

- human transmission [J]. *BMJ*, 2020, 368:m236.
- [29] 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.
- [30] Li X, Zai J, Wang X, *et al.* Potential of large 'first generation' human-to-human transmission of 2019-nCoV [J]. *J Med Virol*, 2020. DOI: 10.1002/jmv.25693.
- [31] Guan Y, Zheng BJ, He YQ, *et al.* Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China [J]. *Science*, 2003, 302(5643):276–278.
- [32] Kan B, Wang M, Jing H, *et al.* Molecular evolution analysis and geographic investigation of severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in palm civets at an animal market and on farms [J]. *J Virol*, 2005, 79(18):11892–11900.
- [33] Li W, Shi Z, Yu M, *et al.* Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses [J]. *Science*, 2005, 310(5748):676–679.
- [34] Ge XY, Li JL, Yang XL, *et al.* Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor [J]. *Nature*, 2013, 503(7477):535–538.
- [35] Reusken CB, Haagmans BL, Müller MA, *et al.* Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralising serum antibodies in dromedary camels: a comparative serological study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(10):859–866.
- [36] Haagmans BL, Al Dhahiry SH, Reusken CB, *et al.* Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: an outbreak investigation [J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(2):140–145.
- [37] Sabir JS, Lam TT, Ahmed MM, *et al.* Co-circulation of three camel coronavirus species and recombination of MERS-CoVs in Saudi Arabia [J]. *Science*, 2016, 351(6268):81–84.
- [38] Ji W, Wang W, Zhao X, *et al.* Homologous recombination within the spike glycoprotein of the newly identified coronavirus may boost cross-species transmission from snake to human [J]. *J Med Virol*, 2020. DOI: 10.1002/jmv.25682.
- [39] 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.
- [40] 华南农业大学. 华南农业大学发现穿山甲为新型冠状病毒潜在中间宿主 [EB/OL]. [2020-02-08]. <https://www.scau.edu.cn/2020/0207/c1300a219015/page.htm>.
- [41] Read JM, Bridgen JRE, Cummings DAT, *et al.* Novel coronavirus 2019-nCoV: early estimation of epidemiological parameters and epidemic predictions [J]. 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.01.23.20018549>.
- [42] Bogoch II, Watts A, Thomas-Bachli A, *et al.* Potential for global spread of a novel coronavirus from China [J]. *J Travel Med*, 2020. DOI: 10.1093/jtm/taaa011.
- [43] Cheng V, Wong SC, To K, *et al.* Preparedness and proactive infection control measures against the emerging Wuhan coronavirus pneumonia in China [J]. *J Hosp Infect*, 2020. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.01.010.
- [44] Noh JW, Yoo KB, Kwon YD, *et al.* Effect of information disclosure policy on control of infectious disease: MERS-CoV outbreak in South Korea [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(1). DOI: 10.3390/ijerph17010305.
- [45] Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, *et al.* A novel coronavirus emerging in China—key questions for impact assessment [J]. *N Engl J Med*, 2020. DOI: 10.1056/NEJMp2000929.
- [46] Dunlop C, Howe A, Li D, *et al.* The coronavirus outbreak: the central role of primary care in emergency preparedness and response [J]. *BJGP Open*, 2020. DOI: 10.3399/bjgpopen20X101041.
- [47] Benitez MA. Beijing doctor alleges SARS cases cover-up in China [J]. *Lancet*, 2003, 361(9366):1357.
- [48] Burkle FM Jr. Global health security demands a strong international health regulations treaty and leadership from a highly resourced world health organization [J]. *Disaster Med Public Health Prep*, 2015, 9(5):568–580.
- (2020-02-05 收稿 2020-02-09 修回)
(本文编辑 闫晶晶)

感染人类的 7 种冠状病毒所致疾病临床综述

韩冰, 王颖, 宋蕊, 蒋荣猛

[摘要] 60 年前人类首次发现感染人类的冠状病毒 (human coronavirus, HCoV) 是导致普通感冒的病原体。2003 年发生的严重急性呼吸综合征疫情让我们重新认识了 HCoV, 2004 和 2005 年又相继发现 HCoV-NL63 和 HCoV-HKU1, 但引起疾病较轻, 2012 年的中东呼吸综合征和 2019 年的新型冠状病毒感染肺炎让冠状病毒再次引起全球的关注。本文将从病原学、发病机制、临床表现、诊断和治疗方面进行系统介绍, 帮助临床医生更深入的认知 7 种 HCoV。

[关键词] 感染人类的冠状病毒; 临床特点; 诊断; 治疗

[中国图书资料分类号] R563.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2020)01-0050-07

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2020.01.011

Clinical review of the diseases infected by 7 human coronaviruses

HAN Bing, WANG Ying, SONG Rui*, JIANG Rong-meng*

Second Department of Infection, Beijing Ditan Hospital Affiliated to Capital Medical University, 100011, China

