

# 新型冠状病毒研究概论

石仲玉<sup>1</sup> 喻昌利<sup>1</sup> 通讯作者

(1 华北理工大学附属医院呼吸与危重症医学二科 河北省唐山市 063000)

摘要: 本论文针对新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 进行综合性分析, 通过回顾和评估当前文献和数据, 我们综合了该病毒的病原学特征、遗传变异、检测技术和治疗方法的发展。此项工作目的在于为全球抗击疫情和改进临床治疗提供科学支撑和实践建议。

关键词: 新型冠状病毒, 遗传变异, 病原学, 致病机制, 诊疗更新

## 1. 研究背景

自 2019 年底突破性暴发以来, 新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 疫情成为全球面临的主要健康挑战之一。新型冠状病毒 (SARS-CoV-2), 这一新出现的病原体, 因其迅猛的传播能力和严峻的致病潜力而备受关注。该病毒能通过多种途径传播, 包括飞沫、接触传播以及封闭空间中通过气溶胶传播。其在人群中的高传染性和普遍易感性是导致全球大流行的关键。世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 现已宣布 COVID-19 不再构成全球紧急公共卫生事件, 中国也将其疾病等级调整为乙类乙管, 但 SARS-CoV-2 并未被完全根除, 并且仍在一定程度上持续传播, 尤其是对于老年人和合并基础疾病患者, 其健康风险依然显著。

## 2. 新型冠状病毒病原学

新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 是一种单股正链 RNA 病毒, 其结构由核酸和四种主要结构蛋白组成。这四种关键结构蛋白分别是: 刺突蛋白 (S 蛋白)、包膜蛋白 (E 蛋白)、膜蛋白 (M 蛋白) 以及核衣壳蛋白 (N 蛋白)<sup>[1]</sup>。S 蛋白, 作为新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 的关键结构成分, 包含 S1 亚基和 S2 亚基两部分。在感染过程中, S1 亚基上的受体结合域 (RBD) 会与宿主细胞表面的血管紧张素转换酶 2 (ACE2) 受体发生特异性结合。这种结合触发了 SARS-CoV-2 的 S2 亚基构象的改变, 从而驱动病毒与宿主细胞的膜融合, 达到感染宿主细胞的目的<sup>[2]</sup>。ACE2 是一种跨膜糖蛋白, 广泛分布于人体多个组织和器官中, 主要在器官组织的内皮细胞和平滑肌细胞上表达。M 蛋白在病毒复制和装配过程中, M 蛋白参与形成病毒的内部结构, 还参与病毒出芽释放与外包膜的形成,

E 蛋白在病毒粒子的产生和释放过程中发挥着关键作用, 而 N 蛋白则参与病毒的复制周期<sup>[3]</sup>。

由于 SARS-CoV-2 的遗传物质是单链 RNA, 相较于 DNA 病毒, 其结构相对不稳定。这种不稳定性意味着在病毒的复制过程中, RNA 链更容易发生断裂、错配或重组等错误, 导致病毒的遗传信息发生变异。此外, 单链 RNA 缺乏双链结构中的校对机制, 这进一步增加了复制错误的可能性<sup>[4][5]</sup>, 导致了許多病毒变异株的出现。

## 3. 奥密克戎变异株特性

奥密克戎变异株 (Omicron) 是新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 的最新变体, 特征表现在三个主要方面:

1. 隐蔽性: SARS-CoV-2 的感染者有时仅表现出轻微症状, 例如喉咙不适或轻微咳嗽, 这些症状易被忽略, 而无症状的感染者同样可以传播病毒, 这增加了奥密克戎变异株的隐蔽性。

2. 传播能力: 与初始毒株相比, 奥密克戎的传播力得到显著增强。其 S 蛋白受体结合域 (RBD) 发生了多个关键突变, 如 N501Y 和 E484A, 这些突变增加了 ACE2 受体和 RBD 间的氢键及疏水相互作用, 从而增强了其与宿主细胞结合的亲和力<sup>[6]</sup>。

3. 免疫逃逸特性: 免疫逃逸指的是病原体采取策略以规避宿主免疫系统的攻击。奥密克戎通过其 S 蛋白突变, 改变了抗原表位结构, 削弱了既有抗体的中和作用。此外, 奥密克戎的 S 蛋白突变还使其难以被免疫细胞识别, 降低了病毒被清除的可能性。同时, 奥密克戎可以抑制宿主细胞的 I 型干扰素 (Type I interferon, IFN-I) 响应, 一个关键的抗病毒介质, 进而干扰宿主细胞的抗病毒防御, 为病毒复制提供了条件<sup>[7]</sup>。

