



新型冠状病毒 2019-nCoV 的病毒学特征、传播途径及抵抗力

李建辉¹, 麻婧², 康文¹, 孙永涛¹

(空军军医大学唐都医院 1. 传染科, 2. 消化科, 陕西 西安, 710038)

摘要: 2019 年 12 月以来, 湖北省武汉市陆续出现了多例以发热、乏力、干咳和进行性呼吸困难为主要表现的“不明原因肺炎”患者。在不到一个月的时间内, 经分离鉴定, 确认病原体为一种新型冠状病毒, 并被世界卫生组织 (WHO) 暂时命名为 2019-nCoV。随后, 由 2019-nCoV 引起的肺炎迅速蔓延至我国其他地区和境外, 截至 2020 年 2 月 11 日, 疫情仍在迅速发展。相关的基础和临床研究也迅速跟进, 本文将对 2019-nCoV 的病毒学特征、传播途径、对环境的抵抗力和消毒方法做一简要综述, 旨在为更好地控制当前疫情提供依据。鉴于时间所限和研究的迅速发展, 本文所讨论的问题可能在今后的研究中会得到相应的更新和更正。

关键词: 新型冠状病毒; 2019-nCoV; SARS-CoV-2; 传播途径; 消毒

中图分类号: R512.99

文献标志码: A

Virological characteristics, transmission route and resistance of the novel coronavirus 2019-nCoV

LI Jian-hui¹, MA Jing², KANG Wen¹, SUN Yong-tao¹

(1. Department of Infectious Diseases; 2. Department of Gastroenterology, Tangdu Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710038, China)

ABSTRACT: Since December 2019, there have been several cases of "pneumonia of unknown cause" with fever, fatigue, dry cough and progressive dyspnea in Wuhan, Hubei province. In less than a month, the pathogen was isolated and identified as a novel coronavirus, which was provisionally named 2019-nCoV by the World Health Organization (WHO). Subsequently, pneumonia caused by the 2019-nCoV rapidly spread to other parts of the country and worldwide. As of February 11, 2020, the epidemic is still developing rapidly. Basic and clinical studies have also been rapidly followed up. Here, we provided a brief review of the virological characteristics, transmission pathways, environmental resistance and disinfection methods of the new virus. We hope that it will provide the basis for better control of the current outbreak. In view of the limited time and the rapid progress of the research, the issues discussed in this review may be updated and corrected in future studies.

KEYWORDS: novel coronavirus; 2019-nCoV; SARS-CoV-2; transmission; disinfection

根据国际病毒分类委员会 (International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV) 发布的最新分类报告 (2018b), 冠状病毒 (Coronavirus, CoV) 属于网巢病毒目 (Order Nidovirales)、冠状病毒科 (Family Coronaviridae)、冠状病毒亚科 (Subfamily Orthocoronavirinae) 的成员。该亚科包括 4 个属 (Genus): α 、 β 、 γ 、 δ , 其中 β CoV 又包括 5 个亚属 (Subgenus), 即 Embecovirus、Sarbecovirus、Merbecovirus、Nobecovirus 和 Hibecovirus, 前 4 个亚属分别对应原 β 属之下的 A、B、C、D 4 个进化簇 (lineages 或 clusters)。 α 和 β CoV 感染哺乳动物, γ 和 δ CoV 主要感染鸟类与禽类, 但有些成员也能感

染哺乳动物^[1]。CoV 不断跨越物种屏障, 其中一些已经成为重要的人类病原体。最著名的例子包括 2002-2003 年在以我国为主的全球 32 个国家和地区出现的严重急性呼吸综合征 (SARS), 和 2012-2015 年在中东及韩国等地出现的中东呼吸综合征 (MERS)。在这两种流行病中, CoV 都可能起源于蝙蝠, 通过不同的中间宿主 (SARS-CoV 的中间宿主是果子狸, MERS-CoV 的中间宿主是单峰骆驼) 跨越物种屏障感染人类。在 2019 年 12 月之前, 已知有 6 种 CoV 可导致人类疾病, 除上述 2 种外, 其余 4 种 CoV-229E、-NL63、-OC43 和 -HKU1 在人群中普遍流行, 并通常引起普通感冒症

作者简介: 李建辉 (1990-), 男, 汉族, 江西新干人, 博士在读。主要研究方向: 艾滋病的基础与临床。

通讯作者: 孙永涛, E-mail: yongtaos@hotmail.com.

