

中东呼吸综合征

陈敬贤 周妍 吴东

【关键词】 中东呼吸综合征冠状病毒; 流行病学

Update on the Middle East Respiratory Syndrome: 2013
Jason J CHEN, Yan ZHOU, Dong WU. Department of Pathology and Cell Biology, Columbia University, New York, NY 10032, USA

Corresponding author: Jason J CHEN, Email: jc56543310@yahoo.com

【Key words】 Middle East respiratory syndrome coronavirus; Epidemiology

2012 年 9 月埃及病毒学家 Zaki 报告从沙特阿拉伯(沙特)一名 60 岁急性肺炎并发急性肾功能衰竭的男性患者中分离出一株新型冠状病毒^[1]。随后英国向 WHO 报告,曾赴沙特和卡塔尔旅行的一名 49 岁男性患者出现新型冠状病毒感染临床表现,并将该分离病毒命名为 London1_novel CoV^[2]。2012 年 11 月荷兰鹿特丹市 Erasmus Medical Center 确认 Zaki 报告的病毒属于新型冠状病毒 HCoV-EMC^[3]。此后该病毒感染呈散发状态,全球确认的病例月均不足 5 例。2013 年 2 月 WHO 曾认为该疾病“在人-人之间的持续传播风险很低”^[4],但至 4、5 月,分别出现 19 名新病例,其分布仍主要集中在中东地区或曾到过该地区的旅行者,其中多数曾与感染者有过接触。鉴此,国际病毒命名委员会于 2013 年 5 月将此病毒定名为中东呼吸综合征冠状病毒(Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)^[5]。同时 WHO 发出警告, MERS-CoV 对全球构成威胁^[6]。

1. 病原学特征: MERS-CoV 与 2002—2003 年首发于中国的 SARS-CoV 同属 β 冠状病毒。虽然多数冠状病毒主要引起人类普通感冒,但 MERS-CoV 和 SARS-CoV 均属于能够导致高病死率的新新型冠状病毒。迄今对于该两种病毒引起的感染并无特异性预防和治疗方法。

冠状病毒为单股正链 RNA,核衣壳外嵌合有 3 种病毒糖蛋白的包膜,其中刺突蛋白含有主要抗原表位和受体结合位点。近有报道该蛋白氨基酸序列第 358~588 片段为受体结合区,针对该区域的抗体能够有效地中和 MERS-CoV 的感染^[7]。而另一研究组也发现该蛋白的第 377~662 氨基酸片段含有受体位点^[8]。因此两研究结果相似。

大多数呼吸道病毒主要侵犯呼吸道纤毛上皮细胞,但 MERS-CoV 主要入侵无纤毛的支气管上皮细胞。其相应的

细胞受体是细胞的一种外肽酶,即二肽基肽酶 IV(DPP4 或 CD26)。该受体表达于人支气管上皮细胞和肾脏,其氨基酸序列在不同种属动物间高度保守^[9]。这与 SARS-CoV 不同,后者的细胞受体是血管紧张素转换酶 2(ACE-2)^[10]。

目前尚不清楚中东呼吸综合征是由单一的动物源性感染导致人-人传播,还是不同地点出现的感染是由未知的同一来源导致多个不相关的动物源性感染。

2. 流行病学特征:截止至 2013 年 7 月 5 日,全球共发生 77 例中东呼吸综合征病例,其中死亡 43 例,病死率高达 55.8%^[11]。病例多数为中东地区居民或曾到中东地区的旅行者,其他在英国、突尼斯和法国为继发病例。2012 年 10—11 月在沙特一个有 28 名成员的家庭中有 4 名男性先后发生 MERS-CoV 感染,其中 2 人死亡,调查未发现近期有动物接触史,提示存在人-人密切接触感染的可能^[12]。最近法国报道同一病房的 2 例相继确诊为中东呼吸综合征,其中一名指示病例(64 岁)曾在 2013 年 4 月 17 日前到过阿联酋迪拜,22 日因发热、腹泻住院,25 日出现呼吸困难和咳嗽,于 28 日死亡。而另一病例(51 岁)近期无旅行史,因左臂深静脉血栓入院与指示病例于 4 月 26—29 日住同一病房(两病床相距 1.5 m,由于指示病例当时尚未诊断为 MERS-CoV 感染,因而未实施任何预防措施),该病例曾于 30 日出院,但 5 月 8 日因虚弱、肌痛和咳嗽而求治,11 日确诊为 MERS-CoV 阳性。两例患者病情相似,均表现为血氧浓度快速下降,需采用呼吸机和体外膜肺氧合(ECMO)治疗,但后一例患者经治疗痊愈^[13]。由此提示 MERS-CoV 可能发生变异可引起人间传播。

