

# 新型冠状病毒的来源和受体的研究进展

颜长建<sup>1</sup>, 杨寿慧<sup>2</sup>, 袁小亮<sup>2</sup>

(赣南医学院 1. 2018 级硕士研究生; 2. 第一附属医院呼吸科, 江西 赣州 341000)

**摘要:** 2019年12月新型冠状病毒肺炎(COVID-19)在湖北省武汉市暴发并在全国多个省市及境外迅速蔓延。该疾病起病隐匿,部分患者可无症状或者症状不典型,重症患者可发展为多器官功能衰竭而死亡,引起该疾病的病原体是一种 $\beta$ 冠状病毒属的新型冠状病毒(SARS-CoV-2)。然而SARS-CoV-2的起源和作用受体还未明确。为了更好地防控和治疗COVID-19,本文就SARS-CoV-2的起源和受体进行综述。

**关键词:** 新型冠状病毒; 来源; 受体

**中图分类号:** R511 **文献标志码:** A

## Research progress of origin and receptor of SARS-CoV-2

YAN Chang-jian<sup>1</sup>, YANG Shou-hui<sup>2</sup>, YUAN Xiao-liang<sup>2</sup>

(Gannan Medical University 1. Postgraduate Student, Grade 2018;

2. Department of Respiratory, The First Affiliated Hospital, Ganzhou, Jiangxi 341000)

**Abstract:** In December 2019, COVID-19 broke out in Wuhan, Hubei Province and spread rapidly in many provinces and cities of China and abroad. The onset of the disease is insidious, some patients may have no symptoms or atypical symptoms, and severe patients may develop multiple organ failure and die. The pathogen causing the disease has been named novel coronavirus (SARS-CoV-2), which is a new type of coronavirus falling into genus betacoronavirus. However, the origin and receptor of SARS-CoV-2 have not been clarified. In order to apply better control and treatment of COVID-19, it is important to fully understand the origin and receptor of SARS-CoV-2. This paper reviews the origin and receptor of SARS-CoV-2.

**Key words:** SARS-CoV-2; origin; receptor

传染病的新发和再发一直是世界各国公共卫生所面临的主要问题<sup>[1]</sup>。尤其是进入21世纪后,严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)和中东呼吸综合征冠状病毒(middle east respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)的感染暴发,提示冠状病毒已成为人类健康新的威胁<sup>[2-3]</sup>。冠状病毒首次发现于1960年,其中有6种可感染人类,除了SARS-CoV和MERS-CoV可引起严重呼吸疾病而导致死亡外,其他的四种一般只引起轻微的上呼吸道症状<sup>[4-6]</sup>。

自2019年12月以来,湖北省武汉市陆续发现与华南海鲜市场相关的不明原因的聚集性肺炎<sup>[7-8]</sup>。目前国家卫生健康委员会将该疾病命名为新型冠状病毒肺炎(Coronavirus Disease 2019,

COVID-19)。而引起COVID-19的病原体为新型冠状病毒(SARS-CoV-2)。SARS-CoV-2具有人传人的特点,潜伏期1~14天,多为3~7天,个别无症状潜伏期可长达24天<sup>[7,9-12]</sup>。COVID-19发病隐匿,不同于SARS和人感染H7N9禽流感,自发病初期就有明显高热<sup>[13]</sup>。SARS-CoV-2感染后,部分患者可无症状或者症状不典型<sup>[13-14]</sup>。截止到2020年3月7日,根据世界卫生组织的报告,全球已确诊101 927例COVID-19患者,其中国内有80 813例,死亡3 073例,共波及全球93个国家<sup>[15]</sup>。通过加深对新型冠状病毒SARS-CoV-2的起源及受体的理解有助于COVID-19的药物研发及采取有效防控措施<sup>[16]</sup>。本文就新型冠状病毒SARS-CoV-2的分离与鉴定、来源和受体做一综述。

