

SARS-CoV-2与COVID-19的研究进展



陈楠^{1,2}, 陶志敏^{1,2}

1. 江苏大学医学院 (江苏镇江 212013)
2. 江苏省检验医学重点实验室 (江苏镇江 212013)

【摘要】 COVID-19 的流行对全球公众健康构成了重大威胁。本文通过对 SARS-CoV-2 的基因组结构和生命周期, 以及该病毒引起的 COVID-19 在流行病学、发病机制、诊断、治疗和预防等方面进行系统性阐述和探讨, 旨在为 SARS-CoV-2 及 COVID-19 的后续研究提供线索。

【关键词】 新型冠状病毒; 新型冠状病毒肺炎; 基因组; 生命周期; 治疗; 预防

Research progress of SARS-CoV-2 and COVID-19

Nan CHEN^{1,2}, Zhi-Min TAO^{1,2}

1. School of Medicine, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, Jiangsu Province, China
2. Jiangsu Provincial Key Laboratory of Medical Science and Laboratory Medicine, Zhenjiang 212013, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Zhi-Min TAO, E-mail: jsutao@ujs.edu.cn

【Abstract】 With the emergence and spread of SARS-CoV-2, COVID-19 has become a severe threat to global public health. Based on the genome structure and the life cycle of SARS-CoV-2, and its epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment, this brief review aims to provide clues for the latest research on SARS-CoV-2 and COVID-19 induced pneumonia.

【Keywords】 SARS-CoV-2; COVID-19; Genome; Lifecycle; Treatment; Prevention

冠状病毒在系统分类上属于套式病毒目 (nidovirales) 冠状病毒科 (coronaviridae) 冠状病毒属 (coronavirus) [1]。不同类型的冠状病毒在导致疾病的严重程度和传播范围上存在明显差异。现已发现可以感染人类的冠状病毒 7 种, 其中以 HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63 和 HCoV-HKU1 常见, 可导致免疫功能正常的宿主产生普通感冒的症状 [2-3], 其余 3 种包括 SARS-CoV [4]、MERS-CoV [5] 及 2019 年新出现的 SARS-CoV-2, 可引起致命的呼吸道疾病 [6]。SARS-CoV-2 属于 β 冠状病毒, 有包膜, 颗粒呈圆形或椭圆形, 常为多形性, 直径 60~140 nm, 基因组为不分节段的

单股正链 RNA 即 ss(+)RNA [7]。COVID-19 是一种传染性较强的急性呼吸系统疾病, 在世界范围内快速传播, 对全球公共卫生安全造成巨大威胁 [8], 本文旨在从 SARS-CoV-2 的基因组结构和生命周期, 以及其所引起的 COVID-19 的流行病学、发病机制、诊断、治疗和预防等方面进行综述。

1 基因组结构

Lu 等对 COVID-19 患者 (常见呼吸系统病原体阴性) 的肺泡灌洗液进行二代测序获得 SARS-CoV-2 基因组序列, 比对分析发现 SARS-CoV-2 基因组与 2018 年在中国舟山采集的两种蝙蝠

SARS样冠状病毒 (bat-SL-CoVZC45 和 bat-SL-CoVZXC21) 基因组同源性高达 88%，与 SARS-CoV 和 MERS-CoV 基因组的同源性分别为 79% 和 50%^[9]。作为一种新型的 β 冠状病毒，SARS-CoV-2 与其他 β 冠状病毒基因组构成一致，基因组全长约 30 kb，包含 5' 和 3' 非翻译区 (UTR)、6 个功能性开放阅读框 (ORFs) 以及 8 个散在分布于结构基因之间的非结构 ORFs (图 1)，各基因功能见表 1^[10]。6 个功能性开放阅读框基因顺序为 (5' \rightarrow 3') 复制酶 (ORF1a/ORF1b)、刺突蛋白 (spike, S)、包膜糖蛋白 (envelope, E)、膜糖蛋白 (membrane, M)、核衣壳蛋白 (nucleocapsid, N)。SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 结构蛋白 E、M 和 N 的氨基酸同源性高达 90% 以上，而 S 蛋白的同源性较低。另外，SARS-CoV-2 大部分非结构蛋白与 SARS-CoV 的氨基酸同源性达 85% 以上^[11]。

2 生命周期

SARS-CoV-2 的生命周期始于 S 蛋白与病毒受体 ACE2 的结合，随后 S 蛋白构象发生变化，促进病毒包膜蛋白与细胞膜的融合并通过内吞途径进入细胞内^[12-14]。进入细胞后，病毒脱壳释放基因组 ss(+)RNA 到宿主细胞的细胞质，ss(+)RNA 可直接作为信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 利用宿主细胞的核糖体翻译产生病毒复制酶多聚蛋白，包括蛋白酶 3CLpro 和 PLpro 及 RNA 依赖的 RNA 聚合酶 (RdRp)^[15]。其中，RdRp 负责合成全长的单负链 RNA 即 ss(-)RNA，并以此为模板合成更多的 ss(+)RNA 作为新合成病毒的遗传物质^[16]。同时，RdRp 通过不连续转录机制产生一系列亚基因组 (sub-genomic, sg) mRNA，并翻译成一系列病毒蛋白^[17-18]。病毒蛋白和 ss(+)RNA 随后通过内质网-高尔基体中间隔室 (ER-Golgi intermediate compartment, ERGIC) 装配生成新的冠状病毒颗粒并分泌至细胞外^[19]，最终完成其生命周期(图 2)。

