

## 研究热点与进展

## 重症急性呼吸系统综合症的研究现状与展望

阎锡蕴, 张锦彬

(中国科学院生物物理研究所, 北京 100101)

**摘要:** 重症急性呼吸系统综合症 (SARS) 的突然出现在全世界的迅速传播, 促使全球科学家正以前所未有的方式团结起来, 合力破解 SARS 病原并寻求预防和治疗 SARS 的方法。综述了 SARS 出现以来的最新研究并展望相关研究前沿。

**关键词:** SARS; 冠状病毒; 诊断与治疗

**中图分类号:** R37 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-6737(2003)02-0120-05

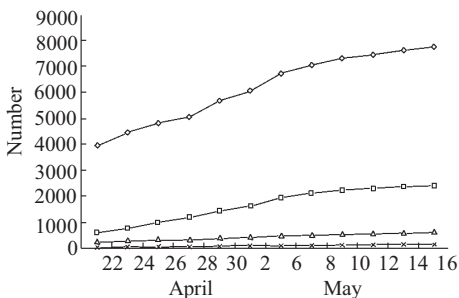
自 2002 年 12 月广东发现第一例不明原因的非典型肺炎的患者以来, 有关重症急性呼吸系统综合症 (severe acute respiratory syndrome, SARS) 的报道不断增加<sup>[1-4]</sup> (图 1), 现在已经蔓延到世界近 30 个国家和地区, 我国广州、香港和北京的疫情最为严重。根据 WHO 的统计, 截至 2003 年 5 月 16 日, 世界共累计报道病例 7739 例, 其中治愈出院 3590 例, 死亡 611 例。其中北京累计患者 2405 例, 治愈出院 273 例, 死亡 141 例。SARS 主要临床表现包括发热、乏力、全身酸痛、干咳, 部分病人呼吸困难, 少数为呼吸窘迫综合症, 肺部影像学显示肺炎性改变<sup>[5-7]</sup>。面对来势凶猛的 SARS 疫情, 目前缺少特异的诊断方法和有效的治疗药物。

学家于 4 月 13 日在网上公布 SARS 病毒全基因序列<sup>[9]</sup>, 随后美国和德国<sup>[10]</sup>、中国等许多国家都相继绘制出 SARS 病毒的基因图谱<sup>[11]</sup>。世界卫生组织于 4 月 16 日正式宣布 SARS 病原是一种新型冠状病毒, 该病毒命名为 SARS-CoV。由于意大利流行病学专家 Carlo Urbani 于 2 月 28 日在越南河内确定了首例非典型肺炎, 随后他不幸感染此病并于 3 月 29 日逝世, 一些科学家提出用他的名字命名 SARS 病毒以示纪念和表彰<sup>[12]</sup>。尽管 SARS 病原目前已经基本确定, 但是仍无法完全排除其他病原体的存在。有关 SARS 病原体的鉴定工作仍在继续<sup>[13]</sup>。

## 1 冠状病毒 (coronavirus)

冠状病毒为正链 RNA 病毒, 其毒粒外膜上具有独特的棍棒状突起, 电镜下可见皇冠样构造, 故称之为冠状病毒。1975 年国际病毒命名委员会正式命名为冠状病毒科。迄今为止, 已知的冠状病毒至少 20 余种。根据病毒的抗原结构和宿主不同, 将冠状病毒分为三个抗原组, 其中人类冠状病毒的两个亚型 HCoV-229E 与 HCoV-OC43 分别属于第一及第二抗原组<sup>[14]</sup>, 是引起人类上呼吸道感染的病原。

冠状病毒外观呈球形或椭球形, 直径 60~220  $\mu\text{m}$ , 包膜上有两种糖蛋白, 即 S 蛋白 (spike protein) 和 M 蛋白 (membrane protein),



**Fig.1** The number of SARS cases and deaths was stated in the world and in Beijing from 22 April to 16 May.

—◇— Cases worldwide    —□— Cases in Beijing  
—△— Deaths worldwide    —×— Deaths in Beijing

随着 SARS 的不期而至, 全球科学家以前所未有的速度鉴定了 SARS 病原。首先香港科学家从 SARS 患者分泌物中分离出病毒, 电子显微镜观察结果显示 SARS 病原属冠状病毒家族<sup>[8]</sup>。加拿大科