**基金项目:** 赣南医学院校级课题项目(YJ202010)

**通信作者:** 袁小亮,男,博士,副教授,研究方向:肺部感染的免疫防御机制研究。E-mail:yxlyyxs@126.com

## 1 新型冠状病毒 SARS-CoV-2 的分离鉴定与病原学特点

在疫情暴发初期,中国科学院武汉病毒研究所石正丽团队在5名 COVID-19 患者的支气管肺泡灌洗液样本中均鉴定出一种相似度达 99.9% 以上的病毒<sup>[12]</sup>,电子显微镜下该病原体大部分呈球形,少部分呈多边形,直径约 60~140 nm,病毒颗粒的表面有明显的棘突,约 9~12 nm。在 COVID-19 患者的气道上皮切片中,研究人员发现了胞外存在游离病毒颗粒,并且胞质膜囊内充满了大量的病毒颗粒包涵体,该病毒形态与以往发现的典型的冠状病毒是一致的<sup>[12,17-18]</sup>。研究人员还通过最新的高通量测序技术对病毒进行全基因组测序,发现该病原体与 SARS-CoV 和 MERS-CoV 的基因序列相似度分别为 79% 和 50%,排除其他已知病毒的可能性,确定其为  $\beta$  冠状病毒属的 Sarbecovirus 亚型<sup>[19-20]</sup>。2020年1月2日,中国把新型冠状病毒 SARS-CoV-2 的基因组序列提交给世界卫生组织<sup>[21]</sup>。

## 2 SARS-CoV-2 的来源

**2.1 SARS-CoV-2 的天然宿主** 目前预防和控制 COVID-19 的关键之一,就是确定 SARS-CoV-2 的来源<sup>[22]</sup>。在 2003 年暴发的传染性非典型肺炎(severe acute respiratory syndrome, SARS)中导致人类感染 SARS-CoV 的中间宿主是果子狸,而它的天然宿主可能是云南的中华菊头蝠<sup>[6]</sup>。2012 年发现的 MERS-CoV 的中间宿主是骆驼,而蝙蝠也有可能是其天然宿主<sup>[23]</sup>。研究人员还发现在蝙蝠体内还存在着其他的多种冠状病毒<sup>[24-25]</sup>。

研究人员通过基因测序比对等方法发现 SARS-CoV-2 可能也是来源于蝙蝠,但是蝙蝠种类有所不同。郝沛等使用二代测序技术对 SARS-CoV-2 的全基因组序列进行检测发现 SARS-CoV-2 可能与 SARS-CoV 有共同的祖先,即果蝠的冠状病毒 HKU9-1<sup>[22]</sup>。但是其他团队却发现中华菊头蝠更有可能是 SARS-CoV-2 的起源。张永振等通过对 1 例 COVID-19 患者的完整 SARS-CoV-2 的基因组进行分析则发现了该病毒与蝙蝠体内的冠状病毒 bat-SL-CoVZC45 相似度达 89.1%<sup>[26]</sup>。武桂珍等发现 SARS-CoV-2 与浙江省舟山市的中华菊头蝠体内的两种 SARS-CoV 样冠状病毒(bat-SL-CoVZC45 和

bat-SL-CoVZXC21)有高达 87.99% 序列相似性<sup>[20]</sup>。石正丽等发现 SARS-CoV-2 的基因组序列与云南省的中华菊头蝠体内的病毒 RaTG13 有高达 96.2% 的相似性<sup>[12]</sup>。

虽然 SARS-CoV-2 与蝙蝠体内的冠状病毒高度同源,特别是中华菊头蝠。但是 COVID-19 暴发时武汉正处于冬季,蝙蝠多处冬眠状态,而蝙蝠被猎杀作为食物售卖也罕见,并且在 SARS-CoV 和 MERS-CoV 等多种冠状病毒的研究中,蝙蝠多为天然宿主,所以多数学者认为蝙蝠只是 SARS-CoV-2 的最初起源。SARS-CoV-2 在传播过程中可能存在着其他的中间宿主动物<sup>[12,20,26-27]</sup>,因此研究人员对 SARS-CoV-2 可能的中间宿主进行了进一步探寻。

