



新型冠状病毒肺炎的诊断、治疗和预防*

武 敏 郭 俊 潘 越 李嘉伟 练家圻 王子鑫 王超群 张 峰**

(内蒙古农业大学生命科学学院, 纳米生物医学实验室, 呼和浩特 010010)

摘要 新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 是一种由严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 引发的传染病. 此种病毒传染性强, 患者感染后会出现严重的急性呼吸道感染症状, 部分患者感染后预后极差甚至死亡, 其严重地影响到人们的正常生活. 现阶段各个国家正在积极地进行相关研究, 并对疫情爆发后所要采取的应对方案进行了深入探讨. 本文围绕 SARS-CoV-2 的病原学特点、致病机理和检测方法以及 COVID-19 的治疗和预防等方面进行重点讲述.

关键词 新型冠状病毒肺炎, 严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2, 病原学特点, 治疗, 预防

中图分类号 R3, R4

DOI: 10.16476/j.pibb.2021.0141

2019年12月中国湖北省武汉市报告了几例病因不明的肺炎, 随后中国疾病预防控制中心 (Chinese Center for Disease Control and Prevention, CCDC) 又从患者的咽拭子样本中鉴定出一种新型冠状病毒^[1]. 在这种肺炎的早期阶段, 患者会出现严重的急性呼吸道感染症状, 不过大多数患者的症状较轻、预后良好, 但其中一部分患者会迅速发展为急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)、急性呼吸衰竭和其他比较严重的并发症, 甚至死亡. 世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 将这种疾病最终命名为新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19), 它是一种由严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 引发的传染病^[2]. 本文主要概括了 SARS-CoV-2 的病原学特点、致病机理和检测方法以及 COVID-19 的治疗和预防等方面的研究进展.

1 SARS-CoV-2的病原学特点

SARS-CoV-2 是一种具有包膜结构、不分节段的单股正链 RNA 病毒^[3]. 该病毒形态呈球形和多形性, 直径在 80~120 nm 之间, 病毒边缘表面有突起, 形态类皇冠状, 病毒包膜结构上有刺突糖蛋白 (spike glycoprotein, S 蛋白)、小包膜糖蛋白

(small envelope glycoprotein, E 蛋白)、核蛋白 (nucleoprotein, N 蛋白) 和膜糖蛋白 (membrane glycoprotein, M 蛋白), 少数种类中还含有血凝素糖蛋白 (haemagglutinin-esterase, HE 蛋白) (图 1). E 蛋白和 M 蛋白主要参与病毒的装配过程, N 蛋白包裹基因组形成核蛋白复合体^[4-5]. 通过分子模拟技术发现^[6], SARS-CoV-2 细胞膜表面的 S 蛋白受体结合区 (receptor-binding domain, RBD) 与人体

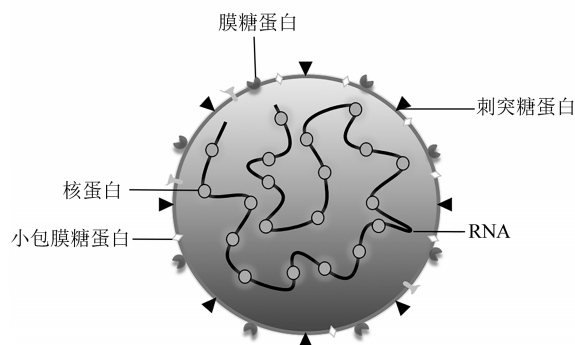


Fig. 1 The structure of SARS-CoV-2

图1 SARS-CoV-2的结构图

* 内蒙古农业大学生命科学学院科研创新团队项目 (TD202105) 资助.

** 通讯联系人.

Tel: 18004718828, E-mail: fengzhang1978@hotmail.com

收稿日期: 2021-05-14, 接受日期: 2021-08-24

受体血管紧张素转换酶2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 结合的亲和力要远远高于 SARS-CoV 的 RBD 与它的结合力, 这也是 COVID-19 之所以传染性很强的原因。

2 SARS-CoV-2 的入侵与致病机制

SARS-CoV-2 感染人体引起的症状包括 ARDS、急性心脏损伤或急性肾损伤^[7] 等, 这表明 SARS-CoV-2 可感染多种人体组织。一般情况下, 病毒与靶细胞表面的宿主受体结合以引起感染, 膜蛋白介导的膜融合使包膜病毒得以进入细胞^[8], SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 都可利用 ACE2 进入细胞。ACE2^[9] 是一种锌羧肽酶, 其可通过去除 C 端苯丙氨酸残基使有效的血管紧张素原 II (angiotensinogen II, Ang II) 失活, 生成七肽 Ang, 这种转换抵消了 Ang II 的升压功能。ACE2 已经成为肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 的一个强力负调节因子, 在心血管系统和许多其他器官中显示出保护作用, 广泛分布于人体的各个组织, 包括心、肺、肾、脑、睾丸、肝脏和小肠, 所以这点也充分解释了为什么 SARS-CoV-2 会感染人体的多个组织。

