

新型冠状病毒病 (COVID-19) 研究进展

朱小丽^{1*} 黄翠¹ 马丽丽¹ 张超² 巩玥² 赵婉雨² 赵秀芳² 郭文姣²
彭皓² 张吉¹ 梁慧刚¹

(1 中国科学院武汉文献情报中心 武汉 430071 2 中国科学院文献情报中心 北京 100190)

摘要 2019年12月,湖北省武汉市暴发了一种由新型冠状病毒引起的肺炎(COVID-19)随后蔓延到中国所有省区,WHO宣布其为全球关注的突发公共卫生事件。及时了解和表征该病毒对抗击疫情至关重要。通过收集和梳理该疫情暴发之后2个月内全球多领域研究人员关于COVID-19的论文,发现这些研究主要集中在溯源分析、检测手段、病患治疗、临床表现、药物研发、致病机理、传播途径、流行特征等方面。该冠状病毒与蝙蝠冠状病毒以及穿山甲冠状病毒相关,其利用与SARS-CoV相同的人受体ACE2,感染途径证实为呼吸系统和消化系统。该病毒具有人际传播能力,并且出现无症状传播。COVID-19确诊病例多数与武汉有关,大多数为轻症,年老者病死率较高。快速灵敏核酸检测通常作为确诊依据,目前已经筛选出有价值的候选药物如瑞德西韦进行临床试验。中国采取的旅行禁令和隔离等干预措施有效减轻了疫情蔓延。

关键词 COVID-19 流行特征 临床表现 药物研发 致病机理

中图分类号 Q819

2019年12月,湖北省武汉市暴发了一种由新型冠状病毒(2019-nCoV)引起的肺炎,该疾病后被世界卫生组织(WHO)命名为COVID-19(Coronavirus Disease),而国际病毒分类学委员会的冠状病毒研究小组将2019-nCoV正式命名为严重急性呼吸综合征冠状病毒2型(SARS-CoV-2)^[1]。2020年1月30日,WHO发表声明宣布其为全球关注的突发公共卫生事件^[2]。该疫情已经引起全球范围内的大暴发,据WHO报道,截至2020年2月22日,该疾病已席卷29个国家,造成超77 000例感染和近2 400死亡,中国所有省份、直辖市和自治区以及港澳台地区均有感染病例,湖北省疫情最为严重^[3]。

过去20年间,还发生过两次由冠状病毒引起的流行病,即2002-2003年的严重急性呼吸综合征(Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS)和2012年出现的中东呼吸综合征(Middle East respiratory syndrome, MERS)。截止2003年8月16日,中国内地累计报告非

典型肺炎临床诊断病例5327例,治愈出院4959例,死亡349例(另有19例死于其它疾病,未列入非典病例死亡人数中),中国香港:1755例,死亡300人,中国台湾:665例,死亡180人;截止2015年5月25日,据世界卫生组织(WHO)公布数据显示,全球累计实验室确诊的感染MERS-CoV病例(简称MERS)共1139例,其中431例死亡(病死率37.8%)。

针对COVID-19这一紧急的突发公共卫生事件,全球科研人员展开了一场紧张的学术接力,致力于尽快挖掘和表征该病毒,以更好地抗击疫情。包括British Medical Journal(BMJ)在内的大约60个主要研究组织和期刊签署了一份联合声明^[4],承诺“迅速、公开”分享与疫情相关的研究数据和发现,“通报公共卫生应对措施,帮助挽救生命”。顶级医学期刊The Lancet^[5],The New England Journal of Medicine^[6],JAMA^[7],BMJ^[8]等进行了专题报道,Nature^[9]也设立专题版块,追踪该疫情最新进展。为了应对疫情的快速传播,大多数研究论文在bioRxiv、medRxiv、SSRN、chemRxiv以及ChinaXiv等预印平台公开,经检索,截至2月23日,bioRxiv发布了200余篇,medRxiv发布了100余篇COVID-19相关

收稿日期:2020-02-24

* 通讯作者 电子信箱:zxl_8709@163.com

的论文,此部分论文未经同行评议。中文杂志《中华结核和呼吸杂志》、《中华流行病学杂志》等也采用在线发布方式优先陆续发布经过同行评议的 COVID-19 相关论文。该研究从中文、英文文献、官方新闻和其他官方政府文件中收集和整理了 COVID-19 的研究进展,发现各个领域的专家对其主要进行了基因组表征、溯源分析、流行特征、风险评估、检测手段、病患治疗、临床表现、药物研发、致病机理、传播途径等方面的研究。

1 病毒溯源

冠状病毒是一大类病毒,其中一些会导致人类患病,一些会在动物(包括骆驼、果子狸和蝙蝠)之间传播^[10]。有些如之前暴发的 SARS 和 MERS 是属于冠状病毒进化并感染人类的人畜共患病,并具有人际传播能力。造成 SARS 和 MERS 的冠状病毒的中间宿主分别是果子狸和骆驼,天然宿主极有可能是蝙蝠^[11]。

1.1 与蝙蝠冠状病毒的关系

病毒溯源旨在找到病毒传播源头,从而摸清病毒初始传播途径、突变规律和潜在风险,这将有助于今后如何防控这种传播。Dong 等^[12]基于 2019-nCoV 基因组和结构分析,认为 2019-nCoV 是一种新型的蝙蝠冠状病毒。南开大学等溯源分析结果支持 2019-nCoV 源自中华菊头蝠,但与 SARS 冠状病毒差异巨大^[13]。中科院武汉病毒研究所石正丽团队分析发现 2019-nCoV 在整个基因组水平上与一种蝙蝠中的冠状病毒的序列一致性高达 96%,并且确认该病毒进入细胞的受体与 SARS-CoV 一样为血管紧张素转换酶 II (Angiotensin converting enzyme II, ACE2),揭示蝙蝠可能为 2019-nCoV 天然宿主^[14]。目前,相继还有一些团队等通过基因组表征和系统发育分析等方法研究该病毒与蝙蝠冠状病毒的关系,认为其或起源于蝙蝠^[15-18],其中加拿大西安大略大学和滑铁卢大学的预印版文章将 2019-nCoV 归类为 Betacoronavirus 内的 Sarbecovirus^[17],Zhu 等^[15]分析认为水貂也可能是新型冠状病毒的宿主。世界卫生组织(WHO)发布的一份关于新型冠状病毒的情况报告中称,越来越多的证据表明,2019-nCoV 和在蝙蝠中传播的冠状病毒(Coronavirus, CoV)之间存在联系,更具体地说,是与在蝙蝠亚种菊头蝠(Phinolophus bat)中传播的冠状病毒有关^[19]。

1.2 关于蛇是潜在中间宿主的讨论

北京大学等研究团队指出 2019-nCoV 可能是蝙蝠冠状病毒和未知来源的冠状病毒之间的重组病毒,此

外基于蛇的相对同义密码子使用度(relative synonymous codon usage, RSCU) 偏倚类似,最先提出蛇是最有可能的携带 2019-nCoV 病毒的中间宿主^[20]。关于蛇可能是中间宿主引起了广泛热议。英国医学理事会格拉斯哥大学病毒研究中心的生物信息学负责人 David L Robertson^[21]在病毒学论坛 virological 上发表数据贴文,指出该新病毒与 β 冠状病毒属中的蝙蝠冠状病毒关系最为密切,并且其系统发育聚类始终是 SARS 相关蝙蝠冠状病毒的姐妹群,认为没有证据表明蛇参与其中,而蝙蝠更可能是真正的罪魁祸首。德克萨斯大学阿灵顿分校研究蛇类进化的知名专家 Todd Castoe^[22]在论坛 virological 上,跟进发表了他们对蛇作为新型冠状病毒宿主可能性的看法,认为关于将蛇连接到 2019-nCoV 的密码子偏倚逻辑可能存在缺陷。美国密歇根大学 Zhang 等^[23]指出生物信息学分析没有表明新型冠状病毒中间宿主是蛇,更可能是哺乳动物或鸟类。

