



新型冠状病毒——从基础研究到临床

罗丹^{1,2}, 王霆¹, 谭忠元¹, 郭珊², 余志², 刘艳¹, 张源¹, 王宝香², 高原², 王汉中¹, 梅红^{2*}, 郑振华^{1*}

1. 中国科学院武汉病毒研究所新发传染病研究中心, 中国科学院高致病性病原生物学与生物安全重点实验室, 武汉 430071;

2. 华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院消化科, 武汉 430015

* 联系人, E-mail: 13808663887@163.com; zhengzh@wh.iov.cn

收稿日期: 2020-09-16; 接受日期: 2020-12-21; 网络版发表日期: 2021-01-06

湖北省新冠肺炎应急科技项目(批准号: 2020FCA004)和中国科学院青年创新促进会(批准号: 2016302)资助

摘要 新型冠状病毒——严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)席卷全球, 已成为一个深刻改变人类世界的全球公共卫生问题. SARS-CoV-2基因组长度约为3万个碱基, 编码16个非结构蛋白和4个结构蛋白. SARS-CoV-2的刺突(spike, S)蛋白S1亚基中的受体结合域(receptor-binding domain, RBD)与宿主肺泡II型上皮细胞的受体血管紧张素转换酶2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)结合; 随之, S2亚基构型变化, 介导病毒-宿主细胞之间的融合. 依赖RNA的RNA聚合酶(RNA-dependent RNA polymerase, RdRp)对病毒基因组的复制至关重要. 到2020年12月, 全球共有7千多万确诊病例, 死亡人数已超过160万. SARS-CoV-2可能源自蝙蝠, 通过呼吸道飞沫和接触传播. 感染后ACE2下调, 并引发细胞因子风暴, 导致肺部炎症及多器官损伤. SARS-CoV-2感染的常见症状包括发热、干咳、呼吸困难、疲劳和肌痛等, 即新冠肺炎(coronavirus disease-2019, COVID-19). 肺部影像学表现多为靠近胸膜的多发磨玻璃影和亚节段性实变. SARS-CoV-2可以通过病毒核酸、血清抗体、病毒分离和电子显微镜检测和观察. COVID-19病理改变为弥漫性肺泡损伤、纤维黏液样渗出物、间质炎症、肺泡上皮细胞增生和脱落以及透明膜形成. 目前, 临床上使用的抗病毒药物是非特异性的, 主要有洛匹那韦/利托那韦、瑞德西韦、阿比多尔. EK1肽和SARS-CoV-2-HR2P是具有前景的新型抗病毒药物. 恢复期血浆通常是一个有效的治疗选择. 虽然目前尚无疫苗正式上市, 但灭活疫苗、载体疫苗和核酸疫苗正进行临床试验. 疫情出现后, 中国迅速采取强有力的措施成功阻断了COVID-19在本土的传播.

关键词 SARS-CoV-2, COVID-19, 分子特点, 致病机制, 抗病毒药物

2019年底以来, 全球各地陆续暴发了新型冠状病毒肺炎疫情. 2020年1月30日, 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)正式宣布此次疫情为“国际关注的公共卫生紧急事件”^[1]. 到2020年12月, 疫情已

蔓延至全球7大洲, 导致全球超百万人死亡. 这种新型冠状病毒引发的疫情像倒下的多米诺骨牌一样横扫全球, 但同时在短短10几个月里, 它的病毒学、流行病学、免疫学和疾病特征等也逐渐为人们所认识.

引用格式: 罗丹, 王霆, 谭忠元, 等. 新型冠状病毒——从基础研究到临床. 中国科学: 生命科学, 2021, 51: 1508–1522

Luo D, Wang T, Tan Z Y, et al. A novel coronavirus—from basic research to clinic (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2021, 51: 1508–1522, doi: 10.1360/SSV-2020-0233

1 新型冠状病毒的发现和分类

2019年12月26日, 居住在华南海鲜市场附近的一个三口之家和一名在该市场工作的商贩患了不明原因的病毒性肺炎, 这一情况最早被湖北省中西医结合医院的张继先医生发现, 并迅速引起了上级卫生部门和研究者的高度关注, 他们立即采取措施控制疫情并进行病原学研究. 研究者们快速分离到病毒, 并鉴定引起此次不明原因肺炎的病毒为一种新型冠状病毒. 2020年1月12日, WHO暂时命名这种新病毒为“2019新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV)”, 它引起的病毒性肺炎等全身性疾病称为“冠状病毒疾病2019(coronavirus disease 2019, COVID-19)”^[1]. 随后, 新型冠状病毒正式被命名为“严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)”, 即SARS-CoV-2.

冠状病毒(coronaviruses, CoVs)为单股正链RNA病毒, 属于套式病毒目、冠状病毒科、冠状病毒亚科家族, 该家族又分为4个属: α -冠状病毒, β -冠状病毒, γ -冠状病毒和 δ -冠状病毒^[2]. SARS-CoV-2属于 β -冠状病毒属. 蝙蝠是各种冠状病毒的自然宿主, 冠状病毒可跨越种系屏障感染人类和动物, 包括禽类、啮齿动物、家畜和野生动物^[3]. 冠状病毒可引起呼吸系统、消化系统和神经系统疾病^[1]. 目前, 已鉴定出7种人类冠状病毒: HCoV-229E, HCoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-NL63, SARS-CoV, 中东呼吸综合征冠状病毒(Middle East respiratory syndrome CoV, MERS-CoV)和SARS-CoV-2(图1)^[3]. SARS-CoV-2有96.2%的基因序列与蝙蝠冠状病毒RaTG13相同, 与SARS-CoV和MERS-CoV的相似性分别为79.5%和40%^[2,4]. 进化树分析显示, RaTG13是SARS-CoV-2的近亲, 与其他SARS样冠状病毒(SARS-related coronaviruses, SARSr-CoVs)形成一个独特的世系.

2 新型冠状病毒分子特征

SARS-CoV-2基因组较大, 含29891个碱基, 编码9860个氨基酸, 其结构特点与其他冠状病毒相同: 5'-帽状结构、至少10个可读框(open reading framework, ORF)和3'-poly-A尾^[2,5]. 第一个可读框架(ORF1a/b)是RNA多聚酶区, 编码16个非结构蛋白(non-structural

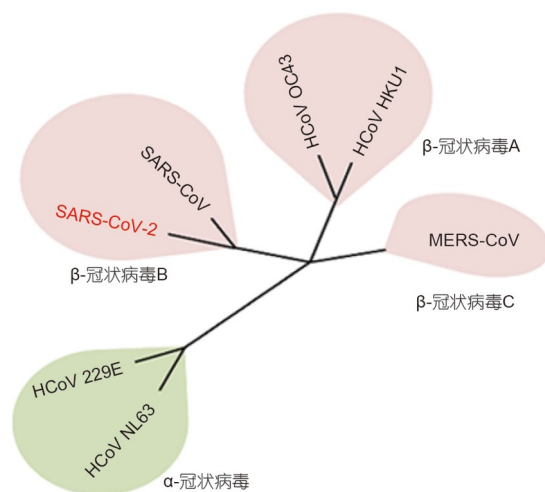


图1 人冠状病毒(HCoV)的系统发育树. 基于全基因组的核苷酸序列建立SARS-CoV-2(红色)与其他人冠状病毒关系的系统发育树. 人冠状病毒分为两类: α -冠状病毒(绿色)和 β -冠状病毒(粉红色). β -冠状病毒亚群标记为A、B和C

Figure 1 Phylogenetic tree of human coronaviruses (CoV). The phylogenetic tree showing the relationship of SARS-CoV-2 (denoted as red) to other human coronavirus is based on nucleotide sequences of the full length genome. Human coronaviruses are grouped into two genera: Alpha-CoV (grass green), Beta-CoV (pink). Subgroup clusters is labeled as A, B, and C for the Beta-CoV

proteins, NSPs), 包括RNA依赖的RNA聚合酶(RNA-dependent RNA polymerase, RdRp)、木瓜样蛋白酶(papain-like protease, PLpro)、主要的蛋白酶(3CLpro)以及与病毒复制和入侵天然免疫系统相关的功能蛋白^[2,3]. 其他ORF位于靠近3'末端1/3的基因组部分, 编码4个结构蛋白(structural proteins, SPs)和5个附件蛋白, 结构蛋白包括3个表面糖蛋白和1个衣壳磷酸化蛋白N(图2A)^[2,3], 表面糖蛋白分别为刺突蛋白S、膜蛋白M和包膜蛋白E(图2B).