HAN Bing and WANG Ying are the first authors who contributed equally to the article

*Corresponding author. SONG Rui, E-mail: 13126595640@163.com; JIANG Rong-meng, E-mail: 13911900791@163.com

[基金项目] 国家科技重大专项 (2017ZX10204401)

[作者单位] 100011, 首都医科大学附属北京地坛医院感染二科 (韩冰、王颖、宋蕊、蒋荣猛)

前两位作者对本文有同等贡献, 均为第一作者

[通信作者] 宋蕊, E-mail: 13126595640@163.com; 蒋荣猛, E-mail: 13911900791@163.com

[Abstract] Human coronavirus (HCoV), firstly discovered 60 years ago is the pathogen of common cold. Severe acute respiratory syndrome, occurred in 2003 let us rediscover HCoV. Subsequently, HCoV-NL63 and HCoV-HKU1 are respectively discovered in 2004 and 2005. However, they induce mild symptoms. The outbreak of Middle East respiratory syndrome in 2012 and novel coronavirus pneumonia in 2019 get global concern to the coronavirus again. The aetiology, pathogenesis, clinical manifestation, diagnosis and treatment to the disease are introduced in this article systematically, so as to provide in depth understanding of these 7 kinds of HCoV to clinical physicians.

[Key words] human coronavirus; clinical features; diagnosis; treatment

20世纪60年代,首次发现感染人类的冠状病毒(human coronavirus, HCoV)-229E和HCoV-OC43,是导致普通感冒的重要病原体^[1],由此认为冠状病毒(coronavirus, CoV)是相对无害的病原体,引起的疾病症状轻微,预后良好。2003年发生在我国的严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndromes, SARS)疫情,让我们重新认识了CoV,也可引起严重的下呼吸道感染,SARS的病死率为9.5%^[2]。2004年和2005年又相继发现HCoV-NL63和HCoV-HKU1,可以引起人上、下呼吸道感染,但感染者大多症状轻微,有基础疾病者可病情严重,危及生命^[3-4]。2012年中东呼吸综合征(Middle East respiratory syndrome, MERS)的发生,再次证实CoV可以发生从动物向人的“跳跃”,引起急性呼吸道传染病,MERS的病死率高达34.5%^[5]。2019年12月,湖北省武汉市相继报道27例不明原因肺炎病例,2020年1月10日确定该病原体为一种新型CoV,命名为2019-nCoV^[6]。CoV再次引起全球的关注。

自此,我们认识的可以感染人类的CoV有7种,分别为HCoV-229E、HCoV-OC43、SARS-CoV、HCoV-NL63、HCoV-HKU1、MERS-CoV和2019-nCoV。越来越多可感染人的CoV被相继发现,我们有理由相信这可能只是其中的一部分,还有我们没有认识到的。为了更好的了解和认识CoV,本文对7种CoV感染人导致的疾病,从病原学、发病机制、临床表现、诊断和治疗方面进行系统综述。

1 病原学

1.1 病毒的形态与结构 CoV为单股正链RNA病毒,是目前人类已知的RNA病毒中基因组最大的病毒,其长度为27~32 kb,在电镜下的形态似“皇冠”,故命名为CoV。它在鸟类和哺乳动物中广泛分布,蝙蝠是拥有其最多基因型的宿主^[7]。

病毒外膜表面有3种糖蛋白,分别为刺突糖蛋白(S蛋白)是受体结合位点、溶细胞作用和主要抗原位点J、小包膜糖蛋白(E蛋白)和膜糖蛋白(M蛋白),部分种类还有血凝素糖蛋白

(HE蛋白)^[7]。

1.2 病毒的分类 CoV属套式病毒目(Nidovirales),CoV科(Coronaviridae),CoV亚科(Coronavirinae),CoV属(Coronavirus)。2014年,国际病毒学分类委员会将CoV分为4个属: α 、 β 、 γ 和 δ 属,包含至少50个种^[8]。HCoV有2个属: α CoV(HCoV-229E和HCoV-NL63)和 β CoV(HCoV-HKU1、HCoV-OC43、MERS-CoV、SARS-CoV和2019-nCoV)^[8]。也就是说,最被人们关注的MERS-CoV和SARS-CoV这2种CoV,都属于 β CoV属。

1.3 病毒的来源 CoV即使已被发现了几十年,但是其来源还不清楚。SARS-CoV、MERS-nCoV和2019-nCoV为人畜共患病原体,SARS最初被认为来源于果子狸,但后续研究发现果子狸为其中间宿主,蝙蝠是其最初来源^[8]。MERS-CoV也是人类通过与骆驼接触或饮食未煮熟的奶、肉制品导致感染,但其可能最初也是来源于蝙蝠^[8]。2019-nCoV目前的来源还不清楚,需要尽快进行研究,为疾病的防控提供依据。

