

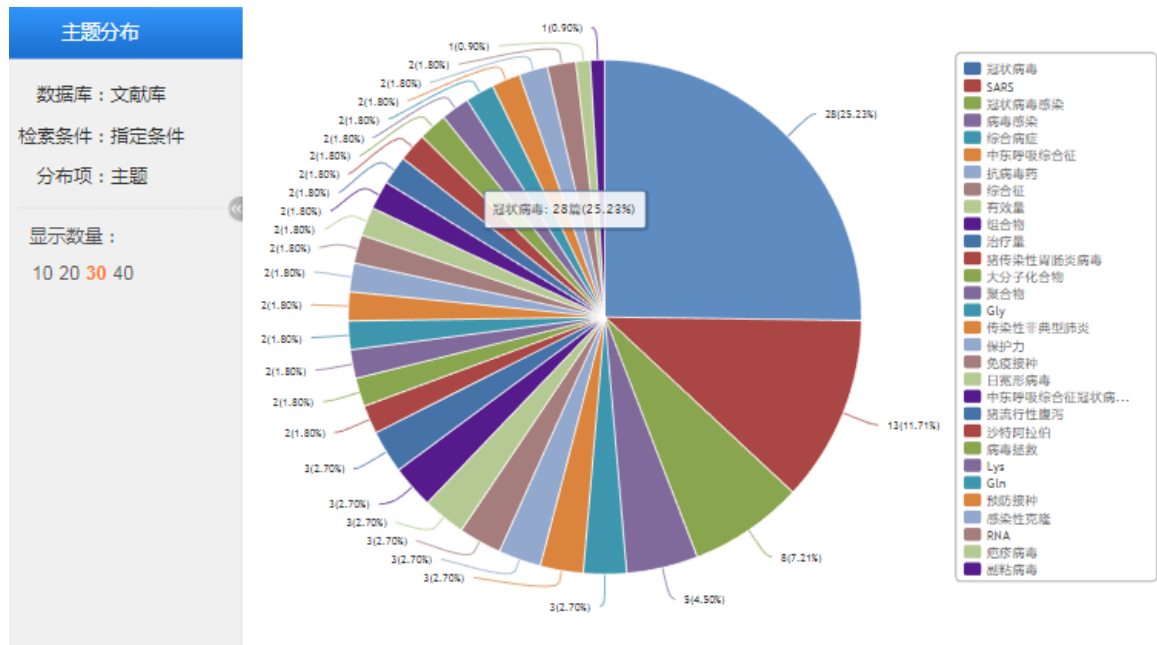
# 基于中国知网（CNKI）“冠状病毒感染预防” 的公开文献报道（二）

云南盼金美科技有限公司查新评价中心

检索范围：中国知网（CNKI）

检索方式：主题：冠状病毒感染\*预防

共检索到：64 篇文献



[1]谢文明,李文富.导致猪腹泻的常见原因与应对措施[J].中国畜牧兽医文摘,2017,33(03):148.

[2]王秀茹.猪德尔塔冠状病毒的流行特点及防制[J].兽医导刊,2017(19):22-23.

[3]高华.中东呼吸综合征预防措施[J].山东畜牧兽医,2015,36(12):67.

- [4]曾毅,汤洪洋.中东呼吸综合征(MERS)最新研究进展[J].医学动物防制,2016,32(02):167-170+174.
- [5]李文钢,郝宝娟,王虹,石晓峰,王培瑾,刘长辉.幼犬轮状病毒性腹泻的诊治[J].黑龙江畜牧兽医,2015(02):87-88.
- [6]周飞虎,毛智.中东呼吸综合征的研究进展[J].武警医学,2015,26(11):1081-1086.
- [7]张蓉,凌锋,龚震宇.2012—2013年最新中东呼吸综合征冠状病毒感染的流行现状及对公众、临床工作者和卫生行政当局的指导建议[J].疾病监测,2014,29(03):250-252.
- [8]朱翠云,沈银忠,卢洪洲.中东呼吸综合征冠状病毒感染的流行、传播与预防[J].中国感染与化疗杂志,2014,14(04):353-356.
- [9]谭婷婷.能感染猪的冠状病毒疾病的诊断与防治[J].农业灾害研究,2014,4(05):41-43.
- [10]张旋.犬冠状病毒病的诊治[J].湖北畜牧兽医,2013,34(08):34-35.
- [11].国际旅行和出入境健康提示——新型冠状病毒感染的预防[J].疾病监测,2012,27(10):779+788.
- [12]汤洪伟,黄吉城,何剑峰,李晖,梁文佳,邓爱萍,李灵辉,方艳,方苓,代吉亚,罗会明,林锦炎.广东省野生动物接触人群 SARS 冠状病毒感染危险因素分析[J].中国热带医学,2006(07):1125-1126+1156.
- [13]郝庆国, Erhard F.Kaletka.对于禽冠状病毒和肺病毒感染应多加注意[J].国外畜牧学(猪与禽),2005(02):48-50.
- [14]伊瑶,段淑敏,张明程,周永东,高阳,杨焕明,董小平,毕胜利.严重急性呼吸综合征(SARS)冠状病毒刺突蛋白基因片段的表达及其初步应用[J].病毒学报,2003(03):267-268.
- [15]张明程,段淑敏,伊瑶,周永东,高阳,杨焕明,董小平,毕胜利.严重急性呼吸综合征(SARS)冠状病毒 N 蛋白基因的表达及其初步应用[J].病毒学报,2003(03):269-270.
- [16]李瑶.SARS-冠状病毒对人类预防和治疗挑战[J].基础医学与临床,2003(03):261-262.
- [17]施忠道.俄罗斯医学界——关于非典冠状病毒的渊源及其防治对策的论述[J].实用预防医学,2003(05):815-817.
- [18]蔡宝祥.肠道的病毒感染——病理和临床[J].畜牧与兽医,1981(03):31-37.
- [19]牛培华.从自然感染病例中获得超强的抗 MERS 人源中和抗体库的研究[D].中国疾病预防控制中心,2018.
- [20]申梁.基于人冠状病毒 OC43 重组病毒抗病毒高通量筛选平台的建立及初步应用[D].中国疾病预防控制中心,2017.
- [21]黄灿平.蝙蝠宿主中新病毒发现及蝙蝠冠状病毒 HKU9 受体的探索[D].中国疾病预防控制中心,2017.
- [22]王文.啮齿动物中冠状病毒的分子流行病学研究及登革病毒在非疫区的再现

- [D].中国疾病预防控制中心,2017.
- [23]耿合员. 人冠状病毒 NL63 中国株全基因组的测序与感染性克隆构建[D].中国疾病预防控制中心,2014.
- [24]易文龙. 双黄连、鱼腥草、大蒜新素注射液抗鼠冠状病毒 MHV-3 效应的体内外实验研究[D].华中科技大学,2006.
- [25]杨扬. HCoV-OC43 感染性克隆的改建与病毒拯救[D].中国疾病预防控制中心,2012.
- [26]李德新,苏晓婷,中国疾病预防控制中心工作进展 新型冠状病毒感染应对. 侯岩,陈贤义 主编,中国卫生年鉴,人民卫生出版社,2013,181-182,年鉴.
- [27]杨子峰,胡文辉,李润峰,赵金存,赵昕,钟南山. 盐酸阿比多尔在制备预防和治疗抗中东呼吸系统综合征冠状病毒的药物中的应用 [P]. CN106074506A,2016-11-09.
- [28]克日什托夫·彼拉斯,亚历山德拉·米卢斯卡,玛丽娅·诺娃柯斯卡,克日什托夫·斯库巴拉卡,卡米拉·卡明斯基. 壳聚糖聚合物用于治疗 and 预防冠状病毒引起的感染的用途[P]. CN104321063A,2015-01-28.
- [29]梁皓仪,池豪,胥清富,陈彪. 用半胱胺化合物处理病毒感染的材料和方法[P]. CN102038667A,2011-05-04.
- [30]D S 布尔特,M A 雷迪什,玛丽 朝红 胡,G H 罗尼尔,D H 琼斯. 用于治疗冠状病毒感染的疫苗组合物[P]. CN101022827,2007-08-22.
- [31]A 斯瓦,J W 埃里克森. 用于治疗、控制和预防冠状病毒感染的抗病毒剂[P]. CN101080237,2007-11-28.
- [32]郭占军,赵华,郭爱芹,杨焕云. 预防和治疗非典型肺炎的蛋黄抗体组合物及其制备方法[P]. CN1478550,2004-03-03.
- [33]候云德. 重组人干扰素用于预防严重性急性呼吸道综合征的新用途[P]. CN1535724,2004-10-13.
- [34]侯纬敏,沈丽,陆爱丽,扈启宽. 预防或治疗 SARS 冠状病毒的药物[P]. CN1548054,2004-11-24.
- [35]孙明杰. 溶菌酶对严重急性呼吸道综合症的治疗和预防作用 [P]. CN1548152,2004-11-24.
- [36]李松,肖军海,胡远东,敖翼. 抗传染性非典型性肺炎药物作用靶标及其预防和治疗药物[P]. CN1548157,2004-11-24.
- [37]李宝健,陆阳,唐清泉,程度,谢岳峰. 用于体内预防或治疗呼吸系统疾病的小干扰 RNA 制剂及其筛选方法[P]. CN1704123,2005-12-07.
- [38]阿尔弗雷德 R 鲁道夫,辛西娅 W 塔特希尔. 用  $\alpha$  胸腺肽治疗或预防呼吸病毒的感染[P]. CN1777438,2006-05-24.
- [39]古川今,河部秀男,大堀均,向井孝夫,松本光代. 病毒感染症的预防或者治疗用组合物[P]. CN1816538,2006-08-09.
- [40]R·拉普里奥,V·马斯格阿尼,K·斯塔德勒,J·P·格雷格森,D·基恩,J·韩,J·保

罗,A 韦纳,M 霍顿,宋炫澈,徐美英,J J 唐纳利,H D 克伦克,N 瓦里安特. 严重急性呼吸道综合征冠状病毒[P]. CN1829736,2006-09-06.

[41]J 希纳特尔,H W 德尔,G 胡佛,M 米歇埃里斯. 用于治疗或预防严重急性呼吸道综合征(SARS)的甘草皂昔或其衍生物[P]. CN1838947,2006-09-27.

[42]辛西娅 W. 塔特希尔,阿尔弗雷德 R 鲁道夫,亚历山大 A. 科洛博夫,安德雷 S. 辛比尔采夫,亚历山大 V. 彼得罗夫. 用免疫调节剂化合物治疗或预防呼吸道病毒性感染[P]. CN1964731,2007-05-16.

[43], 应用 siRNA 策略研制预防和治疗 SARS 疾病特效药动物实验. 广东省,广州拓谱基因技术有限公司,2005-12-13.

[44], 重组人干扰素  $\alpha 2b$  喷雾剂预防 SARS 的研究. 北京市,中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所,2006-01-01.

[45]Jan ter Meulen,Alexander BH Bakker,Edward N van den Brink,Gerrit J Weverling,Byron EE Martina,Bart L Haagmans,Thijs Kuiken,John de Kruif,Wolfgang Preiser,Willy Spaan,Hans R Gelderblom,Jaap Goudsmit,Albert DME Osterhaus. Human monoclonal antibody as prophylaxis for SARS coronavirus infection in ferrets[J]. The Lancet,2004,363(9427).

[46]Jeong Sil Choi,Kyung Mi Kim. Crisis prevention and management by infection control nurses during the Middle East respiratory coronavirus outbreak in Korea[J]. AJIC: American Journal of Infection Control,2016,44(4).

[47]KSA Al Harthy,A Al Maani,M Elsheikh. Infection prevention and control strategies for the Middle East respiratory syndrome coronavirus and outcome in Oman[J]. Antimicrobial Resistance and Infection Control,2015,4(S1).

[48]Pablo E. Bonveh íElena R. Temporiti. Transmission and Control of Respiratory Viral Infections in the Healthcare Setting[J]. Current Treatment Options in Infectious Diseases,2018,10(2).

[49]Hofmann W. [How often must maternal vaccination be repeated for the prophylaxis of rotavirus and coronavirus infections (neonatal diarrhea) in the calf?].[J]. DTW. Deutsche tierärztliche Wochenschrift,1987,94(5).

[50]Hofmann W. [Therapy and prevention of rotavirus and coronavirus infections in calves].[J]. Berliner und Muenchener Tieraerztliche Wochenschrift,1983,96(12).

[51]Hofmann W. [Therapy and prevention of rotavirus and coronavirus infections in calves].[J]. Berliner und Munchener tierärztliche Wochenschrift,1983,96(12).

[52]Rabaan Ali A. Middle East respiratory syndrome coronavirus: five years later.[J]. Expert review of respiratory medicine,2017,11(11).

[53]Park S Y, Lee J S, Son J S, Ko J H, Peck K R, Jung Y, Woo H J, Joo Y S, Eom J S, Shi H. Post-exposure prophylaxis for Middle East respiratory syndrome in healthcare workers.[J]. The Journal of hospital infection,2019,101(1).

[54]Al-Amri Saad,Bharti Rishi,Alsalem Safar A,Al-Musa Hassan M,Chaudhary

Shweta,Al-Shaikh Ayub A. Knowledge and practices of primary health care physicians regarding updated guidelines of MERS-CoV infection in Abha city.[J]. Journal of family medicine and primary care,2019,8(2).

[55]Mahallawi Waleed H. Case report: Detection of the Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV) in nasal secretions of a dead human.[J]. Journal of Taibah University Medical Sciences,2018,13(3).

[56]Alhazmi Ali M,Alshammari Sulaiman A,Alenazi Hanan A,Shaik Shaffi A,AlZaid Hala M,Almahmoud Nouf S,Alshammari Hotoon S. Community's compliance with measures for the prevention of respiratory infections in Riyadh, Saudi Arabia.[J]. Journal of family & community medicine,2019,26(3).

[57]Ki Hyun Kyun,Han Sang Kuk,Son Jun Seong,Park Sang O. Risk of transmission via medical employees and importance of routine infection-prevention policy in a nosocomial outbreak of Middle East respiratory syndrome (MERS): a descriptive analysis from a tertiary care hospital in South Korea.[J]. BMC pulmonary medicine,2019,19(1).

[58]Hui David S C,Zumla Alimuddin. Severe Acute Respiratory Syndrome: Historical, Epidemiologic, and Clinical Features.[J]. Infectious disease clinics of North America,2019,33(4).

