

新型冠状病毒与新冠病毒肺炎

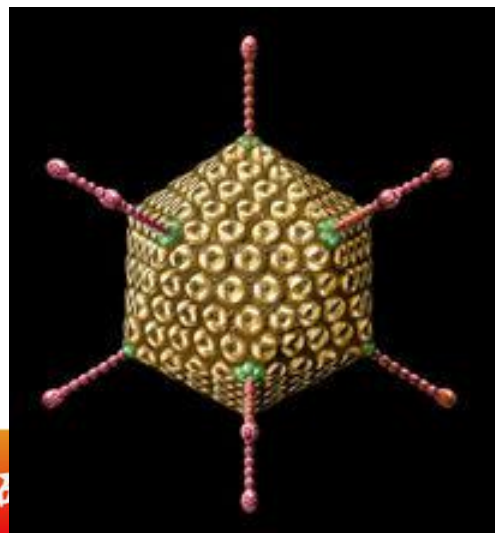
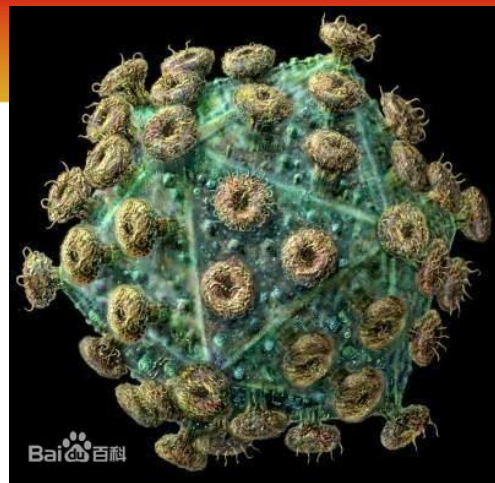
广州金域医学检验中心公司 陈敬贤

2020年7月 广州

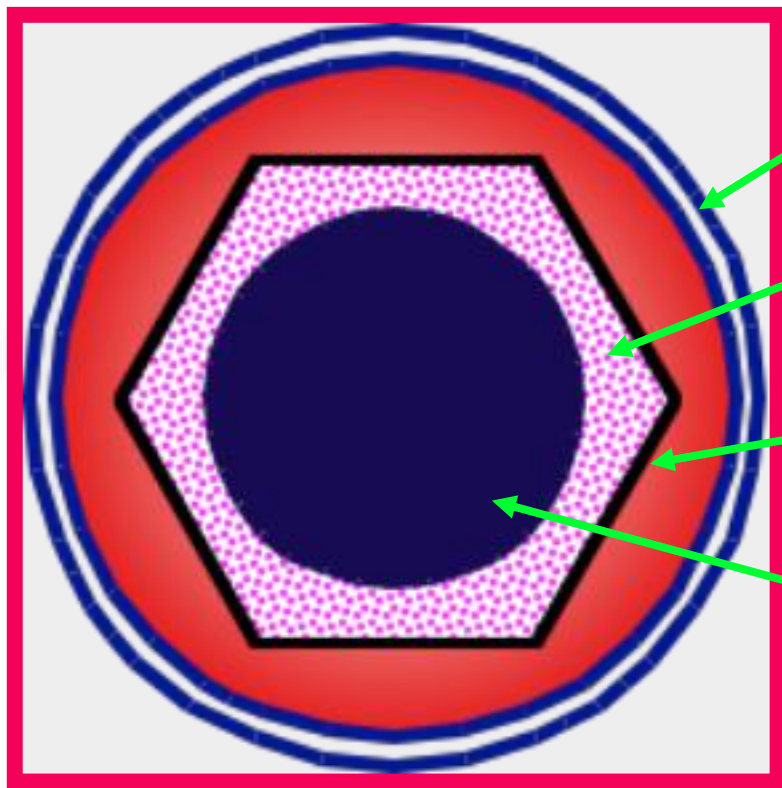


病毒是什么？

- 病毒是一种个体微小，结构简单，只含一种核酸（DNA或RNA），必须在活细胞内寄生并以复制方式增殖的非细胞型生物。
- 没有自己的代谢机构，离开宿主细胞就成了没有任何生命活动、也不能独立自我繁殖的化学物质。
- 一旦进入宿主细胞后，它就可以劫持细胞中的生物大分子和能量，利用复制、转录和转译的流水线，按照它自己的核酸所包含的遗传信息产生和它一样的子代病毒。