收稿日期: 2003-05-19

作者简介: 阎锡蕴, 1957 年生, 医学博士, 研究员,  
电话: (010)64888584, E-mail: yanxy@sun5.ibp.ac.cn

另外还有核壳 N 蛋白 (nucleocapsid protein)。某些病毒亚型具有血凝素脂酶 (HE protein)，引起凝血。S 蛋白的生物学功能主要是与细胞受体相作用，引发细胞融合并刺激细胞产生中和抗体和细胞毒作用。M 蛋白是 O-糖基化蛋白，多次跨膜，并与 N 蛋白相互作用，与病毒的早期复制有关。N 蛋白是构成病毒毒粒的主要结构蛋白，多个 N 蛋白与单一分子的 RNA 结合形成长而弯曲的螺旋状核衣壳 (图 2)。N 蛋白在同一个病毒抗原组中具

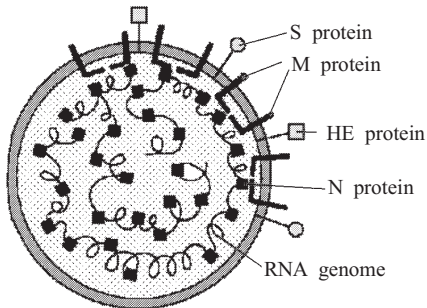


Fig.2 Schematic diagram of SARS-CoV

有较高的同源性，但不同病毒抗原组的 N 蛋白则表现出较大的多样性。N 蛋白又是一个多功能蛋白，参与病毒的复制及翻译。除此之外，通常冠状病毒基因组还编码 3~4 个非结构蛋白，其中一个依赖于 RNA 的 RNA 聚合酶蛋白，其他蛋白的功能尚不清楚<sup>[10,15]</sup>。

美国《科学》杂志 5 月 1 日报道了两篇有关 SARS-CoV 基因组序列的文章<sup>[9,10]</sup>。加拿大和美国两个独立的研究组解析了 SARS-CoV 基因组序列，确定 SARS 基因组含有 29751 和 29727 个核苷酸，这是目前发现基因序列最长的 RNA 病毒。虽然 SARS-CoV 基因组结构与已知的冠状病毒类似，但在病毒蛋白质的氨基酸序列上却存在明显区别。目前 SARS-CoV 病毒的 11 个开放读码框均已破译，其中包括聚合酶 (1a,1b)、3CL<sup>pro</sup>、S 蛋白、E 蛋白 (small membrane protein)、M 蛋白以及 N 蛋白等。科学家发现 SARS-CoV 病毒不同于已知冠状病毒三个抗原组中的任何一种。因此，认为 SARS-CoV 是一种崭新的冠状病毒，而不是某种已知冠状病毒的近期变种。获得 SARS 病毒基因组信息为进一步研究病毒蛋白的结构与功能，开发 SARS 特异诊断试剂和有效药物奠定了基础。

对于 SARS-CoV 的来源，日前取得了重大进展。深圳市疾病预防控制中心和香港大学 5 月 23 日宣布从 6 只果子狸标本中分离到 3 株 SARS 样病毒，对其中一株进行基因全序列分析，结果显示与

人分泌物中分离的 SARS-CoV 有 99% 以上的同源性。血清学分析动物的 SARS 样病毒与 SARS-CoV 有一定抗原相关性。同时科研人员还对 10 名野生动物经营者进行了 SARS-CoV 抗体检测，发现其中 5 人的血清呈阳性反应，提示野生动物体内存在的 SARS 样病毒可能感染密切接触者。但目前尚无证据表明从果子狸分离的 SARS 样病毒能够感染人并诱发 SARS。另外已知的冠状病毒具有很高的重组活性，用两种冠状病毒共感染动物，在产生的子代病毒中有 50% 是重组产物。因此 SARS-CoV 也很可能是遗传重组的产物，但其母病毒株尚不能确定<sup>[16]</sup>。