SARS-CoV-2病毒粒子呈球形, 直径60~140 nm^[4], 包膜表面刺突蛋白S形成一种独特的冠状结构, 长度为9~12 nm. 刺突蛋白S是分子量较大的I型糖蛋白, 长度为1253个氨基酸, 包含2个亚单位: S1和S2^[6]. 冷冻电子显微镜下观察S蛋白的3D结构, 发现它与其他冠状病毒具有高度相似性, 尤其是与SARS-CoV的S2亚单位^[7]. S1亚单位的受体结合域(receptor binding domain, RBD)与宿主细胞的受体相互作用, 随之S2亚单位的七肽重复区1(heptad repeat1, HR1)形成同源三聚体, 再与HR2连接形成6-螺旋束(6-helix bundle, 6-HB), 这种构象的变化有助于病毒和细胞膜近距离接触发生

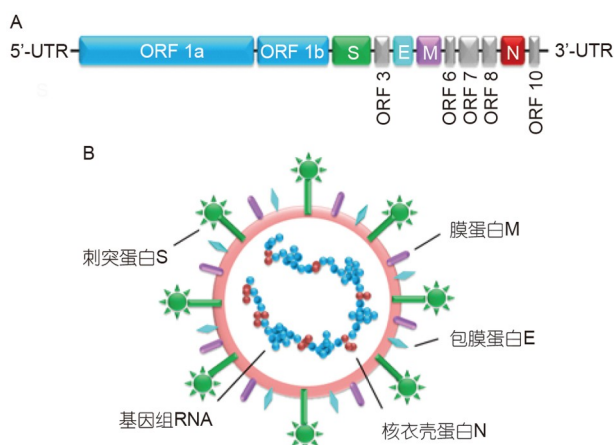


图 2 SARS-CoV-2的基因组和病毒颗粒结构. A: SARS-CoV-2的全长基因组显示了编码非结构蛋白(NSP, 蓝色), 结构蛋白(SP)S、E、M、N和附属蛋白(灰色)的开放阅读框1a和1b; B: SARS-CoV-2包含4种结构蛋白: spike(S)表面糖蛋白(绿色), 膜(M)蛋白(紫色), 核衣壳(N)蛋白(红色)和包膜(E)蛋白(浅蓝色)

Figure 2 Genome and structure of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). A: An illustration of the full-length genome of SARS-CoV-2 showing the location of open reading frames 1a and 1b encoding the non-structural proteins, NSP (blue), structural proteins, SP (S, E, M, N), and accessory proteins (gray); B: there are four structural proteins as follows: spike (S) surface glycoprotein (green); membrane (M) protein (purple); nucleocapsid (N) protein (red); and envelope (E) protein (light blue)

融合, 并穿过细胞膜进入细胞^[7]. 近期研究显示, 每个SARS-CoV-2病毒颗粒表面约分布40个刺突蛋白, 其三聚体并非一直垂直突出于病毒表面, 而是可以移动, 甚至向膜倾斜90°, 以便寻找受体附着于靶细胞^[8,9]. 通常, 约97%的S三聚体是融合前的封闭构象, 它的开放构象可通过与受体结合诱导或稳定化^[8]. S1亚单位的RBD是高度可变的, 其氨基酸序列发生了4种变化, 与受体的亲和力是SARS-CoV的10~20倍^[7], 可见, RBD氨基酸序列的变化可增强SARS-CoV-2的传播性. 所有冠状病毒的S2亚单位的HR1和HR2区是相对保守的, 因此, S2亚单位是研发疫苗和抗病毒药物的理想靶标. 总体而言, 当前针对S蛋白的结构解析及其功能研究是SARS-CoV-2研究的热点.

进入细胞后, 病毒RNA直接吸附到细胞核糖体翻译出2个多聚蛋白, 并被3CLpro和PLpro水解为结构蛋白和非结构蛋白^[6]. PLpro泛素化宿主的干扰素因子3 (interferon regulatory factor, 3IRF3), 导致天然免疫的抑制^[6]. 尽管SARS-CoV-2与SARS-CoV的PLpro有83%

的序列相似性并具有相同的活性位点, 但残基的变异几乎覆盖了PLpro的整个表面^[6]. 因此, PLpro并非抗病毒药物的理想靶点.

3CLpro为二聚体结构, 每个单体都含有N末端的催化域和C末端域. SARS-CoV-2与SARS-CoV的3CLpro序列有96%的相似性^[6]. 因此, 它们之间的微小差异可能不会显著干扰抑制剂与3CLpro活性位点的结合. 例如, 能抑制SARS-CoV 3CLpro的小分子药物有望同样作用于SARS-CoV-2 3CLpro^[6].

RdRp为RNA聚合提供了一个活性位点, 对病毒基因组的复制至关重要. SARS-CoV-2的RdRp序列与SARS-CoV的RdRp序列有96%的一致性, 并且二者残基的变异都远离活性位点^[6]. 因此, SARS-CoV RdRp的抑制剂可能也对SARS-CoV-2的RdRp同样有效^[6].

SARS-CoV-2与其他CoV一样, 其膜、核衣壳和包膜结构蛋白参与病毒粒子的复制、包装和毒力的增强, 在病毒颗粒的生命周期中发挥重要作用.

3 流行病学

在最早出现的几个病人之后, 武汉发现和报告的COVID-19病例越来越多. 截至2020年1月10日, 初步确诊COVID-19病例41例, 其中7例病情严重, 1例死亡, 这是报道的第1例COVID-19死亡病例^[10]. Chan等人^[2]报道了首个位于深圳的家族聚集性病例, 这是一个六口之家, 前往武汉后其中5人被确诊感染SARS-CoV-2, 病例聚集似乎是暴发初期的一个显著特征.

2020年1月20日, 武汉有16名医务人员被确诊感染SARS-CoV-2, 这强烈提示该病毒存在人际传播和医院内传播^[11].

1月31日, 除中国外, 包括泰国、越南、马来西亚、日本、新加坡、韩国、印度、澳大利亚、加拿大、美国、法国、德国、意大利和阿拉伯联合酋长国在内的20多个国家陆续发现COVID-19病例. 显而易见, SARS-CoV-2是21世纪出现的引发重大疫情的第三种CoV, 其传播范围已经超过SARS-CoV或MER-CoV. 同期, 我国报告了3月龄至17岁的儿童病例74例^[12], 但儿童病例数显著少于成人, 这与SARS或MER的情况类似, 是一个值得深入研究的问题.

2月份, 中国COVID-19确诊病例迅速增加, 于2月29日达到79394例(WHO). 到了3月份, 中国的疫情已接

近顶峰,但在意大利、西班牙、伊朗、韩国、法国、德国、英国和美国,病例数急剧上升。3月12日,WHO宣布COVID-19已进入大流行期。可见,COVID-19从最初的零星流行迅速发展为区域范围内的流行,并演变为全球大流行^[13]。

4月和5月,西欧的疫情略有减缓,但美国、俄罗斯和巴西的确诊病例数急剧上升,于6月6日分别达到1857872例、458689例和614941例(WHO),成为全球病例数最多的三个国家。8~9月初,印度确诊病例数迅猛增长,先后超过俄罗斯和巴西,成为仅次于美国的确诊病例数第二的国家。迄今为止,全球共有7000多万确诊病例,死亡人数已达上百万,而且这一数字还在不断上升。综合已发表的研究,SARS-CoV-2的基本繁殖数(R0)估计在2~3左右^[14]。

可见,COVID-19是继2015年中南美洲寨卡病毒大流行之后,人类遭遇的最为严重的传染病,它深刻地改变了人类的生产、生活方式,对各个国家医疗体系构成严峻考验。

4 起源和传播方式

棕榈果子狸和骆驼分别被确认为SARS-CoV和MERS-CoV的中间宿主,并且蝙蝠被确定为这两种病毒的自然宿主。据此,蝙蝠也被推测为SARS-CoV-2的自然宿主。Zhou等人^[4]报道SARS-CoV-2在整个基因组水平上与蝙蝠冠状病毒RaTG13有96.2%的相似性,这表明蝙蝠是SARS-CoV-2主要的自然宿主。然而,中间宿主还有待确定。

SARS-CoV-2的人际传播表现为社区聚集性暴发、家庭性聚集、医院内感染和输入性病例。Zhou等人^[4]于7例危重患者的6份支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)和5份口腔拭子标本中检测出SARS-CoV-2核酸。故SARS-CoV-2通过感染者飞沫传播得到证实,通过吸入患者打喷嚏、咳嗽甚至说话时溅出的呼吸道分泌物是人际传播的重要传播方式。

接触被SARS-CoV-2污染的物体也会导致感染,SARS-CoV-2在外界环境中的抗性和稳定性也有研究报道。SARS-CoV-2在4℃下可存活较长时间,但在70℃时,仅存活5 min,光滑的物体表面有利于其存活^[15]。从COVID-19患者的粪便中可分离出SARS-CoV-2,在消