**2.2 SARS-CoV-2 的中间宿主** 通过使用不同方法研究人员发现 SARS-CoV-2 多种潜在的中间宿主。有学者认为非哺乳动物乌龟和蛇可能是潜在中间宿主。通过系统分析与宿主受体细胞血管紧张素转换酶 2(angiotensin converting enzyme II, ACE2) 的相互作用的 SARS-CoV-2 刺突蛋白上的受体结合域的氨基酸,研究人员发现乌龟可能是潜在的中间宿主<sup>[28]</sup>。此外,通过同义密码子相对实用度(relative synonymous codon usage, RSCU)比较,研究人员也发现蛇可能是中间宿主<sup>[29]</sup>。但是通过最新的生物信息学方法对大规模数据进行分析,张阳团队发现其只比较了蛇的 300 个蛋白质编码基因,占总基因的 2%,所以蛇作为中间宿主的推测可能不可靠<sup>[30]</sup>。并且他们的研究结果表明鸟类或是其他哺乳类动物作为中间宿主的可能性更大<sup>[30]</sup>。研究人员发现哺乳动物中的水貂和穿山甲可能是潜在中间宿主。肖永红等则利用深度学习算法预测 SARS-CoV-2 的宿主,他们比较不同脊椎动物冠状病毒的传染模式,发现水貂可能是 SARS-CoV-2 的中间宿主<sup>[31]</sup>。多个研究团队认为 SARS-CoV-2 的宿主可能是穿山甲,他们发现在穿山甲体内的冠状病毒与人 SARS-CoV-2 的刺突蛋白的受体结合域高度相似可达 99%。但是全基因组相似度只有约 90%<sup>[32-33]</sup>。

蝙蝠可能作为 SARS-CoV-2 天然宿主,通过水貂、穿山甲等动物传染人类。但是还需要进一步的证实<sup>[7,34]</sup>。明确病毒的来源对于我们确定 SARS-CoV-2 的跨物种传播模式非常重要,有利于我们更好地做好 SARS-CoV-2 的防控<sup>[16]</sup>。

## 3 SARS-CoV-2 结合受体

经研究发现,SARS-CoV-2 表面有刺突蛋白,该

蛋白的 S1 亚基负责与细胞血管紧张素转换酶 2 (angiotensin converting enzyme II, ACE2) 结合, S2 亚基负责入侵细胞<sup>[35]</sup>。SARS-CoV-2 通过与宿主细胞的 ACE2 受体结合进入人体最终可能导致肺、肾、肝等器官损伤<sup>[36]</sup>。

**3.1 SARS-CoV-2 结合受体的鉴定** 多个研究从不同层次发现 SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 的受体结合区域存在相似性, 并且进一步明确了 SARS-CoV-2 可能具有与 SARS-CoV 相同的受体。研究人员从支气管肺泡灌洗液中提取到 8 个完整的病毒基因组进行分析, 发现 SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 的受体结合区域存在相似性<sup>[20,22]</sup>。通过三维空间构像模拟比较, 研究人员发现 SARS-CoV-2 刺突蛋白的抗原性与 SARS-CoV 类似, 在受体结合区域上存在潜在的交叉表位, 而该区域与 ACE2 受体结合位点密切相关<sup>[37]</sup>。经过体外细胞病毒感染实验, 即将 SARS-CoV-2 与多种动物的 HeLa 细胞进行反应, 研究人员发现 SARS-CoV-2 只能感染表达 ACE2 的细胞, 明确 ACE2 受体对于 SARS-CoV-2 侵入细胞至关重要<sup>[12]</sup>。但还需动物实验进一步验证。

**3.2 SARS-CoV-2 结合受体 ACE2 蛋白在人体的表达情况** 根据既往研究, 冠状病毒可通过直接和间接方式导致机体细胞发生损伤, 直接损伤主要是通过病毒作用靶细胞受体直接结合而引起, 间接损伤可由免疫反应等引起<sup>[38]</sup>。研究人员通过单细胞转录组检测各类细胞的 ACE2 表达水平, 从而确定了 SARS-CoV-2 在各个器官可能的直接靶细胞类型<sup>[39-40]</sup>。

