

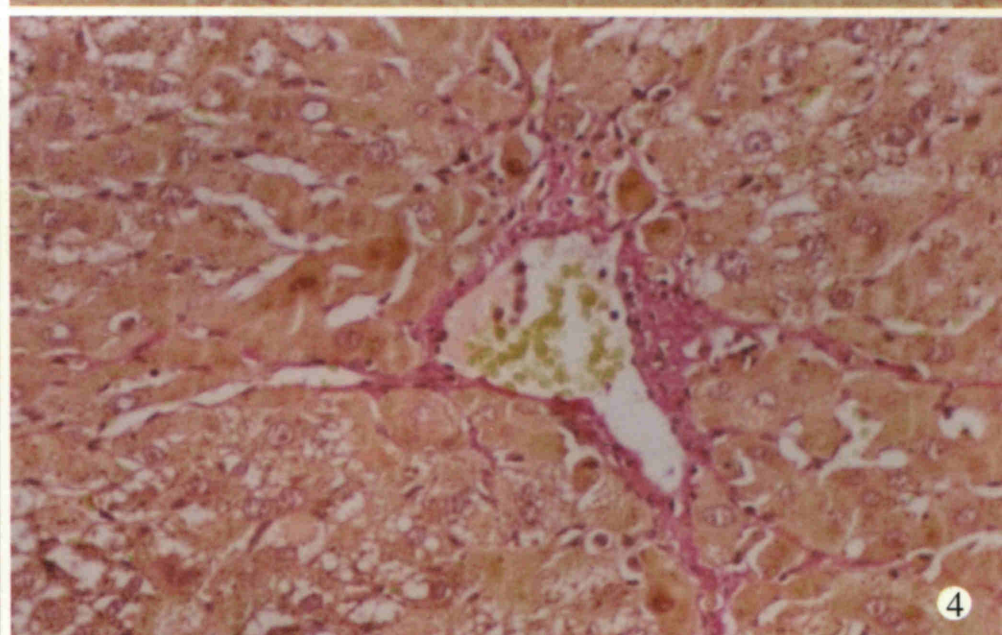
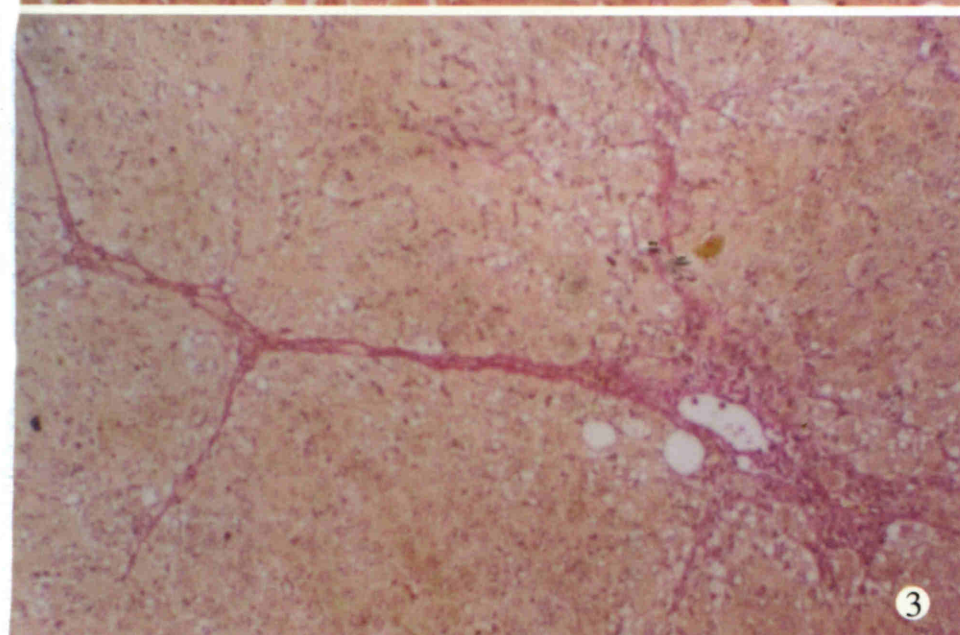
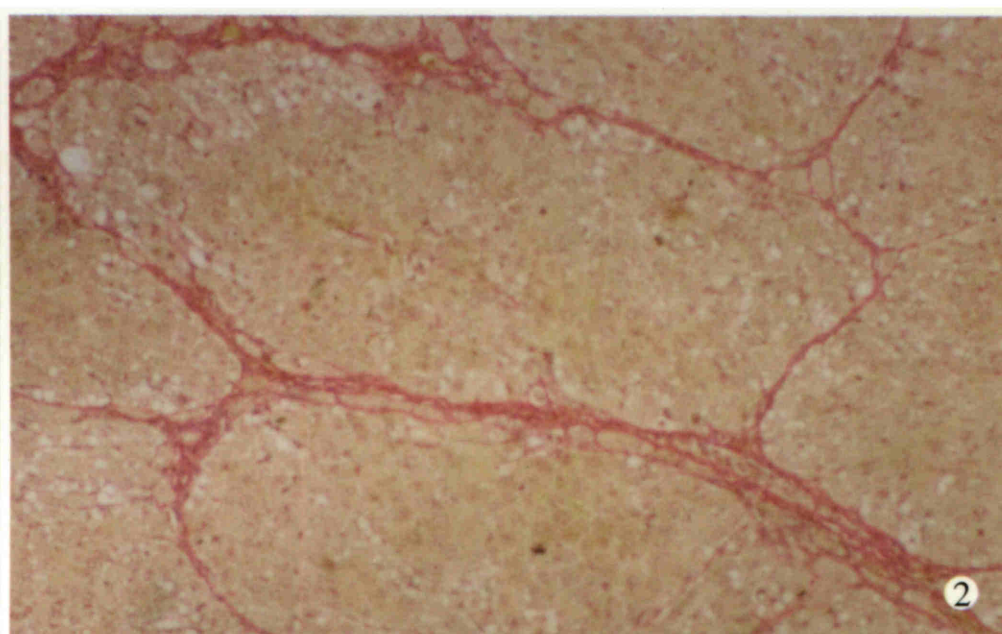