3 发病机制

SARS-CoV-2 进入机体后，通过 S 蛋白与呼吸道上皮细胞的 ACE2 受体结合，开始大量复制并向呼吸道上皮细胞迁移感染进入肺泡细胞。SARS-CoV-2 快速持续复制导致肺泡细胞死亡可引起强烈的免疫反应^[20-21]。当 II 型肺泡细胞死亡时释放特异性炎症介质，刺激免疫细胞激活，免疫细胞分泌大量白细胞介素 1 (IL-1)、白细胞介素 6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子 (TNF- α) 等促炎因子，导致细胞因子风暴或细胞因子释放综合征^[22-24]，细胞因子与补体和凝血系统相互作用，诱发弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC)、急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)

表1 SARS-CoV-2基因功能

Table 1. Gene function of SARS-CoV-2

ORF	功能
ORF 1a	编码非结构蛋白nsp1-11，为病毒复制、组装和免疫调节所必需
ORF 1b	编码非结构蛋白nsp12-16，为病毒复制所必需
S	编码刺突蛋白，结合细胞受体并介导病毒与细胞融合，作为病毒主要的抗原蛋白之一，是病毒分型主要基因
ORF 3a	辅助蛋白
ORF 3b	辅助蛋白
E	编码包膜糖蛋白，参与病毒组装和形态形成
M	编码膜糖蛋白，参与病毒组装
ORF 6	辅助蛋白
ORF 7a	辅助蛋白
ORF 7b	辅助蛋白
ORF 8	辅助蛋白
N	核衣壳蛋白，与病毒基因组RNA形成复合物，与M蛋白相互作用参与病毒组装
ORF 9a	辅助蛋白
ORF 9b	辅助蛋白
ORF 10	辅助蛋白

