

Catharine I. Paules,
医学博士

宾夕法尼亚州立大学医学院, Milton S. Hershey 医学中心, 宾夕法尼亚州 Hershey。

Hilary D. Marston,
医学博士, 公共卫生硕士

美国国家过敏和传染病研究所, 美国国立卫生研究院, 马里兰州 Bethesda。

Anthony S. Fauci,
医学博士

美国国家过敏和传染病研究所, 美国国立卫生研究院, 马里兰州 Bethesda。

冠状病毒感染——不仅仅是普通的感冒

人类冠状病毒 (HCoV) 长期被视为不重要的病原体, 导致原本健康人群患“普通感冒”。然而, 在 21 世纪中, 两种高致病性 HCoV——重度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)——从动物宿主中出现, 引起全球流行病, 其发病率和死亡率令人咋舌。2019 年 12 月, 另一种致病性 HCoV, 2019 年新型冠状病毒 (2019-nCoV), 在中国武汉被发现, 并导致严重疾病和死亡。随着局势的迅速演变, 目前尚不清楚该暴发的最终范围和影响。

冠状病毒是大型、带包膜的正链 RNA 病毒, 可分为 4 种属: α , β , δ 和 γ , 其中 α 和 β CoV 已知可感染人类。¹ 四种 HCoV (HCoV 229E、NL63、OC43 和 HKU1) 在全球范围内流行, 占成人上呼吸道感染的 10% 至 30%。冠状病毒在生态学上具有多样性, 蝙蝠具有最多的变异, 这表明它们是许多这类病毒的载体。² 围生的哺乳动物可作为中间宿主, 促进重组和突变事件, 并扩大遗传多样性。表面刺突 (S) 糖蛋白对宿主细胞受体结合至关重要, 并被认为是在宿主范围限制的关键决定因素。¹

直到近年, HCoV 因其在人类中的轻度表现型仍受到相对少的关注。这种情况在 2002 年发生了变化, 重度非典型肺炎病例在中国广东地区的繁衍导致了世界范围内的焦虑, 因为疾病通过国际旅行被传播至超过 20 多个

虽然这次爆发的轨迹无法预测, 但有效的应对措施需要从经典公共卫生策略的角度出发, 尽快采取措施, 并及时制定和实施有效的对策。

国家。² 新疾病被称为重度急性呼吸综合征 (SARS), 一种名为 SARS-CoV 的 β -HCoV 被确定为病原体。由于早期病例都有在活野味市场上人类与动物的接触历史, 因此强烈怀疑该病毒为人畜共患传播。³ 最初, 果子狸和猪被认为是动物载体, 然而, 随着越来越多的病毒序列数据的出现, 人们一致认为蝙蝠其实是天然宿主。

SARS 的常见症状包括发热、咳嗽、呼吸困难和偶尔水样腹泻。² 在感染患者中, 20% 至 30% 需要机械通气, 10% 死亡, 老年患者和有医学综合症的患者死亡率更高。人与人之间的传播也有记录, 主要在医疗保健环境中。这种医院内传播可以由基本病毒学来解释: SARS S 糖蛋白的主要人类受体, 人类血管紧张素转换酶 2 (ACE2), 被发现主要在下呼吸道, 而非上呼吸道。受体分布可能解释了上呼吸道症状的缺乏, 而且当患者已经住院时, 病毒脱落峰值出现在晚期 (≈ 10 天)。SARS 护理通常需要进行例如插管的气雾生成程序, 这也可能导致了医院内的广泛传播。

社区中确实发生了几起重要的传播事件, 例如, 香港京华国际酒店中的特征性迷你爆发, 受感染的顾客通过旅行在国际上传播了 SARS。另一个爆发发生在淘大花园的住宅区, 其中超过 300 名居民被感染, 由此提供了有时可能会发生 SARS-CoV 空气传播的证据。⁴ 近 20 年后, 对

与 SARS-CoV 传播相关的因素 (包括从自限性动物到人类传播, 到人类超级传播事件) 仍知之甚少。

最终, 经典的公共卫生措施终结了 SARS 疾病的流行, 但未能阻止 8098 名患者被感染, 774 人死亡之前发生。² 大流行给全球经济造成的损失估计在 300 亿至 1000 亿美元之间。¹ SARS-CoV 表明, 动物 CoV 可以翻越物种屏障, 从而扩大对流行病威胁的认识。

2012 年, 另一种高致病性 β -CoV 在中东呼吸综合征 (MERS) 得到识别时使菌种产生跳跃, 并且在一名死于呼吸衰竭的沙特男性痰液中识别出 MERS-CoV。³ 与在全球范围内迅速扩散传播, 并且在相对较短的时间内被遏制和消除的 SARS-CoV 不同, MERS 已经闷烧, 其特征是零散的人畜共患病传播和有限的人类传播链。MERS-CoV 尚未持续社区性传播; 相反, 它引起了爆炸性医院内传播事件, 在某些情况下, 与单个超级扩散相关, 这对医疗保健系统而言是灾难性的破坏。据世界卫生组织 (WHO) 称, 截至 2019 年 11 月, MERS-CoV 共导致 2494 例病例和 858 例死亡, 大部分在沙特阿拉伯。MERS-CoV 的自然宿主被推测为蝙蝠, 但人类传播事件主要归因于中间宿主, 即单峰骆驼。