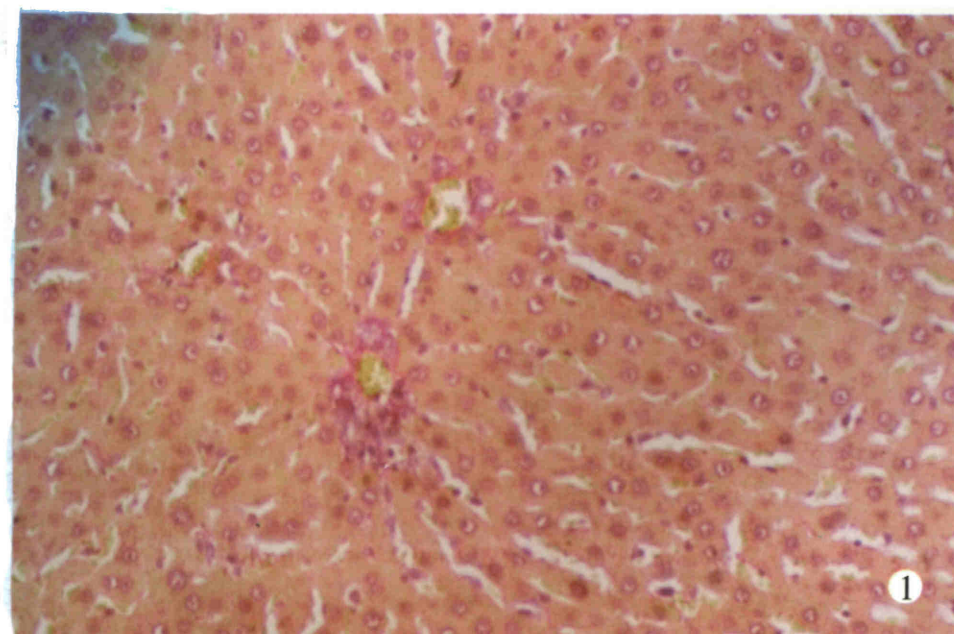
世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003年7月15日 第11卷 第7期

