

## β 型冠状病毒免疫学研究进展

福建省医学科学研究院 福建省医学测试重点实验室 (福州 350001) 韩俊永 综述 陈刚<sup>1</sup> 审校

**【摘要】**测序结果证实 2019-nCoV 病毒与 SARS 样冠状病毒的一致性超过 85%，两者在与血管紧张素转换酶 2 (ACE-2) 互作的原结构构象基本一致，且都属于 β 型冠状病毒。目前还没有针对 β 型冠状病毒感染的特异性抗病毒治疗方法，因此全面了解 β 型冠状病毒发病的免疫学特征非常必要。本综述通过研究 β 型冠状病毒感染的免疫细胞及免疫活性物质，探讨 β 型冠状病毒发病和免疫逃避的机制，以期对新型 2019-nCoV 病毒的药物及免疫治疗的研究提供思路。

**【关键词】**β 型冠状病毒；免疫系统；疫苗

**【中图分类号】**R373.1 **【文献标识码】**A **【文章编号】**1002-2600(2020)01-0008-05

冠状病毒 (CoV) 是一组已知会导致人类轻度到严重疾病的病毒。目前已知有 7 种人类冠状病毒 (HCoV) 可引起人类疾病：HCoV-229E、HCoV-NL63、HCoV-OC43、HCoV-HKU1、严重急性呼吸综合征冠状病毒 (SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒 (MERS-CoV) 及最近的 2019-nCoV<sup>[1-2]</sup>。SARS-CoV、MERS-CoV 和 2019-nCoV 都属于 β 型冠状病毒，经全基因组序列揭示了这三者之间的一些分子和结构的差异，2019-nCoV 可以被认为是一种与 SARS 病毒不同的冠状病毒，可能是从蝙蝠或其他赋予其感染人类能力的宿主传播给人类的<sup>[3]</sup>。

严重急性呼吸综合征 (SARS) 和中东呼吸综合征 (MERS) 曾是人类最严重的冠状病毒相关疾病。SARS-CoV 最初于 2003 年在中国出现<sup>[4]</sup>，2005 年在马蹄蝠身上分离到与 SARS 冠状病毒高度相似的冠状病毒<sup>[5-6]</sup>。这些蝙蝠类 SARS 冠状病毒与人类或果子狸分离株有 88%~92% 的序列同源性，数据表明蝙蝠可能是 SARS 冠状病毒近亲祖先的天然储存库<sup>[7]</sup>。MERS-CoV 于 2012 年在沙特阿拉伯王国首次发现<sup>[8]</sup>。病原体 SARS-CoV 和 MERS-CoV 源于动物，但可能传播给人类，在新宿主中导致严重的甚至是致命的呼吸道疾病。这两种冠状病毒被认为编码了异常大量的因子，使它们能够在具有有效的宿主防御机制，特别是抗病毒干扰素系统的情况下，依然存在并复制。

免疫系统是机体执行免疫应答及免疫功能的重要系统，可以识别和清除外来入侵的病毒和其他有害的成分，并通过自身免疫耐受和免疫调节使免疫系统内环境保持稳定。人体免疫系统通常由免疫器官、免疫细胞以及免疫活性物质组成，分为固有免疫（即非特异性免疫）和适应免疫（即特异性免疫）。冠状病毒感染人体发病的过程可能经历病毒入侵、复制阶段，过度免疫应答和急性肺损伤 3 个阶段<sup>[9]</sup>。患者的 CD3、CD4 和 CD8 等免疫活性细胞可急性地可逆性降低，同时 CD4/CD8 比值与感染前比较差异具有统计学意义。而早期炎症细胞及其分泌的炎症因子在体内的堆积，以及由此而造成的免疫损伤，可能是冠状病毒患者发病的根源。因此，本综述中我们就集中讨论 SARS-CoV、MERS-CoV 两种病毒与免疫细胞及免疫活性物质的关系，以期对抗新型冠