化道组织中也能检测到,提示SARS-CoV-2可能从消化道脱落^[16,17]。在雪貂感染模型中,雪貂幼仔间接接触被感染动物后,其粪便中可检测到病毒^[18]。因此,SARS-CoV-2可能通过粪口途径传播^[17]。

气溶胶传播在医院中多见,特别是进行一些医疗操作时,如气管插管、机械通气和吸痰,可导致气溶胶形成并向周围扩散1.8 m^[15,19]。

在SARS-CoV-2感染的产妇人数增加的同时,也出现了一些新生儿病例。武汉儿童医院报道了首批核酸检测呈阳性的新生儿病例^[20]。值得注意的是,这家医院对感染孕妇所分娩新生儿的核酸检测大多数都是阴性的,只有少数是阳性的^[20]。随后,另一项研究报道,6名确诊感染SARS-CoV-2的产妇,其羊水、脐带血、新生儿咽拭子和母乳样本中SARS-CoV-2核酸检测均为阴性^[21]。英国产科监测系统报告的259名SARS-CoV-2感染产妇分娩的265名活产婴儿中,出生12 h内病毒核酸呈阳性的婴儿仅有6名(2.3%)^[22]。最近,法国研究者在一例感染SARS-CoV-2的产妇的羊水和胎盘组织中检测到病毒的E和S蛋白基因,尤其胎盘组织更为明显,并证实N蛋白在其中表达,该名婴儿出生后表现为肢体强直、易激惹和脑白质受损,但3周后该婴儿的症状自行消退^[23]。可见,关于SARS-CoV-2的母婴传播及婴儿的远期预后还需要长期的、大样本的、多中心的联合研究来阐明。

截至目前,还没有关于输血传播的报道。感染者出现病毒血症时,血浆或血清中的病毒脱落是一个高概率事件。因此,理论上仍存在通过输注不安全血液制品传播SARS-CoV-2的风险^[24]。鉴于目前COVID-19全球大流行,应将SARS-CoV-2列为血液制品筛查的常规病原体。显然,捐助者临床前和亚临床感染的存在增加了该项检测的必要性。一项2020年1~4月期间对武汉、深圳和石家庄三个城市共38144名献血员的SARS-CoV-2抗体筛查发现,武汉献血员血清阳性率为2.29%,深圳为0.029%,石家庄为0.0074%^[25]。此外,尚不清楚精液或阴道分泌物中是否存在SARS-CoV-2,病毒检测也可能被推荐用于筛选生殖细胞捐赠者。

目前的研究和年龄构成表明,人类普遍容易感染SARS-CoV-2,特别是有潜在疾病的老年人(50岁以上),如高血压或糖尿病,有可能发展为严重的COVID-19病例并出现并发症。相比之下,儿童病例要少得多,病情也轻得多。

5 致病机制

Zhou等人^[4]发现, SARS-CoV-2在体外可与来自人类、蝙蝠、果子狸和猪的细胞ACE2受体结合,但不能感染未表达ACE2的细胞,并且不能与冠状病毒的其他常见受体,如氨肽酶N(aminopeptidase N, APN)和二肽基肽酶4(dipeptidyl peptidase-4, DPP4)结合。而且,ACE2与SARS-CoV-2的结合依赖跨膜丝氨酸蛋白酶TMPRSS2的协同作用^[26,27]。SARS-CoV-2不能感染野生型小鼠,但SARS-CoV-2可感染人源ACE2(hACE2)转基因小鼠,感染小鼠出现典型的间质性肺炎以及与COVID-19患者相似的病理改变^[28,29]。此外,SARS-CoV-2的S蛋白在肺泡上皮细胞中与hACE2共定位^[28]。因此,与SARS-CoV类似,ACE2也是SARS-CoV-2的功能性受体。

Chen等人^[30]发现,83%表达ACE2的细胞为肺泡Ⅱ型上皮(alveolar type 2, AT2)细胞。这些AT2细胞不仅表达ACE2,而且还表达许多与病毒复制和传播密切相关的基因^[30]。AT2细胞似乎特别适合SARS-CoV-2病毒的繁殖和传播^[5,30]。因此,AT2细胞有可能是对抗SARS-CoV-2感染的理想靶标。

ACE2和ACE是肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)中具有不同功能的同系物。ACE裂解血管紧张素Ⅰ(AngⅠ)生成血管紧张素Ⅱ(AngⅡ),而ACE2灭活AngⅡ,作为RAS系统的负调节因子,有助于维持心血管系统稳态、液体和电解质平衡,并在生理环境中发挥保护作用^[31,32]。SARS-CoV下调ACE2,导致AngⅡ升高,并激活其下游血管紧张素Ⅱ型1受体(AngⅡ type 1 receptor AT1R),导致肺水肿和损伤^[33]。

SARS-CoV-2感染后,除肺泡外,ACE2在心脏、食道、肾脏、膀胱和回肠的水平也有升高^[34],推测与感染后多器官损伤有关。利用单细胞RNA测序分析发现,ACE2在鼻腔分泌细胞和纤毛细胞中表达丰富^[35],而这些细胞位于鼻腔内表面,易接触到病毒并传播给其他个体。对人类类器官的培养显示,SARS-CoV-2可复制性感染人类肠道类器官和胆管类器官^[17,36,37],并且在COVID-19患者的胃部、十二指肠和直肠腺上皮细胞中病毒N蛋白染色呈阳性^[38]。以上证据表明,SARS-CoV-2感染人消化道细胞并进行复制,部分解释了COVID-19患者出现消化道症状的原因。Zhang等人^[39]在SARS-CoV-2感染的神经球和大脑类器官中检测到

了丰富的病毒蛋白表达和感染性病毒颗粒,初步揭示了COVID-19患者出现神经并发症的病理学机制。

大多数重型和危重型COVID-19患者常产生大量的以促炎细胞因子为特征的细胞因子风暴,包括白介素(interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6、IFN- γ 诱导蛋白(IFN- γ -inducible protein, IP-10)、单核细胞趋化蛋白1(macrophage inflammatory protein-1 α , MCP-1)、粒细胞集落刺激因子(granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF)、巨噬细胞炎性(macrophage inflammatory protein-1 α , protein-1 α)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等。据此推测,过度聚积的细胞因子可能导致肺泡毛细血管渗漏样综合征(alveolar capillary leak-like syndrome, ACLLS),并介导广泛的肺部病理,包括肺水肿、大量中性粒细胞和巨噬细胞浸润、弥漫性肺泡损伤(透明膜形成)和肺泡壁弥漫性增厚^[40,41],还可能损害心脏、肝脏、大脑和肾脏,导致感染性休克和多器官损伤(图3)^[1,11,40,42]。IL-6是引发细胞因子风暴的关键细胞因子,也是判断重症COVID-19患者预后的可靠指标^[40]。IL-6受体的单克隆抗体,托珠单抗(Tocilizumab)可以阻断COVID-19患者的细胞因子风暴而改善病情^[43]。

SARS-CoV-2除了诱导失控的天然免疫炎症反应外,还可诱导适应性免疫反应受损而导致组织损伤^[40]。重症患者常出现淋巴细胞减少,T细胞、B细胞、自然杀伤细胞(natural killer cells, NK)数量急剧减少,中性粒细胞计数增加,中性粒细胞与淋巴细胞比值升高,导致病情加重,临床转归恶化^[40]。而且淋巴细胞数量与器官损伤相关的许多生化指标呈负相关^[40]。目前,COVID-19的平均死亡率为2.3%^[44]。

因此,感染早期的器官和组织损伤可能是病毒的入侵和复制所致,而感染中晚期的损伤可能与病毒诱导的细胞因子风暴有关^[45]。本文认为,损伤可能是时序性的,并且有可能与宿主个体特异性免疫背景密切相关。

6 临床特点

SARS-CoV-2感染的潜伏期约为3~7天^[17,46]。疫情早期的4个临床研究表明,58.1%~73%的患者是男性,平均年龄为47~56岁,23%~51%的患者至少有一个伴随的慢性疾病,如糖尿病、高血压、心脑血管疾病、