(Volume 11 Number 7)



7/2003

ISSN 1009-3079



名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI®-E, Research Alert, Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports, Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2002 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 2.532. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ●

2003 年 7 月 15 日 第 11 卷 第 7 期 (总第 111 期)

述 评

- 881 一种新型传染病: 严重急性呼吸综合征 聂青和, 罗新栋, 惠武利
888 病毒性肝炎发病机制中的反式调节机制 成军
897 老年消化系疾病的中西医结合治疗 张万岱

肝 癌

- 900 经动脉灌注蜂毒素-聚乳酸/羟乙酸微球治疗大鼠肝肿瘤 凌昌全, 李琦, 刘晓华, 陈庆华, 彭永海, 罗若茵, 黄雪强
904 大鼠肝癌形成过程中癌基因表达变化的意义 薛玲, 廖冰, 赵国强, 胡瑞德, 车丽洪, 董郡
908 参白胶囊诱导肝癌 SMMC-7721 细胞凋亡 吴苏冬, 刘长利, 王慧川, 鲍德虎
912 肝细胞癌肝动脉化疗栓塞后 PCNA 和 nm23-H1/NDPK 的研究 冯勇, 赵玲, 张爱华, 刘康达, 刘来村, 王彦辉, 尹进强, 杨秉辉
916 TDI-FP 法分析肝细胞癌组织中 HBV 核心启动子双突变 吕贯廷, 卢冰, 白玉杰, 张剑, 阎小君

病毒性肝炎

- 920 基因表达谱芯片技术筛选乙型肝炎病毒 X 蛋白反式调节基因 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩
925 乙型肝炎病毒 X 蛋白反式激活基因 10 的克隆化研究 成军, 刘妍, 洪源, 王琳, 钟彦伟, 董菁, 王刚
930 基因表达谱芯片技术筛选丙型肝炎病毒非结构蛋白 3 反式调节靶基因 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩
935 丙型肝炎病毒非结构蛋白 5A 反式激活基因 10 的克隆化研究 成军, 刘妍, 洪源, 王琳, 钟彦伟, 董菁, 王刚
939 应用表达谱芯片技术对丙型肝炎病毒非结构蛋白 5A 反式调节基因的研究 洪源, 刘妍, 成军, 杨倩, 王建军
943 应用表达谱芯片技术对截短型乙型肝炎病毒表面抗原中蛋白反式调节基因的研究 洪源, 刘妍, 成军, 杨倩, 王建军
947 丙型肝炎病毒核心蛋白上调细胞周期调节蛋白 Wee1 基因表达研究 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 杨艳杰
951 丙型肝炎病毒核心蛋白上调 NIP3 基因表达研究 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 杨艳杰
955 丙型肝炎病毒核心蛋白上调层粘蛋白 B1 链基因启动子表达活性的研究 杨倩, 刘妍, 成军, 王建军, 杨艳杰, 张树林
959 丙型肝炎病毒核心蛋白结合蛋白 6 上调新生多肽相关复合物 α 多肽基因的表达 杨倩, 刘妍, 成军, 李克, 王建军, 洪源, 张树林
963 乙型肝炎肝纤维化及癌变时脾脏超声影像, HBV e 系统及 APF 水平 柯伟民, 林国莉, 叶一农, 赖菁, 李建国
966 乙型肝炎病毒核壳蛋白变异株在 HepG₂ 细胞的 HLA-I 表达 陈伟红, 何海棠, 张明霞, 刘志华, 周永兴

