



## 新型冠状病毒 (SARS-CoV-2)

### 文献推荐与导读系列 (五)

裴磊

华中科技大学同济医学院

新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 专题

**摘要:** 2019 新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 的爆发, 再次唤醒了人们近二十年前有关 SARS 冠状病毒 (SARS-CoV) 爆发的记忆。随着技术的进步和从 SARS 爆发中获得的重要经验和教训, 相信中国和世界各国更有能力应对最近出现的新型冠状病毒。

共卫生部门已对来自武汉的旅行人员进行严密检测并加以隔离, 以限制病毒的传播, 报告显示, 中国其他城市也已开始实施类似的隔离行动。随着亚洲农历新年旅游旺季的到来, 人们对 SARS-CoV-2 疫情的持续和传播存在重大担忧。

#### 1. 冠状病毒的出现

本世纪第 3 种人畜共患冠状病毒 (CoV) 于 2019 年 12 月出现 (图 1), 一群患者与中国湖北省武汉市华南海鲜批发市场有联系。这种病毒感染后与严重急性呼吸综合征冠状病毒 (SARS-CoV) 和中东呼吸综合征冠状病毒 (MERS-CoV) 感染相似, 患者表现出病毒性肺炎的症状, 包括发热、呼吸困难, 最严重的病例出现双肺浸润。

与 SARS-CoV (死亡率 10%) 和 MERS-CoV (死亡率 35%) 相比, 目前发现的 SARS-CoV-2 毒力似乎较低, 但老年人和伴有基础疾病的患者除外。公

#### 2. SARS-CoV-2来源

SARS-CoV-2 的来源仍然未知, 尽管最初的病例与华南海鲜批发市场有关, 但国外发生的病例中没有一例与海鲜市场接触, 这表明要么是人传人 (通过呼吸道、黏膜、消化道等 (图 2)), 要么是更广泛的动物来源。人畜共患病的宿主可以追溯到 SARS 和 MERS-CoV 的出现。SARS-CoV 是首个高致病性人类 CoV, 于 2002 年出现, 当时在菜市场上出现了从动物到人的传播。监测结果显示, 在市场出售的果子狸和貉身上都发现了 SARS-CoV 病毒 RNA; 然而, 在野外并没有发现 SARS-CoV, 这表明这些物

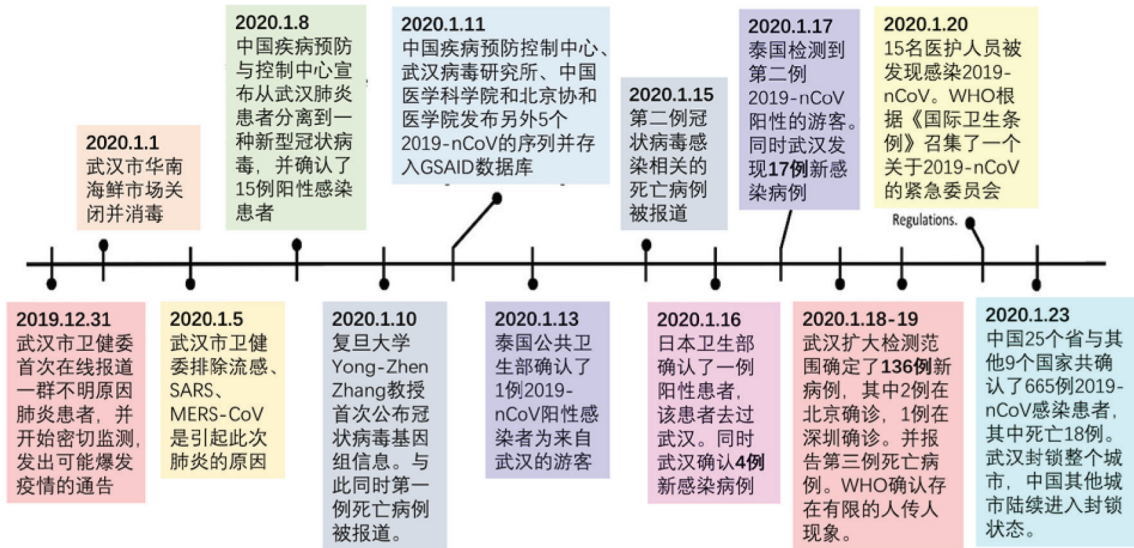


图1 SARS-CoV-2关键事件的时间线。(图片来自Viruses2020,12,135; doi:10.3390/v12020135, 由Daniel编辑修改)