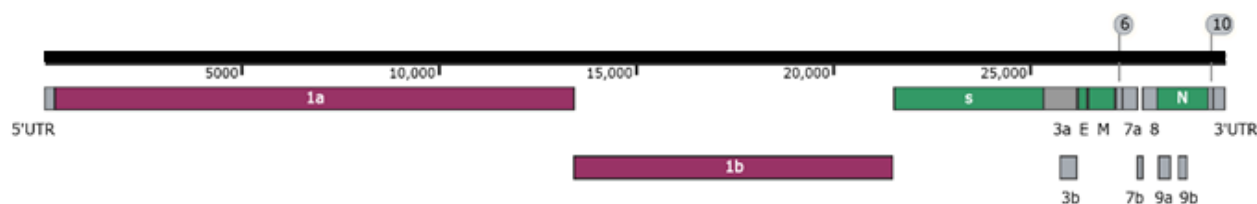


图1 SARS-CoV-2基因组结构

Figure 1. Genomic structure of SARS-CoV-2

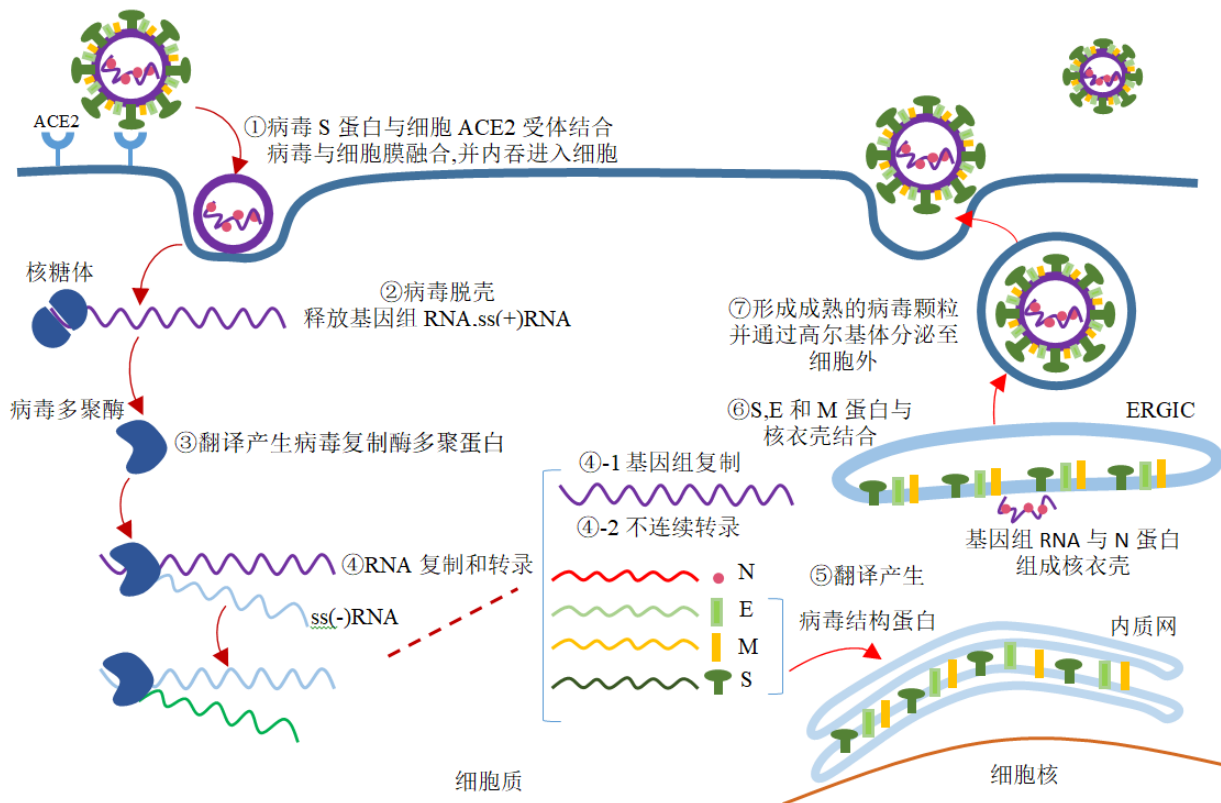


图2 SARS-CoV-2生命周期示意图
Figure 2. The life cycle of SARS-CoV-2

或多脏器衰竭 (mul-tiple organ failure, MOF)，是 COVID-19 患者死亡的主要原因^[25-27]。为减轻细胞因子风暴，有研究提出使用 IL-6 受体拮抗剂治疗患者^[28]，但最新研究发现 COVID-19 患者外周血 IL-6 浓度显著低于 CAR-T 细胞因子风暴综合征和 ARDS 患者的 IL-6 浓度，研究质疑了 SARS-CoV-2 感染导致的 IL-6 上升引发的病理生理反应和器官损伤^[29]，一定程度挑战了抗 IL-6 治疗能逆转 COVID-19 疾病进展的观点。此外，细胞因子还会趋化中性粒细胞进入病毒感染部位，中性粒细胞通过分泌活性氧和蛋白酶杀死病毒，这两种物质同时也会破坏负责气体交换的肺泡细胞，引起肺实变，进一步加重肺损伤^[30-31]。在中枢神经系统水平，IL-1、IL-6 和 TNF- α 等细胞因子到达下丘脑，使体温升高并引起发热症状^[32]。若出现严重的全身炎症反应综合征(SIRS)，则会导致败血症性休克^[33]。

导致人类 SARS-CoV-2 发病的临床特征包括炎症和血栓形成，但这些过程背后的具体机制尚不清楚。为了找到 SARS-CoV-2 致病的关键分子通路，Aid 等通过 SARS-CoV-2 感染恒河猴

动物模型并对其肺泡灌洗液和外周血进行转录组学分析，同时对血清进行蛋白组学分析后发现，SARS-CoV-2 感染后肺部巨噬细胞浸润，补体和血小板广泛激活，炎症相关细胞因子和干扰素基因 ISG 上调，以及血管内皮损伤和血栓形成。IFN- α 作为促炎性细胞因子，在活化巨噬细胞和补体活化触发内皮损伤和血栓形成中起着关键作用，炎症途径和血栓形成途径的相互作用会加剧 SARS-CoV-2 所导致的血管损伤^[34]。Zhang 等对 659 例重症和 534 例轻症或无症状 COVID-19 患者的血样本进行全基因组测序或全外显子组测序，检测是否存在控制 I 型干扰素信号的 TLR3 和 IRF7 相关基因缺失，结果发现 3.5% 重症 COVID-19 患者有先天性免疫问题，而先天 I 型干扰素相关基因缺陷可能导致 SARS-CoV-2 感染者发展成为重症 COVID-19 患者^[35]。该团队还发现约 10% 的重症 COVID-19 患者体内存在针对 I 型 IFN 的自身中和性抗体，强调 I 型 IFN 在针对 SARS-CoV-2 的保护性免疫中的关键作用^[36]。此外，Banerjee 等研究发现，SARS-CoV-2 的 NSP16 与宿主细胞 mRNA 的 U1 和 U2 snRNA 识别域结合，

