

冠状病毒的致病性及防控

复旦大学上海医学院基础医学院病原生物学系，教育部、卫健委、医科院医学分子病毒学重点实验室

闻玉梅

摘要：近 50 年来，新的冠状病毒不断出现，引起人类及动物的各种疾病。近期，在武汉不明原因肺炎患者中也分离到新型冠状病毒。世界卫生组织

（WHO）认为中国在短期内即初步鉴定新病原，显示了政府对突发新现传染性疾病的处置能力明显增强。本文简要介绍了近年来出现的新型冠状病毒并提出防控建议。

关键词： 新型冠状病毒；肺炎；防控

Pathogenicity, prevention and control of coronaviruses

WEN Yumei

Key Laboratory of Medical Molecular Virology (MOE/NHC/CAMS), and Department of Microbiology and Parasitology, School of Basic Medical Sciences, Shanghai Medical College, Fudan University

Abstract: New coronaviruses causing humans or animal diseases have continuously appeared in the recent 50 years. Recently, a new coronavirus isolated from patients with unknown pathogen pneumonia in Wuhan has been sequences. The World Health Organization state that“Preliminary identification of a novel virus in a short period of time is a notable achievement and demonstrates China’s increased capacity to manage

new outbreaks.” This article briefly introduces emerged new coronaviruses and makes suggestions for preventing and managing outbreaks of emerging coronaviruses or virus diseases.

Key words: New coronavirus; Pneumonia; Prevention and control

近 50 年来，新的冠状病毒不断出现，在人类及动物中引起各种疾病。近来，新型冠状病毒在武汉不明原因肺炎患者中被分离，命名为 2019-新型冠状病毒（novel coronavirus, 2019-nCoV）。据中华人民共和国国家卫生健康委员会应急办公室 2020 年 1 月 23 日发布的新型冠状病毒感染肺炎的疫情：截至 1 月 22 日 24 时，累计报告新型冠状病毒感染的肺炎确诊病例 571 例，其中重症 95 例，死亡 17 例。24 省（区、市）报告新增确诊病例 131 例，新增死亡患者 8 例，其中，男性 5 例，女性 3 例，死者最小 48 岁，最大 89 岁。13 省（区、市）报告新增疑似病例 257 例。全国共有 25 个省（区、市）报告疫情，新增河北、辽宁、江苏、福建 4 个省。港澳台确诊各 1 例；美国 1 例，日本 1 例，泰国 3 例，韩国 1 例^[1]。

为了有效地防控 2019-新型冠状病毒的疫情，中华人民共和国国家卫生健康委员会 2020 年第 1 号公告（2020-1-20）：将新型冠状病毒感染的肺炎纳入《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病，并采取甲类传染病的预防、控制措施。新型冠状病毒感染的肺炎纳入《中华人民共和国国境卫生检疫法》规定的检疫传染病管理。自 2020 年 1 月 23 日 10 时起，武汉市城市公交、地铁、轮渡、长途客运暂停运营；机场、火车站离汉通道暂时关闭。世界卫生组织（WHO）认为中国在短期内即初步鉴定新病原，显示了政府对突发新现传染性疾病的处置能力明显增强。WHO 发布了如何应对新新型冠状病毒的指南（2020-1-10），包括患者的监控、标本的检测、治疗、医疗部门的感染控制、物资的准备及与公众的沟通等^[2]。