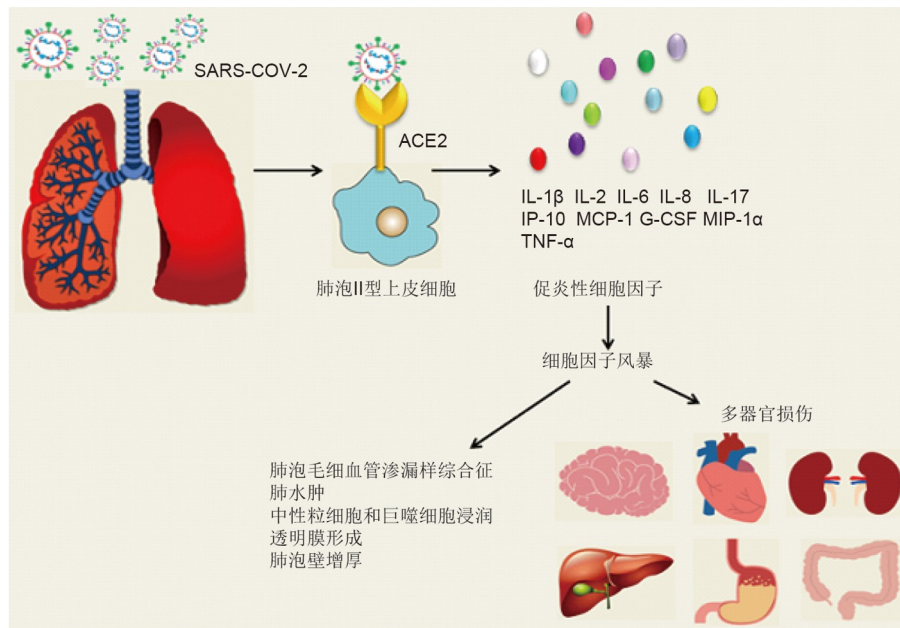


图 3 SARS-CoV-2感染引起的COVID-19的发病机制(网络版彩图)

Figure 3 Pathogenesis of COVID-19 caused by SARS-CoV-2 infection (color online)

慢性肺病和癌症^[10,17,21,47]。常见症状为发热、干咳、呼吸困难、疲劳和肌痛^[10,17,21,47]。呼吸困难通常发生在症状出现后5~8天左右^[10,47]。17%~29%的患者出现了急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)^[10,17,21,47]，表现为难以纠正的顽固的低氧血症，往往需要人工膜肺替代治疗。

淋巴细胞减少见于35%~70%的患者^[10,21,47]，血小板减少见于36%的患者^[17]。58%的患者凝血酶原时间延长^[47]。这些实验室异常与在MERS或SARS患者中观察到的情况相似^[47]。影像学扫描显示，75%~100%的COVID-19患者双侧肺部受累^[10,21,47]。重症病例的典型表现为双侧多发小叶及亚节段区域实变，非重症病例的典型表现为双侧磨玻璃影和亚节段区域实变，并且这些病变多位于胸膜附近^[10]。

值得注意的是，约40%患者出现了胃肠道症状，包括厌食、恶心、呕吐和腹泻^[48,49]。除上述症状外，神经系统表现并不少见，包括头痛、头晕、意识受损、缺血性和出血性中风、味觉和嗅觉减退等脑功能减退及垂体机能减退^[50,51]。Whyte等人^[52]研究发现，COVID-19患者因血栓形成发生肺栓塞(pulmonary embolism, PE)的比例为5.4%，而PE可导致患者休克或猝死，成为病情骤然变化和进展以及预后不良的触发点。

COVID-19患者出现呼吸衰竭、急性心脏损伤、贫血和继发性感染等并发症的概率较高，早期死亡率分别为15%、11%、4.3%和1.36%^[10,17,47]。

相比之下，报告儿童COVID-19病例并不多见，而且儿童不像成人那么严重^[46]。这一特征与MERS和SARS相似。武汉一项涉及171名感染儿童的报告显示，只有1名儿童死亡^[53]。近期，欧洲和美国COVID-19儿童病例川崎样综合征的报道引起高度关注，这些病人表现为发热、腹泻、休克、皮疹、结膜炎、肢体水肿和黏膜改变^[54,55]，为多系统血管炎症综合征，其免疫机制值得深入探讨。

因此，COVID-19的临床表现多种多样，需要进行仔细筛查和全面分析(图4)。

7 实验室检查

7.1 多聚酶链反应

多聚酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)通常用于快速筛查和诊断SARS-CoV-2感染。目前，针对SARS-CoV-2 ORF1a/b、S、N、E和RdRP基因的商用PCR检测试剂盒已在全球广泛使用^[56]。咽拭子、痰液、BALF、肛拭子、粪便等标本均可用于PCR检测。

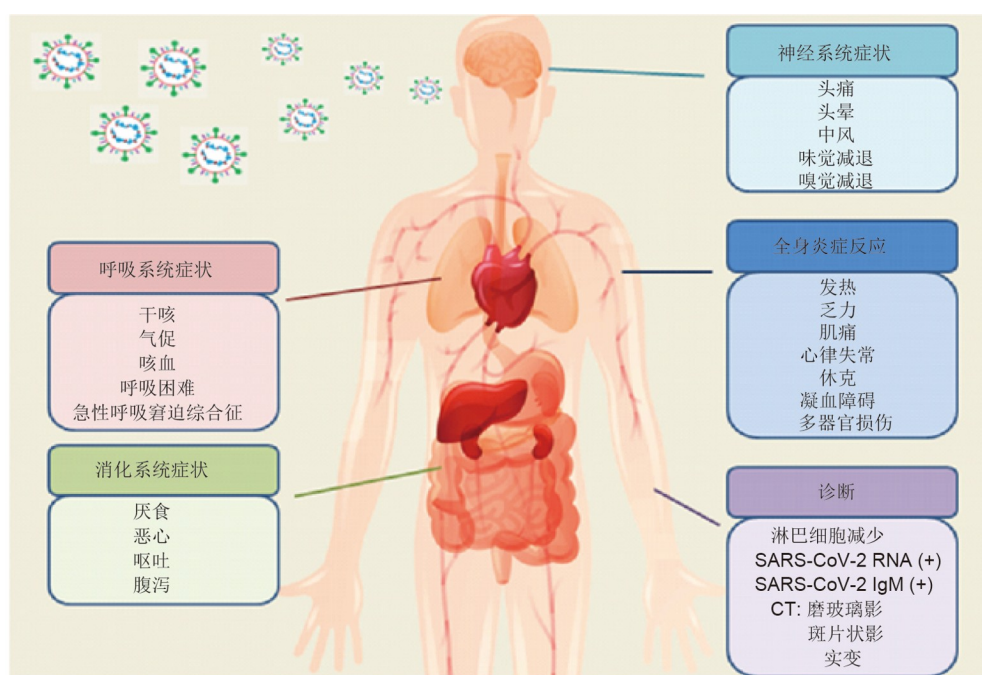


图 4 SARS-CoV-2感染引起的COVID-19的临床特点及诊断要点。SARS-CoV-2可引起呼吸系统、消化系统、神经系统和多器官的损伤和症状。诊断特点: 淋巴细胞减少、SARS-CoV-2核酸和(或)IgM阳性, 肺部CT示磨玻璃影、斑片影和(或)实变(网络版彩图)

Figure 4 Clinical features and key points of diagnosis of COVID-19 caused by SARS-CoV-2 infection. SARS-CoV-2 can induce damage and inflammation of the respiratory system, digestive system, nervous system and multiple organs. Clinical diagnosis is characterized by lymphopenia, SARS-CoV-2 nucleic acid and (or) positive IgM, and lung CT shows ground glass shadow and (or) local consolidation (color online)

在疫情早期, Zhou等人^[4]通过定量PCR和常规PCR在7例患者的6份BALF和5份口腔拭子标本检测出SARS-CoV-2核酸。研究发现, 重症患者可在呼吸道、粪便、尿液和血液中检出SARS-CoV-2核酸, 而轻症患者的病毒核酸检出多限于呼吸道^[57]。因此, 针对临床分型不同的患者应考虑采样部位的差异对PCR结果的影响。

7.2 酶联免疫反应

目前, 针对SARS-CoV-2 S或N蛋白的酶联免疫反应(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒已开发用于检测血清中特异性IgG和IgM。Zhou等人^[4]观察到1例患者在发病后第7、8、9、18天IgG和IgM滴度明显升高。发病后20天左右, 7例患者IgG均强阳性, 5例患者中3例IgM阳性^[4]。Lynch等人^[58]研究发现, 84.6%和80.8%的患者分别在8天和10天出现IgM和IgG血清学转换, 重症患者IgM和IgG峰值水平分别在发病6~20天和发病5天后高于轻症患者。Wang等人^[57]发现, 轻症和重症患者在发病后9天左右可检测到IgG,

并在发病后27、42天仍维持较高水平, 但轻症组IgM水平明显低于重症组; 在发病后10天可诱导中和性抗体, 但重症组水平高于轻症组, 从而提示重症患者抗体应答明显强于轻症患者。