在 SARS-CoV-2 衣壳上的 S 蛋白与 ACE2 结合和相互作用后, 解整合素-金属蛋白酶 17 (recombinant A disintegrin and metalloprotease 17, ADAM17) 被激活, 使得 ACE2 从细胞表面脱落^[10], 导致局部组织 Ang II 和透明质酸升高, 从而导致 ARDS^[11], 这也是 COVID-19 患者的主要死因。

3 COVID-19 的检验诊断

3.1 COVID-19 常见症状及常规检查

COVID-19 患者常见的临床特征有发热、咳嗽、喉咙痛、头痛、疲劳、肌痛、呼吸困难, 甚至结膜炎等, 另外一部分比较严重的患者会发展为肺炎、呼吸衰竭甚至死亡^[12]。

COVID-19 具体的诊断方法是通过对患者的呼吸道样本 (咽拭子、鼻咽拭子、痰、气管内抽吸物和支气管肺泡灌洗) 采集后并进行特定的分子检测来判断患者是否感染 SARS-CoV-2。有时在患者的粪便中也可能检测到该病毒的存在, 严重的情况下还可能在患者的血液中检测到该病毒^[12]。

其他常规实验室检查结果也有一定的规律可循, 例如, COVID-19 患者的白细胞计数通常是正

常的或偏低的, 有些患者可能存在淋巴细胞减少症, 有些患者血小板计数通常正常或略低, 有些患者 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 和红细胞沉降率普遍升高, 而降钙素原水平通常正常。当然谷丙转氨酶、谷草转氨酶的比值 (glutamic pyruvic transaminase/glutamic oxaloacetic transaminase, ALT/AST)、凝血酶原时间、肌酐、D-二聚体、肌酸激酶和乳酸脱氢酶升高的水平等情况常与 COVID-19 患者的病情严重性相关^[12]。

通常情况下, COVID-19 患者的胸部 X 光 (chest X-Ray, CXR) 显示双侧浸润, 但在疾病早期可能显示正常。相比较 X 光而言, 计算机断层扫描 (computer tomography, CT) 检查对于 COVID-19 的诊断来说具有更高的敏感性和特异性。一般情况下, COVID-19 患者 CT 通常表现为浸润性病变、磨玻璃样阴影和亚节段性实变, 而无症状的患者或没有其他临床证据表明受此病毒感染的呼吸道受累患者, CT 通常也提示异常。因此在分子诊断为阴性的疑似病例中, 异常的 CT 扫描结果已经被用来作为诊断 COVID-19 的依据, 并且医务工作者在统计临床病患数据时发现这些疑似病例中的很多人在重复分子测试中后续都有呈现阳性的情况^[12]。

WHO 根据 COVID-19 患者的不同临床表现发布了诊断分类的标准, 其根据患者的临床症状将其划分为轻微疾病、肺炎、严重肺炎、ARDS、败血症、感染性休克 6 种疾病类型。轻微疾病患者中无并发症的上呼吸道病毒感染者可能有非特异症状, 如发热、乏力、咳嗽 (有或无痰产生)、厌食等。有少部分患者还可能出现腹泻、恶心和呕吐, 老年人和免疫力低下者可能会出现非典型症状, 而对于肺炎患者的判定也有其对应的呼吸标准和指征。其总体要求是对患者的情况进行筛查和分诊, 即根据患者的诊断标准给予相应的治疗方案, 采取轻症隔离、重症用药、危重症氧疗与监测等原则来对患者进行临床管理^[13]。

3.2 COVID-19-RdRp/HEL 实时逆转录-聚合酶链反应 (RT-PCR) 检测

逆转录-聚合酶链反应 (reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR) (实时荧光聚合酶链反应) 仍然是全世界最有用的 COVID-19 实验室诊断方法^[14]。据报道, Chan 等^[14] 建立了 3 种实时 RT-PCR 检测方法, 分别针对 SARS-CoV-2 RNA 依赖 RNA 聚合酶 (RNA dependent RNA polymerase, RdRp)/解旋酶 (helicase, Hel)、刺

突 (spike, S) 和核衣壳 (nucleocapsid, N) 基因. 发现在3种新的检测方法中, COVID-19-RdRp/HEL法的体外检测下限最低, 并将其与已报道的RdRp-P2法^[15]进行了比较, 发现COVID-19-RdRp/HEL法在细胞培养和临床标本中与其他人致病性冠状病毒和呼吸道病原体不发生交叉反应, 而RdRp-P2法在细胞培养中与SARS冠状病毒发生交叉反应, 因此高灵敏度、高特异性的COVID-19-RdRp/HEL RT-PCR检测法可大大提高新冠肺炎的实验室诊断水平.

