸不定的流行时间对人类健康构成持续的威胁。本文综述了 β-CoVs 所引起的疾病在人群中流行的历史、病毒来源与传播方式以及对病毒应采取的检测与监控方法, 旨在为更好地控制 β-CoVs 所致人类疾病提供依据。

关键词: β冠状病毒; 重症肺炎; 自然宿主; 基因重组; 翼手目; 跨物种; 空气-飞沫传播

中图分类号: R1; R563.1

文献标志码: A

DOI: 10.19428/j.cnki.sjpm.2020.20001

引用格式: 熊成龙, 蒋露芳, 姜庆五. β-冠状病毒引起人类疾病的流行与控制[J]. 上海预防医学, 2020, 32 (1)

Prevalence and Control of Human Diseases Caused by *Beta Coronavirus* (β-CoVs)

XIONG Cheng-long, JIANG Lu-fang, JIANG Qing-wu (Department of Epidemiology, School of Public Health, Fudan University, Key Laboratory of Public Health Safety, Ministry of Education, Shanghai, China, 200032)

Abstract: Beta coronaviruses (β-CoVs) can infect human and a variety of animals, causing respiratory, intestinal, liver and nervous system diseases of the hosts. Since the outbreak of severe acute respiratory syndrome caused by coronavirus in 32 countries and regions in 2002, there have been Middle East respiratory syndrome and human coronavirus HKU1 pneumonia caused by other viruses of this genus. β-CoVs pose a continuous threat to human health with its high transmission efficiency, serious infection consequences and uncertain epidemic outbreaks. Hereby, the epidemic history, virus sources and transmission modes of β-CoVs, as well as the detection and monitoring methods for the virus are reviewed in order to provide ideas and measures for better control of human diseases caused by β-CoVs.

Keywords: *Beta Coronavirus*; severe pneumonia; reservoir; recombination; Chiropteran; cross-species; droplet-airborne transmission

【基金项目】国家自然科学基金 (81872673, 81803304)。

【作者简介】熊成龙, 男, 博士, 讲师; 研究方向: 传染病流行病学, E-mail: xiongchenglong@fudan.edu.cn.

【通信作者】姜庆五教授, E-mail: jiangqw@fudan.edu.cn.

冠状病毒 (Coronaviruses, CoVs) 属冠状病毒科 (Coronaviridae), 其下包括 4 属: *Alpha Coronavirus* (α -CoV)、*Beta Coronavirus* (β -CoV)、*Gamma Coronavirus* (γ -CoV)、*Delta Coronavirus* (δ -CoV), 可感染人和多种动物, 引起宿主呼吸道、肠道、肝和神经系统疾病, 其中又以 β -CoVs 对人类危害最烈^[1-2]。2018 年, 国际病毒分类委员会 (International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV) 将 *Beta Coronavirus* 属进一步分为 5 个亚属, 即 *Embecovirus*、*Sarbecovirus*、*Merbecovirus*、*Nobecovirus* 和 *Hibecovirus*, 其中前 4 个亚属分别对应原 *Beta Coronavirus* 属之下的 A、B、C、D 4 个进化簇 (lineages 或 clusters), *Hibecovirus* 亚属则由分离于中国蝙蝠、且与 *Sarbecovirus* 亚属在系统发生上近缘的一类 β -CoVs 提升而来^[3]。

1 β -CoVs 的人间流行情况

2002 年 11 月, 一种以引起非典型肺炎为主要特征的重症急性呼吸综合征 (severe acute respiratory syndromes, SARS) 暴发于中国并迅速席卷全球, 次年 4 月, 世卫组织宣布引起本次疫情的病原体是一种新型冠状病毒, 并命名为重症急性呼吸综合征冠状病毒 (severe acute respiratory syndromes coronavirus, SARS-CoV)。那次流行在全球 32 个国家和地区共报道实验室确诊病例 8 422 人, 其中 916 例患者病死。本次疫情是进入 21 世纪以来第 1 个全球暴发流行的传染病, 因其起病急、病程进展迅速、患者死亡率高等特点, 引起了全球性的恐慌^[4]。

2012 年, 中东及韩国等地出现一种与 SARS-CoV 类似的新型人冠状病毒 (hCoVEMC/2012), 该病毒引起人类的中东呼吸综合征 (Middle East respiratory syndrome, MERS)。2013 年, 世卫组织命名其病原体为中东呼吸综合征冠状病毒 (Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)。该病与 SARS 类似, 但更易引起其他并发症, 如肝、肾衰竭等, 故患者死亡率更高。至 2015 年 8 月全球疫情结束, 共报道实验室确诊病例 1 401 例, 其中死亡 500 例, 病死率 36%, 远高于 SARS 11% 的病死率^[5]。且病毒在中东国家的早期传播流行时, 多表现为相对独立的动物接触性感染, 尽管病毒的致病性很强, 但是病毒的人际传播能力有限, 但在韩国 2015 年流行时, 则以人际传播为主要的传播方式, 三代、四代传播病例都不罕见, 甚至还出现了由 1 名患者造成 85 名患者感染的“超级传播事件”, 表明病毒在传播流行过程中正迅速地变异和进化着^[6]。