Sun等人还发现, 针对SARS-CoV-2 N蛋白和S蛋白的IgM在发病第2周达到高峰, 而IgG在第3周继续升高, 且轻症患者的S-IgG明显高于重症患者, 而N-IgG明显低于重症患者, 提示分析S-IgG和N-IgG的动态变化有助于判断预后^[59]。Seow等人^[60]对90多例COVID-19患者的研究发现, 中和性抗体水平在发病后5周达到高峰, 随后水平迅速下降, 仅17%的患者在发病后90天仍可检测到抗体。来自冰岛的研究发现, 女性、不吸烟者和年龄较大的患者以及感染较严重的患者, 其抗体水平更高^[61]。本文认为, 关于抗体水平、类别、持续时间与COVID-19临床分型及预后的关系尚需大规模的、长期的流行病学调查进一步明确。

鉴于SARS-CoV-2核酸和抗体检测的特点, 建议同时使用PCR和ELISA来提高诊断的准确性^[62]。

7.3 病毒分离和电子显微镜观察

病毒分离一直是诊断病毒感染的“金标准”。在疫情暴发初期, 科学家从COVID-19患者BALF中分离出活病毒颗粒。病毒分离所需的时间比PCR或ELISA要长, 因此不适合用作早期诊断。然而, 从连续几代感染标本中分离出的病毒将是评估病毒进化的关键。病毒培养3天后, 在Vero细胞、呼吸上皮细胞和Huh7细胞中可以观察到明显的致细胞病变效应(cytopathogenic effect, CPE)^[63]。透射电子显微镜下, 感染细胞内SARS-CoV-2病毒粒子呈冠状病毒典型的王冠样形态^[63,64]。

7.4 解剖和病理

COVID-19死亡病例的尸检可用于组织病理学、超微病理学、免疫组织化学和PCR检测, 研究组织病理变化和病毒在组织器官的分布特征。对武汉COVID-19死亡病例的首次大体解剖显示, 死者肺部重量明显增加, 有大量灰白色黏稠液体, 并出现以深部气道和肺泡损伤为特征的炎症反应^[65]。

两例微创尸检病理报告显示, 双肺弥漫性肺泡损伤, 伴有纤维黏液样渗出物、间质炎症、肺泡上皮增生、上皮细胞脱落和透明膜形成, 提示急性呼吸窘迫综合征^[66,67]。通过透射电子显微镜、原位杂交、免疫荧光等检测可观察到支气管黏膜上皮纤毛细胞和肺泡II型上皮细胞内的病毒颗粒, 肺泡上皮细胞呈SARS-CoV-2 N蛋白阳性^[68]。SARS-CoV-2感染的病理特征与SARS和MERS极为相似^[69]。

研究表明, COVID-19死亡病例肺部血管的血栓发生率是流感死亡病例的9倍, SARS-CoV-2触发血管内皮细胞损伤和凝血机制异常引起肺部等多器官静脉血栓形成、肺泡毛细血管栓塞和异常血管新生, 甚至下肢深静脉血栓形成并脱落导致大面积肺栓塞而出现猝死^[70,71]。此外, 肺部、心脏、肝脏、肾脏和大脑等多个脏器中可检测到SARS-CoV-2核酸, 且以肺部和咽部浓度最高^[70]。淋巴组织的尸检样本显示, 死亡患者的脾脏和胸部淋巴结缺乏“生发中心”, 而这一独特结构的作用是促进B细胞在其中发育成熟并形成记忆性B细胞分泌特异性抗体^[72], 提示死亡病例体内存在严重的体液免疫缺失, 这或许也能解释部分COVID-19恢复期患者免疫力不持久的原因。

8 治疗

8.1 抗病毒药物

SARS-CoV-2是一种新发病毒, 对它的认识尚在不断加深中, 目前也尚无特异性抗病毒药物。然而, 对其近亲——SARS-CoV的研究较成熟, 一些针对SARS-CoV的候选药物可以直接用于SARS-CoV-2研究^[6]。在基因和蛋白水平, SARS-CoV-2与SARS-CoV的RdRp、3CLpro的序列相似性分别为96%和83%。因此, 有可能使用针对SARS-CoV RdRp和3CLpro的抑制剂治疗SARS-CoV-2感染^[6]。同时, 针对MERS-CoV或其他病毒的抗病毒药物也值得探索。

洛匹那韦和利托那韦是蛋白酶3CLpro抑制剂, 最初用于治疗人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染^[73]。利托那韦还可以通过抑制肝脏代谢而增加洛匹那韦的血药浓度, 所以洛匹那韦通常与小剂量的利托那韦联合使用, 称为克力芝(Kaletra)。2003年, 克力芝治疗香港SARS患者时, 死亡率从28.8%降至2.4%^[74]。但是, 在中国的一项随机、对照和开放性试验中, 并未观察到COVID-19重症患者在经克力芝治疗后出现临床显著改善和死亡率的下降^[75]。然而, 克力芝可能在SARS-CoV-2感染早期有效^[76]。因此, 国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版)》(以下简称《新冠方案》)推荐不单独使用克力芝。

瑞德西韦(Remdesivir, 又称GS-5734)是一种由吉利德开发的广谱抗病毒药物, 它是一种核苷酸类似物前体, 可抑制SARS-CoV和MERS-CoV的RdRp。瑞德西韦在体内外都显示出有效性, 可能优于克力芝^[77,78]。瑞德西韦可抑制病毒复制并缓解病毒诱导的病理变化^[78]。研究表明, 瑞德西韦联合氯喹在体外可明显抑制SARS-CoV-2感染^[79]。在美国, 第一个接受瑞德西韦治疗的COVID-19患者病情得到了显著改善^[80]。然而, 在中国进行的一项临床试验的初步结论显示, 由于招募的患者数量远低于预期, 瑞德西韦对COVID-19成年重症患者的病死率和病毒清除时间无统计学上的显著差异^[81]。相反, 来自美国、加拿大、欧洲和日本的另一项研究显示, 68%的患者使用瑞德西韦后病情好转^[82]。因此, 瑞德西韦尚需要进行更多更大规模的临床试验来进一步评估其有效性。

阿比多尔(arbidol)是广谱的抗病毒化合物, 能通

过阻断病毒与宿主细胞的融合来阻止病毒进入细胞,从而抑制病毒复制,它最初是用于预防和治疗甲型和乙型流感病毒感染,《新冠方案》明确推荐其用于SARS-CoV-2的抗病毒治疗。国内一项临床试验显示,阿比多尔组7天治愈率为55.86%^[83]。阿比多尔是目前疗效较为可靠的药物,临床上使用也确实非常普遍。

法匹拉韦(Favipiravir)是一种最初被批准用于治疗流感病毒的RdRp抑制剂。在一项开放性、非随机对照研究中,法匹拉韦在COVID-19疾病进展和病毒清除方面明显优于克力芝^[84]。中国的一项临床试验显示,法匹拉韦的7天好转率为71.43%^[83]。中国的另一项临床试验显示,法匹拉韦联合阿比多尔的患者比单用法匹拉韦的患者具有更高的治愈率和更好的临床结局^[83]。目前,正在进行更多的试验来评估它的疗效。

如前所述,ACE2是AT2细胞上的一个进入受体,能与SARS-CoV-2结合。SARS-CoV-2可下调肾素-血管紧张素系统的ACE2,激活其下游AT1R受体,导致肺损伤。有研究指出,在肺内给予重组ACE2蛋白(GSK2586881),可将高活性AngII转化为低活性Ang1-7^[33],后者具有对抗AngII的功能,可减轻SARS-CoV所致的肺损伤^[33]。在ARDS一期临床试验中,GSK2586881被证明是安全的^[85]。显然,GSK2586881治疗SARS-CoV-2急性肺损伤具有良好应用前景。

EK1肽为一种泛CoV融合抑制剂,是HCoV-OC43-HR2P肽的衍生物。在体外,EK1可与SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-229E, HCoV-NL63和HCoV-OC43的HR1牢固结合,抑制6-HB的形成,进而阻断S蛋白介导的宿主细胞融合和入胞^[86]。在疫情早期,Xia等人^[87]发现,EK1肽和SARS-CoV-2-HR2P可以有效抑制SARS-CoV-2假病毒感染和病毒融合。最近,他们发现,EK1C4对于SARS-CoV-2 S蛋白介导的膜融合和假病毒感染比EK1肽更有效,并且能够有效抑制包括SARS-CoV-2在内的5种冠状病毒的复制^[88]。这表明,无论是EK1还是SARS-CoV-2-HR2P都可能是阻止SARS-CoV-2和其他新发或再次出现的CoV感染的极具前景的候选药物^[89]。小分子抑制剂通常靶向性高、疗效好,是极具希望的候选药物。