[59]Mailles A,Blanckaert K,Chaud P,van der Werf S,Lina B,Caro V,Campese C,Gu éry B,Prouvost H,Lemaire X,Paty M C,Haeghebaert S,Antoine D,Ettahar N,Noel H,Behillil S,Hendricx S,Manuguerra J C,Enouf V,La Ruche G,Semaille Caroline,Coignard B,L évy-Bruhl D,Weber F,Saura C,Che D. First cases of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infections in France, investigations and implications for the prevention of human-to-human transmission, France, May 2013.[J]. Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin,2013,18(24).

[60]Hofmann W. [How often must maternal vaccination be repeated for the prophylaxis of rotavirus and coronavirus infections (neonatal diarrhea) in the calf?].[J]. DTW,1987,94(5).

[61]Al-Tawfiq Jaffar A,Memish Ziad A. Infection control measures for the prevention of MERS coronavirus transmission in healthcare settings.[J]. Expert review of anti-infective therapy,2016,14(3).

[62]Choi Jeong Sil,Kim Kyung Mi. Crisis prevention and management by infection control nurses during the Middle East respiratory coronavirus outbreak in Korea.[J]. American journal of infection control,2016,44(4).

[63]Houser Katherine V,Gretebeck Lisa,Ying Tianlei,Wang Yanping,Vogel Leatrice,Lamirande Elaine W,Bock Kevin W,Moore Ian N,Dimitrov Dimiter S,Subbarao Kanta. Prophylaxis With a Middle East Respiratory Syndrome

Coronavirus (MERS-CoV)-Specific Human Monoclonal Antibody Protects Rabbits From MERS-CoV Infection.[J]. The Journal of infectious diseases,2016,213(10).

[64]Rha, Brian,Rudd, Jessica,Feikin, Daniel,Watson, John,Curns, Aaron T,Swerdlow, David L,Pallansch, Mark A,Gerber, Susan I. Update on the Epidemiology of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) Infection, and Guidance for the Public, Clinicians, and Public Health Authorities - January 2015[J]. MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report,2015,64(3).

[1]谢文明,李文富.导致猪腹泻的常见原因与应对措施[J].中国畜牧兽医文摘,2017,33(03):148.

ISSN:1672-0857

关键词:猪腹泻,应对,措施

机构:云南省大理州南涧县小湾东镇农业综合服务中心;云南省南涧县动物卫生监督所;

摘要:分析猪腹泻的诱因,与病毒感染、环境卫生差、预防治疗不及时、饲喂管理不善等都有着很大的关系。在此基础上,就应对措施做要点阐述,以供参考和借鉴。中图分类号:S858.28

[2]王秀茹.猪德尔塔冠状病毒的流行特点及防制[J].兽医导刊,2017,(19):22-23.

ISSN:1673-8586

关键词:新生仔猪,冠状病毒,德尔塔,猪传染性胃肠炎,猪流行性腹泻

摘要:<正>猪德尔塔冠状病毒引起的猪肠道疾病,最早于 2007 年从亚洲豹猫和中国白鼬猫群中检测到,可感染鸟类和哺乳动物,2009 年以来新发现的一个冠状病毒,2012 年在中国香港首次报道,2014 年美国也首次报道发现猪德尔塔冠状病毒。近年来,该病呈现上升趋势且呈世界流行性。仔猪感染德尔塔冠状病毒是规模化养猪场中易发生又在临床上可感染各个阶段的猪只,主要引起中图分类号:S858.28

[3]高华.中东呼吸综合征预防措施[J].山东畜牧兽医,2015,36(12):67.

ISSN:1007-1733

关键词:单峰骆驼,中东,冠状病毒,沙特阿拉伯,预防措施

机构:内蒙古通辽市科尔沁区动物疫病预防控制中心;

摘要:<正>MERS 的全称是中东呼吸症候群冠状病毒感染症,准确来说应该叫 MERS-CoV。最早于 2012 年 9 月在沙特被发现,因与 SARS 同属冠状病毒而得名,也成为第六种已知的人类冠状病毒,也是过去 10 年里被分离出来的第三种。人体内的冠状病毒最早于上世纪 60 年代在英国被分离出来,病毒因其表面皇冠状的突起物而得名。它可能

中图分类号:R511;S855.3

[4]曾毅,汤洪洋.中东呼吸综合征(MERS)最新研究进展[J].医学动物防制,2016,32(02):167-170+174.

ISSN:1003-6245

关键词:中东呼吸综合征,病原学,流行病学,预防控制,研究进展

机构:南宁市疾病预防控制中心;

摘要:中东呼吸综合征(Middle East Respiratory Syndrome,MERS)冠状病毒是一种新型冠状病毒,主要通过感染的动物或人传播给人。该病毒感染能引起急性呼吸衰竭、多器官功能衰竭,甚至危及生命。本文从 MERS 的流行现况、病原学、流行病学和预防控制 4 个方面的最新研究进展作一综述,旨在为该病的预防与控制提供参考。

中图分类号:R511

[5]李文钢,郝宝娟,王虹,石晓峰,王培瑾,刘长辉.幼犬轮状病毒性腹泻的诊治[J].黑龙江畜牧兽医,2015,(02):87-88.

ISSN:1004-7034

关键词:幼犬,轮状病毒性,血凝抑制试验,血细胞凝集抑制试验,黄绿色稀便,冠状病毒

机构:天津市动物疫病预防控制中心;

摘要:<正>犬轮状病毒性腹泻主要发生在幼犬,成年犬一般不表现症状或症状轻微。轮状病毒主要在肠道内增殖,并随粪便排出而污染环境。一般情况下,发病犬有腹泻症状时,最先需要诊断的有细小病毒病、犬瘟热、冠状病毒病、球虫这 4 种疾病,如果排除这几种病,一般会认为是消化不良或细菌性感染,因此犬轮状病毒性腹泻容易被忽视。笔者于 2013 年 11—12 月份期间收治了几例犬轮状病毒感染病例,现将症状、诊断及治疗做一叙述,希望能引起宠物医生的

中图分类号:S858.292

[6]周飞虎,毛智.中东呼吸综合征的研究进展[J].武警医学,2015,26(11):1081-1086.

ISSN:1004-3594

关键词:中东呼吸综合征,病原学,传播途径,发病机制,临床特征

机构:解放军总医院重症医学科;

摘要:<正>中东呼吸综合征(middle East respiratory syndrome,MERS)是一种新的病毒感染性疾病,病死率达 36.7%~65.0%[1,2]。其病原体为一种新型冠状病毒,被称为 MERS 冠状病毒(middle East respiratory syndrome coronavirus,MERS-Co V)。世界上报道的首例患者是一名沙特商人,该患者既往体健、60

中图分类号:R511

[7]张蓉,凌锋,龚震宇.2012—2013 年最新中东呼吸综合征冠状病毒感染的流行现状及对公众、临床工作者和卫生行政当局的指导建议[J].疾病监测,2014,29(03):250-252.

ISSN:1003-9961

关键词:中东呼吸综合征冠状病毒,流行现状,建议

机构:浙江省疾病预防控制中心传染病预防控制所;

摘要:<正>1 一般发病情况 2012 年 9 月全球首次报告中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)能引起人类感染。2013 年 7 月,世界卫生组织(WHO)国际卫生条例应急委员会确定,尽管 MERS-CoV 感染未达到"国际关注的突发公共卫生事件标准",但形势仍然"严重和值得密切关注"。本报告总结了流行病学相关资料,并更新到 2013 年 9 月 20 日,为病例的评估、病例定义、旅行和感染控制提供更多的指导建议。

中图分类号:R181.8

[8]朱翠云,沈银忠,卢洪洲.中东呼吸综合征冠状病毒感染的流行、传播与预防[J].中国感染与化疗杂志,2014,14(04):353-356.

ISSN:1009-7708

关键词:中东呼吸综合征,冠状病毒,预防

机构:上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心;复旦大学附属华山医院;

摘要:<正>一、中东呼吸综合征冠状病毒的发现 2012 年 4 月,在约旦第 2 大城市扎尔卡(Zarqa)市最大的公立医院重症监护病房(ICU)暴发一起急性呼吸道感染疫情[1],起因是 2012 年 4 月 4 日收治 1 例患重症肺炎的 25 岁大学男生,导致 10 名医务人员和 2 名家属感染,该患者和 1 名 40 岁女护士死亡,当时病因不详。2012 年 9 月 20 日,沙特吉达市 Dr.Soliman Fakeeh 医院病毒实验室 Ali 博士和荷兰伊拉兹马斯大学医学中

中图分类号:R373.1

[9]谭婷婷.能感染猪的冠状病毒疾病的诊断与防治[J].农业灾害研究,2014,4(05):41-43.

ISSN:2095-3305

关键词:冠状病毒,腹泻,诊断,防治

机构:宁国市畜牧兽医局;

摘要:猪血凝性脑脊髓炎病毒、猪流行性腹泻病毒、猪传染性胃肠炎病毒及猪呼吸道冠状病毒都是能感染猪的冠状病毒属。这 4 种冠状病毒主要通过消化道感染猪机体,都可以引起猪腹泻,为了在临床上有效预防和治疗这 4 种病毒引起的疾病,该文简单叙述了诊断及防治措施,以期为养猪专业户提供理论依据。

中图分类号:S858.28



[10]张旋.犬冠状病毒病的诊治[J].湖北畜牧兽医,2013,34(08):34-35.

ISSN:1007-273X

关键词:犬冠状病毒感染,临床症状,治疗,预防

机构:贵州省贵阳市白云区农业水利局;

摘要:犬冠状病毒是引起犬胃肠道疾病的第二大病原,从病原、流行病学及临床症状分析了冠状病毒的特征,并提出防治措施,以为犬冠状病毒的预防和治疗提供参考。

中图分类号:S858.292

[11].国际旅行和出入境健康提示——新型冠状病毒感染的预防[J].疾病监测,2012,27(10):779+788.

ISSN:1003-9961

关键词:冠状病毒感染,国际旅行,新型冠状病毒

摘要:<正>该健康提示是依据对新型冠状病毒及其所致疾病的现有知识制定的。随着对病毒和疾病特点的深入了解以及疫情的最新发展,我们将对该健康提示进行及时更新。一、健康提示对象

中图分类号:R511.9

[12]汤洪伟,黄吉城,何剑峰,李晖,梁文佳,邓爱萍,李灵辉,方艳,方苓,代吉亚,罗会明,林锦炎.广东省野生动物接触人群 SARS 冠状病毒感染危险因素分析[J].中国热带医学,2006,(07):1125-1126+1156.

ISSN:1009-9727

关键词:野生动物接触,SARS 冠状病毒感染,危险因素

机构:广东省疾病预防控制中心流研所,广东省疾病预防控制中心流研所,广东省疾病预防控制中心流研所,广东省疾病预防控制中心流研所,广东省疾病预防控制中心流研所,广东省疾病预防控制中心流研所,广东省疾病预防控制中心流研所,广东省疾病预防控制中心流研所,广东省疾病预防控制中心流研所,广东省疾病预防控制中心流研所,广东省疾病预防控制中心流研所,广东省疾病预防控制中心流研所,广东广州 510300,广东广州 510300,广东广州 510300,广东广州 510300,广东广州 510300,广东广州 510300,广东广州 510300,广东广州 510300,广东广州 510300,广东广州 510300,广东广州 510300,广东广州 510300

摘要:目的探索广东省特定人群野生动物接触与 SARS 冠状病毒感染的关系。方法采用 ELISA 法和间接免疫荧光试验(IFA)联合检测野生动物接触人群血清 SARS 冠状病毒 IgG 抗体(SARS-IgG),以判断 SARS 冠状病毒感染情况;用非条件 logistic 回归分析野生动物接触与 SARS 冠状病毒感染之间的关系。结果单因素非条件 logistic 回归分析结果表明,接触山猪、黄鼬、果子狸、蛇、穿山甲、巨蜥、猴和山鸡是 SARS 冠状病毒感染的可疑危险因素,OR 值分别为 5.81(P=0.000)、4.64(P=0.000)、.31(P=0.000)、1.93(P=0.039)、12.98(P=0.029)、19.89(P=0.001)、

11.05(P=0.001)和 2.21(P=0.018);与非野生动物从业人员相比,从事野生动物销售、果子狸饲养和在经营野生动物酒家从事野生动物相关职业是 SARS 冠状病毒感染的可疑危险因素,OR 值分别为 31.55(P=0.001)、14.32(P=0.018)和 8.14(P=0.043);多因素非条件 logistic 回归分析结果表明,接触山猪和果子狸是 SARS 冠状病毒感染的可疑危险因素,OR 值分别为 4.97(P=0.002)和 2.95(P=0.022);与非野生动物从业人员相比,从事野生动物销售是 SARS 冠状病毒感染的可疑危险因素,OR 值为 31.99(P=0.004)。结论从事野生动物销售可能增加 SARS 冠状病毒感染机会;山猪和果子狸是广东省 SARS 冠状病毒感染的可能来源。

中图分类号:R181.3

[13]郝庆国

,Erhard F.Kaleta.对于禽冠状病毒和肺病毒感染应多加注意[J].国外畜牧学(猪与禽),2005,(02):48-50.

ISSN:1001-0769

关键词:传染性支气管炎病毒,突变株,保护力,亚型,禽冠状病毒,微基因组,疫苗,菌苗,免疫接种,预防接种,病毒感染,火鸡

机构:禽类、爬行类、两栖类和鱼类动物诊所

摘要:在多年龄鸡场广泛应用活疫苗是否会促使传染性支气管炎病毒突变株的产生?禽肺病毒的毒力是否已经增强?第四届国际禽冠状病毒和肺病毒感染专题讨论会讨论了这些问题。

中图分类号:S855.3

[14]伊瑶,段淑敏,张明程,周永东,高阳,杨焕明,董小平,毕胜利.严重急性呼吸综合征(SARS)冠状病毒刺突蛋白基因片段的表达及其初步应用[J].病毒学报,2003,(03):267-268.