种是病毒适应更频繁感染人类的中间宿主。进一步监测发现, 在蝙蝠物种中存在高度相关的 CoVs。最近的研究表明, 一些蝙蝠 CoVs 能够感染人类细胞, 而不需要进行中间适应。

MERS-CoV 也是一种人畜共患病病毒, 可能起源于蝙蝠, 虽然骆驼是地方性感染, 在初次 MERS-CoV 病例中经常报告骆驼接触。对 SARS-CoV 来说, 严格的检疫和关闭东南亚活禽市场在结束疫情方面发挥了重要作用。由于骆驼在文化上的特殊性, 类似的方法不能用于 MERS-CoV, 中东地区的疫情仍在持续。这些来自 SARS 和 MERS 的教训强调了快

速找到 SARS-CoV-2 来源以遏制正在发生的疫情的重要性(图3)。

### 3. 易感人群与预后

由于患者数据有限, 很难对 SARS-CoV-2 易感人群做出明确预测。然而, SARS- 和 MERS-CoV 后的疾病严重程度与潜在的宿主条件(包括年龄、性别和总体健康水平)密切相关。早期 SARS-CoV-2 患者报告发现了相似的趋势。报告显示, SARS-CoV-2 重

新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 专题

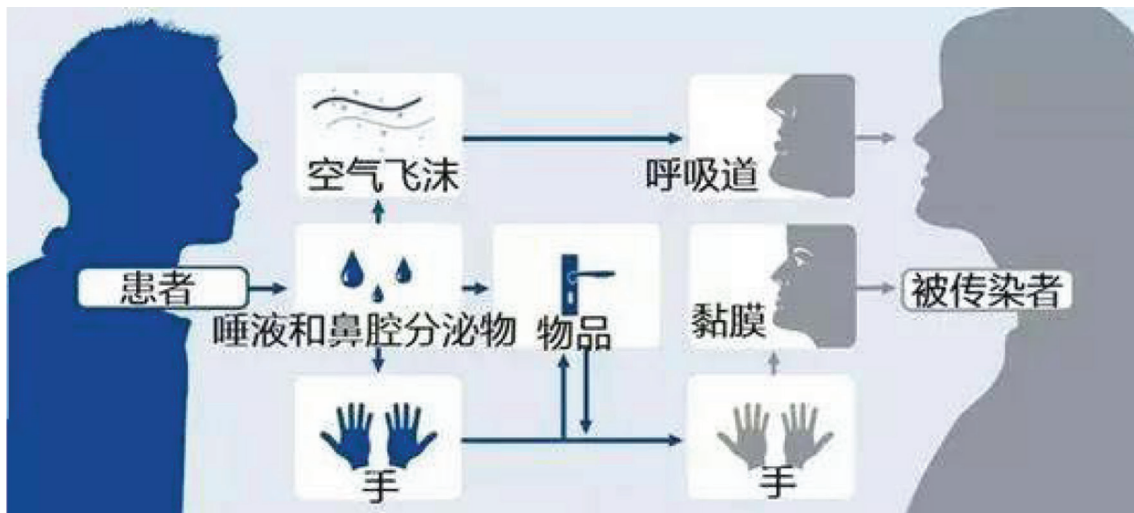


图2 冠状病毒人感染人的主要途径: 呼吸道、黏膜、手接触。新的研究发现, 冠状病毒可通过粪口传播(图片来自百度)