状病毒药物的开发及免疫治疗的开展提供潜在的靶点。

### 1 冠状病毒与免疫细胞

冠状病毒如何与宿主相互作用以及与宿主固有免疫系统相互作用，对控制病毒感染具有重要意义。巨噬细胞 (MP) 和树突状细胞 (DC) 是固有免疫的重要组成部分，也是导致 SARS-CoV 诱导患者早期肺内免疫病理的基础，与此同时这些细胞产生大量的型干扰素 (IFN) 来诱导机体抗病毒反应，但是 SARS-CoV 和其他冠状病毒如何逃避 IFN 系统的监视依然不太清楚<sup>[10]</sup>。冠状病毒非结构蛋白 15 (NSP15) 可以逃避巨噬细胞中宿主 dsRNA 的感知并限制巨噬细胞的凋亡，提示调节 NSP15 的稳定性和活性可能是产生减毒活疫苗的一种策略<sup>[11]</sup>。冠状病毒的非结构蛋白 3 (NSP3) 中含有高度保守的宏结构域，可以在感染过程中抑制固有免疫反应<sup>[12]</sup>。MERS-CoV 的 M、NSP4A、NSP4B 蛋白和 Plppro 酶抑制型 IFN 和 NF-κB 信号通路，从而促进固有免疫逃避，并导致巨噬细胞的快速凋亡，同时 MERS-CoV 通过下调抗原提呈而抑制 T 细胞的活化<sup>[13]</sup>。

免疫的有效激活依赖于模式识别受体 (PRRs) 对病原体相关分子固有模式 (PAMPs) 的识别，SARS-CoV 作为一种典型的细胞病毒，感染起始是通过特异性的 SARS 受体血管紧张素转换酶 2 (ACE-2) 与宿主细胞结合，待病毒进入胞膜后，病毒核酸开始释放，同时转录产生病毒蛋白，整个过程涉及 B 细胞和 T 细胞的主动防御<sup>[14]</sup>。CD8+ 细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTLs) 通过识别和清除感染细胞，在清除细胞内病原体方面起着关键作用。当 CD4+T 辅助细胞识别专业抗原提呈细胞 (APC) 提呈的抗原肽时，它们会产生细胞因子，促进细胞及体液免疫<sup>[15]</sup>。SARS 病程早期 CD4 和 CD8T 淋巴细胞计数下降，表现为 CD4 和 CD8 计数低与不良临床结果相关<sup>[16]</sup>。与患者血清抗体水平下降不同的是，在感染 1、2、4、6、10 年后的 SARS 患者外周血淋巴细胞中，仍能检测到 CTL 对 S 和 N 蛋白的应答<sup>[17-18]</sup>。淋巴细胞减少是 SARS 感染的一个非常常见的特征<sup>[19-20]</sup>。根据 Yu 等<sup>[21]</sup>的报告，157 名患者中有 153 名 (97.5%) 在他们的病程中有淋巴细胞减少，进行性淋巴细胞减少发生在病程早期，大多数病例在第 2 周达到最低点，淋巴细胞计数一般在

第 3 周恢复正常。淋巴细胞亚群分析显示 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T 细胞明显降低,与不良结局有关。因此,在 SARS 感染中,淋巴细胞减少反映了感染的严重程度,并可能是疾病活动性的标志。与 SARS 和其他严重的病毒性疾病类似,MERS 的常见实验室表现包括白细胞减少,特别是淋巴细胞减少<sup>[22-23]</sup>。

SARS 感染为什么以及如何导致淋巴细胞减少?一些研究者提出淋巴细胞的耗竭是由于细胞凋亡<sup>[24-28]</sup>。淋巴细胞减少的另一种解释是,当机体下调淋巴细胞分化的机制,特别是由细胞因子级联反应的 IL-10 介导的机制发挥作用时,就会导致淋巴细胞减少<sup>[29-30]</sup>。

## 2 冠状病毒与免疫活性物质

**2.1 细胞因子:** IL-4 是主要的 Th2 细胞因子,可促进体液免疫,保护机体免受细胞外微生物感染,SARS 冠状病毒感染后 IL-4 水平下降<sup>[15]</sup>。这表明 SARS 冠状病毒感染引起的 Th1 占优势反应,从而清除了体内的病毒病原体。IL-10 主要由 Th2 产生,对 T 淋巴细胞具有双重作用,即抑制 Th1 细胞产生 IL-2、干扰素和肿瘤坏死因子(TNF),促进 CD8 和 NK 细胞的增殖和杀伤活性。然而,SARS 冠状病毒感染时 Th2 分泌的细胞因子 IL-10 也升高<sup>[31]</sup>。因此,IL-10 的表达升高可能与该病的易感性有关。至于 IL-2 的表达,Li 等<sup>[32]</sup>和 Duan 等<sup>[33]</sup>声称在 SARS 发病后有高表达,而其他研究者则没有发现该现象<sup>[34-35]</sup>。采用皮质类固醇或其类似物治疗非典型肺炎的临床证据一贯支持这一观点,即用药后肿瘤坏死因子、白细胞介素-1 $\beta$  和其他炎性细胞因子水平降低,且这种降低与临床严重程度有关。SARS 感染使外周血单核细胞产生细胞因子(IFN、IL-2、IL-10、IL-12 等)下降<sup>[36]</sup>。Reghunathan 等<sup>[37]</sup>发现促炎细胞因子和趋化因子水平升高往往与 SARS-CoV 较差的预后相关联,但是他们同时也发现这时病毒复制处于较低水平。而 Zalinger 等<sup>[38]</sup>发现由于 IL-18 的促炎及促进了 T 细胞产生干扰素- $\gamma$ ,使得炎症小体信号在冠状病毒感染过程中具有很大程度的保护作用。这说明炎性细胞因子的直接激活可能有助于病毒诱导的肺部免疫病理的发展<sup>[36]</sup>。细胞因子干扰素对 SARS 的治疗被证明是有效的<sup>[39-40]</sup>。因此,抑制炎性细胞因子可能是治疗 SARS 的有益策略。