MERS 与 SARS 具有许多临床特征, 如严重非典型肺炎, 但有明显关键差异。MERS 患者有明显的胃肠道症状, 并经常出现急性肾衰竭, 可能是由于 MERS-CoV S 糖蛋白与存在于下呼吸道以及胃肠道和肾脏中的二肽基肽酶 4 (DPP4) 相结合所致。³ MERS 的 50% 至 89% 的患者需要进行机械通气, 病死率为 36%。²

虽然 MERS 并未引起 SARS 所导致的国际恐慌, 但是这第二次高致病性人畜共患病 HCoV 的出现说明了该病毒家族所构成的威胁。2017 年, 世界卫生组织 (WHO) 将 SARS-CoV 和 MERS-CoV 列为其优先病原体清单中, 希望能够对研究和对抗 CoV 的制定进行激励。

世界卫生组织 (WHO) 的行动证明了这一先见之明的举措。2019 年 12 月 31 日, 中国当局报告了在中国武汉出现了一系列肺炎病例, 其中大多数患者报告接触过大型海鲜市场, 并出售各种活体动物。怀疑另一种致病性人畜共患病 HCoV 的出现, 并且在 2020 年 1 月 10 日, 上海公共卫生临床中心和公共卫生学院的研究人员及其合作者发布了一份完整的 2019-nCoV 基因组序列到公共数据库, 例证了暴发反应中的即时数据共享。初步分析表明, 2019-nCoV 与 SARS-CoV 具有一些氨基酸同源性, 并且可能能够使用 ACE2 作为受体。这对预测大流行潜力的发展有重要影响。2019-nCoV 的情况正在迅速蔓延, 目前病例计数已增加到数百人。武汉市一家医院的 15 名医疗保健从业人员感染证明了 2019-nCoV 的人与人之间的传播。此类传播可能导致持续流行的程度 (如有的话) 仍然是一个悬而未决的关键问题。到目前为止, 2019-nCoV 死亡率低于 SARS-CoV 和 MERS-CoV; 然而, 爆发的最终范围和影响尚未可见。

根据既往的人畜共有 CoV 爆发的经验, 公共卫生当局已经启动了备灾和应对措施。武汉领导已经关闭并消毒了第一个确定的市场。美国和其他几个国家已经开始

通讯作者: Anthony S. Fauci, 医学博士, 免疫调节实验室, 美国国家过敏和传染病研究所, 31 Center Dr, MSC 2520, Bldg 31, Room 7A-03, Bethesda, MD 20892-2520 (afauci@niaid.nih.gov)。

在主要入境口岸对武汉的客人进行入境筛查。在中国其他城市、泰国、日本和韩国的卫生从业者及时识别出旅行相关病例，将其隔离进一步护理。美国首例与旅行相关病例发生于1月21日，患者是一名曾到访武汉的中国年轻男性。

此外，生物医学研究人员正在使用 SARS-CoV 和 MERS-CoV 作为原型开发 2019-nCoV 的对策研发。例如，平台诊断模式正在被迅速调整，将 2019-nCoV 包括在内，从而可以尽早识别并隔离病例。广谱抗病毒药物，例如称为 remdesivir 的一种 RNA 聚合酶抑制剂，以及洛匹那韦/利托那韦和干扰素 β 在动物模型中表现出对抗 MERS-CoV 的希望，并正在评估其对 2019-nCoV 的活性。⁵ 还正在沿着应对 SARS-CoV 或 MERS-CoV 方法寻求开发疫苗。例如，美国国家过敏和传染病疫苗研究中心的科学家们使用了核酸疫苗平台方法。⁶ 在 SARS 期间，研究人员从获得 SARS-CoV 基因组序列至 1 期临床试验花了 20 个月时间，并已在其他病毒性疾病方面将该时间压缩为 3.25 个月。对于 2019-nCoV，他们希望通过使用信使 RNA (mRNA) 疫苗技术，更能加快速度。其他研究人员也采用相似的方式构建病毒载体和亚单位疫苗。

虽然这次爆发的轨迹无法预测，但有效的应对措施需要从经典公共卫生策略的角度出发，尽快采取措施，并及时制定和实施有效的对策。曾经被认为是相对良性的病毒家族病原体引起了又一次人类疾病爆发，这次爆发的出现强调了对新出现的传染性疾病的长期挑战，以及持续防备的重要性。

论文信息

在线发表于:2020年1月23日。

doi:10.1001/jama.2020.0757

利益冲突披露:无报告。

参考文献

1. de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host factors in coronavirus replication. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2018;419:1-42. doi:10.1007/82_2017_25

2. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(8):523-534. doi:10.1038/nrmicro.2016.81

3. Song Z, Xu Y, Bao L, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses*. 2019;11(1):11. doi:10.3390/v11010059

4. Yu IT, Li Y, Wong TW, et al. Evidence of airborne transmission of the severe acute respiratory syndrome virus. *N Engl J Med*. 2004;350(17):1731-1739. doi:10.1056/NEJMoa032867

5. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11(1):222. doi:10.1038/s41467-019-13940-6

6. Graham BS, Mascola JR, Fauci AS. Novel vaccine technologies: essential components of an adequate response to emerging viral diseases. *JAMA*. 2018;319(14):1431-1432. doi:10.1001/jama.2018.0345