3.3 血清学检测——酶联免疫吸附法

SARS-CoV-2 RNA基因组的核酸检测现被广泛用于诊断COVID-19, 但临床中仍然非常需要测定抗体反应和确定血清转化率的化验方法. 尽管这种血清学检测不太适合检测急性感染患者, 但是这种检测方法也具有十分重要的应用价值^[16]. 首先, 血清学检测能够定性和定量地研究对SARS-CoV-2的免疫反应. 其次, 疫情中需要血清学调查来确定受影响地区的精确感染率, 这也是准确确定感染死亡率的一个基本变量. 更重要的是, 通过血清学检测可确定哪些人抗体反应强, 哪些人可以作为恢复期血清/血浆疗法的捐赠者. Amanat等^[17]通过连续稀释单个血清样品检测COVID-19患者血液中是否存在SARS-CoV-2抗体, 来完成SARS-CoV-2的血清学转换, 通过跟其他检测方法比较, 发现这种检测方式的优点是不需要处理传染性病毒, 而可以通过改变样品的稀释倍数以达到检测血清和血浆中抗体类型的目的. 大量实验数据表明, 酶联免疫吸附试验的AUC值在1:1 000的范围内有很强的血清阳转率.

3.4 基于场效应晶体管 (field-effect transistor, FET) 的冠状病毒传感器

这是一种石墨烯生物传感装置^[18], 原理和操作流程如下. 在FET的石墨烯片上涂上抗COVID-19 S蛋白的特异性抗体, 通过一种高效的界面偶联剂1-吡咯丁酸-N-羧基琥珀酰亚胺酯 (1-pyrenebutyric acid N-hydroxysuccinimide ester, PBASE) 用作探针连接剂, 将SARS-CoV-2偶联到石墨烯片上, 去检测鼻咽拭子和培养上清液中的SARS-CoV-2抗原蛋白, 达到检测SARS-CoV-2的目的. 值得一提的是, FET装置在磷酸盐缓冲液和100 pg/L的临床运输培养基中可检测到浓度低至1 pg/L的COVID-19 S蛋白, 此诊断方法具有高灵敏度和瞬时检测

SARS-CoV-2的能力, 且无需进行样品预处理或标记.

3.5 等离子体光热 (plasmonic photothermal, PPT) 效应和局域表面等离激元共振 (localized surface plasmon resonance, LSPR) 传感转导相结合的双功能等离子体生物传感器

这是一种二维金纳米岛 (gold nanoislands, AuNIs) 芯片装置^[19], 原理和操作流程如下. 在LSPR传感器路径中, 准直的宽光谱光束通过光阑-虹膜 (aperture-iris, I1/I2)、线偏振器 (linear polarizers, P1/P2) 和双折射晶体 (birefringent crystal, BC) 全反射在AuNi-介质界面上可进行LSPR检测, 在激发区利用激光二极管 (laser diode, LD) 在正常射入角度下对AuNIs产生PPT效应. 另外, AuNi传感器芯片的归一化吸光度在(523.4~539.7) ± 0.2 nm范围内表现出微调的峰值吸收, 在衰减全反射 (attenuated total reflection, ATR) 配置下的等离子体共振波长约为580 nm, 用于LSPR传感. 当等离子体共振频率照明时, 芯片会产生热量传递, 可提高基因序列杂交特异性, 因此互补DNA受体功能化的AuNIs可以通过核酸杂交对SARS-CoV-2的选定序列进行检测. 该仪器对SARS-CoV-2序列的检测有很高的灵敏度, 检测下限低至0.22 pmol/L, 不仅有助于准确区分两个相似的基因序列, 也可以实现精确检测多基因混合物中特定靶点的目的.

4 COVID-19的治疗

虽然现阶段针对COVID-19仍然没有特效的治疗药物, 但还是发现了很多可以缓解COVID-19患者病情和抑制SARS-CoV-2复制的药物. 例如, RdRp是病毒复制所必需的酶, Zhang等^[20]推测其可能也会成为抗病毒药物的潜在靶点, 于是将临床上使用的抗病毒药物加利地昔韦、法夫匹拉维和喷昔洛韦的化学结构与SARS-CoV-2结构进行了对接分析, 发现这些药物结构能够与SARS-CoV-2 RdRp的催化中心结合, 形成各种氢键和疏水相互作用, 推断这些药物可有效地靶向SARS-CoV-2的RdRp, 而此研究结果与这些药物在临床中治疗COVID患者时具有临床意义的情况也是相符合的. Pant等^[21]根据SARS-CoV-2主要蛋白酶的共结晶结构, 利用分子动力学模拟, 分析了SARS-CoV-2主要蛋白酶抑制剂的肽样结构所形成的必需残基以

及 SARS-CoV-2 蛋白和配体的相互作用, 筛选到了几种化合物 (洛比那韦、利托那韦、达鲁那韦) 可能会起到治疗冠状病毒疾病的效果, 但是有效与否还需要相应的临床试验进一步去验证. Jin 等^[22]通过分子模拟和细胞实验发现, 抗肿瘤药物卡莫氟对 SARS-CoV-2 的主蛋白酶 (main protease, MPro) 有抑制作用, 所以卡莫氟有望成为抗新冠病毒药物的先导化合物, 但具体的作用机制还需要进一步的研究.