ISSN:1000-8721

关键词:SARS,coronavirus,spike gene expression

机构:中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所,中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所,中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所,中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所,广州市疾病预防控制中心,中国科学院华大基因研究中心,中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所,中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所北京 100052,北京 100052,北京 100052,北京 100052,广州 510080,北京 100101,北京 100052,北京 100052

摘要:SARS virus spike gene fragment was expressed by E coli expression system The fragment encloses major neutralization epitope of the virus The expressed protein was purified and an ELISA method was set up By using the recombinant, twelve patients' sera were detected The recombinant SARS coronavirus spike protein offers an efficient way for serological diagnosis and is

useful for epidemiological survey and vaccine development

中图分类号:R346

[15]张明程,段淑敏,伊瑶,周永东,高阳,杨焕明,董小平,毕胜利.严重急性呼吸综合征(SARS)冠状病毒N蛋白基因的表达及其初步应用[J].病毒学报,2003,(03):269-270.

ISSN:1000-8721

关键词:SARS,coronavirus,N gene, gene expression, ELISA

机构:中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所,中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所,中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所,中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所,广州市疾病预防控制中心,中国科学院华大基因研究中心,中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所,中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所北京 100052,北京 100052,北京 100052,北京 100052,广州 510080,北京 100101,北京 100052,北京 100052

摘要:SARS coronavirus N gene was expressed by E coli expression system The expressed protein was purified and an ELISA method was set up for detection of SARS virus infected patient's serum antibody The recombinant SARS coronavirus N protein offers an efficient way for serological diagnosis and is useful for epidemiological study and vaccine development

中图分类号:R346

[16]李瑶.SARS-冠状病毒对人类预防和治疗挑战[J].基础医学与临床,2003,(03):261-262.

ISSN:1001-6325

关键词:SARS,RNA,冠状病毒,人类

中图分类号:R511.9

[17]施忠道.俄罗斯医学界——关于非典冠状病毒的渊源及其防治对策的论述[J].实用预防医学,2003,(05):815-817.

ISSN:1006-3110

关键词:冠状病毒,病原体,病原物,非典型肺炎,非典,干扰素制剂,急性呼吸道病毒感染,俄罗斯

机构:中国医学科学院/中国协和医科大学医学信息所 中国北京,100020

中图分类号:R373

[18]蔡宝祥.肠道的病毒感染——病理和临床[J].畜牧与兽医,1981,(03):31-37.

ISSN:0529-5130

关键词:仔猪,毒力,毒性,冠状病毒感染,轮状病毒感染,牛日冕形病毒,牛冠状病毒,

犊牛,TGE,预防接种,免疫接种,分离物,保护力,肠道

机构:于美国衣阿华大学

摘要:<正> 多年来病毒被疑为肠炎的重要致疾因素,但研究工作者长期来能予以证实。两个重要的进展即在试验中应用 SPF 动物和电镜。改变了这种状况,前者 SPF 动物问题,无疑是最重要的进展之一,是应用未免疫的无特异病原体的无菌动物,例如自发腹泻时及其他多种原因使情况复杂化时,通过应用无菌动

[19]牛培华.从自然感染病例中获得超强的抗 MERS 人源中和抗体库的研究[D].

导师:谭文杰;周剑芳;王文玲.中国疾病预防控制中心,2018.

关键词:中东呼吸综合征,冠状病毒,人源单克隆抗体,抗体基因谱,中和,晶体结构,转基因小鼠

机构:中国疾病预防控制中心

摘要:中东呼吸综合征冠状病毒(Middle East respiratory syndrome coronavirus,MERS-CoV)是目前已发现的六种人冠状病毒中自严重急性呼吸系统综合症(Sever acute respiratory syndrome,SARS)以来的第二种高致病性人冠状病毒,截至2018年3月,世界卫生组织(World Health Organization,WHO)数据显示超过27个国家报告了MERS病例,其中有2189例实验室确诊病例,782例死亡病例,高达35%的病死率。迄今尚无有效的预防性疫苗与抗病毒药物的应用是报道。借鉴被动免疫治疗及人源中和单抗在新发传染病应急治疗中的应用报道,多项研究提示应用MERS-CoV特异性人源中和抗体已被认为是有效的治疗方案选项。目前国内外在MERS-CoV特异性人源中和抗体研究上虽有一定进展,但大多数人源抗体中和活性不强,仍需研发获得更多更强的MERS-CoV特异性人源中和抗体,并对其中和表位与分子机制进行更全面深入的分析,为疫苗研发及中和抗体的临床应用提供基础。在这项研究中,我们从2015年中国首例输入性MERS-CoV感染的恢复期病人全血中分离扩增B细胞,首先通过ELISA筛选其中能够编码特异性结合MERS-CoV棘突蛋白抗体基因的克隆孔,再应用MERS-CoV-S假病毒中和实验分析结合阳性孔的中和活性并分组,采用RT-PCR技术将中和强阳性(大于90%)B细胞中的抗体可变区克隆到表达载体中,并通过测序技术进行免疫遗传学(IMG/QUEST)分析。将同孔或异孔中VH和VL/VK克隆基因配对瞬时共转染到HEK-293T细胞中表达纯化,获得靶向中和MERS-CoV S蛋白的人源单克隆抗体库。随后,我们通过S蛋白结合ELISA与假病毒中和实验对人源单克隆抗体库进行体外功能分析,并采用竞争ELISA、表面生物膜干涉技术、假病毒突变株、MERS-CoV真病毒噬斑中和实验等对其中体外中和活性最强的两种人源单抗(MERS-GD27和MERS-GD33)进行功能分析验证,并进一步采用抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用(ADCC)实验、抗体依赖增强作用(ADE)实验、hu-DPP4转基因小鼠预防与治疗实验、单抗与RBD复合物晶体结构分析等对MERS-GD27进行了体内外功能与结构研究。我们的主要研究结果如下:1)通过B细胞分离技术,从MERS-CoV恢复期病人PBMC中分离2880孔B细胞,酶联免疫吸附法(ELISA)

筛选测定其中有 82 个 B 细胞培养上清液对 MERS-CoV S 蛋白呈现阳性反应(占总体的 2.85%),其中 11 个孔显示抗 MERS-CoV S 假病毒最强的中和活性( $IR \geq 90\%$ , 占总体的 13.41%),68 个孔显示具有中等的假病毒中和活性( $50\% \leq IR < 90\%$ , 占总体的 82.93%),3 个孔显示具有弱的假病毒中和活性( $30\% \leq IR < 50\%$ , 占总体的 3.66%)。2)通过 PCR 扩增及克隆技术,我们从 11 孔强中和活性的 B 细胞中获得了 110 个重链(VH)质粒和 220 个轻链(VL)质粒。通过测序技术及 IMGT/V-QUEST 分析,具有强健中和活性的抗体基因谱显示出 16 种编码重链抗体基因的种系基因,16 种编码 Lambda 链抗体基因的种系基因以及 9 种编码 Kappa 链抗体基因的种系基因。其中筛选到的 22 株强中和活性的 mAb 的重链基因型主要来源于 IGHV1-69,并组合 6 种不同的轻链基因型。中和抗体基因 VH 区段显示非常低水平的体细胞超突变(SHM),范围从 0 到仅有 3 个氨基酸突变。VH 互补决定区 3(CDR3)的长度从 16 到 18 个氨基酸不等。然而,VL 基因更多样化,SHM 的范围为 0 至 11 个氨基酸的改变。3)配对表达并纯化制备了 22 株抗 MERS-CoV 人源中和单克隆抗体,皆与 S 蛋白具有较强的结合活性,其中 13 株为同孔来源的单抗,有 9 株是异孔来源的单抗。假病毒中和实验分析显示其中 15 株人源单抗显示出超强的中和活性( $IC_{50}$  值  $\leq 0.005 \mu\text{g/ml}$ )。这些抗体重链种系基因皆为 IGHV1-69。来源于同一孔的 VH 种系基因与不同 VL 配对时可显示出不同程度的中和活性。4)两株同孔来源的人源单抗 MERS-GD27 和 MERS-GD33 在体外中和实验中显示出最强的中和活性(与已报道的中和活性最强的人源抗 MERS-CoV 中和单抗 m336 相当),假病毒  $IC_{50}$  值分别为  $0.0010 \mu\text{g/ml}$  和  $0.0013 \mu\text{g/ml}$ 。真病毒中和实验(PRNT)结果与假病毒中和实验结果相似,抗体浓度为  $0.001 \mu\text{g/孔}$  时可对 MERS-CoV 感染具有明显的中和抑制。5)MERS-GD27 和 MERS-GD33 分别与 MERS-CoV-S 蛋白显示出亚纳摩尔亲和力[表观解离常数(Kd)值分别为  $0.775 \text{ nM}$  和  $0.575 \text{ nM}$ ]。根据与 MERS-GD27 或 MERS-GD33 的竞争结合活性的强度(高、中、低),可以将 13 株 mAbs 分成三个不同的组,识别 MERS-CoV 上的不同表位。MERS-GD27 和 MERS-GD33 与 MERS-CoV S 蛋白具有低水平的竞争结合活性( $< 20\%$ ),因此表明两株单抗具有不同的结合表位。其他 11 株单抗与生物素标记的上述两株单抗表现出差异的竞争结合活性。6)MERS-GD27 和 MERS-GD33 在与 15 株 MERS-CoV 假病毒及其突变株中和实验中显示出广谱有效的中和活性。MERS-GD27 或 MERS-GD33 能够完全中和 10 株 S 蛋白突变体 MERS-CoV 假病毒。MERS-GD27 在五种 S 蛋白突变(L506F,D509G,V534A,E536K 和 A556V)假病毒中和实验中,显示出较弱的中和活性。MERS-GD33 与 MERS-GD27 结果有所不同,MERS-GD33 可以有效中和 E536K 突变株假病毒,但不能有效中和五种 S 蛋白突变(L506F,D509G,V534A,R511P 和 A556V)假病毒。7)组合抗体(MERS-GD27 和 MERS-GD33)在体外假病毒中和实验中显示出强协同作用 8)MERS-GD27 抗体不能激活 NK 细胞,因此在体外不能诱导 ADCC 作用;且不能产生 ADE 效应。9)通过转基因小鼠验证了尾静脉注射  $5 \text{ mg/kg}$  的 MERS-GD27 对感染致死量( $3 \text{ LD}_{50}$ )病毒的小鼠具有明显的预防性和治疗性保护性作用。10)MERS-GD27 Fab 与

MERS-CoV RBD 蛋白复合物晶体结构分析表明:MERS-GD27 结合表位与受体结合位点几乎完全重叠,提示其与 m336 具有部分保守的中和机制。综上所述,我们探索了从自然感染中东呼吸综合征冠状病毒恢复期病人中获得抗 MERS-CoV 人源中和抗体库的技术方案,成功获得 22 株超强人源单克隆抗体并分析其免疫遗传学与体外生物学特性,进一步系统分析了其中 2 株超强人源单克隆抗体(MERS-GD27 和 MERS-GD33)的生物学功能及作为候选治疗方案的潜力,探讨了 MERS-GD27 中和作用的结构机制。我们的研究将为阻断 MERS-CoV 感染提供新的理论借鉴与技术支持。

中图分类号:R392

[20]申梁.基于人冠状病毒 OC43 重组病毒抗病毒高通量筛选平台的建立及初步应用[D].导师:谭文杰;邓瑶;黄保英.中国疾病预防控制中心,2017.

关键词:人冠状病毒 OC43,反向遗传学,海肾荧光素酶,抗病毒筛选

机构:中国疾病预防控制中心

摘要:冠状病毒(Coronaviruses,CoVs)是目前已知基因组最大的、有包膜的单股正链 RNA 病毒,其病毒粒子呈球形,基因组全长 27-33 kb。冠状病毒在自然界中分布广泛,在人、哺乳动物和鸟类中均已分离到该类病毒。冠状病毒在感染人和鸟类后通常引起呼吸系统疾病,但是在感染其他哺乳类动物后往往引起消化系统或者神经系统疾病。虽然在上个世纪 30 年代和 60 年代就已经分离到了第一个禽冠状病毒 (Infectious Bronchitis Virus,IBV) 和 第 一 个 人 冠 状 病 毒 (Human coronavirusOC43,HCoV-OC43),但是直到 2003 年严重急性呼吸综合征(Sever acute respiratory syndrome,SARS)在全球范围内的暴发流行以及猪冠状病毒的暴发流行给畜禽养殖业造成了重大经济损失,冠状病毒的感染才越来越受到人类医学和兽医学科专家的共同重视。此外,SARS-CoV 和 MERS-CoV 两种动物疫源性病毒的感染也对人类生命健康构成了严重的威胁。然而,目前尚无有效的药物能够治疗冠状病毒引起的感染。因此,亟待建立一种高效的抗冠状病毒药物筛选平台用于筛选抗冠状病毒候选药物。HCoV-OC43 是目前已知的能够感染人的 6 种冠状病毒中的一种,与人冠状病毒 HKU1 (HCoV-HKU1)、SARS 冠状病毒(SARS-CoV) 和 MERS 冠状病毒(MERS-CoV)同属于  $\beta$  群。因此其基因组与同属于  $\beta$  群的 SARS-CoV 和 MERS-CoV 具有极高的相似性,特别是在冠状病毒较为保守的复制酶(nsp12)和解旋酶(nsP13)区域。因此,HCoV-OC43 可以作为一种不依赖于生物安全三级(Biological safety level-3, BSL3)实验室的用来筛选广谱抗冠状病毒药物的和宿主抗病毒基因的有效工具。病毒反向遗传操作技术的建立为研究病毒基因功能和筛选广谱抗病毒药物开辟了新的途径。利用反向遗传操作技术将外源报告基因插入病毒基因组中而获得的重组病毒可用于病毒编码蛋白的功能、病毒复制规律及抗病毒药物筛选等研究。本文利用反向遗传学操作技术成功获得了一株稳定、高效表达海肾荧光素酶基因(Renilla luciferase gene,Rluc)的重组冠状病毒,同时对该病毒进行了抗冠状病毒宿主基因筛选和药物筛选可行性评价。最后利用该重组

