

编者按:

从本期开始我们将连续发表有关新型冠状病毒的文章,助力对新型病毒的战斗。加油吧,勇往直前的医护人员;加油吧,辛劳献身的科研工作者;加油吧,英雄无畏的武汉人民。在党中央和习主席的领导下,全国人民和你们战斗在一起,胜利在一起。

文章编号: 1001-6325 (2020) 04-0433-07

新型冠状病毒肺炎专题 (1)

新型冠状病毒 SARS-CoV-2: 高致病性及其防治

刘 力*

(中国医学科学院基础医学研究所 北京协和医学院基础学院 病原学系, 北京 100005)

摘要:冠状病毒曾被认为是一类在人群中不致病的或仅引起轻微自愈性疾病的病原体。但是,在人类在进入 21 世纪的前 20 年中,却经历了 2002—2003 年的 SARS-CoV、2012 年的 MERS-CoV 和 2019—2020 年的 SARS-CoV-2 三次冠状病毒的世界范围的流行。其中尤以最近这次大流行最为严重。截至 2020 年 3 月 12 日,已造成全球逾 12.6 万人感染,其中死亡超过 4 600 人。与前两次冠状病毒暴发相似,SARS-CoV-2 也是经过跨物种传播由蝙蝠传给人类的,但中间宿主未知。与前两种冠状病毒相同,SARS-CoV-2 也属于下呼吸道病原体,易感染有基础性疾病(如糖尿病、高血压等)的年老男性。重症以上患者除表现不同程度的呼吸障碍外,还可伴有消化道症状,甚至发生心脏及肾脏功能改变。病理检测发现,危重症患者肺脏常呈实质性改变,大量黏稠液体充斥气道导致呼吸困难。此外,淋巴细胞减少,C 反应蛋白水平升高,大量炎症反应因子分泌导致细胞因子风暴,多脏器衰竭也是病情恶化重要指标。新冠肺炎患者间症状差别较大,需要根据患者的具体情况辨证施治;避免因治疗方法不当加重病情的进展,甚至导致患者死亡。本文将从新冠病毒的结构特点出发,对该病毒的来源、复制周期、致病性、发病特点及临床防治进行初步的回顾性综述。

关键词:第二株 SARS-冠状病毒;2019 冠状病毒疾病;复制;致死率;发病率

中图分类号:R373.1 文献标志码:A

The novel coronavirus SARS-CoV-2: high pathogenecity and its prevention and therapy

LIU Li*

(Department of Etiology, Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences, School of Basic Medicine,
Peking Union Medical College, Beijing 100005, China)

Abstract: Coronavirus has been regarded as safe pathogen that causes no diseases or only induces milder syndromes. However, At the first 20 years as human society enters into the 21st century, the world has experienced three coronaviral epidemics(SARS-CoV in 2002—2003, MERS-CoV in 2012 and SARS-CoV-2 in 2019—2020)

收稿日期:2020-03-05 修回日期:2020-03-07

基金项目:中国医学科学院创新工程(2017-I2M-3-007)

* 通信作者 (corresponding author): lliu8@263.net

with the most severe in the latest one. By March 12, 2020, this outbreak has caused more than 126 000 confirmed cases with over 4 600 deaths. Similar with the previous two outbreaks, SARS-CoV-2 infection was also caused by cross species transmission that was believed to be derived from bats to human, although the intermediate hosts are still remained unknown. As the same as the previous two coronaviruses, SARS-CoV-2 also belongs to the pathogen that can infect lower respiratory tracts. Patients with underlying diseases such as diabetes and hypertension are more susceptible to this infection. The severe patients manifest not only different degrees of dyspnea, but also can sometimes develop functional damages in heart and/or kidney. The results of pathological autopsy indicated that the obstructive pulmonary ventilation failure in critical ill patients might be mainly due to the complete filling of excessive amount of viscous liquids in alveolar cavities and tracheas. Patients' conditions could be even worse when they develop the followings: lymphopenia, the increased level of CRP, cytokine storm caused by the large secretion of pro-inflammatory cytokines. Because of the quite differences in syndromes from patient to patient, diagnosis and treatment should be carefully evaluated and fully based on the illness as well as the patient's condition so as to avoid improper treatments that might aggravate disease progression and even cause the deadweight loss in lives. This review attempts to summarize the current knowledge about the typical features of this novel coronavirus such as the structure of the viral genome, the origin of the virus, life cycle, morbidity, disease progression and the strategies of clinical prevention and treatments.