1.3 与穿山甲冠状病毒的关系

另外还有相关报道认为关于 2019-nCoV 可能来源于穿山甲^[24],华南农业大学的两名研究人员沈永义和肖立华的研究团队^[25]从马来亚穿山甲中分离出的一种冠状病毒在 E, M, N 和 S 基因中分别与 2019-nCoV 表现出 100%、98.2%、96.7% 和 90.4% 的氨基酸一致性。特别地,穿山甲冠状病毒的 S 蛋白的受体结合域实际上与 2019-nCoV 的 S 蛋白的受体结合域相同,仅具有一个氨基酸差异,他们认为 2019-nCoV 可能起源于穿山甲 CoV 样病毒与 Bat-CoV-RaTG13 样病毒的重组,穿山甲具有 2019-nCoV 中间宿主的潜力。Wong 等^[26]在新型冠状病毒以及从穿山甲病毒宏基因组数据重建的冠状病毒基因组之间的 RBM 发现了高度相似序列,揭示其可能来源于穿山甲。Lam 等^[27]也通过宏基因组测序从马来亚穿山甲中鉴定出 2019-nCoV 相关的冠状病毒。Liu 等^[28]指出这两者具有遗传相关性,但尚不能直接支持新型冠状病毒来源于穿山甲冠状病毒的推断。澳大利亚悉尼大学病毒学家 Edward Holmes 称现在已有一些其他数据显示穿山甲携带的病毒与 2019-nCoV 密切相关,虽然需要看到更多的数据细节再给出最终结论,但这确实是有意义的^[24]。

关于新型冠状病毒的宿主分析还没有最终定论,但可以看到新型冠状病毒和之前的 SARS-CoV 以及许多其他流行病背后的病毒都具有人畜共患病的起源^[29]。未来减少未来发生类似事件,保护野生动物,停

止野生动物交易,让野生动物生活在其自然的栖息地,限制人类与其接触等,对于降低病毒由野生动物向人类溢出的风险至关重要。

2 机理研究

机理研究主要涉及感染机理相关的 2019-nCoV 的潜在受体 ACE2 以及蛋白酶的研究,另外还有部分涉及病毒基因组表征和特异性序列分析以及免疫学等方面,旨在为药物、疫苗、抗体设计提供靶标和思路。

2.1 感染机理和途径

有研究通过对新型冠状病毒 spike-蛋白(刺突蛋白)的结构模拟计算揭示了刺突蛋白是介导病毒入侵宿主细胞的关键蛋白,并且其与人类血管紧张素转化酶 ACE2 蛋白作用并介导传染人^[30]。同源性模型显示 2019-nCoV 与 SARS-CoV 具有相似的受体结合区结构,表明 2019-nCoV 可能能够与 ACE2 受体结合^[31]。石正丽团队确认该病毒进入细胞的受体与 SARS-CoV 一样为 ACE2^[14]。Bao 等^[32]在感染 2019-nCoV 的转人类 ACE2 基因(hACE2)小鼠中检测到体重减轻和病毒复制,典型的组织病理学表现是间质性肺炎,在细支气管和血管周围有大量炎性细胞浸润,并且在支气管上皮细胞和肺泡上皮细胞中观察到病毒抗原,阐明了 hACE2 小鼠中 2019-nCoV 的致病性。

同济大学附属东方医院等分析了 8 位成人供体的正常肺组织的 43134 个细胞中 ACE2 的 RNA 表达图谱,显示 2019-nCoV 的可能受体 ACE2 主要在 II 型肺泡细胞中表达并且该类细胞中多个病毒过程相关的基因也过量表达^[33]。而第二军医大学长征医院等的研究人员分别对肺、食道、胃、回肠和结肠的单细胞转录组进行生物信息学分析发现 ACE2 不仅在 II 型肺泡细胞,食道上皮和分层上皮细胞中高表达,在回肠和结肠的吸收性肠上皮细胞中也高表达,表明呼吸系统,消化系统是 2019-nCoV 感染的潜在途径^[34]。Meng 等^[35]通过单细胞转录组确定了 ACE2 和 TMPRSSs 在肺 AT2 细胞以及食道上皮细胞和吸收性肠上皮细胞中的高度共表达。Wu 等^[36]发现 ACE2 在鼻粘膜上皮细胞中出现表达,其 ACE2 的表达量与 ACE2 的 II 型肺泡细胞数量相当,并且与咽拭子相比,2019-nCoV 在鼻拭子中具有更高的浓度,推测可能与 ACE2 在鼻粘膜上皮细胞中大量表达有关。此外,胆管细胞中的特异性表达病毒可能直接与 ACE2 阳性胆管细胞结合,但不一定与肝细胞结合,表明 2019-nCoV 患者的肝异常可能不是由于肝细

胞损伤,而是胆管细胞功能障碍及其他原因^[37]。

2.2 药物抗体等潜在的设计基础

通过基因组分析发现 2019-nCoV 具有独特的基因组特征等,为进一步研究发病机理,优化针对这种新发感染的诊断,抗病毒和疫苗接种策略的设计提供了基础。

香港大学袁国勇团队^[38]对深圳家族确诊病例中的一名非典型肺炎患者分离的 2019-CoV 病毒基因组进行了表征,发现 2019-nCoV 刺突蛋白的受体结合域的外部亚结构域与其它 SARS 相关冠状病毒的氨基酸一致性仅为 40%,其 orf3b 编码一个全新的短蛋白值得注意,orf8 可能编码带有 α 螺旋和含有 6 条链的 β 折叠的分泌蛋白。雷神子公司 BBN 科技等通过改编的 FAST-NA 工具识别了 2019-nCoV 中三个高度独特的区域,假设这三个区域可能对理解 2019-nCoV 的演变和传染性,开发减轻其影响的对策以及选择诊断方法以了解和追踪该疾病的起源和传播具有重要意义,因此建议将其作为潜在的关注焦点^[39]。

复旦大学附属上海市公共卫生临床中心徐建青团队等^[40]通过 2019-nCoV 与 SARS 病毒潜在交叉保护表位的鉴定,揭示了刺突蛋白是冠状病毒与宿主细胞表面 ACE2 受体结合进而介导病毒入侵宿主细胞的关键蛋白,是抗体研发的重要靶点。加州大学等的研究人员从新型冠状病毒 2019-nCoV 刺突蛋白(S)、膜蛋白(M)、包膜(E)和核衣壳(N)中鉴定了 8 个高结合亲和力(HBA) CD4 T 细胞表位,这是亚太地区人群中共同拥有的 HLA-DR 等位基因,这些免疫显性表位肽段可被整合到通用亚单位 CoV 疫苗中用于疫苗开发^[41]。德国灵长类动物研究所等机构的研究人员证明 2019-nCOVs 使用 SARS 冠状病毒受体 ACE2 进入,而细胞蛋白酶 TMPRSS2 用于 2019-nCOVs 启动。TMPRSS2 抑制剂阻止进入,可能成为治疗药物的选择^[42]。Lei 等^[43]通过将人 ACE2 的胞外结构域连接到人免疫球蛋白 IgG1 的 Fc 区域产生新的重组蛋白,均与 SARS-CoV 和 2019-nCoV 的受体结合域(RBD)具有高亲和力结合,可能对 2019-nCoV 的诊断、预防和治疗具有潜在的应用价值。

印度高哈蒂大学的研究人员采用免疫信息学方法鉴定了 2019-nCoV 表面糖蛋白中的有显著细胞毒性的 T 淋巴细胞(CTL)和 B 细胞表位^[44]。Shanker 等^[45]等发现分离株 COVID-19_HKU-SZ-001_2020 的三级结构与 SARS 冠状病毒 NSP12 与 NSP7 和 NSP8 共因子的同