3C 样蛋白酶 (3C-like protease, 3CLpro) 是冠状病毒复制所必需的高度保守蛋白酶, 是开发广谱抗病毒药物的重要靶点, 而黄芩素也被鉴定为 SARS-CoV-2 3CLpro 的第一个非共价、非肽类抑制剂, 其在细胞水平能有效抑制 SARS-CoV-2 的复制, 显示出较强的抗病毒活性, 而且黄芩素简单的化学结构、独特的作用方式和强大的体外抗病毒活性, 再加上临床试验中良好的安全性数据, 也说明了黄芩素很可能在未来作为抗 SARS-CoV-2 的新型药物^[23].

单克隆抗体是被动免疫治疗中抗病毒感染的主要生物治疗药物, 在许多疾病治疗中的潜力已经被大家所熟知. 位于 SARS-CoV-2 S 蛋白 S1 亚单位 RBD 的受体结合基序与细胞受体相互作用, 可介导病毒与宿主细胞的黏附, 因此它被认为是开发潜在的有效治疗冠状病毒感染的关键靶点. 同时由于 SARS-CoV-2 利用宿主 ACE2 进行黏附和进入, 所以针对 S 蛋白 RBD 的特异性中和单克隆抗体或与 ACE2 结合的特异性抗体可以有效地阻断病毒入侵^[24]. 据报道^[25], 有实验研究从 COVID-19 康复患者体内分离的 SARS-CoV-2 RBD 特异性记忆 B 细胞, 已成功克隆了两株人阻断单克隆抗体, 发现这两株单抗均能与 SARS-CoV-2 RBD 特异性结合, 从而阻断 SARS-CoV-2 RBD 与 ACE2 受体的相互作用, 因此这种人源性抗 SARS-CoV-2 RBD-ACE2 单抗有望作为 SARS-CoV-2 大流行的特异性预防和治疗药物. 同时也有研究发现, 恢复期血浆、血清和超免疫性免疫球蛋白在治疗病毒性严重急性呼吸道感染中可大大降低患者的死亡率和病毒载量, 有临床数据表明其可将患者死亡率降低 75% 且具有统计学意义^[26].

有研究表明^[27], COVID-19 患者呼吸道感染的发病机制在很大程度上与细胞因子风暴有关, 所以通过降低风暴因子对机体带来的损害也被视为一种有效治疗 COVID-19 的方法. 细胞因子风暴是一种

高炎症反应, 而褪黑素具有强大的抗氧化和抗炎活性, 其可减缓细胞因子风暴, 中和人体内产生的自由基, 达到防止肺部损伤的目的. 另外褪黑素价格低廉, 在非常宽的剂量范围内对人体无毒害作用, 因此使用褪黑素治疗 COVID-19 对于缓解 COVID-19 患者病情方面而言是非常可行的一种方式^[27].

在此次抗击 COVID-19 疫情的治疗中, 中药的价值也被无限地开发出来. 值得一提的是, 有研究发现, 莲花清瘟 (Lianhuaqingwen, LH)^[28] 作为中药复方制剂能有效对抗 SARS-CoV-2, 其中的有效成分木犀草素是金银花的主要成分. 利用分子对接技术发现, 木犀草素能与新出现的 SARS-CoV-2 主要蛋白酶紧密结合, 提示其可能具有较强的抗病毒活性, 并且其可用于筛选针对 SARS-CoV-2 主要蛋白酶位点的新化合物.

另外, 据报道^[29], 羟基氯喹 (hydroxychloroquine, HCQ) 在临床中是一种具有抗疟疾和抗风湿病功效的药物, 可防止炎症发作和器官损伤. 研究发现, HCQ 在 COVID-19 患者感染早期可能有抑制病毒复制的作用, 甚至在 HCQ 中加入阿奇霉素 (azithromycin, AZM) 比单独使用 HCQ 对病毒的清除效果更好, 但是 HCQ 的最佳剂量、疗程和副作用还需要经过大量临床试验进行评估. 而氯喹 (chloroquine, CQ) 这种药物可增加病毒-细胞融合所需的内体 pH 值, 因此也具有阻断病毒感染的潜力^[30]. 还有一部分药物是治疗时根据 COVID-19 患者的症状来进行选择的. 例如, 患有 COVID-19 和患有高原肺水肿 (high-altitude pulmonary edema, HAPE) 的病人均表现出动脉血氧分压与吸入氧分压比值降低的情况, 并伴有缺氧和呼吸急促的症状, 所以临床治疗时建议利用对高原肺水肿有效的药物治疗 COVID-19, 具体的治疗方案是使用乙酰唑胺有效地减少缺氧性肺血管收缩, 改善分钟通气量和肺活量, 使用硝苯地平 and 磷酸二酯酶抑制剂可降低肺动脉压从而提高患者的存活率^[31].