**2.2 抗体:** 所有 SARS 感染患者在恢复期均有对 SARS 病毒的抗体应答。SARS 特异性 IgG 抗体持续时间较长,但 SARS 特异性 IgM 抗体在较短时间内(13 周内)仍可检测到,提示抗 SARS 病毒 IgG 抗体是保护患者免受 SARS 感染的主要体液免疫应答。SARS 特异性 IgG 抗体主要由 N 特异性和 S 特异性抗体产生<sup>[41-45]</sup>。SARS N 蛋白产生的抗体可能是 SARS 感染的良好标志物。目前,已有基于 N 蛋白的免疫学方法用于 SARS 血清学诊断,其敏感度和特异度可达 97%~100%<sup>[46-47]</sup>。刺突蛋白是 SARS 病毒的另一种丰富的蛋白质。分析表明,它也是产生 SARS 特异性抗体的主要原因。

**2.3 干扰素:** IFN 系统被认为是抗病毒感染的重要前线防御系统<sup>[48]</sup>。在 SARS 冠状病毒感染过程中,干扰素- $\gamma$  ( $\gamma$ -IFN) 显著升高,其与细胞对病原体的抵抗力相关<sup>[8]</sup>。IFNs 介导直接抗病毒作用,通过激活 PKR 和 RNaseL 等效应因

子来限制病毒复制,同时通过大量 IFN 诱导基因(ISGs)来调节固有和适应免疫反应的其他方面<sup>[48]</sup>。

细胞通过 Toll 样受体和细胞质半胱天冬酶募集(CARD)区域两条主要途径感知入侵病毒并激活干扰素途径<sup>[49]</sup>。这两条途径都是基于传感器与病原体相关分子模式(PAMPs)的相互作用。TLR 和细胞质 IFN 诱导途径确实利用不同的接头蛋白来介导信号传递,其中 TLR 依赖途径利用 TRIF 和/或 MyD88,细胞质诱导途径利用线粒体接头蛋白 MAVS/IPS-1/VISA/CITF。两条通路共享许多共同的信号分子和转录因子,最终激活 IRF-3、NF- $\kappa$ B 和 AP-1 启动型 IFN 基因转录。纵观这些病毒逃逸干扰素的机制主要有:病毒保护自己或病毒副产物不被激活,从而逃避干扰素的识别<sup>[50]</sup>;抑制干扰素诱导,抑制下游信号分子以阻止干扰素转录的启动<sup>[51-52]</sup>,或病毒基因产物阻断型 IFN 受体复合体或下游的信号事件,以防止抗病毒状态的激活<sup>[53]</sup>。SARS-CoV 和/或 MERS-CoV 的结构蛋白(M 和 N)、非结构蛋白(NSP1 和 NSP3)以及辅助蛋白被鉴定为干扰素拮抗剂<sup>[54]</sup>。但是在冠状病毒(SARS-CoV、NL63、OC43、229E、MHV、IBV、TGEV 等)中诱导 IFN 反应中,只有 229E 可以在培养感染的细胞中诱导 IFN 反应,其余这些冠状病毒如何逃避固有免疫系统目前还尚不清楚。