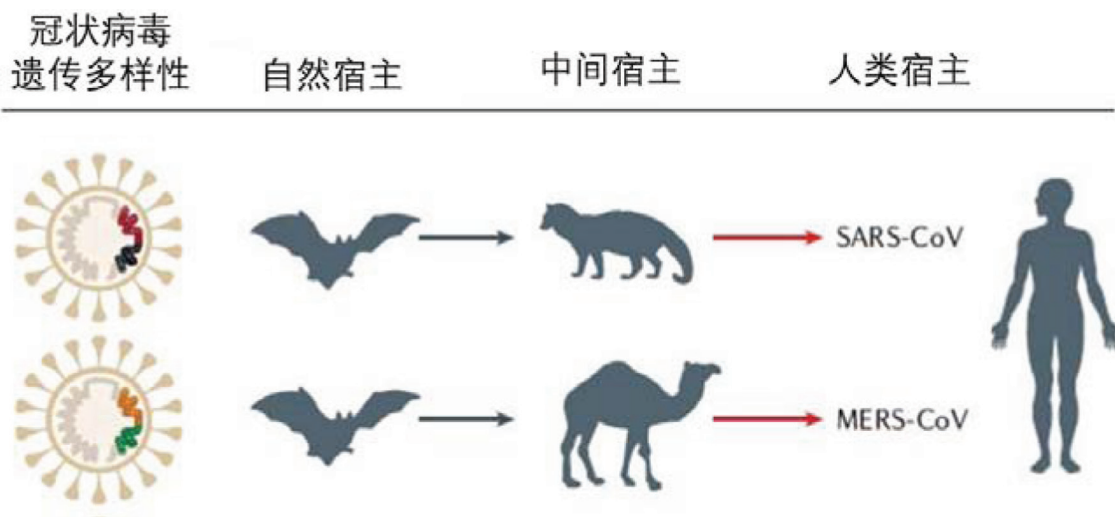


图3 SARS-与MERS-CoV冠状病毒传染源(图片来自百度)。

度疾病与老年患者相关 (>60 岁), 其中致死病例 26 例。这些发现与 SARS 和 MERS-CoV 感染 50 岁以上人群的严重程度和死亡增加一致。患者的基础健康状况可能在整体易感性中起关键作用。26 例死于 SARS-CoV-2 的患者均有显著的基础疾病, 包括高血压、糖尿病、心脏和心血管疾病或肾脏疾病等。对于 MERS-CoV 的死亡病例中, 吸烟、高血压、糖尿病、心血管疾病和 / 或其他慢性疾病都密切相关。总之, SARS-CoV-2 感染后, 必须对易感患者保持密切关注。

#### 4. SARS-CoV-2基因组序列

对于 SARS-CoV, 病原体数月未知, 随后花了 4 周时间才公布全基因组信息。同样, MERS-CoV 也是经过几个月的检测才被鉴定出来, 大约一个月后才获得一个全长基因组信息。相比之下, 从患者首次发病 (2019 年 12 月 12 日) 到报告多个 SARS-CoV-2 全长基因组的时间不到 1 个月。

核苷酸比对很快将新病毒归为与 SARS-CoV 不同的 2B 组 CoV。全基因组信息显示, SARS-CoV-2 保持了原始 SARS 流行病毒约 80% 的核苷酸同源性。其最近的亲属是两种蝙蝠 SARS 样 CoV (ZC45 和 ZXC21), 同源性约为 89%; 序列多样性的缺乏表明这些冠状病毒具有一个共同的谱系, 而且其来源与出现不大可能发生在很久以前。进一步的系统发育分析结果表明, 这种新的冠状病毒是与以前发现的

蝙蝠冠状病毒重组后的产物。最近的一份研究确定了一个蝙蝠 CoV 序列 RaTG3, 与新病毒的序列同源性为 92%, 这支持了 SARS-CoV-2 的蝙蝠起源。

