

新型冠状病毒及其防治药物研究进展

陈执中

(复旦大学药学院, 上海 201203)

摘要: 冠状病毒 (coronavirus, COV) 是引起严重急性呼吸道综合征 (severe acute respiratory syndrome, SARS) 的病毒, 即SARS病毒 (SARS virus)。SARS在我国称为非典型肺炎。2003年SARS疫情曾在中国和许多国家流行。2013年3月世界卫生组织确认几个病例是感染了曾于2012年9月发现的一种新型冠状病毒 (novel coronavirus, NCoV)。新型冠状病毒与SARS病毒是近亲, 属于同一病毒科, 因此受到了科学家和世界卫生组织的再度关注。本文介绍了新型冠状病毒的发现和疫情蔓延、感染患者的症状, 讨论了新型冠状病毒感染人体的机制, 综述了新型冠状病毒及其防治药物的研究进展。这些研究为新病毒感染的预防和被感染者的治疗开拓广阔的前景。

关键词: 新型冠状病毒; 机制; 防治药物

中图分类号: R373.1⁹

文献标识码: A

文章编号: 1672-979X (2014) 02-0147-03

Progress on Novel Coronavirus and Its Preventive and Therapeutic Drugs

CHEN Zhi-zhong

(School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203, China)

Abstract: The severe acute respiratory syndrome(SARS) is induced by Coronavirus(CoV), called SARS virus. SARS is called non-typical pneumonia in China. There had been "epidemic spread" of SARS in China and many countries of the world at 2003. In March of 2013, World Health Organization(WHO) confirmed that some cases were infected by a novel coronavirus (NCoV) that had found in September of 2012. NCoV is close relative to SARS virus, and they have been paid attention to once again by scientists in the world and WHO. In this paper, the discovery, spread of NCoV, and the symptom of patient with NCoV infection are introduced. The infection mechanism of NCoV is discussed. The progress on NCoV and its preventive and therapeutic drugs is reviewed. These relative research will open up broad prospects for prevention and therapy of NCoV infection.

Key words: novel coronavirus; mechanism of NCoV infection to human; preventive and therapeutic drug

2013年1月世界卫生组织 (WHO) 报告有人感染曾在2012年9月发现的一种新型冠状病毒 (novel coronavirus, NCoV), 首例患者为沙特阿拉伯的60岁男子, 在荷兰死亡。2013年2月发现了多例该病毒感染的患者, 其中卡塔尔2例, 沙特阿拉伯5例, 约旦2例, 英国3例。在此12例中6例死亡。

NCoV感染的疾病是一种呼吸道综合征, 由于早期疫情发自中东, 因此称为中东呼吸道综合征 (Middle East respiratory syndrome, MERS)。MERS比SARS的死亡率更高, 因而受到了世界卫生组织 (WHO) 和各国科学家的关注。

2013年3月报道称, 世界范围已有17例感染, 其中11人死亡^[1]。据世界卫生组织报告, 5月蔓延到欧洲一些国家, 共感染了数十人, 18人死亡。在报告感

染病例的国家中, 沙特阿拉伯情况最严重, 24人感染, 其中15人死亡^[2]。

1 新型冠状病毒

新型冠状病毒与SARS病毒同属于冠状病毒科, 因其可引起MERS, 又称为中东呼吸道综合征冠状病毒 (MERS-CoV)。

新型冠状病毒的结构与SARS病毒相似, 由突刺糖蛋白 (spike glycoprotein)、血凝素乙酰酯酶粒蛋白 (hemagglutinin-acetyesterase)、膜糖蛋白 (membrane glycoprotein)、小分子被膜糖蛋白 (small envelope glycoprotein)、糖衣壳磷酸蛋白 (nucleocapsid-phosphoprotein) 和核糖核酸 (RNA) 构成的。新型冠状病毒的结构见图1^[3]。