### 3.致病机制

新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染后诱发人体复杂的免疫反应,包括适应性免疫的激活,其中涉及B细胞和T细胞的协同作用。B细胞利用其表面的B细胞受体(BCR)识别和捕获特定的病毒抗原,随后激活并分化为浆细胞,大量产生能够中和病毒的特异性抗体,有效阻断病毒S蛋白与宿主细胞的ACE2受体之间的结合,从而抑制病毒入侵。

同时,T细胞在介导细胞免疫方面发挥着不可或缺的关键作用。感染后,病毒特异性的抗原被呈递给T细胞受体(TCR),激活T细胞分化为辅助型CD4<sup>+</sup>T细胞和细胞毒性CD8<sup>+</sup>T细胞。细胞毒性T细胞(CTLs),能够识别受感染的细胞,通过释放穿孔素和颗粒酶等效应分子,诱导目标细胞发生凋亡<sup>[8]</sup>。CD4<sup>+</sup>T细胞则通过分泌如干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )和白介素-2(IL-2)等细胞因子,提升B细胞产生抗体的能力,同时激活CTLs及其他免疫细胞,形成一道全面的防御屏障。有研究发现,SARS-CoV-2感染可能导致淋巴细胞计数下降,这一现象反映出感染对免疫系统正常功能的冲击。

此外,SARS-CoV-2的感染还可以激发强烈的炎症反应,产生包括多种促炎细胞因子,有时候这种反应失去平衡,导致细胞因子风暴的发生。细胞因子风暴是一种免疫系统过激反应,为了维持机体内环境的稳态,启动引起机体抑制淋巴细胞增殖活化的负反馈,从而加剧淋巴细胞减少<sup>[8]</sup>。在肺部,大量细胞因子和活化的免疫细胞的聚集可导致肺泡内毛细血管和上皮细胞的渗出损伤,伴随黏液积聚和透明膜的形成,这些变化可能引起急性呼吸窘迫综合征(ARDS),严重患者可能发展为全身性炎症反应(SIRS)甚至多器官功能衰竭(MOF),这些并发症大大增加了治疗难度和死亡风险。

### 4.新型冠状病毒诊疗进展

治疗COVID-19的策略包括对症支持治疗、抗病毒治疗、免疫调节治疗以及维持生命支持系统。随着疫情的不演变和对病毒特性的深入理解,治疗方法也在不断演进和更新。全球范围内的科学家和医疗工作者正在努力研究新的治疗方法和疫苗,以期最终控制并结束这场大流行。

#### 4.1 3CL蛋白酶抑制剂

3CL蛋白酶是冠状病毒生命周期中至关重要的一环,因为它负责在病毒复制时切割多聚蛋白,从而产生病毒需要的结构蛋白和非结构蛋白。3CL蛋白酶的这种唯一特性为研究者提供了一个明显的靶点,用于开发针对SARS-CoV-2的药物。通过阻碍3CL蛋白酶的活性,可以有效阻断病毒的复制过程。辉瑞公司生产的Paxlovid,一个结合了奈玛特韦和利托那韦的药物组合,正是基于这种策略开发出的。奈玛特韦(PF-07321332)是设计用来直接抑制3CL蛋白酶的,它模拟该酶的天然底物,并与酶的活性部位结合,从而抑制其活性。这种直接抑制作用阻止了病毒的复制过程,因为病毒无法完成必要的蛋白质加工。利托那韦(Ritonavir)是一种已经用于治疗HIV感染多年的药物,它的主要作用机制是抑制肝脏中的CYP3A4酶,这是一种代谢许多药物的酶。通过抑制这种酶,利托那韦能够减缓奈玛特韦的代谢,从而增加奈玛特韦在血液中的浓度和持续时间,增强了治疗效果。2021年12月22日,paxlovid被授予用于治疗年龄 $\geq 12$ 岁的儿童及成人中的轻、中度COVID-19患者以及进展为重度风险高的患者,用法用量为300mg奈玛特韦与100mg利托那韦同时服用,12小时1次,连续口服5天。

临床试验数据显示,paxlovid能够显著减少COVID-19患者住院或死亡的风险。这些结果源自多中心、随机、双盲、安慰剂对照的试验,在这些试验中,paxlovid与安慰剂相比,显著降低了轻中度COVID-19患者恶化为重症的风险。对于新冠病毒的治疗,这是一个很大的进步,因为在paxlovid之前,大多数治疗策略要么是针对病毒进入宿主细胞的早期阶段,要么是针对病毒已经引起的严重炎症反应,而非直接针对病毒的复制机制。