Key words: SARS-CoV-2; COVID-19; replication; mortality; morbidity

呼吸道感染高发于冬季,如季节性感冒及流感等,但2019年12月初在武汉人群中发现一种未知的急性肺炎。2020年1月5日中国疾病预防控制中心成功从不明肺炎样本中分离到一种新的病原体,测序结果显示,该病原体为一种新的冠状病毒,该病毒被暂定为2019新型冠状病毒。2020年2月11日,国际病毒分类委员会(International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV)认为,新型冠状病毒属于严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(severe acute respiratory syndrome-related coronavirus)的一个新毒株,与2003年发现的SARS-CoV为姊妹株,均同属于冠状病毒科 β -冠状病毒属,因此,决定重新将其命名为第2个SARS-冠状病毒,即SARS-CoV-2^[1]。同一天,世界卫生组织(WHO)也在日内瓦宣布,将SARS-CoV-2引起的疾病命名为2019年冠状病毒疾病(Coronavirus Disease 2019),缩写为COVID-19。2020年3月11日,WHO宣布此次冠状病毒流行行为自2009年A型流感(H1N1)大流行以来的又一次世界大流行(pandemic)。截至2020年3月12日,我国累计确认感染人数为80 980人,其中重症4 257人,累计治愈62 912人,累计死亡3 173人。至此,全球已确诊患者约126 000人。与SARS(11%)^[2]及MERS(41%)^[3]所具有的较高总病死率不同,COVID-19的病死率较

低,约为3.9%。但是,如果以病毒毒性及感染性为依据进行分析,SARS-CoV-2应该是一种传染性超强的毒株,该病毒的人传人能力及所造成的绝对病死率将远远超过SARS-CoV及MERS-CoV的感染。本文将主要从该冠状病毒的基因组结构、传播途径、临床致病性特点以及现有的防治策略等方面对现有文献进行初步概述与总结。

1 冠状病毒的基因组结构及复制周期

国际病毒分类委员会将冠状病毒科(Coronaviridae)归属于核糖病毒域(Riboviria)套式病毒目(Nidovirales)^[1]。冠状病毒科下面又分为四个属(Genus),分别称为: α 冠状病毒、 β 冠状病毒、 γ 冠状病毒和 δ 冠状病毒。目前包括SARS-CoV-2在内共有七个已知人冠状病毒,它们均来自 α 冠状病毒(HCoV-NL63, HCoV-229E)及 β 冠状病毒(HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV, SARS-CoV-2和MERS-CoV)。其中SARS-CoV和SARS-CoV-2相关性最高且同属于萨克 β 冠状病毒(*Sarbecovirus*)亚属(subgenus)^[1]。