病毒的基本结构



磷脂质包膜 Envelope

来自宿主细胞膜或胞内膜结构

核衣壳 Nuclear capsid

含多种病毒立即早期和早期蛋白

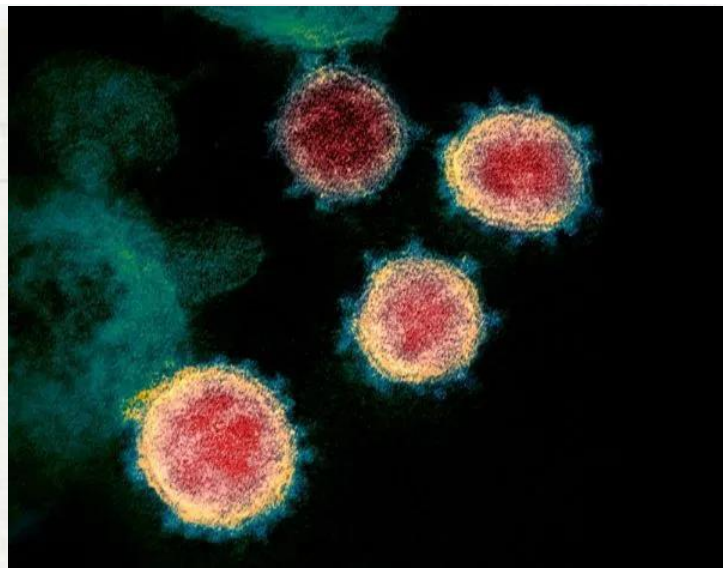
衣壳 capsid

包围在基因组外面的蛋白质外壳
由壳微粒组装成二十面体/螺旋对称外壳

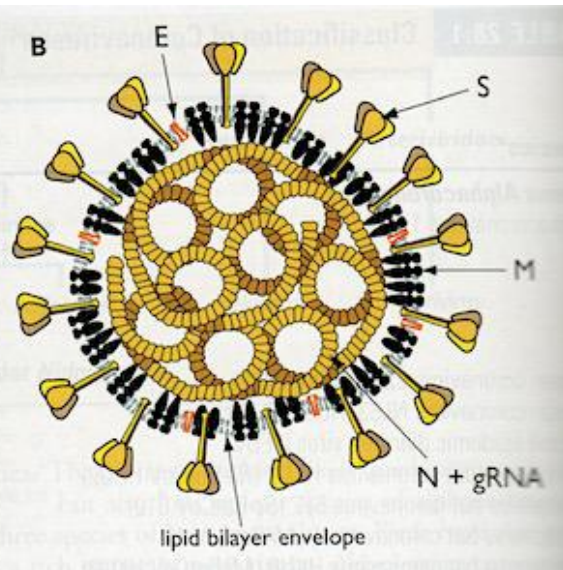
基因组 DNA或RNA，单链或双链

编码所有结构蛋白和非结构蛋白

冠状病毒的形态与结构



A. 冠状病毒的电镜观察



B. 冠状病毒的主要结构图

S: 刺突蛋白; **M:** 膜蛋白; **E:** 包膜蛋白; **N:** 衣壳蛋白; **gRNA:** ssRNA+

已知感染人的冠状病毒有7种

冠状病毒的分类

套式病毒目→

冠状病毒科→

冠状病毒亚科→

α , β , γ , δ 四

普通呼吸道和消化道症状

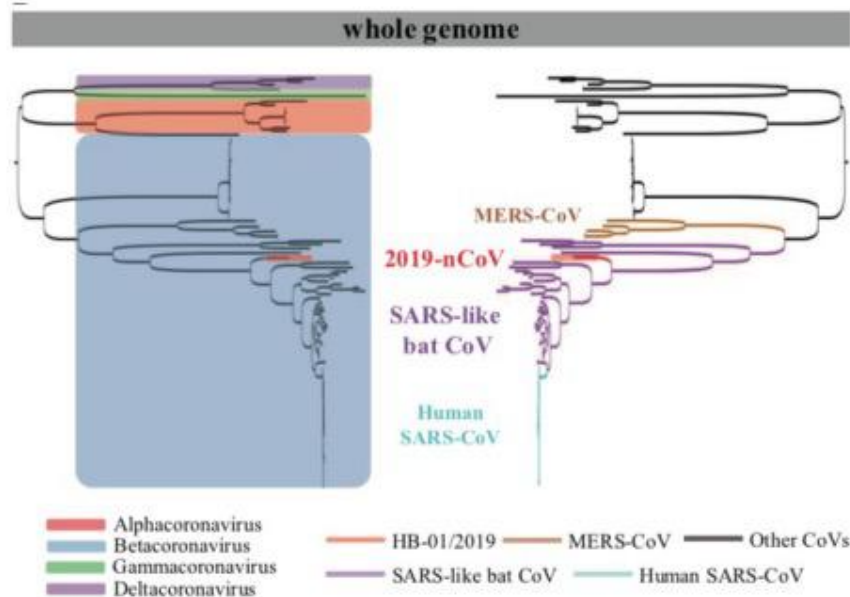
- α 属- 229E; NL63
- β 属- OC43; HKU1
- γ 属- 动物致病