除了paxlovid,全球的研究者也在不断探索和测试其他3CL蛋白酶抑制剂。这些研究的目的是提高药物的选择性,减少副作用,并应对病毒的变异。因为SARS-CoV-2病毒不断进化,现有的治疗药物有可能失效。因此,开发出能够对付一系列不同变体的抑制剂变得至关重要。在治疗COVID-19的过程中,及时进行诊

断并开始使用抗病毒治疗对于预防病情恶化至关重要。尽早使用像 paxlovid 这样的 3CL 蛋白酶抑制剂,可以在病毒复制早期阶段就阻止其扩散,降低重症风险。这种策略也为患者提供了更多的治疗时间窗口,并可能减少对医疗系统的压力。研究 3CL 蛋白酶抑制剂的另一个潜在好处是,这些药物可能对其他冠状病毒也有效,因为 3CL 蛋白酶在不同的冠状病毒中是高度保守的。这意味着开发出的抑制剂有可能成为治疗现有和未来冠状病毒病毒感染的通用药物。

#### 4.2 RNA 聚合酶抑制剂

RNA 聚合酶 (RdRp) 是 RNA 病毒复制过程中不可或缺或酶的酶,它负责将病毒的 RNA 基因组抄写成新的 RNA 分子,进而能够指导新病毒颗粒的合成。SARS-CoV-2 作为一种单股正链 RNA 病毒,其复制过程同样依赖于 RdRp 的催化作用。因此,针对 RNA 聚合酶的小分子药物在抗击 SARS-CoV-2 感染中扮演着关键角色。RNA 聚合酶抑制剂通过与 RdRp 结合,可以改变其空间构象或直接占据酶的活性位点,从而抑制酶的活性。这种抑制作用可以阻断 RNA 链的进一步延伸,导致病毒复制的停止。抗病毒策略的一个关键点就是研发出能够选择性地抑制病毒 RNA 聚合酶而不影响宿主细胞中相应酶的药物,减少对患者的潜在副作用。在针对新型冠状病毒的治疗药物开发中,研究人员已经研制出了几种针对 RNA 依赖的 RNA 聚合酶 (RdRp) 的抑制剂,例如阿兹夫定和莫诺拉韦。

阿兹夫定是由中国科学家自主研发的一种药物,它在细胞内被转化为活性的核苷三磷酸形式,能够插入到病毒 RNA 中,导致 RNA 聚合酶不能正常工作,从而抑制 SARS-CoV-2 的复制。同时,阿兹夫定还可能影响到病毒的辅助蛋白 Vif,进一步阻止病毒复制,并且通过激发和增强宿主自身的免疫系统功能,可以更高效地清除体内的病毒。简单来说,阿兹夫定能有效抑制病毒复制,其机制在于干扰病毒 RNA 的合成并阻断 RNA 聚合酶的活性,从而削弱病毒的增殖能力<sup>[9]</sup>。根据阿兹夫定的官方说明书,成人适用剂量为每日 5 mg,应在空腹时整片吞服,用于普通型 COVID-19 成年患者的治疗。这种使用方式有利于简化治疗方案,提高患者的依从性。

莫诺拉韦是由默沙东公司开发的另一种抗 SARS-CoV-2 的药物。它是一种口服药物,可以在病毒感染早期阶段使用,特别是对于有高风险因素,可能会进展为重症的 COVID-19 患者来说,莫诺拉韦可以提供治疗效果。这种药物在体内转化为  $\beta$ -D-N<sup>4</sup>-羟基胞苷三磷酸,这种代谢产物可以与病毒 RNA 聚合酶的天然底物竞争,从而干扰病毒 RNA 的合成。它引入的突变可破坏病毒复制的精确性,导致“致命突变”积累,在病毒群体中传播,最终导致病毒的灭活。莫诺拉韦的推荐剂量为每 12 小时口服 800mg,连续 5 天。这个治疗方案是基于临床试验结果确定的,目的是在病毒复制高峰期提供有效药物浓度,以最大限度地抑制病毒活性并减少病毒传播。然而,莫诺拉韦不建议在怀孕和哺乳期间使用,因为它可能对胎儿或婴儿造成未知的风险。

#### 4.3 单克隆抗体

单克隆抗体 (Monoclonal Antibody, mAb) 是由特定 B 细胞克隆产生的高度专一性抗体,专门针对 SARS-CoV-2 的刺突蛋白受体结合域 (RBD)。这些抗体通过他们对 RBD 的高度亲和力,能够精确地阻断其与宿主细胞表面的 ACE2 受体的结合<sup>[10]</sup>。单克隆抗体的作用机制是多方面的:1.病毒中和:通过与病毒表面的刺突蛋白高度特异性的结合,单克隆抗体可以直接阻止病毒与宿主细胞受体的结合,从而中断病毒的感染过程,防止其进入宿主细胞内部。2.阻断病毒入侵:单克隆抗体结合病毒表面蛋白后,可形成屏障,这一屏障能有效防止病毒进入宿主细胞,进一步阻断感染过程。3.免疫系统激活:这些抗体还能标记病毒,使得病毒在宿主体内更易被免疫系统识别和清除。4.降低病毒载量:由于单克隆抗体能中和病毒并阻止其复制,因此有助于显著降低患者体内的病毒载量。这一点对于减轻病毒对宿主细胞的损害、缓解疾病症状以及可能缩短病程至关重要。