**2.4 补体:** 补体系统是宿主防御许多细菌、病毒和真菌感染的关键部分。它与模式识别受体共同作用,在激活适应免疫反应之前刺激宿主防御系统。一项回顾性分析显示,血清甘露聚糖结合凝集素(MBL)水平低或缺乏的人比血清 MBL 水平高的人更容易感染 SARS-CoV<sup>[55]</sup>,这表明 MBL 和补体激活在保护宿主不受感染方面发挥作用。然而,另一项研究发现 MBL 单倍型与 SARS-CoV 感染状态之间没有联系<sup>[56]</sup>。对下游补体基因 MASP2 作用的检测发现,基因型与 SARS 易感性之间没有联系<sup>[57]</sup>。总之,这些结果表明,关于补体在应对 SARS-CoV 感染中的作用的普遍不确定性。几项研究,包括最近的一项研究表明,补体 C5a 阻断可减轻 MERS-CoV 人类 DPP4 转基因(hDPP4-Tg)小鼠模型发病,保护小鼠不受 MERS-CoV 感染<sup>[58]</sup>。

已知补体激活与中性粒细胞的存在共同导致血管通透性增加,这种情况在 SARS-CoV 感染后也可观察到<sup>[59]</sup>,且与不良预后相关。随着年龄的增加,补体的基线活化也增加<sup>[60]</sup>,这与老年人群中 SARS-CoV 发病率和死亡率的增加一致。补体信号通路的中心蛋白 C3 (C3<sup>-/-</sup>) 缺乏的小鼠可以免受 SARS-CoV 诱导的体质量减轻,并降低了肺和外周炎症细胞因子/趋化因子的水平,表明补体在 SARS-CoV 的发病中起着关键作用,抑制补体途径可能是治疗冠状病毒介导的疾病的有效方法<sup>[61-63]</sup>。

**2.5 其他免疫活性物质:** 趋化因子(趋化细胞因子)参与多种生物学过程。在微生物感染后,通常有来自感染细胞的强大的趋化因子信号,这有助于控制入侵病原体生长的固有和获得性免疫反应。T 细胞趋化因子 CXCL10 能吸引表达 CXC 趋化因子受体 3 (CXCR3) 活化 T 和 B 淋巴细胞,阻断 CXCL10 或 CXCR3 的表达有助于减轻冠状病毒所致神经退化症状<sup>[64]</sup>。由于 MERS-CoV 和 SARS-CoV 的辅助蛋白组成不同,MERS-CoV 感染可诱导巨噬细胞和树突细胞产

生 CXCL10, 而 SARS-CoV 感染则几乎未见此诱导作用<sup>[65]</sup>。

### 3 免疫干预与疫苗

冠状病毒感染人群相对于青少年和成人而言, 儿童感染的几率相对较小。该病患者以青壮年人为主的原因与其免疫状态的高反应有关, 此外随着患者年龄的增长死亡率增加, 其原因是由于老年人的免疫力下降或伴有高血压、心脏病等其他疾病。

目前, 还没有针对冠状病毒的特效抗病毒疗法, 主要的治疗方法依然是支持性治疗。含有利巴韦林的重组干扰素对冠状病毒感染的作用有限<sup>[66]</sup>。从恢复期患者获得的血浆和抗体治疗已被提出为主要治疗方法。ACE-2 重组蛋白能够有效地产生中和抗体, S 蛋白 ACE-2 结合区是一个抗原决定簇, 可作为 SARS 疫苗的抗原<sup>[67]</sup>, Corti 等从感染者的记忆 B 细胞中分离出一种有效的 MERS 冠状病毒中和抗体 LCA60。这种抗体与刺突蛋白上的一个新位点结合, 并通过干扰与细胞受体 CD26 的结合, 而有效地中和多个 MERS-CoV 分离株的感染<sup>[68]</sup>。核衣壳蛋白是冠状病毒中含量最丰富的一种蛋白, SARS 发病后约 1 周可检测到 N 蛋白特异性抗体, 并持续较长时间, SARS 病毒 N 蛋白可通过 DNA 疫苗诱导特异性 CTL<sup>[69]</sup>。

针对 CoV 有多种疫苗策略: 灭活病毒、减毒活病毒、基于病毒载体的疫苗、亚单位疫苗、重组蛋白和 DNA 疫苗, 其中重组蛋白和 DNA 疫苗已经开发出来, 但到目前为止只在动物身上进行了测试<sup>[69-70]</sup>。Guo 等<sup>[71]</sup>研究认为利用单剂重组腺病毒 5 型 (AD5) 或 41 型 (AD41) 疫苗可以诱导血清中抗原特异性 IgG 和中和抗体, 可能是控制 MERS 冠状病毒感染和传播的一种有效的疫苗。重组受体结合结构域 (RRBD) 蛋白疫苗可减轻猴肺炎, 减轻组织损伤和临床表现<sup>[72]</sup>。通过 TRIF 和 MyD88 激活的通路, 可能对严重的 SARS-CoV 患者提供最有效的宿主细胞固有的抗病毒防御反应, 为 TLR 激动剂和拮抗剂在冠状病毒特异性疫苗设计提供信息<sup>[73]</sup>。