本文简要介绍了冠状病毒有关主要特性，并提出相关建议。

1 特性

冠状病毒属（coronavirus）归类于套式病毒目（Nidovirales）中的冠状病毒科（coronaviridae）。冠状病毒基因组为一条完整的单股正链 RNA，长约 30Kb，是 RNA 病毒中最长的 RNA 核酸链。具有正链 RNA 病毒所具有的重要特征：5'端有甲基化“帽”，3'端有 PolyA “尾”结构。冠状病毒基因组中 20Kb 为非编码区，仅 10Kb 为编码区，编码结构蛋白与辅助蛋白（accessory proteins）。病毒因某些基因重叠，可通过核糖体的移码表达多种非结构蛋白。每个病毒结构蛋白基因之前均含有调控相应蛋白表达的序列或结构。病毒有 4 种结构蛋白：刺突蛋白（spike protein, S 蛋白），膜蛋白（membrane protein, M 蛋白），包膜蛋白（envelope protein, E 蛋白），核衣壳蛋白（nucleocapsid, N 蛋白）。冠状病毒编码多种独特的或具有不寻常酶活性的复制转录酶。冠状病毒的核衣壳呈螺旋对称形（在正链 RNA 病毒中很少见）。S 蛋白是三聚体糖蛋白，为 I 类融合蛋白，可与宿主细胞的病毒受体结合，为决定病毒入侵易感细胞的关键蛋白。不同的冠状病毒有不同的受体。S 蛋白可被宿主的 furin 蛋白酶裂解为 S1 与 S2 两条多肽。S1 多肽与宿主受体结合，而 S2 多肽则形成皇冠状突起的茎部。M 蛋白是病毒体中含量最多的蛋白，保持病毒的完整形态，并与 N 蛋白相连接。病毒体中 E 蛋白含量不多，具有与病毒聚合及释放相关的功能，在 SARS-CoV 研究中发现 E 的离子通道与致病相关。N 蛋白的 N 端与 C 端均可与病毒 RNA 结合。蛋白包装后组成病毒体^[3-4]。

由于冠状病毒基因组大且复杂，其转录过程也比较复杂。各种冠状病毒的基因组有所不同，可在其非编码区分别发生不同的变异而改变调控功能；编码区可编码不同的功能蛋白；加上 RNA 病毒的复制酶缺少校正（proof reading）功能，病毒在自然界与动物体内复制过程中发生重组与变异的机率高，因此可出现新的或再现的冠状病毒株。

根据其基因组结构及系统发生学分析，冠状病毒科可分为 4 个属 Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus and Deltacoronavirus. 和 冠状病毒一般感染哺乳类动物，而 和 冠状病毒主要感染鸟类，少数也可感染哺乳类动物。 和 冠状病毒引起人呼吸道感染，或动物肠道感染。

2 致病性

冠状病毒原可在动物与人中引起呼吸道和肠道感染，一般在免疫力低下人

群中发生，临床表现并不十分严重。直到 2002-2003 年，在我国香港、广东地区突然出现冠状病毒引起人-人间传播的肺炎，称为严重急性呼吸道综合征（severe acute respiratory syndrome, SARS），引起了全球关注。SARS-CoV 主要感染肺上皮细胞。也可进入巨噬细胞及树突状细胞，但是在这类细胞中并不能完成完整的复制周期，属流产型感染，不会产生完整的病毒。但是病毒进入这类细胞可以诱生促炎症细胞因子的产生而致病。研究发现，在 SARS-CoV 患者血清中这类细胞产生的细胞因子及趋化因子均升高，但是造成肺组织严重病变的具体机理仍不明确。在 8 098 患者中，774 例死亡（9%），因此，冠状病毒与相关疾病成为重要的公共卫生问题。然而，在 SARS 被控制后，冠状病毒除在蝙蝠或一些动物中存在呈无症状带毒状态外，在人群中仅引起 15%~30% 的散在的呼吸道感染，不引起严重症状，也未对人群构成威胁。在人群中发现的 4 种冠状病毒(HCoV- NL63, HCoV-229E, HCoV- OC43 和 HKU1)，也仅见于在免疫低下者中引起一般性呼吸道感染，或在婴儿及老年人中引起严重的呼吸道感染。

SARS 暴发后十年，2012 年在中东地区出现了又一种高致病性冠状病毒——中东呼吸道综合症病毒（Middle East respiratory syndrome coronavirus MERS-CoV）。第 1 例患者是沙特男性，61 岁，临床表现为肺炎及急性肾损伤。此后连续出现了 1 542 例患者，其中 544 名患者死亡（35%）。2015 年韩国出现过一次小范围 MERS- CoV 暴发，涉及 180 病患者，造成 36 人死亡（20%）。这次暴发是首例患者在中东感染后，通过人-人间直接传播所致，其中患者多数为提供医疗服务的医护人员。我国出现过 1 例自韩国回国的 MERS- CoV 患者，与其接触者中也有 2 例发病，说明日益增多的人员往来对外来感染所致疾病的威胁不可低估。由于早期暴发 MERS- CoV 中患者死亡率高达~50%，曾预计 MERS-CoV 可能会引起严重的全球暴发，但 2013 年仅有散发 MERS- CoV 病例。2014 年则出现了 MERS- CoV 感染高峰，发现 855 名病例，333 名死亡（39%）。曾认为是病毒发生了变异，所以增强了人-人间的传播，但经后续仔细分析，发现病例数增多是由于诊断技术的提高和疫情报告体系的改善^[5]。