基础 研究

- 970 联合应用粉防己碱与甘草酸抑制肝纤维化大鼠细胞外基质表达 王志荣, 陈锡美, 李定国, 魏红山, 黄新, 展玉涛, 陆汉明
975 复方红景天干预肝纤维化大鼠胶原代谢 曾维政, 吴晓玲, 蒋明德, 邓桂英, 陈晓斌, 张勇, 秦建平, 徐辉
979 选择性环氧合酶-2 抑制剂 Celebrex 对胰腺癌 PGE₂ 和血管内皮因子表达的影响 谢传高, 王兴鹏, 董育玮, 杜勤, 蔡建庭, 钱可大
982 早期肠道营养减轻烧伤后肠黏膜损伤的机制研究 彭毅志, 袁志强, 肖光夏
986 胃肠道平滑肌细胞作为 eNOS 基因转移靶细胞的研究 宁守斌, 张忠兵, 沈茜, 谢渭芬, 杨秀疆, 赵新, 信栓力
990 内皮素-1 特异性抗体对应激性胃黏膜损伤的保护作用 段义民, 李兆申, 湛先保, 龚燕芳, 许国铭
994 肠三叶因子在胃黏膜应激性损伤中的修复作用 李兆申, 聂时南, 湛先保, 龚燕芳, 屠振兴, 许国铭
997 p⁵³ 突变与 VEGF 在大鼠胃癌中的表达及中药胃康宁的防治作用 李庆明, 余谦, 闵存云

焦 点 论 坛

- 1001 乙型和丙型肝炎病毒蛋白反式激活作用机制及其意义的研究进展 成军
1002 乙型肝炎病毒表面抗原基因启动子 I 结构及调节研究 李强, 成军, 程明亮, 钟彦伟
1004 乙肝病毒表面抗原基因启动子 II 的结构及调节研究 梁耀东, 成军, 陆荫英, 吴君, 程明亮
1006 乙型肝炎病毒核心启动子的结构及调节研究 杨艳杰, 成军, 陈东风, 刘妍, 杨倩, 王建军
1008 乙型肝炎病毒增强子的结构和调控研究 王建军, 成军, 刘妍, 张忠东, 杨倩, 杨艳杰
1011 丙型肝炎病毒核心蛋白反式激活作用的研究 杨艳杰, 成军, 陈东风, 钟彦伟, 张忠东, 李强

焦点论坛	1014 丙型肝炎病毒复制子的研究 纪冬, 成军, 王建军 1018 丙型肝炎病毒 NS5A 蛋白的反式激活作用研究 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 杨艳杰 1020 丙型肝炎病毒 5' - 非翻译区的结构与功能研究 杨倩, 成军, 刘妍, 王建军, 张树林 1023 乙型和丙型肝炎病毒蛋白对 14-3-3 蛋白信号转导的影响 成军 1027 乙型和丙型肝炎病毒蛋白对蛋白酪氨酸激酶信号转导的影响 张忠东, 成军, 钟彦伟, 张树林
课堂讨论	1031 北京大学医学部研究生分子肿瘤学课堂讨论及学术论坛纪要 吕有勇, 许小青
文献综述	1035 骨髓源性肝干细胞的研究进展 杨明智, 彭志海 1037 ERK 信号传导通路与肝星状细胞周期调控 蒋明德, 马洪德, 解方为 1040 趋化因子与肝病的研究进展 胡迎宾, 田德安, 刘南植 1043 游离脂肪酸、胰岛素抵抗与非酒精性脂肪性肝炎 高志强, 陆付耳 1046 KAI1 基因在胰腺癌中抗转移作用的研究 任丽楠, 刘民培, 郭晓钟, 徐建华, 安天义 1050 结直肠癌发病率及解剖部位变化趋势 谢正勇, 卿三华 1054 微阵列技术及其在消化系疾病研究中的应用进展 李新华, 张万岱, 肖冰, 张振书 1059 NO 和 VIP 与胃肠电 - 机械活动的关系 章敏, 曲瑞瑶 1064 TK 基因治疗胃肠道肿瘤的研究进展 刘占奎, 张超 1068 自由基损伤在幽门螺杆菌相关胃病中的作用 陶惠, 朱道银, 邹全明, 毛旭虎
消 息	907 欢迎订阅 2003 年度世界华人消化杂志 915 欢迎订阅 2003 年度 World Journal of Gastroenterology® 946 世界华人消化杂志和 WJG 获得商标注册 950 中国科技期刊走向世界的步伐正在加快 954 世界华人消化杂志和 World J Gastroenterol 电子版目次 985 美国国立医学图书馆 2002 年度收录中国医学期刊名单 993 世界胃肠病学杂志英文版获得 2003-2004 年国家自然科学基金重点学术期刊专项基金资助 1030 世界胃肠病学杂志英文版获得第二届国家期刊奖百种重点期刊 1053 WJG 搭建我国消化学基础和临床研究惟一国际交流的平台 1058 提供您使用世界华人消化杂志和 World J Gastroenterol 电子版 1063 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊 附 1 Journal Citation Reports 2002-China 附 2 Journal Citation Reports 2002-GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY 附 3 2003 年 Index Medicus 收录中国期刊 附 4 2003 年 ISI 收录中国科技期刊
封面故事	970 联合应用粉防己碱与甘草酸抑制肝纤维化大鼠细胞外基质表达 王志荣, 陈锡美, 李定国, 魏红山, 黄新, 展玉涛, 陆汉明