在 SARS-CoV 和 MERS-CoV 感染的人白细胞抗原 DR2 和 DR3 转基因小鼠中也发现了 CD4 (+) T 细胞保守表位, 针对 T 细胞保守表位诱导疫苗策略, 可能在新的冠状病毒病毒爆发的背景下具有广泛的适用性<sup>[74]</sup>。但是, 大多数候选疫苗都是针对高度可变的刺突蛋白开发的, 一旦冠状病毒发生突变可能就无法提供保护, 针对保守表位的疫苗接种方法才能为未来可能出现的潜在新型冠状病毒做好准备。由于目前尚无有效的治疗方法或疫苗, 应对严重冠状病毒感染的最好办法是控制传染源, 早期诊断、报告、隔离、支持性治疗, 并及时发布疫情信息, 避免不必要的恐慌。对个人而言, 良好的个人卫生、合适的口罩、通风和避免拥挤的地方将有助于预防新型冠状病毒的感染<sup>[71]</sup>。

### 4 问题与思考

关于冠状病毒在感染过程中如何逃避免疫反应仍然存在很多问题。目前我们对于冠状病毒的复制酶蛋白发挥作用的具体部位目前还不清楚, 冠状病毒是通过高尔基体堆叠, 还是使用特殊的囊泡途径也不是很清楚。对这些  $\beta$  型冠状病毒如何利用不同的干扰素拮抗蛋白, 或它们在感染过程中是否有共同的机制和蛋白发挥拮抗作用依然值得深入探讨, 更为

值得研究的是衰老如何影响固有免疫反应, 并导致老年患者感染 SARS-CoV 后发病机制的增加。可以预期, 冠状病毒基因组和基因产物与宿主固有免疫系统的相互作用将在未来几年上升为一个研究热点, 对其深入研究将有助于阐明冠状病毒在人类和动物宿主中的致病机制。

总之, SARS-CoV 和 MERS-CoV 引起严重的呼吸道感染, 冠状病毒依靠宿主或易感机体宿主细胞的表面受体, 或交叉抗原表位而激发的机体过度免疫反应, 可造成 P-选择素等黏附分子介导的白细胞趋化、滚动、黏附以及大量趋化因子、炎症因子的释放, 导致和同时激活多种免疫活性细胞的介导和参与, 以致发生一系列由免疫反应所造成的病理性损伤。如由巨噬细胞、NK 和 CTL 等产生的细胞吞噬、细胞毒性和细胞凋亡; 更有经抗原递呈细胞 (APC) 加工、处理后所激发的特异性免疫应答引起的更严重的病理性免疫效应<sup>[75]</sup>; 自身反应性 T 细胞的产生和炎症因子  $\gamma$ -IFN、TNF 和 IL-12 以及趋化因子受体 CD1、CCR3、CCR5、CXCR3 和 CXCR5 等联合多种信号分子的功能异常, 从而使患者病灶发生免疫功能的紊乱, 最终是患者肺组织细胞为靶细胞, 并使之出现水肿、渗出、变性、坏死、纤维化和功能丧失。因此, 深入研究冠状病毒发病的整个过程及免疫学特征, 才能更好地服务于对抗病毒药物及免疫治疗的研究。

### 参考文献

- [1] Rubin E J, Baden L R, Morrissey S, et al. Medical Journals and the 2019-nCoV Outbreak [J]. N Engl J Med, 2020, Jan 27. doi: 10. 1056/NEJMe2001329. [Epub ahead of print].
- [2] Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 [J]. N Engl J Med, 2020, Jan 24. doi: 10. 1056/NEJMoa2001017. [Epub ahead of print].
- [3] Benvenuto D, Giovannetti M, Ciccozzi A, et al. The 2019-new coronavirus epidemic: evidence for virus evolution [J]. J Med Virol. 2020 Jan 29. doi: 10. 1002/jmv. 25688. [Epub ahead of print].
- [4] Lee N, Hui D, Wu A, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong [J]. N Engl J Med, 2003, 348 (20): 1986-1994.
- [5] Lau S K, Woo P C, Li K S, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102 (39): 14040-14045.
- [6] Li W, Shi Z, Yu M, et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses [J]. Science, 2005, 310 (5748): 676-679.
- [7] Shi Z, Hu Z. A review of studies on animal reservoirs of the SARS coronavirus [J]. Virus Res, 2008, 133 (1): 74-87.
- [8] Zaki A M, van Boheemen S, Bestebroer T M, et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia [J]. N Engl J Med, 2012, 367 (19): 1814-1820.
- [9] Ho W. Guideline on management of severe acute respiratory syndrome (SARS) [J]. Lancet, 2003, 361 (9366): 1313-1315.
- [10] Frieman M, Heise M, Baric R, et al. SARS coronavirus and innate immunity [J]. Virus Res, 2008, 133 (1): 101-112.
- [11] Deng X, Hackbart M, Mettelman R C, et al. Coronavirus non-