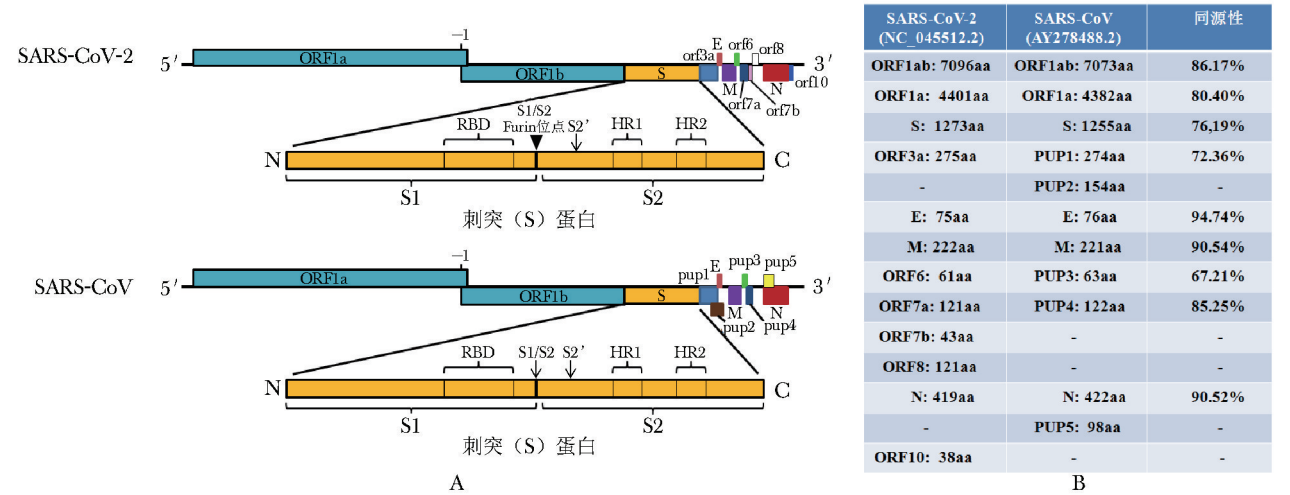
SARS-CoV-2属于有包膜的单股正链RNA病毒,基因组长度约为29 903核苷酸^[4],冠状病毒为最大的RNA病毒,病毒颗粒直径约为100 nm。其

基因组结构 5'端有帽子结构,3'端有多聚腺苷酸 poly(A) 尾。从 5'至 3'依次为: ORF1a、ORF1b、S、ORF3a、E、M、ORF6、ORF7a、ORF7b、ORF8、N 及 ORF10 等 12 个开放阅读框(图 1)。前 2/3 基因组内存在两个大的阅读框 ORF1a 和 ORF1b,可编码两个复制酶相关的多蛋白前体 pp1a 和 pp1ab。冠状病毒需要通过一种叫做核糖体阅读框移位(ribosomal frameshift)的机制,在 ORF1a 末端向 5'端错位一个核苷酸(-1)合成 1b(图 1),最终翻译成完整的多蛋白前体 pp1ab^[5]。研究显示,冠状病毒感染细胞后会在胞质形成 200~350 nm 大小的双层膜泡状细胞器样结构,是病毒重要的转录与复制场所。

冠状病毒核酸复制机制比较复杂,进入细胞质后,病毒+RNA 基因组在自身 RdRp 聚合酶作用下,从 3'开始进行复制,复制过程既可以产生连续性负

链(-strand)全基因组 RNA,也可以在遇到转录调节序列元件(TRS)后以不连续方式互补合成 5'近末端的先导序列(leader sequence),从而产生一系列 5'及 3'均共末端的负链亚基因组 RNAs(-sgRNAs)^[6]。在这些负链 RNA 基础上进一步合成正链全基因组 RNAs 或 sgRNAs。正链全基因组 RNA 可作为子代病毒基因组被组装到病毒颗粒中,而正链 sgRNAs(含部分正链全基因组 RNA)可作为 mRNAs 模板合成病毒复制所需的调控蛋白及结构蛋白。在受染细胞中可检测到 dsRNA 复制中间体结构,但由于受染细胞中正链 RNA 的量是负链 RNA 的 50~100 倍^[6-7],因此,负链 RNA 主要以 dsRNA 形式存在。

冠状病毒复制所需的 RdRp 聚合酶几乎不具备校正(proof reading)功能,作为补救措施 SARS-CoV 还编码一种具有校正及修复功能的外切酶(Nsp14)^[8]。虽然如此,这种补救措施也只能抬高发生复制错误