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
 陈可冀 题写版权刊名
 (月刊)
 创刊 1993-01-15
 改刊 1998-01-25
 出版 2003-07-15
 原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀 张金哲
 黄象谦 张学庸
 黄志强 赵东海
 黎介寿 周殿元
 刘耕陶 社长总编辑 马连生
 裘法祖 中文编辑 潘伯荣
 汤钊猷 王瑾晖
 王宝恩 英文编辑 张建中
 危北海 排 版 李少华
 吴孟超 校 对 李天华
 吴咸中

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会
 030001, 山西省太原市双塔西街 77 号
 E-mail:wcjd@wjgnet.com
 出版 世界胃肠病学杂志社
 100023, 北京市 2345 信箱
 E-mail: wcjd @ wjgnet.com
 http://www.wjgnet.com
 电话 (010)85381892
 传真 (010)85381893
 印刷 北京科信印刷厂
 发行 国内 北京报刊发行局
 国外 中国国际图书贸易总公司
 (100044, 北京 399 信箱)
 订购 全国各地邮电局
 邮购 世界胃肠病学杂志社发行部
 (100023, 北京市 2345 信箱)
 电话:(010)85381892
 传真:(010)85381893
 2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外
 检索系统收录
 美国《化学文摘(CA)》
 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》
 俄罗斯《文摘杂志(PЖ)》
 中国科技论文统计与分析
 中国学术期刊文摘
 中国中医药信息服务网
 中国生物医学文献光盘数据库
 《中文科技资料目录(医药卫生)》
 中国生物医学期刊目次数据库
 中国医学文摘外科学分册(英文版)
 中国医学文摘内科学分册(英文版)

特别声明
 本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠
 病学杂志社和本刊编委会的观点, 除
 非特别声明. 本刊如有印装质量问题,
 请向本刊编辑部调换.

一种新型传染病: 严重急性呼吸综合征

聂青和, 罗新栋, 惠武利

聂青和, 罗新栋, 中国人民解放军第四军医大学唐都医院全军感染病诊疗中心 陕西省西安市 710038
惠武利, 武警医学院流行病学教研室 天津市 300162
惠武利博士现在在北京地区从事 SARS 流行病学调研工作
项目负责人: 聂青和, 710038, 陕西省西安市, 中国人民解放军第四军医大学唐都医院全军感染病诊疗中心. nieqinghe@hotmail.com
聂青和博士现在在北京小汤山医院任院专家组成员, 22 病区主任
电话: 029-3377452 传真: 029-3537377
收稿日期: 2003-06-06 接受日期: 2003-06-28