核壳 (N) 蛋白是 CoVs 中最丰富的蛋白 (图 4)。一般来说, N 蛋白在包括 2B 组在内的 CoV 家族中非常保守。SARS-CoV-2 的 N 蛋白也不例外, 与 SARS-CoV N 蛋白的氨基酸同源性约为 90%。SARS-CoV-2 抗 N 蛋白的抗体也可能识别并结合 SARS-CoV N 蛋白。N 抗体不能提供对 SARS-CoV-2 感染的免疫力, 但与 SARS-CoV N 蛋白的交叉反应性可用于检测无症状携带者中的 SARS-CoV-2。这些信息将有助于了解无症状携带者的易感性和潜在传播途径。

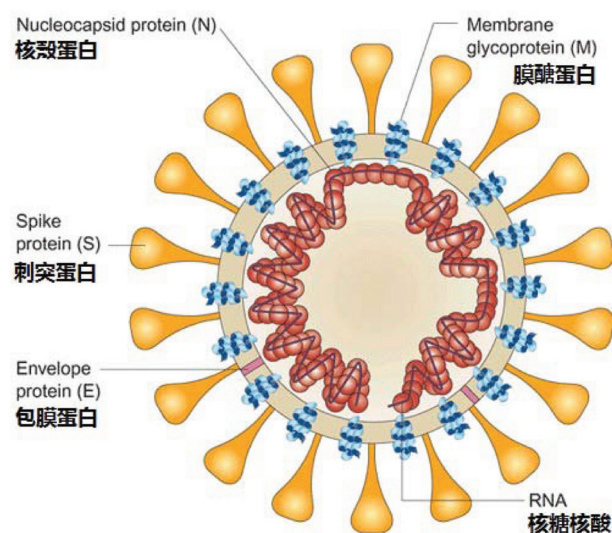


图4 冠状病毒的结构模式图(图片来自于google)。

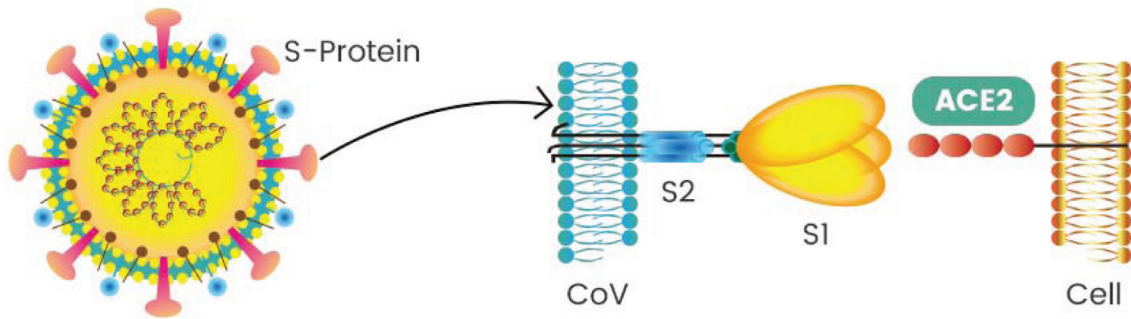


图5 冠状病毒通过表面的刺突蛋白(Spike protein, S-protein)与宿主细胞表面受体ACE2结合进入细胞(图片来自google)。

刺突(Spike)蛋白(图4, 5)是病毒结合并进入细胞的关键糖蛋白。总的来说, SARS-CoV-2 刺突蛋白与 SARS-CoV 刺突蛋白的氨基酸同源性约为 75%, SARS-CoV 的 spike 受体结合域(RBD)(318-518 氨基酸), SARS-CoV-2 RBD 与 SARS RBD 相比有 73% 是保守的。SARS-CoV 的关键结合残基已被鉴定; 预测结果显示, 在与 SARS-CoV 的受体 --- 人 ACE2 直接相互作用的这 14 个残基中, 8 个氨基酸存在于 SARS-CoV-2 中。初步结构建模表明, SARS-CoV-2 可能会使用人类 ACE2 作为受体, 尽管其与流行的 SARS-CoV 毒株的关联性降低。研究显示 SARS-CoV-2 可与人类、蝙蝠、果子狸和猪的 ACE2 受体结合。总之, 建模、假分型和感染数据为人类 ACE2 是 SARS-CoV-2 的受体提供了强有力的证据。