源性为 98.94% ,分离株 WUHAN-HU-1(GenBank 登录号 MN908947.3) 与 SARS-CoV 的 3C 样肽酶这种具有与氮杂-肽环氧化物(APE) 结合能力的酶具有 96% 的同源性,而 APE-肽环氧化物以对 SARS-CoV 主肽酶的不可逆抑制作用而闻名;基因组部分与木瓜蛋白酶样蛋白酶/去泛素酶具有 82% 的同源性,而这种酶与配体 GR10617 结合时,可以起到抑制 SARS-CoV 复制的作用,因此这些病毒抑制剂可以用于新型 COVID-19 的疫苗开发。香港科技大学 Ahmed 等^[46]利用 2019-nCoV 和 SARS-CoV 之间的高遗传相似性并基于 SARS 病毒免疫学研究,从刺突(S) 蛋白和核衣壳(N) 蛋白中鉴定了一组 B 细胞和 T 细胞表位,可以识别性匹配 2019-nCoV 蛋白,可以帮助指导针对 2019-nCoV 的疫苗开发。

德克萨斯大学奥斯汀分校和美国国立卫生研究院过敏与传染病研究所疫苗研究中心的研究人员利用冷冻电镜技术解析了 2019-nCoV 三聚体刺突蛋白融合前构象的 EM 结构,发现其比 SARS-CoV 刺突蛋白具有更高的亲和力结合 ACE2;此外,研究人员还测试了几种已发布的 SARS-CoV 受体结合结构域(RBD) 特异性单克隆抗体,发现它们与 2019-nCoV 的 S 蛋白没有明显的结合,表明这两种病毒 RBD 之间的抗体交叉反应可能受限^[47]。Meng 等^[35]发现与 SARS-CoV 相比,在 SARS-CoV-2 刺突蛋白的 S1/S2 蛋白酶切割位点中插入了 SPRR 提高了其切割效率,表明了其潜在的靶细胞。该团队还指出跨膜丝氨酸蛋白酶抑制剂是 2019-nCoV 靶向插入序列诱导病毒感染性增强的潜在抗病毒药物^[48]。

3 病毒检测和疾病诊断

快速灵敏的检测手段对于识别和发现、隔离和治疗突发传染病疫情中的患者,及时挽救生命,评估疫情、快速遏制疫情至关重要。

3.1 核酸检测方法和设备

在中国公布新型冠状病毒基因组信息后,德国夏洛蒂医院病毒学研究所克里斯蒂安·德罗斯滕研究团队,首次提出了利用实时逆转录聚合酶链式反应(Real-time RT-PCR) 检测 2019-nCoV 核酸的诊断实验方案^[49]。该研究获得 WHO 公示,成为 2019-nCoV 实验室诊断指南的推荐方案^[50]。中国疾病预防控制中心等多家机构在《新英格兰医学杂志》首次全面报道 2019-nCoV 的病毒分离、电镜下病毒结构、病毒基因组序列和病毒的进化等信息。在分析本研究获得的三个完整

基因组的基础上,研究人员设计了几个针对 2019-nCoV 基因组的 ORF1ab、N 和 E 区域的特异性、敏感的检测方法,以检测临床标本中的病毒 RNA^[51]。相关标准操作程序已与世界卫生组织共享^[50],用于在全球及中国监测和检测 2019-nCoV 感染。香港大学和北京市疾病预防控制中心的研究人员开发了一步实时定量逆转录 PCR 检测方法,以检测 2019-nCoV 病毒基因组的两个不同区域(ORF1b 和 N)^[52]。香港科技大学温维佳教授领导的团队开发了一种新型的硅微型加热器模块,具有较低的热质量和较好的导热性,可将温度从传统 PCR 装置中的平均每秒 4-5℃ 加快到每秒 30℃ 左右,从而大大缩短了检测时间,据悉在市场上所有的实时定量 PCR 测试中,该设备应该是最快的^[53]。香港理工大学的研究人员开发了一种诊断系统,可在 1 小时内仅通过一项测试检测多达 40 种传染性呼吸道病原体。这种自动化多重诊断系统配有一台全自动机器和一个多重全屏面板,用于呼吸道传染病的即时基因检测(POCT),包括 COVID-19^[54]。美国宾夕法尼亚大学的研究人员基于环介导的等温扩增,并且为了对嵌套核酸具有更高的敏感性,采用了两阶段等温扩增,开发了一种快速、高度灵敏的、即时的分子检测方法,适合于在家中、临床、入境点以及受过最少培训的人员和最少仪器设备的情况下使用^[55]。香港大学李嘉诚医学院的研究人员认为在病毒的检测方面,传统的鼻咽或口咽拭子不宜用于病毒载量的连续监测。而痰液作为无创下呼吸道标本,也并非所有患者均能产生痰液用于诊断评估。该团队通过测试认为唾液样本作为无创样本具有容易提供、能有效降低医护人员感染风险等优势^[56]。

3.2 抗体、CT 等在疾病检测诊断中的重要性

这些实验室的关于核酸检测早期研究为卫生部门提供了良好的参考,为疫情的控制节省了大量时间^[57]。但由于基因测试方法是从鼻和咽拭子或从肺部收集的液体中寻找病毒遗传物质的片段,因此它们仅在有人感染后才起作用。科学家们仍在争先恐后地检测血液中针对病毒的抗体,这可能有助于找到感染并康复的人。流行病学科学家 W. Ian Lipkin 教授的实验室在内的许多实验室都在竞相开发抗体检测方法。此方法使用病毒表面蛋白,或者使用一系列肽来捕获血液中针对新冠病毒的抗体。该抗体检测方法可以在人体血液样本或可能自然感染的动物中寻找感染的证据,可能有助于确定病毒暴发的地点和时间,以及病毒的原始

来源^[58]。

武汉大学中南医院的研究人员指出 COVID-19 疾病诊断基于临床病史以及实验室和胸部 X 线影像学发现,目前的确诊主要依赖于核酸的测定,但是,由于处理当前流行病的能力有限,检测试剂盒的供应不足,只能对一部分可疑病例进行检测,导致病例更新的不完整和不准确以及诊断的延迟。此外,也没有足够的时间来评估检测的特异性和敏感性。而常规的血清学检测,例如针对特定 IgM 和 IgG 抗体的酶联免疫检测 (ELISA),应提供高通量的替代方法,以便对所有可疑患者进行统一检测,有助于更完整地鉴定感染病例并避免未患患者之间不必要的交叉感染^[59]。上海交通大学的研究人员指出新型冠状病毒肺炎和流感病毒肺炎都是由呼吸道病毒引起的,具有相似的症状和体征,因此很难根据症状和常规血液检查来区分这两种疾病。核酸检测的不足和高假阴性率促使临床医生加强 CT 成像在鉴别诊断和放射人工智能中进行准确分析的作用^[60]。中南大学湘雅二医院等研究人员指出,对于临床高度怀疑 2019-nCoV 感染但 RT-PCR 筛查阴性的患者,重复拭子测试和 CT 扫描相结合可能会有所帮助^[61]。复旦大学附属华山医院等研究人员指出重复采样、改变标本类型或宏基因组学测序可能会进一步促进关键临床病例的诊断^[62]。

4 疫苗、抗病毒药物研发

2019-nCoV 是一种单链 RNA 正链包膜 β 冠状病毒,其结构蛋白,如刺突蛋白,是介导病毒入侵细胞不可缺少的部分,而其它 4 个非结构蛋白、3-胰凝乳蛋白酶样蛋白酶、木瓜蛋白酶样蛋白酶、解旋酶、RNA 依赖性 RNA 聚合酶在病毒增殖中起到关键性作用,这五种蛋白被认为是开发抗病毒药物的重要靶标。药物研发主要通过药理作用分析和老药新用策略,筛选潜在抗 2019-nCoV 的候选药物。以及通过免疫信息学,识别抗原表位,为疫苗研发提供思路。