此外,利巴韦林静脉输注与干扰素雾化吸入也为《新冠方案》所推荐,临床观察研究具有一定的治疗作用^[90]。

8.2 恢复期血浆和特异性抗体

恢复期血浆(convalescent plasma, CP)已被证明对SARS和MERS患者有效^[91,92]。Zhou等人^[4]发现,从一个危重患者BALF中分离出的SARS-CoV-2可以被多个患者的血清所中和,所有IgG阳性血清都能在稀释1:40~1:80的情况下中和120倍TCID₅₀(tissue culture infective dose,半数组织培养感染量)的SARS-CoV-2。临床试验表明,输注200 mL恢复期血浆可显著改善患者的血氧饱和度、淋巴细胞计数和C反应蛋白水平^[93]。进一步,还可以输注纯度更高的COVID-19免疫球蛋白来改善重症患者的病情^[90]。作为一种血液制品,恢复期血浆对COVID-19患者的有效性和安全性也需要评估,包括抗体效价、输血传播疾病的风险、治疗时间和最佳剂量。

SARS-CoV-2单克隆抗体(monoclonal antibody, mAb)既具有血液制品的优点,同时又避免了其缺点。研发思路是克隆COVID-19恢复期患者记忆B细胞的特异性抗体基因,以获得足够的、有效的单克隆抗体。我国研究者鉴定的RBD特异性单克隆抗体通过空间位阻能抑制病毒与ACE2的结合,从而阻断病毒入胞^[94,95]。另一种有效的中和抗体BD-368-2,其表位与ACE2结合位点重叠,对假病毒和野生型SARS-CoV-2均具有中和作用,并在感染SARS-CoV-2的hACE2转基因小鼠中显示出很强的治疗和预防作用^[96]。Yuan等人^[97]对COVID-19患者抗体的研究发现,由IGHV3-53基因编码的抗体能强效中和SARS-CoV-2。最近,阿斯利康研发的抗体AZD7442已进入一期临床试验,罗氏和再生元合作开发的抗体REGN-COV2已进入二期和三期临床试验,用于评估其预防及治疗效应。

8.3 其他

当考虑使用皮质类固醇进行治疗时,潜在的益处必须大于风险。糖皮质激素用于具有强烈炎症反应的COVID-19患者,以抑制失控的细胞因子风暴^[10,17,21,47]。另外,靶向IL-6受体的单克隆抗体——托珠单抗(tocilizumab)能迅速改善患者的发热症状及呼吸功能^[98]。联合使用抗炎药和抗病毒药物可能比单独使用任何一种更有效^[40]。氯喹具有抗炎作用,可改善患者的热程,鉴于其胃肠道、神经系统副反应及心脏毒性,使用时需谨慎评估其安全性和有效性及治疗获益^[99,100],但近期有2项研究表明,氯喹并不能降低猕猴体内病毒载量和

阻断体外培养肺细胞的感染^[101,102]。此外, 中药连花清瘟胶囊可有效改善COVID-19患者的临床症状, 并且安全性好^[103]。对于合并心血管疾病的COVID-19患者, 不建议停止使用血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)和血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blockers, ARBs)来规避可能因药物导致不良预后增加的风险^[104,105]。此外, 心肺等多脏器功能的维持和替代治疗也是危重COVID-19患者救治的重要措施, 以帮助患者渡过疾病急性损害期而逐渐康复。

9 疫苗

9.1 灭活疫苗

5月29日, 全球第一个被批准用于临床试验的由中国医药集团有限公司(国药控股)研发的灭活疫苗已通过了一期和二期临床试验, 疫苗的安全性和有效性已得到充分验证, 不良反应发生率低。从2000多名志愿者得到的临床数据显示, 疫苗诱导的高水平中和抗体足以抵抗SARS-CoV-2感染, 抗体阳转率为100%。目前, 该疫苗正处于三期临床试验阶段, 预计12月底上市。

9.2 载体疫苗

中国科学家研发了表达SARS-CoV-2 S蛋白的重组腺病毒-5型载体疫苗(Ad5-nCoV), 一期和二期临床试验表明该疫苗具有良好的免疫原性和安全性。95%的高剂量组受试者和91%的低剂量组受试者在接种后第28天均诱导了特异性的T细胞免疫应答和抗体应答^[106]。目前, 该疫苗的三期临床试验正有序推进。此外, 牛津大学Jenner研究所也开发了一种Ad5载体疫苗, 在1100名志愿者中完成的一期临床试验显示特异性T细胞反应在14天达到高峰, 抗体反应在28天上升^[107], 该疫苗的二期和三期试验目前正在进行中。

9.3 核酸疫苗

美国国家过敏症和传染病研究所(National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIAID)开发了一种mRNA疫苗, mRNA-1273, 其编码SARS-CoV-2 S蛋白的mRNA并由一种新型脂质纳米颗粒包裹^[108]。在美国, mRNA疫苗被认为是非常安全的, 在未进行临床前研究的情况下, 它已经直接进展到I期临床评估, 结

果显示, 接种2剂疫苗后受试者的中和抗体水平可达到COVID-19恢复期患者的四倍, 但一半的受试者出现了轻微或中度不良反应, 如疲劳、肌痛和注射部位疼痛^[108,109]。目前, 对疫苗免疫反应持久性的评估正在进行中^[111]。辉瑞公司开发的RNA疫苗BNT162b1在健康成年人中诱导的中和抗体水平比COVID-19恢复期患者高1.9~4.6倍, 并且大体耐受性良好^[110]。

9.4 亚单位疫苗

如前所述, SARS-CoV-2的S蛋白是研制疫苗的理想靶点。Jiang团队^[111,112]发现, SARS-CoV S蛋白中的RBD可诱导强烈的中和抗体反应并对攻毒小鼠提供免疫保护。最近, 他们发现, 针对SARS-CoV S-RBD的特异性单克隆抗体CR3022, 可以有效地交叉结合SARS-CoV-2 S-RBD^[113]。这些结果说明, 基于SARS-CoV S-RBD的候选疫苗可有效诱导针对SARS-CoV-2的免疫保护^[89]。目前, 许多由中国、美国和澳大利亚等多个国家研发的亚单位疫苗正在进行临床前试验或临床试验。

从COVID-19疫情暴发到疫苗即将研发上市, 研究者们仅用了不到1年的时间, 这是人类历史和疫苗发展史上史无前例的里程碑式的事件。

10 预防控制

自2019年12月暴发COVID-19疫情以来, 我国采取了前所未有的措施应对疫情。这些措施包括: 积极治疗病人、筛查新病例、病原学研究、流行病学调查、紧急调配人员和物资、建立方舱医院、封闭城市、暂停公共交通、停工停学、居家隔离和禁止公共集会等。2020年1月20日, 我国将COVID-19定为乙类传染病, 并按照甲类传染病防控和管理。

对于个人而言, 预防病毒传播的建议是: 勤洗手、讲究咳嗽礼仪、室内通风、戴口罩、避免人员聚集场所、报告个人健康状况和心理疏导。通过这些强有力的措施, 中国的疫情在2月底、3月初基本得到有效控制。

11 总结

SARS-CoV-2感染由于传播速度快、传播范围广和

致死率高, 已成为一个严重的全球公共卫生问题, 深刻地影响了当今人类社会和世界格局, 本文讨论了目前已知的SARS-CoV-2的重要特征. 人类感染SARS-CoV-2导致的COVID-19与SARS和MERS较为相似. 病毒学和病理学上的相似性促使科学家们以SARS-CoV和MERS-CoV为原型, 开展SARS-CoV-2预防和治疗策略的研究^[43]. 当前, 关于SARS-CoV-2的许多谜团仍有待解答. 例如, 病毒溯源及中间宿主、特异性的抗病毒药物、特定人群(如儿童和成人)感染免疫机制的差异等.

此外, COVID-19也是一种严重的人畜共患疾病. 随着气候、生态变化和人类对野生动物栖息地的侵占, 诸如SARS-CoV, MERS-CoV和SARS-CoV-2等新发病毒出现周期性暴发^[3]. 为了减少人畜共患疾病的全球威胁, 人类必须保护所有生物赖以生存的共同环境. 本文提供的关于新型冠状病毒从基础到临床的信息可能有助于提高研究人员、临床医生和卫生从业人员及公众对SARS-CoV-2和COVID-19的认识, 共同促进当前席卷全球的疫情早日结束.