严重呼吸道感染- ARDS

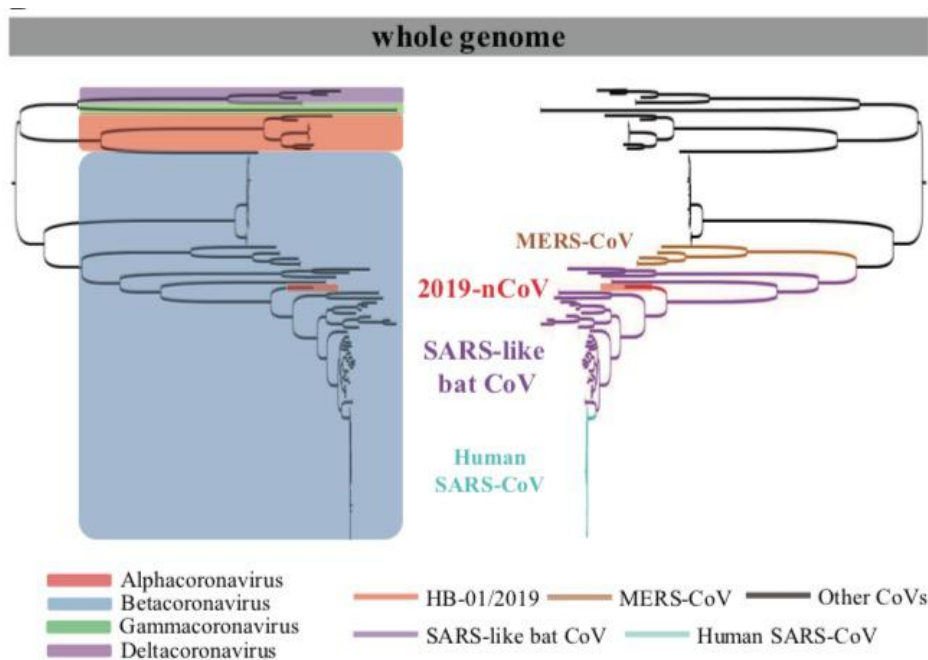
SARS-CoV: 果子狸-蝙蝠?

MERS-CoV: 骆驼-蝙蝠?

SARS-CoV-2: 穿山甲-蝙蝠?