## 5. 微生物鉴定的科赫法则

鉴定微生物是否为疾病病原体需要满足科赫法则, 该法则由 Rivers 进行了修正。目前, SARS-CoV-2 已经从患者中分离出来, 在患者中进行特异性检测, 并在宿主细胞中培养(一个病毒的序列被鉴定为传代分离株), 开始满足这些标准。考虑到 SARS-CoV-2 爆发的新近性, 目前尚无动物模型可满足其余标准: 1) 检测 SARS-CoV-2 在相关种属中引起呼吸道疾病的能力, 2) 从实验感染动物中重新分离病毒, 3) 检测特异性免疫应答。未来几个月, 这些努力必将成为中国和全球 CoV 研究实验室的重点研究领域。

值得注意的是, 建立冠状病毒疾病的小动物模型是不容易的。虽然 SARS-CoV 很容易感染实验室小鼠, 但除非病毒被传代以适应小鼠宿主, 否则不会造成重大疾病。灵长类动物感染引起的疾病比人类

更为温和, 尽管也有发烧和肺部炎症的记录。如果没有受体蛋白关键残基 DPP4 的修饰改变, MERS-CoV 是无法感染啮齿动物细胞的。然而, MERS-CoV 确实会感染非人类灵长类的动物。正因如此, MERS 小鼠疾病模型需要大量时间来开发, 并且在可以进行的操作类型上受到限制。目前, SARS-CoV-2 对不同物种和不同细胞类型的感染能力尚不清楚。早期报道表明, 该病毒可以利用人类、蝙蝠、猪和果子狸的 ACE2。值得注意的是, 研究小组发现, 小鼠 ACE2 对 SARS-CoV-2 感染并不敏感。

## 6. 传播威胁之人传人、医护人员与超级传播者

虽然武汉华南海鲜批发市场与大多数病例有关, 但最近的许多病例与海鲜市场并没有直接联系。这一事实表明, 在武汉的其他地方存在第二感染源, 可能是人传人, 也可能是受感染的动物。这两种可能性都是人们最担心的, 表明疫情有可能迅速扩大。对于人传人, 在最初的病例中数据有限: 一个家庭里有三个男人, 他们都在海鲜市场工作。类似的情况还见于一对夫妻患者, 妻子声称与海鲜市场没有接触, 那么很可能发生了人与人之间的直接感染; 另外, 来自海鲜市场的污染物也可能是原因, 因为市场周围的地面被检测出 SARS-CoV-2 阳性。然而, 病例数量的大量增加、许多病例与武汉华南海鲜批发市场没有直接联系以及医护人员发生的感染, 都表明了病毒可以人传人。

在疫情爆发早期, 没有发现医护人员感染的情况, 这让很多人误以为不会出现人传人的情况, 并将 SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 和 MERS-CoV 区别

对待。在之前的两次 CoV 流行中，医院是导致两次爆发的主要传播点。根据 WHO 数据，有 1/10 的 MERS-CoV 病例为医护人员；这些患者由于年龄较轻比较健康，不存在基础疾病，也减少了疾病加重和死亡的情况。近期武汉市众多医护人员感染的报道表明，SARS-CoV-2 可发生人与人之间的感染，很可能有超级传播者传染给医护人员。然而，尽管大量的医务工作者并没有像 SARS 和 MERS-CoV 那样患病，但排除他们患病可能为时尚早，因为疾病有潜伏期，可能无症状。虽然在 SARS-CoV 爆发期间没有描述，但在一些 MERS-CoV 研究中，无症状病例的发生率为 12.5% 到 25%。2019 年的 nCoV 可能会出现类似的现象，这将使疫情的防控变得艰难。