4.1 抗病毒药物

“老药新用”可能是治疗新冠病毒的重要近期策略,超过 50 种已有 MERS 和/或 SARS 抑制剂可以被具有病毒防护能力的研究机构用于筛选治疗新冠病毒的潜在疗法^[63],一般分为靶向病毒的药物,用于治疗广谱的 RNA 病毒,包括 2019-nCoV,如法匹拉韦 (favipiravir (T-705))、利巴韦林 (ribavirin)、瑞德西韦 (remdesivir (GS-5734))、galidesivir (BCX4430)、蛋白酶抑制剂如

disulfiram、lopinavir、ritonavir、针对刺突糖蛋白靶点的 Griffithsin 等;靶向宿主的药物,如治疗乙肝病毒和丙肝病毒感染的聚乙二醇化干扰素 α -2a 和-2b,它们可能可以被用于刺激 2019-nCoV 感染患者的先天抗病毒反应。免疫调节剂氯喹 (chloroquine) 和治疗腹泻的硝唑尼特 (nitazoxanide),在细胞系中都显示出对 2019-nCoV 的抑制能力。

中科院上海药物研究所的预印本文章采用同源模拟、分子对接和结合自由能计算相结合的方法,预测奈非那韦 (Nelfinavir) 是 2019-nCoV 主蛋白酶的潜在抑制剂^[64]。中科院遗传与发育生物学研究所等机构从临床批准药物中分析预测出 10 种 2019-nCoV 冠状病毒主蛋白酶的潜在抑制剂,包括粘菌素 (Colistin)、戊柔比星 (Valrubicin)、艾替班特 (Icatibant)、贝托斯汀 (Bepotastine)、表柔比星 (Epirubicin)、依前列醇 (Epoprostenol)、伐普肽 (Vapreotide)、阿瑞匹坦 (Aprepitant)、卡泊芬净 (Caspofungin) 和奋乃静 (Perphenazin) 等,可能比洛匹那韦/利托那韦具有更高的突变耐受性^[65]。Ju 等^[66]将开发 Sofosbuvir 时使用的 ProTide 前药技术与其之前构建到具有聚合酶终止功能的核苷酸类似物中的 3'-阻断基团相结合,发现核苷酸类似物或可作为病毒聚合酶的抑制剂。韩国 Deargen 公司使用基于深度学习的药物-靶标相互作用模型识别可以作用于 2019-nCoV 病毒蛋白的市售药物,结果发现阿扎那韦 (Atazanavir) 是最潜在的抗 2019-nCoV 药物^[67]。中山大学中山医学院通过对利托那韦和洛匹那韦 (克力芝) 与 2019-nCoV 蛋白酶结合能力的分子模拟评价,提出了克力芝对肺炎的治疗作用可能是由于利托那韦对冠状病毒内肽酶 C30 的抑制作用^[68]。武汉病毒研究所等机构在 Cell Research 发表的论文,指出瑞德西韦和磷酸氯喹能在体外有效抑制 2019-nCoV,其在人体上的作用还有待临床验证^[69]。伦敦帝国学院在《柳叶刀》上的论文,使用 BenevolentAI 搜索可能有用的批准药物,重点关注那些可能阻止病毒感染过程的药物,指出巴瑞替尼 (Baricitinib) 或可降低病毒感染肺细胞的能力^[70]。专家称美国吉列德 (Gilead) 公司的瑞德西韦 (Remdesivir) 有望是 2019-nCoV 最有前景的药物^[71],北京在 2 月 3 日启动一项 III 期随机、双盲、安慰剂对照的多中心参与的研究,旨在评估瑞德西韦治疗轻、中度 2019-nCoV 感染的成人住院患者的有效性和安全性。该研究将招募 270 名患者,在北京的中日友好医院进行^[72]。四川大学和陆军医科大学鉴定出了普

卢利沙星 (Prulifloxacin)、Bictegravir、奈非那韦 (Nelfinavir) 和 Tegobuvir 等 4 种与 SARS-CoV 主蛋白酶具有高结合能力的小分子药物, Prulifloxacin 和 Bictegravir 比 Nelfinavir 更优选。基于靶蛋白结合口袋的功能, 表明这些分子应具有阻断活性位点或中断病毒蛋白二聚体形成的能力。所有这些药物已被广泛用于临床应用中, 并确保安全性, 可以作为候选药物^[73]。香港理工大学的研究人员 Chen 等^[74] 利用 SARS-CoV 高度相似 (96% 同源性) 的同源基因的晶体结构, 制备了 2019-nCoV 3C 样蛋白酶 (3CLpro) 的三维模型, 并基于该分子模型对在售的药物进行虚拟筛选, 并提出了 16 种候选药物供考虑, 其中, 抗病毒药物雷迪帕韦 (ledipasvir) 或维帕他韦 (velpatasvir) 作为 2019-nCoV 的治疗药物尤其具有吸引力, 且副作用极小, 通常是疲劳和头痛。药物 Eplclusa (维帕他韦 / 索非布韦) 和 Harvoni (雷迪帕韦 / 索非布韦) 由于对两种病毒酶具有双重抑制作用, 可能具有很好的效果。中山大学等机构的研究人员 Zhang 等^[75] 认为替考拉宁的潜在抗病毒活性可用于治疗 2019-nCoV 病毒感染, 尽管对体外和体内野生型病毒复制的抑制作用尚待确定。Contini^[76] 从 3000 多种 FDA 批准的药物数据库中对该病毒主蛋白酶和 3CL 蛋白酶这两个不同靶点进行虚拟筛选, 发现两个靶标均选择了目前用于治疗 HIV 感染的蛋白酶抑制剂 Indinavir。

2019 新型冠状病毒抗病毒治疗有药可期, 中日友好医院呼吸中心、中国医学科学院呼吸病学研究院、呼吸疾病国家临床研究中心、清华大学医学院的专家称目前临床上常用的抗病毒药物, 包括神经氨酸酶抑制剂 (奥司他韦、帕拉米韦、扎那米韦等)、更昔洛韦、阿昔洛韦、利巴韦林等药物对 2019-nCoV 均无效, 不建议临床应用。目前研究可能有效的药物包括: 瑞德西韦、洛匹那韦 / 利托那韦、洛匹那韦 / 利托那韦联合干扰素- β 、恢复期血浆、单克隆抗体, 但这些药物在 2019-nCoV 肺炎中的疗效和安全性有待进一步临床实验证实^[77]。

4.2 疫苗和抗体

疫苗研发非常重要, 这是解决问题的根本办法。目前, 已有多家机构正式在进行新型冠状病毒疫苗的研发, 其中, 美国国立卫生研究院国家过敏和传染病研究所正在与马萨诸塞州剑桥市的 Moderna Inc. 生物技术公司合作, 基于 RNA 的疫苗技术来开发针对新型肺炎的疫苗, 该研究首次将实验性疫苗引入人体, 称为 I 期试验。如果候选疫苗有价值, NIH 可能会进入较

大规模的 II 期或 III 期试验^[78]。美国 Vir Biotechnology 也正在加紧研发并确定其公司先前鉴定的抗冠状病毒单克隆抗体是否可以结合并中和 2019-nCoV 病毒^[79]。流行病防范和创新联盟 (CEPI) 已资助了昆士兰大学、Inovio 医药公司等进行针对新型冠状病毒疫苗的开发^[80-81]。昆士兰大学使用其最近开发的快速反应技术为最近暴发的新型冠状病毒开发新疫苗, 该疫苗最短六个月内在全球范围内使用^[80]。Inovio 医药公司受 CEPI 资助的第一笔资金支持 INO-4800 的第一阶段人体测试, INO-4800 是与 2019-nCoV 匹配的新型冠状病毒疫苗^[81]。同济大学附属东方医院转化医学平台与斯微 (上海) 生物科技有限公司合作, 快速推动了新型冠状病毒 mRNA 疫苗研发^[82]。Sarkar 等^[83] 使用逆向疫苗学和免疫信息学方法设计针对 2019-nCoV 的可能基于表位的亚单位疫苗, 设计了 3 种可能的疫苗结构, 并根据分子对接研究筛选出了 1 种疫苗结构。Abdelmageed 等^[84] 借助于免疫信息学方法与比较基因组学方法, 确定以 2019-nCoV 包膜蛋白为免疫原性靶标设计基于 T 细胞表位的肽疫苗的潜在靶标。复旦大学和武汉病毒所的研究人员首次证明 SARS-CoV 特异性人体单克隆抗体 CR3022 可以与 2019-nCoV 刺突蛋白有效结合, 具有疗法开发潜力^[85]。Zhu 等^[86] 预测了所有 2019-nCoV 病毒蛋白诱导 I 类和 II 类 MHC 表达并形成线性抗体表位的潜力。在病毒基因组中, T 细胞和 B 细胞表位的富集不均匀, 有几个集中的区域产生了丰富的表位, 可能更有针对性。这可能会为免疫清除机制, 肽疫苗开发和抗病毒抗体开发带来重要见解。

