



冠状病毒的病原学及发病机制

李亚萍, 刘晨瑞, 贾晓黎, 翟嵩, 张欣, 党双锁*

(西安交通大学第二附属医院感染科, 陕西 西安, 710004)

摘要: 冠状病毒是自然界广泛存在的一大类病毒, 近 20 年来几次冠状病毒感染引起的重大疫情在全球范围内传播, 都对人类生命健康安全造成严重威胁。人类在与冠状病毒的斗争中, 对冠状病毒的认识不断深化。2019 年 12 月底新型冠状病毒感染的肺炎疫情来势汹汹, 迅速蔓延, 严重威胁人民生命安全和身心健康, 但目前冠状病毒感染的机制尚不清楚。本文对冠状病毒的病原学、发病机制及治疗中遇到的挑战进行阐述。

关键词: 冠状病毒; 病原学; 发病机制; 感染

Etiology and pathogenesis of coronavirus

LI Ya-ping, LIU Chen-rui, JIA Xiao-li, ZHAI Song, ZHANG Xin, DANG Shuang-suo*

(Infectious Disease Department, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China)

ABSTRACT: Coronaviruses are a large class of viruses that widely exist in nature. The major epidemics caused by several coronavirus infections have spread worldwide in the past 20 years, and pose a serious threat to human life, health and safety. In the fight against coronavirus, humans have become more aware of coronavirus. In late December 2019, the outbreak of pneumonia infected by a new type of coronavirus was fierce and spread rapidly, seriously threatening people's life safety and physical and mental health, but the mechanism of coronavirus infection is still unclear. This article describes the etiology, pathogenesis, and challenges of treatment of coronavirus.

KEYWORDS: coronavirus; etiology; pathogenesis; infection

人类发展的历史是与各种疾病, 特别是病原微生物引起的传染性疾病进行斗争的历史。从中世纪肆虐于欧洲的鼠疫到西班牙大流感, 乃至八十年代开始的艾滋病的蔓延均意味着人类繁衍生息面临巨大的挑战。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。历史上冠状病毒大肆进攻人类有三次, 2003 年严重急性呼吸道综合征 (severe acute respiratory syndrome, SARS) 爆发、2012 年中东呼吸综合征 (middle east respiratory syndrome, MERS) 的出现以及 2019 年 12 月以来流行爆发的新型冠状病毒肺炎 (novel coronavirus pneumonia, NCP), [1] 给人类身体健康、社会稳定、经济发展带来严重的威胁。本文重点阐述冠状病毒病原学特点、致病机制及治疗, 以期使学者更加清楚了解冠状病毒, 加强民众防控意识, 做好预防及治疗准备。

1 事件回顾

SARS 事件是指严重急性呼吸系统综合征, 于 2002 年在我国广东省佛山市首次爆发后, 引发各界恐慌, 并扩散至全球的一次全球传染病疫潮。短短几个

月时间里, 在全球 30 多个国家共确诊 SARS 冠状病毒 (SARS-CoV) 感染患者 8422 例, 其中 916 例死亡, 死亡率超过 10%^[1]。

2012 年新型冠状病毒也称中东呼吸系统综合征冠状病毒 (MERS 冠状病毒, MERS-CoV), 在中东地区首次爆发, 被发现于一位曾去过沙特阿拉伯的卡塔尔病患身上, 主要表现为呼吸道症状, 肺炎症状逐渐加重, 并伴随出现急性肾衰竭, 导致死亡^[2]。相比 SARS, MERS 具有更高的致死率^[3], WHO 公布数据显示, 截止 2019 年, 该疾病全球范围内已有 27 个国家报道, 致死率高达 34.4%^[4]。

2019 年新的一型冠状病毒再次在武汉不明原因肺炎感染者体内被分离, 开始命名为 2019-新型冠状病毒 (novel coronavirus, 2019-nCoV)^[5], 疫情开始被认为在武汉华南海鲜市场爆发, 随之武汉爆发大规模疫情, 短时间内, 有大量人群出现发热、乏力、干咳等症状, 部分人出现呼吸困难^[6]。据中华人民共和国国家卫生健康委员会公布疫情, 截止 2020 年 2 月 10 日已经超过 4 万以上病例, 全国 31 个省均有病例报道, 全球其他地区也有病例报道^[7]。2020 年 2 月 12 日国际病毒