2 发病机制

HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63及HCoV-HKU1主要导致人上呼吸道感染,病情轻,对其发病机制研究较少。2019-nCoV受体为血管紧张素转化酶2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2),但是发病机制还不清楚。SARS-CoV和MERS-CoV的发病机制研究较多,主要包括病毒与相应受体结合感染细胞和逃避机体免疫应答两个过程。

2.1 病毒感染细胞 与大部分病毒一样,CoV感染细胞也是吸附入侵、基因合成、成熟病毒的包装和释放4个步骤。其中,首要和关键步骤为吸附入侵。CoV通过S蛋白识别宿主靶细胞特异性受体,导致相应组织和器官损伤,是重要的发病机制,也是病毒宿主范围和跨物种感染的重要决定因素^[9]。

研究发现,除HCoV-HKU1外,其余6种HCoV的受体已被证实。HCoV-229E受体为氨基肽酶N(aminopetidase N, APN),也称为CD13, HCoV-OC43受体为唾液酸(sialic acid, SA),

SARS-CoV、HCoV-NL63 和 2019-nCoV 受体为 ACE2, MERS-CoV 受体为二肽基肽酶 4 (dipeptidyl peptidase 4, DPP4), 又称为 CD26。不同的受体在不同的细胞中表达存在差异, 导致不同的 HCoV

敏感细胞系不一致, 对于了解所致疾病的临床和流行病学特点至关重要^[10]。同其他 HCoV 相比较, MERS-CoV 的敏感细胞系更为广谱, 导致疾病的临床表现更重, 病死率更高^[10] (见表 1)。

表 1 SARS-CoV、MERS-CoV 和其他 HCoV 受体、体外敏感细胞系
Table 1 SARS-CoV, MERS-CoV and other HCoV receptors and susceptible human cell lines *in vitro*

病毒名称	发现时间 (年)	类别 (属)	受体	体外敏感器官
HCoV-229E	1965	α	APN	肝脏、原代胚胎肺成纤维细胞、神经组织、单核细胞、树突状细胞、巨噬细胞
HCoV-OC43	1967	β	SA	胃肠道、神经组织
SARS-CoV	2003	β	ACE2	呼吸道、肾脏、肝脏
HCoV-NL63	2004	α	ACE2	胃肠道、肾脏
HCoV-HKU1	2005	β	不详	气道纤毛上皮细胞
MERS-CoV	2012	β	DPP4	呼吸道、胃肠道、泌尿生殖道、肝脏、肾脏、神经组织、单核细胞、T 淋巴细胞
2019-nCoV	2019	β	ACE2	不详

2.2 逃避宿主免疫应答 通常在病毒感染时, 机体通过 I 型干扰素诱导的固有免疫应答系统清除病毒, 干扰素家族相关细胞因子, 是人的重要防线, 能够诱导干扰素刺激相关基因表达, 发挥抗病毒、免疫调节、细胞调节的重要作用。体外研究显示, 在呼吸道上皮细胞系中, SARS-CoV 和 MERS-CoV 延迟干扰素的释放, 下调干扰素刺激相关基因表达, 进而逃避宿主的免疫应答^[11-12]。进一步研究显示, 过表达 MERS-CoV 的 M、开放阅读框 (open reading frame, ORF) 4a、ORF4b 和 ORF5 蛋白是能够阻断 I 型干扰素表达和 NF- κ B 信号通路, 导致 I 型干扰素生产减少, 使病毒得以复制和致病^[13-14]。

3 临床表现

HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63 和 HCoV-HKU1 可以引起呼吸道感染, 但症状轻, 较少引起死亡。SARS-CoV、MERS-CoV 和 2019-nCoV 是新发病原体, 造成大范围传播, 病情重, 病死率高。

3.1 HCoV-229E 和 HCoV-OC43 HCoV-229E 和 HCoV-OC43 是导致人上呼吸道感染的常见病原体, 典型症状为感冒样症状, 病情轻微, 在上呼吸道标本中检出率占比为 5% ~ 30%^[15]。

3.2 HCoV-NL63 和 HCoV-HKU1 HCoV-NL63 和 HCoV-HKU1 可以引起上、下呼吸道感染, 还可诱发哮喘和毛细支气管炎, 在儿童、老年人和免疫功能低下人群可以导致严重疾病^[16]。一些临床研究显示, 急性呼吸道感染者的鼻咽拭子 HCoV-NL63 核酸检出率为 2.0% ~ 3.6%^[16-18]。在中国香港的一项针对 418 例社区获得性肺炎的研究中, 发现鼻咽拭子 HCoV-HKU1 核酸检出率为 2.4%^[19]。

3.3 SARS、MERS 和新型冠状病毒肺炎 SARS、MERS 和新型冠状病毒肺炎患者病情严重, 从流感样症状, 如发热、头痛、肌肉关节痛等, 到急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS), 甚至死亡。儿童、老年人和基础疾病患者是重症和死亡的高危因素。