病毒对药物库进行了高通量筛选(HighThroughput Screening,HTS),并成功筛选到了 38 个能够在 10 $\mu$ M 药物浓度下有效抑制 HCoV-OC43 复制的药物。具体内容和研究结果如下:1、重组 HCoV-OC43 病毒的拯救与筛选通过重叠 PCR 的方法将 Rluc 基因以替换或者插入到 HCoV-OC43 附属基因 ns2 和 ns12.9 中,成功拯救出了 4 株表达 Rluc 基因的重组病毒:rOC43-ns2FusionRluc、rOC43-ns2DelRluc、rOC43-ns12.9FusionRluc 和 rOC43-ns12.9StopRluc。其中重组病毒 rOC43-ns2DelRluc 不仅能够高效表达 Rluc 基因,并且病毒生长曲线和亲本病毒 HCoV-OC43-WT 类似。插入的外源 Rluc 基因在 BHK-21 细胞中和 BALB/c 小鼠颅内连续传代的过程中较为稳定。此外,该重组病毒对 BALB/c 小鼠的致病性也未发生改变,颅内注射能够引起小鼠 100% 死亡。该实验表明,重组病毒 rOC43-ns2DelRluc 具有高效表达 Rluc 基因以及遗传稳定性好等特点,同时也可以用于 HCoV-OC43 对小鼠的致病性研究,是理想的携带报告基因的 HCoV-OC43 模型。2、利用重组病毒 rOC43-ns2DelRluc 筛选 HCoV-OC43 易感细胞系研究利用 rOC43-ns2DelRluc 对实验室常见的 28 种真核细胞系进行了易感性筛选,并利用亲本病毒 HCoV-OC43-WT 进行了筛选结果的验证。结果发现,有 18 种细胞系能够感染 HCoV-OC43,但是 HCoV-OC43 仅在 5 种细胞系中表现出了较强的复制能力,分别是 Huh7.0、293T、BHK-21、RD 和 CHO 细胞系,并且均在第五天达到病毒复制高峰。该实验结果为后续研究 HCoV-OC43 的复制规律、致病机制以及筛选抗冠状病毒宿主基因和药物提供了参考细胞系。3、利用重组病毒 rOC43-ns2DelRluc 筛选宿主抗冠状病毒基因利用 rOC43-ns2DelRluc 和 RNA 干扰技术(RNA interference,RNAi)对 8 个可能具有抗冠状病毒作用的宿主基因进行了筛选。结果表明,除了已报导的 TRIM56 外,有两个宿主因子(DDX3X 和 PKR)也具有抗病毒作用。其中 PKR 能够通过自身磷酸化在 HCoV-OC43 感染早期发挥抗病毒作用,但是这一磷酸化过程会随着 GADD34 基因的表达而消失。而 DDX3X 则是通过刺激 I 型干扰素的产生来发挥抗 HCoV-OC43 复制的功能。进一步证明了 rOC43-ns2DelRluc 可以作为抗冠状病毒宿主基因筛选的有效工具。4、利用重组病毒 rOC43-ns2DelRluc 高通量筛选抗冠状病毒药物首先利用已报导能够在细胞水平抑制 HCoV-OC43 复制的药物氯喹(chloroquine)和广谱抗病毒药物病毒唑(ribavirin)来验证 rOC43-ns2DelRluc 能否用于抗病毒药物筛选,并在 96 孔板中对该重组病毒能否用于高通量抗病毒药物筛选进行了评价。结果显示,氯喹在 BHK-21 细胞中对 rOC43-ns2DelRluc 和 HCoV-OC43-WT 都有较强的抑制效果,并且随着氯喹浓度的升高,抑制重组病毒和其亲本病毒的动力学曲线一致。此外,Z-factor 计算结果显示 rOC43-ns2DelRluc 可用于抗冠状病毒药物高通量筛选。随后,我们利用 rOC43-ns2DelRluc 对药物库进行了筛选,并且成功的筛选到了 38 个能够有效抑制 HCoV-OC43 复制的药物。综上所述,本研究首次利用反向遗传学技术构建了一株能够稳定、高效表达 Rluc 报告基因的重组冠状病毒 rOC43-ns2DelRluc,并利用该重组病毒对 HCoV-OC43 易感细胞系、宿主抗病毒基因和抗病毒药物进行了筛选,为今后筛选抗冠状病毒宿主基因和药物提供了有效

工具。

中图分类号:R373

[21]黄灿平.蝙蝠宿主中新病毒发现及蝙蝠冠状病毒 HKU9 受体的探索[D].导师:高福;舒跃龙.中国疾病预防控制中心,2017.

关键词:新发传染病,果蝠冠状病毒 GCCDC1,异源跨科重组,融合相关小跨膜蛋白 (FAST),亚基因组 mRNA

机构:中国疾病预防控制中心

摘要:传染病的暴发(outbreak)和流行(pandemic)严重威胁着人类的健康和生存。在全球化(globalization)和工业化(industrialization)背景下,疾病的传播和流行异常迅速。而新病原出现的速度也似乎超过了过去的任何时期。野生动物在人兽共患病(zoonosis)的发生、传播和流行中发挥重要作用。对野生动物所携带病原进行检测、分离与鉴定以及论证其与疾病的相关性,成为当前传染病研究的一个新的热点。随着技术的发展,现代分子生物学方法在病原的发现和鉴定中发挥越来越重要的作用。以宏基因组学(metagenomics)和新一代测序技术(next-generation sequencing, NGS)等为代表的分子生物学方法能够从样本中直接分析 DNA 或 RNA 遗传物质,在病原鉴定中非常适用。2002 年和 2012 年分别暴发的严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)和中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV),促使广大研究者密切关注冠状病毒的生物多样性、基因组学和跨物种传播的可能性,尤其是来源于蝙蝠(第二大哺乳动物群体)的冠状病毒。目前已知蝙蝠携带有多种多样的病原体,因此在新发人畜共患病和跨物种传播疾病的监测中,蝙蝠是优先关注的对象。本研究通过泛冠状病毒 RT-PCR 筛选(pan-coronaviral screening)和新一代测序技术,从棕果蝠(*Rousettus leschenaulti*)的直肠拭子样本中鉴定出一种新型蝙蝠冠状病毒,将其命名为果蝠冠状病毒 GCCDC1 (*Rousettus bat coronavirus GCCDC1*, Ro-BatCoV GCCDC1)。Ro-BatCoV GCCDC1 在基因组结构和组成上与果蝠冠状病毒 HKU9 (Ro-BatCoV HKU9)类似,但是序列和进化分析表明 Ro-BatCoV GCCDC1 是一种新型蝙蝠冠状病毒。更为引人注意的是,在病毒基因组的 3'末端整合有一个独特的基因——p10 基因,这个基因在所有已知的冠状病毒中都找不到同源序列,序列和进化分析表明可能来源于一个古老的蝙蝠正呼肠孤病毒。亚基因组 mRNA 和细胞水平试验表明 Ro-BatCoV GCCDC1 的 p10 基因与正呼肠孤病毒的 p10 基因一样是一个功能基因。在病毒复制周期中,p10 基因可能能够促进病毒在细胞与细胞之间转移。这株病毒的发现是单股正链 RNA 病毒与双股分节段的 RNA 病毒之间跨科重组的第一次报道。对该冠状病毒的进一步研究能够深入了解病毒间异源重组的机制。蝙蝠冠状病毒 HKU9 (Ro-BatCoV HKU9)是一种重要的 Beta 冠状病毒,系统进化上与 MERS-CoV 隶属于同一个属。对蝙蝠进行监测的数据表明 BatCoV HKU9 在蝙蝠群体中广泛流行,因此有必要对这个病毒跨越种间屏障的潜在可能性进行研究。冠状病毒 spike 蛋白中的受体结合结构域(Receptor binding domain,RBD)识别宿主受体以介导病毒侵入,因此是



决定病毒趋向性和传播能力的关键因子。本研究中,通过一系列生物物理和晶体学方法对 BatCoV HKU9 假定的 Spike 蛋白 RBD 进行了研究。表面等离子体共振结果表明 HKU9-RBD 既不结合 SARS-CoV 的受体血管紧张素转化酶 2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2,ACE2),也不结合 MERS-CoV 的受体 CD26。我们进一步解析了 HKU9-RBD 的分子结构,分析显示该分子结构由一个核心和一个外部亚结构域组成。核心亚结构域的折叠形式与其他 Beta 冠状病毒 RBD 的相似,而外部亚结构域在结构上具有独特的特点,仅由一个单一的螺旋组成,这一结构解释了 HKU9-RBD 不与 ACE2 和 CD26 结合的原因。通过比较目前已知的所有 Beta 冠状病毒 RBD 结构,我们进一步提出同源的亚结构域插入结合模式,核心亚结构域和外部亚结构域通过这一模式锚定在一起。通过对 HKU9-RBD 的结构解析及其与其他 Beta 冠状病毒的 RBD 比较,对于阐明 Beta 冠状病毒受体结合特性及进化规律具有重要参考价值,对于评价 HKU9 病毒的跨种传播潜力具有重要提示作用。

中图分类号:R373

[22]王文.啮齿动物中冠状病毒的分子流行病学研究及登革病毒在非疫区的再现[D].导师:张永振;杨占秋;覃新程.中国疾病预防控制中心,2017.

关键词:冠状病毒,进化,系统进化分析,啮齿动物,重组,登革病毒,登革热,系统发生,进化,本地传播

机构:中国疾病预防控制中心

摘要:冠状病毒是有包膜的单股正链 RNA 病毒,是目前已知的 RNA 病毒中基因组最大的。冠状病毒主要感染呼吸道、肠道、肝脏和神经系统,可以引起人和动物多种疾病,是非常重要的病原体。在 2002/2003 年 SARS 冠状病毒引起的新发传染病暴发流行前,兽医、养殖业对冠状病毒的重视程度高于公共卫生对冠状病毒的关注。SARS 冠状病毒新发传染病的暴发使得人们对冠状病毒高度重视,全世界的科学家致力于 SARS 冠状病毒的溯源研究和新型冠状病毒的发现工作。在过去的十几年间,在人和动物中发现了大量的新型冠状病毒。2012 年 MERS 冠状病毒在中东的暴发流行使得冠状病毒再次成为关注的焦点。动物中很有可能存在新的未被识别的冠状病毒存在跨种间传播的风险。目前已知的冠状病毒分为 4 属,其中 Alpha 和 Beta 属病毒的宿主主要为哺乳动物,Gamma 和 Delta 属病毒主要发现于鸟类与禽类。啮齿动物包括约 2277 种,可传播 60 多种已知的人类和家畜传染病。啮齿动物生活在人类或家养动物的附近,一旦接触被啮齿动物的唾液、尿液和粪便污染的食物和物品以及分泌物形成的气溶胶,增加了病原体的跨种间传播风险。鼠等啮齿动物是 RNA 病毒重要的储存宿主,但是迄今为止只发现啮齿动物携带一种冠状病毒,即鼠科冠状病毒,包括鼠肝炎病毒(Murine hepatitis virus,MHV)和大鼠涎腺腺炎冠状病毒(Ratsialodacryoadenitiscoronavirus,RCoV)。为了探索冠状病毒在啮齿动物中的多样性及其进化,我们 2011-2013 年在浙江省的龙泉市、文成县和鹿城区采集了 1,465 只啮齿动物,通过逆转录 PCR 的方法检测冠状病毒 RNA,

使用深度测序、基因组步移和 RACE 等方法扩增冠状病毒的全基因组序列。在浙江省龙泉市和温州市鹿城区的褐家鼠中发现了一种新型冠状病毒,命名为 Lucheng Rn rat coronavirus(LRNV);在龙泉市的罗赛鼠、黄胸鼠和社鼠中发现了鼠科冠状病毒的新种 Longquan R1 rat coronavirus(LRLV),在龙泉市的黑线姬鼠、褐家鼠和罗赛鼠中发现了 Betacoronavirus 1 的新种 Longquan Aa mouse coronavirus(LAMV)。这是鼠科冠状病毒发现 60 年后首次报道啮齿动物携带其它类型的冠状病毒,并首次发现啮齿动物携带 Alpha 属的冠状病毒,这些数据表明啮齿动物是冠状病毒重要的宿主。系统发生分析表明 LAMV and LRLV 都属于 Beta 冠状病毒的 A 组,该组包括在人、家畜和野生动物中发现的冠状病毒。有意思的是,褐家鼠携带的 LRNV 在 3CLpro 和 RdRp 基因树中形成单独的分支,并与 Alpha 冠状病毒聚集在一起,在 Hel、ExoN、NendoU 和 O-MT 进化树中形成单独分支,并位于 Alpha 冠状病毒的根部位置,而在 N 和 S 基因树中形成了更分化的一支,LRNV 在基因结构上含有许多独特的辅助蛋白基因,表明可能是起源于重组。此外,在 LRLV 中也发现了种内重组事件。重组是冠状病毒进化的重要方式之一,也是产生遗传多样性的重要机制之一。由此可见,这些数据表明啮齿动物可能携带未知的冠状病毒并在 Beta 冠状病毒 A 分支和 Alpha 冠状病毒的起源进化中起重要的作用。登革病毒是人类最重要的新发传染病病原体之一,对世界大约三分之一的人口构成威胁。虽然二战后该疾病在中国消失了 30 年,但是登革热自 70 年代末以来每年都有报道。然而,由于暴发通常高度地域化,因此并没有引起人们的广泛关注。此外,由于人口流动性增加,在中国其它气候条件不适宜该病原体增殖/传播的省份也有了登革热输入病例的报道。因此,更好地了解这些非流行地区的登革热流行病学将对其预防和控制具有重大的意义。登革热输入病例对非疫区,尤其是埃及伊蚊广泛分布的地区,可造成威胁人类生命健康的重大公共卫生问题。在本研究中,我们在温州市和武汉市(这两个地区在过去很少有登革热的报道)共收集了 20 例登革热病例,其中温州市 5 例,武汉市 15 例。感染的患者表现为典型的登革热临床症状,包括高烧(100%)、头痛(100%)、头晕(45%)、肌痛(50%)、恶心和呕吐(40%)、皮疹(40%)以及出血点(25%)。系统发生分析显示,从四名患者中获得的病毒基因组序列均为 DENV-1,并且与来自印度次大陆的毒株有最近的亲缘关系,表明该登革病毒在两地间的传播。值得注意的是,尽管大多数患者(18/20)有发病前曾到过国内或国外登革热流行地区的旅游史,表明这些病例可能是输入性病例,但包括一名 7 岁儿童在内的其他两名患者并没有近期曾到过登革热流行地区的旅行史,提示是登革病毒的本地传播。因此,本研究对中国登革热的流行病学、控制和预防有重要意义,并将与其它非流行情况下的病毒传播直接相关。

中图分类号:R373

[23]耿合员.人冠状病毒 NL63 中国株全基因组的测序与感染性克隆构建[D].导师:谭文杰.中国疾病预防控制中心,2014.