另外, 体外膜氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 也可作为 COVID-19 ARDS 患者的有效抢救和治疗方法之一^[32]. 据报道^[33], COVID-19 患者容易发生弥散性血管内凝血病变和与特定高炎症状态相关的血栓栓塞并发症, 因此可以采取早期血栓栓塞药物进行预防, 但是当使用 ECMO 辅助治疗和加大抗凝药物剂量用于重症 COVID-19 患者预防血栓堵塞时, 必须谨慎考虑各

方面的因素后再对患者进行相应的处理。

5 COVID-19的预防

经呼吸道飞沫和密切接触传播是 COVID-19 主要的传播途径, 在相对封闭的环境中长时间暴露于高浓度气溶胶的情况下, 也存在经气溶胶传播 COVID-19 的可能^[34]。针对这些传播方式, 各个地区也有不同的预防措施来阻止病毒的蔓延, 主要分为下面3大类。

5.1 基础预防

COVID-19 可通过唾液、粪便、尿液等传播, 出门戴口罩、勤洗手和保持良好的卫生习惯是非常有效的预防措施。除此之外, 保证室内空气流通、定期进行室内环境消毒和少去人群密集的場所等都是必要的预防 COVID-19 传播的措施^[35]。

5.2 隔离

隔离是有效的阻断疫情蔓延的措施之一, 一般是将疫区里的人分为感染者、疑似感染者和健康者, 把感染者和疑似感染者安置在指定地点接受治疗, 与健康者在地域上隔开, 在避免三类人群密切接触的同时也限制疫区人员的出入, 这样的隔离措施可以把疫情控制在特定的区域, 不仅能够有效减少病毒传播的机会, 也可以缩小疫区范围而及时地控制疫情的发展^[36]。

据报道, 有些地方根据疫区不同的病毒 RNA 浓度来进行划分疫区等级, 而在不同的国家中所实施的隔离方案也各有不同。中国政府采取将所有病例隔离收治的方案, 用方舱医院和定点医院分流普通和重症感染者, 使病毒只能在限定的区域存在, 可有效缩小病毒的传播范围, 但是此方案需要耗费大量的医护人员和医疗设备^[37]。

澳大利亚为应对这一挑战, 借鉴了多年来为应对流感大流行而开发的临床途径模型^[38], 将每一个感染者进行分类, 对不同程度的感染者进行分流, 起到治疗和隔离的作用, 由全科医生 (general practitioner, GP) 和急诊科 (emergency department, ED) 服务将感染的患者进行分类和分流, 最终在 ED 的诊断下判断是否需要住院隔离, 对重症感染者提供 10 d 的 ICU 隔离, 普通感染者提供 8 d 的病房隔离, 而对轻症感染者仅要求居家隔离。这种方案对于人口密度和流通较低的地区来说有一定的效果, 同时也可大大减缓医疗系统的压力, 但在一定程度来说病毒的传播范围还是很广泛, 极有可能造成社区传染。而英国和瑞典政府相

信群体免疫也是一种有效措施, 理论上是将人群中一定比例的人口进行免疫, 使未被免疫和不受感染的人口视为群体免疫, 简单来说就是把免疫者填充在感染者和健康者之间充当作为隔离层, 达到阻止病毒传播从而实现消灭病毒的目的^[39], 也有研究表明群体免疫在防止某些季节性流感和传染病爆发方面发挥着至关重要的作用, 为易感染者创造了屏障, 但是一些严格的干预策略 (即隔离患者、自我隔离、社交距离) 仍然是必要的^[40]。

5.3 疫苗研发

在 2021 年初, 全球 200 多种疫苗正处于不同的研发阶段, 约 30 种疫苗已进入临床试验阶段, 其中 9 种疫苗已进入 1~3 期临床试验, 类型包括核糖核酸、脱氧核糖核酸、非复制病毒载体和灭活疫苗。由 Moderna 和 Pfizer/BioNTech 公司开发出的 RNA 疫苗, 目前处于 3 期临床试验, 疫苗类型都是基于脂质纳米粒包裹的 mRNA 来设计的, 靶抗原都是 S 蛋白。其采用多剂量注射方式, 引发体液和细胞免疫反应对人体进行免疫, 此类疫苗的优点是使用基因测序技术来制成疫苗, 不需要经过细胞培养等复杂程序, 但是脂质纳米粒对温度比较敏感, 不利于长期保存和运输。目前, 这两种疫苗都获得了美国政府的批准^[41]。Inovio Pharmaceuticals (一家美国生物技术公司) 开发了 DNA 疫苗, 疫苗类型是电穿孔 DNA 质粒疫苗, 其采用多剂量注射方式, 目前正处于 1 期和 2 期临床试验阶段。此疫苗的作用原理是其经过皮内注射后对细胞进行电穿孔, 以确保它被细胞吸收, 其靶抗原也是 S 蛋白, 注射该疫苗后会引发体液和细胞免疫反应。这种疫苗最重要的优点是电穿孔可产生强烈并持久的免疫反应。此类 DNA 疫苗不属于温度敏感型疫苗, 但也可能导致宿主基因的突变和整合, 其安全性和有效性需要进一步探究^[42]。由阿斯利康/牛津大学和康希诺生物公司/北京生物技术研究开发的非复制型病毒载体疫苗, 两者分别处于 3 期和 2 期临床试验阶段, 它们都利用腺病毒作为新冠肺炎疫苗的载体, 靶抗原都是 S 蛋白, 通过引发体液和细胞免疫反应来对人体进行免疫。阿斯利康的非复制型病毒载体疫苗的优点是可大规模生产, 并提供有效的免疫反应, 但其安全性和有效性需要进一步研究^[41]。由武汉生物制品研究所/国药集团、北京生物制品研究所/国药集团、科兴生物研究院开发的灭活疫苗, 都处于临床 3 期试验。这三家研究所生产疫苗中的靶抗原是全病毒, 区别是只有武汉研究