参考文献

- 1 Liu J, Zheng X, Tong Q, et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol*, 2020, 92: 491–494
- 2 Chan J F W, Yuan S, Kok K H, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*, 2020, 395: 514–523
- 3 Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*, 2020, 92: 418–423
- 4 Zhou P, Yang X L, Wang X G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 2020, 579: 270–273
- 5 Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 2020, 395: 565–574
- 6 Morse J S, Lalonde T, Xu S, et al. Learning from the past: Possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV. *ChemBiochem*, 2020, 21: 730–738
- 7 Wrapp D, Wang N, Corbett K S, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 2020, 367: 1260–1263
- 8 Ke Z, Oton J, Qu K, et al. Structures and distributions of SARS-CoV-2 spike proteins on intact virions. *Nature*, 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2665-2
- 9 Turoňová B, Sikora M, Schürmann C, et al. *In situ* structural analysis of SARS-CoV-2 spike reveals flexibility mediated by three hinges. *Science*, 2020, 370: 203–208
- 10 Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, 395: 497–506
- 11 Wang C, Horby P W, Hayden F G, et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*, 2020, 395: 470–473
- 12 Chen Z M, Fu J F, Shu Q, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr*, 2020, 16: 240–246
- 13 Shi Y, Wang G, Cai X, et al. An overview of COVID-19. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2020, 21: 343–360
- 14 Park S E. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; coronavirus disease-19). *Clin Exp Pediatr*, 2020, 63: 119–124
- 15 Eslami H, Jalili M. The role of environmental factors to transmission of SARS-CoV-2 (COVID-19). *AMB Expr*, 2020, 10: 92
- 16 Lamers M M, Beumer J, van der Vaart J, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*, 2020, 369: 50–54
- 17 Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 2020, 382: 1708–1720
- 18 Kim Y I, Kim S G, Kim S M, et al. Infection and rapid transmission of SARS-CoV-2 in ferrets. *Cell Host Microbe*, 2020, 27: 704–709.e2
- 19 Wax R S, Christian M D. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients. *Can J Anesth*, 2020, 67: 568–576
- 20 Zeng L K, Tao X W, Yuan W H, et al. First case of neonate infected with novel coronavirus pneumonia in China (in Chinese). *Chin J Pediatr*, 2020, 58: E009 [曾凌空, 陶旭炜, 袁文浩, 等. 中国首例新生儿新型冠状病毒肺炎. 中华儿科杂志, 2020, 58: E009]

- 21 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. *Lancet*, 2020, 395: 507–513
- 22 Knight M, Bunch K, Vousden N, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *BMJ*, 2020, 369: m2107
- 23 Vivanti A J, Vauloup-Fellous C, Prevot S, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun*, 2020, 11: 3572
- 24 Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus disease 2019: coronaviruses and blood safety. *Transfus Med Rev*, 2020, 34: 75–80
- 25 Chang L, Hou W, Zhao L, et al. The prevalence of antibodies to SARS-CoV-2 among blood donors in China. medRxiv, 2020, 2020.2007.2013.20153106
- 26 Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*, 2020, 5: 562–569
- 27 Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 2020, 181: 271–280.e8
- 28 Bao L, Deng W, Huang B, et al. The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice. *Nature*, 2020, 583: 830–833
- 29 Jiang R D, Liu M Q, Chen Y, et al. Pathogenesis of SARS-CoV-2 in transgenic mice expressing human angiotensin-converting enzyme 2. *Cell*, 2020, 182: 50–58.e8
- 30 Chen Y, Guo Y, Pan Y, et al. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 525: 135–140
- 31 Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*, 2005, 436: 112–116
- 32 Yan T, Xiao R, Lin G. Angiotensin-converting enzyme 2 in severe acute respiratory syndrome coronavirus and SARS-CoV-2: A double-edged sword? *FASEB J*, 2020, 34: 6017–6026
- 33 Nicholls J, Peiris M. Good ACE, bad ACE do battle in lung injury, SARS. *Nat Med*, 2005, 11: 821–822
- 34 Zou X, Chen K, Zou J, et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*, 2020, 14: 185–192
- 35 Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med*, 2020, 26: 681–687
- 36 Zhao B, Ni C, Gao R, et al. Recapitulation of SARS-CoV-2 infection and cholangiocyte damage with human liver ductal organoids. *Protein Cell*, 2020, 11: 771–775
- 37 Zhou J, Li C, Liu X, et al. Infection of bat and human intestinal organoids by SARS-CoV-2. *Nat Med*, 2020, 26: 1077–1083
- 38 Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*, 2020, 158: 1831–1833.e3
- 39 Zhang B Z, Chu H, Han S, et al. SARS-CoV-2 infects human neural progenitor cells and brain organoids. *Cell Res*, 2020, 30: 928–931
- 40 Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20: 269–270
- 41 Prete M, Favoino E, Catacchio G, et al. SARS-CoV-2 inflammatory syndrome. Clinical features and rationale for immunological treatment. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 3377
- 42 Li Z, Liu T, Yang N, et al. Neurological manifestations of patients with COVID-19: potential routes of SARS-CoV-2 neuroinvasion from the periphery to the brain. *Front Med*, 2020, 14: 533–541
- 43 Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*, 2020, 11
- 44 Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, et al. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26: 729–734
- 45 Paules C I, Marston H D, Fauci A S. Coronavirus infections—more than just the common cold. *JAMA*, 2020, 323: 707–708
- 46 Shen K, Yang Y, Wang T, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr*, 2020, 16: 223–231
- 47 Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 2020, 323: 1061–1069
- 48 Liang W, Feng Z, Rao S, et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut*, 2020, 69: 1141–1143
- 49 Zhang W, Du R H, Li B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9: 386–389
- 50 Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*,

- 2020, 77: 683
- 51 Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory coronavirus 2 infection: A cross-sectional study. *Clin Infect Dis*, 2020, 71: 889–890
- 52 Whyte M B, Kelly P A, Gonzalez E, et al. Pulmonary embolism in hospitalised patients with COVID-19. *Thromb Res*, 2020, 195: 95–99
- 53 Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med*, 2020, 382: 1663–1665
- 54 Jones V G, Mills M, Suarez D, et al. COVID-19 and Kawasaki disease: Novel virus and novel case. *Hosp Pediatr*, 2020, 10: 537–540
- 55 Moreira A. Kawasaki disease linked to COVID-19 in children. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20: 407
- 56 Venter M, Richter K. Towards effective diagnostic assays for COVID-19: a review. *J Clin Pathol*, 2020, 73: 370–377
- 57 Wang Y, Zhang L, Sang L, et al. Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity. *J Clin Invest*, 2020, 130: 5235–5244
- 58 Lynch K L, Whitman J D, Lacanienta N P, et al. Magnitude and kinetics of anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 antibody responses and their relationship to disease severity. *Clin Infect Dis*, 2020, doi: 10.1093/cid/ciaa979
- 59 Cui H, Gao Z, Liu M, et al. Structural genomics and interactomics of 2019 Wuhan novel coronavirus, 2019-nCoV, indicate evolutionary conserved functional regions of viral proteins. *bioRxiv*, 2020, 2020.2002.2010.942136
- 60 Seow J, Graham C, Merrick B, et al. Longitudinal evaluation and decline of antibody responses in SARS-CoV-2 infection. *medRxiv*, 2020, 2020.2007.2009.20148429
- 61 Gudbjartsson D F, Norddahl G L, Melsted P, et al. Humoral immune response to SARS-CoV-2 in iceland. *N Engl J Med*, 2020, 383: 1724–1734
- 62 Zhang W, Zheng X S, Agwanda B, et al. Serological evidence of MERS-CoV and HKU8-related CoV co-infection in Kenyan camels. *Emerg Microbes Infect*, 2019, 8: 1528–1534
- 63 Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*, 2020, 382: 727–733
- 64 Park W B, Kwon N J, Choi S J, et al. Virus isolation from the first patient with SARS-CoV-2 in Korea. *J Korean Med Sci*, 2020, 35: e84
- 65 Liu Q, Wang R S, Qu G Q, et al. General anatomy report of novel coronavirus pneumonia death corpse (in Chinese). *J Foren Med*, 2020, 36: 21–23 [刘茜, 王荣帅, 屈国强, 等. 新型冠状病毒肺炎死亡尸体系统解剖大体观察报告. 法医学杂志, 2020, 36: 21–23]
- 66 Duarte-Neto A N, Monteiro R A A, Silva L F F, et al. Pulmonary and systemic involvement in COVID-19 patients assessed with ultrasound-guided minimally invasive autopsy. *Histopathology*, 2020, 77: 186–197
- 67 Yao X H, Li T Y, He Z C, et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies (in Chinese). *Chin J Pathol*, 2020, 49: 411–417 [姚小红, 李廷源, 何志承, 等. 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)三例遗体多部位穿刺组织病理学研究. 中华病理学杂志, 2020, 49: 411–417]
- 68 Hou Y J, Okuda K, Edwards C E, et al. SARS-CoV-2 reverse genetics reveals a variable infection gradient in the respiratory tract. *Cell*, 2020, 182: 429–446.e14
- 69 Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*, 2020, 8: 420–422
- 70 Wichmann D, Sperhake J P, Lütgehetmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann Intern Med*, 2020, 173: 268–277
- 71 Varga Z, Flammer A J, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*, 2020, 395: 1417–1418
- 72 Kaneko N, Kuo H H, Boucau J, et al. Loss of Bcl-6-expressing T follicular helper cells and germinal centers in COVID-19. *Cell*, 2020, 183: 143–157.e13
- 73 Nukoolkarn V, Lee V S, Malaisree M, et al. Molecular dynamic simulations analysis of ritonavir and lopinavir as SARS-CoV 3CL^{pro} inhibitors. *J Theor Biol*, 2008, 254: 861–867
- 74 Chu C M. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*, 2004, 59: 252–256
- 75 Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe covid-19. *N Engl J Med*, 2020, 382: 1787–1799
- 76 Ahsan W, Javed S, Bratty M A, et al. Treatment of SARS-CoV-2: How far have we reached? *Drug Discov Ther*, 2020, 14: 67–72
- 77 Sheahan T P, Sims A C, Graham R L, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med*, 2017, 9: eaal3653
- 78 Sheahan T P, Sims A C, Leist S R, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*, 2020, 11: 222