2019 年 4 月 9 日, 贵州省六盘水市一患者因急性胆囊炎入院, 并于 4 月 27 日因双肺严重的病毒性感染而死亡, 同日, 经云南省疾病预防控制中心检测, 该患者所感染病原体实为人类冠状病毒 HKU1 (HCoV-HKU1)^[7]; 而 HKU1 起初正是 2005 年从一名香港肺炎患者体

内分离所得^[8]。2009 年,在内蒙古赤峰市的 10 例重症肺炎的咽拭子样本中检出 1 例 HKU1,这是我国首次在华南和西南以外地区检测到的非 SARS-CoV 人类冠状病毒感染^[9]。现已证实,属于 β -CoV 的 HKU1 与多种儿童和成人疾病有关,呈全球性分布,感染人类时主要引起轻微的上呼吸道感染,如发烧、咳嗽、流涕和喘息等,因此常被误诊为不明或其他病原体所致的肺炎。在美国,曾从 15287 份呼吸道样本中检出了 0.5% 的 HKU1 阳性率^[10];在非洲肯尼亚,从 2009—2012 年的 417 份样本中检出了 2.1% 的 HKU1 感染^[11];在东南亚,从 2012—2013 年马来西亚的 2 060 份成人急性呼吸道样本中检出的 HKU1 阳性率是 1.1%^[12];与我国同处东亚地区的近邻日本,从 2010—2013 年的 4342 份呼吸道样本中检出了 1.9% 的阳性,历年阳性率为 0.15%~3.4%^[13];而我国的另一近邻韩国,在冬季流行时期,其 HKU1 的检出率可达 2.5%^[14]。

其他种类的 CoVs 感染人类也时有报道,庄丽等在对贵州省 2012 年的 118 份不明原因肺炎病例标本中进行包括 HCoV-229E 和 HCoVNL63 两种 α -CoVs 以及 HKU1 和 HCoV-OC43 两种 β -CoVs 冠状病毒的检测时,就曾检出 HCoV-OC43 (β -CoV 属) 阳性 4 份,阳性率为 3.39%^[15]。这些个案或疫情表明,冠状病毒正以其高的传播效率、严重的感染后果以及捉摸不定的流行时间对人类健康构成持续的威胁。

2 动物宿主为 β -CoVs 及其重组提供了持久的源泉

自 2002 年出现 SARS 疫情后,多方研究致力于 SARS-CoV 自然宿主的寻找,果子狸 (*Paguma larvata*) 和貉 (*Nyctereutes procyonoides*) 这两种经常作为野味而出现在华南农贸市场和市民餐桌上的小型哺乳动物引起了学者们的关注,并一度被确认为 SARS-CoV 的自然宿主^[16-18]。然而,有证据证明果子狸或貉可能只是病毒从其自然宿主跨物种传播到人这一过程的中间环节,且并非必需环节。如,在对病毒基因组 RNA 或宿主的血清抗体进行检测时,从农贸市场和饲养场中的果子狸体内固然能够经常检出病毒阳性,但从野外捕获的该动物却从未检出^[19,20],提示该动物所感染的病毒可能与农贸市场或饲养环境中多种动物(在彼为野味)混处(混居)的环境有关,混处造成了接触或气溶胶传播,对市场从事野味批发零售的摊贩所开展的血清流行病学研究也证实,从事此类经营活动的人群确实有极高的抗体阳转率^[18]。序列分析显示,分离于果子狸的 SARS-CoV 基因有极高的非同义/同义替换率^[16],病毒似乎处于较高的选择压力之下并快速地变异和进化着,这显然不属于病原体与其自然宿主之间应有的选择类型。

2005 年,Li 等和 Lau 等先后报道了在湖北省的一种菊头蝠 (*Rhinolophus sp*) 和香港的

中华菊头蝠 (*Rhinolophus sinicus*) 的肛拭子标本中检测到与 SARS-CoV 相关的病毒全基因组序列, 首次发现蝙蝠携带此类病毒的证据, 并认为蝙蝠可能是 SARS-CoV 的自然宿主, 将所携病毒命名为 SARS 相关病毒(SARS-CoV-related)或蝙蝠 SARS-CoV(bat-SARS-CoV), 现多采用 SARS 样冠状病毒(SARS-like CoV)称谓^[21-22]。此后, 对蝙蝠所携带的 SARS-like CoVs 进行了密集研究, 逐步逼近关于 2002~2003 年 SARS-CoV 起源的真相。