在并发症中, 肺炎在 SARS、MERS 和新型冠状病毒肺炎中较为常见, 胸部影像学主要表现为磨玻璃样阴影、实变或二者同时存在, 可以单侧或双侧肺叶受累^[6, 20-21]。新型冠状病毒肺炎更多表现在胸膜下的病变, 双肺受累, 与 SARS 和 MERS 不尽相同^[6]。在其他并发症中, 急性肾功能不全在 SARS 和 MERS 中较为常见, 分别为 6.7% 和 43.0%^[22]。有研究认为 ACE2 和 DPP4 在肾脏中都有表达, 二者是肾功能损伤常见的原因^[22]。低血压休克在 MERS 中发生率较高, 但在 SARS 中并不常见, 即使在疾病晚期^[23-24]。血液系统损伤如白细胞减少、淋巴细胞计数下降、血小板减少等, 在 SARS、MERS 和新型冠状病毒肺炎中较为常见, 其中血小板减少和淋巴细胞计数下降, 是 MERS 预后差的预测因素^[22-24]。其他如 ALT、AST、LDH 和 CK 一定程度的升高也较为常见^[22-24]。新型冠状病毒肺炎目前临床研究不多, 一项针对 138 例住院的新型冠状病毒肺炎患者研究显示, 常见的并发症主要有休克 [12 例 (8.7%)]、ARDS [27 例 (19.6%)]、心肌损伤 [10 例 (7.2%)]、急性肾功能不全 [5 例 (3.6%)] 和心律失常 [23 例 (16.7%)]^[26] (见表 2)。

4 诊断

SARS、MERS 和新型冠状病毒肺炎作为新发突发传染病, 确定诊断主要依靠患者的流行病学

表 2 SARS、MERS 和新型冠状病毒肺炎的临床特点 [例 (%)]

Table 2 Clinical features of SARS, MERS and novel coronavirus pneumonia[cases(%)]

临床和流行病学特点	SARS ^[25] (n=357)	MERS ^[25] (n=245)	新型冠状病毒肺炎 ^[26] (n=138)
医务人员	142(40)	42(17)	40(29.0)
男性	158(44)	154(63)	75(54.3)
基础疾病			
糖尿病	21(5.9)	75(31.0)	14(10.1)
恶性肿瘤	9(2.5)	27(11.0)	10(7.2)
慢性肺部疾病	5(1.4)	32(13.0)	4(2.9)
慢性肾功能不全	2(0.1)	37(15.0)	未提及
慢性心脏疾病	24(6.7)	37(15.0)	20(14.5)
慢性肝功能不全	12(3.4)	10(4.1)	4(2.9)
高血压	未提及	81(33.0)	43(31.2)
其他	6(1.7)	13(5.3)	9(6.5)
入院时症状			
发热	356(99)	206(84)	136(98.6)
头痛	139(39)	46(19)	9(6.5)
肌肉痛	211(59)	98(40)	48(34.8)
咳嗽	208(58)	155(63)	82(59.4)
气短	95(27)	86(35)	43(31.2)
咽痛	61(17)	33(13)	24(17.4)
恶心 / 呕吐	55(15)	37(15)	19(13.7)
腹泻	62(17)	50(20)	14(10.1)
腹痛	未提及	未提及	3(2.2)
临床结局			
有创通气	59(17)	91(37)	17(12.32)
死亡	18(5)	71(29)	6(4.30)

史、临床表现和实验室诊断。常用的实验室诊断技术主要为核酸检测、血清学检测和病毒分离培养。

4.1 病毒分离培养 病毒分离培养技术要求高，临床难以开展，在新发突发传染病病原体的分离和鉴定过程中至关重要，后续根据其病毒结构和基因序列设计核酸检测和血清抗原、抗体检测技术。

4.2 PCR 技术 PCR 技术自出现以来，被广泛用于病原体检测，尤其在新发和突发传染病的诊断过程中起着至关重要的作用，被作为确诊标准。RT-PCR 具有实验周期短、灵敏度高并易于标准化操作的优点，研究者建立了多种基于 RT-PCR 技术进行 SARS-CoV、MERS-CoV 和 2019-nCoV 核酸检测的方法。2019-nCoV 发现时间不长，PCR 技术尚缺乏大样本验证，敏感性和特异性尚未见文献报道。

用于 SARS-CoV、MERS-CoV 和 2019-nCoV 检测的患者呼吸道样本包括鼻咽拭子、痰液、气管抽吸物和支气管肺泡灌洗液。研究分析对比病毒载量和基因组组分发现，下呼吸道标本（例如气管抽吸物和支气管肺泡灌洗液）的病毒滴度显著高于上呼吸道样本^[27]。沙特阿拉伯一个系列病例的研究表明行鼻咽拭子和口咽拭子的采集也具有检测价值^[28]。WHO 建议下呼吸道样本作为理想的标本类型应当尽可能的采集，在条件允许