抑制 mRNA 的剪切; NSP1 与核糖体 RNA 18S 亚基结合, 阻断宿主 mRNA 进入核糖体进行蛋白质翻译; NSP8 和 NSP9 可与宿主 7SL RNA 信号识别颗粒结合, 从而干扰宿主蛋白转运至细胞膜。这些病毒蛋白对宿主细胞干扰使宿主不能合成干扰素, 阻断宿主细胞对病毒的抑制作用^[37]。因此, 研究 SARS-CoV-2 致病的关键分子通路及其拮抗宿主免疫防御的机制可为 SARS-CoV-2 感染的治疗提供靶点。

4 流行病学

SARS-CoV-2 的传播途径主要包括飞沫传播、接触传播和气溶胶传播三种途径^[38], 粪-口途径传播尚待进一步明确^[39]。与之前认为的飞沫传播是主要方式不同, Prather 等研究指出, 气溶胶传播可能是 SARS-CoV-2 传播的主要传播方式^[40], 因此预防策略除社交疏离外更应强调佩戴口罩和保持室内通风的重要性。基于流行病学调查研究, SARS-CoV-2 潜伏期为 2~14 天, 中位潜伏时间为 5.7 天^[41], 因此一般隔离时间为 14 天。潜伏期的长短与个人体质、饮食作息、周围环境等有一定关系。感染者在潜伏期虽无明显症状甚至无症状但仍具有传染性, 是疫情防控的潜在危险因素^[45]。流行病学调查显示, 人群对 SARS-CoV-2 普遍易感, 其中 68 岁以上老年人以及有基础疾病者感染后病情较重^[46-47], 严重者可导致死亡, 故此类人群应进行重点防护。SARS-CoV-2 等冠状病毒, 可在空气中存活 3 小时, 在塑料和不锈钢等物体表面存活长达 2~3 天, 均对热敏感, 56℃ 30 分钟、乙醚、75% 乙醇(酒精)、含氯消毒剂、过氧乙酸和氯仿等脂溶剂均可有效灭活病毒^[42]。目前至少有 60 个国家发现变异新冠病毒株, 其中最常见的是 D614G 突变, 使 SARS-CoV-2 的感染能力提升, 但除了传播性和感染性增加外, 研究人员发现与野生型 SARS-CoV-2 相比, D614G 毒株并未显著增加实验动物的病情, 而且突变也未影响到体外的中和效果^[43-44]。

5 诊断、预后与转归

早期诊断是控制 SARS-CoV-2 传播的关键环节。COVID-19 的实验室诊断主要包括核酸检测、血清学检测、病毒培养和基因测序等, 其中核酸检测是诊断的金标准。每种检测方法各有优缺点,

除实验室检测方法外还需结合流行病学史、临床症状及肺部影像学进行综合判断^[48-49]。

除高龄、高 D-二聚体水平、入院 SOFA 高评分外, 淋巴细胞降低、IL-6 过度升高以及铁蛋白过度升高等, 这些特征均可帮助临床医生预判 COVID-19 患者是否有不良预后^[50]。COVID-19 存活病人的中位排毒时间是 20 天, 但观察到的最短病毒排毒时间是 8 天, 最长则是 37 天^[50]。病毒的复制和排毒时间与病人的预后直接相关, 要想改善病人预后, 必须采取及时有效的抗病毒治疗措施。其中, 抗病毒药物和免疫调节剂联合治疗是改善 COVID-19 重症患者结局的重要策略。在感染 COVID-19 后的 6 个月, 部分 COVID-19 存活着会表现出疲劳或肌无力、睡眠困难、焦虑或抑郁等症状。住院期间病情较重的患者肺弥散功能受损较重, 胸部影像学表现异常, 是长期康复干预的主要目标人群^[51]。

6 治疗与预防

目前尚无针对 COVID-19 的特异性治疗或 SARS-CoV-2 的特效抗病毒药物^[52]。临床采用非特异支持性护理以预防或减轻并发症。

6.1 药物

截至 2020 年 11 月 24 日, 全球共有 319 种 COVID-19 治疗药物, 其中 205 种正在进行临床试验, 这些药物大致可分为核苷酸类似物或病毒基因组复制的关键酶抑制剂。其中, 瑞德西韦是一种核苷类似物, 最初用于治疗埃博拉病毒, 其结构类似于腺苷, 可掺入病毒的新生 RNA 中, 抑制病毒 RNA 依赖的 RNA 聚合酶, 导致病毒基因组复制提前终止, 进而抑制病毒复制。美国第一例 COVID-19 患者在住院第 7 天使用瑞德西韦, 无明显不良反应, 在第 8 天病情即出现好转^[53]。瑞德西韦目前正在不同国家进行多个临床试验。2020 年 10 月 8 日, 美国 Gilead 公司汇总了瑞德西韦治疗 COVID-19 的最新临床试验结果并做最终报告^[54]。该研究为随机双盲安慰剂对照试验, 共招募 1 062 名 COVID-19 住院患者, 结果显示接受瑞德西韦治疗的患者中位康复时间为 10 天, 死亡率为 11.4% (第 29 天), 接受安慰剂治疗的患者中位康复时间为 15 天, 死亡率为 15.2% (第 29 天)。该研究结论为因 COVID-19 住院