2013 年, Ge 等从云南昆明周边的一处岩洞中的中菊头蝠 (*R. affinis*) 体内首次分离得到 SARS-like CoV 活病毒, 并发现该病毒与 SARS-CoV 具有相同的结合受体——血管紧张素转换酶 2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2), 提示这类分离于蝙蝠的 SARS-like CoV 可能不需经过中间宿主的适应和选择而直接感染人类^[23]; 2015 年, Lau 等报道了从采自云南省禄丰县的马铁菊头蝠 (*R. ferrumequinum*) 中分离到两株 SARS-CoV-related, 并发现其所表达的 ORF8 蛋白与前述分离于人和果子狸的 SARS-CoV 关系更为接近, 提示在 SARS-CoV 形成的进化过程中可能涉及 SARS-CoV-related 之间的基因重组^[24]; 2016 年, Yang 等报道了从 2013 年采自昆明的中华菊头蝠 (*R. sinicus*) 中分离到新型的 SARS-like CoV (即 SL-CoV WIV16), 并再次证实这类病毒具有与 SARS-CoV 相同的 ACE2 受体结合特性, 以及该病毒在 SARS-CoV 的进化和形成过程中通过基因重组为后者提供 S 片段的可能性^[25]; 2017 年, Wang 等报道了从 2012 年采自云南省德宏州芒市的小菊头蝠 (*R. pusillus*) 粪便标本中获得 1 株 SARS-like CoV 与 SARS-CoV 的自然重组株——F46 SARS-like CoV^[26], 至此, SARS-CoV 及 SARS-like CoV 的来龙与去脉得到了梳理。

迄今为止, 已从蝙蝠体内分离到众多的 β -CoVs, 它们是属于 *Sarbecovirus* 亚属的上述各种 SARS-like CoVs; 属于 *Merbecovirus* 亚属的 Ty-BatCoV HKU4、Pi-BatCoV HKU5、Hp-BatCoV HKU25 以及各种 MERS-related CoVs; 属于 *Nobecovirus* 亚属的 Ro-BatCoV HKU9 与 Ro-BatCoV GCCDC1; 属于 *Hibecovirus* 亚属的 Bat Hp-betaCoV Zhejiang2013^[1, 20, 27-29]。此外, 蝙蝠还常能感染或携带多种 α -CoVs, 但 β -CoVs 中有一亚属 *Embecovirus*, 其自然宿主为啮齿目 (Rodentia) 动物^[3, 30]。

蝙蝠在分类地位上属翼手目 (Chiropteran), 作为唯一一个能够持续飞行的哺乳动物类群, 飞行赋予了它们极大的能动性, 使其所携带的病原体得以远距离传播; 而作为哺乳纲 (Mammalia) 中物种数量位居第 2 的一个目 (Order) ^[31], 种类繁多的蝙蝠客观上为多种病毒的感染提供了多样的细胞类型及相应的受体类型; 多种病毒的共感染则为通过基因重组而形成新病毒提供了前提与物质基础^[32-35]。2016 年, Huang 等从云南省勐腊县的棕果蝠 (*Rousettus leschenaultii*) 肛拭子中就检测到 1 株由呼肠孤病毒 (Reovirus) 和冠状病毒跨科

重组而来的新病毒^[36]。

上述事实表明，自然界中存在诸如蝙蝠等动物可作为冠状病毒的自然宿主，同时存在通过基因重组形成新病毒，并通过与人或其他动物的偶然接触而将病毒溢出感染到人类，进而导致新发传染病在人间传播流行的风险。

3 β -CoVs 跨物种传播的机制

作为多种 β -CoVs 如 SARS-CoVs 及 SARS-like CoVs 的自然宿主，蝙蝠与人类的相互作用是病毒跨物种传播的必要条件。然而从生态位的角度考虑，蝙蝠与人类在活动时间和栖居环境上都重叠不强，其中要么涉及特定的中间宿主，要么存在特定的社会活动形式，足以使二者发生联系。在华南及某些东南亚国家，蝙蝠偶尔被用作食材，从捕捉、处理到烹饪、进食的一系列活动均使人类与蝙蝠有机会发生接触^[20]。回顾性调查显示，2002 年第一例 SARS 患者正是一位厨师，他所在的广东省深圳市的那家餐馆提供包括蝙蝠在内的各种野味^[37]。SARS 流行期间，在华南的生鲜市场和餐馆中都存在售卖活蝙蝠作为食材的现象^[17]，从事相关野味营销的摊贩与蝙蝠发生的是一种类型的密切接触。

人类与蝙蝠发生的另一类接触需要其它动物介导。在自然界中，蝙蝠有很多天敌，其中包括小型哺乳动物如黄鼬、果子狸、貉等，也包括一些猛禽如鹰、雕、鵟、鸢，其中长耳鸮 (*Asio otus*) 能飞且在夜间活动，与蝙蝠处于同一时间和空间生态位，而且它能在飞行时毫无预警地捕捉蝙蝠，这类动物可介导人和蝙蝠发生间接的接触^[38]，最初认定果子狸是 SARS-CoV 的自然宿主，正是因为从广东省一些野味市场所售卖的果子狸体内检出了类似病毒。近年来，随着人们生活水平的提高，盲目追求野味生鲜大有愈演愈烈之势，通过人类的生产与生活将易感宿主带到病毒源附近，促使中间宿主感染病毒事件的发生^[17,37]。因此，应在农贸市场、农场和屠宰场周围进行种间传播监测，以保护人类免受新的人畜共患病的危害。