#### 4.4 白介素-6 受体拮抗剂

免疫调节剂的应用在抗击 COVID-19 的医疗实践中占有举足轻重的地位,这类治疗策略的核心在于调节和控制人体内的免疫反应。当 SARS-CoV-2 入侵人体时,可能触发剧烈的免疫应答,导致炎症过度激活,从而出现细胞因子风暴。细胞因子风暴会对人体自身的组织细

胞造成严重损害。托珠单抗通过与 IL-6 受体结合,以高度特异性的方式阻断由 IL-6 引发的信号传递过程,从而有效地抑制过度的免疫反应和炎症反应,为机体提供了保护,减轻了细胞因子风暴造成的伤害。

#### 4.5 巴瑞替尼(Barelytinib)

巴瑞替尼(Barelytinib)作为一种可逆性 JAK 抑制剂,它通过抑制 JAK-STAT 信号通路在炎症反应中的作用,从而达到抗炎和免疫调节的目的<sup>[11]</sup>。已被广泛用于治疗中度至重度的类风湿性关节炎、过敏性皮炎以及由免疫异常引发的炎症。具体来说,巴瑞替尼可以抑制细胞因子如 IL-6 等的信号通路,这些细胞因子在机体出现病毒感染时会大量释放,并可能引起细胞因子风暴,导致病情迅速恶化。巴瑞替尼抑制 JAK-STAT 通路的作用,可减轻细胞因子风暴的伤害,控制病情发展,是其在 COVID-19 治疗中奏效的重要机制。因此,巴瑞替尼为中、重度 COVID-19 患者提供了一种有效的治疗手段。

#### 5.总结与展望

随着科学研究的不断深入,以及医疗技术的持续进步,医学界对于上述药物的理解将更趋深刻,其应用也将更为广泛。当前的研究已经揭示了细胞因子风暴在 COVID-19 病理过程中的核心作用,以及免疫调节剂在抑制这一过程中的潜在效用。在未来,我们预计将见证一系列针对性更强、副作用更小的免疫调节疗法的诞生,针对患者特定免疫反应状况的定制化治疗也将成为可能。

#### 参考文献:

[1]Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020;579(7798):265-269. DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3.

[2]王彩乔,余鹏博.新型冠状病毒关切变异株的研究进展[J].*传染病信息*,2022,35(06):481-485+501.

[3]胡亚伟.中东呼吸综合征冠状病毒受体结合的分

子机制研究[D].合肥:安徽大学,2014

[4]Sanjuan R, Domingo-Calap P. Mechanisms of viral mutation. *Cell Mol Life Sci* 2016;73(23):4433-4448.

[5]陈晓菁,杨佳璿,廖关诚,等.新冠病毒变异株的流行现状及其生物学特征 [J/OL]. *病毒学报* :1-15[2022-10-17].<https://doi.org/10.13242/j.cnki.bingduxuebao.004184>.

[6]Starr TN, et al. Prospective mapping of viral mutations that escape antibodies used to treat COVID-19. *Science* 2021;371:850-854.

[7]Planas D, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature* 2021;596:276-280.

[8]刘畅,孙鑫,李刚,等. COVID-19 患者外周血淋巴细胞的变化及临床意义[J]. *检验医学与临床*,2021, 18(15): 2284-2287. DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.15.044.

[9]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. *Emerg Microbes Infect* 2020;9(1):727-732.

[10]王品,徐文峰,金鹏飞.国内首个自主研发治疗新型冠状病毒肺炎药物—阿兹夫定[J]. *中国药理学杂志*,2022,57(23):2041-2044.

[11]陈玉磊,林锦锦,郑培义,等.新冠病毒中和单克隆抗体及纳米抗体研究进展 [J]. *生物工程学报*,2022,38(9):3173-3193.

[12]McInnes IB, Byers NL, Higgs RE, et al. Comparison of baricitinib, upadacitinib and tofacitinib mediated regulation of cytokine signalling in human leukocyte subpopulations. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):183.

作者简介:石仲玉(1990.1.28),女,满族,河北唐山,硕士研究生,主治医师,呼吸内科