的情况下患者上、下呼吸道样本均应采集，而呼吸道系统之外的样本不应用于标准诊断流程。以 MERS-CoV 为例，介绍现行的 PCR 检测技术（见表 3）。

4.3 血清学检测 血清学检测与核酸诊断相比，所需时间更短，在疫情暴发情况下更易于现场应用，并且在动物群体检测中更经济。然而在 SARS 暴发期间血清学检测暴露出可能与其他 CoV 抗原发生交叉反应的缺陷^[29]。有研究分别用针对 MERS-CoV S1 蛋白的抗体 IgG 检测的酶联免疫吸附法和核酸检测法研究了在 2016 年 1—12 月 MERS 暴发期间从利雅得一家医院患者身上采集的鼻咽拭子标本。在 30 例检测出 MERS-CoV 核酸的患者样本中，只有 6 例在血清学检测中呈阳性，其中 4 例患者近期的核酸检测为阳性而另 2 例为阴性^[30]。核酸扩增检测和血清学检测结果之间缺乏相关性表明了抗 MERS-CoV 的抗体检测并不适用于精确的传染诊断、流行性暴发评估以及病情严重程度判断。

5 治 疗

目前尚无特异性的抗 HCoV 药物，HCoV 感染主要以对症和支持治疗为主。7 种 HCoV 中，HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63 和 HCoV-HKU1 引起症状轻微，较少引起死亡，抗病毒药

表 3 MERS 实验室 PCR 检测技术
Table 3 Laboratory PCR detection methods of MERS

检测方法	灵敏度	特异性	检测靶位点
RT-PCR	以 UpE 为例, 3.4 拷贝 / 反应 (95% CI: 2.5 ~ 6.9 拷贝) 或 291 拷贝 / ml 样品	没有观察到与 HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-229E、SARS-CoV 的交叉反应, 也没有与含有人类普通呼吸道病毒的 92 个临床标本发生交叉反应	病毒核衣壳蛋白基因上游 (UpE) 或 ORF1b 区域靶位点
qRT-PCR	介绍了广泛使用的 <i>upE</i> 基因以及 ORF1a 和 b 的检测敏感性	没有其他 HCoV、常见的呼吸道病毒病原体, 336 例来自非 MERS-CoV 病例的临床样本均无假阳性扩增; 2 个确诊的 MERS-CoV 病例标本在所有检测特征中均为阳性	MERS-CoV N 蛋白基因和 <i>upE</i> 基因双靶位检测
RT-LAMP	能够检测出低至 3.4 拷贝的 MERS-CoV RNA, 显示出与 RT-PCR 相似的灵敏度	与其他呼吸道病毒无交叉反应	扩增 MERS-CoV 基因
rt-RPA	高度灵敏, 能用比 RT-PCR 更少的时间检测出低至 10 拷贝的 MERS-CoV RNA	与包括 HCoV 在内的其他呼吸道病毒无交叉反应	MERS-CoV N 蛋白基因扩增

物研发较少。SARS-CoV 和 MERS-CoV 病死率高, 但与两者宿主细胞结合的受体不同, 且 SARS 自 2004 年后就未再有新发病例, 因此两者的抗病毒药物主要还集中在体外和动物研究阶段。

应用于临床治疗的主要是一些广谱抗病毒药物, 比如鸟嘌呤核苷类似物利巴韦林、干扰素、抗反转录病毒蛋白酶抑制剂洛匹那韦和利托那韦。利巴韦林联合干扰素已被用于治疗 MERS 患者。然而, 体外抑制 MERS-CoV 所需的利巴韦林浓度超过了人体治疗剂量后血液中的峰值浓度。而且, 干扰素联合利巴韦林的回顾性研究未显示 MERS 患者存在明确的临床获益。基于体外数据, 洛匹那韦、利托那韦被认为是 HCoV 感染的候选治疗

药物。洛匹那韦 / 利托那韦是抗反转录病毒蛋白酶抑制剂, 用于联合治疗 HIV 感染, 且安全性较好。洛匹那韦、利托那韦联合曾用于 SARS-CoV 感染的治疗。研究中, 与 111 例接受利巴韦林治疗的 SARS 患者相比, 41 例患者使用洛匹那韦、利托那韦联合治疗, 结果发现症状发作后 21 d 的不良临床结局 (ARDS 或死亡) 明显少于利巴韦林单药治疗 (2.4% vs. 28.8%, $P=0.001$)。然而, 历史对照的研究数据无法可靠估计有效性^[31]。

当前, 也有其他药物在体外或动物模型中显示对 SARS-CoV、MERS-CoV 和 2019-nCoV 有抑制作用, 包括宿主蛋白酶抑制剂、单克隆 / 多克隆抗体、瑞德西韦及阿比多尔等 (见表 4)。

表 4 SARS-CoV、MERS-CoV 和 2019-nCoV 潜在抗病毒药物
Table 4 Potential antiviral agents of SARS-CoV, MERS-CoV and 2019-nCoV