5 临床资料

武汉市金银潭医院等机构《柳叶刀》上公布了 41 名 2019-nCoV 感染患者的临床特征, 判断 2019-nCoV 感染患者症状与 SARS 相似 (例如发热、干咳、呼吸困难), 但是还有一些重要的区别, 比如不存在上呼吸道症状 (例如流涕、打喷嚏、喉咙疼痛) 和肠道症状 (例如腹泻, 见于 20-25% SARS 患者)^[87]。一项新型冠状病毒肺炎 99 例流行病学及临床特征, 49% 有接触华南海鲜市场的历史, 结果发现 2019-nCoV 感染呈聚集性起病, 更易感染具有合并症的老年男性, 并可导致严重甚至致命的呼吸系统疾病, 如急性呼吸窘迫综合征^[88]。一篇关于德国首批 4 个新型冠状病毒感染患者, 证实该病毒存在无症状传播^[89]。随后已向新英格兰医学杂志提交了一份关于勘误的信函, 对结果进行了澄清, 经

核实,四名病人的第一名发病女性在德国时确实有症状。虽然这篇论文的分析存在缺陷,但无症状传播经后来证实是存在的^[90]。美国免疫与呼吸道疾病中心在《新英格兰医学杂志》公布了美国2019年首例新型冠状病毒患者的治疗过程,首次报道了该患者在接受Remdesivir抗病毒治疗之后,症状出现好转,但该药仍需要随机临床试验以确定其安全性和疗效^[91]。武汉大学中南医院在《美国医学会杂志》公布了138例2019-nCoV感染肺炎住院患者临床特征分析,在ICU中接受治疗的患者(36人)比与未在ICU接受治疗的患者(102人)年龄更大,更可能患有并发症,更容易出现呼吸困难和厌食。治愈出院的47例患者的中位住院时间为10天(IQR 7.0-14.0)^[92]。中国疾病预防控制中心发表了目前最大规模总72 314例病例的临床资料。大多数病例在湖北省被确诊(75%),确诊病例多数与武汉有关(86%;即汉居民或来访者或与武汉居民或来访者密切接触)。大多数病例被分类为轻度(81%;即非肺炎和轻度肺炎)。但是,有14%的人为重度(即呼

吸困难,呼吸频率 $\geq 30/\text{min}$,血氧饱和度 $\leq 93\%$,动脉血氧分压与吸入氧分数之比 < 300 和/或24到48分钟内肺部浸润 $>$),其中5%为严重危重(即呼吸衰竭,败血性休克和/或多器官功能障碍或衰竭)。总体病死率(CFR)为2.3%(44 672例确诊病例中1023例死亡)。在9岁及以下的人群中没有发生死亡,但是70至79岁的人群的病死率为8.0%,而80岁以上的人群的病死率为14.8%。在44 672确诊病例中,卫生工作者共1716人(3.8%),其中武汉1080人(63%)。总体而言,医务人员中14.8%的确诊病例被分类为重度或严重危重,并观察到5例死亡^[93]。

6 基于模型开展的流行特征研究

通过对截至2020年2月11日发表的近百篇研究性论文研究领域统计分析发现,基于模型开展的流行病学的研究在流行病暴发初期占比较重(图1),这对于疫情应对措施的制定具有重要的参考意义。

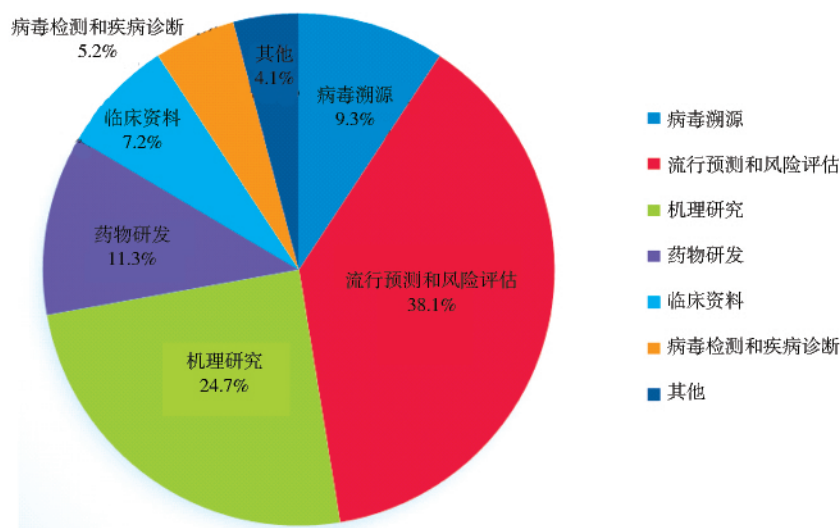


图1 截至2020年2月11日学术论文所属研究领域分布

Fig.1 research fields of academic papers posted before February 11, 2020

这些文章主要是通过不同的建模方法和报告病例的数据分析新型冠状病毒的早期流行病学特征,包括起源时间、基本再生数、平均潜伏期、疫情倍增时间以及感染病例估计等。中国十几家疾控部门联合在《新英格兰医学杂志》上发表了文章^[94],评估2019-nCoV在武汉的初期传播动力学特征,估计平均潜伏期为5.2天,在初期截至1月4日的流行曲线中,该流行病倍增时间为7.4天,基本再生数估计为2.2。香港大学研究人员

在《柳叶刀》的文章^[95],估计2019-nCoV的R0为2.68,截至2020年1月25日75815个人(95%置信区间37304-130330)已被感染,流行倍增时间为6.4天(95%置信区间5.8-7.1)。研究人员指出,如果随着时间的推移,2019-nCoV在国内各地的传播性都相似,则可以推断,在武汉疫情暴发大约1-2周后,中国多个主要城市的疫情已经呈指数增长。

这些文章证实了该病毒存在人际传播^[96],具有很

高的大流行风险^[97-98],并应警惕无症状传播^[99]。此外估计了2019-nCoV的传播风险,预测感染人数比实际报告人数要高^[100],评价了公共卫生策略对其干预的效果和意义^[101-104],有研究指出,若不加控制武汉感染或超19万人^[101]。旅行禁令和隔离措施有效减缓了疫情的蔓延^[102-103],快速诊断并保证病例及时隔离,以及综合干预措施,对2019-nCoV疫情未来趋势产生重大影响^[103]。中国科学院古脊椎动物与古人类研究所等机构使用贝叶斯方法框架,基于GISAID更新的不同数量的基因组序列,估算该病毒最近共同祖先时间预计为2019年12月17日^[105]。复旦大学等研究团队的预印版文章,通过基因组序列分析发现一株2019-nCoV分离株具有明显的变异,并且以估算的核苷酸替代率,估计2019-nCoVs的最近共同祖先出现在流行前约0.253~0.594年^[106]。

流行病建模严重依赖于支持模型的假设以及已确诊病例的时间和报告,并且在此早期阶段与暴发相关的不确定性很大^[101,107]。虽然这些工作非常有价值,但已有建模方法和由此产生的估计值差别很大^[107]。