A. SARS-CoV-2 及 SARS-CoV 开放阅读框分布。两株病毒有同源性的蛋白间用相同颜色表示,没有同源性蛋白间用不同颜色表示,编码区放大部分表示 S 基因编码的刺突蛋白,箭头代表蛋白酶切割位点;实心三角箭头表示切割信号放大,特指弗林(Furin)蛋白酶识别位点,与病毒感染性增强密切相关; B. SARS-CoV-2 及 SARS-CoV 的所有开放阅读框翻译氨基酸大小及所编码蛋白的同源性比较。SARS-CoV-2 有 12 个开放阅读框,而 SARS-CoV 有 11 个。

A. The distributions of the open reading frames (ORFs) along SARS-CoV-2 and SARS-CoV genomes. Proteins with significant homologies between the two strains were marked with the same colors, while proteins with no homology between the two strains were marked with the distinct colors. The enlarged spike protein was encoded by the S gene with the arrows indicating the consensus cleavage sites recognized by host proteases, while the solid triangle arrow indicates the recognized site by Furin, with which a virus could possess high virulence. B. The comparisons of the lengths of amino acids and the degrees of protein homologies of the all corresponding ORFs derived from both SARS-CoV-2 and SARS-CoV. SARS-CoV-2 has 12 ORFs, while SARS-CoV has 11 ones.

图 1 SARS-CoV-2 及 SARS-CoV 基因组结构比较及编码蛋白同源性比较

Fig 1 The comparisons of genomic structures and homologies of viral encoded proteins between SARS-CoV-2 and SARS-CoV

的阈值,并不能完全阻止突变的发生及复制过程中出现的错误^[9]。病毒基因组改变大致可有三种结局:1)病毒的毒力增强;2)病毒的毒力不变;3)病毒的毒力减弱。前期的研究显示,鼠冠状病毒 MHV 不同毒株间先导序列可以发生 5'缺失、内部缺失、碱基取代等多种突变形式。特别是 TRS 上有三个核心元件(CE)的病毒株比只有两个 CE 元件的病毒株的毒性更强^[10-12],说明冠状病毒先导序列的改变可以影响病毒的毒力。此外,对所收集的 76 株 SARS-CoV 先导序列分析比较发现,SARS-CoV 先导序列几乎不发生内部缺失、碱基取代等突变形式,只有 5'→3'单一动态渐进式缺失^[12]。重要的是,研究发现在 SARS-CoV 传播的晚期阶段病毒基因组出现大片段缺失^[13],5'末端的先导序列也被完全缺失掉^[12],因此,关键调控原件及大范围基因组缺失很有可能是导致 SARS-CoV 不能有效复制,并最终消失的一个重要原因。2019 新型冠状病毒 SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 序列同源性高达 80%,且同属于 β 冠状病毒属中萨克 β 冠状病毒(*Sarbecovirus*)亚属,亲缘关系很近,因此据此推测,SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 很有可能趋于同一结局。

冠状病毒的刺突(S)蛋白在病毒感染靶细胞过程中发挥重要作用(图 1)。S 蛋白可分为 S1 和 S2 两个部分,S1 含有一个受体结合域(RBD),可与细胞表面 SARS-CoV 受体血管紧张素转换酶 2(ACE2)^[14]结合;而 S2 部分有两个七肽重复序列 HR1 和 HR2,参与病毒与细胞膜的融合。研究显示,在 SARS-CoV RBD 与 ACE2 发生相互作用的 14 个氨基酸残基中,有 8 个在 SARS-CoV-2 的 S1 中是保守的,说明 ACE2 应该也是 SARS-CoV-2 的受体^[15]。Coutard 等^[16]最早发现 SARS-CoV-2 病毒的 S1/S2 切割位点上存在一个保守的弗林蛋白酶(Furin)识别位点,该位点在 SARS-CoV 的 S 蛋白 S1/S2 切割位点上并不存在。冠状病毒 S 蛋白除具有 S1/S2 切割位点外,在 S2 近氨基端还存在第二个被称为 S2'的蛋白酶切割位点,并且 SARS-CoV-2 的 S2'切割位点及紧随其后的内部融合多肽(IFP)序列都与 SARS-CoV 完全相同^[16]。携带 Furin 蛋白酶识别位点被认为与流感病毒高致病性直接相关^[17]。最近有研究还显示,在感染性支气管炎病毒(也属于冠状病毒)的 S 蛋白上引入 Furin 识别位点可大