病毒分子进化遗传分析



α , γ , δ 为一个遗传支

β 为另一个遗传支

-SARS-CoV-2平行于SARS样、SARS、MERS-CoV

-与SARS-like bat CoV更接近

SARS-CoV-2与SARS-like CoV有380aa差异

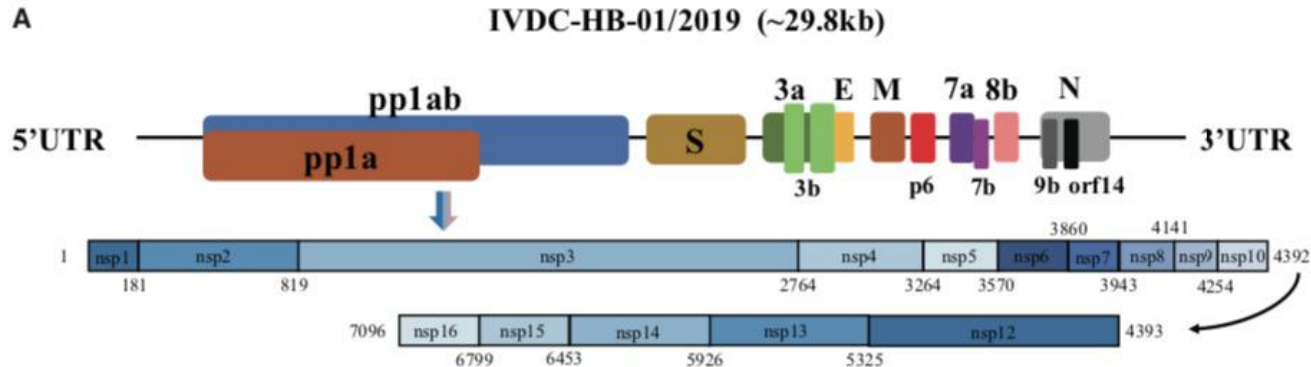
- nsp3: 102; nsp2: 61

- S: 27/1273- 6 in #357-528, 6 in #569-655

- 在RBD motif（与ACE2结合）区没有氨基酸改变

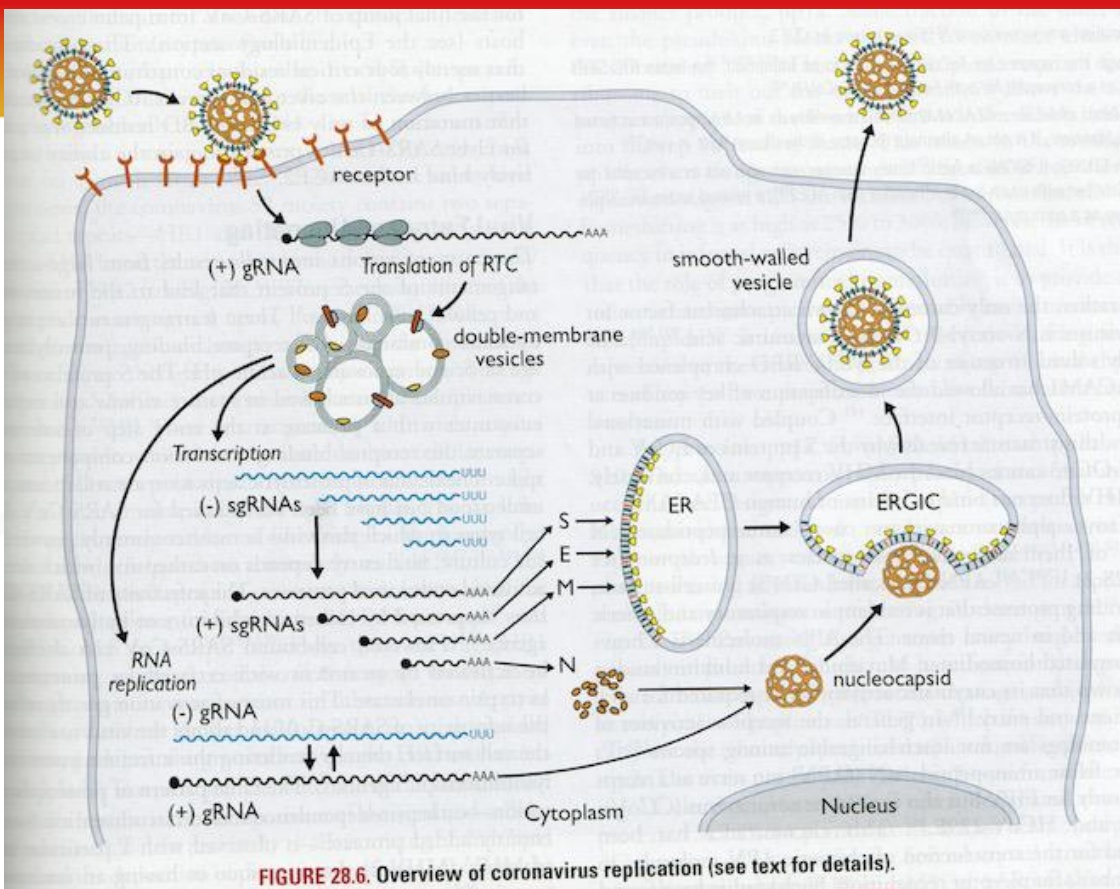
- 但是在RBD的其它区域则有6个氨基酸的改变

SARS-CoV-2的基因组结构



- 整个基因组含**29.8kb**。
- 至少含**14个ORF**编码**27个**蛋白
- **orf1ab**和**orf1a**分别编码**pp1ab**和**pp1a**，两者包括**16个**非结构蛋白
- **3'端**编码**4个**结构蛋白(**S, E, M, N**)以及**7个**附属蛋白

冠状病毒的复制



病毒与受体结合→融合→核衣壳
进入胞浆→复制酶rep1a/rep1b表达
→形成复制酶/转录酶复合体
RTC→转录、S/E/M蛋白合成→
复制基因组RNA→装配→出芽释放