摘要

“严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)”, 又称为“传染性非典型肺炎(infectious atypical pneumonia)”, 是由新型变异的冠状病毒感染引起的一种以肺部感染病变为主要特征的新型传染病, 是一种新的、传染性强、死亡率高的急性呼吸道传染病. SARS传播速度很快, 在全球广泛流行, 到目前为止几个月内我国大陆、香港、台湾、北美、欧洲等 33 个国家或地区均有发现. 截止至 2003-06-06, 全球 SARS 临床诊断病例已达 8 404 例, 累计死亡 779 例; 在我国内地流行形势一度十分严峻, 目前已经得到有效的控制. 经包括我国科技人员在内的世界各国科学家的联合快速攻关, 于 2003-04-16 WHO 正式宣布冠状病毒的变异株(SARS-CoV)是传染性非典型肺炎病原体. 我们认为临床确诊 SARS 患者必须重视流行病学接触史、持续出现的发热、头痛等流感样症状及动态观察患者的胸片均是十分必要的. SARS 目前尚无特异性治疗和预防方法, 主要应用糖皮质激素、抗病毒、抗感染、机械通气、严密隔离等, 新的药物和方法尚在研究中. SARS 流行已严重干扰和影响了我国乃至国际社会的经济和社会的发展, 因此控制其流行、研究 SARS 科学、规范、可靠而有效的治疗方案刻不容缓. 目前的研究尚存在许多待解决的问题, 随着基础研究的进展, 针对 SARS 的技术和药物终将出现, 最终征服这一人类从未面临的疾病.

聂青和, 罗新栋, 惠武利. 一种新型传染病: 严重急性呼吸综合征. 世界华人消化杂志 2003;11(7):881-887

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/881.asp>

0 引言

自 2002-11-16 我国广东省佛山市发现第 1 例原因不明的严重呼吸道传染病^[1]. 与一般病原体(细菌、病毒、支原体、衣原体)所导致的肺炎不同, 该病起病急、病变发展迅速, 容易出现急性呼吸衰竭, 进而导致多器官功能衰竭, 具有较高的死亡率, 并且传染性极强. 由于患者主要表现为高烧、干咳、全身酸痛、呼吸困难等症状, 且病因不明, 各种抗生素治疗无效, 当时广州的

专家根据临床症状判断可能是由变异的新病毒感染引起, 据此称之为“非典型肺炎(atypical pneumonia)”^[1]. 因其传染性强, 传播快, 死亡率较高, 2003-04-08 国务院将其列为我国法定的传染病, 称为传染性非典型肺炎. 2003-02 下旬香港和越南等地也出现了类似病例^[2,3], 当时在越南河内参加救治工作的 WHO 传染病专家意大利籍的 Carlo Urbani 博士首次报道这类疾病^[4], 2003-03-29 Urbani 医生因患 SARS 以身殉职. 为了永恒纪念这位医生, 世界卫生组织(WHO) 2003-04-16 建议将导致这种新疾病的病原体命名为 Urbani-SARS 冠状病毒^[4,5].

WHO 在 2003-03-12 发出关于“非典型肺炎”的全球性警告之后, 2003-03-15 WHO 将其命名为严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS). 经过 WHO 的组织协调, 于 2003-03-17 成立了一个由全球 10 个国家和地区 11 个顶级实验室组成的合作研究网络. 中国的两个实验室(中国疾病预防控制中心病毒研究所和广东省疾病预防控制中心)于 2003-03-28 加入该研究网络. 该网络启动后, 围绕着 SARS 的各方面研究工作迅速展开, 取得了一系列速度惊人的进展.

1 流行病学

1.1 全球传播 SARS 的全球传播始于香港. 2003-02-21, 一名来自广东的医生到香港探亲, 居住于当地一所旅馆的九楼. 来港几天前他就感觉不适, 到香港后情况更为严重. 他于 2003-02-22 入院, 次日很快死亡. 从 2003-02 截止到死亡, 他总共感染了 10 名各国在此旅馆停留的客人. 这些人回去后随之导致了香港、越南、加拿大、新加坡、香港淘大花园等国家和地区的大爆发. 2003-03-14 台湾一对夫妇确诊为 SARS, 男方曾于 2003-02 去过广东和香港. 2003-03-26, 香港淘大花园的一位台胞返台, 所乘火车的所有乘客也都被感染. 截止至 2003-06-06, 全球 33 个国家或地区共发生 SARS 患者 8 404 人, 死亡 779 人; 截止 2003-06-08, 我国已发病 5 328 例, 死亡 339 例.

1.2 传染源和传播途径 关于 SARS 病毒的动物源性宿主及其来源仍未确知, 且相关研究进展甚少. 尽管国内在果子狸等体表和体内检测出了冠状病毒, 与 SARS-CoV 同源性达 99 %, 但与其接触者均未发病, 因此目前尚无有力的证据表明是动物或昆虫传播了此病.