不同种骆驼在传播 MERS-CoV 中的作用完全不同。中东单峰骆驼（dromedary camels）是传播 MERS-CoV 的重要环节，而欧洲、美洲及蒙古的骆驼均不感染 MERS-CoV。不同中东国家骆驼血清中 MERS-CoV 抗体的检测

结果，分别为 14%至 100%。回顾性血清学检查发现，早在 1993 年沙特骆驼的血清中已存在 MERS-CoV 抗体，而 2012 年前的人血清中则无此抗体，提示 MERS-CoV 感染人类是近期发生的事件。10 009 名沙特人群血清检测结果显示仅 0.15%为 MERS-CoV 抗体阳性，但是与骆驼接触者的阳性百分率可提高 15~23 倍，证明职业暴露在 MERS-CoV 感染中的作用。

病毒学研究分别揭示了 SARS-CoV 的受体是血管紧张素转换酶 2 (angiotensin- converting enzyme 2, ACE2)，主要感染有纤毛的支气管上皮细胞和人肺 II 型上皮细胞。而 MERS-CoV 的受体为二肽基肽酶 4 (dipeptidyl peptidase 4, DPP4, 又名 CD26) 主要感染无纤毛的支气管上皮细胞和人肺 II 型上皮细胞。已知 S 蛋白的 S1 多肽与受体结合，但是不同冠状病毒的结合表位不同，有的在 S1 的 N 端，有的在 C 端。受体的发现及揭示 S 蛋白与受体的相互作用，有助于开发相应的药物或预防制剂^[6]。最近应用 SARS-CoV E 缺失毒株在细胞中的研究显示，病毒的 E 蛋白致病机制包括 ER 的应激反应、未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR) 及细胞凋亡。此外，E 蛋白还可激活炎性小体引起病理改变^[3]。冠状病毒的复制是一个复杂的过程，可参阅有关的文献^[7]。

3 宿主

冠状病毒有十分广泛的宿主种类，其中最受关注的是蝙蝠。迄今为止，在蝙蝠中已鉴定有 200 余种的新冠状病毒。对蝙蝠的病毒组学研究，其中 35%是冠状病毒^[8]。虽然果子狸作为 SARS-CoV 传播中介动物，由蝙蝠传给人已被认可，但对于 MERS-CoV 则较难解释由蝙蝠传给人，还需要了解其“跳出” (spill over) 的机制。此外，许多动物如鼠、猫、犬、马、猪或牛等均有分别感染相应的冠状病毒的可能，引发的疾病也有所不同，可涉及呼吸道、消化道，甚至神经系统。由于冠状病毒广泛存在于野生及家畜动物中，故而可通过不同机制进行跨种传播^[9]。

4 防控建议

世界卫生组织推荐了常规标准防止感染扩散的措施，包括：（1）手卫生；（2）咳嗽或打喷嚏时捂住口鼻；（3）肉类和蛋类要煮熟；（4）避免与患有呼吸

道疾病（如咳嗽和打喷嚏）的病人密切接触。

根据 2005 的国际卫生管理规则（the International Health Regulations），世界卫生组织提出了针对 2019-nCoV 的临时指南“*Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected*”，主要是针对医务工作者、卫生管理者及防疫团队（*Infection prevention and control, IPC*）。

4.1 早期识别，控制感染源

对于疑似病人应与其他病人隔离，立即采用预防呼吸道预防措施。

4.2 对所有患者采用标准预防控制措施

包括手卫生及呼吸道防护、根据风险可佩戴个人防护装备、避免针刺或扎伤、污染废物的管理和处置、患者使用过的设备及床单等环境的清洁和消毒。

4.3 对于疑似病人

采用预防飞沫接触或空气传播的控制措施；

4.4 行政控制和政策

包括建立持续的感染控制的基础设施和活动、医务工作者的培训、患者护理者的教育、尽早发现由 nCoV 引起的急性呼吸道感染的策略、实验室快速鉴定病原体、避免急诊室过度拥挤、为有症状的患者提供专门的等候区、提供和使用常规用品等，关注可能由医务工作者感染 nCoV 传播急性呼吸道感染的潜在风险，监测对医护人员是否遵守标准操作程序等。