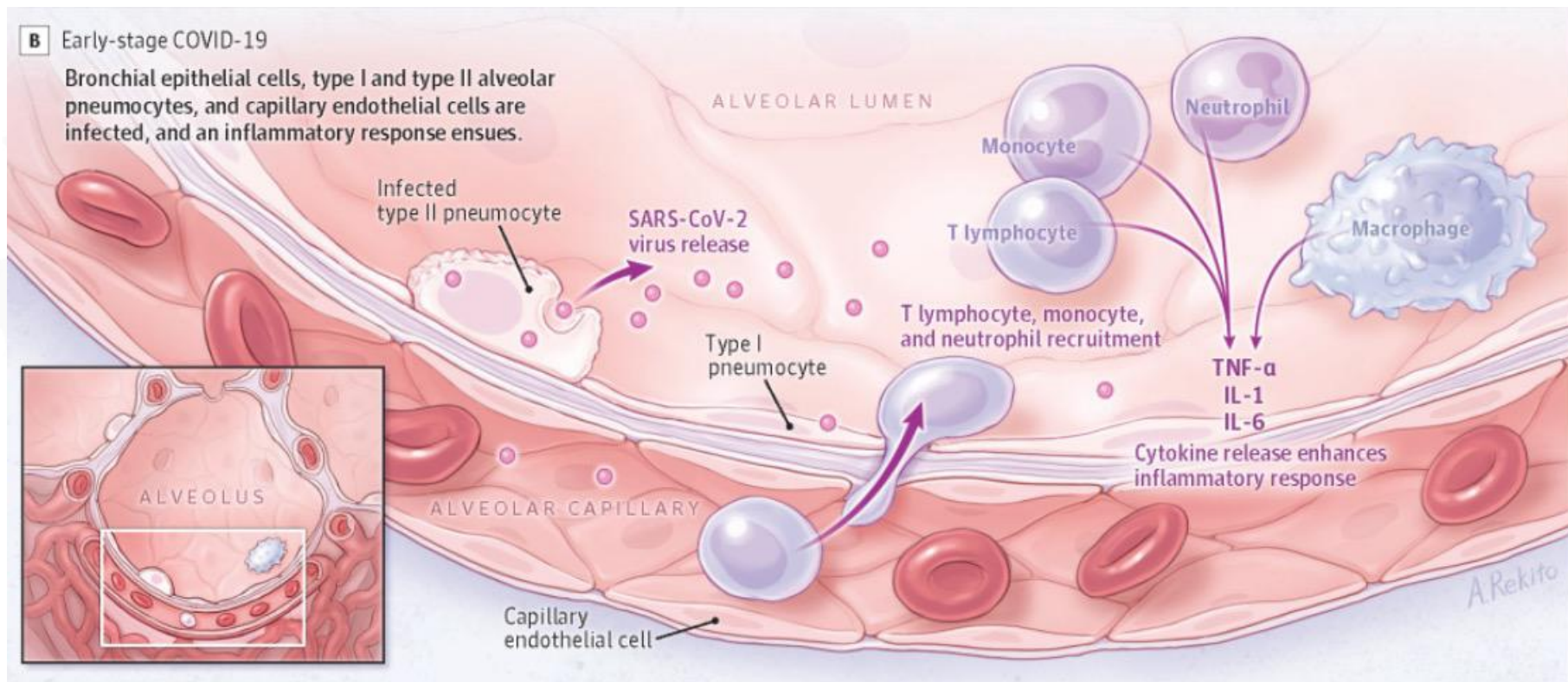
增殖vs繁殖

抗病毒药物的研发

研学惟实 修德至臻

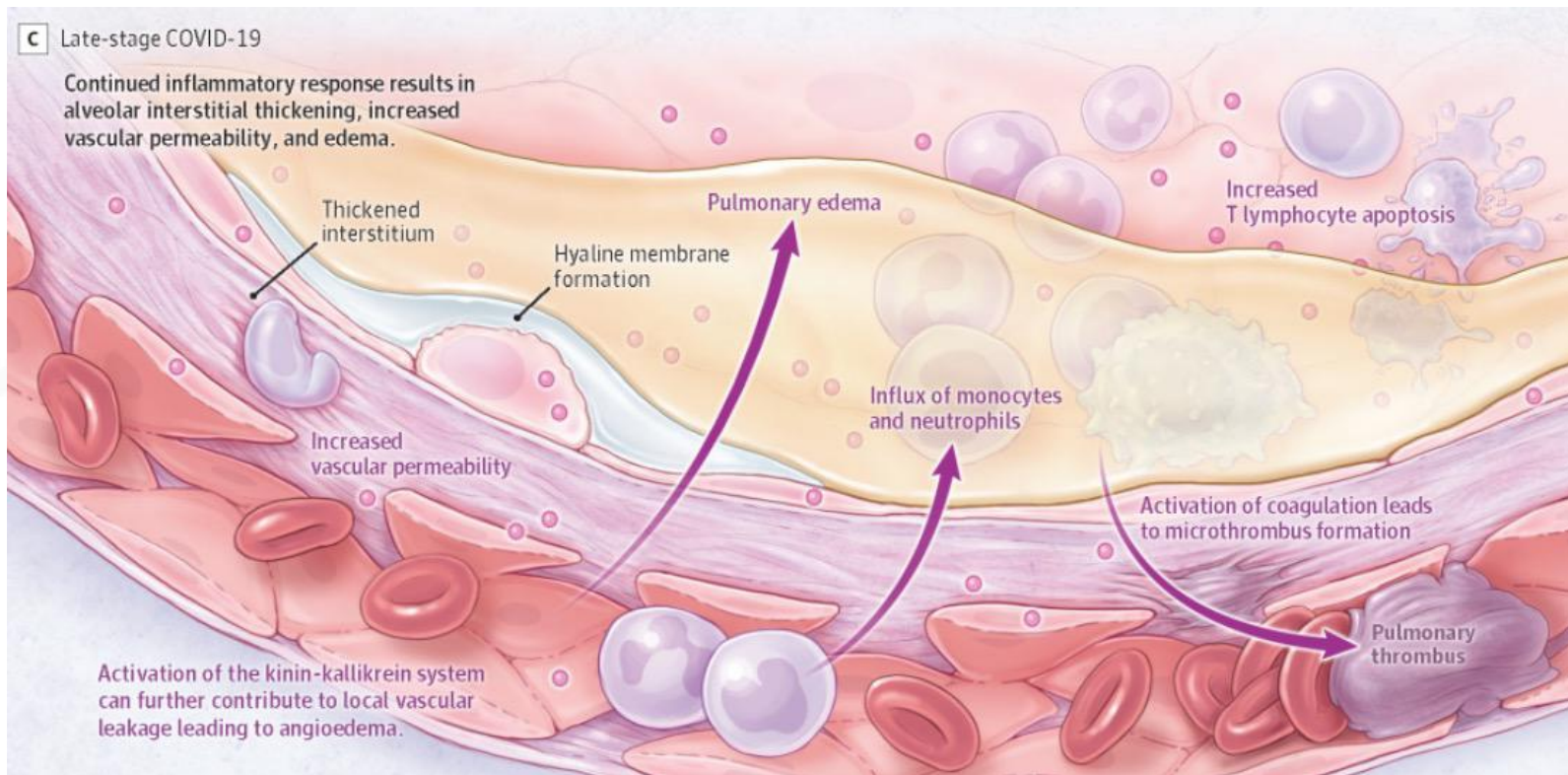
B Early-stage COVID-19

Bronchial epithelial cells, type I and type II alveolar pneumocytes, and capillary endothelial cells are infected, and an inflammatory response ensues.



C Late-stage COVID-19

Continued inflammatory response results in alveolar interstitial thickening, increased vascular permeability, and edema.



破坏上皮/内皮屏障→肺泡/毛细血管氧传递受损

危重症中凝血障碍+血栓形成→多脏器衰竭

Table. Confirmed Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Cases, Deaths, and Deaths per 1000 Cases in the US by Age Group^a

Age, y	No.		
	Confirmed COVID-19 cases	Deaths from COVID-19	Deaths per 1000 COVID-19 cases
<18	116 176	50	0.4 ^b
18-29	339 125	385	1.1
30-39	328 249	1137	3.5