治疗药物	研究阶段及研究结果		
	SARS-CoV	MERS-CoV	2019-nCoV
宿主蛋白酶抑制剂	对小鼠模型有效 ^[32]	体外抑制 MERS-CoV 的增殖 ^[32]	——
病毒蛋白酶抑制剂	体外抑制 SARS-CoV ^[33]	体外抑制 MERS-CoV 的增殖 ^[34]	——
单克隆 / 多克隆抗体	对老鼠, 雪貂, 金色叙利亚仓鼠 ^[35-36] 和非人类的灵长类动物 ^[37-38] 有效	在小鼠、兔子和非人类灵长类动物模型中有效 ^[39-40]	——
恢复期血浆	在患者中超适应症使用有效 ^[41-42]	在小鼠模型中有效; 批准用于临床试验 ^[38]	——
干扰素	在患者中超适应症使用有效 (常与免疫球蛋白或胸腺素合用) ^[41-42]	在非人类灵长类动物模型中有效; 在患者中超适应症使用有效 (通常与广谱抗生素和氧合用) ^[39]	——
利巴韦林	在患者中超适应症使用有效 ^[41-42]	在非人类灵长类动物模型中有效; 在患者中超适应症使用有效 (通常与广谱抗生素和氧合用) ^[39]	——
洛匹那韦 + 利托那韦	在患者中超适应症使用有效 ^[41-42]	在非人类灵长类动物模型中有效; 在患者中超适应症使用有效 ^[39, 43]	上市后研究
白藜芦醇	——	在一项体外研究中, 白藜芦醇被证明可以显著抑制 MERS-CoV 的增殖, 很可能是由于观察到的抑制 MERS-CoV 核衣壳 (N) 蛋白的表达 ^[44] , 这是一种对 CoV 复制至关重要的多功能蛋白 ^[45]	——
阿拉伯韦	——	体外抑制 MERS-CoV 的复制 ^[46]	——
肠道病毒 3Cpro (6b、6c、6d) 肽抑制剂	——	抑制了 MERS-CoV 3CL 蛋白; 体外实验中, 表现出了抗病毒活性 ^[47]	——
激酶抑制剂 SB203580	体外抑制 SARS-CoV 的复制 ^[48]	对 MERS 无抑制作用 ^[48]	——
瑞德西韦	——	在体外和动物模型中均有效 ^[49]	Ⅲ期临床 ^[50]
阿比多尔	获得在制备预防和治疗 SARS 病毒药物中的用途的专利	体外抑制 MERS-CoV 的复制 ^[51]	上市后研究

6 总 结

HCoV 的流行仍将对人类造成持续的威胁，应对其加强全面监测，进一步加强对不明原因肺炎的监控，以便发现新型病原体。鉴于 HCoV 尚无特异性的抗病毒疗法，科研机构应加强发病机制研究，尽可能寻找药物治疗靶点。在新药开发尚不成熟阶段，需在已上市的药物中，寻找可能有效的治疗药物。