基金项目: 国家十三五科技重大专项-艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治 (No. 2017ZX10202102)。



状^[1]。而此次发现的 2019-nCoV 是第 7 种可致人类疾病的 CoV。截至发稿时,ICTV 的冠状病毒研究小组(CSG)已正式将其分类命名为严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)。WHO 也同日宣布,由这一病毒导致的疾病的正式名称为 COVID-19。鉴于目前已发表的文献使用的都是 2019-nCoV 的名称,本文仍将继续使用该名称,也是对历史记录的一种体现。

1 2019-nCoV 的病毒学特征

目前已经确认 2019-nCoV 属于 β CoV 的 Sarbecovirus 亚属,有包膜,颗粒呈多形性球形,直径 60~140 nm。病毒颗粒有非常独特的长约 9~12 nm 的刺突,外观形似日冕。这些都与典型的 CoV 形态一致。在患者气道上皮超薄切片中可发现胞外游离病毒颗粒和胞质膜泡内充满病毒颗粒的包涵体^[2]。2019-nCoV 基因组全长 29 844~29 891 nt,在已公开的测序结果中,从不同患者分离的序列一致性超过 99.98%,提示 2019-nCoV 是最近感染人类且未见明显突变^[3-5]。全基因组对比分析发现,2019-nCoV 与蝙蝠来源的一些 CoV 毒株相似性最高,其中与中菊头蝠(学名: *Rhinolophus affinis*)来源的 BatCoV RaTG13 全基因组一致性达到 96.2%,与中华马蹄蝠(Chinese Horseshoe Bat),又称中华菊头蝠(学名: *Rhinolophus sinicus*)来源的 bat-SL-CoVZC45 和 bat-SL-CoVZXC21 全基因组一致性达到 88%,而与 SARS-CoV 和 MERS-CoV 相差较大,一致性分别为 79%和 50%^[6]。这些结果表明 2019-nCoV 与 SARS-CoV、MERS-CoV 一样都来源于蝙蝠,但三者之间差异较大。已有研究提示穿山甲可能是 2019-nCoV 潜在的中间宿主之一,是否存在其他未发现的中间宿主有待进一步研究。

CoV 是有包膜的单股正链 RNA 病毒,是目前已知的基因组最大的 RNA 病毒。CoV 基因组的基本结构是 5' UTR -ORF1ab -(HE) -S -E -M -N -3' UTR。2019-nCoV 也拥有同样的基因组结构^[6]。根据全基因组序列推测 2019-nCoV 有 12 个开放阅读框(ORFs),5' 端为甲基化的帽子结构,3' 端为多聚腺苷酸尾。2019-nCoV 5' 端和 3' 端的非翻译区(UTR)分别为 265 和 358 个核苷酸长。ORF1ab 占整个基因组的三分之二,编码 16 个非结构蛋白(non-structural protein, nsp)。这些 nsps 包括两种病毒半胱氨酸蛋白酶(cysteine protease),即 nsp3(木瓜蛋白酶样蛋白酶, papain-like protease)和 nsp5(糜蛋白酶样蛋白酶, chymotrypsin-

like protease)、nsp12(RNA 依赖的 RNA 聚合酶, RdRp)、nsp13(解螺旋酶, helicase)和其他可能参与 2019-nCoV 转录和复制的 nsps。2019-nCoV 基因组编码四种主要结构蛋白,包括刺突蛋白(Spike protein, S)、包膜蛋白(Envelope protein, E)、膜蛋白(Membrane protein, M)和核衣壳蛋白(Nucleocapsid protein, N),但是缺乏血凝素-酯酶(hemagglutinin-esterase, HE),HE 是 β CoV Embecovirus 亚属特有结构蛋白。

CoV 的刺状突起是由刺突蛋白 S 构成,是病毒的特征性结构。S 蛋白在病毒颗粒的吸附、进入宿主细胞过程中发挥核心作用。相对于其他基因,不同 CoV 的 S 基因差异较大,S 蛋白决定了病毒的组织细胞嗜性和宿主范围,是宿主选择压力的主要承担者。同时,S 基因也是 CoV 基因重组的热点。刺突蛋白由 S1 和 S2 亚基组成。S1 亚基包含一个信号肽,接着是一个 N-末端结构域和受体结合域(receptor-binding domain, RBD),而 S2 亚基包含保守的融合肽、七肽重复区 1 和 2、跨膜域和胞质域。系统分析发现,2019-nCoV 的 S2 亚基高度保守,与 bat-SL-CoVZC45、bat-SL-CoVZXC21 和 SARS-CoV 的 S2 亚基有 99%的同源性^[3]。因此,针对 S2 亚基开发广谱抗病毒抗体和疫苗可能是未来重要的治疗和预防手段。虽然 2019-nCoV 的 S1 亚基与 bat-SL-CoVZC45 和 bat-SL-CoVZXC21 的同源性只有 70%,但受体结合域的核心部位(不包括外部子域)却与 SARS-CoV 高度一致,且受体结合域的氨基酸差异大部分位于与宿主受体直接相互作用的外部亚区^[3]。目前已知血管紧张素转换酶 2(ACE2)是 SARS-CoV 感染细胞的受体。体外感染实验已经证明 2019-nCoV 可以进入表达人、中华马蹄蝠、果子狸和猪 ACE2 受体的 HeLa 细胞系^[6]。综上,可以基本推定 2019-nCoV 与 SARS-CoV 一样,也是利用 ACE2 作为受体感染宿主细胞。