另一个不能忽略的问题是 SARS-CoV-2 背景下出现超级传播的可能性。超级传播是指病毒在人群中出现传播效力的放大，至少有一篇新闻报道提到了这一点。SARS- 和 MERS-CoV 的爆发都有证据证明存在超级传播者。一般来说，SARS 和 MERS-CoV 都维持在一个低的  $R_0$  水平， $R_0$  是指从单个受感染患者传播出去的比率。然而，大约有 10% 的 SARS 和 MERS-CoV 患者与超级传播和  $R_0 > 10$  有关。这些病例在世界各地造成了很大一部分疫情。对于 SARS-CoV-2，迄今为止，对接触者追踪表明  $R_0$  较低。然而，最近武汉市内外病例的增加可能预示超级传播者的存在，并加剧了疫情的爆发。另一种可能是，来自人畜共患病源的超级传播者，这已在其他疾病爆发中被发现。无论如何，超级传播的可能性在 SARS-CoV-2 爆发中不能排除。

## 7. 新社交媒体时代下的疫情

SARS-CoV-2 的消息通过互联网引起了广泛关注。多年来，像 FluTrackers.com、ProMED (promed-mail.org) 等已经允许收集来自世界各地的疾病信息，并为感兴趣的团体或组织提供信息。2012 年，MERS-CoV 作为一种新型冠状病毒首次引起关注，它出现在 ProMED 邮件中，随后通过科学记者、病毒学家和公共卫生专家在 twitter 上的对话引起关注。8 年后，发达的网络迅速剖析了武汉市卫生健康委员会的声明，并推测了可能的原因。在疫情爆发早期，很难区分带有真实信息的谣言和毫无根据的恐慌散布。误导、断章取义和不明来源的报道会加剧这一恐慌。

### 科赫法则

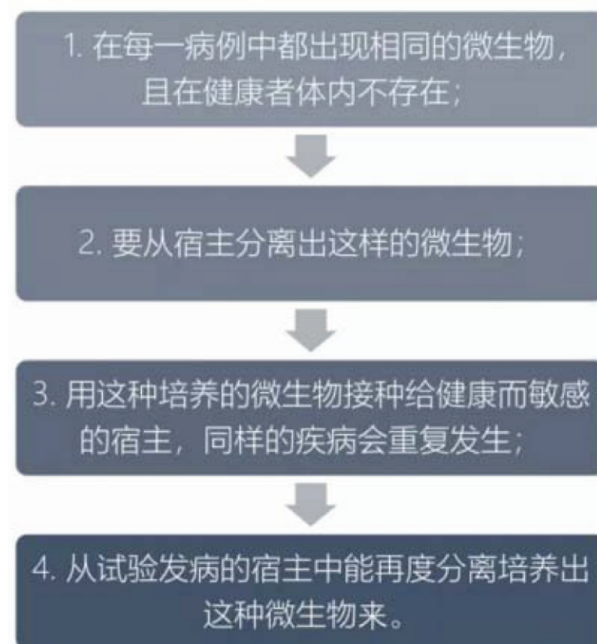


图6 微生物鉴定的科赫法则 (图片来自于google)。

再加上对非典爆发的记忆，许多人担心真相可能会被隐瞒。当最终确认该病原体为 CoV 时，全世界既感到担忧也感到欣慰：疫情不会被掩盖。

虽然远未完美，但回顾过去一个月，中国政府对 SARS-CoV-2 的反应与本世纪初的 SARS 爆发应对相比显然已进步了很多。SARS-CoV-2 序列的快速发布使研究同行能够迅速参与提供分析和开发诊断检测方法。中国疾病预防控制中心和武汉市卫生健康委员会定期更新并公布确认病例数和患者状态，使公共卫生当局能够实时监控疫情发展。来自世界各地的研究人员在社交媒体上相互探讨，比较最新的序列信息，并深入研究关于此次疫情的关键未知因素。虽然信息没有那么及时，甚至有偏差，但与世界各地的研究人员和公共卫生官员实时共享更新数据的能力标志着中国应对疫情的重大变化。这种连通性促进了相互了解、新的合作和全球的快速反应。尽管 SARS-CoV-2 仍有许多未知因素，但全世界都在积极应对并准备抗击卷土重来的冠状病毒，也许这才意味着我们真正吸取了过去的教训。

### 参考文献