为了明确人体肺部各种类型细胞表达 ACE2 情况, 左为团队对 8 名受试者的 43 000 多个肺脏细胞进行单细胞基因表达谱分析<sup>[41]</sup>。研究发现: 1% II 型肺泡上皮细胞 (alveolar epithelial type II cell, AT2) 可高表达 ACE2 受体, 并且表达大量与促进病毒繁殖和传播相关的蛋白<sup>[9,41]</sup>。此外, 在其他团队的研究中也发现吸烟患者的肺部 AT2 的 ACE2 基因的表达水平高于非吸烟者<sup>[42]</sup>。

研究人员对回结肠等消化器官的 ACE2 受体表达水平进一步检测, 发现 ACE2 受体在吸收性肠上皮细胞高表达<sup>[43]</sup>。这与在部分 COVID-19 患者出现的腹泻等胃肠道症状, 以及美国第一例 COVID-19 患者的粪便中检测到 SARS-CoV-2 核酸阳性的结果是一致的<sup>[44-45]</sup>。研究人员还发现表达 ACE2 受体的结肠上皮细胞可能也具有促进病毒的复制和传播的功能<sup>[46]</sup>。

部分 COVID-19 患者可出现肝功能异常, 通过单细胞转录组测序, 发现肝脏细胞并不表达 SARS-CoV-2 受体, 但是胆管细胞却特异性高表达 ACE2, 类似于 AT2 的表达水平<sup>[47]</sup>。这提示胆管细胞也是主要的病毒靶细胞, 临床上 COVID-19 患者的肝功能异常时应注意胆管细胞<sup>[8,47]</sup>。

此外, 研究人员还检测到睾丸、生精管和间质细胞的 ACE2 均高表达<sup>[48]</sup>。这暗示了 SARS-CoV-2 不仅可以导致肾功能损害, 还可能致生精功能障碍<sup>[48]</sup>。

通过对各器官的表达 ACE2 的细胞进行鉴定, 研究人员发现大量的 SARS-CoV-2 可能直接损伤的靶细胞, 通过跟临床不同器官细胞的损伤程度相关联, 可有助于进一步了解其损伤机制。但是应注意区别于 SARS-CoV-2 通过间接途径免疫反应等所致的损伤。其次, 最近研究发现 SARS-CoV-2 出现突变亚型, 但是其是否会增强与 ACE2 的结合能力, 导致病毒大量复制和毒力增强, 出现与 SARS 类似的“超级传播者”还需进一步确定<sup>[49-50]</sup>。所以应及时监测 SARS-CoV-2 的突变情况, 并且评估突变病毒对人类宿主的适应能力<sup>[16]</sup>。

## 4 小结和展望

新型冠状病毒 SARS-CoV-2 是目前发现可感染人类的第 7 种冠状病毒。SARS-CoV-2 的天然宿主可能是蝙蝠, 中间宿主可能是穿山甲、水貂等其他动物。各类高表达 ACE2 的细胞, 如 AT2、吸收性肠上皮细胞、睾丸、生精管和间质细胞等, 是 SARS-CoV-2 的主要攻击对象。因此针对 ACE2 的靶向治疗, 开发相应的 ACE2 抗体可能有助于 COVID-19 的治疗。

近年来 SARS-CoV 和 MERS-CoV 以及 SARS-CoV-2 的感染暴发流行, 使我们意识到在野生动物体内未知病毒对人类潜在的危<sup>[51]</sup>。我们应该结合既往对 SARS-CoV 和 MERS-CoV 的相关研究和认识, 来推测 SARS-CoV-2 的来源及作用机制, 对 COVID-19 进行有效防控和诊治。

## 参考文献:

- [1] GAO GF. From "A" IV to "Z" IKV: Attacks from Emerging and Re-emerging Pathogens [J]. Cell, 2018, 172 (6): 1157 - 1159.
- [2] DANG HV, CHAN YP, PARK YJ, et al. An antibody against the F glycoprotein inhibits Nipah and Hendra virus infections [J]. Nat Struct Mol Biol, 2019, 26(10): 980