2 2019-nCoV 的传播途径

在最新的新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第五版修正版)中,2019-nCoV 的传播途径描述为经呼吸道飞沫和接触传播是主要的传播途径,气溶胶和消化道等传播途径尚待明确。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。飞沫传播时,含有病毒的飞沫经过空气短距离(Nature News 提示飞沫可以传播 8 米远, [https://www.nature.com/news/the-snot-spattered-experiments-that-show-how-far-sneezes-really-spread-](https://www.nature.com/news/the-snot-spattered-experiments-that-show-how-far-sneezes-really-spread)



1.19996) 移动被易感者吸入或接触鼻黏膜、口腔等而致病, 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产生飞沫, 这些飞沫富含病原体, 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, 扩散距离有限, 但说话和交谈的频率远高于咳嗽和打喷嚏的频率, 因此其传播危险性不亚于咳嗽和打喷嚏, 同样是飞沫传播的重要方式^[6]。

气溶胶是一些固态或液态的小颗粒, 分散悬浮在气体介质中, 形成的胶体分散体系。气溶胶传播又称空气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远距离的传播。实际上, 飞沫和气溶胶的区分是根据颗粒的直径, WHO 建议将 5 μm 作为界值, 大于 5 μm 的叫飞沫, 小于 5 μm 的叫气溶胶。笔者认为没有必要过分区分飞沫传播和气溶胶传播, 因为飞沫和气溶胶是人为划分的概念。无论是谈话、咳嗽、打喷嚏, 还是医疗操作都可能同时会产生飞沫和气溶胶。通常情况下, 近距离的飞沫传播可能是主要传播途径, 而长时间处于相对封闭空间时, 气溶胶传播的可能性就增加。

2020 年 1 月 31 日, 新英格兰医学杂志报道了第一位美国的 2019-nCoV 病例。其中提到在患者发病后的第 7 天, 粪便里检出了 2019-nCoV 的核酸^[7]。2 月 9 日中国新型冠状病毒肺炎医疗专家组在预印本平台 medRxiv 发表文章指出, 在采集的 62 例患者粪便中发现 4 例 2019-nCoV 核酸阳性。另外有 4 名患者直肠拭子 2019-nCoV 核酸阳性^[8]。这些研究结果提示消化道传播的可能性。如前所述, 2019-nCoV 和 SARS-CoV 都是用同一受体 ACE2 进入细胞, 这意味着这两种病毒的组织细胞嗜性有一定可比性。大约有 40% 的 SARS 患者会出现肠道症状(主要表现为腹泻), 而且在这些病人的粪便里也检测出了 SARS-CoV 的核酸。进一步检测表明这些患者的肠道细胞中有 SARS-CoV 的感染与复制, 提示粪便中的病毒可能来源于肠道^[9]。和 SARS 里近 40% 的患者有肠道症状不同, 2019-nCoV 肺炎患者只有不到 4% 有腹泻发生^[10]。通过对 SARS 患者的各个器官以及血液细胞的研究发现, 在多个受累器官(肠道、肾脏以及大脑)都可以检测到病

毒的存在。值得注意的是, 血液及免疫器官中的免疫细胞里也发现了病毒^[11]。因此, 笔者认为病毒很可能在感染肺部后, 通过进一步感染肺部的免疫细胞, 之后进入血液被带到肠道, 从而导致消化道症状。鉴于 2019-nCoV 肺炎导致消化道症状的比例及粪便 2019-nCoV 核酸阳性率明显低于 SARS, 笔者认为消化道传播的意义有限。但鉴于疫情的严重性及谨慎考虑, 需要对此做出相应的防范, 避免患者粪便里的病毒间接地进入呼吸道。

3 2019-nCoV 的抵抗力及常用消毒方法

对 CoV 理化特性的认识多来自 SARS-CoV 的研究。由于二者结构的高度相似性, 2019-nCoV 的理化特性及对环境的抵抗力可以参考 SARS-CoV 的相关研究。一般情况下, 结构越精密、复杂的生命体对环境的抵抗力往往越强, 而病毒作为最简单的生命形式, 其抵抗力通常是较弱的。