关键词:HCoV-NL63,全基因组,测序,系统发生分析,感染性克隆,病毒拯救

机构:中国疾病预防控制中心

摘要:人冠状病毒 NL63(Human coronavirus NL63, HCoV-NL63)2004 年首次从荷兰被分离鉴定。分子流行病学研究表明,该病毒在多个国家和地区流行,呈全球性分布。该病毒主要感染婴幼儿及免疫功能低下或缺陷的成人,既能感染上呼吸道,引起发热、咳嗽、喉炎等普通感冒症状,又能感染下呼吸道,引起支气管炎、肺炎等急性呼吸道症状。也有研究报道,该病毒感染与川崎病的发生相关。HCoV-NL63 是目前已知重要的六种人冠状病毒之一。

HCoV-NL63 全基因组序列信息截止到 2012 年 5 月仅有五株,即 3 株荷兰株,2 株美国株。而该病毒国内株全基因组序列信息、分子结构特征目前还没有相关报道。本研究的首要目的是获得 NL63 国内株全长基因组序列信息,阐明其分子结构特征,为国内分子流行病学研究提供参考。对 NL63 国内株遗传变异和系统发生作系统分析,进一步明确 HCoV-NL63 的基因型以及国内株所在的亚型。另一方面,研究证明 HCoV-NL63 能够利用与 SARS-CoV 相同的受体-血管紧张素转换酶 2(Angiotensin converting enzyme2, ACE2)入侵宿主细胞。尽管受体相同,但是两者引起的病理反应却有很大差异。本研究拟以 NL63 病毒作为模式病毒,以 HCoV-NL63 国内株全基因组序列为基础,构建其全长 cDNA 的感染性克隆,为深入研究病毒基因组的结构和功能、复制表达调控机理、病毒与宿主的相互作用、致病性等奠定基础。

本课题主要研究结果如下:

第一,对来自北京儿童医院的 32 份 NL63 阳性样本分别进行了总 RNA 的提取和定量,筛选出病毒拷贝数较高两份样本(编号分别为 CBJ037 和 CBJ123),然后以荷兰株(NL63\_Amsterdam)为参考,设计了包含重叠区域、覆盖全长基因组序列的 18 对引物,通过对病毒 RNA 提取、RT-PCR、克隆测序并结合 3'/5'-RACE 技术获得了两株 NL63 国内株的全基因组序列,阐明了国内株基因组分子结构特征。结合 NL63 国内株和其他毒株的系统发生分析表明,NL63 病毒目前可分为 A、B、C、D 四个基因型,而国内株处在一个新的基因型,即 D 型。Bootscan 分析表明,国内株与荷兰株和美国株在进化过程中存在着基因重组。

第二,在体外通过融合 PCR、体外连接的方式获得了 NL63 国内株全长的 cDNA 分子。经过体外转录、电转染宿主细胞的方法获得了 NL63 国内株全长 cDNA 的感染性克隆。病毒拯救株感染后第 7 天能够观察到明显的 CPE 效应,该病毒拯救株命名为 ic-NL63。Western blot 和 IFA 实验表明,ic-NL63 在宿主细胞内进行了复制和表达。将病毒拯救株连续传代至 20 代(P20),分别提取 P5、P10、P15 和 P20 代的病毒基因组,对引入的分子 Marker 进行鉴定。结果表明,该分子标记在病毒拯救株传代过程中具有遗传稳定性。

第三,为研究 ORF3 对病毒功能的影响,对其进行了置换,替换为绿色荧光蛋白基因(GFP)。按照同样的方法将带有 GFP 标签的全长 cDNA 体外转录本转染宿主

细胞,转染后 48h 即能观察到绿色荧光蛋白的表达。对该重组病毒拯救株连续传代培养,能够观察到 CPE 效应。Western blot 和 IFA 实验同样表明该重组病毒拯救株在宿主细胞内获得复制和表达,将该重组病毒拯救株命名为 ic-NL63-gfp。一步生长曲线实验表明,病毒拯救株 ic-NL63 和重组病毒拯救株 ic-NL63-gfb 病毒滴度在感染细胞后第 8d 达到峰值,分别为 105.5TCID<sub>50</sub>/mL 和 105TCID<sub>50</sub>/mL,两者在生长动力学上无显著差异。而荷兰株(NL63\_Amsterdam I)病毒滴度在感染后第 7d 即达到峰值,为 106.5TCID<sub>50</sub>/mL。ic-NL63 和 ic-NL63-gfb 与荷兰株相比在病毒滴度达到峰值的时间上明显滞后且低一个数量级,在生长动力学上存在显著性差异。

本研究首次获得了两株 HCoV-NL63 中国株全基因组序列信息,阐明了其分子结构特征,对其遗传进化作了系统分析,明确了国内株处在一个新的基因型(D 型),为 NL63 国内分子流行病学研究提供参考。构建了人冠状病毒 NL63 国内株全长 cDNA 的感染性克隆。通过对 ORF3 的置换,获得了带 GFP 标签的重组病毒拯救株,并证明 ORF3 在细胞培养中为病毒复制所非必需。这为进一步研究 NL63 病毒基因组的结构和功能、病毒与宿主的相互作用、病毒的致病性以及抗病毒药物筛选等奠定了基础。

中图分类号:R373

[24]易文龙.双黄连、鱼腥草、大蒜新素注射液抗鼠冠状病毒 MHV-3 效应的体内外实验研究[D].导师:方峰.华中科技大学,2006.

关键词:大蒜新素,双黄连,鱼腥草,小鼠冠状病毒 3 型,L2 细胞,细胞模型,小鼠暴发型肝炎模型,蚀斑形成实验

机构:华中科技大学

摘要:

#### 【研究背景】

两年前,一场令世人震惊的“非典”——严重急性呼吸综合征(SARS)疫情肆虐中华大地,因其病因不明,传染性极强,后果严重,缺乏有效控制疫情和治疗手段,曾一度造成世界范围的恐慌。经过整个医学界的通力合作,基本认定“SARS”的病原就是来自其他物种的冠状病毒变异株。此后,有关 SARS 病毒的病毒学、流行病学、致病机制、诊断、治疗、预防与控制等方面的研究成为我国,乃至世界范围的重点和热点问题。

在抗 SARS 冠状病毒(SARS-CoV)的小分子化合物和疫苗尚未面市之前,在已经注册上市的抗病毒药物中寻找对 SARA-CoV 有效的药物不失为一条捷径,一旦发现有效抗 SARA-CoV 药物,即可直接应用于临床。中药是祖国医学的宝库,多年来,国内外科学家对中药进行了大量的研究,归纳出具有抗病毒作用的中药达 189 种,具有免疫调节作用的中药有 273 种。中药在治疗病毒感染性疾病上应用广泛,其效果独特,毒副作用小,药源丰富,价格低廉,能调节机体免疫功能,抑制病毒复制,阻止病毒致细胞病变等特点已经显示出其优势。

#### 【目的】

选择与 SARS-CoV 同源性较高的小鼠冠状病毒(鼠肝炎病毒 3 型, MHV-3)建立能够体外观察药物抗病毒效应的感染细胞模型和暴发型肝炎小鼠模型,在细胞水平和动物水平研究中药制剂——大蒜新素、双黄连、鱼腥草注射液对 MHV-3 的抗病毒效应与作用环节以及整体预防和治疗作用,为研制开发临床治疗 SARS-CoV 感染的中药制剂提线索和实验依据。

## 【方法】

### 1. 三种中药注射液抗 MHV-3 病毒效应的体外研究

1.1 建立 MHV-3 感染细胞模型:利用病毒蚀斑试验确定适宜病毒感染复数(MOI),建立 MHV-3 感染细胞模型;

1.2 建立药物干预模型:用 MTT 法确定小鼠 L2 细胞系对大蒜新素、双黄连、鱼腥草注射液的最大耐受浓度(MTC)和半数细胞毒浓度(TC50)。用蚀斑抑制实验测定各中药抗 MHV-3 的半数抑制浓度(IC50)。在 MTC 和 IC50 基础上设定药物浓度梯度,并观察药物抗 MHV-3 活性及其量效关系;

1.3 药物抗病毒效应及作用环节研究:设立不同给药时间和条件,研究药物抑制病毒的作用环节。三种中药注射液(以 MTC 浓度为起点等倍稀释,设定大中小剂量)分别设立实验分组:①感染细胞对照组;②预防组:药物预处理细胞 6h,去除药物后接种病毒;③中和组:药物与病毒同时加入细胞,病毒吸附完成后去除药物;④治疗组病毒吸附后加入含药培养基。各组以病毒吸附后加入含药或不含药培养基开始计时,12h 后同时收获细胞和培养上清,反复冻融后取离心上清 0.1ml,用蚀斑形成法半定量评估各组病毒量变化,并进行比较分析。

### 2. 三种中药注射液抗 MHV-3 病毒效应的整体研究

2.1 经腹腔注射 MHV-3(100PFU/只)感染 8 周龄 BALB/c 小鼠,建立暴发型病毒性肝炎动物模型;

2.2 用药方案及实验分组:根据人体中效剂量计算出动物给药剂量,分别为大蒜新素 75mg/kg、双黄连 750mg/kg、鱼腥草 20 mg/kg,分别设定下列实验分组:①感染模型对照组;②治疗组:腹腔感染 MHV-3 病毒 30min 后,腹腔给药 0.1ml,1 次/天,疗程最长 7 天;③预防组:腹腔注射药物 0.1ml,1 次/天,连续 3 天后停药,立即腹腔注射 MHV-3 病毒,不再用药,观察 7 天;④预防+治疗组:先按预防组方案用药 3 天,然后腹腔注射 MHV-3 病毒,并继续腹腔给药,最长 7 天(总用药疗程最长 10 天)。每种药物的每个实验组设小鼠 18 只,随机入组,各组在感染后 72h 各随机处死 6 只活鼠,留取全血和肝组织样本待检。

2.2 观察指标:①小鼠存活时间;②血浆 ALT;③肝组织内病毒滴度(蚀斑形成法):病毒含量用蚀斑均数/mg 肝组织 $\pm$ 标准差(SD)表示;④肝脏病理改变:采用 Rezkalla 半定量分析,计算平均每个视野中炎性细胞浸润及坏死区域面积与整个视野面积之比,无病变计 0 分,<25%计 1 分,25%~50%计 2 分,50%~75%计 3 分,>75%计 4 分。

2.3 统计学处理:采用 SPSS12.0 软件包进行小鼠生存分析和比较;采用方差分析和 t 检验比较各组间血浆 ALT、肝组织病理评分和病毒蚀斑数的差异。

## 【结果】

### 1 三种中药注射液抗 MHV-3 病毒效应的体外研究

1.1 建立细胞感染模型的理想病毒接种量为低 MOI(MOI=0.0001),在此种条件下建立的感染性细胞模型在病毒接种 24h 后进行蚀斑抑制试验时方可观察到满意的效果。

1.2 L2 细胞对药物的最大耐受浓度(MTC)分别为:大蒜新素 7.6 $\mu$ g/ml;双黄连 1000 $\mu$ g/ml;鱼腥草 51.29 $\mu$ g/ml。药物对细胞的半数细胞毒浓度(TC50)分别为:大蒜新素 75 $\mu$ g/ml,双黄连 6100 $\mu$ g/ml,鱼腥草 500 $\mu$ g/ml。药物抑制 MHV-3 的半数有效浓度(IC50)分别为:大蒜新素 2.7 $\mu$ g/ml;双黄连 304.9 $\mu$ g/ml;鱼腥草 22.06 $\mu$ g/ml。故治疗指数(TI=TC50/IC50)分别为:大蒜新素 27.78,双黄连 20.07,鱼腥草 22.67。

1.3 大蒜新素的抑制病毒效应大、中、小剂量大蒜新素的病毒蚀斑抑制率分别为:预防组:56.87%、39.22%、25.49%;中和组:60.40%、48.51%、36.63%;治疗组:69.70%、57.58%、45.45%,三组药物剂量与抑制效应呈正相关(预防组  $r=0.9896$ ;中和组  $r=0.9906$ ;治疗组  $r=0.9931$ )。三组蚀斑抑制率比较,治疗组最高,中和组其次,预防组最低。

1.4 双黄连的抑制病毒效应大、中、小剂量双黄连的病毒蚀斑抑制率分别为:预防组:65.87%、53.15%、38.79%;中和组:69.42%、57.52%、42.53%;治疗组:73.77%、62.50%、48.08%。三组药物剂量与抑制效应呈正相关(预防组: $r=0.9948$ ;中和组: $r=0.9936$ ;治疗组  $r=0.9916$ )。三组抑制率比较,治疗组最高,中和组其次,预防组最低。

1.5 鱼腥草的抑制病毒效应大、中、小剂量鱼腥草的病毒蚀斑抑制率分别为:预防组:61.76%、50.00%、29.41%;中和组:65.34%、51.49%、32.67%;治疗组:70.53%、54.55%、35.79%。三组药物剂量与抑制效果呈正相关(治疗组  $r=0.9967$ ;中和组: $r=0.9980$ ;治疗组: $r=0.9935$ )。三组抑制率比较,治疗组最高,中和组其次,预防组最低。

### 2 三种中药注射液抗 MHV-3 病毒效应的整体研究

#### 2.1 小鼠成活时间

2.1.1 大蒜新素处理组:治疗组、预防组和预防+治疗组 5 天内死亡数分别为 12 只、5 只和 3 只。经统计学生存分析,治疗组与模型组无明显差异( $P>0.05$ ),预防组和预防+治疗组与模型组和治疗组比较差异明显( $P<0.05$ ),预防组与预防+治疗组之间比较无明显差异( $P>0.05$ )。

2.1.2 双黄连处理组:治疗组、预防组和预防+治疗组 5 天内死亡数分别为 8 只、5 只和 4 只,三组与模型组比较均有明显差异( $P<0.05$ );预防+治疗组与预防组比较无明显差异( $P>0.05$ ),但与治疗组比较差异明显( $P<0.05$ )。

2.1.3 鱼腥草处理组:治疗组、预防组和预防+治疗组 5 天内死亡数分别为 9 只、5 只和 5 只,三组与模型组比较均有明显差异( $P<0.05$ );预防+治疗组与预防组比较无明显差异( $P>0.05$ ),但二组与治疗组比较均差异明显( $P<0.05$ )。