- structural protein 15 mediates evasion of dsRNA sensors and limits apoptosis in macrophages [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114 (21): E4251-E4260.
- [12] Fehr A R, Channappanavar R, Jankevicius G, et al. The Conserved Coronavirus Macrodome Promotes Virulence and Suppresses the Innate Immune Response during Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection [J]. *mBio* 2016, 7 (6): e01721-16.
- [13] Shokri S, Mahmoudvand S, Taherkhani R, et al. Modulation of the immune response by Middle East respiratory syndrome coronavirus [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (3): 2143-2151.
- [14] Prabakaran P, Xiao X, Dimitrov D S. A model of the ACE2 structure and function as a SARS-CoV receptor [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 314 (1): 235-241.
- [15] Zhu M. SARS Immunity and Vaccination [J]. *Cell Mol Immunol*, 2004, 1 (3): 193-198.
- [16] Wong R S, Wu A, To K F, et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis [J]. *BMJ*, 2003, 326 (7403): 1358-1362.
- [17] Guan W D, Mok C K, Chen Z L, et al. Characteristics of traveler with Middle East Respiratory Syndrome, China, 2015 [J]. *Emerg Infect Dis*, 21 (12): 2278-2280.
- [18] Ng O W, Chia A, Tan A T, et al. Memory T cell responses targeting the SARS coronavirus persist up to 11 years post-infection [J]. *Vaccine*, 2016, 34 (17): 2008-2014.
- [19] Chu C M, Cheng V C, Hung I F, et al. Viral load distribution in SARS outbreak [J]. *Emerg Infect Dis*, 2005, 11 (12): 1882-1886.
- [20] Yu I T, Qiu H, Tse L A, et al. Severe acute respiratory syndrome beyond Amoy Gardens: completing the incomplete legacy [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58 (5): 683-686.
- [21] Yu I T, Li Y, Wong T W, et al. Evidence of airborne transmission of the severe acute respiratory syndrome virus [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350 (17): 1731-1739.
- [22] Zaki A M, van Boheemen S, Bestebroer T M, et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367 (19): 1814-1820.
- [23] Hijawi B, Abdallat M, Sayaydeh A, et al. Novel Coronavirus Infections in Jordan, April 2012: Epidemiological Findings From a Retrospective Investigation [J]. *East Mediterr Health J*, 2013, 19 (Suppl 1): S12-S18.
- [24] Booth T F, Kournikakis B, Bastien N, et al. Detection of airborne severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus and environmental contamination in SARS outbreak units [J]. *J Infect Dis*, 2005, 191 (9): 1472-1477.
- [25] Yu I T, Wong T W, Chiu Y L, et al. Temporal - spatial analysis of severe acute respiratory syndrome among hospital inpatients [J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 40 (9): 1237-1243.
- [26] The WHO MERS-CoV Research Group. State of knowledge and data gaps of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in humans [J]. *PLoS Curr*, 2013, 12: 5.
- [27] Assiri A, McGeer A, Perl T M, et al. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (5): 407-416.
- [28] Assiri A, Al-Tawfiq J A, Al-Rabeeh A A, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13 (9): 752-761.
- [29] Memish Z A, Zumla A I, Al-Hakeem R F, et al. Family cluster of Middle East respiratory syndrome coronavirus infections. [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (26): 2487-2494.
- [30] Leung G M, Hedley A J, Ho L M, et al. The epidemiology of severe acute respiratory syndrome in the 2003 Hong Kong epidemic: an analysis of all 1755 patients [J]. *Ann Intern Med*, 2004, 141 (9): 662-673.
- [31] 谢静, 韩扬, 李太生, 等. 重症急性呼吸综合征患者血浆细胞因子水平的动态改变 [J]. 2003, 42 (9): 643-645.
- [32] Li Z, Guo X, Hao W, et al. The relationship between serum interleukins and T-lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2003, 116 (7): 981-984.
- [33] 段钟平, 陈煜, 张晶, 等. 严重急性呼吸道综合征并发肝脏损害的临床特点与机制探讨 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2003, 11 (8): 493-496.
- [34] Wong C K, Lam C W, Wu A K, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome [J]. *Clin Exp Immunol*, 2004, 136 (1): 95-103.
- [35] Jones B M, Ma E S, Peiris J S, et al. Prolonged disturbances of in vitro cytokine production in patients with severe acute respiratory syndrome (SARS) treated with ribavirin and steroids [J]. *Clin Exp Immunol*, 2004, 135 (3): 467-473.
- [36] Spiegel M, Schneider K, Weber F, et al. Interaction of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus with dendritic cells [J]. *J Gen Virol*, 2006, 87 (Pt 7): 1953-1960.
- [37] Reghunathan R, Jayapal M, Hsu L Y, et al. Expression profile of immune response genes in patients with severe acute respiratory syndrome [J]. *BMC Immunol*, 2005 (6): 2.
- [38] Zalinger Z B, Elliott R, Weiss S R. Role of the inflammasome-related cytokines Il-1 and Il-18 during infection with murine coronavirus [J]. *J Neurovirol*, 2017, 23 (6): 845-854.
- [39] Ströher U, DiCaro A, Li Y, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus is inhibited by interferon- $\alpha$  [J]. *J Infect Dis*, 2004, 189 (7): 1164-1167.
- [40] Cinatl J Jr, Michaelis M, Scholz M, et al. Role of interferons in the treatment of severe acute respiratory syndrome [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2004, 4 (6): 827-836.
- [41] Chang M S, Lu Y T, Ho S T, et al. Antibody detection of SARS-CoV spike and nucleocapsid protein [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 314 (4): 931-936.
- [42] Chen X, Zhou B, Li M, et al. Serology of severe acute respiratory syndrome: implications for surveillance and outcome [J]. *J Infect Dis*, 2004, 189 (7): 1158-1163.
- [43] Chen W, Xu Z, Mu J, et al. Antibody response and viraemia during the course of severe acute respiratory syndrome (SARS) -associated coronavirus infection [J]. *J Med Microbiol*, 2004, 53 (Pt 5): 435-438.
- [44] Wang J Q, Wen J, Li J X, et al. Assessment of immunoreactive synthetic peptides from the structural proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus [J]. *Clin Chem*, 2003,