参考文献

- [1] Nature. Coronavirus disease officially named COVID-19. [2020-02-12]. <https://www.nature.com/articles/d41586-020-00154-w>.
- [2] WHO. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). [2020-01-31]. [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)).
- [3] WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report - 33. [2020-02-23]. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200222-sitrep-33-covid-19.pdf?sfvrsn=c9585e8f_2.
- [4] Elisabeth Mahase. China coronavirus: WHO declares international emergency as death toll exceeds 200. [2020-02-01]. <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m408>.
- [5] The Lancet. COVID-19 Resource Centre. [2020-02-23]. <https://www.thelancet.com/coronavirus>.
- [6] The New England Journal of Medicine. Coronavirus (Covid-19). [2020-02-23]. https://www.nejm.org/coronavirus?query=main_nav_lg.
- [7] JAMA. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). [2020-02-23]. <https://jamanetwork.com/journals/jama/pages/coronavirus-alert>.
- [8] British Medical Journal. Coronavirus: Latest news and resources. [2020-02-23]. <https://www.bmj.com/coronavirus>.
- [9] Nature. SARS-CoV-2 and COVID-19: A new virus and associated respiratory disease. [2020-02-23]. <https://www.springernature.com/gp/researchers/campaigns/coronavirus>.
- [10] US CDC. This guidance provides clarification regarding evaluation for home isolation and a new section with information regarding preventative steps for household members, intimate partners, and caregivers in a nonhealthcare setting of a person with symptomatic, laboratory-confirmed COVID-19. [2020-01-24]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-prevent-spread.html>.
- [11] Del Rio C, Malani P N. 2019 Novel Coronavirus-Important Information for Clinicians. JAMA. [2020-02-05]. doi: 10.1001/jama.2020.1490.
- [12] Dong N, Yang X M, Ye L W, et al. Genomic and protein structure modelling analysis depicts the origin and infectivity of 2019-nCoV, a new coronavirus which caused a pneumonia outbreak in Wuhan, China. BioRxiv. [2020-01-22]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.20.913368>.
- [13] 陈嘉源, 施劲松, 丘栋安, 等. 2019 新型冠状病毒基因组的信息学分析. 生物信息学. [2020-02-26]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/23.1513.q.20200120.0839.002.html>.
Chen J Y, Shi J S, Qiu D A, et al. Genomic bioinformatics analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV). Bioinformatics. [2020-02-26]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/23.1513.q.20200120.0839.002.html>.
- [14] Zhou P, Yang X L, Wang X G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. [2020-02-03]. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- [15] Zhu H Q, Guo Q, Li M, et al. Host and infectivity prediction of Wuhan 2019 novel coronavirus using deep learning algorithm. bioRxiv. [2020-01-24]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.21.914044>.
- [16] Wu F, Zhao S, Yu B, et al. Complete genome characterization of a novel coronavirus associated with severe human respiratory disease in Wuhan, China. bioRxiv. [2020-01-25]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.24.919183>.
- [17] Gurjit S R, Maximilian P. M. S, Hadi El R, et al. Machine learning-based analysis of genomes suggests associations between Wuhan 2019-nCoV and bat Betacoronaviruses. bioRxiv. [2020-02-04]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.932350>.
- [18] WHO. Novel Coronavirus(2019-nCoV) Situation Report -22. [2020-02-11]. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2.
- [19] Ren L L, Wang Y M, Wu Z Q, et al. Identification of a novel

- coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J.* 2020, 133: Epub ahead of print. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2020.00.E001.
- [20] Ji W, Wang W, Zhao X, et al. Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *J Med Virol.* 2020, 92(4): 433-440. doi: 10.1002/jmv.25682.
- [21] David L Robertson. nCoV's relationship to bat coronaviruses & recombination signals (no snakes) – no evidence the 2019-nCoV lineage is recombinant. [2020-01-23]. <http://virological.org/t/ncovs-relationship-to-bat-coronaviruses-recombination-signals-no-snakes/331>.
- [22] Todd Castoe. nCoV-2019 codon usage and reservoir (not snakes v2). [2020-01-29]. <http://virological.org/t/ncov-2019-codon-usage-and-reservoir-not-snakes-v2/339/3>.
- [23] Zhang C X, Zheng W, Huang X Q, et al. Protein structure and sequence re-analysis of 2019-nCoV genome does not indicate snakes as its intermediate host or the unique similarity between its spike protein insertions and HIV-1. *bioRxiv.* [2020-02-08]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.04.933135>.
- [24] David Cyranski. "Did pangolins spread the China coronavirus to people?" [2020-02-08]. <https://www.nature.com/articles/d41586-020-00364-2>.
- [25] Xiao K P, Zhai J Q, Feng Y Y, et al. Isolation and Characterization of 2019-nCoV-like Coronavirus from Malayan Pangolins. *bioRxiv.* [2020-02-20]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.17.951335>.
- [26] Wong M C, Javornik Cregeen S J, Ajami N J, et al. Evidence of recombination in coronaviruses implicating pangolin origins of nCoV-2019. *bioRxiv.* [2020-01-13]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.939207>.
- [27] Lam T-K T, Shum H-H M, Zhu H C, et al. Identification of 2019-nCoV related coronaviruses in Malayan pangolins in southern China. *bioRxiv.* [2020-02-18]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.13.945485>.
- [28] Liu P, Jiang J Z, Wan X F, et al. Are pangolins the intermediate host of the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV)? *bioRxiv.* [2020-02-20]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.18.954628>.
- [29] Nature Ecology & Evolution. Prevent and predict. [2020-02-20]. <https://doi.org/10.1038/s41559-020-1150-5>.
- [30] Xu X T, Chen P C, Wang J F, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Science China Life Sciences.* [2020-01-21]. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1637-5>.
- [31] Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020, 395(10224): 565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- [32] Bao L L, Deng W, Huang B Y, et al. The Pathogenicity of 2019 Novel Coronavirus in hACE2 Transgenic Mice. *bioRxiv.* [2020-01-11]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.939389>.
- [33] Zhao Y, Zhao Z X, Wang Y J, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. *bioRxiv.* [2020-01-26]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.26.919985>.
- [34] Zhang H, Kang Z J, Gong H Y, et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. *bioRxiv.* [2020-01-31]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.30.927806>.
- [35] Meng T, Cao H, Zhang Z J, et al. The insert sequence in SARS-CoV-2 enhances spike protein cleavage by TMPRSS. *bioRxiv.* [2020-02-16]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.926006>.
- [36] Wu C, Zheng S F, Chen Y, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV, in the nasal tissue. *medRxiv.* [2020-02-18]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.11.20022228>.
- [37] Chai X Q, Hu L F, Zhang Y, et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. *bioRxiv.* [2020-02-04]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766>.
- [38] 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. *Emerg Microbes Infect.* 2020, 9(1): 221-236. doi: 10.1080/22221751.2020.1719902.
- [39] Beal J, Mitchell T, Wyschogrod D, et al. Highly Distinguished Amino Acid Sequences of 2019-nCoV (Wuhan Coronavirus). *bioRxiv.* [2020-02-02]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.31.929497>.
- [40] Qiu T Y, Mao T T, Wang Y, et al. Identification of potential cross-protective epitope between 2019-nCoV and SARS virus. *Journal of Genetics and Genomics.* [2020-01-30]. <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2020.01.003>.
- [41] Ramaiah A, Arumugaswami V. Insights into Cross-species Evolution of Novel Human Coronavirus 2019-nCoV and Defining Immune Determinants for Vaccine Development. *bioRxiv.* [2020-01-30]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.29.925867>.
- [42] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, et al. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *bioRxiv.* [2020-01-31]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.31.929042>.