【参考文献】

- [1] McIntosh K, England JA. Coronaviruses and toroviruses, including severe acute respiratory syndrome [M]. //Cherry J, Harrison G, Kaplan S, *et al.* Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014:2486–2495.
- [2] Kuiken T, Fouchier RA, Schutten M, *et al.* Newly discovered coronavirus as the primary cause of severe acute respiratory syndrome [J]. *Lancet*, 2003, 362(9380):263–270.
- [3] Leung TF, Chan PK, Wong WK, *et al.* Human coronavirus NL63 in children: epidemiology, disease spectrum, and genetic diversity [J]. *Hong Kong Med J*, 2012, 18(Suppl 2):S27–S30.
- [4] Woo PC, Lau SK, Chu CM, *et al.* Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia [J]. *J Virol*, 2005, 79(2):884–895.
- [5] World Health Organization. WHO MERS Global summary and assessment of risk[EB/OL]. [2020–01–20]. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326126/WHO-MERS-RA-19.1-eng.pdf?ua=1>.
- [6] Zhu N, Zhang D, Wang W, *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 [J]. *N Engl J Med*, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
- [7] Coleman CM, Frieman MB. Coronaviruses: important emerging human pathogens [J]. *J Virol*, 2014, 88(10):5209–5212.
- [8] Li F. Receptor recognition mechanisms of coronaviruses: a decade of structural studies [J]. *J Virol*, 2015, 89(4):1954–1964.
- [9] Menachery VD, Mitchell HD, Cockrell AS, *et al.* MERS-CoV accessory ORFs play key role for infection and pathogenesis [J]. *MBio*, 2017, 8(4). DOI: 10.1128/mBio.00665–17.
- [10] Wernery U, Lau SK, Woo PC. Genomics and zoonotic infections: Middle East respiratory syndrome [J]. *Rev Sci Tech*, 2016, 35(1):191–202.
- [11] Menachery VD, Eisfeld AJ, Schäfer A, *et al.* Pathogenic influenza viruses and coronaviruses utilize similar and contrasting approaches to control interferon-stimulated gene responses [J]. *mBio*, 2014, 5(3):e01174–14.
- [12] Lau SK, Lau CC, Chan KH, *et al.* Delayed induction of proinflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: implications for pathogenesis and treatment [J]. *J Gen Virol*, 2013, 94(Pt 12):2679–2690.
- [13] Niemeyer D, Zillinger T, Muth D, *et al.* Middle East respiratory syndrome coronavirus accessory protein 4a is a type I interferon antagonist [J]. *J Virol*, 2013, 87(22):12489–12495.
- [14] Matthews KL, Coleman CM, van der Meer Y, *et al.* The ORF4b-encoded accessory proteins of Middle East respiratory syndrome coronavirus and two related bat coronaviruses localize to the nucleus and inhibit innate immune signaling [J]. *J Gen Virol*, 2014, 95(Pt 4):874–882.
- [15] McIntosh K, Kapikian AZ, Turner HC, *et al.* Seroepidemiologic studies of coronavirus infection in adults and children [J]. *Am J Epidemiol*, 1970, 91(6):585–592.
- [16] Arden KE, Nissen MD, Sloots TP, *et al.* New human coronavirus, HCoV-NL63, associated with severe lower respiratory tract disease in Australia [J]. *J Med Virol*, 2005, 75(3):455–462.
- [17] Bastien N, Anderson K, Hart L, *et al.* Human coronavirus NL63 infection in Canada [J]. *J Infect Dis*, 2005, 191(4):503–506.
- [18] Chiu SS, Chan KH, Chu KW, *et al.* Human coronavirus NL63 infection and other coronavirus infections in children hospitalized with acute respiratory disease in Hong Kong, China [J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 40(12):1721–1729.
- [19] Woo PC, Lau SK, Tsoi HW, *et al.* Clinical and molecular epidemiological features of coronavirus HKU1-associated community-acquired pneumonia [J]. *J Infect Dis*, 2005, 192(11):1898–1907.
- [20] Wong KT, Antonio GE, Hui DS, *et al.* Severe acute respiratory syndrome: radiographic appearances and pattern of progression in 138 patients [J]. *Radiology*, 2003, 228(2):401–406.
- [21] Das KM, Lee EY, Al Jawder SE, *et al.* Acute Middle East respiratory syndrome coronavirus: temporal lung changes observed on the chest radiographs of 55 patients [J]. *AJR*, 2015, 205(3):W267–W274.
- [22] Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection [J]. *Ann Intern Med*, 2014, 160(6):389–397.
- [23] Saad M, Omrani AS, Baig K, *et al.* Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia [J]. *Int J Infect Dis*, 2014, 29:301–306.
- [24] Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, *et al.* Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study [J]. *Lancet*, 2003, 361(9371):1767–1772.
- [25] Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia [J]. *Respirology*, 2018, 23(2):130–137.
- [26] 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.
- [27] Corman VM, Albarrak AM, Omrani AS, *et al.* Viral shedding and antibody response in 37 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(4):477–483.
- [28] The WHO MERS-CoV Research Group. State of knowledge and data gaps of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in humans [J]. *PLoS Curr*, 2013. DOI: 10.1371/currents.ou.tbreaks.0bf719e352e7478f8ad85fa30127ddb8.
- [29] Meyer B, Müller MA, Corman VM, *et al.* Antibodies against MERS coronavirus in dromedary camels, United Arab Emirates, 2003 and 2013 [J]. *Emerg Infect Dis*, 2014, 20(4):552–559.
- [30] Meyer B, Drosten C, Müller MA. Serological assays for emerging coronaviruses: challenges and pitfalls [J]. *Virus Res*, 2014, 194:1751–1783.
- [31] Chu CM. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings [J]. *Thorax*, 2004, 59(3):252–256.
- [32] Zhou Y, Vedantham P, Lu K, *et al.* Protease inhibitors targeting coronavirus and filovirus entry [J]. *Antivir Res*, 2015, 116:76–84.
- [33] Momattin H, Mohammed K, Zumla A, *et al.* Therapeutic options for Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)—possible lessons from a systematic review of SARS-CoV therapy[J]. *Int J Infect Dis*, 2013, 17(10):e792–e798.
- [34] Hart BJ, Dyall J, Postnikova E, *et al.* Interferon-beta and mycophenolic acid are potent inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays [J]. *J Gen Virol*, 2014, 95(Pt 3):571–577.
- [35] Traggiai E, Becker S, Subbarao K, *et al.* An efficient method