- 49 (12): 1989-1996.
- [45] Li G, Chen X J, Xu A L. Profile of specific antibodies to the SARS-associated coronavirus [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349 (5): 508-509.
- [46] Chan P K, Ng K C, Chan R C, et al. Immunofluorescence assay for serologic diagnosis of SARS [J]. *Emerg Infect Dis*, 2004, 10 (3): 530-532.
- [47] Woo P C, Lau S K, Wong B H, et al. Detection of specific antibodies to severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus nucleocapsid protein for serodiagnosis of SARS coronavirus pneumonia [J]. *J Clin Microbiol*, 2004, 42 (5): 2306-2309.
- [48] Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon [J]. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 1957, 147 (927): 258-267.
- [49] Sen G C. Viruses and Interferons [J]. *Annu Rev Microbiol*, 2001, 55: 255-281.
- [50] Cardenas W B, Loo Y M, Gale M Jr, et al. Ebola Virus VP35 Protein Binds Double-Stranded RNA and Inhibits Alpha/Beta Interferon Production Induced by RIG-I Signaling [J]. *J Virol*, 2006, 80 (11): 5168-5178.
- [51] Hiscott J, Lacoste J, Lin R. Recruitment of an interferon molecular signaling complex to the mitochondrial membrane: Disruption by hepatitis C virus NS3-4A protease [J]. *Biochem Pharmacol*, 2006, 72 (11): 1477-1484.
- [52] Hiscott J, Lin R, Nakhaei P, et al. Master CARD: a priceless link to innate immunity [J]. *Trends Mol Med*, 2006, 12 (2): 53-56.
- [53] Parisien J P, Lau J F, Rodriguez J J, et al. The V protein of human parainfluenza virus 2 antagonizes type I interferon responses by destabilizing signal transducer and activator of transcription 2 [J]. *Virology*, 2001, 283 (2): 230-239.
- [54] Fung T S, Liu D X. Post-translational modifications of coronavirus proteins: roles and function [J]. *Future Virol*, 2018, 13 (6): 405-430.
- [55] Ip W K, Chan K H, Law H K, et al. Mannose-binding lectin in severe acute respiratory syndrome coronavirus infection [J]. *J Infect Dis*, 2005, 191 (10): 1697-1704.
- [56] Yuan F F, Tanner J, Chan P K, et al. Influence of FcRIIA and MBL polymorphisms on severe acute respiratory syndrome [J]. *Tissue Antigens*, 2005, 66 (4): 291-296.
- [57] Wang Y, Yan J, Shi Y, et al. Lack of association between polymorphisms of MASP2 and susceptibility to SARS coronavirus infection [J]. *BMC Infect Dis*, 2009, 9: 51.
- [58] Jiang Y, Zhao G, Song N, et al. Blockade of the C5a-C5aR axis alleviates lung damage in hDPP4-transgenic mice infected with MERS-CoV [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2018, 7 (1): 77.
- [59] Gralinski L E, Ferris M T, Aylor D L, et al. Genome wide identification of SARS-CoV susceptibility loci using the collaborative cross [J]. *PLoS Genet*, 2015, 11 (10): e1005504.
- [60] Fett C, DeDiego M L, Regla-Nava J A, et al. Complete protection against severe acute respiratory syndrome coronavirus-mediated lethal respiratory disease in aged mice by immunization with a mouse-adapted virus lacking E protein [J]. *J Virol*, 2013, 87 (12): 6551-6559.