大提升该病毒的毒力。接种这种改造过的病毒后,感染动物病情加重,特别是可以出现嗜神经毒性症状等^[18]。

2 病毒溯源及传播途径

序列比对发现 SARS-CoV-2 与蝙蝠冠状病毒高度同源,说明 SARS-CoV-2 来源于蝙蝠。蝙蝠是唯一能飞的哺乳动物,某些种类的蝙蝠在进化上更接近灵长类。

依此可以推测,蝙蝠来源的病原体更易感染人类。虽然如此,蝙蝠与人类仍然属于两个遗传背景差异很大的物种,因此,在蝙蝠将 SARS-CoV-2 传到人类的过程中,SARS-CoV-2 病毒本身至少需要跨越三个重要阶段:1)一次性感染新的宿主(如中间宿主或人类)但不发生后续的传播(病毒外溢到“终结”宿主);2)在疾病流行(暴发)前夕,病毒外溢并在新宿主群引发局部链的传播;3)持续流行(暴发)并引发在新宿主群疾病的宿主-宿主间传播^[19]。

此次 SARS-CoV-2 传播途径主要通过呼吸道飞沫传播,以及密切接触传播,潜伏期 3~7 d。此外,也有报道称从患者粪便及尿液等排泄物中检测到了活病毒的存在,因此,除不能排除 SARS-CoV-2 可通过粪口传播外,也不能排除 SARS-CoV-2 污染的食物经口传播。报道显示,疫情暴发后,有关方面曾在华南海鲜批发市场内的多个位置,如商贩的销售台面等,检测出 SARS-CoV-2。虽然 SARS-CoV-2 来源于蝙蝠,但在冬季蝙蝠一般有冬眠的习性,蝙蝠有可能不是这次疫情 SARS-CoV-2 的直接携带者。为此,蝙蝠需要将 SARS-CoV-2 传给一个中间宿主作为“载体”,从这个中间宿主复制形成感染源后再传给人类,进而完成二次跨物种传播(图 2)。

与 MERS-CoV 及 SARS-CoV 不同,SARS-CoV-2 具体传播方式也有自己的特点。MERS-CoV 及 SARS-CoV 感染流行时主要以医源性传播为主,即患者就诊后传染给医护人员导致进一步暴发。SARS-CoV-2 主要为社区性或家庭聚集性传播^[20]。