并确诊下呼吸道感染的成年患者中,在缩短恢复时间方面,瑞德西韦优于安慰剂,未谈及其对患者死亡率的影响。此外,还有许多其他药物正在研发和进行临床试验中,如核苷类似物法维拉韦、病毒蛋白酶抑制剂洛匹那韦和伊佛霉素、病毒融合抑制剂羟氯喹和盐酸阿比多尔等^[55]。但英国 RECOVERY 研究组最新的临床研究结果发现,羟氯喹对 COVID-19 的治疗无任何益处^[56]。值得一提的是,糖皮质激素可能降低 COVID-19 患者的死亡率和机械通气^[57]。世界卫生组织公布的最新大型临床试验结果显示,瑞德西韦、羟氯喹、洛匹那韦/利托那韦和干扰素对 COVID-19 患者几乎没有作用。而且大多数干预措施的有效性是不确定的,因为迄今为止大多数随机对照试验的规模都较小,并有一定的研究局限性。因此,针对 COVID-19 的特异性治疗或 SARS-CoV-2 的特效抗病毒药物的研发依然任重道远。

6.2 中和抗体

中和抗体是指具有抗病毒活性的抗体,可识别病毒表面蛋白,阻断病毒与细胞表面的特异性受体结合。目前已筛选出多种对 SARS-CoV-2 有中和活性的抗体,如 S309^[58]、47D11^[59]、P2C-1F11^[60]、BD-368-2^[61] 和 CB6^[62] 等。而中和抗体鸡尾酒疗法疗效更好。2020 年 9 月 29 日,Regeneron 药剂公司公布了其中和抗体鸡尾酒疗法 REGN-COV2 的 I/II/III 期临床试验结果。来自 275 例 SARS-CoV-2 感染者的研究结果显示,该疗法能够迅速降低患者的病毒载量并缓解相关症状,且对自身没有产生有效免疫反应的患者效果更加明显^[63]。中和抗体鸡尾酒疗法是天然免疫反应的一种替代治疗选择,除 SARS-CoV-2 外,在人类免疫缺陷病毒、埃博拉病毒等的治疗中都发挥了巨大的作用。

6.3 疫苗

截至 2021 年 1 月 21 日,全球共有 241 种 SARS-CoV-2 疫苗正在研发中,其中 45 种正在进行临床试验,10 种处于临床 III 期或已被批准上市。这些疫苗包括灭活疫苗、减毒活疫苗、亚单位疫苗、DNA 疫苗和 mRNA 疫苗等。部分欧美国家已批准紧急使用的 COVID-19 疫苗包括德国 BioNTech 生物技术公司与美国辉瑞医药公司联合研发的 mRNA 疫苗 BNT162B2^[64]、美国 Moderna 公司的 mRNA-1273^[65] 以及英国牛津大学和阿

斯利康公司联合研发的重组腺病毒 ChAdOx1-S 疫苗^[66]。其中两款 mRNA 疫苗在 III 期临床试验中达到了主要疗效的终点要求,保护效力分别为 94.1% 和 95.0%,并且对不同年龄、性别和种族人群的效力基本一致^[64-65]。但目前也有关于 mRNA 疫苗在注射后出现过敏反应或其他副作用的报告^[67]。而腺病毒载体疫苗 ChAdOx1-S 的 III 期试验展示了这种新型疫苗具有良好的安全性记录和疗效。当进行疫苗第二剂接种后 14 天,总体的疫苗疗效能够达到 70.4%^[66]。我国目前进入 III 期临床试验的 COVID-19 疫苗有 5 个,包括灭活疫苗 3 个,腺病毒载体疫苗 1 个和蛋白亚单位疫苗 1 个。这些 SARS-CoV-2 的候选疫苗均具有良好的耐受性,无严重不良反应,并可有效诱导 CD4+ 和 CD8+ T 细胞应答及中和抗体的产生^[68-70]。SARS-CoV-2 疫苗的成功研发将构筑人群健康免疫屏障,有效控制和预防 COVID-19 的传播和流行。

7 结语

COVID-19 是 21 世纪以来第三种高致病性人类冠状病毒疾病,其致死率虽然没有 SARS 和 MERS 高,但其高度传染性已对全球人类健康和经济等造成了严重的威胁。虽然全球的科研工作者已进行了大量的研究,但 SARS-CoV-2 的起源和跨物种感染途径仍不明了。SARS-CoV-2 感染的发病机制及病毒和宿主相互作用的分子机制尚不甚清楚。深入研究 SARS-CoV-2 是制定针对 COVID-19 的预防和治疗策略的基础。

参考文献

- 1 Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2019, 17(3): 181-192. DOI: [10.1038/s41579-018-0118-9](https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9).
- 2 Gorse GJ, Donovan MM, Patel GB. Antibodies to coronaviruses are higher in older compared with younger adults and binding antibodies are more sensitive than neutralizing antibodies in identifying coronavirus-associated illnesses[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(5): 512-517. DOI: [10.1002/jmv.25715](https://doi.org/10.1002/jmv.25715).
- 3 Killerby ME, Biggs HM, Haynes A, et al. Human coronavirus circulation in the United States 2014-2017[J]. *J Clin Virol*, 2018, 101: 52-56. DOI: [10.1016/j.jcv.2017.11.011](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2017.11.011).