关于 SARS-CoV 的传播途径，目前已经确认主要是通过飞沫和接触污染物品的近距离传播，从图 1 提供的数据中也可看出，SARS 感染者数目的增加大致与时间呈线性关系，而不是呈指数增长。如果 SARS 病毒是通过空气传播，那么一个患者将传染其周围一群人，势必造成感染者数目呈指数增长。最新研究表明 81% 的 SARS 患者传染他人不超过 2 个或没有传染任何人，但是少数超级传播者，每人至少传染 10 人以上<sup>[7]</sup>。目前仍不能排除 SARS 病毒存在其它的传播途径的可能性。5 月 16 日世界卫生组织宣布，在常温下，SARS 病毒在人的粪便和尿液中可以存活 2 天，在物体表面可以存活 1 天。另外，患者在出现症状后，SARS 病毒在血液内可存活十天左右，所以患者血清可能具有传染的危险。尽管还没有通过输血感染 SARS 的病例报告，世界卫生组织建议，SARS 病人在痊愈后 3 个月内，疑似病人在 1 个月内不要献血。

## 2 SARS 的诊断与治疗

面对突然袭来的 SARS 疫情，临床上的诊断和治疗手段都显得极为有限。在诊断方面，主要靠临床症状判断。发热和有过接触史是诊断 SARS 的一个重要指标<sup>[8]</sup>。SARS 病程的发展可分为三个阶段：第 1 周病毒在上呼吸道大量复制，病人主要症状为发热 ( $>38^{\circ}\text{C}$ )；感染后第 2 周，X 光检查可见肺部炎症加重；感染后第 3 周大多数病人开始恢复，20% 的重症患者出现肺功能障碍及呼吸衰竭<sup>[18]</sup>，这也是造成 SARS 病人死亡的主要原因。

目前针对 SARS 病毒的特异诊断方法尚不成熟。新出现的几种诊断试剂主要包括免疫检测和核酸检测两类。前者是用 ELISA 和 IFA 检测患者血

清中的抗体, 由于抗体通常在病毒感染后 10~21 天才能在患者血清中检测到, 因此这种测试不能满足早期诊断的需要。应用 SARS 特异抗体检测病原的 ELISA 试剂盒正在研制过程中。用 RT-PCR 的方法检测患者生物样本中病毒 RNA 的存在是一种灵敏度较高的方法, 可以在早期检测出感染者咽喉分泌物中的病毒, 具有早期诊断的特点。世界上已有多家公司及实验室研制出各种检测 SARS 病毒 RNA 的试剂盒, 最早推出产品的是德国阿图斯公司。但是由于目前标本处理和 PCR 技术的原因, 会影响检测结果的准确度。上述特异性诊断试剂正在接受临床检验, 更加快速、灵敏、准确检测 SARS 病毒的新诊断方法正在积极研制。

在治疗方面, 由于缺乏 SARS 特效治疗药物, 临床上主要根据病情发展的不同阶段给予相应的抗感染治疗和对症治疗, 包括使用抗病毒药物 (如 Ribavirin)、激素调节免疫系统和呼吸机的应用<sup>[9]</sup>。最近, 香港 80 余例和北京少数患者在接受了 SARS 患者恢复期血清治疗后, 体温下降, 症状明显改善。这说明恢复期血清是治疗 SARS 的有效手段。然而由于恢复期血清的来源有限, 并且存在血清“二次污染”的可能性, 因此科研人员正在利用基因工程抗体技术研制中和 SARS 病毒的人基因工程抗体。

在抗击 SARS 的紧急时刻, 为了在最短的时间内研制出特效药物, 研究人员一方面采用传统的方法制备 SARS 病毒灭活疫苗和免疫血清, 一方面从以往的抗病毒药物中筛选对 SARS 病毒有效的药物。最近德国科学家在解析冠状病毒主要蛋白酶 3CL<sup>Pro</sup> 三维结构的基础上, 设计抗 SARS 病毒的特异性药物, 意外地发现一种治疗普通感冒的药物 AG7088 能够与 SARS 病毒的 3CL<sup>Pro</sup> 结合<sup>[20]</sup>。这一发现提示研究 AG7088 衍生物可能是开发抗 SARS 药物的新起点。我国近期研制出的重组人干扰素  $\alpha$ -2b 喷雾剂和  $\omega$  干扰素均已获国家食品药品监督管理局批准在高危人群中进行临床试验, 其有效性和安全性还有待进一步临床验证。另外, 美国 AVI BioPharma 公司针对 SARS 病毒推出的 RNA 反义疗法正由美国国家卫生研究所评价其疗效, 初步试验结果显示该药能够有效杀死 SARS 病毒, 进一步临床结果将于近期公布。反义核酸疗法的原理是利用 RNA 干扰技术抑制病毒 RNA 的复制。通过人工合成的一段与病毒 RNA 基因序列互补的 RNA 片断, 与靶序列形成复合物, 从而达到抑制病毒复