2 新型冠状病毒的传播及感染病毒患者症状

收稿日期: 2013-12-10

作者简介: 陈执中(1928-), 男, 教授, 主任药师, 从事基因工程药物和生物医学健康研究

Tel.: (021) -54189845; E-mail: prof.z.z.chen@163.com

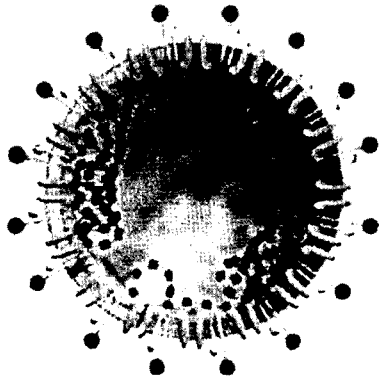


图1 新型冠状病毒的结构

2013年5月12日,世界卫生组织主力总干事福田敬二说:迄今没有证据显示新型冠状病毒“在区间普遍传播”。但令人担忧的是,已出现聚集性感染病例表明,它有可能在密切接触的人与人之间传播。

路透社一名卫生专家说,所谓“密切接触”是指与一名已经感染新型冠状病毒的患者在狭小、封闭空间内长期接触。如在沙特,新型冠状病毒病例就集中出现在东部的两家医院中。在法国最新确诊的第2例感染病例是与首例病人“密切接触”后染病的,两人曾同处一间病房^[2]。

传播新型冠状病毒的宿主可能为蝙蝠,Ge等^[4]报道用血管紧张素转化酶2(angiotensin converting 2, ACE2)受体分离出蝙蝠的“类SARS病毒”。后来的研究表明,蝙蝠的新型冠状病毒可直接感染人类。

感染新型冠状病毒患者的症状:患者会同时出现2~3种症状。据报道,2013年4月1日至5月23日23例新型冠状病毒感染的患者,其中发热20例(87%)、咳嗽20例(87%)、气急11例(48%)、胃肠症状8例(35%)、肺部X光照片显示不正常20例(87%)^[5]。

3 新型冠状病毒感染人体的机制

2013年3月荷兰伊拉斯谟医疗中心(EraSmus Medical Center) Bart L Haagmans牵头的研究集体致力于找出病毒如何进入细胞,通过何种受体以及这受体在人体的分布,从而发现了新型冠状病毒感染人体的机制。研究人员发现,在人体呼吸道一些细胞的表面存在一种名为二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase 4, DPP4),又称CD26的蛋白质作为新型冠状病毒感染的功能性受体,即病毒与这种蛋白质结合,以它为“登陆点”附着到呼吸细胞上,随之进一步侵入人体。

DPP4特异性地与新型冠状病毒敏感的Huh-7细胞

溶胞产物的刺突蛋白受体S1部位相互结合,与非敏感的COS-7细胞结合从而使病毒感染人体。蝙蝠的新型冠状病毒(bNCoV)也可通过同样机制直接使人感染^[6]。

研究人员发现,DPP4受体细胞在下呼吸道中很常见,而在上呼吸道中则少见。这也可解释为什么病毒会导致肺部病变而不像一般感冒病毒那样侵犯鼻咽部。

4 防治药物的研究

2013年9月,美国华盛顿大学Falzarano等报道,用干扰素 α -2b(interferon alfa-2b)和利巴韦林(ribavirin)联合用药治疗MERS。研究人员发现这两种药物对细胞内MERS病毒有抑制作用后,用猴子进行动物实验。6只猴子感染MERS病毒,3只在感染后8 h注射了这两种药物,在随后的3 d定时注射;另外3只猴子不加治疗作为对照组。随后处死猴子,尸检并测量比较病毒水平和组织受损程度。治疗组表明死前无呼吸障碍,仅在尸体的X-射线检查显示小部分肺炎。治疗的动物也还有少量的病毒和肺部小部分的组织损伤。

研究表明,两种药物合用阻止了MERS冠状病毒在体内蔓延,还能阻止接受治疗的动物发生炎症和降低罹患肺炎的危险。该论文的作者认为,鉴于缺乏针对MERS的靶向治疗和疫苗,应把这种联合用药视为一种早期介入治疗^[7]。

人干扰素 α -2b目前多为基因重组产品,为165个氨基酸组成的多肽。本品与细胞膜上特殊受体结合后,能发挥细胞活性,诱导某些酶的作用,阻止受病毒感染细胞中病毒复制与增殖,起到抗病毒作用^[8]。

利巴韦林为合成的核苷类抗病毒药,又名病毒唑。当微生物遗传载体类似于嘌呤RNA的核苷酸时,利巴韦林可干扰病毒复制所需的RNA代谢,但尚不清楚影响病毒复制的作用机制。其体外抗病毒活性可被嘌呤核苷和黄嘌呤核苷逆转的结果提示,利巴韦林可能作为这些细胞的代谢类似物而起作用^[9]。