- 2018.01.019.
- 4 Du L, He Y, Zhou Y, et al. The spike protein of SARS-CoV—a target for vaccine and therapeutic development[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2009, 7(3): 226–236. DOI: [10.1038/nrmicro2090](https://doi.org/10.1038/nrmicro2090).
 - 5 Chafekar A, Fielding BC. MERS-CoV: understanding the latest human coronavirus threat[J]. *Viruses*, 2018, 10(2): 93. DOI: [10.3390/v10020093](https://doi.org/10.3390/v10020093).
 - 6 Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. *Nature*, 2020, 579(7798): 270–273. DOI: [10.1038/s41586-020-2012-7](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7).
 - 7 Yu WB, Tang GD, Zhang L, et al. Decoding the evolution and transmissions of the novel pneumonia coronavirus (SARS-CoV-2 / HCoV-19) using whole genomic data[J]. *Zool Res*, 2020, 41(3): 247–257. DOI: [10.24272/j.issn.2095-8137.2020.022](https://doi.org/10.24272/j.issn.2095-8137.2020.022).
 - 8 Naqvi AA, Fatima K, Mohammad T, et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: structural genomics approach[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(10): 165878. DOI: [10.1016/j.bbadis.2020.165878](https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165878).
 - 9 Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding[J]. *Lancet*, 2020, 395(10224): 565–574. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
 - 10 Wu F, Zhao S, Yu B, et al. Author correction: a new coronavirus associated with human respiratory disease in China[J]. *Nature*, 2020, 580(7803): E7. DOI: [10.1038/s41586-020-2202-3](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2202-3).
 - 11 Chan JF, Kok KH, Zhu Z, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1): 221–236. DOI: [10.1080/22221751.2020.1719902](https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1719902).
 - 12 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[J]. *Cell*, 2020, 181(2): 271–280.e278. DOI: [10.1016/j.cell.2020.02.052](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052).
 - 13 Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein[J]. *Cell*, 2020, 181(2): 281–292.e286. DOI: [10.1016/j.cell.2020.02.058](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058).
 - 14 Shereen MA, Khan S, Kazmi A, et al. COVID-19 infection: origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses[J]. *J Adv Res*, 2020, 24: 91–98. DOI: [10.1016/j.jare.2020.03.005](https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005).
 - 15 Wu C, Liu Y, Yang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(5): 766–788. DOI: [10.1016/j.apsb.2020.02.008](https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.02.008).
 - 16 Machitani M, Yasukawa M, Nakashima J, et al. RNA-dependent RNA polymerase, RdRP, a promising therapeutic target for cancer and potentially COVID-19[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(11): 3976–3984. DOI: [10.1111/cas.14618](https://doi.org/10.1111/cas.14618).
 - 17 Kim D, Lee JY, Yang JS, et al. The architecture of SARS-CoV-2 transcriptome[J]. *Cell*, 2020, 181(4): 914–921.e910. DOI: [10.1016/j.cell.2020.04.011](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.011).
 - 18 Davidson AD, Williamson MK, Lewis S, et al. Characterisation of the transcriptome and proteome of SARS-CoV-2 reveals a cell passage induced in-frame deletion of the furin-like cleavage site from the spike glycoprotein[J]. *Genome Med*, 2020, 12(1): 68. DOI: [10.1186/s13073-020-00763-0](https://doi.org/10.1186/s13073-020-00763-0).
 - 19 Khedkar PH, Patzak A. SARS-CoV-2: What do we know so far?[J]. *Arch Iran Med*, 2020, 229(2): e13470. DOI: [10.34172/aim.2020.47](https://doi.org/10.34172/aim.2020.47).
 - 20 Qian Z, Travanty EA, Oko L, et al. Innate immune response of human alveolar type II cells infected with severe acute respiratory syndrome-coronavirus[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2013, 48(6): 742–748. DOI: [10.1165/rcmb.2012-0339OC](https://doi.org/10.1165/rcmb.2012-0339OC).
 - 21 Pons S, Arnaud M, Loisel M, et al. Immune consequences of endothelial cells' activation and dysfunction during sepsis[J]. *Crit Care Clin*, 2020, 36(2): 401–413. DOI: [10.1016/j.ccc.2019.12.001](https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.001).
 - 22 Conti P, Ronconi G, Caraffa A, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2020, 34(2): 327–331. DOI: [10.23812/CONTI-E](https://doi.org/10.23812/CONTI-E).
 - 23 Song P, Li W, Xie J, et al. Cytokine storm induced by