2.2 血浆 ALT 水平变化模型组血浆 ALT 显著升高,达 5573.79 $\pm$ 320.52 U/L,各

药物处理组 ALT 均明显低于模型组( $P<0.01$ ),但仍呈高水平,达  $2716.21 \pm 520.01$  U/L 至  $4453.12 \pm 402.66$  U/L 之间。三组比较,三种药物的预防组和预防+治疗组 ALT 水平都还明显低于相应治疗组( $P<0.01$ )。

2.3 肝组织病毒滴度变化肝组织病毒滴度:模型组为  $6.07 \pm 0.25$  PFU/mg;大蒜新素治疗组、预防组、预防+治疗组分别为  $4.53 \pm 0.55$  PFU/mg、 $4.2 \pm 0.6$  PFU/mg 和  $3.7 \pm 0.44$  PFU/mg;双黄连治疗组、预防组、预防+治疗组分别为  $3.77 \pm 0.31$  PFU/mg、 $3.63 \pm 0.15$  PFU/mg、 $2.67 \pm 0.59$  PFU/mg;鱼腥草治疗组、预防组、预防+治疗组分别为  $3.73 \pm 0.21$  PFU/mg、 $3.43 \pm 0.25$  PFU/mg、 $3.10 \pm 0.36$  PFU/mg。三种药物各用药组与模型组比较都有明显差异( $P<0.05$ )。但三组间比较,仅见双黄连预防+治疗组肝病毒滴度明显低于其治疗组和预防组( $P<0.05$ )。2.4 肝组织形态学变化

模型鼠肉眼见肝体积明显肿大,呈酱紫色;光镜下肝结构严重破坏,大片肝细胞破坏,小叶结构紊乱,肝索消失,肝窦内见出血并有血栓形成,肝细胞坏死区见单核细胞和中性粒细胞浸润。各药物处理组中以大蒜新素治疗组病变最为严重,其他各组肝体积较模型组小,色泽暗红,光镜下肝细胞坏死面积和炎性细胞浸润量较模型组小,小叶结构无明显紊乱,仍见大量点片状肝细胞坏死,肝窦内无血栓形成。肝组织病理指数比较,双黄连治疗组和预防+治疗组的肝病指数明显低于模型组,其余各组肝病指数虽有所下降,但与模型鼠比较无差异。

#### 【结论】

1.成功建立小鼠冠状病毒细胞感染模型,为冠状病毒感染治疗药物筛选和疾病发病机制研究提供了一个良好的体外研究平台。

2.在体外细胞模型,大蒜新素、双黄连、鱼腥草都具有明显抗鼠冠状病毒 MHV-3 作用,其抑制效应呈剂量依耐性,可能涉及病毒吸附和穿入以及细胞内增殖等多个环节。大蒜新素治疗指数最高;鱼腥草其次;双黄连最低。

3.在 MHV-3 暴发型肝炎模型,大蒜新素、双黄连、鱼腥草都具有明显直接抗 MHV-3 效应,能明显降低模型鼠肝组织病毒载量,双黄连的整体抗 MHV-3 作用最强;大蒜新素、双黄连和鱼腥草预防性用药可明显改善模型鼠的预后,有意义地延长模型鼠生存时间和减轻肝功能损害,提示这些药物的预防效应优于其治疗作用,可能作为冠状病毒流行期间人群预防的候选药物。

中图分类号:R285.5

[25]杨扬.HCoV-OC43 感染性克隆的改建与病毒拯救[D].导师:谭文杰.中国疾病预防控制中心,2012.

关键词:HCoV-OC43,感染性克隆,病毒拯救,GFP

机构:中国疾病预防控制中心

摘要:冠状病毒是目前已知的最大的 RNA 病毒,其基因组全长为 27~31Kb。冠状病毒庞大的基因组以及携带其复制酶序列的质粒在细菌中的不稳定性长期阻碍了冠状病毒反向遗传学的发展,直到 2000 年 Almazan 等首次利用 DI-RNA 和 BAC 质粒系统成功构建了 TGEV 的全长 cDNA 感染性克隆。经过几年的发展,已经成

功开发出了三种冠状病毒的拯救系统,包括基于 BAC 的拯救系统、体外连接覆盖基因组全长的 cDNA 策略以及基于痘苗病毒载体的拯救系统。

HCoV-OC43 属于 II 组冠状病毒,其基因组全长约为 30.7Kb,为不分节段的单股正链 RNA,具有典型的 5'帽子结构和 3'poly A 尾结构。基因组结构为 5'-polymerase-HE-S-E-M-N,另外还有两个非结构基因 NS2 和 NS12.9 分别位于 HE 之前以及 S 和 E 基因之间,其功能目前还不清楚。由于 HCoV-OC43 和 SARS 病毒一样同属于 II 组冠状病毒,因此可以将其作为 SARS 的模式病毒来研究,以克服 SARS 研究对 P3 实验室的依赖性。2006 年,加拿大学者成功构建基于 BAC 系统的 HCoV-OC43 全长 cDNA 感染性克隆为我们进一步研究 HCoV-OC43 提供了很好的基础和平台。通过基因缺失、插入、替换等方法,我们可以研究病毒的蛋白和基因组功能、致病机理等等。本研究在该感染性克隆的基础上对利用 HCoV-OC43 表达外源基因的可行性进行了探索,主要研究结果如下:

第一,在质粒 pBAC-OC43FL 的基础上,按照文献报道的方法成功获得了拯救病毒,并通过转染后上清感染实验、免疫荧光、Western blot 对拯救病毒进行了鉴定。

第二,利用两步法融合 PCR 和酶切连接的方法,成功构建了三个不同位置携带外源报告基因 GFP 的重组 pBAC-OC43FL 质粒。在 HCoV-OC43 全长 cDNA 感染性克隆 pBAC-OC43FL 的基础上进行改造,成功构建了带 GFP 外源报告基因的三个重组质粒,分别命名为 pBAC-OC43-GFP  $\Delta$  NS2、pBAC-OC43-GFP A NS12.9 和 pBAC-OC43-N-GFP,分别表示 GFP 取代 NS2 基因、GFP 取代 NS12.9 基因以及 GFP 插入 N 基因后。

第三,初步确定了三个不同的插入位置中,只有取代 NS2、NS12.9 时能获得拯救病毒。获得重组质粒后,按照先前报道的拯救程序进行病毒拯救,实时观察 GFP 的表达情况。根据 GFP 表达水平、免疫荧光以及 Western blot,我们发现只有取代 NS2 和取代 NS12.9 的克隆获得了拯救病毒,而 GFP 插入 N 基因后的克隆没有获得拯救病毒。此外,当 GFP 取代 NS2 基因后,能获得 GFP 基因的高效稳定表达;而当 GFP 基因取代 NS12.9 时,GFP 表达量较少,且不稳定。目前 HCoV-OC43 非结构基因 NS2 和 NS12.9 的基因功能还不是很清楚。研究中我们发现,按照文献报道的 OC43-FL 的拯救方法对 OC43-GFP $\Delta$ NS2 进行拯救,取上清感染无法检测到 GFP 和 N 蛋白的表达,而 OC43-FL 及 OC43-GFP $\Delta$ NS12.9 在收取上清后能感染新的细胞。同时,收获 OC43-GFP $\Delta$ NS2 转染后的细胞冻融裂解上清,感染新的细胞,能检测到 GFP 以及 N 蛋白的表达。基于此,初步分析其可能的原因是 NS2 的缺失影响了病毒的释放,仍需进一步研究。

总之,本研究在 HCoV-OC43 全长 cDNA 感染性克隆的基础上,通过在三个不同的位置插入外源报告基因 GFP,观察外源基因表达情况和对拯救病毒进行体外鉴定,确定了 pBAC-OC43FL 可能的插入位置,以及插入位置处的蛋白在复制过程中的潜在作用,为进一步研究 HCoV-OC43.构建基于 HCoV-OC43 的冠状病毒载体提



供了参考依据。

中图分类号:R459.7

[26]李德新,苏晓婷,中国疾病预防控制中心工作进展 新型冠状病毒感染应对.侯岩,陈贤义 主编.,中国卫生年鉴,2013,人民卫生出版社,181-182,978-7-117-18688-9,年鉴

中图分类号:R197.65.

[27]杨子峰,胡文辉,李润峰,赵金存,赵昕,钟南山.盐酸阿比多尔在制备预防和治疗抗中东呼吸系统综合征冠状病毒的药物中的应用[P].CN106074506A,2016-11-09.  
摘要:本发明公开了以阿比多尔为主要成分的药物及其在药学上可接受的盐在抗中东呼吸系统综合征冠状病毒感染方面的应用。本发明首次发现盐酸阿比多尔对中东呼吸道病毒有抗病毒作用,可阻断中东呼吸系统综合征冠状病毒感染宿主细胞,可用作治疗抗中东呼吸系统综合征冠状病毒感染方面的疾病治疗。

中图分类号:A61K31/4045

[28]克日什托夫·彼拉斯,亚历山德拉·米卢斯卡,玛丽娅·诺娃柯斯卡,克日什托夫·斯库巴拉卡,卡米拉·卡明斯基.壳聚糖聚合物用于治疗 and 预防冠状病毒引起的感染的用途[P].CN104321063A,2015-01-28.

摘要:式(I)的壳聚糖聚合物 HTCC 和 HM-TCC,其中 R 选自 H,COCH<sub>3</sub>(HTCC) 或 选自 H,COCH<sub>3</sub>,C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>(HM-HTCC),具有用于治疗 and 预防冠状病毒引起的感染的用途。

中图分类号:A61K31/722

[29]梁皓仪,池豪,胥清富,陈彪.用半胱胺化合物处理病毒感染的材料和方法 [P].CN102038667A,2011-05-04.

摘要:本发明提供用于治疗多种健康状况的材料和方法,包括预防和/或治疗病毒感染。在一个优选实施方案中,将半胱胺化合物施用于对象来治疗流感病毒感染。更优选地,将半胱胺化合物施用于对象来治疗甲、乙、丙型流感病毒感染,包括禽流感病毒亚型(如 H5N1 型禽流感病毒)。

中图分类号:A61K31/145

[30]D S·布尔特,M·A·雷迪什,玛丽·朝红·胡,G·H·罗尼尔,D·H·琼斯.用于治疗冠状病毒感染的疫苗组合物[P].CN101022827,2007-08-22.

摘要:本公开涉及用于治疗或预防冠状病毒感染的组合物和方法。例如,提供了组合物,其包含能够引起保护性体液和/或细胞介导的免疫应答的冠状病毒 S 蛋白或者 N 蛋白、其片段或变体,所述组合物可用于治疗或预防冠状病毒,如 SARS 的病

原体引起的感染。而且提供了冠状病毒 S 蛋白和 N 蛋白免疫原组合物,其包括佐剂,如蛋白体或者 Protollin,其可以用于治疗或预防冠状病毒,如 SARS 冠状病毒引起的感染。

中图分类号:A61K39/215

[31]A·斯瓦,J·W·埃里克森.用于治疗、控制和预防冠状病毒感染的抗病毒剂[P].CN101080237,2007-11-28.

摘要:本发明提供了对于预防和治疗受试者的冠状病毒感染有用的组合物和方法。更特别的,本发明提供了能够阻断冠状病毒,例如 SARS 病毒与目标细胞融合的肽和共轭物和含有那些肽和共轭物的药物组合物。这种阻断机制阻止或治疗在受试者中,例如人类受试者中的冠状病毒感染,例如 SARS 感染。

中图分类号:A61K38/04

[32]郭占军,赵华,郭爱芹,杨焕云.预防和治疗非典型肺炎的蛋黄抗体组合物及其制备方法[P].CN1478550,2004-03-03.

摘要:本发明涉及一种预防和治疗非典型肺炎的蛋黄抗体组合物及其制备方法,主要是由非典型肺炎病原体特异性蛋黄抗体 IgY 和蛋黄抗独特型抗体组成。本发明具有成本低、产量高、特异性强、决定簇广并能进行集约化大规模生产的优点,尤其是能避免 HAMA 反应和异质性问题,且无毒副作用、安全性好。适用于作为因 SARS 冠状病毒、腺病毒、肺炎支原体、肺炎衣原体感染所致的传染性非典型肺炎的预防和治疗剂以及食品、保健品添加剂。

中图分类号:A61K39/395

[33]侯云德.重组人干扰素用于预防严重性急性呼吸道综合征的新用途[P].CN1535724,2004-10-13.

摘要:本发明涉及抗病毒的细胞因子——重组人干扰素(recombinant human interferon)的新治疗适应征,发现重组人干扰素  $\alpha$  1b、 $\alpha$  2b 和  $\beta$  干扰素可以在体外抑制 SARS 病毒的繁殖,从而提示重组人干扰素  $\alpha$  1b、 $\alpha$  2b 和  $\beta$  干扰素可用于由冠状病毒及其突变体引起的 SARS 的预防,为保障生命健康提供有效的手段。

中图分类号:A61K38/21

[34]侯纬敏,沈丽,陆爱丽,扈启宽.预防或治疗 SARS 冠状病毒的药物[P].CN1548054,2004-11-24.

摘要:本发明提供预防或治疗 SARS 冠状病毒的药物,利用 SARS 冠状病毒 RNA 转录和复制途径特异性酶的全部 RNA 序列,制备而得 siRNA 药物以及利用特殊质粒载体,插入小段编码发夹结构 RNA 的 DNA 模板后,转染细胞内转录出的发夹结构 RNA,在胞内 siRNA 机制中发挥作用,制备而得 RNAi 药物。上述两类药物均

具有无毒性、高效性、特异性和长期稳定性,施用适当剂量的该药物可以预防和  
治疗 SARS 冠状病毒,是一种能够快速有效控制 SARS 冠状病毒的新药。

中图分类号:A61K31/7088

[35] 孙明杰. 溶菌酶对严重急性呼吸道综合症的治疗和预防作用  
[P].CN1548152,2004-11-24.

摘要:本发明是采用溶菌酶作为药物和消毒剂用途,用于治疗严重急性呼吸道综合  
症(Severe Acute Respiratory Syndrome,SARS)疾病的治疗和预防。

中图分类号:A61K38/47

[36] 李松,肖军海,胡远东,敖翼. 抗传染性非典型性肺炎药物作用靶标及其预防和  
治疗药物[P].CN1548157,2004-11-24.