还有一种接触方式虽易被忽视，但存在一定程度的风险，即通过接触蝙蝠粪便而发生的感染。CoVs 的组织嗜性与亨德拉病毒和尼帕病毒不同， α -冠状病毒和 β -冠状病毒在肠道和粪便样本中的检出率比在呼吸道或尿液样本中检出率更高，提示蝙蝠可通过粪便排泄将病毒释放到环境中去^[39-41]，而在中国，蝙蝠的粪便又名夜明砂，是一味价格并不便宜的中医药。这些都需要大胆的假设和流行病学的调查。

无论通过上述何种方式发生感染，均涉及病毒与其自然宿主或人类细胞之间的受体识别与接合，通过中间宿主介导的传播还涉及病毒与其中间宿主细胞间的识别与结合。有限的研究证实 SARS-CoV 和 HCoV-NL63 的 ACE2 受体、MERS-CoV 的 DPP4 受体在不同动物体内

可分别被对应的 β -CoV 如 SARS-CoV、MERS-CoV 所利用，不同的宿主动物所表现出的差异仅仅是亲和力有别^[23, 42-46]。以 ACE2 和 DPP4 作为细胞表面受体的 β -CoV 可感染人和多种宿主动物。

4 β -CoV 的空气飞沫传播

飞沫传播与空气或气溶胶传播是呼吸道病原体最常见的两种传播方式。飞沫传播指传染源谈话、咳嗽、打喷嚏，或实施某些操作如吸痰和支气管镜检查等行为产生飞沫的传播。呼吸道传染病均能经此途径传播。飞沫传播时，含有病原体的飞沫从传染源可以不需要外界环境中的传播因素参与，经过空气短距离（1 m 以内）移动被易感者吸入或接触鼻黏膜、口腔等而致病，从而构成了直接接触传播；也有可能经过某些传播媒介，如飞沫落在物体表面再经手传播给易感者，构成间接接触传播。咳嗽和打喷嚏时可将气管，甚至下呼吸道、咽喉部和鼻腔中的分泌物一起喷射而出产生飞沫，这些飞沫来源于呼吸道病灶表面，富含病原体，传染性强；而说话和交谈是最常见的产生飞沫的方式，虽然飞沫产生的数量少，扩散距离也有限，但说话和交谈的频率远高于咳嗽和喷嚏发作的次数，因此其传染危险性不亚于咳嗽和喷嚏，同样是飞沫传播的重要方式。空气或气溶胶传播是通过空气飞沫核或含有传染因子的尘埃粒子而发生的播散作用，通过这种形式，病原微生物能够实现更远距离的传播，习惯上将感染源与易感者距离在 1 米以上者称为空气传播。飞沫和气溶胶的区分是根据颗粒物的空气动力学直径^[47]，WHO 建议将 5 μm 作为 cut-off 值，区分飞沫传播（ $>5 \mu\text{m}$ ）和空气传播（ $<5 \mu\text{m}$ ）。

然而，呼吸道病原体的传播方式并不限于上述两种，一些呼吸道病毒可以多种途径进行传播，且飞沫传播和空气或气溶胶传播的相对重要性仍不清楚^[47]。麻疹病毒是为数不多的有强有力证据支持人与人之间优先通过空气传播的呼吸道病毒之一，并被建议采取空气传播预防措施^[48]；而季节性流感病毒则被认为主要是通过飞沫传播，建议采取飞沫传播预防措施，但最近在雪貂模型中的研究表明其可在无飞沫和身体接触情况下传播^[49-50]。

SARS-CoV 的传播途径以飞沫传播和密切接触为主，在人群密集而密闭或通风不良的房内，SARS-CoV 可经空气传播，如 2003 年香港淘大花园的暴发。此外，某些可产生气溶胶的医疗护理工作也增加了空气传播的风险^[51]。MERS-CoV 从动物（如骆驼）到人类、或在人间传播的主要传播途径尚未明确，最早的一例 MERS 患者记录了与动物的直接接触^[52]；环境如空气、物体表面的 MERS-CoV 检测结果认为该病毒或可通过接触和空气传播^[53]。然而，WHO 在其 2018 年发表的对 MERS 最新的风险评估中认为，目前没有证据支持持续的

人际传播,也没有证据表明空气传播是主要的传播途径,支持接触和飞沫传播预防措施的建议^[54]。但是考虑到 MERS-CoV 感染的严重性,美国疾病预防控制中心建议在护理可能或已确诊 MERS-CoV 患者时采取接触和空气传播预防措施^[55]。