40-49	325 190	2804	8.6
50-64	482 338	14 316	29.7
65-74	185 942	19 520	105.0
75-84	116 937	24 621	210.5
≥85	98 382	29 999	304.9

新冠病毒的抵抗力

- 热敏感，**56°C 30** 分钟灭活- 失去感染性
- 脂溶剂敏感：**75%**酒精、氯仿
- 紫外线：直接照射**20**分钟
- 消毒剂：漂白粉（含氯），过氧化氢
 - 稀释的漂白粉：次氯酸钠，有效氯含量大约为 **781mg/L**
 - 水冲洗

新冠病毒致病性

（一）传染源：

- 目前所见传染源主要是新型冠状病毒感染的患者。
- 无症状感染者也可能成为传染源。

感染者早期释放大量病毒，此时还没有症状，传染性强

（二）传播途径：

- 经呼吸道飞沫和接触传播是主要传播途径。
- 在相对封闭的环境中长时间暴露于高浓度气溶胶情况下，存在经气溶胶传播的可能。

（三）易感人群：

- 人群普遍易感。 不分男女、年龄、人种、国籍

德国柏林和慕尼黑的研究发现
COVID-19感染者能够释放的病毒
量比SARS感染者最高释放量还高
1000倍以上。SARS在出现大约
8000例感染者以后就被控制，而
新冠感染者在全球已经超过20万。

<https://www.statnews.com/2020/03/09/people-shed-high-levels-of-coronavirus-study-finds-but-most-are-likely-not-infectious-after-recovery-begins/>

1. 麻疹病毒

传染性: 15人, 致死率: 0.3%

2. 鼻病毒 (引发普通感冒)