- 79 Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. [Cell Res](#), 2020, 30: 269–271
- 80 Holshue M L, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. [N Engl J Med](#), 2020, 382: 929–936
- 81 Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. [Lancet](#), 2020, 395: 1569–1578
- 82 Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe covid-19. [N Engl J Med](#), 2020, 382: 2327–2336
- 83 Chen C, Zhang Y, Huang J, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A randomized clinical trial. medRxiv, 2020, 2020.2003.2017.20037432
- 84 Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: An open-label control study. [Engineering](#), 2020, doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007
- 85 Khan A, Benthin C, Zeno B, et al. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. [Crit Care](#), 2017, 21: 234
- 86 Xia S, Yan L, Xu W, et al. A pan-coronavirus fusion inhibitor targeting the HR1 domain of human coronavirus spike. [Sci Adv](#), 2019, 5: eaav4580
- 87 Xia S, Zhu Y, Liu M, et al. Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein. [Cell Mol Immunol](#), 2020, 17: 765–767
- 88 Xia S, Liu M, Wang C, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 (previously 2019-nCoV) infection by a highly potent pan-coronavirus fusion inhibitor targeting its spike protein that harbors a high capacity to mediate membrane fusion. [Cell Res](#), 2020, 30: 343–355
- 89 Jiang S, Shi Z L. The first disease X is caused by a highly transmissible acute respiratory syndrome coronavirus. [Virol Sin](#), 2020, 35: 263–265
- 90 National Health Commission of the People's Republic of China. New Coronavirus Pneumonia Prevention and Control Program (8th ed) (in Chinese). 2020 [国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版). 2020]
- 91 Marano G, Vaglio S, Pupella S, et al. Convalescent plasma: new evidence for an old therapeutic tool? [Blood Transfus](#), 2016, 14: 152–157
- 92 Lai S T. Treatment of severe acute respiratory syndrome. [Eur J Clin Microbiol Infect Dis](#), 2005, 24: 583–591
- 93 Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2020, 117: 9490–9496
- 94 Ju B, Zhang Q, Ge J, et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. [Nature](#), 2020, 584: 115–119
- 95 Shi R, Shan C, Duan X, et al. A human neutralizing antibody targets the receptor-binding site of SARS-CoV-2. [Nature](#), 2020, 584: 120–124
- 96 Cao Y, Su B, Guo X, et al. Potent neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 identified by high-throughput single-cell sequencing of convalescent patients' B cells. [Cell](#), 2020, 182: 73–84.e16
- 97 Yuan M, Liu H, Wu N C, et al. Structural basis of a shared antibody response to SARS-CoV-2. [Science](#), 2020, 369: 1119–1123
- 98 Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2020, 117: 10970–10975
- 99 Huang M, Li M, Xiao F, et al. Preliminary evidence from a multicenter prospective observational study of the safety and efficacy of chloroquine for the treatment of COVID-19. [Natl Sci Rev](#), 2020, 7: 1428–1436
- 100 Borba M G S, Val F F A, Sampaio V S, et al. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. [JAMA Netw Open](#), 2020, 3: e208857
- 101 Maisonnasse P, Guedj J, Contreras V, et al. Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates. [Nature](#), 2020, 585: 584–587
- 102 Hoffmann M, Mösbauer K, Hofmann-Winkler H, et al. Chloroquine does not inhibit infection of human lung cells with SARS-CoV-2. [Nature](#), 2020, 585: 588–590
- 103 Hu K, Guan W, Bi Y, et al. Efficacy and safety of lianhuaqingwen capsules, a repurposed Chinese herb, in patients with coronavirus disease 2019: A multicenter, prospective, randomized controlled trial. [Phytomedicine](#), 2020, doi: 10.1016/j.phymed.2020.153242
- 104 de Abajo F J, Rodríguez-Martín S, Lerma V, et al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. [Lancet](#), 2020, 395: 1705–1714
- 105 Jarcho J A, Ingelfinger J R, Hamel M B, et al. Inhibitors of the Renin-Angiotensin-Aldosterone system and Covid-19. [N Engl J Med](#), 2020, 382: 2462–2464
- 106 Zhu F C, Li Y H, Guan X H, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a

- dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet*, 2020, 395: 1845–1854
- 107 Folegatti P M, Ewer K J, Aley P K, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2020, 396: 467–478
- 108 Kim Y C, Dema B, Reyes-Sandoval A. COVID-19 vaccines: breaking record times to first-in-human trials. *NPJ Vaccines*, 2020, 5: 34
- 109 Jackson L A, Anderson E J, Rouphael N G, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2—Preliminary report. *N Engl J Med*, 2020, 383: 1920–1931
- 110 Mulligan M J, Lyke K E, Kitchin N, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature*, 2020, 586: 589–593
- 111 Du L, He Y, Zhou Y, et al. The spike protein of SARS-CoV—a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol*, 2009, 7: 226–236
- 112 Du L, Tai W, Yang Y, et al. Introduction of neutralizing immunogenicity index to the rational design of MERS coronavirus subunit vaccines. *Nat Commun*, 2016, 7: 13473
- 113 Tian X, Li C, Huang A, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9: 382–385

A novel coronavirus—from basic research to clinic

LUO Dan^{1,2}, WANG Ting¹, TAN ZhongYuan¹, GUO Shan², YU Zhi², LIU Yan¹, ZHANG Yuan¹,
WANG BaoXiang², GAO Yuan², WANG HanZhong¹, MEI Hong² & ZHENG ZhenHua¹

*1 CAS Key Laboratory of Special Pathogens and Biosafety, Center for Emerging Infectious Diseases, Wuhan Institute of Virology,
Chinese Academy of Sciences, Wuhan 430071, China;*

*2 Gastroenterology Department, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology,
Wuhan 430015, China*

The pandemic of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is now sweeping the globe like the toppling Dominoes, and has become an alarming public health issue worldwide. To date, there have been more than 76 million confirmed cases and more than 1,690,000 deaths worldwide. SARS-CoV-2 might originate from bats and is usually transmitted through respiratory droplets and contact. The SARS-CoV-2 genome is about 30 kilobases in length, encoding 16 non-structural proteins and 4 structural proteins. The receptor-binding domain (RBD) in the S1 subunit of the spike (S) protein of SARS-CoV-2 interacts with the entry receptor angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) on host alveolar type II epithelial cells. The interaction causes structural changes in the S2 subunit leading to virus-host cell fusion. RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) is vital to replication of the viral genome. ACE2 may be downregulated after infection, leading to lung edema and injury. Common symptoms of SARS-CoV-2 infection include fever, dry cough, dyspnea, fatigue, and myalgia, that is, a pneumonia that has been termed coronavirus disease-2019 (COVID-19) by the World Health Organization. COVID-19 can be fatal. The imaging findings of the lung are mostly multiple ground glass shadows and subsegmental consolidation near the pleura. SARS-CoV-2 can be detected by nucleic acid and antibody tests, virus isolation, and electron microscopy. The pathological features of COVID-19 are diffuse alveolar injury, fibrous myxoid exudate, interstitial inflammation, alveolar epithelial cell proliferation and shedding, and hyaline membrane formation. At present, antivirals are non-specific and mainly include lopinavir/ritonavir, remdesivir, and umifenovir. EK1 peptide and SARS-CoV-2-HR2P may be novel antiviral agents that can prevent infection. Convalescent plasma is generally a valid option. Although no vaccine is officially available, there are inactivated vaccines, vectored vaccines and nucleic acid-based vaccines in clinical trials. Prompt and strong measures have been taken to prevent the transmission of SARS-CoV-2 in China.

SARS-CoV-2, COVID-19, molecular characteristics, pathogenic mechanism, antiviral agents

doi: [10.1360/SSV-2020-0233](https://doi.org/10.1360/SSV-2020-0233)