冠状病毒有 α、β、γ、δ 4 个群。分子病毒学研究认为,蝙蝠冠状病毒是 α 和 β 冠状病毒的基因库源,而禽类冠状病毒是 γ 和 δ 冠状病毒的基因库源^[14]。鉴于迄今并未发现人与蝙蝠之间存在日常接触,因此可能在蝙蝠与人之间有一个中间宿主起到传播作用。研究表明, MERS-CoV 除能够感染人和猴肾脏细胞株,还能感染猪、兔和蝙蝠的多种细胞株^[15]。因此猪有可能是中间宿主,但目前还无直接证据。

3. 临床表现:中东呼吸综合征患者开始多为流感样初期症状,如发热、咳嗽等上呼吸道感染表现,也可为全身不适而无呼吸道症状。但不久可出现急速恶化的呼吸困难,常需要使用呼吸机,有相当一部分患者伴有急性肾功能衰竭导致死亡,特别是老年或已经有其他严重疾病的患者。

本文上述法国首例 MERS-CoV 患者就诊时无任何呼吸道症状,且 X 线胸透正常。但次日胸部影像出现肺部浸润,2 d 后出现呼吸困难与咳嗽,胸部 CT 提示为周围性间质浸润,伴右肺下叶、左肺下叶前、外、后基底段实变;支气管肺泡灌洗液中出现大量中性粒细胞和巨噬细胞,未检出常见的呼

吸道病原体,血液检验显示淋巴细胞数减少。住院期间给予左氧氟沙星、哌拉西林+他唑巴坦、利奈唑胺等抗生素治疗。患者症状未见好转,出现呼吸衰竭、休克及肾功能衰竭。发病 1 周后转入 ICU,此时患者氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)为 100,给予包括低潮气量、呼气末正压通气、一氧化氮吸入等机械通气治疗及 ECMO 治疗,随后患者伴发真菌感染,于 5 月 28 日因多器官功能衰竭死亡^[13]。另例患者因乏力、肌痛、咳嗽入院治疗,此时患者外周血氧饱和度在呼吸空气状态下为 95%,呼吸频率为每分钟 15 次,随后出现发热,生命体征尚稳定,但体温高达 39~40℃。3 d 后诱导痰检查确诊为 MERS-CoV 感染,血液检测提示淋巴细胞数减少;4 d 后患者出现急性呼吸窘迫综合征,胸部 CT 提示右肺及左肺下叶肺实变;随后给予气管插管、机械通气治疗,同时维持血流动力学稳定;虽经积极扩容,患者仍于发病 5 d 后出现肾功能衰竭,但后经 ECMO 治疗患者呼吸症状有所改善,得以存活^[13]。

近期沙特政府卫生部总结了该国共 47 例中东呼吸综合征患者就诊时临床表现^[16],患者初期表现主要有发热(46 例)、咳嗽(39 例)、气急(34 例)、肌痛(15 例)及乏力,随后呼吸系统症状包括咳嗽和呼吸困难很快成为主要的临床症状,需要给予机械通气及 ECMO 治疗。随病程进展,患者可能很快出现严重肾功能损害及无尿,需要肾脏替代治疗。患者另一共同特点是外周血淋巴细胞减少。

4. 特异性诊断:目前检测 MERS-CoV 的快速敏感方法是实时 RT-PCR,扩增的靶基因是病毒的 E 基因上游区(upE)或 ORFla 基因(1A)^[17]。另外病毒确认可采用针对 RdRp(存在于所有冠状病毒)或 N 基因(只针对 MERS-CoV)的分子扩增与测序。临床检测样品主要为患者的呼吸道分泌物(如支气管肺泡灌洗液或痰)^[18]。病毒感染的诊断可采用免疫荧光技术检测血清抗体,但 MERS-CoV 的抗体与其他冠状病毒存在交叉,因而不能用于确诊^[18]。病毒培养需要在有适当生物安全资质的机构进行。样品接种于 Vero 或 LLC-MK2 细胞,细胞病变可出现融合细胞(低 pH)、细胞变圆和脱落(中性或弱碱性 pH)。培养物可经 RT-PCR 确认。

5. 预防与治疗:由 Novavax 公司和 Greffex 公司分别研发的以病毒刺突蛋白为基础的疫苗,目前正等待临床试验^[19,20]。MERS-CoV 刺突蛋白的一个片段能够与病毒的细胞受体 DPP4 蛋白结合,并诱导中和抗体的产生,故可能成为 MERS-CoV 疫苗的备选成分^[7,8]。体外研究中发现 MERS-CoV 对 α 干扰素的敏感性比 SARS-CoV 高 50~100 倍,因此 α 干扰素可能是有效的治疗药物^[21]。但在临床应用是否有效,尚待确认。