传染性: 6.1人, 致死率: 接近0%

3. 艾滋病毒

传染性: 3.4人, 致死率: 80%

4. 埃博拉病毒

传染性: 2.3人, 致死率: 70%

5. SARS冠状病毒

传染性: 2.3人, 致死率: 10%

6. 高致病性H5N1禽流感病毒

传染性: <1人, 致死率: 62%

7. MERS冠状病毒

传染性: 0.5人, 致死率: 45%

数学名词 ~ 一个感染者平均传播给多少人

$R_0 = 0$: 没有人-人的传播

$R_0 < 1$: 非常有限的人传人, 只要小于1, 则疫情会逐渐自我限制, 最终消失

$R_0 > 1$, 在理论上可能引发流行, 值越大, 越容易流行。如果人为干预后的值降到1以下便可阻断流行。

SARS-CoV-2: $R_0 = 4.7 \sim 6.7$

arXiv: 2002.03268

- 发病流行曲线分析显示，总体呈现暴发流行模式。**2019年12月**发病的病例，可能为小范围暴露传播模式；**2020年1月**，可能是扩散传播模式。
 - 与先前调查结论一致，即武汉华南海鲜市场可能有野生动物交易，使得新型冠状病毒从一种仍然未知的野生动物传染到人类，继而实现在人与人之间的传播。
- 总体流行曲线的下降趋势表明，多部门合作管控有助于遏制疫情
 - 限制人员流动、减少接触、多渠道高频率地传播关键的预防信息（例如，洗手、戴口罩和求医信息）
- 一些重要的科学问题仍待回答
 - 动物宿主的寻找、传染期的确定、传播途径的识别、有效治疗和预防方法的开发，包括简便的检测试剂开发、药物和疫苗的研发。

张彦平等：新冠病毒肺炎流行病学特征分析，中华流行病学杂志，2020，41:145-151

1. 发病前2周内有风险地区居住史或旅游史；
2. 发病前14天内接触过新冠病毒感染者；
3. 聚集性发病- 2周内在小范围出现2例以上有临床症状。
4. 从疫情重点国家入境的人员。

- 潜伏期：基于目前的流行病学调查，潜伏期1-14天，多为3-7天。
- 以发热、乏力、干咳为主要表现，少数患者伴有鼻塞、流涕、腹泻等症状。
- 重型病例多在发病一周后出现呼吸困难和/或低氧血症。
- 严重者快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒和出凝血功能障碍。
- 重症、危重症患者病程中可为中低热，甚至无明显发热。
- 轻型患者仅表现为低热、轻微乏力等，无肺炎表现。

上海复旦大学儿童医院报道：
儿童感染以后潜伏期长，
发病以后病情不重，但排
毒时间长，粪便中阳性率
高。- 2020. 3. 10.

- 发病早期白细胞总数正常或减低，淋巴细胞计数减少。
- 部分患者出现肝酶、乳酸脱氢酶（LDH）、肌酶和肌红蛋白增高；部分危重者可见肌钙蛋白增高。
- 多数患者C反应蛋白和血沉升高，降钙素原正常。严重者D-二聚体升高、外周淋巴细胞进行性减少。**重型、危重型患者常有炎症因子升高。**
- 在鼻咽拭子、痰、下呼吸道分泌物、血液、粪便等标本中可检测出新型冠状病毒核酸。
- **为提高核酸检测阳性率，建议尽可能留取痰液，实施气管插管患者采集下呼吸道分泌物。标本采集后尽快送检。**

预后不良：

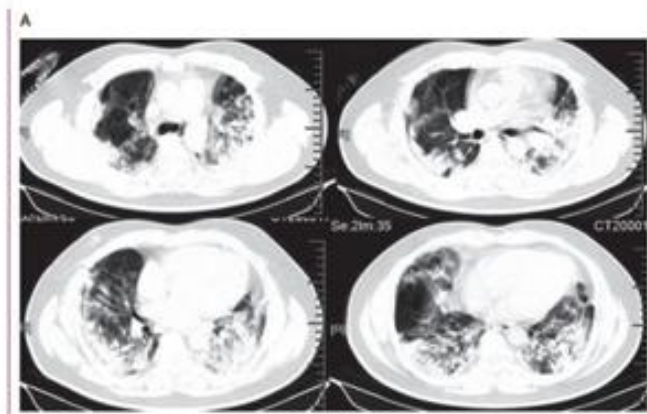
淋巴细胞持续下降

IL-6和铁蛋白过度升高

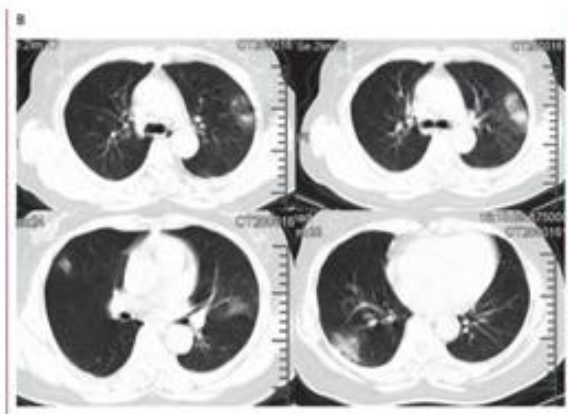
黄朝林、曹彬等：Lancet, 01.24.20

胸部CT典型表现

- 98% 双侧受累



ICU患者表现为双侧多发实变



非ICU患者表现为双侧磨玻璃影和
节段性实变

- 一般治疗：卧床休息，监测生命体征、氧饱和度，维持水、电解质及酸碱平衡等
 - 氧疗：普通鼻导管吸氧，无创呼吸机，有创呼吸机
- 抗病毒治疗：目前没有循证医学证据支持的特异性抗病毒药物
 - α -干扰素 500万单位吸入，每日 2 次；洛匹那韦/利托那韦 200mg/50mg/粒，每日 2 次
 - 磷酸氯喹- 成人500mg，每日 2 次；阿比多尔- 成人200mg，每日 3 次
- 中医药治疗：清肺排毒汤等
- 糖皮质激素：必要时用于重症患者，剂量为甲泼尼龙 40-80mg/qd/iv。