尽管目前对于 SARS 的流行病学特征尚未完全清楚, 但可以确定其传播途径以近距离飞沫传播为主, 同时可以通过手接触呼吸道分泌物经口、鼻、眼传播.

2003-05-17, 在 WHO 总部日内瓦召开了一次 SARS 流行病学专家会议. 大会讨论认为 SARS 基本是通过大的飞沫侵入鼻或肺部的黏膜引起传播, 而非粪(尿)-口途径传播. 除了呼吸道飞沫, 人们还能产生其他具有感染性的气溶胶, 如粪便或尿液的气溶胶也会被吸入进而造成传染. 这种传播不同于通常所说的粪-口传播途径, 后者需要粪便污染的食品或水. 该病在密闭的环境中易于传播, 目前该病大多发生于大、中城市, 在家庭和医院中具有明显的聚集现象. 而我国仍有传播途径不明的患者, 不排除另一种可能的传播途径^[6].

1.3 发病病例年龄分布 该病患者以青壮年人为主, 其中 20-29 岁发病率最高(29.2%), 30-39 岁、40-49 岁发病率次之. 19 岁以下青少年发病率低, 9 岁以下儿童发病率更低. 专家认为这个年龄组发病率低的原因可能有接触传染源少、预防措施到位、有对病毒的交叉免疫力等诸多原因^[7].

医院内传播是此次疫情扩散的重要原因, Booth et al^[8]对多伦多 144 例 SARS 患者的统计结果表明, 大多数患者(77%)有医护环境接触史. 而从职业分布来看, 医护人员发病率为 57.6%, 是我国平均发病率的 38 倍. 离退休人员为 8.1%, 离退休人员发病率较高的原因可能因他们年老体弱, 去医院的机会多, 容易被交叉感染; 学生发病率低, 只有 0.9%. SARS 死亡率随年龄增高而增高, 70-79 岁高达 28%, 其原因是老年人抵抗力差, 多有高血压、心脏病等其他疾病. 最近 WHO 认为 SARS 患者的平均死亡率可达 15% 以上^[9], 并不符合我国国情.

1.4 “超级传播者” 根据 WHO 报道, 确认在感染人群中存在“超级传播者”, 即传染了 10 人以上的患者, 最甚者导致 160 人被感染.“超级传播者”的年龄构成主要是 60 岁以上的老年人, 特别是合并有糖尿病或肾病的老年患者. 其原因可能与老年患者免疫力低下, 导致体内病毒数量大大高于其他患者. 国内外专家对于超级传播者的存在亦感不解, 尚无很好的解释. 此类患者受感染病毒的基因组并无特异之处, 有可能因继发感染而产生了超强的传染性. 在牛当中, 冠状病毒与流感病毒双重感染的病例排毒期更长, 发热及呼吸道疾病也发生延长. 研究人员也提出超级传播也与被感染者的免疫系统有关, 认为传播与受染者的基因有着密切关系^[10].

2 病原学

关于导致 SARS 的病原体, 在其研究之初, 全球各地的研究组曾经存在过多种推断. 最初我国科研人员应用电子显微镜在广东的 SARS 死亡患者体内发现了衣原体样颗粒^[11], 宣布为 SARS 的病原体, 但不能被国内外其他实验室证实, 检测的标本数量也有限. 从临床表现和治疗效果来看, 衣原体作为病原的可能性不大, 有可能为继发感染. 香港疫情发生后, 2003-02-19, 研究者从香港有症状小儿身上分离出禽流感病毒(H5N1), 但

是很快也被排除. 不久后在香港和法兰克福患者的呼吸道检验样品中发现有副黏病毒(paramyxovirus)样的微粒后, 研究于是集中于副黏病毒上. 更进一步的研究发现偏肺病毒(metapneumovirus, hMPV)在许多但非所有的 SARS 患者中出现. 然而所有这些发现都不能被进一步证实.