基金项目: 新型冠状病毒感染的肺炎患者的病毒血症动力学及无症状接触者和接触环境的病毒检测, 陕西省重点研发计划 (No. 2020-ZDXN-SF-005)。

作者简介: 李亚萍 (1986-), 女, 汉族, 陕西扶风人, 助理研究员, 博士。研究方向: 炎症、感染与免疫。

* 通讯作者: 党双锁, E-mail: dang212@126.com.



分类委员会正式命名 2019-nCoV 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 宣布这一病毒导致的疾病名称为 COVID-19。

2 冠状病毒病原学特点及致病机制

冠状病毒是一类广泛分布的病原体。最早发现于 1937 年, 尽管冠状病毒早已被发现, 但其真正走进大众视野是在 2002 年 SARS 爆发后。长期以来, 人们较重视的是冠状病毒能引起动物感染, 而非它们对人类的影响; 但 2002—2020 年, 冠状病毒在人际间造成多次传播, 且在人群中会造成流行。冠状病毒感染的主要特点是造成人际间传播, 致病特点主要以下呼吸道感染和宿主过激免疫反应为主。

2.1 冠状病毒的来源和结构

冠状病毒属于冠状病毒属 (coronavirus), 归类于套式病毒目 (Nidovirales) 中的冠状病毒科 (coronaviridae), 冠状病毒犹如其名, 戴着皇冠般的圆球状病毒, 病毒外壳外有棒状膜外子粒, 呈花瓣结构, 酷似中世纪欧洲国王的王冠, 这正是其名 Coronatevirus 的起源。冠状病毒属于单股正链 RNA 病毒。SARS-CoV、MERS-CoV、2019-nCoV 均属于冠状病毒属。冠状病毒基因组为一条完整的单股正链 RNA 病毒, 长约 30 kb, 是 RNA 病毒中最长的 RNA 核酸链。本身包括 5' 甲基化帽子和 3' 端的 3'-Poly A 尾巴, 它既是基因组 RNA, 又具备 mRNA 的功能, 参加蛋白质的翻译和合成。冠状病毒基因组中约 10 Kb 为编码区, 负责编码结构蛋白与辅助蛋白 (accessory proteins), 20 Kb 为非编码区。冠状病毒有 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)[8-9]。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。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 病毒复制所需的 RNA 依赖的 RNA 聚合酶缺少校正功能, 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, 因此可陆续出现新的或再现的冠状病毒株。

2.2 冠状病毒如何进入靶细胞

SARS-CoV 相关研究发现 SARS-CoV S 蛋白是 I 型跨膜蛋白, 也是病毒最大的结构蛋白, 含有诱导中

和抗体的抗原表位, 对病毒侵袭力和诱导机体免疫反应至关重要^[10]。S 蛋白就像是打开宿主靶细胞的钥匙, 一旦插到锁眼里面, 就会牢牢吸附, S 蛋白介导病毒与靶细胞的黏附和融合。那么病毒又是如何进入宿主细胞的? S 蛋白就如钥匙一样, 具有两个功能区域, 靠近 N 端的部分形成一球状结构 (S1), 有一个受体结构域 (receptor binding domain, RBD), 含有与 II 型血管紧张素转化酶 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 受体结合的配体^[11], 而 C 端则形成一个穿膜的棒状结构 (S2), 含促进病毒与细胞融合的重复序列、融合蛋白和穿膜部分组成。S2 的穿膜部分将 S 蛋白固定在病毒外壳上, S1 蛋白与宿主细胞膜受体 ACE2 结合后, S2 的重复序列形成非常稳定的螺旋状结构, 促使病毒与靶细胞膜接近并融合, 将病毒 RNA 基因组注入宿主细胞内, 发生病毒感染^[12]。MERS-CoV 感染宿主, 也是通过病毒包膜表面的 S 蛋白实现的。有研究者认为, SARS-CoV 和 MERS-CoV 共同识别 ACE2^[13]。也有研究发现 MERS-CoV S1 蛋白特异性识别宿主细胞膜表面的二肽基肽酶-IV (dipeptidylpeptidase, DPP4, CD26)^[14], DPP4 是一种细胞表面表达的丝氨酸蛋白酶, 人体高度保守, 分布于肠道、肝脏、胰腺、胸腺等部位^[15]。因此 ACE2 和 DPP4 是冠状病毒进入宿主细胞的重要靶点。