制的作用。

我们知道, 疫苗和中和抗体是预防和治疗传染病最有效的方法。然而病毒的变异 (特别是 RNA 病毒) 给疫苗和抗体的制备带来重重困难。例如 HIV 病毒是 1981 年发现, 1987 年第一个抗艾滋病药物 AZT 上市, 直到现在人们仍然在期盼着 HIV 疫苗的问世。近日新加坡科学家的最新研究结果表明 SARS 病毒是相对稳定的, 没有重大变异<sup>[21]</sup>。这一发现使人们对 SARS 疫苗和中和抗体的研究充满了信心。

### 3 展望

冠状病毒在 50 年前已经被分离出来了, 由于它们对人类健康影响较小, 科学家对它的认识相当有限。当前 SARS 的爆发流行给全人类带来了灾难, 同时也促使全球科学家全方位联合攻关 SARS, 在短短几周内破译了 SARS 病原。对一种新型传染病的认识在如此短的时间内达成共识, 这在人类历史上尚属首次。我们相信在不久的将来科学家对于下列问题将给予明确的回答。

(1) SARS-CoV 病毒从何处来? 为什么霎时间对人类如此凶猛? 尽管目前已经发现从果子狸分离到的 SARS 样病毒与人 SARS-CoV 有 99% 以上的同源性, 但是目前还缺乏这种 SARS 样病毒能够使人发病的直接证据。现在全球科学家已绘制出 12 种以上的 SARS 病毒基因图谱, 同时也发现大多数 SARS 患者出现呼吸系统的病变, 但少数患者表现为腹泻, 这可能与病毒的亚型有关。如果把引起不同临床特征的病原的基因序列信息进行汇总和分类, 将会进一步明确 SARS 的病原, 了解病毒的演变以及更有效地追踪病毒的来源。

(2) SARS-CoV 病毒如何传播? 是否存在隐性带毒者? 恢复期患者是否具有传染性? 虽然目前对 SARS-CoV 病毒传播途径有了一些了解, 并针对其飞沫近距离传播的特点采取隔离措施, 已经在控制疫情扩散方面取得了明显地效果, 但是仍然不能排除 SARS 病毒存在其它传播途径的可能性。

(3) SARS-CoV 病毒是如何致病的? 为什么在有接触史的人群中, 大多数人发病, 少数人不发病? 目前对于 SARS-CoV 病毒的致病机理仍不清楚。临床观察发现有些患者在发病早期出现 T 淋巴细胞 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> 数量减少, 提示 SARS 病毒可能首先破坏机体的免疫系统。还有一些临床特征

说明 SARS-CoV 对人体的最大危害可能是在病毒诱发机体产生过度免疫反应。例如, SARS 患者以 20 至 49 岁免疫力较强的青壮年为主, 发病后肺部极为迅速地出现大面积肺纤维化。病理分析表明, SARS 患者的肺组织特征区别于以往非典型肺炎, 而与自身免疫性疾病(如红斑狼疮)的肺部特征类似。造成 SARS 病人死亡的主要原因是多器官功能衰竭, 而临床上应用大剂量激素抑制免疫系统能够挽救重症患者。所有这些都提示, 研究 SARS-CoV 病毒与人体免疫系统的相互作用将对其发病机理和治疗策略提供重要信息。

(4) SARS 病毒各种蛋白质成分的结构与功能怎样? 在获得 SARS 病毒全基因序列的基础上, 深入研究病毒基因和蛋白质结构与功能将为揭示病毒的致病机理, 研制 SARS 疫苗和有效治疗药物奠定重要基础。目前在世界卫生组织的协调下, 由中国、美国、加拿大、日本、新加坡和欧洲等 9 个国家十几所实验室组成的一个研究网络, 正昼夜不停地进行着数十项研究。相信在今后几个星期中我们将对 SARS 有更多的了解。

人类与病毒性传染疾病的斗争始终存在。历史上曾经大流行小儿麻痹、天花、麻疹和流感等传染病, 夺走了几千万人的生命。在科学家不断努力下, 各种疫苗的发明和应用使许多人免受病毒感染。1980 年, 世界卫生组织发布由天花病毒引起的天花已经绝迹。然而, 新兴病毒(emerging virus)又不断出现, 如 HIV 病毒和引起大出血而导致死亡的埃博拉病毒(Ebola virus)。有人推测, 这可能是由于自然环境破坏, 人类生存环境持续发生变化的结果。总之, SARS 是人类的一场灾难, 但它给我们带来的不仅仅是负面的影响, 如果人类通过与 SARS 的斗争能够改变不良卫生习惯, 增强应对突发事件的能力, 加快对传染病的了解和防范, 改善人类与自然的生存环境, 相信人类最终将战胜 SARS 和其它传染病。