- 987.
- [3] HUI DS, E IA, 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.
- [4] TORTORICI MA, VEESLER D. Structural insights into coronavirus entry[J]. *Adv Virus Res*, 2019, 105: 93 - 116.
- [5] WANG Y, SUN J, ZHU A, et al. Current understanding of middle east respiratory syndrome coronavirus infection in human and animal models[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(Suppl 19): 2260 - 2271.
- [6] CUI J, LI F, SHI ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2019, 17(3): 181 - 192.
- [7] LI Q, GUAN X, WU P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia[J]. *N Engl J Med*, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
- [8] 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, 395(10223): 507 - 513.
- [9] GUAN W-J, NI Z-Y, HU Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China[J]. *medRxiv*, 2020; 2020. 2002. 2006. 20020974. doi: 10.1101/2020.02.06.20020974.
- [10] YANG Y, LU Q, LIU M, et al. Epidemiological and clinical features of the 2019 novel coronavirus outbreak in China [J]. *medRxiv*, 2020; 2020. 2002. 2010. 20021675. doi: 10.1101/2020.02.10.20021675.
- [11] CHAN JF, YUAN S, KOK KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission; a study of a family cluster[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 514 - 523.
- [12] ZHOU P, YANG XL, WANG XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. *Nature*, 2020. doi: 10.1038/s41586 - 020 - 2012 - 7.
- [13] DEL RIO C, MALANI PN. 2019 Novel Coronavirus-Important Information for Clinicians [J]. *JAMA*, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.1490.
- [14] CHANG, LIN M, WEI L, et al. Epidemiologic and Clinical Characteristics of Novel Coronavirus Infections Involving 13 Patients Outside Wuhan, China[J]. *JAMA*, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.1623.
- [15] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report-47[EB/OL]. [2020 - 02 - 14] <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200307-sitrep-47-covid-19.pdf> sfvrsn = 27c364a4\_2.
- [16] PERLMAN S. Another Decade, Another Coronavirus [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(8): 760 - 762.
- [17] LI F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins[J]. *Annu Rev Virol*, 2016, 3(1): 237 - 261.
- [18] CHEN Y, LIU Q, GUO D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(4): 418 - 423.
- [19] BAGCCHI S. Mysterious pneumonia in China[J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(2): 173.
- [20] 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, 395(10224): 565 - 574.
- [21] HEYMANN DL. Data sharing and outbreaks: best practice exemplified[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 469 - 470.
- [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, 63(3): 457 - 460.
- [23] WIDAGDO W, SOOKSAWASDI NA AYUDHYA S, HUNDIE GB, et al. Host Determinants of MERS-CoV Transmission and Pathogenesis[J]. *Viruses*, 2019, 11(3): 280.
- [24] HU B, GE X, WANG LF, et al. Bat origin of human coronaviruses[J]. *Virol J*, 2015, 12(1): 221.
- [25] AFELT A, FRUTOS R, DEVAUX C. Bats, Coronaviruses, and Deforestation: Toward the Emergence of Novel Infectious Diseases? [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9(702): 702.
- [26] WU F, ZHAO S, YU B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China[J]. *Nature*, 2020. doi: 10.1038/s41586 - 020 - 2008 - 3.
- [27] WU A, PENG Y, HUANG B, et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China[J]. *Cell Host Microbe*, 2020. doi: 10.1016/j.chom.2020.02.001.
- [28] LIU Z, XIAO X, WEI X, et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2[J]. *J Med Virol*, 2020. doi: 10.1002/jmv.25726.
- [29] JI W, WANG W, ZHAO X, et al. Cross-species trans-