5 展望

SARS爆发迄今时隔10年,已成为遥远的记忆,然而“类SARS病毒”新型冠状病毒引起多人感染,再度牵动人心。目前,尚无针对MERS的靶向治疗特效药和疫苗,但干扰素 α -2b与韦林联合治疗可用作早期的介入治疗。我们相信,随着对新型冠状病毒研究的深入和各国科学家的共同努力,在不久的将来,新

意大利托斯卡纳大区食品安全监管检测体系简介及启示

吴超权, 甘盛*, 施晓光

(广西食品药品检验所, 广西南宁 530021)

摘要: 欧盟国家尤其是意大利的食品工业比较发达, 食品安全监管检测体系比较完备。现对意大利托斯卡纳大区做一简要介绍, 目的是学习欧盟食品安全检测体系的优点, 推动我国的食品安全监管检测体系建设。

关键词: 食品安全; 监管检测体系

中图分类号: TS207.7

文献标识码: A

文章编号: 1672-979X (2014) 02-0149-02

Introduction and Enlightenment of Food Safety Regulation and Inspection System of Italian Tuscany Region

WU Chao-quan, GAN Sheng, SHI Xiao-guang

(Guangxi Institute for Food and Drug Control, Nanning 530021, China)

Abstract: The food industries are developed, and the food safety regulation and inspection systems are very well integrated in European Union countries, especially in Italy. The food safety regulation and inspection system of Italian Tuscany Region is briefly introduced in this paper, to learn the advantages of food safety regulation and inspection system of European Union and to propel the construction of food safety regulation and inspection system of China.

Key Words: food safety; regulation and inspection system

托斯卡纳大区位于意大利中北部, 农业、畜牧业和食品加工工业发达, 由此促进了该地区食品安全监督管理的发展^[1]。现在该地区的食品安全监督发展得相当完善, 以下概述托斯卡纳大区食品监督检测的基本情况^[2]。

1 意大利食品监督检测系统概述

意大利的食品监督检测主要由意大利卫生部

下属的动物预防实验研究所 (Istituti Zooprofilattici Sperimentali, IZS) 负责^[3]。IZS的主要职能有保证动物健康、监督和控制食品质量以及动物饲养的卫生学监督等。IZS实行多辖区管理, 以保证合理利用资源。IZS设置参考中心 (Centro di Referenza), 是意大利各地根据各区域的优势产业和相应的食品检测能力, 针对某种或某些动物疾病的深入认识程度设立

收稿日期: 2013-03-20

作者简介: 吴超权, 男, 硕士, 主管药师, 研究方向为食品药品检验检测研究 Tel: 0771-2610569 E-mail: chester072@sina.com

*通讯作者: 甘盛, 男, 博士, 主管药师, 研究方向为食品与药品检验与质量标准

Tel: 0771-2616537 E-mail: gansheng@hotmail.com

一代的高效治疗药物和疫苗一定会开发成功。并为MERS的治疗和预防开拓广阔的前景。

参考文献

- [1] European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological update: additional confirmed case of novel coronavirus including sixth case diagnosed in Europe. 27 mar. 2013. <http://ecdc.europa.eu/en/press/news/List>.
- [2] 王波, 郑斌, 黄涵. 类“非典”新病毒或人际传播[N]. 新民晚报, 2013-5-14 (A15).
- [3] Wikipedia. Koc-nCoV-d streaming knowledge. <http://sciencestage.com/u/koc-nocov-d.htm>.
- [4] Ge X Y, Li J L, Yang X L, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE 2 receptor [J]. *Nature*,

2013, 503(7477):535-538.

- [5] Assiri A, McGeer A, Perl T A, et al. Hospital outbreak of middle east respiratory syndrome coronavirus [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(5): 407-416.
- [6] Raj V S, Mou H, Smits S L, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC [J]. *Nature*, 2013, 495(7440): 251-254.
- [7] Falzarane D, Wit E, Rasmussen A L, et al. Treatment with interferon α -2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques [J]. *Nature Medicine*, 2013, 19: 1313-1317.
- [8] 吴梧桐, 丁锡申, 刘景晶. 基因工程药物——基础与临床[M]. 人民卫生出版社: 北京, 1996: 160-161.
- [9] Ribavirin. <http://en.wikipedia.org/wiki/Ribavirin>.