- to make human monoclonal antibodies from memory B cells: potent neutralization of SARS coronavirus [J]. *Nat Med*, 2004, 10(8):871–875.
- [36] Zhang JS, Chen JT, Liu YX, *et al.* A serological survey on neutralizing antibody titer of SARS convalescent sera [J]. *J Med Virol*, 2005, 77(2):147–150.
- [37] Miyoshi-Akiyama T, Ishida I, Fukushi M, *et al.* Fully human monoclonal antibody directed to proteolytic cleavage site in severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus S protein neutralizes the virus in a rhesus macaque SARS model [J]. *J Infect Dis*, 2011, 203(11):1574–1581.
- [38] Wang Q, Zhang L, Kuwahara K, *et al.* Immunodominant SARS coronavirus epitopes in humans elicited both enhancing and neutralizing effects on infection in non-human primates [J]. *ACS Infect Dis*, 2016, 2(5):361–376.
- [39] 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.
- [40] Chen Z, Bao L, Chen C, *et al.* Human neutralizing monoclonal antibody inhibition of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in the common marmoset [J]. *J Infect Dis*, 2017, 215(12):1807–1815.
- [41] Stockman LJ, Bellamy R, Garner P, *et al.* SARS: systematic review of treatment effects [J]. *PLoS Med*, 2006, 3(9):e343.
- [42] Chan PK, Tang JW, Hui DS. SARS: clinical presentation, transmission, pathogenesis and treatment options [J]. *Clin Sci*, 2006, 110(2):193–204.
- [43] Chan JF, Yao Y, Yeung ML, *et al.* Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon- β 1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset [J]. *J Infect Dis*, 2015, 212(12):1904–1913.
- [44] Lin SC, Ho CT, Chuo WH, *et al.* Effective inhibition of MERS-CoV infection by resveratrol [J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1):144.
- [45] McBride R, van Zyl M, Fielding BC. The coronavirus nucleocapsid is a multifunctional protein [J]. *Viruses*, 2014, 6(8):2991–3018.
- [46] de Wilde AH, Falzarano D, Zevenhoven-Dobbe JC, *et al.* Alisporivir inhibits MERS- and SARS-coronavirus replication in cell culture, but not SARS-coronavirus infection in a mouse model [J]. *Virus Res*, 2017, 228:7–13.
- [47] Kumar V, Shin JS, Shie JJ, *et al.* Identification and evaluation of potent Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) 3CLPro inhibitors [J]. *Antivir Res*, 2017, 141:101–106.
- [48] Josset L, Menachery VD, Gralinski LE, *et al.* Cell host response to infection with novel human coronavirus EMC predicts potential antivirals and important differences with SARS coronavirus [J]. *mBio*, 2013, 4(3):e00165–13.
- [49] Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, *et al.* Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):222.
- [50] A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study to evaluate the efficacy and safety of remdesivir in hospitalized adult patients with mildly and moderately 2019-nCoV infection [EB/OL]. [2020-01-28]. <http://www.ucihealth.org/clinical-trials/memory-disorders/efficacy-and-safety-of-aducanumab-biib037-in-subjects-with-early-alzheimers-disease>.
- [51] 关文达, 杜秋伶, 江海明, 等. 阿比多尔与莲花清瘟胶囊对中东呼吸综合征冠状病毒的体内外抑制作用比较 [J]. *广东医学*, 2018, 39(23):3454–3458.

(2020-02-08 收稿 2020-02-28 修回)

(本文编辑 赵雅琳)

冠状病毒感染的免疫应答及其致病机制研究进展

李 卓, 陈丽华

[摘要] 近年来冠状病毒感染在全球多次暴发流行, 对全球公共卫生安全构成严重威胁。机体的免疫应答在病毒感染性疾病的发生、发展和转归中发挥重要作用, 与病毒的致病性密切相关, 对于控制和清除冠状病毒感染至关重要。本文在简述冠状病毒及其感染的相关疾病基础上, 综述机体固有免疫应答和适应性免疫应答在冠状病毒发生、发展和致病中的作用和机制, 为疾病的治疗和预防提供理论和实验依据。

[关键词] 冠状病毒; 免疫应答; 致病机制

[中国图书资料分类号] R392

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2020)01-0056-06

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2020.01.012

Research progress of immune response and pathogenic mechanisms of coronavirus infection

LI Zhuo, CHEN Li-hua*

Department of Laboratory Medicine, Xi'an Health School, 710054, China

*Corresponding author, E-mail: chenlh@fmmu.edu.cn

[Abstract] In recent years, there have been many outbreaks of coronavirus infection around the world, posing a serious threat to global public health. The immune response of the body plays a critical role in the pathogenesis, development and outcome of viral infection disease, and it is closely related to the pathogenicity of the virus. It is very important for the control and elimination of coronavirus infection. In this paper, the coronavirus and related diseases are briefly introduced, and the role and mechanism of innate

[基金项目] 国家自然科学基金(81571531); 陕西省重点研发计划(2018SF-139)

[作者单位] 710054, 西安市卫生学校医学检验教研室(李卓); 710032 西安, 空军军医大学免疫学教研室(陈丽华)

[通信作者] 陈丽华, E-mail: chenlh@fmmu.edu.cn