研究发现, SARS-CoV 在污染的玻璃片、不锈钢片、塑料片上可以存活至少 2 天, 在污染的滤纸片、木片、棉布片、土壤上至少可存活 4-6 小时, 在污染的自来水中 2 天仍保持较强的感染性^[12]。由此提示, 干燥的环境可以加快病毒的死亡。WHO 的研究表明 SARS-CoV 怕热不怕冷, 在低于 4 $^{\circ}\text{C}$ 的环境中至少能存活 4 天, 在 37 $^{\circ}\text{C}$ 的自然环境中存活不到 4 天, 而在 56 $^{\circ}\text{C}$ 只需要 30 分钟即可灭活病毒。关于 SARS-CoV 在不同水体环境中的抵抗力研究表明, SARS-CoV 的存活情况随水体温度而异。20 $^{\circ}\text{C}$ 下在医院污水、生活污水和脱氯自来水中只能存活 2 天, 在粪便中可以存活 3 天, 在生理盐水中可以存活 14 天, 在尿液中可以存活 17 天; 而 4 $^{\circ}\text{C}$ 情况下, SARS-CoV 在上述各种水体中均可以存活 14 天以上, 在粪尿中可以存活 17 天以上^[13]。综上, 笔者认为 2019-nCoV 和 SARS-CoV 一样, 怕干不怕湿、怕热不怕冷, 在接近人体的等渗环境中抵抗力强。

CoV 属于有包膜的亲脂类病毒。通常有包膜的病毒对消毒处理的抵抗力较弱。新型冠状病毒肺炎诊疗方案指出, 2019-nCoV 对紫外线和热敏感, 56 $^{\circ}\text{C}$ 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, 而氯己定不能有效灭活病毒。笔者认为目前批准上市的家用或医用消毒剂、消毒设备应当均能够有效杀灭 2019-nCoV, 但使用者应严格



按照产品说明书操作。而网络上传播的一些所谓偏方不值得相信。

4 总结与展望

2019-nCoV 拥有典型的 CoV 结构,属于 β CoV 的 Sarbecovirus 亚属,是第 7 种发现的可致人类疾病的 CoV。2019-nCoV 与 SARS-CoV 和 MERS-CoV 一样都来源于蝙蝠,直接或间接通过中间宿主传播给人类。2019-nCoV 与 SARS-CoV 一样利用 ACE2 受体进入宿主细胞,但二者在全基因组结构上有明显差异,这可以解释二者在传染性和致病力上的差异,相关研究有待开展。经呼吸道飞沫和接触传播是 2019-nCoV 主要的传播途径,气溶胶和消化道等传播途径尚待明确。从公共卫生预防的角度应当谨慎,宁紧勿松,但也不宜过分夸大其作用。2019-nCoV 对自然环境的抵抗力是较弱的,但目前正处于冬春交接,温度较低,有利于病毒的生存。及时有效地对污染环境进行消毒对切断病毒的传播途径十分重要。对病例的早发现、早报告、早隔离、早诊断、早治疗将有效减少并控制传染源的传播,而全国范围的动员和联防联控机制的实施将有利于切断病毒的传播途径。我们相信,由 2019-nCoV 引发的肺炎疫情将得到有效抑制,并最终消灭。

参考文献:

- [1] SU S,WONG G,SHI W,et al.Epidemiology, Genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses [J].Trends Microbiol, 2016,24(6):490-502.
- [2] ZHU N,ZHANG D,WANG W,et al.A Novel Coronavirus from

Patients with Pneumonia in China, 2019 [J].N Engl J Med,2020 Jan 24.doi:10.1056/NEJMoa2001017.

- [3] CHAN JF,KOK KH,ZHU Z,et al.Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan[J].Emerg Microbes Infect,2020,9(1):221-236.
- [4] CHEN L,LIU W,ZHANG Q,et al.RNA based mNGS approach identifies a novel human coronavirus from two individual pneumonia cases in 2019 Wuhan outbreak [J].Emerg Microbes Infect, 2020,9(1):313-319.
- [5] 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 Jan 30.pii:S0140-6736(20) 30251-8.
- [6] 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): 1-12.
- [7] HOLSHUE M L,DEBOLT C,LINDQUIST S,et al.First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States [J].N Engl J Med, 2020.
- [8] GUAN W,NI Z,HU Y,et al.Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China [J].medRxiv,2020.doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.06.20020974>
- [9] LEUNG WK,TO KF,CHAN PK,et al.Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection [J].Gastroenterology,2003,125(4):1011-1017.
- [10] HUANG C,WANG Y,LI X,et al.Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J].Lancet, 2020,395(10223):497-506.
- [11] GU J,GONG E,ZHANG B,et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS[J].J Exp Med,2005,202(3):415-424.
- [12] 李敬云,鲍作义,刘思扬,等.SARS 病毒在外界环境物品中生存和抵抗能力的研究[J].中国消毒学杂志,2003,20(2):33-35.
- [13] 王新为,李劲松,金敏,等.SARS 冠状病毒的抵抗力研究[J].环境与健康杂志,2004,21(2): 67-71.