- mission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV [J]. *J Med Virol*, 2020, 92(4): 433–440.
- [30] ZHANG C, ZHENG W, HUANG X, et al. Protein structure and sequence re-analysis of 2019-nCoV genome does not indicate snakes as its intermediate host or the unique similarity between its spike protein insertions and HIV-1 [J]. *bioRxiv*, 2020; 2020. 2002. 2004. 933135. doi: 10.1101/2020.02.04.933135.
- [31] GUO Q, LI M, WANG C, et al. Host and infectivity prediction of Wuhan 2019 novel coronavirus using deep learning algorithm [J]. *bioRxiv*, 2020; 2020. 2001. 2021. 914044. doi: 10.1101/2020.01.21.914044.
- [32] WONG MC, JAVORNIK CREGEEN SJ, AJAMI NJ, et al. Evidence of recombination in coronaviruses implicating pangolin origins of nCoV-2019[J]. *bioRxiv*, 2020; 2020. 2002. 2007. 939207. doi: 10.1101/2020.02.07.939207.
- [33] LIU P, JIANG J-Z, WAN X-F, et al. Are pangolins the intermediate host of the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) ? [J]. *bioRxiv*, 2020; 2020. 2002. 2018. 954628. doi: 10.1101/2020.02.18.954628.
- [34] 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.
- [35] WALLS AC, XIONG X, PARK YJ, et al. Unexpected Receptor Functional Mimicry Elucidates Activation of Coronavirus Fusion[J]. *Cell*, 2019, 176(5): 1026–1039.
- [36] QI F, QIAN S, ZHANG S, et al. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses [J]. *bioRxiv*, 2020; 2020. 2002. 2016. 951913. doi: 10.1101/2020.02.16.951913.
- [37] QIU T, MAO T, WANG Y, et al. Identification of potential cross-protective epitope between 2019-nCoV and SARS virus [J]. *Journal of Genetics and Genomics*, 2020. doi: 10.1016/j.jgg.2020.01.003.
- [38] GUO Y, KORTEWEG C, MCNUTT MA, et al. Pathogenetic mechanisms of severe acute respiratory syndrome [J]. *Virus Res*, 2008, 133(1): 4–12.
- [39] LAWSON DA, KESSENBROCK K, DAVIS RT, et al. Tumour heterogeneity and metastasis at single-cell resolution[J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(12): 1349–1360.
- [40] SCHMITZ J, NOLL T, GRUNBERGER A. Heterogeneity Studies of Mammalian Cells for Bioproduction: From Tools to Application[J]. *Trends Biotechnol*, 2019, 37(6): 645–660.
- [41] ZHAO Y, ZHAO Z, WANG Y, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV [J]. *bioRxiv*, 2020; 2020. 2001. 2026. 919985. doi: 10.1101/2020.01.26.919985.
- [42] CAI G. Bulk and single-cell transcriptomics identify tobacco-use disparity in lung gene expression of ACE2, the receptor of 2019-nCoV[J]. *medRxiv*, 2020; 2020. 2002. 2005. 20020107. doi: 10.1101/2020.02.05.20020107.
- [43] ZHANG H, KANG Z, GONG H, et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection; a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes[J]. *bioRxiv*, 2020; 2020. 2001. 2030. 927806. doi: 10.1101/2020.01.30.927806.
- [44] HOLSHUE ML, DEBOLT C, LINDQUIST S, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(10): 929–936.
- [45] WANG D, HU B, HU C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China [J]. *JAMA*, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- [46] WANG J, ZHAO S, LIU M, et al. ACE2 expression by colonic epithelial cells is associated with viral infection, immunity and energy metabolism [J]. *medRxiv*, 2020; 2020. 2002. 2005. 20020545. doi: 10.1101/2020.02.05.20020545.
- [47] CHAI X, HU L, ZHANG Y, et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection [J]. *bioRxiv*, 2020; 2020. 2002. 2003. 931766. doi: 10.1101/2020.02.03.931766.
- [48] FAN C, LI K, DING Y, et al. ACE2 Expression in Kidney and Testis May Cause Kidney and Testis Damage After 2019-nCoV Infection [J]. *medRxiv*, 2020; 2020. 2002. 2012. 20022418. doi: 10.1101/2020.02.12.20022418.
- [49] CHINESE SMEC. Molecular evolution of the SARS coronavirus during the course of the SARS epidemic in China [J]. *Science*, 2004, 303(5664): 1666–1669.
- [50] LU J, CUI J, QIAN Z, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2 [J]. *National Science Review*, 2020. doi: 10.1093/nsr/nwaa036.
- [51] RODRIGUEZ-MORALES AJ, BONILLA-ALDANA DK, BALBIN-RAMON GJ, et al. History is repeating itself: Probable zoonotic spillover as the cause of the 2019 novel Coronavirus Epidemic [J]. *Infez Med*, 2020, 28(1): 3–5.

(收稿日期:2020-02-14)(责任编辑:敖慧斌)