6. 结语:目前全球出现中东呼吸综合征的时间尚不足一年,总病例不足 80 例,且集中于中东和欧洲少数几个国家。因此对其许多方面还有待认识,譬如 MERS-CoV 的动物宿主以及在自然界的分布、疾病的病理生理基础、机体免疫反应及其病理意义、诊断和治疗方案等。

参 考 文 献

- [1] Novel Coronavirus-Saudi Arabia: Human Isolate. A ProMED-mail post [EB/OL]. [2013-07-17]. <http://www.promedmail.org/direct.php?id=20120920.1302733>.
- [2] Acute respiratory illness associated with a new virus identified in the UK. The Health Protection Agency (HPA) can confirm the diagnosis of one laboratory confirmed case of severe respiratory illness associated with a new type of coronavirus. The patient, who is from the Middle East and recently arrived in the UK, is receiving intensive care treatment in a London hospital [EB/OL]. [2013-07-17]. <http://www.hpa.org.uk/NewsCentre/NationalPressReleases/2012PressReleases/120923acuterespiratoryillnessidentified/>.
- [3] Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*, 2012, 367(19):1814-1820.
- [4] Global Alert and Response (GAR). Novel coronavirus infection-update [EB/OL]. [2013-07-17]. http://www.who.int/csr/don/2013_02_13/en/index.html.
- [5] de Groot RJ, Baker SC, Baric RS, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): Announcement of the Coronavirus Study Group. *J Virol*, 2013, 87(14):7790-7792.
- [6] WHO Director-General Praises the World Health Assembly for Its Work. Closing Remarks at the Sixty-sixth World Health Assembly Geneva, Switzerland [EB/OL]. [2013-07-17]. http://www.who.int/dg/speeches/2013/world_health_assembly_20130527/en/index.html.
- [7] Mou H, Raj VS, van Kuppeveld FJ, et al. The receptor binding domain of the new MERS coronavirus maps to a 231-residue region in the spike protein that efficiently elicits neutralizing antibodies. *J Virol*, 2013, 87(16):9379-9383.
- [8] Du L, Zhao G, Kou Z, et al. Identification of receptor-binding domain in S protein of the novel human coronavirus MERS-CoV as an essential target for vaccine development. *J Virol*, 2013, 87(17):9939-9942.
- [9] Raj VS, Mou H, Smits SL, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*, 2013, 495(7440):251-254.
- [10] Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 2003, 426(6965):450-454.
- [11] Middle East Respiratory Syndrome (MERS). Frequently Asked Questions and Answers [EB/OL]. [2013-07-17]. <http://www.cdc.gov/coronavirus/mers/faq.html>.
- [12] Memish ZA, Zumla AI, Al-Hakeem RF, et al. Family cluster of Middle East respiratory syndrome coronavirus infections. *N Engl J Med*, 2013, 368(26):2487-2494.
- [13] Guery B, Poissy J, el Mansouf L, et al. Clinical features and viral diagnosis of two cases of infection with Middle East respiratory syndrome coronavirus: a report of nosocomial transmission. *Lancet*, 2013, 381(9885):2265-2272.
- [14] Woo PC, Lau SK, Lam CS, et al. Discovery of seven novel mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *J Virol*, 2012, 86(7):3995-4008.
- [15] Müller MA, Raj VS, Muth D, et al. Human coronavirus EMC does not require the SARS-coronavirus receptor and maintains broad replicative capability in mammalian cell lines. *MBio*, 2012, 3(6) pii: e00515-12.
- [16] Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeh AA, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(9):752-761.
- [17] Corman VM, Eckerle I, Bleicker T, et al. Detection of a novel human coronavirus by real-time reverse-transcription polymerase chain reaction. *Euro Surveill*, 2012, 17(39) pii: 20285.
- [18] Middle East respiratory syndrome coronavirus [EB/OL]. [2013-07-17]. http://en.wikipedia.org/wiki/Middle_East_respiratory_syndrome_coronavirus.
- [19] Novavax Produces MERS-CoV Vaccine Candidate [EB/OL]. [2013-07-17]. <http://www.novavax.com/download/releases/2013-06-06%20CoronaV%20FINAL%20PR.pdf>.
- [20] MERS [EB/OL]. [2013-07-17]. <http://www.greffex.com/vaccines/mers/>.
- [21] de Wilde AH, Ray VS, Oudshoorn D, et al. MERS-coronavirus replication induces severe in vitro cytopathology and is strongly inhibited by cyclosporin A or interferon- α treatment. *J Gen Virol*, 2013, 94 Pt 8:1749-1760.

(收稿日期:2013-08-06)

(本文编辑:张林东)