- SARS-CoV-2[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 509: 280–287. DOI: [10.1016/j.cca.2020.06.017](https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.017).
- 24 Guihot A, Litvinova E, Autran B, et al. Cell-mediated immune responses to COVID-19 infection[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1662. DOI: [10.3389/fimmu.2020.01662](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01662).
- 25 Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine storms: understanding COVID-19[J]. *Immunity*, 2020, 53(1): 19–25. DOI: [10.1016/j.immuni.2020.06.017](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.06.017).
- 26 Pons S, Fodil S, Azoulay E, et al. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection[J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 353. DOI: [10.1186/s13054-020-03062-7](https://doi.org/10.1186/s13054-020-03062-7).
- 27 Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression[J]. *Lancet*, 2020, 395(10229): 1033–1034. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
- 28 Chakraborty C, Sharma AR, Bhattacharya M, et al. COVID-19: consider IL-6 receptor antagonist for the therapy of cytokine storm syndrome in SARS-CoV-2 infected patients[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(11):2260–2262. DOI: [10.1002/jmv.26078](https://doi.org/10.1002/jmv.26078).
- 29 Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: a systematic review and meta-analysis[J]. *Rev Med Virol*, 2020, 30(6): 1–9. DOI: [10.1002/rmv.2141](https://doi.org/10.1002/rmv.2141).
- 30 Didangelos A. COVID-19 hyperinflammation: what about neutrophils?[J]. *mSphere*, 2020, 5(3): e00367–20. DOI: [10.1128/mSphere.00367-20](https://doi.org/10.1128/mSphere.00367-20).
- 31 Stilhano RS, Costa AJ, Nishino MS, et al. SARS-CoV-2 and the possible connection to ERs, ACE2, and RAGE: Focus on susceptibility factors[J]. *FASEB J*, 2020, 34(11): 14103–14119. DOI: [10.1096/fj.202001394RR](https://doi.org/10.1096/fj.202001394RR).
- 32 Conti B, Tabarean I, Andrei C, et al. Cytokines and fever[J]. *Front Biosci*, 2004, 9: 1433–1449. DOI: [10.2741/1341](https://doi.org/10.2741/1341).
- 33 Yang L, Liu S, Liu J, et al. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 128. DOI: [10.1038/s41392-020-00243-2](https://doi.org/10.1038/s41392-020-00243-2).
- 34 Aid M, Busman-Sahay K, Vidal SJ, et al. Vascular disease and thrombosis in SARS-CoV-2-Infected rhesus macaques[J]. *Cell*, 2020, 183(5): 1354–1366.e13. DOI: [10.1016/j.cell.2020.10.005](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.005).
- 35 Zhang Q, Bastard P, Liu Z, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19[J]. *Science*, 2020, 370(6515): eabd4570. DOI: [10.1126/science.abd4570](https://doi.org/10.1126/science.abd4570).
- 36 Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19[J]. *Science*, 2020, 370(6515): eabd4585. DOI: [10.1126/science.abd4585](https://doi.org/10.1126/science.abd4585).
- 37 Banerjee AK, Blanco MR, Bruce EA, et al. SARS-CoV-2 disrupts splicing, translation, and protein trafficking to suppress host defenses[J]. *Cell*, 2020, 183(5): 1325–1339.e21. DOI: [10.1016/j.cell.2020.10.004](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.004).
- 38 Meselson M. Droplets and aerosols in the transmission of SARS-CoV-2[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(21): 2063. DOI: [10.1056/NEJMc2009324](https://doi.org/10.1056/NEJMc2009324).
- 39 Wu Y, Guo C, Tang L, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(5): 434–435. DOI: [10.1016/S2468-1253\(20\)30083-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30083-2).
- 40 Prather KA, Marr LC, Schooley RT, et al. Airborne transmission of SARS-CoV-2[J]. *Science*, 2020, 370(6514): 303–304. DOI: [10.1126/science.abf0521](https://doi.org/10.1126/science.abf0521).
- 41 Salzberger B, Buder F, Lampl B, et al. Epidemiology of SARS-CoV-2[J]. *Infection*, 2020. DOI: [10.1007/s15010-020-01531-3](https://doi.org/10.1007/s15010-020-01531-3).
- 42 van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(16): 1564–1567. DOI: [10.1056/NEJMc2004973](https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973).
- 43 Grubaugh ND, Hanage WP, Rasmussen AL. Making sense of mutation: what D614G means for the COVID-19 Pandemic Remains Unclear[J]. *Cell*, 2020, 182(4): 794–795. DOI: [10.1016/j.cell.2020.06.040](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.040).
- 44 Hou YJ, Chiba S, Halfmann P, et al. SARS-CoV-2 D614G variant exhibits efficient replication ex vivo and transmission in vivo[J]. *Science*, 2020, 370(6523): 1464–1468. DOI: [10.1126/science.abe8499](https://doi.org/10.1126/science.abe8499).
- 45 Oran DP, Topol EJ. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection : a narrative review[J]. *Ann Intern Med*, 2020, 173(5): 362–367. DOI: [10.7326/M20-3012](https://doi.org/10.7326/M20-3012).
- 46 Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study[J]. *BMJ*, 2020, 368: m1091. DOI: [10.1136/bmj.m1091](https://doi.org/10.1136/bmj.m1091).
- 47 Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities

- and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 94: 91–95. DOI: [10.1016/j.ijid.2020.03.017](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017).
- 48 Harapan H, Itoh N, Yufika A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a literature review[J]. *J Infect Public Health*, 2020, 13(5): 667–673. DOI: [10.1016/j.jiph.2020.03.019](https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.03.019).
- 49 Helmy YA, Fawzy M, Elasad A, et al. The COVID-19 pandemic: a comprehensive review of taxonomy, genetics, epidemiology, diagnosis, treatment, and control[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(4): 1225. DOI: [10.3390/jcm9041225](https://doi.org/10.3390/jcm9041225).
- 50 Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10229): 1054–1062. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- 51 Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study[J]. *Lancet*, 2021, 397(10270): 220–232. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8).
- 52 Lin L, Lu L, Cao W, et al. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1): 727–732. DOI: [10.1080/22221751.2020.1746199](https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199).
- 53 Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(10): 970–971. DOI: [10.1056/NEJMc2001468](https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468).
- 54 Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – Final report[J]. *N Engl J Med* 2020, 383(19): 1813–1826. DOI: [10.1056/NEJMoa2007764](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764).
- 55 Tu YF, Chien CS, Yarmishyn AA, et al. A review of SARS-CoV-2 and the ongoing clinical trials[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7): 2657. DOI: [10.3390/ijms21072657](https://doi.org/10.3390/ijms21072657).
- 56 Group RC, Horby P, Mafham M, et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(21): 2030–2040. DOI: [10.1056/NEJMoa2022926](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022926).
- 57 Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis[J]. *BMJ*, 2020, 370: m2980. DOI: [10.1136/bmj.m2980](https://doi.org/10.1136/bmj.m2980).
- 58 Pinto D, Park YJ, Beltramello M, et al. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody[J]. *Nature*, 2020, 583(7815): 290–295. DOI: [10.1038/s41586-020-2349-y](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2349-y).
- 59 Wang C, Li W, Drabek D, et al. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2251. DOI: [10.1038/s41467-020-16256-y](https://doi.org/10.1038/s41467-020-16256-y).
- 60 Lv Z, Deng YQ, Ye Q, et al. Structural basis for neutralization of SARS-CoV-2 and SARS-CoV by a potent therapeutic antibody[J]. *Science*, 2020, 369(6510): 1505–1509. DOI: [10.1126/science.abc5881](https://doi.org/10.1126/science.abc5881).
- 61 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[J]. *Cell*, 2020, 182(1): 73–84.e16. DOI: [10.1016/j.cell.2020.05.025](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.025).
- 62 Shi R, Shan C, Duan X, et al. A human neutralizing antibody targets the receptor-binding site of SARS-CoV-2[J]. *Nature*, 2020, 584(7819): 120–124. DOI: [10.1038/s41586-020-2381-y](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2381-y).
- 63 Baum A, Ajithdoss D, Copin R, et al. REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters[J]. *Science*, 2020, 370(6520): 1110–1115. DOI: [10.1126/science.abe2402](https://doi.org/10.1126/science.abe2402).
- 64 Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(27): 2603–2615. DOI: [10.1056/NEJMoa2034577](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577).
- 65 Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 – preliminary report[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(20): 1920–1931. DOI: [10.1056/NEJMoa2022483](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022483).
- 66 Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, 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[J]. *Lancet*, 2020, 396(10249): 467–478. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)31604-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4).
- 67 Wadman M. Public needs to prep for vaccine side effects[J]. *Science*, 2020, 370(6520): 1022. DOI: [10.1126/science.370.6520.1022](https://doi.org/10.1126/science.370.6520.1022).

- 68 Zhu FC, Guan XH, Li YH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2020, 396(10249): 479-488. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)31605-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31605-6).
- 69 Zhang Y, Zeng G, Pan H, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 21(2): 181-192. DOI: [10.1016/S1473-3099\(20\)30843-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30843-4).
- 70 Zhu FC, Li YH, Guan XH, 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[J]. *Lancet*, 2020, 395(10240): 1845-1854. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)31208-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-3).

收稿日期: 2020 年 12 月 09 日 修回日期: 2021 年 01 月 22 日
本文编辑: 李 阳 曹 越

引用本文: 陈楠, 陶志敏. SARS-CoV-2 与 COVID-19 的研究进展 [J]. 医学新知, 2021, 31(3): 215-223. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202012022
Chen N, Tao ZM. Research progress of SARS-CoV-2 and COVID-19[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2021, 31(3): 215-223. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202012022