所研制的疫苗是多剂量接种. 武汉研究所疫苗和科兴疫苗所产生的免疫反应大多是体液免疫. 灭活病毒中病原体已经被杀死, 因此疫苗的安全性大大得到了保障^[43].

全球大规模 COVID-19 的疫苗接种, 有些人会出现或多或少的不良反应. 例如, 北京科兴生物制品有限公司的 COVID-19 灭活疫苗和天津康希诺生物股份公司的 Ad5-nCoV 腺病毒载体疫苗的临床试验结果表明, 接种疫苗者的不良反应主要表现为发热、疲乏、头痛、肌肉痛, 其均为自限性, 短期内均可自行缓解, 且接种人群中无严重异常反应发生. 即使人们在疫苗接种后偶发严重不良反应事件, 也应客观对待, 用科学证据评估接种疫苗的效益, 接种疫苗的益处远远大于风险, 因此目前看来接种疫苗依然是人们预防 COVID-19 的有效手段^[44].

上述研制的疫苗大多与 SARS-CoV-2 的 S 蛋白有关, 与 SARS-CoV 相比, SARS-CoV-2 有一个独特的 Furin 裂解位点, 其是指在 S 蛋白的 S1-S2 连接区 681~684 插入 4 个氨基酸残基 PRRA, 对 SARS-CoV-2 的人畜传播至关重要. 不幸的是, 根据每个残基的突变数量和突变 h 指数, S 蛋白是基因组中第二非保守的蛋白质, 而在过去的时间内大约有一半的 S 蛋白受体结合域残基发生了突变. 据报道^[45], COVID-19 恢复期患者感染后表现的中和抗体反应主要针对 S 蛋白, 继而发现针对 SARS-CoV-2 的中和抗体应答可对 SARS-CoV-2 感染起到一定的防御作用, 因此对 SARS-CoV-2 的预防有一定的临床意义. 因为 S 蛋白的分化和 S 蛋白的非保守区可能与其抗原性有关, 而在 S 蛋白中发现的高频率突变可能会降低 SARS-CoV-2 疫苗的免疫持久性, 所以在设计新疫苗时必须考虑现有的突变, 此外也有研究表明多种疫苗的鸡尾酒更有可能预防 COVID-19 的传播^[45].

6 展 望

综上所述, 各国政府对待疫情的积极响应以及疫苗的成功研制与接种等, 使得 COVID-19 疫情得到了一定程度的控制. 但是有研究表明, 印度马哈拉施特拉邦 SARS-CoV-2 变异株已经严重威胁到印度人民的生活, 该病毒变异株使得病毒传染力加强且患者感染后症状加重. 基于此情况, 研究组对印度西部马哈拉施特拉邦 COVID-19 病例的突增进行了基因组监测, 确定了此病毒中 S 蛋白中某些核苷

酸序列已经突变^[46]. 最近, SARS-CoV-2 出现了 3 种“令人担忧的变种”, 分别是英国变种 501Y.V1/B.1.1.7、南非变式 501.V2/B.1.351 和巴西变体 501Y.v3/P1 (谱系 B.1.1.28.1 的别名), 这些病毒变异株在整个基因组中都有多个突变, 包括 S 蛋白及其 RBD 中的几个突变等, 多种 SARS-CoV-2 变异株有可能造成全球传播^[46]. 因此 COVID-19 的疫情形势依旧很严峻, 我们对待疫情防控的态度要更加严谨认真, 也希望我们可以早日揭开 COVID-19 的神秘面纱并消灭 COVID-19.