#### 参考文献:

- [1] Poutanen SM, Low DE, Henry B, et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada[J]. *N Engl J Med*, 2003. (Accessed March 31, 2003, at <http://www.nejm.org/earlyrelease/sars.asp#4-2>.)
- [2] Solid response to SARS-almost[J]. *Nat Med*, 2003,9:479~480.
- [3] Mandavilli A. SARS epidemic unmasks age-old quarantine conundrum[J]. *Nat Med*, 2003, 9:487.
- [4] Li TST, Buckley TA, Yap FHY, et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS): infection control[J]. *Lancet*, 2003,361:1386.
- [5] Tsang KW, Ho PL, Ooi GL, et al. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in HongKong[J]. *N Engl J Med*, 2003. (Accessed March 31, 2003, at <http://www.nejm.org/earlyrelease/sars/asp#4-2>)
- [6] Ho W. Guideline on management of severe acute respiratory syndrome (SARS)[J]. *Lancet*, 2003,361:1313~1315.
- [7] Clark GTA, Park B. Preliminary clinical description of severe acute respiratory syndrome[J]. *MMWR*, 2003,52:255~256.
- [8] Peiris JSM, Lai ST, Poon LLM, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome[J]. *Lancet*, 2003,361:1319~1325.
- [9] Marra MA, Jones SJM, Astell CR, et al. The genome sequence of the SARS-associated coronavirus[J]. *Science*, in press; published online 1 May 2003 (10. 1126 / science. 1085953).
- [10] Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, et al. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome[J]. *Science*, in press; published online 31 March 2003 (10. 1126 / science.1085952).
- [11] Enserink M, Vogel G. Hungry for details, scientists zoom in on SARS genomes[J]. *Science*, 2003,300:715~717.
- [12] Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2003,348:1953~1966.
- [13] Severe acute respiratory syndrome-press briefing. 16 April. (Accessed 17 April, 2003, at [http://www.who.int/csr/sars/2003\\_04\\_16/en/](http://www.who.int/csr/sars/2003_04_16/en/)).
- [14] 侯云德. 分子病毒学. 北京:学苑出版社, 1990. 381~382.
- [15] Cologna R, Spagnolo JF, Hogue BG. Identification of nucleocapsid binding sites within coronavirus defective genomes[J]. *Viol*, 2000,277:235~249.
- [16] Enserink M. Calling all coronavirologists[J]. *Science*, 2003, 300:413~414.
- [17] Vogel G. Modelers struggle to grasp epidemic's potential scope[J]. *Science*, 2003,300:558~559.
- [18] Normile D. Battling SARS on the frontlines[J]. *Science*, 2003, 300:714~715.
- [19] Moira CY, Yu WC. Outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong special administrative region: case

- report[J]. *BMJ*, 2003,326: 850~852.
- [20] Anand K, Ziebuhr J, Wadhwani P, et al. Coronavirus main proteinase (3CL<sup>pro</sup>) structure: basis for design of anti-SARS drugs[J]. *Science*, published online 3 May 2003 (10. 1126 / science. 1085658)
- [21] Ruan YJ, Wei CL, Ee LA, et al. Comparative full-length genome sequence analysis of 14 SARS coronavirus isolates and common mutations associated with putative origins of infection[J]. *Lancet*, 2003,361:5000~5011.

## SEVERE ACUTE RESPIRATION SYNDROME

YAN Xi-yun, ZHANG Jin-bin

(*Institute of Biophysics, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China*)

**Abstract:** Since severe acute respiration syndrome (SARS) was first identified in Guangdong Province of China, it has rapidly spread to almost thirty countries in the world. Scientists from all over the world are carrying out intensive research into the origin and pathogenicity of the SARS virus, in order to establish means of prevention and treatment for SARS. The latest progress in research and prospects for a breakthrough in the fight against SARS is reviewed.

**Key Words:** SARS; Coronavirus; Diagnosis and therapy