5 SARS-CoVs 及 SARS-like CoVs 的检测技术

自 2002 年 SARS 暴发流行以来,根据 WHO 应对新发传染病的各类指南,结合我国国情,政府及有关部门现已制定出一系列预防和控制新发传染病的策略和规划,以有效应对突出和肆虐人类的新发传染病^[56]。对于病毒性传染病,可应用的药物非常有限,疫苗是最有效的手段之一。然而由于新发传染病的新发及不可预见性,大多数新发和烈性传染病并无有效的疫苗储备。因此,新现的传染病出现时,及时的隔离、准确的诊断,是控制这些传染病最为有效的手段。采用快速、准确、灵敏、操作简便的现场检测技术,对病原体实行特异性强、敏感度高、操作简便的实时检测,是防控疫情蔓延至关重要的一个环节^[57]。

传统的病毒学诊断方法以分离培养、显微观察、血清学诊断、PCR 扩增、基因芯片等为主,面对自然界中众多可能的病原体,这些方法都存在检测通量和反应时间上的限制。2005 年,推出了基于二代测序技术 (Next Generation Sequencing, NGS) 的高通量测序 (high-throughput sequencing, HTS) 系统,高通量测序技术越来越多地被运用于未知基因组信息情况下的病原体检测,该技术无需单独对病原分离培养,通过核酸提取纯化即可直接分析临床样本,为传染病病原尤其是未知病原检测提供了新思路。较之第一代测序技术,二代测序不仅具有通量更高,测序速度更快的优势;更关键的是,通过随机引物扩增样本中的所有核酸序列,理论上能无偏倚地检测出所有潜在病原体,因此在敏感性及准确性方面较传统的病毒检测技术具有无可比拟的优势。应用该技术对翼手目动物蝙蝠的粪便、肠道和肺组织进行检测,发现蝙蝠可作为许多人畜共患病毒如埃博拉病毒、尼帕病毒、狂犬病毒和 SARS-CoV 等的携带者和传播者,可为蝙蝠病毒相关的传染病提供预警数据^[58]。2018 年,全球病毒组项目 (Global Virome Project) 启动,该项目通过调查鸟类和哺乳动物携带的病毒组研究,重点发掘威胁人类健康的病毒,以期将流行性病毒疾病防患于未然^[59]。

然而 NGS 技术本身存在诸多不足,如病料样本含大量非目的微生物核酸,当样本核酸浓度较低或测序深度不足时,无法达到有效的覆盖;在病毒基因长度短,变异较多的情况下,可能会导致鉴定错误,误导临床检验;用于基因组数据对比分析的参考数据库远未完善,大量测序数据无法有效匹配,有研究显示 80% 或更多病毒的序列缺少与之相应的匹配,故虽可获得大量的样本序列信息,但仍难确定致病的病原体,因而无法满足诊治需求^[60-61]。除上

述技术层面的缺陷,公司化运作的方式客观上也为此项技术带来不确定因素,如各测序公司在检测方案上各自为战,缺乏统一的参考标准对所检测的病原体从方案到结果进行评价;测序公司均为商业化运作,接收样本复杂,处理样本量多,实验过程中样本的污染在所难免。因此,尽管宏基因组二代测序技术在临床应用上受到了广泛的关注,但是离真正应用于感染性疾病的检测还有很大差距^[62-63]。在我国,目前除了一些通用测序试剂和仪器设备以外,仅有利于产前筛查的二代测序试剂获得国家食品药品监督管理局批准上市,而在感染性病原体筛查的二代测序应用上,相关批复尚付阙如。2016 年 5 月 13 日,美国食品药品监督管理局发布了一项关于二代基因测序器械的指导草案,该草案对使用二代测序仪的宏基因组学方法检测感染性疾病病原体及毒力标志物进行了规范化指导,这是目前在此领域应用二代测序方法唯一可供参考的信息^[64]。

人类呼吸道病毒涵盖了在上呼吸道和肺内发现的所有病毒和噬菌体。即使健康的呼吸道,也可维持许多病毒群落,如噬菌体和 DNA 病毒^[65,66];另外也有代表一过性感染的病毒,如流感病毒、副流感病毒、鼻病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒等可暂时补充气道病毒。应用 NGS 检测呼吸道样品,可以了解呼吸道病毒在健康状态与疾病状态之间的联系提供参考,但仍有关键问题没有解决,如:什么是“健康的”呼吸道病毒、哪些新发现的病毒是致病性的、机会致病病原体在何种机会或对何种体质的人才具有致病性等等,都远未得到解决。对于 NGS 病毒组学的结果,很多共识仅停留在“在健康和疾病状态下,存在着常驻病毒物种,疾病状态病毒的多样性更高”^[67-69]。

因此,单凭基于 NGS 所获得的序列数据,对识别和准备未来关于 SARS-like CoV 是否有流行风险所能提供的见解是微乎其微的,仍需配合传统的或公认的确证证据。例如,许多研究均显示了 NGS 和 PCR 方法在急性感染中进行病毒检测的可比性^[70,71],认为 NGS 可方便快捷地检测到主要病原体,但仍需在其后使用 PCR 来提供有关已检测到的特定序列的数量信息^[72],以实现地诊并预测急性感染的未来动态、制订相应的个体和群体层面的救治或预防措施。