参 考 文 献

- [1] 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**(10223): 507-513
- [2] Hui D S, Azhar E I, Madani T A, *et al.* The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis*, 2020, **91**: 264-266
- [3] Gorbalenya A E, Baker S C, Baric R S, *et al.* The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *NPG Open Access*, 2020, **5**(4): 536-544
- [4] 程婷婷, 洪如会, 王和林, 等. 新型冠状病毒 SARS-CoV-2 基因组结构与特征. *基因组学与应用生物学*, 2020, **39**(8): 479-483
Cheng T T, Hong R H, Wang H L, *et al.* *Genomics and Applied Biology*, 2020, **39**(8): 479-483
- [5] Wrapp D, Wang N, Corbett K S, *et al.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 2020, **367**(6483): 1260-1263
- [6] 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**(2): 271-280
- [7] Chaolin H, Yeming W, Xingwang L, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, **395**: 497-506
- [8] Chazal N, Gerlier D. Virus entry, assembly, budding, and membrane rafts. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2003, **67**(2): 226-237
- [9] Seif F, Aazami H, Khoshmirsafa M, *et al.* JAK inhibition as a new treatment strategy for patients with COVID-19. *Int Arch Allergy Immunol*, 2020, **181**(6): 467-475
- [10] Xu J, Sriramula S, Xia H, *et al.* Clinical relevance and role of neuronal AT1 receptors in ADAM17-mediated ACE2 shedding in neurogenic hypertension. *Circ Res*, 2017, **121**(1): 43-55
- [11] Hallgren R, Samuelsson T, Laurent T C, *et al.* Accumulation of hyaluronan (hyaluronic acid) in the lung in arespiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*, 1989, **139**: 682-687
- [12] Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *The Indian Journal of Pediatrics*, 2020, **87**(4): 281-286
- [13] World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance. *Pediatr Med Rodz*, 2020, **16**(1): 9-26
- [14] Chan J F, Yip C C, To K K, *et al.* Improved molecular diagnosis of