3 致病性

基本感染数(R_0 , basic reproduction number)可作为衡量某一病原体传染性强弱的重要指标,数值

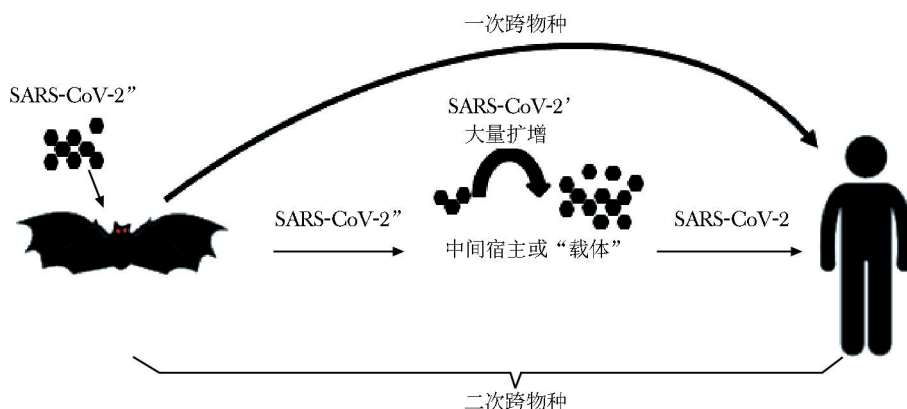


图 2 SARS-CoV-2 跨物种传播可能的路径

Fig 2 The possible paths of the cross-species transmissions of SARS-CoV-2

越大传染性就越强。新冠病毒 SARS-CoV-2 在暴发初期的 R_0 值至少大于 1 : 2.9^[21], 即每一个受染者可将病毒传染给至少 3 个以上正常人。 R_0 数值不是一成不变的, 它随不同流行阶段病原体感染性的变化而变化, 目前尚未有 R_0 值在此次疫情中进一步增大的研究报道。

SARS-CoV-2 感染可引起多种临床症状, 不仅仅只限于呼吸系统疾病。COVID-19 诱发呼吸道症状明显, 发烧、咳嗽及呼吸困难多为典型的三个症状, 分别占比 88.7%、67.8% 及 18.7%^[22]。除典型呼吸道症状外, 某些受染患者还表现出疲倦 (38.1%)、肌肉或关节疼痛 (14.9%)、恶心或呕吐 (5%) 及腹泻 (3.8%) 等症状^[22]。因此, 新冠肺炎 COVID-19 除多数以呼吸道症状就诊外, 某些患者还表现出消化道症状甚至无症状, 可以累及肺脏以外的其他脏器如心脏及肾脏等^[23]。个别患者还会出现抽搐、膝反射亢进、四肢张力升高及颈抵抗等中枢神经症状。

化验检测常显示淋巴细胞减少, 血氧饱和度降低, 乳酸脱氢酶 (LDH) 升高, C 反应蛋白升高, 重症及危重症患者多种促炎性因子升高, 可形成细胞因子风暴, 造成多脏器损伤。重症及危重症患者胸部 CT 扫描常显示肺脏呈不同程度的磨玻璃样改变, 危重者常可检测到肺实变。尸检病理显示多脏器受累, 尤以肺部病变严重, 包括肺泡扩张、气道分泌性黏液充斥^[24]、肺纤维化、肺实变等。

4 预防与治疗

截至 2 月 27 日已有超过 270 余种抗新冠药物

注册进入临床试验^[25], 其中有些药物已经在治疗其他感染性疾病中证明有效, 因此属于老药新用, 可加快临床审批过程, 尽早用于临床^[26]。

吸氧通气治疗。许多 SARS-CoV 患者经常以发烧、呼吸困难等症状入院, 氧饱和度 <95%, 需给予吸氧治疗。重症及危重症患者常需要给予有创机械通气、肺复张等治疗, 以缓解呼吸困难症状。根据患者肺脏黏性物质增多等情况, 可改由俯卧位进行治疗等。

康复者血清治疗。由于 SARS-CoV-2 感染人体后会产生抗病毒抗体, 因此采集康复患者血清, 将血清输入危重患者体内, 以达到抑制 SARS-CoV-2 病毒复制的目的。但其制备尚未标准化, 安全性也需要进一步评估。

瑞德西韦 (Remdesivir) 在治疗新冠肺炎中已被应用, 并获得了一定较好疗效^[27]。瑞德西韦属于核苷类抑制剂, 可靶向抑制冠状病毒 RdRp 及病毒编码的外切酶活性^[28]。在体外研究中瑞德西韦可有效抑制 SARS-CoV-2 复制^[29]。磷酸氯喹 (chloroquine phosphate) 是传统抗疟疾药物, 在临床上已经应用 50 余年, 目前在临床应用取得较好抗病毒疗效。