ACE2 是一种金属蛋白酶, 由 805 个氨基酸组成, 在肺脏、心脏、肾脏、睾丸、胃肠道均有表达^[16]。其作用是使无活性的 ACE1 转化为高活性的 ACE2。ACE2 这种酶在肺组织大量表达, 冠状病毒一旦进入呼吸道, 接触肺组织上皮细胞, 牢牢被吸附进入宿主细胞内, 开始完成病毒复制, 侵袭宿主细胞, 主要表现下呼吸道症状。ACE2 在人类心肌组织中高效表达但是在心脏器官并未检出冠状病毒, 说明病毒入侵靶细胞过程中需要其他因子的参与, 心脏可能并未表达。SARS 患者中发现肝损伤, 但肝脏 ACE2 表达低, 其导致肝损伤的原因仍需进一步探索。也有报道 2019-nCoV 肾损害较重, 提出肾脏也可能是新冠病毒主要攻击靶点。

2.3 SARS-CoV 和 2019-nCoV 致病性的关系

冠状病毒的刺突蛋白有助于病毒进入靶细胞, 进入取决于 S 蛋白与细胞受体的结合以及细胞蛋白酶对 S 蛋白的启动。SARS-S 是以 ACE2 作为进入受体^[17], 并利用细胞丝氨酸蛋白酶 TMPRSS2 启动 S 蛋白^[18-19], ACE2 的生物利用度是 SARS-CoV 传播能力的关键决定因素^[20]。2019-nCoV-S 和 SARS-S 的氨基酸同源性约为 76%^[21], 虽然 5 个氨基酸有 4 个结构发生变化, 但变化后的氨基酸, 却在整体性上非常完美的维持了



SARS 病毒 S-蛋白与 ACE2 蛋白互作的原结构构象,也就是说与人的 ACE2 的亲合力仍很强。上海巴斯德研究所^[22]通过对 2019-nCoV 蛋白结构模型分析,率先推测 2019-nCoV 与 SARS-CoV 一样,通过病毒的 S 蛋白与敏感细胞的表面受体 ACE2 结合,后者介导病毒进入靶细胞以进一步复制,感染人体的呼吸道上皮细胞。德国学者 Hoffmann 等^[23]通过体外实验证明了 2019-nCoV-S 借助细胞蛋白酶 TMPRSS2 启动进入宿主细胞的过程,并通过与 SARS 冠状病毒受体 ACE2 结合进入宿主细胞。尽管 2019-nCoV 与 ACE2 的结合强度弱于 SARS-CoV,但仍远高于病毒感染所需的阈值。上海同济大学^[24]也研究证实 ACE2 受体的表达主要集中在肺组织肺泡细胞,尤其是亚裔男性。通过单细胞 RNA 测序技术以单细胞分辨率报道了 ACE2 在人体肺组织中的 RNA 表达谱,表明 ACE2 受体与性别和族裔有关,但研究样品过少,仍需大规模人群验证进一步探索。

2.4 冠状病毒感染的宿主免疫

冠状病毒感染机体致病过程认为可能经过病毒侵入、复制阶段、过度免疫应答阶段和急性肺损伤三个阶段。冠状病毒感染宿主后,疾病进展过程中,免疫发病机理也是关键因素。SARS-CoV 感染后发展为急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS),引起炎症因子风暴,大量促炎细胞因子和趋化因子:IL-1 β 、IL-6、IL-8、CXCL10、CCL2 水平明显升高。张永宏等^[25]研究表明 SARS-CoV 感染确实引起机体的免疫系统紊乱,功能受损的程度与疾病的预后有一定相关性;Th2 类细胞因子免疫反应过强,Th1 类细胞因子免疫反应相对减弱,造成的机体免疫自稳平衡失调可能是 SARS 患者死亡的因素之一。研究中指出,SARS 感染者大量细胞因子 (IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IFN- γ 、TNF- α) 表现为充分的激活,死亡组 SARS 患者病程极期 Th2 类细胞因子起主导作用,治愈组 Th1 类细胞因子发挥主要作用,分析原因,死亡组相对治愈组 CD4+T 淋巴细胞很难恢复,无法启动病毒清除反应的特异性细胞免疫应答,Th1 类细胞因子持续被抑制,Th2 类细胞因子的过度表达,使得 SARS-CoV 无法正常清除,高病毒载量进一步加重免疫病理损伤。