6 小结

由病原引起的新型传染病,疾病流行的初期判断是非常重要的。自 2003 年 SARS 事件以后,我国各级政府重视传染病的防控,建立了有效的监测体系。一些传染病在流行的初期就能被监测系统识别,并将传染病控制在流行的早期。

但我们还应清醒认识到,我们对传染病的控制方面还有许多薄弱的环节。野生动物在市

场与饭店经常出现,虽然我们也有相应的法规或法律规定,但食用与屠宰野生动物的现象禁而不止。活禽的屠宰管理薄弱,菜场活禽的买卖没有严格遵守相关的规定。 β 冠状病毒(β -CoVs)引起的疾病的发生以及人群的暴发的可能还是存在的。

控制此类新型传染病的流行,公共卫生干预是主要的措施,早期发现病人、及时隔离病人与对密切接触者的观察是控制此类传染病重要的措施。

参考文献

- [1] CORMAN VM, MUTH D, NIEMEYER D, et al. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses [J]. *Adv Virus Res*, 2018, 100:163-188.
- [2] CUI J, LI F, SHI ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2019, 17(3): 181-192.
- [3] International Committee on Taxonomy of Viruses, Taxonomy History: Coronidovirineae [EB/OL]. https://talk.ictvonline.org/taxonomy/p/taxonomy-history?taxnode_id=20186105 (accessed on 2 January 2020).
- [4] KOH D, SNG J. Lessons from the past: perspectives on severe acute respiratory syndrome [J]. *Asia Pac J Public Health*, 2010, 22(3 Suppl): 132S-136S.
- [5] WHO. Current outbreak situation in the Republic of Korea and China as of 17 August 2015[EB/OL]. (2015-8-17) <http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/> (accessed on 2 January 2020).
- [6] CHOI JY. An outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in South Korea, 2015 [J]. *Yonsei Med J*, 2015, 56: 1174-1176.
- [7] 孙洁, 聂炜, 黄艳, 等. 贵州省 1 例人类冠状病毒 HKU1 感染死亡病例流行病学调查 [J]. 中国公共卫生, 网络首发, 出版时间: 2019-12-09.
- [8] WOO PC, LAU SK, CHU CM, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia [J]. *J Virol*, 2005, 79(2): 884-895.
- [9] 雷霞, 海岩, 郭卫东, 等. 人冠状病毒 HKU1 重症肺炎病原检测及鉴定 [J]. 中国公共卫生, 2011, 27(10): 209-210.
- [10] DOMINGUEZ SR, SHRIVASTAVA S, BERGLUND A, et al. Isolation, propagation, genome analysis and epidemiology of HKU1 betacoronaviruses [J]. *J Gen Virol*, 2014, 95(Pt 4): 836-848.
- [11] SIPULWA LA, ONGUS JR, COLDREN RL, et al. Molecular characterization of human coronaviruses and their circulation dynamics in Kenya, 2009-2012 [J]. *Virol J*, 2016, 13: 18.
- [12] AL-KHANNAQ MN, NG KT, OONG XY, et al. Molecular epidemiology and evolutionary histories of human coronavirus OC43 and HKU1 among patients with upper respiratory tract infections in Kuala Lumpur, Malaysia [J]. *Virol J*, 2016, 13: 33.
- [13] MATOBA Y, ABIKO C, IKEDA T, et al. Detection of the human coronavirus 229E, HKU1, NL63, and OC43 between 2010 and 2013 in Yamagata, Japan [J]. *Jpn J Infect Dis*, 2015, 68(2): 138-141.
- [14] LEE WJ, CHUNG YS, YOON HS, et al. Prevalence and molecular epidemiology of human coronavirus HKU1 in patients with acute respiratory illness [J]. *J Med Virol*, 2013, 85(2): 309-314.
- [15] 庄丽, 牟霞, 蒋维佳, 等. 贵州省不明原因肺炎病例严重急性呼吸综合征相关检测情况分析 [J]. 贵州医药, 2013, 37(3): 209-210.
- [16] SONG HD, TU CC, ZHANG GW, et al. Cross-host evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(7): 2430-2435.
- [17] WANG M, YAN M, XU H, et al. SARS-CoV infection in a restaurant from palm civet [J]. *Emerg Infect Dis*,