- [61] Franks T J, Chong P Y, Chui P, et al. Lung pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a study of 8 autopsy cases from Singapore [J]. *Hum Pathol*, 2003, 34 (8): 743-748.
- [62] Naito A T, Sumida T, Nomura S, et al. Complement C1q activates canonical wnt signaling and promotes aging-related phenotypes [J]. *Cell*, 2012, 149 (6): 1298-1313.
- [63] Gralinski L E, Sheahan T P, Morrison T E, et al. Complement Activation Contributes to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Pathogenesis [J]. *mBio*, 2018, 9 (5): e01753-18.
- [64] Skinner D, Marro B S, Lane T E, et al. Chemokine CXCL10 and Coronavirus-Induced Neurologic Disease [J]. *Viral Immunol*, 2019, 32 (1): 25-37.
- [65] Tynell J, Westenius V, Rönkkö E, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus shows poor replication but significant induction of antiviral responses in human monocyte-derived macrophages and dendritic cells [J]. *J. Gen. Virol*, 2016, 97 (2): 344-355.
- [66] Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, et al. Treatment of SARS with human interferons [J]. *Lancet*, 2003, 362 (9380): 293-294.
- [67] Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie J K, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis [J]. *J Infect Dis*, 2015, 211 (1): 80-90.
- [68] Corti D, Zhao J, Pedotti M, et al. Prophylactic and postexposure efficacy of a potent human monoclonal antibody against MERS coronavirus [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112 (33): 10473-10478.
- [69] de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2016, 14 (8): 523-534.
- [70] Graham R L, Donaldson E F, Baric R S, et al. A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2013, 11 (12): 836-848.
- [71] Guo X, Deng Y, Chen H, et al. Systemic and mucosal immunity in mice elicited by a single immunization with human adenovirus type 5 or 41 vector-based vaccines carrying the spike protein of Middle East respiratory syndrome coronavirus [J]. *Immunology*, 2015, 145 (4): 476-484.
- [72] Lan J, Yao Y, Deng Y, et al. Recombinant Receptor Binding Domain Protein Induces Partial Protective Immunity in Rhesus Macaques Against Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Challenge [J]. *E Bio Medicine*, 2015, 2 (10): 1438-1446.
- [73] Totura A L, Whitmore A, Agnithothram S, et al. Toll-Like receptor 3 signaling via TRIF contributes to a protective innate immune response to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection [J]. *mBio*, 2015, 6 (3): e00638-15.
- [74] Zhao J, Zhao J, Mangalam A K, et al. Airway Memory CD4 (+) T Cells Mediate Protective Immunity against Emerging Respiratory Coronaviruses [J]. *Immunity*, 2016, 44 (6): 1379-1391.
- [75] Razum O, Becher H, Kapaun A, et al. SARS, lay epidemiology, and fear [J]. *Lancet*, 2003, 361 (9370): 1739-1740.