冠状病毒感染机体后诱导高水平炎症因子应答,但 I 型干扰素应答较低甚至缺失。SARS-CoV 膜蛋白抑制含有 IKK ϵ 信号复合物的形成,抑制干扰素调节因子 (interferon regulatory factor, IRF)3 和 IRF7 的激活,进而抑制 I 型干扰素的诱导表达^[26-27]。重症 SARS

患者肺中常高表达 IL-1、IL-6、IL-8、CXCL-10 及 TNF- α ^[28],但 I 类干扰素与干扰素刺激基因 (IFN-stimulated genes, ISGs) 并未同水平上调^[29]。因此,SARS 被认为是固有免疫调控失衡性疾病。研究显示,SARS-CoV 感染阶段,模式识别受体通过 MyD-88 通路活化的固有免疫应答具有保护作用,下游干扰素受体 JAK-STAT 通路也同样非常重要^[9]。MERS-CoV 膜蛋白抑制 IRF3 和 ISRE 的激活,抑制干扰素的诱导表达^[30],表明 MERS 病毒感染也能够调控人固有免疫应答。徐建青学者^[31]提出引起呼吸道临床重症的病毒感染均出现“细胞因子风暴”现象,比如 SARS、H5N1、MERS、H7N9 以及重症的 2009 H1N1 等。推测这些病原体存在共性的致病机制,能够诱导炎症因子的产生而同时逃逸宿主固有免疫应答的攻击。以上研究均表明这些高致病病毒感染性疾病的致病机制是由于病毒感染宿主后大量上调炎症因子分泌而抑制干扰素通路,从而突破宿主固有免疫系统防御机制,呼吸道内的失衡型固有免疫应答(高炎症因子、低干扰素)与致病性有关,导致肺内炎症应答不断加剧而肺实变,出现急性呼吸窘迫综合征。但是目前关于新型冠状病毒感染是否逃逸宿主固有免疫应答的机制仍未阐明,需要进一步深入探索研究。

3 冠状病毒感染治疗中遇到的挑战

3.1 冠状病毒感染早期产生的抗体可能会导致急性肺损伤

除了上述的“细胞因子风暴”现象可导致冠状病毒感染后的重症化外,还有研究提出冠状病毒感染早期产生的抗体也可能是造成患者急性肺损伤的原因之一^[32]。研究对比了 SARS-CoV 感染后死亡与生存患者的 S 蛋白抗体 (S-IgG) 达峰时间和滴度水平,发现死亡组患者的 S-IgG 的达峰时间约为 14.7d,而存活组患者的达峰时间约为 20d,明显长于死亡组,且抗体滴度也明显低于死亡组。S 蛋白不仅是帮助冠状病毒进入细胞的结构蛋白,还是中和抗体作用的主要部位,然而这种中和抗体虽然有助于清除病毒,使病毒滴度降低,但是可能会通过抑制一种和创伤愈合有关的巨噬细胞的反应和 TGF- β 的产生,促进促炎细胞因子 IL-8 和单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 的产生和炎症巨噬细胞的积聚,导致肺损伤^[32]。S-IgG 导致急性肺损伤的进一步机制尚有待研究,而这也意味着,即使病毒载量下降,后续产生的中和性抗体仍然可能是导致“细胞因子风暴”的