摘要:本发明涉及一种 SARS 半胱氨酸蛋白酶 SACP 作为治疗和/或预防 SARS 病  
毒感染药物作用靶标的用途。本发明还涉及反式环氧琥珀酸衍生物作为 SACP 抑  
制剂,用于治疗 and/或预防 SARS 病毒感染的新用途。

中图分类号:A61K45/00

[37] 李宝健,陆阳,唐清泉,程度,谢岳峰. 用于体内预防或治疗呼吸系统疾病的小干  
扰 RNA 制剂及其筛选方法[P].CN1704123,2005-12-07.

摘要:本发明公开了一种用于体内预防或治疗呼吸系统疾病的 siRNA 制剂及其筛  
选方法,将 siRNA 制剂高效导入到非人灵长类的呼吸道,抑制 SARS 冠状病毒  
的复制和表达,筛选到有预防或治疗 SARS 疾病作用的 siRNA。提供了 siRNA 制  
剂的组成和有效抑制 SARS 病毒感染和复制的方法,适用于呼吸道感染性疾病防  
治药物的筛选以及其他呼吸道的疾病药物的筛选,如哮喘,COPD,RSV 和  
ARS,等。也适用于其他疾病的防治药物筛选,如代谢疾病、自免疫疾病和癌  
症。为 siRNA 药物的毒性和药效性实验提供了一个最接近人类的方法。

中图分类号:A61K48/00

[38] 阿尔弗雷德 R 鲁道夫,辛西娅 W 塔特希尔. 用  $\alpha$  胸腺肽治疗或预防呼吸病毒  
的感染[P].CN1777438,2006-05-24.

摘要:给患有呼吸病毒感染、冠状病毒感染和/或 SARS 的患者或这些疾病的高  
危人群施用  $\alpha$  胸腺肽。

中图分类号:A61K38/00

[39] 古川今,河部秀男,大堀均,向井孝夫,松本光代. 病毒感染症的预防或者治疗用  
组合物[P].CN1816538,2006-08-09.

摘要:按照本发明提供属于冠状病毒科或者黄病毒科的病毒感染症的预防或者治  
疗用组合物,其含有从还原型谷胱甘肽或者氧化型谷胱甘肽或者其药学上允许的

盐和儿茶素的 1 种或多种物质,以及提供含有还原型谷胱甘肽或者氧化型谷胱甘肽或者其药理学上允许的盐和儿茶素的、属于冠状病毒科或者黄病毒科的病毒感染症的预防或者治疗用组合物。

中图分类号:C07D311/62

[40]R·拉普里奥,V·马斯格阿尼,K·斯塔德勒,J·P·格雷格森,D·基恩,J·韩,J·保罗,A·韦纳,M·霍顿,宋炫澈,徐美英,J·J·唐纳利,H·D·克伦克,N·瓦里安特.严重急性呼吸道综合征冠状病毒[P].CN1829736,2006-09-06.

摘要:烈性呼吸道病毒的爆发,现在被称为严重急性呼吸道综合征(SARS),已于 2003

年在香港、中国和世界上越来越多国家被确认。本发明涉及 SARS 冠状病毒的核酸和蛋白质。这些核酸和蛋白质可用于制备和制造疫苗制剂、诊断剂、试剂盒等。本发明还提供了通过给予小分子抗病毒化合物来治疗 SARS 的方法,以及鉴定用于治疗 SARS 的强效小分子的方法。

中图分类号:C07K14/165

[41]J·希纳特尔,H·W·德尔,G·胡佛,M·米歇埃里斯.用于治疗或预防严重急性呼吸道综合征(SARS)的甘草皂苷或其衍生物[P].CN1838947,2006-09-27.

摘要:本发明提供了用于预防、治疗、处理、或改善病毒感染特别是严重急性呼吸道综合征(SARS)的方法。更具体的说,本发明提供了通过施用甘草皂苷和/或其衍生物来预防、治疗、处理、或改善 SARS 相关冠状病毒感染或其一种或多种症状的方法。本发明还提供了通过施用甘草皂苷和/或其衍生物并联合甘草皂苷或其衍生物以外的预防剂或治疗剂来预防、治疗、处理、或改善 SARS 相关冠状病毒感染或其一种或多种症状的方法。

中图分类号:A61K31/04

[42]辛西娅·W·塔特希尔,阿尔弗雷德·R·鲁道夫,亚历山大·A·科洛博夫,安德雷·S·辛比尔采夫,亚历山大·V·彼得罗夫.用免疫调节剂化合物治疗或预防呼吸道病源性感染[P].CN1964731,2007-05-16.

摘要:给予患有呼吸道病毒性感染的患者或者呼吸道病毒性感染的高危患者一种免疫调节化合物。

中图分类号:A61K38/00

[43].广州拓谱基因技术有限公司.,应用 siRNA 策略研制预防和治疗 SARS 疾病特效药动物实验[Z].项目立项编号:.鉴定单位:广州市科技局.鉴定日期:2005-12-13

关键词:SARS,siRNA,SARS 动物模型

摘要:该组首先针对 SARS 冠状病毒的 RNA 基因组,设计并采用化学方法合成了 48 条 siRNA,从中筛选出有效的 siRNA,在至少 72 小时内 siRNA 预防 SARS 冠状

病毒感染的效率达到 90%以上;联合使用两条或两条以上的 siRNA 的治疗效果达到 80%以上。然后选取了 21 只恒河猴,通过鼻腔点滴法将 siRNA 制剂导入到恒河猴的呼吸系统,siRNA 处理组的平均体温显著低于对照组,口腔、肺部中的病毒 RNA 数量和被病毒感染肺部细胞的数量明显降低,肺损伤程度也显著减轻。预防组在各个症状和指标上都明显好过治疗组。在研究中未发现其对实验猴的副作用。  
中图分类号:R511.9

[44].中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所,.重组人干扰素  $\alpha 2b$  喷雾剂预防 SARS 的研究[Z].项目立项编号:.鉴定单位:.鉴定日期:

关键词:干扰素,2b,严重急性呼吸综合征,冠状病毒科

摘要:该组在约 2 年多的时间内,经过数百名科学工作人员的辛勤工作,从实验室研究、小鼠试验、猴体试验和临床验证研究已经获得了大量数据,证明重组人干扰素  $\alpha 2b$  喷雾剂的新组方是安全的,无血涕副反应,可有效地预防 SARS 冠状病毒感染,对 1-3 型副流感病毒、乙型流感病毒,3,7 型腺病毒等引起的急性呼吸道感染也有一定预防效果,其主要结果已经为国内外研究人员所证实。2005 年 10 月 17 日国家食品药品监督管理局发出通知,同意重组人干扰素  $\alpha 2b$  喷雾剂作为预防 SARS 冠状病毒的紧急储备药物。

中图分类号:R511.9

[45]Jan ter Meulen,Alexander BH Bakker,Edward N van den Brink,Gerrit J Weverling,Byron EE Martina,Bart L Haagmans,Thijs Kuiken,John de Kruijf,Wolfgang Preiser,Willy Spaan,Hans R Gelderblom,Jaap Goudsmit,Albert DME Osterhaus.Human monoclonal antibody as prophylaxis for SARS coronavirus infection in ferrets[J].The Lancet,2004,363(9427):.

摘要:Summary(#br)SARS coronavirus continues to cause sporadic cases of severe acute respiratory syndrome (SARS) in China. No active or passive immunoprophylaxis for disease induced by SARS coronavirus is available. We investigated prophylaxis of SARS coronavirus infection with a neutralising human monoclonal antibody in ferrets, which can be readily infected with the virus. Prophylactic administration of the monoclonal antibody at 10 mg/kg reduced replication of SARS coronavirus in the lungs of infected ferrets by 3.3 logs (95% CI 2.6–4.0 logs;  $p < 0.001$ ), completely prevented the development of SARS coronavirus-induced macroscopic lung pathology ( $p = 0.013$ ), and abolished shedding of virus in pharyngeal secretions. The data generated in this animal model show that administration of a human monoclonal antibody might offer a feasible and effective prophylaxis for the control of human SARS coronavirus infection.

[46]Jeong Sil Choi,Kyung Mi Kim.Crisis prevention and management by infection

control nurses during the Middle East respiratory coronavirus outbreak in Korea[J].AJIC: American Journal of Infection Control,2016,44(4):

关键词:MERS-CoV,Nurse.

摘要:A Middle East respiratory coronavirus (MERS-CoV) outbreak occurred in Korea between June 20 and July 28, 2015. A total of 186 patients were confirmed as being infected with MERS-CoV, 36 of whom died. Infection control nurses referred to hospital guidelines to address the screening and isolation needs of patients and instigated a variety of infection control activities to prevent MERS-CoV transmission at the frontlines of patient care. Their concerted effort is believed to have been instrumental in ending the outbreak.

[47]KSA Al Harthy,A Al Maani,M Elsheikh.Infection prevention and control strategies for the Middle East respiratory syndrome coronavirus and outcome in Oman[J].Antimicrobial Resistance and Infection Control,2015,4(S1):.

[48]Pablo E. Bonveh íElena R. Temporiti.Transmission and Control of Respiratory Viral Infections in the Healthcare Setting[J].Current Treatment Options in Infectious Diseases,2018,10(2):

关键词 :Viral Respiratory Infections,Healthcare transmission,Infection control measures,Nosocomial viral infections,Healthcare acquired infections,Viral respiratory infections prevention.

摘要:Abstract(#br) Purpose of the review(#br)Viral respiratory infections have been recognized as a cause of severe illness in immunocompromised and non-immunocompromised hosts. This acknowledgement is a consequence of improvement in diagnosis and better understanding of transmission. Available vaccines and antiviral drugs for prophylaxis and treatment have been developed accordingly. Viral respiratory pathogens are increasingly recognized as nosocomial pathogens as well. The purpose of this review is to describe the most frequent and relevant nosocomial viral respiratory infections, their mechanisms of transmission and the infection control measures to prevent their spread in the healthcare setting.(#br) Recent findings(#br)Although most mechanisms of transmission and control measures of nosocomial viral infections are already known, improved diagnostic tools allow better characterization of these infections and also lead to the discovery of new viruses such as the coronavirus, which is the cause of the Middle East Respiratory Syndrome, or the human bocavirus. Also, the ability to understand better the impact, dissemination and prevention of these viruses, allows us to improve the measures to prevent these infections.(#br) Summary(#br)Healthcare viral respiratory infections increase patient morbidity. Each virus has a different mechanism of transmission;

therefore, early detection and prompt implementation of infection control measures are very important in order to avoid their transmission in the hospital setting.

[49]Hofmann W.[How often must maternal vaccination be repeated for the prophylaxis of rotavirus and coronavirus infections (neonatal diarrhea) in the calf?].[J].DTW. Deutsche tierärztliche Wochenschrift,1987,94(5):.

[50]Hofmann W.[Therapy and prevention of rotavirus and coronavirus infections in calves].[J].Berliner und Muenchener Tieraerztliche Wochenschrift,1983,96(12):

关键词:Animals,Cattle,Cattle Diseases,Coronaviridae Infections,Diarrhea,Female,Pregnancy,Pregnancy Complications, Infectious,Rotavirus Infections,Vaccination.

[51]Hofmann W.[Therapy and prevention of rotavirus and coronavirus infections in calves].[J].Berliner und Munchener tierärztliche Wochenschrift,1983,96(12):.

[52]Rabaan Ali A.Middle East respiratory syndrome coronavirus: five years later.[J].Expert review of respiratory medicine,2017,11(11):

关键词:Coronavirus Infections,Disease Outbreaks,Humans,Infection Control,Middle East,Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus.

摘要:In the past five years, there have been 1,936 laboratory-confirmed cases of Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV) in 27 countries, with a mortality rate of 35.6%. Most cases have arisen in the Middle East, particularly the Kingdom of Saudi Arabia, however there was a large hospital-associated outbreak in the Republic of Korea in 2015. Exposure to dromedary camels has been recognized by the World Health Organization (WHO) as a risk factor in primary cases, but the exact mechanisms of transmission are not clear. Rigorous application of nationally defined infection prevention and control measures has reduced the levels of healthcare facility-associated outbreaks. There is currently no approved specific therapy or vaccine available. Areas covered: This review presents an overview of MERS-CoV within the last five years, with a particular emphasis on the key areas of transmission, infection control and prevention, and therapies and vaccines. Expert commentary: MERS-CoV remains a significant threat to public health as transmission mechanisms are still not completely understood. There is the potential for mutations that could increase viral transmission and/or virulence, and zoonotic host range. The high mortality rate highlights the need to expedite well-designed randomized clinical trials for direct, effective therapies and vaccines.

[53]Park S Y, Lee J S, Son J S, Ko J H, Peck K R, Jung Y, Woo H J, Joo Y S, Eom J S, Shi H. Post-exposure prophylaxis for Middle East respiratory syndrome in healthcare workers. [J]. The Journal of hospital infection, 2019, 101(1):

关键词: Healthcare worker, High-risk exposure, Middle East respiratory syndrome coronavirus, Outbreak, Post-exposure prophylaxis, Pre-isolation pneumonia.

摘要: An effective post-exposure prophylaxis (PEP) strategy may limit the spread of infection. However, there is no consensus regarding PEP for Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection. This study assessed the efficacy of ribavirin and lopinavir/ritonavir as PEP for healthcare workers (HCWs) exposed to patients with severe MERS-CoV pre-isolation pneumonia. The safety of the PEP regimen was assessed. HCWs with high-risk exposure to MERS-CoV pre-isolation pneumonia were retrospectively enrolled. HCWs who received PEP therapy were classified into the PEP group. PEP therapy was associated with a 40% decrease in the risk of infection. There were no severe adverse events during PEP therapy.

[54]Al-Amri Saad, Bharti Rishi, Alsaleem Safar A, Al-Musa Hassan M, Chaudhary Shweta, Al-Shaikh Ayub A. Knowledge and practices of primary health care physicians regarding updated guidelines of MERS-CoV infection in Abha city. [J]. Journal of family medicine and primary care, 2019, 8(2):

关键词: Continuous medical education, General physician and Primary Health Center, Middle East respiratory syndrome coronavirus.