- 2005, 11(12): 1860-1865.
- [18] GUAN Y, ZHENG BJ, HE YQ, et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China [J]. Science, 2003, 302: 276-278.
- [19] KAN B, WANG M, JING H, et al. Molecular evolution analysis and geographic investigation of severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in palm civets at an animal market and on farms [J]. J Virol, 2005, 79(18): 11892-11900.
- [20] WONG ACP, LI X, LAU SKP, et al. Global Epidemiology of Bat Coronaviruses [J]. Viruses, 2019, 11(2). pii: E174.
- [21] LI W, SHI Z, YU M, et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses [J]. Science, 2005, 310(5748): 676-679.
- [22] LAU SK, WOO PC, LI KS, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(39): 14040-14045.
- [23] 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.
- [24] LAU SK, FENG Y, CHEN H, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Coronavirus ORF8 Protein Is Acquired from SARS-Related Coronavirus from Greater Horseshoe Bats through Recombination [J]. J Virol, 2015, 89(20): 10532-10547.
- [25] YANG XL, HU B, WANG B, et al. Isolation and Characterization of a Novel Bat Coronavirus Closely Related to the Direct Progenitor of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus [J]. J Virol, 2015, 90(6): 3253-3256.
- [26] WANG L, FU S, CAO Y, et al. Discovery and genetic analysis of novel coronaviruses in least horseshoe bats in southwestern China [J]. Emerg Microbes Infect, 2017, 6(3): e14.
- [27] HUANG C, LIU WJ, XU W, et al. A Bat-Derived Putative Cross-Family Recombinant Coronavirus with a Reovirus Gene [J]. PLoS Pathog, 2016, 12(9): e1005883.
- [28] ANTHONY SJ, GILARDI K, MENACHERY VD, et al. Further Evidence for Bats as the Evolutionary Source of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus [J]. mBio, 2017, 8(2). pii: e00373-17.
- [29] WU Z, YANG L, REN X, et al. Deciphering the bat virome catalog to better understand the ecological diversity of bat viruses and the bat origin of emerging infectious diseases [J]. ISME J, 2016, 10(3): 609-620.
- [30] LAU SK, WOO PC, LI KS, et al. Discovery of a novel coronavirus, China Rattus coronavirus HKU24, from Norway rats supports the murine origin of Betacoronavirus 1 and has implications for the ancestor of Betacoronavirus lineage A [J]. J Virol, 2015, 89(6): 3076-3092.
- [31] JONES KE, MACLARNON A. Bat life histories: testing models of mammalian life-history evolution [J]. Evol Ecol Res, 2001, 3: 465-476.
- [32] LLANOS-SOTO S, GONZÁLEZ-ACUÑA D. Knowledge about bacterial and viral pathogens present in wild mammals in Chile: a systematic review [J]. Rev Chilena Infectol, 2019, 36(2): 195-218.
- [33] WIDAGDO W, SOOKSAWASDI NAS, HUNDIE GB, et al. Host Determinants of MERS-CoV Transmission and Pathogenesis [J]. Viruses, 2019, 11(3). pii: E280.
- [34] FAGRE AC, KADING RC. Can Bats Serve as Reservoirs for Arboviruses? [J]. Viruses, 2019, 11(3). pii: E215.
- [35] WIDAGDO W, BEGEMAN L, SCHIPPER D, et al. Tissue Distribution of the MERS-Coronavirus Receptor in Bats [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 1193.
- [36] HE B, LI Z, YANG F, et al. Virome profiling of bats from Myanmar by metagenomic analysis of tissue samples reveals more novel Mammalian viruses [J]. PLoS One, 2013, 8(4): e61950.
- [37] ZHAO GP. SARS molecular epidemiology: a Chinese fairy tale of controlling an emerging zoonotic disease

- in the genomics era [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2007, 362(1482): 1063-1081.
- [38] LIMA SL, O'KEEFE JM. Do predators influence the behaviour of bats? [J] *Biol Rev*, 2013, 88: 626-644.
- [39] DHONDT KP, HORVAT B. Henipavirus infections: lessons from animal models [J]. *Pathogens*, 2013, 2(2): 264-287.
- [40] SUBUDHI S, RAPIN N, BOLLINGER TK, et al. A persistently infecting coronavirus in hibernating *Myotis lucifugus*, the North American little brown bat [J]. *J Gen Virol*, 2017, 98(9): 2297-2309.
- [41] WATANABE S, MASANGKAY JS, NAGATA N, et al. Bat coronaviruses and experimental infection of bats, the Philippines [J]. *Emerg Infect Dis*, 2010, 16, 1217-1223.
- [42] LAU SKP, ZHANG L, LUK HKH, et al. Receptor Usage of a Novel Bat Lineage C Betacoronavirus Reveals Evolution of Middle East Respiratory Syndrome-Related Coronavirus Spike Proteins for Human Dipeptidyl Peptidase 4 Binding [J]. *J Infect Dis*, 2018, 218: 197-207.
- [43] YUAN Y, CAO D, ZHANG Y, et al. Cryo-EM structures of MERS-CoV and SARS-CoV spike glycoproteins reveal the dynamic receptor binding domains [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15092.
- [44] 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.
- [45] YANG Y, DU L, LIU C, et al. Receptor usage and cell entry of bat coronavirus HKU4 provide insight into bat-to-human transmission of MERS coronavirus [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(34): 12516-12521.
- [46] MENACHERY VD, YOUNT BL JR, SIMS AC, et al. SARS-like WIV1-CoV poised for human emergence [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(11): 3048-3053.
- [47] SHIU EYC, LEUNG NHL, COWLING BJ. Controversy around airborne versus droplet transmission of respiratory viruses: implication for infection prevention [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2019, 32(4): 372-379.
- [48] MOSS WJ. Measles [J]. *Lancet*, 2017, 390(10111): 2490-2502.
- [49] TURGEON N, HAMELIN MÈ, VERREAULT D, et al. Design and Validation with Influenza A Virus of an Aerosol Transmission Chamber for Ferrets [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(4). pii: E609.
- [50] ZHOU J, WEI J, CHOY KT, et al. Defining the sizes of airborne particles that mediate influenza transmission in ferrets [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(10): E2386-E2392.
- [51] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cluster of severe acute respiratory syndrome cases among protected health-care workers--Toronto, Canada, April 2003 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2003, 52(19): 433-436.
- [52] MACKAY IM, ARDEN KE. Middle East respiratory syndrome: an emerging coronavirus infection tracked by the crowd [J]. *Virus Res*, 2015, 202: 60-88.
- [53] KIM SH, CHANG SY, SUNG M, et al. Extensive Viable Middle East Respiratory Syndrome (MERS) Coronavirus Contamination in Air and Surrounding Environment in MERS Isolation Wards [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(3): 363-369.
- [54] World Health Organization. WHO MERS global summary and assessment of risk. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV), 2018 [EB/OL]. Available at: https://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/risk-assessment-august-2018.pdf?ua=1 (accessed on 2 January 2020).
- [55] Centers for Disease Control and Prevention. Interim infection prevention and control recommendations for hospitalized patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV), 2017 [EB/OL]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/mers/infection-prevention-control.html> (accessed on 2 January 2020).
- [56] 侯云德. 重大新发传染病防控策略与效果 [J]. *新发传染病电子杂志*, 2019, 4(3): 129-132.
- [57] 关武祥, 陈新文. 新发和烈性传染病的防控与生物安全 [J]. *中国科学院院刊*, 2016, 31(4): 423-431.