导火索。目前,关于 2019-nCoV 重症化和 S-IgG 的关系尚无有关报道。

3.2 抗冠状病毒药物研发遇到瓶颈

自武汉疫情爆发以来,对抗病毒药物的研发工作也在紧张进行着。目前药物研发的策略,主要集中在测试已有的广谱抗病毒药物、通过已有分子库和数据库筛选能够起到抗病毒作用的分子、根据新型冠状病毒的基因组信息和病理特点研制新药。然而广谱抗病毒药物很难真正作用于 2019-nCoV,由于冠状病毒具有容易变异的性质,且 SARS-CoV 和 MERS-CoV 药物作用靶点的结构不同,有研究表明能作用于 SARS-CoV 的药物不能对 MERS-CoV 起作用,因此可以推测之前用于抗 SARS 和 MERS 的药物,对 2019-nCoV 也可能不一定起不到抗病毒效果^[33],而从头开发新药则意味着漫长的等待。另外,SARS 和 MERS 疫情爆发后控制力度较强,后期病例数明显下降,SARS-CoV 和 MERS-CoV 药物的临床疗效评价存在各种困难^[34],使得很多药物对于冠状病毒的疗效到现在仍然是未解之谜。此外,在新药的研发过程中缺乏合适的模型动物,目前常用的模型动物有恒河猴、非洲绿猴、小鼠等^[35-36],但这些动物在感染冠状病毒后的严重程度与人有较大差异,不能从动物的数据中直接衡量抗病毒药物在人体疗效,因此还需要进行人体试验。

4 结语

此次武汉疫情爆发,与 2003 年的 SARS 和 2012 年的 MERS 相比,传播速度之快、分布范围之广、患者人数之多都令人触目惊心。中国 21 世纪爆发的两次重大疫情的罪魁祸首全部都是冠状病毒,这也告诉人类,必须找到合适的武器,战胜冠状病毒。本文就从冠状病毒的病原特点和发病机制出发,阐释冠状病毒入侵人体并导致疾病的过程,同时对抗击冠状病毒中遇到的挑战加以陈述。希望人类早日研制出抗击新型冠状病毒的有效药物,战胜一次次困扰人类的冠状病毒。

参考文献:

[1] WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Summary table of SARS cases by country, 1 November 2002–7 August 2003 [EB/OL]. (2013-01-25) [2020-02-15]. http://www.who.int/csr/sars/country/2003_08_15/en/index.html.

[2] CHAN JF, LI KS, TO KK, et al. Is the discovery of the novel human betacoronavirus 2 cEMC/2012 (HCoV-EMC) the beginning of another SARS-like pandemic [J]. *J Infect*, 2012, 65 (6): 477-489.

[3] RIVERS CM, MAJUMDER MS, LOFGREN ET. Risks of death and severe disease in patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus, 2010–2015 [J]. *Am J of Epidemio*, 2016, 184(6):460-464.

[4] WHO. Middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) [EB/OL]. (2019-12-26) [2020-02-15]. <http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>.

[5] WHO. Coronavirus. Accessed on 20 Jan 2020 [EB/OL]. (2020-01-20) [2020-02-15]. <https://www.who.int/healthtopics/coronavirus>.

[6] HUI DS, I AZHAR E, MADANI TA, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health – The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China [J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 91:264-266.

[7] 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2月10日新型冠状病毒感染的肺炎疫情情况 [EB/OL]. (2020-01-23) [2020-02-15]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqfkdt/202002/4a611bc7fa20411f8ba1c8084426c0d4.shtm>.

[8] FEHR AR, PERLMAN S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis [J]. *Methos Mol Biol*, 2015, 1282:1-23.

[9] DE WIT E, VAN DOREMALEN N, FALZARANO D, et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2016, 14(8):523-534.

[10] SUI J, LI W, MURAKAMI A, et al. Potent neutralization of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus by a human mAb to S1 protein that blocks receptor association [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(8):2536-2541.

[11] 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.

[12] 沈成利, 周育森, 吴昊. SARS-CoV 病原学及膜融合机制 [J]. *国外医学病毒学分册*, 2005, 12(6):191-194.

[13] MÜLLER MA, RAJ VS, MUTH D, et al. Human coronavirus EMC does not require the SARS-coronavirus receptor and maintains broad replicative capability in mammalian cell lines [J]. *mBio*, 2012, 3(6):e00515-12.