4.5 环境控制：

包括基本的卫生保健设施基础设施，确保医疗机构内所有区域的适当环境通风，以及适当的环境清洁。可疑患者与其他患者之间应保持至少 1 米的距离。

通过这些控制措施将有助于减少病原体的传播^[10]。

5 建议

冠状病毒基因组具有重组、突变的特性，不仅可以感染多种动物与人，还具有入侵多种细胞的功能。随着现代生活方式的改变以及全球化的发展，预计今后还会不断出现新老冠状病毒感染流行的情况。本人针对此次新型冠状病毒出现的特点，由此提出个人的思考和建议。

5.1 高度重视冠状病毒

冠状病毒具有潜在突发感染及扩散流行的特点，属于平时无声息，流行时方被关注的病毒。在我国已建立前哨医院及病原体监测站/网的基础上，建议高度重视冠状病毒，在兽医、人医等领域设立对冠状病毒的实时检测及分析，关注病毒 S 和 E 蛋白的变异。

5.2 加强抗病毒药物与多功能疫苗的研发

目前病毒病已占现有传染病的 3/4，建议进一步支持病毒致病机制的基础研究，打通基础、临床、预防医学的界限，支持对包括冠状病毒在内的新型、广谱抗病毒药物与多功能疫苗（如针对突发传染病应激类疫苗）的研发。

5.3 创建病毒流行病学分学科

在有基础的单位创建病毒流行病学分学科。对多种病毒病的流行病学，从其共性（呼吸道、消化道、神经、血源、性传播等）进行较为长期的调研，建立大数据库，发挥高校及研究所的作用，提升对各种疫情科学分析的基础研究水平，并在实际中予以考核。

5.4 加强对传播途径的干预

加强对传播途径的干预，鉴于约 75%病毒病是由动物传给人，应加强对传播途径的干预。在加强人与动物疫情的联动外，在大中城市，不仅要加强对屠宰鸡鸭等管制，更要加强对涉及动物市场的卫生检查与监督管理，杜绝野生动物的交易，注意灭鼠等。

5.5 加强科普教育

病毒复制快、病情发展快，危害严重。要大力开展有关防治病毒病的科普教育，提高人民应对突发传染病的认识，杜绝误传误导。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会卫生应急办公室.2020 年 1 月 23 日新型冠状病毒感染的肺炎疫情情况 [EB/OL]. (2020-01-23).
<http://www.nhc.gov.cn/yjb/s3578/202001/5d19a4f6d3154b9fae328918ed2e3c8a.shtml>.
- [2] World Health Organization. Coronavirus [EB/OL]. Health Topic, 2005.
<https://www.who.int/health-topics/coronavirus>.

- [3] Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge [J]. *Virology*, 2019, 16(1): 69.
- [4] de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host Factors in Coronavirus Replication [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2018, 419: 1-42.
- [5] Shehata MM, Gomaa MR, Ali MA, Kayali G. Middle East respiratory syndrome coronavirus: a comprehensive review [J]. *Front Med*, 2016, 10(2): 120-36.
- [6] Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2019, 17(3): 181-192.
- [7] Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis [J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1282: 1-23.
- [8] Banerjee A, Kulcsar K, Misra V, Frieman M, Mossman K. Bats and Coronaviruses [J]. *Viruses*, 2019, 11(1). pii: E41. doi: 10.3390/v11010041.
- [9] Menachery VD, Graham RL, Baric RS. Jumping species—a mechanism for coronavirus persistence and survival [J]. *Curr Opin Virol*, 2017, 23: 1-7. doi: 10.1016/j.coviro.2017.01.002.
- [10] World Health Organization. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected (Interim guidance) [EB/OL].(2020-01).
https://www.researchgate.net/publication/258448475_Infection_prevention_and_control_during_health_care_for_probable_or_confirmed_cases_of_novel_coronavirus_nCoV_infection.

(收稿日期: 2020-01-15)