摘要: Background(#br)Human coronaviruses (hCoV) usually cause mild to moderate upper respiratory tract illnesses. The novel coronavirus (nCoV), or Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV), is a particular strain different from any other known hCoV with the possibility of human and also zoonotic transmissions. The aim of the study to assess primary health care (PHC) physicians' knowledge and adherence regarding Saudi Ministry of Health guidelines regarding MERS-CoV. (#br)Materials and Methods(#br)A cross-sectional study design was followed to include 85 PHC physicians in Abha city. An interview questionnaire has been designed by the researcher that was used to assess knowledge and practices of PHC physicians regarding diagnosis and management of MERS-CoV. It includes personal characteristics, the MERS-CoV knowledge assessment questionnaire, and practices related to adherence toward guidelines regarding MERS-CoV. (#br)Results(#br)PHC physicians' knowledge gaps regarding MERS-CoV included protected exposure (32.9%), highest seasonal incidence of MERS-CoV in Saudi Arabia (60%), relation between incidence of MERS-CoV and overcrowding (62.4%), case fatality of MERS-CoV cases (63.5%), and collecting specimens from MERS-CoV patients (64.7%). The knowledge of PHC physicians about MERS-CoV



was poor among 5.9%, good among 63.5%, and excellent among 30.6%. Personal protective equipment to be used when seeing suspected cases of MERS-CoV infection were mainly the mask (94.1%), gloves (78.8%), the gown (60%), goggles (31.8%), and the cap (22.4%). All participants stated that the most important standard precaution that should be applied when seeing a case of MERS-CoV infection is hand washing, whereas 97.6% stated that the most important respiratory precaution to prevent transmission of respiratory infections in PHC setting when seeing a case of MERS-CoV infection is masking and separation of suspected MERS-CoV patients, and 81.2% stated that upon exit from the room of a MERS-CoV patient, the physician should remove and discard personal protective equipment. PHC physicians' knowledge about MERS-CoV differed significantly according to their nationality (  $P = 0.038$ ), with non-Saudi physicians expressing higher percent of excellent knowledge than Saudi physicians (40% and 20%, respectively). Those who attended continuing medical education (CME) activities had significantly higher percent of excellent knowledge than those who did not attend a CME activity (55.6% and 23.9%, respectively,  $P = 0.011$ ). PHC physicians' knowledge did not differ significantly according to their age, gender, qualification, experience in PHC, and practice-related adherence to guidelines. PHC physicians' practice-related adherence to guidelines about MERS-CoV differed significantly according to their position (  $P = 0.035$ ), with specialists having the highest percent of excellent practice (13%).

**Conclusions**

There are knowledge gaps among PHC physicians in Abha city, and their practice is suboptimal regarding MERS-CoV infection. Less than one-fourth of PHC physicians attend CME activities about MERS-CoV infection. However, significantly less practice-related adherence to guidelines are associated with Saudi PHC physicians, those who did not attend a related CME activity, and MBBS qualified physicians' general practitioners. To increase awareness, more CME activities related to MERS-CoV infection management needs to be organized.

[55]Mahallawi Waleed H. Case report: Detection of the Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV) in nasal secretions of a dead human. [J]. Journal of Taibah University Medical Sciences, 2018, 13(3):

关键词: Health care workers, Infection control, MERS-CoV, Postmortem, Prevention, Transmission.

摘要: The Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) has been recognized as a highly pathogenic virus that infects the human respiratory tract and has high morbidity and mortality. The MERS-CoV is a huge burden on Saudi Arabian health-care facilities, causing approximately 40% mortality. The transmission mechanism of the virus is still not well understood. Therefore, the prevention of any

route of transmission is the best measure to arrest the spread of this disease. Using the real time polymerase chain reaction (RT-PCR), MERS-CoV was detected in the nasal secretions of a human cadaver. Full precautions should be applied and carefully followed to prevent the transmission of the virus, especially among health care workers. (#br)على التنفسية الأوسط الشرق لم تلازمة المسبب "كورونا" في فيروس يُعرف (#br) المضاعفات في مرتبة فحة معدلات مع التنفسي الجهاز ي صديب العدوى شديد في فيروس أنه اعبئ التنفسية الأوسط الشرق لم تلازمة المسبب كورونا في فيروس يُحمل. والوفيات وفيات بنسبة السعودية العربية المملكة في الصحية الرعاية مرافق على ك بيرا أي منع فإن ولذلك، جديد شكل مفهوم غير ال فيروس ان تقال يزال ولا ٤٠٪- التقارب تفاعل باستخدام تم المرض هذا ان تشار لمنع وسديلة أفضل هو لاند تقال طريق الشرق لم تلازمة المسبب كورونا في فيروس عن الكشف الآني، المتسلسل البوليميراز الاحتيالات تطبيقي ينبغي لذا. لاجثة الألفية الاف رازات في التنفسية الأوسط الرعاية مجال في العاملين بين خاصة ال فيروس، ان تقال لمنع ومتابعتها الكاملة الصحية.

[56]Alhazmi Ali M,Alshammari Sulaiman A,Alenazi Hanan A,Shaik Shaffi A,AlZaid Hala M,Almahmoud Nouf S,Alshammari Hotoon S.Community's compliance with measures for the prevention of respiratory infections in Riyadh; Saudi Arabia.[J].Journal of family & community medicine,2019,26(3):

关键词:Compliance,Coronavirus,Infection control,Pandemic flu,Respiratory infection.

摘要:BACKGROUND(#br)Acute respiratory tract infections are the most common causes of both morbidity and mortality worldwide, and the management and prevention of acute respiratory infections is a global problem, especially in developing countries. This study sought to assess the community's compliance and practice of measures for the prevention of respiratory infections and discover their source of health information. (#br)MATERIALS AND METHODS(#br)A cross-sectional study was carried out in the five biggest shopping malls in Riyadh city in July 2014. The required sample size was 980 persons aged 15 or older, with 196 from each of the five biggest shopping malls from each of the five geographic areas of Riyadh. Data was collected by face-to-face interview using standardised questionnaire, and analyzed using SPSS. (#br)RESULTS(#br)Overall, 48.3% of the participants thought that they were susceptible to any of the respiratory infections of pandemic influenza; 59.7% always washed their hands with water and soap and 34.8% used antibacterial soap. About 29% reported avoiding touching their eyes, noses, and mouths directly with their hands; 63.5% covered their noses and mouths with tissue paper when sneezing or coughing. A substantial number said they "never" shared their personal stuff, including towels (70.5%) and utensils (49.0%) with others. Only 21.2% avoided

crowded places or wore a mask (9.1%) in such a situation. A high proportion (62.8%) did not take the seasonal flu vaccine. The most common sources of health information included television/radio (47.9%), social media (29.4%), and friends/family (28.1%).

**CONCLUSIONS**

Health authorities should seize every opportunity to prevent respiratory infections by adopting all evidence-based infection control measures to improve public awareness, attitude, and practice.

[57]Ki Hyun Kyun,Han Sang Kuk,Son Jun Seong,Park Sang O.Risk of transmission via medical employees and importance of routine infection-prevention policy in a nosocomial outbreak of Middle East respiratory syndrome (MERS): a descriptive analysis from a tertiary care hospital in South Korea.[J].BMC pulmonary medicine,2019,19(1):

**关键词:**Hand hygiene,Infection control,Isolation,Middle East respiratory syndrome coronavirus,Nosocomial infection.

**摘要:**

**BACKGROUND**

In 2015, South Korea experienced an outbreak of Middle East respiratory syndrome (MERS), and our hospital experienced a nosocomial MERS infection. We performed a comprehensive analysis to identify the MERS transmission route and the ability of our routine infection-prevention policy to control this outbreak.

**METHODS**

This is a case-cohort study of retrospectively analysed data from medical charts, closed-circuit television, personal interviews and a national database. We analysed data of people at risk of MERS transmission including 228 in the emergency department (ED) and 218 in general wards (GW). Data of personnel location and movement, personal protection equipment and hand hygiene was recorded. Transmission risk was determined as the extent of exposure to the index patient: 1) high risk: staying within 2 m; 2) intermediate risk: staying in the same room at same time; and 3) low risk: only staying in the same department without contact.

**RESULTS**

The index patient was an old patient admitted to our hospital. 11 transmissions from the index patient were identified; 4 were infected in our hospital. Personnel in the ED exhibited higher rates of compliance with routine infection-prevention methods as observed objectively: 93% wore a surgical mask and 95.6% washed their hands. Only 1.8% of personnel were observed to wear a surgical mask in the GW. ED had a higher percentage of high-risk individuals compared with the GW (14.5% vs. 2.8%), but the attack rate was higher in the GW (16.7%; 1/6) than in the ED (3%; 1/33). There were no transmissions in the intermediate- and low-risk groups in the ED. Otherwise 2 patients were infected in the GW among the low-risk group. MERS were transmitted to them indirectly by staff who cared for the index patient.

**CONCLUSIONS**

Our study provide compelling evidence that routine infection-prevention policies can greatly reduce nosocomial transmission of

MERS. Conventional isolation is established mainly from contact tracing of patients during a MERS outbreak. But it should be extended to all people treated by any medical employee who has contact with MERS patients.(#br)TRIAL REGISTRATION(#br)NCT02605109 , date of registration: 11th November 2015.

[58]Hui David S C,Zumla Alimuddin.Severe Acute Respiratory Syndrome: Historical; Epidemiologic; and Clinical Features.[J].Infectious disease clinics of North America,2019,33(4):

关键词:Clinical,Coronavirus,Epidemic,Epidemiology,Prevention,SARS.

摘要:Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV), emerged from China and rapidly spread worldwide. Over 8098 people fell ill and 774 died before the epidemic ended in July 2003. Bats are likely an important reservoir for SARS-CoV. SARS-like CoVs have been detected in horseshoe bats and civet cats. The main mode of transmission of SARS-CoV is through inhalation of respiratory droplets. Faeco-oral transmission has been recorded. Strict infection control procedures with respiratory and contact precautions are essential. Fever and respiratory symptoms predominate, and diarrhea is common. Treatment involves supportive care. There are no specific antiviral treatments or vaccines available.

[59]Mailles A,Blanckaert K,Chaud P,van der Werf S,Lina B,Caro V,Campese C,Gu éry B,Prouvost H,Lemaire X,Paty M C,Haeghebaert S,Antoine D,Ettahar N,Noel H,Behillil S,Hendricx S,Manuguerra J C,Enouf V,La Ruche G,Semaille Caroline,Coignard B,L évy-Bruhl D,Weber F,Saura C,Che D.First cases of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infections in France, investigations and implications for the prevention of human-to-human transmission, France, May 2013.[J].Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin,2013,18(24):

关键词 :coronavirus:3.2\*11.2623,middle east:3.2\*7.14918,human transmission:2\*7.92878,syndrome:3.2\*4.62615,the prevention:2\*2.54679,篇长:98.

摘要:In May 2013, Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection was diagnosed in an adult male in France with severe respiratory illness, who had travelled to the United Arab Emirates before symptom onset. Contact tracing identified a secondary case in a patient hospitalised in the same hospital room. No other cases of MERS-CoV infection were identified among the index case's 123 contacts, nor among 39 contacts of the secondary case, during the 10-day follow-up period.

[60]Hofmann W.[How often must maternal vaccination be repeated for the

prophylaxis of rotavirus and coronavirus infections (neonatal diarrhea) in the calf?].[J].DTW,1987,94(5):

关键词 :neonatal diarrhea:2\*11.5393,rotavirus:2\*6.13147,coronavirus infections:2\*11.2376,calf:2\*2.99992,vaccination:2\*2.46421,prophylaxis:2\*2.02293, 篇长:20.

[61]Al-Tawfiq Jaffar A,Memish Ziad A.Infection control measures for the prevention of MERS coronavirus transmission in healthcare settings.[J].Expert review of anti-infective therapy,2016,14(3):

关键词 :infection control:2\*6.76763,coronavirus:2\*7.03893,healthcare:2\*2.90713,transmission:2\*2.7829,the prevention:2\*2.54679,篇长:13.

[62]Choi Jeong Sil,Kim Kyung Mi.Crisis prevention and management by infection control nurses during the Middle East respiratory coronavirus outbreak in Korea.[J].American journal of infection control,2016,44(4):

关键词:MERS-CoV,Nurse.

摘要:A Middle East respiratory coronavirus (MERS-CoV) outbreak occurred in Korea between June 20 and July 28, 2015. A total of 186 patients were confirmed as being infected with MERS-CoV, 36 of whom died. Infection control nurses referred to hospital guidelines to address the screening and isolation needs of patients and instigated a variety of infection control activities to prevent MERS-CoV transmission at the frontlines of patient care. Their concerted effort is believed to have been instrumental in ending the outbreak.

[63]Houser Katherine V,Gretebeck Lisa,Ying Tianlei,Wang Yanping,Vogel Leatrice,Lamirande Elaine W,Bock Kevin W,Moore Ian N,Dimitrov Dimiter S,Subbarao Kanta.Prophylaxis With a Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)-Specific Human Monoclonal Antibody Protects Rabbits From MERS-CoV Infection.[J].The Journal of infectious diseases,2016,213(10):

关键词:MERS-CoV,human mAb,m336,prophylaxis,rabbits.

摘要:With >1600 documented human infections with Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) and a case fatality rate of approximately 36%, medical countermeasures are needed to prevent and limit the disease. We examined the in vivo efficacy of the human monoclonal antibody m336, which has high neutralizing activity against MERS-CoV in vitro. m336 was administered to rabbits intravenously or intranasally before infection with MERS-CoV. Prophylaxis with m336 resulted in a reduction of pulmonary viral RNA titers by 40-9000-fold,

compared with an irrelevant control antibody with little to no inflammation or viral antigen detected. This protection in rabbits supports further clinical development of m336.

[64]Rha, Brian,Rudd, Jessica,Feikin, Daniel,Watson, John,Curns, Aaron T,Swerdlow, David L,Pallansch, Mark A,Gerber, Susan I.Update on the Epidemiology of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) Infection; and Guidance for the Public; Clinicians; and Public Health Authorities - January 2015[J].MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report,2015,64(3):

关键词:Respiratory diseases,Public health,Epidemiology,Disease prevention.

摘要:The Centers for Disease Control & prevention continues to work with the World Health Organization (WHO) and other partners to closely monitor Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infections globally and to better understand the risks to public health. Here, Rha et al provide a brief update on MERS-CoV epidemiology and to notify health care providers, public health officials, and others to maintain awareness of the need to consider MERS-CoV infection in persons who have recently traveled from countries in or near the Arabian Peninsula.