干细胞治疗。研究显示, 静脉输入人间充质干细胞 (MSC) 对新冠病毒引起的不同程度的 COVID-19 具有广泛的疗效^[30]。经过 2~3 周治疗, 入组的 7 例患者症状全部缓解, 用药安全可靠, 无不良反应。

用病毒疫苗对冠状病毒感染进行预防, 将是最终消灭冠状病毒的最安全有效的方法。目前至少已

有 20 余种 SARS-CoV-2 疫苗正在进行研究。目前国内开展的疫苗研发策略主要有以下六种:一是 SARS-CoV-2 减毒疫苗,二是构建 SARS-CoV-2 病毒样颗粒 VLP 疫苗,三是多肽疫苗,四是 DNA 疫苗,五是 mRNA 疫苗,六是重组腺病毒疫苗,以腺病毒为载体同时表达 SARS-CoV 及流感病毒表面抗原,以达到双重预防效果。

5 小结

目前全国疫情得到初步控制,但在此次大流行的回顾总结将会使我们更深刻地认识抗疫过程带给我们的宝贵经验,为建立安全可靠更加全面的国家健康安全保障体系提供重要信息。

由于冠状病毒 SARS-CoV-2 感染所引发的呼吸

系统相关疾病具有急性进行性特点,抢救时间点及所救治方法的有效性会变得尤为重要。需要在第一时间对危重症者开展有效的对症治疗,尝试选择最简单有效方法才为抢救生命赢得宝贵时间。针对危重患者大量黏性分泌液阻塞肺泡呼吸道这一重要病因,改用俯卧位清理分泌物并进行通气,可显著改善患者血氧饱和度,在短时间内使相当多的危重患者转危为安。

有效控制重大传染病发生的时间窗口至关重要。传染病尤其是烈性传染病的传播范围及速度都是不容低估的,由于受染个体从感染到发病有一定的潜伏期,因此需要抢时间尽早采取有效措施,只有早发现早隔离,将疫情及传染源控制在最小范围内,才是唯一正确的选择。

参考文献:

- [1] Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, *et al.* The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 [J]. *Nat Microbiol*, 2020, <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>.
- [2] Mu F, Niu D, Mu J, *et al.* The expression and antigenicity of a truncated spike-nucleocapsid fusion protein of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus [J]. *BMC Microbiol*, 2008, 8: 207.
- [3] Cunha CB, Opal SM. Middle East respiratory syndrome (MERS): a new zoonotic viral pneumonia [J]. *Virulence*, 2014, 5: 650-654.
- [4] 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.
- [5] Hagemeijer MC, Rottier PJ, de Haan CA. Biogenesis and dynamics of the coronavirus replicative structures [J]. *Viruses*, 2012, 4: 3245-3269.
- [6] Sawicki SG, Sawicki DL, Siddell SG. A contemporary view of coronavirus transcription [J]. *J Virol*, 2007, 81: 20-29.
- [7] Sawicki DL, Wang T, Sawicki SG. The RNA structures engaged in replication and transcription of the A59 strain of mouse hepatitis virus [J]. *J Gen Virol*, 2001, 82: 385-396.
- [8] Minskaia E, Hertzog T, Gorbalenya AE, *et al.* Discovery of an RNA virus 3'→5' exoribonuclease that is critically involved in coronavirus RNA synthesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103: 5108-5113.
- [9] Jackwood MW, Hall D, Handel A. Molecular evolution and emergence of avian gammacoronaviruses [J]. *Infect Genet Evol*, 2012, 12: 1305-1311.
- [10] Cowley TJ, Weiss SR. Murine coronavirus neuropathogenesis: determinants of virulence [J]. *J Neurovirol*, 2010, 16: 427-434.
- [11] Miura TA, Travanty EA, Oko L, *et al.* The spike glycoprotein of murine coronavirus MHV-JHM mediates receptor-independent infection and spread in the central nervous systems of Ceacam1a^{-/-} Mice [J]. *J Virol*, 2008, 82: 755-763.
- [12] Liu L, Chen W. Leader sequences of coronavirus are altered during infection [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2018, 23: 27-35.
- [13] Chiu RW, Chim SS, Tong YK, *et al.* Tracing SARS-coronavirus variant with large genomic deletion [J]. *Emerg Infect Dis*, 2005, 11: 168-170.
- [14] Li W, Moore MJ, Vasilieva N, *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus [J]. *Nature*, 2003, 426: 450-454.
- [15] Wan Y, Shang J, Graham R, *et al.* Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS [J]. *J Virol*,