[14] 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.

[15] 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.

[16] IMAI Y, KUBA K, OHTO N, NAKANISHI T, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in disease pathogenesis [J]. *Circ J*, 2010, 74(3):405-410.

[17] LI W, MOORE MJ, VASILIEVA N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus [J]. *Nature*, 2003, 426(6965):450-454.

[18] GLOWACKA I, BERTRAM S, MÜLLER MA, et al. Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coro-



- navirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response[J]. *J Virol*, 2011, 85(9): 4122-4134.
- [19] SHULLA A, HEALD-SARGENT T, SUBRAMANYA G, et al. A transmembrane serine protease is linked to the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor and activates virus entry[J]. *J Virol*, 2011, 85(2): 873-882.
- [20] LI F, LI W, FARZAN M, et al. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor [J]. *Science*, 2005, 309(5742): 1864-1868.
- [21] DONG N, YANG X, YE L, et al. Genomic and protein structure modelling analysis depicts the origin and infectivity of 2019-nCoV, a new coronavirus which caused a pneumonia outbreak in Wuhan, China[J]. *bioRxiv*, 2020.
- [22] 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.
- [23] HOFFMANN M, KLEINE-WEBER H, KRÜGER N, et al. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for the entry into target cells[J]. *bioRxiv*, 2020.
- [24] Y ZHAO, Z ZHAO, Y WANG, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV[J]. *bioRxiv*, 2020.
- [25] 张永宏, 陈新月, 闫惠平等. SARS 患者血清细胞因子临床意义探讨[J]. *中华微生物和免疫学杂志*, 2004, 24(3): 178-180.
- [26] FRIEMAN M, RATIAK, JOHNSTON ET AL RE. Severe acute respiratory syndrome coronavirus papain-like protease ubiquitin-like domain and catalytic domain regulate antagonism of IRF3 and NF- κ B signaling[J]. *J Virol*, 2009, 83(13): 6689-6705.
- [27] MATTHEWS K, SCHAFFER A, PHAMA, et al. The SARS coronavirus papain like protease can inhibit IRF3 at a post activation step that requires deubiquitination activity [J]. *J Virol*, 2014, 11: 209.
- [28] BAAS T, TAUBENBERGER JK, CHONG PY, et al. SARS-CoV virus-host interactions and comparative etiologies of acute respiratory distress syndrome as determined by transcriptional and cytokine profiling of formalin-fixed paraffin-embedded tissues[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2006, 26(5): 309-317.
- [29] CAMERON MJ, RAN L, XU L, et al. Interferon-mediated immunopathological events are associated with atypical innate and adaptive immune responses in patients with severe acute respiratory syndrome[J]. *J Virol*, 2007, 81(16): 8692-8706.
- [30] BAILEY-ELKIN BA, KNAAP RC, JOHNSON GG, et al. Crystal structure of the middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) papain-like protease bound to ubiquitin facilitates targeted disruption of deubiquitinating activity to demonstrate its role in innate immune suppression[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(50): 34667-34682.
- [31] 徐建青. 高致病性流感病毒逃逸宿主固有免疫清除作用的机制[J]. *中国免疫学杂志*, 2015, 31: 1153-1155.
- [32] LIU L, WEI Q, LIN Q, et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection[J]. *JCI Insight*, 2019, 4(4): e123158.
- [33] ZUMLA A, HUI DS, AZHAR EI, et al. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option [J]. *Lancet*, 2020; S0140-6736(20)30305-6.
- [34] ZUMLA A, CHAN JF, AZHAR EI, et al. Coronaviruses - drug discovery and therapeutic options [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(5): 327-347.
- [35] ZHOU J, WANG W, ZHONG Q, et al. Immunogenicity, safety, and protective efficacy of an inactivated SARS-associated coronavirus vaccine in rhesus monkeys [J]. *Vaccine*, 2005, 23(24): 3202-3209.
- [36] QIN E, SHI H, TANG L, et al. Immunogenicity and protective efficacy in monkeys of purified inactivated Vero-cell SARS vaccine [J]. *Vaccine*, 2006, 24(7): 1028-1034.