- COVID-19 by the Novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-PCR assay *in vitro* and with clinical specimens. *J Clin Microbiol*, 2020, **58**(5): e00310-20
- [15] Corman V M, Landt O, Kaiser M, *et al.* Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*, 2020, **25**(3): 2000045
- [16] Liu J, Lian R, Zhang G, *et al.* Changes in serum virus-specific IgM/IgG antibody in asymptomatic and discharged patients with reoccurring positive COVID-19 nucleic acid test (RPNAT). *Ann Med*, 2020, **53**(1): 34-42
- [17] Amanat F, Stadlbauer D, Strohmeier S, *et al.* A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nat Med*, 2020, **26**(7): 1033-1036
- [18] Seo G, Lee G, Kim M J, *et al.* Rapid detection of COVID-19 causative virus (SARS-CoV-2) in human nasopharyngeal swab specimens using field-effect transistor-based biosensor. *ACS Nano*, 2020, **14**(4): 5135-5142
- [19] Qiu G, Gai Z, Tao Y, *et al.* Dual-functional plasmonic photothermal biosensors for highly accurate severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 detection. *ACS Nano*, 2020, **14**(5): 5268-5277
- [20] Zhang W, Stephen P, Thériault J-F, *et al.* Novel coronavirus polymerase and nucleotidyl-transferase structures: potential to target new outbreaks. *J Phys Chem Lett*, 2020, **11**(11): 4430-4435
- [21] Pant S, Singh M, Ravichandiran V, *et al.* Peptide-like and small-molecule inhibitors against Covid-19. *J Biomol Struct Dyn*, 2020, **39**(8): 2904-2913
- [22] Jin Z, Zhao Y, Sun Y, *et al.* Structural basis for the inhibition of SARS-CoV-2 main protease by antineoplastic drug carmofur. *Nat Struct Mol Biol*, 2020, **27**(6): 529-532
- [23] Su H, Yao S, Zhao W, *et al.* Discovery of baicalin and baicalein as novel, natural product inhibitors of SARS-CoV-2 3CL protease *in vitro*. *bioRxiv*, 2020, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.13.038687>
- [24] Shanmugaraj B, Siri wattananon K, Wangkanont K, *et al.* Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2020, **38**(1): 10-18
- [25] Chen X, Li R, Pan Z, *et al.* Human monoclonal antibodies block the binding of SARS-CoV-2 spike protein to angiotensin converting enzyme 2 receptor. *Cell Mol Immunol*, 2020, **17**(6): 647 - 649
- [26] John M J, Maria S C, Kenneth B J, *et al.* The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis*, 2015, **211**(1): 80-90
- [27] Reiter R J, Sharma R, Ma Q, *et al.* Melatonin inhibits COVID-19-induced cytokine storm by reversing aerobic glycolysis in immune cells: a mechanistic analysis. *Med Drug Discov*, 2020, **6**: 100044
- [28] Yu R, Chen L, Lan R, *et al.* Computational screening of antagonists against the SARS-CoV-2 (COVID-19) coronavirus by molecular docking. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, **56**(2): 106012
- [29] Sun X, Ni Y, Zhang M. Rheumatologists' view on the use of hydroxychloroquine to treat COVID-19. *Emerg Microbes Infect*, 2020, **9**(1): 830-832
- [30] Velavan T P, Meyer C G. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health*, 2020, **25**(3): 278-280
- [31] Solaimanzadeh I. Acetazolamide, nifedipine and phosphodiesterase inhibitors: rationale for their utilization as adjunctive countermeasures in the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Cureus*, 2020, **12**(3): e7343
- [32] Goursaud S, Mombrun M, Cheyron D D. COVID-19 necrotising pneumonia and extracorporeal membrane oxygenation: a challenge for anticoagulation. *ERJ Open Res*, 2020, **6**(2): 00182-2020
- [33] Falcoz P E, Monnier A, Puyraveau M, *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation for critically ill patients with COVID-19 related acute respiratory distress syndrome: worth the effort?. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, **202**(10): 1477-1479
- [34] Zhang N, Shi T, Zhong H, *et al.* COVID-19 prevention and control public health strategies in Shanghai, China. *J Public Health Manag Pract*, 2020, **26**(4): 334-344
- [35] Wiersinga W J, Rhodes A, Cheng A C., *et al.* Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*, 2020, **324**(8): 782-793
- [36] Girum T, Lenti K, Geremew M, *et al.* Global strategies and effectiveness for COVID-19 prevention through contact tracing, screening, quarantine, and isolation: a systematic review. *Trop Med Health*, 2020, **48**(1): 91
- [37] Liu Y, Ning Z, Chen Y, *et al.* Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature*, 2020, **582**(7813): 557-560
- [38] Moss R, Wood J, Brown D, *et al.* Modelling the impact of COVID-19 in Australia to inform transmission reducing measures and health system preparedness. *medRxiv*, 2020, doi: 10.1101/2020.04.07.20056184
- [39] Al-Betar MA, Alyasseri Z a A, Awadallah MA, *et al.* Coronavirus herd immunity optimizer (CHIO). *Neural Comput Appl*, 2020, doi: 10.1007/s00521-020-05296-6
- [40] Yang L, Chen B, Zhang Y, *et al.* Herd immunity of Covid 19 in dynamic environments with vaccination: a model based study. *Research Square*, 2020, doi: 10.21203/rs.3.rs-136268/v1
- [41] Abed H M, Dizaji P P, Hekmatnezhad H, *et al.* A mini-review of the validity, quality and efficacy of candidate vaccines in controlling the COVID-19. *J Curr Biomed Rep*, 2021, doi: 10.52547/JCBioR.2.1.3
- [42] Belete T M. Review on up-to-date status of candidate vaccines for COVID-19 disease. *Infect Drug Resist*, 2021, **14**: 151-161
- [43] Xia S, Duan K, Zhang Y, *et al.* Effect of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 on safety and immunogenicity outcomes: interim analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA*, 2020, **324**(10): 951-960
- [44] 叶鹏凌, 王鸣. 关注新型冠状病毒疫苗上市后的热点问题. *疾病监测*, 2021, **36**(4): 1-6, doi: <https://doi.org/10.3784/jbjc.202100000000>
- Ye L P, Wang M. *Disease Surveillance*, 2021, **36**(4): 1-6, doi: <https://doi.org/10.3784/jbjc.202100000000>
- [45] Wang R, Hozumi Y, Yin C, *et al.* Decoding SARS-CoV-2 transmission, evolution and ramification on COVID-19 diagnosis, vaccine, and medicine. *J Chem Inf Model*, 2020, **60**(12): 5853-5865
- [46] Cherian S, Potdar V, Jadhav S, *et al.* SARS-CoV-2 spike mutations, L452R, E484Q and P681R, in the second wave of COVID-19 in Maharashtra, India. *Microorganisms*, 2021, **9**(7): 1542

The Diagnosis, Treatment and Prevention of COVID-19*

WU Min, GUO Jun, PAN Yue, LI Jia-Wei, LIAN Jia-Qi, WANG Zi-Xin,
WANG Chao-Qun, ZHANG Feng**

(Nanometer Biomedical Laboratory, College of Life Sciences, Inner Mongolia Agricultural University, Hohhot 010010, China)

Abstract Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), and this kind of virus is highly infectious. Patients will experience severe acute respiratory infection symptoms if they are infected by the virus. Unfortunately, some patients have a very bleak prognosis or even die of it. Therefore, it seriously affects people's normal life. Nowadays, various countries are actively conducting relevant research and have conducted in-depth discussions on the response plan to be adopted after the outbreak of COVID-19. This review includes not only the pathogenic characteristics, pathogenic mechanism and detection methods of SARS-CoV-2, but also the treatment and prevention of COVID-19.

Key words COVID-19, SARS-CoV-2, etiological characteristics, treatment, prevention

DOI: 10.16476/j.pibb.2021.0141

* This work was supported by a grant from Research and Innovation Team Project of the College of Life Science, Inner Mongolia Agricultural University (TD202105).

** Corresponding author.

Tel: 86-18004718828, E-mail: fengzhang1978@hotmail.com

Received: May 14, 2021 Accepted: August 24, 2021