- 2020, pii: JVI.00127-20. doi: 10.1128/JVI.00127-20.
- [16] Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, *et al.* The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade [J]. *Antiviral Res*, 2020, 176: 104742.
- [17] Kido H, Okumura Y, Takahashi E, *et al.* Role of host cellular proteases in the pathogenesis of influenza and influenza-induced multiple organ failure [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1824: 186-194.
- [18] Cheng J, Zhao Y, Xu G, *et al.* The S2 subunit of QX-type infectious bronchitis coronavirus spike protein is an essential determinant of neurotropism [J]. *Viruses*, 2019, 11(10). pii: E972. doi: 10.3390/v11100972.
- [19] Parrish CR, Holmes EC, Morens DM, *et al.* Cross-species virus transmission and the emergence of new epidemic diseases [J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2008, 72: 457-470.
- [20] Liu J, Liao X, Qian S, *et al.* Community transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020 [J]. *Emerg Infect Dis*, 2020, 26. doi: 10.3201/eid2606.200239.
- [21] Zhao S, Lin Q, Ran J, *et al.* Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak [J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 92: 214-217.
- [22] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, *et al.* Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China [J]. *N Engl J Med*, 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- [23] Huang C, Wang Y, Li X, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395: 497-506.
- [24] Xu Z, Shi L, Wang Y, *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, pii: S2213-2600(20)30076-X. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- [25] Zhang Q, Wang Y, Qi C, *et al.* Clinical trial analysis of 2019-nCoV therapy registered in China [J]. *J Med Virol*, 2020, doi: 10.1002/jmv.25733.
- [26] Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV) [J]. *Biosci Trends*, 2020, doi: 10.5582/bst.2020.01020.
- [27] 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: 929-936.
- [28] Agostini ML, Andres EL, Sims AC, *et al.* Coronavirus susceptibility to the antiviral Remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease [J]. *mBio*, 2018, 9(2). pii: e00221-18. doi: 10.1128/mBio.00221-18.
- [29] Wang M, Cao R, Zhang L, *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro [J]. *Cell Res*, 2020, 30: 269-271.
- [30] Leng Z, Zhu R, Hou W, *et al.* Transplantation of ACE2-mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia [J]. *ChinaXiv*, 2020, 202002.00080.

新闻点击

抗生素过度使用可能提高结肠癌概率

发表在《肠病学》(*Gut*)上的一项大型研究表明,使用某些抗生素,尤其是多次或长期使用,可能会导致结肠癌风险。

研究人员发现,随着人们抗生素(主要是青霉素类和头孢菌素类)使用量的增加,他们被诊断为结肠癌的概率也随之增加,这种风险与杀死厌氧菌的抗生素有关。研究表明,肠道微生物群,也就是大量聚集在结肠中的微生物,其生态平衡对健康有广泛的影响。肠道微生物群的破坏可能会为促癌细菌的生长开辟道路,某些细菌如大肠杆菌在某些情况下可能会导致结肠癌。

这项研究结果是基于超过 166 000 例在 1989—2012 年收集的中年和老年初级保健患者的信息,近 29 000 例患者在某个时间被诊断为结肠癌或直肠癌,其中每例患者与 5 例没有癌症的患者进行了比较。研究结果显示,服用抗生素时间越长,患结肠癌风险越高,服用抗生素两周,风险增加 9%;服药超过 60 d,总患病风险增加 17%。