瑞德西韦临床试验在武汉启动



中国工程院副院长、中国医学科学院院长王辰在启动会上表示，各界对这一试验有期望，但有无效果，还需要等待严格的科学试验结果。

美国吉利德公司的在研药物。核苷类似物，具有抗病毒活性。在 HAE 细胞中，对SARS-CoV和MERS-CoV 的 $EC_{50} = 74 \text{ nM}$ 。

由中日友好医院曹彬教授领衔的课题最终因病例不够而未能得出结论

吉利德公司今年7月发布- 可以将重症患者死亡风险降低62%

修

康复者血浆治疗

- 适用于病情进展较快、重型和危重型患者。用法用量参考《新冠肺炎康复者恢复期血浆疗程治疗方案（试行第一版）》。
- 献血浆者选择：符合解除隔离和出院标准的恢复期患者，年龄18~55岁，检测经血传播疾病病原学，以及新冠病毒核酸等。有条件推荐检测新冠病毒血清抗体。
- 输注剂量：通常输入200~500毫升（4-5毫升/kg体重），建议分两次输入。

解除隔离和出院标准

- 体温恢复正常**3**天以上
- 呼吸道症状明显好转，肺部影像学显示炎症明显吸收
- 连续两次新冠病毒核酸检测阴性（间隔至少**1**天）
- 可解除隔离或根据病情转至相应科室治疗其他疾病
 - 上海增加了粪便新冠病毒核酸检测阴性
 - 有的对儿科患者增加了粪便核酸检测阴性



一、动植物感染并传播新冠病毒的风险

- 迄今还不清楚**SARS-CoV-2**的来源，但是可能来自动物：蝙蝠
 - 有没有“二传手”，是穿山甲、蛇，还是猫、猪，缺乏证据链
- 4月4日-21日纽约在虎、狮、小猫科动物检出病毒，其中有的还出现了呼吸感染症状。
 - 最终判断是由病毒阳性的饲养员引起的。这些动物没有能够引起其他工作人员感染
- 目前相关的研究很多，但尚未能够明确中间宿主的身份

- 美、德、荷、澳等对大批宠物做了核酸检测和抗体检测，
 - 与新冠病人密切接触的狗、猫以及小型宠物都可能出现阳性
 - 但暂时结论是人传动物，因为动物没有把病毒传播给其他家人
- 新冠病毒可以感染恒河猴、食蟹猴、非洲绿猴、普通狨猴等灵长类动物，并产生症状
 - 而小鼠、猪、鸡、鸭似乎不被感染
 - 有一个研究报道狗可以被感染，但不像猫和雪貂那样能够比较有效地传播给其同伴
- 植物虽不可能成为新冠病毒的宿主，但是蔬菜水果可以被病毒污染而成为传播媒介，冷藏、生食则可促进传播

- 新冠病毒可以通过人-物品-人间接传播，因此切断这条传播途径仍属必要。
 - 新发地市场的三文鱼案板、周边环境都有检出病毒核酸，说明需要加强食品加工、储存、运输等环节的防控。
 - 主要是对工作人员和相关流通环节的检测，以后可以纳入相关从业人员的常规监测内容，做到常态化

三、冷链环境下新冠病毒远距离传播的风险

- 实验室中冠状病毒在-80℃可以保持活性数年，在-20℃~30℃可能只能保存几天~几周。
- 病毒核酸的稳定性比较高，我们的实验结果是，无论是**DNA病毒-ADV**，还是**RNA病毒-PIV**，在4℃可以保存核酸至少**2个月**，但是病毒的感染性-活性，则已经消失。
- 换言之，检出病毒核酸并不代表一定含有感染性病毒。新冠病毒是一种有膜**RNA病毒**，其抵抗力并不高，譬如比各种细菌要低很多

四、冷链食品农产品引发和扩散疫情的风险

- 路透社6月17日消息，法国食品环境和职业卫生署召集了多位专家就污染的动物和食品可能传播**COVID-19**的问题，作了解答。
 - 专家们认为，就目前已有的科学知识，没有证据表明宠物和家畜在**SARS-CoV-2**的传播中有意义。因此任何经食品传播的事例都可能是因为病人或感染者在传递、处理食品过程中发生的。
 - 该署再一次强调了在准备与处理食品过程中要煮熟，并全程遵循食品卫生的必要性

研 谢谢 ! 修