- [43] Lei C H , Fu W Y , Qian K W , et al. Potent neutralization of 2019 novel coronavirus by recombinant ACE2-4g. *bioRxiv*. [2020-02-02]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.01.929976>.
- [44] Baruah V , Bose S. Immunoinformatics-aided identification of T cell and B cell epitopes in the surface glycoprotein of 2019-nCoV. *J Med Virol*. [2020-02-05]. doi: 10.1002/jmv.25698.
- [45] Shanker A , Alluri A , Bhanu D. Analysis of Whole Genome Sequences and Homology Modelling of a 3-C Like Peptidase and a Non-Structural Protein of the Novel Coronavirus COVID-19 Shows Protein Ligand Interaction with an Aza-Peptide and a Noncovalent Lead Inhibitor with Possible Antiviral Properties. *ChemRxiv*. [2020-02-14]. https://chemrxiv.org/articles/Analysis_of_Whole_Genome_Sequences_and_Homology_Modelling_of_a_3C_Like_Peptidase_and_a_Non-Structural_Protein_of_the_Novel_Coronavirus_COVID-19_Shows_Protein_Ligand_Interaction_with_an_Aza-Peptide_and_a_Noncovalent_Lead_Inhibitor_with_Possible_Antiviral_Properties
- [46] Ahmed S F , Quadeer A A , McKay M R. Preliminary identification of potential vaccine targets for 2019-nCoV based on SARS-CoV immunological studies. *bioRxiv*. [2020-02-04]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.933226>.
- [47] Wrapp D , Wang N S , Corbett K S , et al. Cryo-EM Structure of the 2019-nCoV Spike in the Prefusion Conformation. *bioRxiv*. [2020-02-15]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.11.944462>.
- [48] Meng T , Cao H , Zhang Z J , et al. The transmembrane serine protease inhibitors are potential antiviral drugs for 2019-nCoV targeting the insertion sequence-induced viral infectivity enhancement. *bioRxiv*. [2020-02-11]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.08.926006v1.article-info>.
- [49] Drosten C. Researchers develop first diagnostic test for novel coronavirus in China. [2020-02-01]. https://www.charite.de/en/service/press_reports/artikel/detail/researchers_develop_first_diagnostic_test_for_novel_coronavirus_in_china/.
- [50] WHO. Molecular assays to diagnose 2019-nCoV. [2020-02-01]. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance>.
- [51] Zhu N , Zhang D , Wang W , et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; 382(8) : 727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
- [52] Chu DKW , Pan Y , Cheng SMS , et al. Molecular Diagnosis of a Novel Coronavirus (2019-nCoV) Causing an Outbreak of Pneumonia. *Clin Chem* [2020 -01-31]. doi: 10.1093/clinchem/hvaa029.
- [53] HKUST. HKUST Research Team Invents World ' s Fastest Coronavirus Detection Device Offering Diagnostic Results in 40 Minutes. [2020-02-07]. <https://www.ust.hk/news/research-and-innovation/hkust-research-team-invents-worlds-fastest-coronavirus-detection>.
- [54] Terence Lau Lokting. PolyU develops the world ' s most comprehensive rapid , automated multiplex diagnostic system for detecting up to 40 infectious respiratory pathogens (including novel coronavirus) in a single test. [2020-02-11]. https://www.polyu.edu.hk/web/en/media/media_releases/index_id_6732.html.
- [55] El-Tholoth M , Bau H H , Song J Z. A Single and Two-Stage , Closed-Tube , Molecular Test for the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) at Home , Clinic , and Points of Entry. [2020-02-19]. https://chemrxiv.org/articles/A_Single_and_Two-Stage_Closed-Tube_Molecular_Test_for_the_2019_Novel_Coronavirus_COVID-19_at_Home_Clinic_and_Points_of_Entry/11860137.
- [56] To KK , Tsang OT , Chik-Yan Yip C , et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis*. [2020-02-12]. doi: 10.1093/cid/ciaa149.
- [57] Sheridan C. Coronavirus and the race to distribute reliable diagnostics. [2020-02-19]. <https://www.nature.com/articles/d41587-020-00002-2>.
- [58] Cohen J , Kupferschmidt K. Labs scramble to spot hidden coronavirus infections. [2020-02-11]. <https://www.sciencemag.org/news/2020/02/labs-scramble-spot-hidden-coronavirus-infections>.
- [59] Xiao SY , Wu Y , Liu H. Evolving status of the 2019 novel coronavirus infection: Proposal of conventional serologic assays for disease diagnosis and infection monitoring. *J Med Virol*. [2020-02-07]. doi: 10.1002/jmv.25702.
- [60] Zhou M , Chen Y , Yang D X , et al. A Deep Learning Pipeline for Accurate Differential Diagnosis between Novel Coronavirus Pneumonia and Influenza Pneumonia. Preprints with The Lancet. [2020-02-19]. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3539663#.
- [61] Xie X Z , Zhong Z , Zhao W , et al. Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing Radiology. [2020-02-12]. doi: 10.1148/radiol.202000343.
- [62] Ai J W , Zhang H C , Xu T , et al. Optimizing diagnostic strategy for novel coronavirus pneumonia , a multi-center study in Eastern China. *medRxiv*. [2020-02-17]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.13.20022673>.
- [63] Li G D , Clerc E D. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) . *Nature Reviews Drug Discovery*. [2020-02-10]. <https://www.nature.com/articles/d41573-020-00016-0>.
- [64] Xu Z J , Peng C , Shi Y L , et al. Nelfinavir was predicted to be a potential inhibitor of 2019-nCov main protease by an integrative

- approach combining homology modelling , molecular docking and binding free energy calculation. *bioRxiv*. [2020-01-28]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.27.921627>.
- [65] Liu X , Wang X J. Potential inhibitors for 2019-nCoV coronavirus M protease from clinically approved medicines. *bioRxiv*. [2020-01-29]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.29.924100>.
- [66] Ju J Y , Kumar S , Li X X , et al. Nucleotide Analogues as Inhibitors of Viral Polymerases. *bioRxiv*. [2020-01-31]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.30.927574>.
- [67] Beck B R , Shin B , Choi Y , et al. Predicting commercially available antiviral drugs that may act on the novel coronavirus (2019-nCoV) , Wuhan , China through a drug-target interaction deep learning model. *bioRxiv*. [2020-02-02]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.31.929547>.
- [68] Lin S , Shen R N. Molecular Modeling Evaluation of the Binding Abilities of Ritonavir and Lopinavir to Wuhan Pneumonia Coronavirus Proteases. *bioRxiv*. [2020-02-03]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.31.929695>.
- [69] Wang M , Cao R , Zhang L , et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. [2020-02-04]. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>.
- [70] Richardson P , Griffin I , Tucker C , et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020; 395(10223) : e30-e31. doi: 10.1016/S0140-6736(20) 30304-4.
- [71] Cohen J. Can an anti-HIV combination or other existing drugs outwit the new coronavirus?. [2020-01-27]. <https://www.sciencemag.org/news/2020/01/can-anti-hiv-combination-or-other-existing-drugs-outwit-new-coronavirus>.
- [72] Mak E. Gilead's remdesivir enters China phase III trial to fight coronavirus. [2020-02-04]. <https://www.bioworld.com/articles/432804-gileads-remdesivir-enters-china-phase-iii-trial-to-fight-coronavirus?from=timeline>.
- [73] Li Y , Zhang J Y , Wang N , et al. Therapeutic Drugs Targeting 2019-nCoV Main Protease by High-Throughput Screening. *bioRxiv*. [2020-01-29]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.28.922922>.
- [74] Chen Y W , Yiu C P , Wong K Y. Prediction of the 2019-nCoV 3C-like Protease (3CLpro) Structure: Virtual Screening Reveals Velpatasvir , Ledipasvir , and Other Drug Repurposing Candidates. *ChemRxiv*. [2020-02-11]. https://chemrxiv.org/articles/Prediction_of_the_2019-nCoV_3C-like_Protease_3CLpro_Structure_Virtual_Screening_Reveals_Velpatasvir_Ledipasvir_and_Other_Drug_Repurposing_Candidates/11831103.
- [75] Zhang J S , Ma X C , Yu F , et al. Teicoplanin potently blocks the cell entry of 2019-nCoV. *bioRxiv*. [2020-02-13]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.05.935387>.
- [76] Contini A. Virtual Screening of an FDA Approved Drugs Database on Two COVID-19 Coronavirus Proteins. *ChemRxiv*. [2020-02-13]. https://chemrxiv.org/articles/Virtual_Screening_of_an_FDA_Approved_Drugs_Database_on_Two_COVID-19_Coronavirus_Proteins/11847381.
- [77] 李辉,王业明,徐九洋,等. 2019 新型冠状病毒抗病毒治疗有药可期. *中华结核和呼吸杂志* 2020 ,43(00) : E002-E002. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0002.
- Li H , Wang Y M , Xu J Y , et al. Potential antiviral therapeutics for 2019 Novel Coronavirus. *Chin J Tuberc Respir Dis* , 2020 , 43 (00) : E002-E002. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0002.
- [78] NIAID. Coronavirus Vaccine Candidate Eyed for Human Trials by April (1) . [2020-01-22]. <https://news.bloomberglaw.com/pharma-and-life-sciences/coronavirus-vaccine-candidate-eyed-for-human-trials-by-april>.
- [79] Vir Biotechnology. Vir Biotechnology applying multiple platforms to address public health risk from Wuhan coronavirus. [2020-01-22]. <https://investors.vir.bio/news-releases/news-release-details/vir-biotechnology-applying-multiple-platforms-address-public>.
- [80] The University of Queensland. Race to develop coronavirus vaccine. [2020-01-24]. <https://www.uq.edu.au/news/article/2020/01/race-develop-coronavirus-vaccine>.
- [81] Inovio. Inovio Selected by CEPI to Develop Vaccine Against New Coronavirus. [2020-01-23]. <http://ir.inovio.com/news-and-media/news/press-release-details/2020/Inovio-Selected-by-CEPI-to-Develop-Vaccine-Against-New-Coronavirus/default.aspx>.
- [82] 同济大学附属东方医院. 新型冠状病毒 mRNA 疫苗研发正在进行. [2020-01-28]. http://www.easthospital.cn/ArticleDetail?CombId=1F2D532B-515C-4AA0-9A0C-2DE0E20B7FA8,1F2D532B-515C-4AA0-9A0C-2DE0E20B7FA8_d3c74aa7-39a5-4f62-8b49-8b78e54fc16d.
- [83] Sarkar B , Ullah A , Johora F T , et al. The Essential Facts of Wuhan Novel Coronavirus Outbreak in China and Epitope-based Vaccine Designing against 2019-nCoV. *bioRxiv*. [2020-02-11]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.05.935072>.
- [84] Abdelmageed M I , Abdelmoneim A H , Mustafa M I , et al. Design of multi epitope-based peptide vaccine against E protein of human 2019-nCoV: An immunoinformatics approach. *bioRxiv*. [2020-02-11]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.04.934232>.
- [85] Tian X L , Li C , Huang A L , et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. [2020-01-28]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.28.923011>.
- [86] Zhu J , Kin J , Xiao X , et al. Profiling the immune vulnerability