- [58] DONALDSON EF, HASKEW AN, GATES JE, et al. Metagenomic analysis of the viromes of three North American bat species: viral diversity among different bat species that share a common habitat [J]. *J Virol*, 2010, 84(24): 13004-13018.
- [59] CARROLL D, DASZAK P, WOLFE ND, et al. The Global Virome Project [J]. *Science*, 2018, 359(6378): 872-874.
- [60] REYES A, HAYNES M, HANSON N, et al. Viruses in the faecal microbiota of monozygotic twins and their mothers [J]. *Nature*, 2010, 466(7304): 334-338.
- [61] LONG Y, ZHANG Y, GONG Y, et al. Diagnosis of Sepsis with Cell-free DNA by Next-Generation Sequencing Technology in ICU Patients [J]. *Arch Med Res*, 2016, 47(5): 365-371.
- [62] SOMASEKAR S, LEE D, RULE J, et al. Viral Surveillance in Serum Samples From Patients With Acute Liver Failure By Metagenomic Next-Generation Sequencing [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65(9): 1477-1485.
- [63] LEFTEROVA MI, SUAREZ CJ, BANAEI N, et al. Next-Generation Sequencing for Infectious Disease Diagnosis and Management: A Report of the Association for Molecular Pathology [J]. *J Mol Diagn*, 2015, 17(6): 623-634.
- [64] 李林海, 陈丽丹, 肖斌, 等. 宏基因组测序在感染性疾病病原体检测中的应用 [J]. *传染病信息*, 2018, 31(1): 15-18.
- [65] MITCHELL AB, GLANVILLE AR. Introduction to Techniques and Methodologies for Characterizing the Human Respiratory Virome [J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1838: 111-123.
- [66] WYLIE KM. The Virome of the Human Respiratory Tract [J]. *Clin Chest Med*, 2017, 38(1): 11-19.
- [67] WYLIE KM, MIHINDUKULASURIYA KA, SODERGREN E, et al. Sequence analysis of the human virome in febrile and afebrile children [J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e27735.
- [68] LYSHOLM F, WETTERBOM A, LINDAU C, et al. Characterization of the viral microbiome in patients with severe lower respiratory tract infections, using metagenomic sequencing [J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e30875.
- [69] WANG Y, ZHU N, LI Y, et al. Metagenomic analysis of viral genetic diversity in respiratory samples from children with severe acute respiratory infection in China [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22(5): 458.e1-9.
- [70] YANG J, YANG F, REN L, et al. Unbiased parallel detection of viral pathogens in clinical samples by use of a metagenomic approach [J]. *J Clin Microbiol*, 2011, 49(10): 3463-3469.
- [71] ZHOU Y, FERNANDEZ S, YOON IK, et al. Metagenomics Study of Viral Pathogens in Undiagnosed Respiratory Specimens and Identification of Human Enteroviruses at a Thailand Hospital [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2016, 95(3): 663-669.
- [72] YOUNG JC, CHEHOUD C, BITTINGER K, et al. Viral metagenomics reveal blooms of anelloviruses in the respiratory tract of lung transplant recipients [J]. *Am J Transplant*, 2015, 15(1): 200-209.

(收稿日期: 2020-01-08)