- landscape of the 2019 Novel Coronavirus. *bioRxiv*. [2020-02-12]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.939553>.
- [87] Huang C , Wang Y , Li X , et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan , China. *Lancet*. 2020 , 395(10223) : 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20) 30183-5.
- [88] 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. doi: 10.1016/S0140-6736(20) 30211-7.
- [89] Rothe C , Schunk M , Sothmann P , et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med*. [2020-01-30]. doi: 10.1056/NEJMc2001468.
- [90] Kupferschmidt K. Study claiming new coronavirus can be transmitted by people without symptoms was flawed. [2020-02-03]. <https://www.sciencemag.org/news/2020/02/paper-non-symptomatic-patient-transmitting-coronavirus-wrong>.
- [91] Holshue ML , DeBolt C , Lindquist S , et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. [2020-01-31]. doi: 10.1056/NEJMoa2001191.
- [92] Wang D , Hu B , Hu C , et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan , China. *JAMA*. [2020-02-07]. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- [93] Wu Z , McGoogan J M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72? 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. [2020-02-24]. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
- [94] Li Q , Guan X , Wu P , et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan , China , of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. [2020-01-29]. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
- [95] Wu JT , Leung K , Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan , China: a modelling study. *Lancet*. 2020; S0140-6736(20) 30260-9. doi: 10.1016/S0140-6736(20) 30260-9.
- [96] Chan JF , Yuan S , Kok KH , et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020 , 395 (10223) : 514-523. doi: 10.1016/S0140-6736(20) 30154-9.
- [97] Liu T , Hu J X , Kang M , et al. Transmission dynamics of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) . *bioRxiv*. [2020-01-26]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.25.919787>.
- [98] Jung S , Akhmetzhanov A R , Hayashi K , et al. Real time estimation of the risk of death from novel coronavirus (2019-nCoV) infection: Inference using exported cases. *medRxiv*. [2020-02-17]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.29.20019547>.
- [99] Shao P , Shan Y G. Beware of asymptomatic transmission: Study on 2019-nCoV prevention and control measures based on extended SEIR model. *bioRxiv*. [2020-01-28]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.28.923169>.
- [100] Kucharski A J , Russell T W , Diamond C , et al. Early dynamics of transmission and control of 2019-nCoV: a mathematical modelling study. *medRxiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.31.20019901>.
- [101] Read J M , Bridgen J R , Cummings D A , et al. Novel coronavirus 2019-nCoV: early estimation of epidemiological parameters and epidemic predictions. *medRxiv*. [2020-01-28]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.23.20018549>.
- [102] Tian H Y , Liu Y H , Li Y D , et al. Early evaluation of the Wuhan City travel restrictions in response to the 2019 novel coronavirus outbreak. *medRxiv*. [2020-2-18]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.30.20019844>.
- [103] Shen M W , Peng Z H , Xiao Y N , et al. Modelling the epidemic trend of the 2019 novel coronavirus outbreak in China. *bioRxiv*. [2020-01-25]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.23.916726>.
- [104] Ming W K , Huang J , Zhang C L. Breaking down of the healthcare system: Mathematical modelling for controlling the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak in Wuhan , China. *bioRxiv*. [2020-01-28]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.27.922443>.
- [105] Zhang C , Wang M. MRCA time and epidemic dynamics of the 2019 novel coronavirus. *bioRxiv*. [2020-01-31]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.25.919688>.
- [106] Xiong C L , Jiang L F , Chen Y , et al. Evolution and variation of 2019-novel coronavirus. *bioRxiv*. [2020-01-30]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.30.926477>.
- [107] ParK S W , Bolker B M , Champredon D , et al. Reconciling early-outbreak estimates of the basic reproductive number and its uncertainty: a new framework and applications to the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. *medRxiv*. [2020-02-07]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.30.20019877>.

Research Advances of Novel Coronavirus Disease (COVID-19)

ZHU Xiao-li¹ HUANG Cui¹ MA Li-li¹ ZHANG Chao² GONG Yue² ZHAO Wan-yu²
ZHAO Xiu-fang² GUO Wen-jiao² PENG Hao² ZHANG Ji¹ LIANG Hui-gang¹

(1 Wuhan Library , Chinese Academy of Science , Wuhan 430071 , China)

(2 National Science Library , Chinese Academy of Sciences , Beijing 100190 , China)

Abstract In December 2019 , Wuhan , Hubei Province , an outbreak of pneumonia caused by a novel coronavirus (COVID-19) subsequently spread to all provinces and areas in China and many countries , that was declared as a Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) by WHO. It is important to understand and characterize the virus timely to fight with the epidemic. The papers on COVID-19 by the researchers from various fields around the world within two months after the outbreak were studied and found that these studies mainly focused on traceability analysis , detection methods , patient treatment , clinical manifestations , drug development , pathogenic mechanisms , transmission ways , epidemic characteristics. The coronavirus is closely related to bat coronavirus and pangolin coronavirus. It has the same human receptor ACE2 as SARS-CoV , and the infection pathway is confirmed to be the respiratory and digestive systems. The virus indicates person-to-person and asymptomatic transmission. Most of the confirmed cases of COVID-19 are related to Wuhan , and most cases are mild , the elderly have a higher mortality rate. Rapid and sensitive nucleic acid testing is usually used as a basis for diagnosis. Currently , valuable drug candidates such as remdesivir have been screened for clinical trials. Intervention measures such as travel bans and quarantine adopted have effectively reduced the spread of the epidemic.

Key words COVID-19 Epidemic characteristics Clinical manifestations Drug development
Pathogenic mechanism