2003-03-22, 香港大学微生物系首先利用非洲绿猴肾脏细胞(african green monkey kidney cells, Vero E6), 从一个感染者的肺组织中分离到了一种未知的病毒, 推测其很可能即为致病原^[12]. WHO 的研究网络随即集中对该病毒进行了分析, 并且在 2003-03-27 的简报中首次提到 SARS 病原体可能是冠状病毒的一种. 此后 2 wk 内, 该研究网络的多个实验室对 SARS 进行了临床标本、病理组织与影像学、病毒分离培养、血清学与免疫学诊断、分子生物学与遗传同源性等多方面的深入研究与鉴定. 2003-04-12, 加拿大 BC 肿瘤研究所基因组科学中心(BC cancer agency's genome sciences centre)首先完成了该病毒的全基因组测序^[13]. 2003-04-16, WHO 在综合分析各个研究成果的基础上^[14-21], 正式宣布一种以前未知的冠状病毒(Coronavirus)为导致 SARS 的病原体, 并命名为 SARS 冠状病毒(SARS coronavirus, SARS-CoV). 次日, 还公布了用于临床诊断该病毒的 PCR 引物^[22]. 到 2003-05 初, 全世界完成全基因组测序并提交到 Genbank 的病毒株已达到 11 株(分别为 BJ01、CUHK-W1、CUHK-Su10、HKU-39 849、Tor2、Urbani、SIN 系列 5 条). 2003-05-01/02, 加拿大、美国和中国三个研究组各自完成测序的病毒株的基因组分析. 德国 Lübeck 大学生物化学研究所(institute of biochemistry, university of Lübeck)在以往冠状病毒蛋白质研究基础之上, 发表了 SARS 冠状病毒主要蛋白酶的三级结构, 并给出了该酶的重要化学抑制剂.

根据科赫法则(Koch's postulates), 确定一种病毒为某一疾病的病原体需满足 6 个标准. SARS-CoV 已被证明满足前 3 个标准, 即从患病的宿主体内能分离到病毒; 宿主细胞能够培养该病毒; 能够通过滤菌器. 很快 Fouchier et al^[23]以 SARS 患者的 SARS-CoV 经 Vero 细胞培养后接种短尾猿验证了余下的 3 个标准: 培养的病毒能够使相同的或相近的宿主产生类似的症状; 能够从实验感染的宿主体内重新分离到病毒; 能检测到针对病毒发生的特异性免疫反应.

自此 SARS-CoV 作为 SARS 的病原体已经确证无疑, 但这并不排除有其他病原体如肺炎衣原体感染的可能. 其他病原体重叠感染可以加重 SARS 患者的病情, 不是所有的 SARS 患者均有重叠感染, 而且别的病原体通常并不造成 SARS 那样的病理损伤^[23].

SARS 病毒(SARS-CoV), 属于巢状病毒目(order: nidovirales), 冠状病毒科(family: coronaviridae), 冠状病毒属(genus: coronavirus). 根据其基因组结构分类, 其属于单链正义 RNA 病毒, 基因组全长约 30 kb.

冠状病毒共有三个组: 第 1 组和第 2 组含有哺乳动物

病毒, 而第3组仅含有鸟病毒. 这些病毒与人类和家畜的一系列疾病相关, 包括肠胃炎和上呼吸道、下呼吸道疾病. 然而动物的冠状病毒可能在动物引起严重的疾病(如猪传染性肠胃炎病毒、鼠肝炎病毒、猫传染性腹膜炎和鸟传染性气管炎病毒), 人冠状病毒以前只与轻度疾病相关^[24].

在第1组(HCoV-229E)和第2组(HCoV-OC43)中均能找到人冠状病毒(HCoVs), 其是轻度的呼吸疾病的一个主要原因(Makela). 他们能偶尔地引起小孩和成人的严重下呼吸道感染及新生儿坏死性小肠结肠炎(McIntosh, El-Sahlv, folz, sizun). 已知的人冠状病毒能够在环境中存活3 h(Sizun). 冠状病毒能通过飞沫、手接触、污染物和小微粒空气溶胶在人之间面对面传播.

SARS-CoV 由 mRNA 和磷蛋白构成核壳体, 病毒包膜上存在着大量的、特征性的花冠样的钉状突起. S 蛋白可以与宿主细胞受体结合, 然后病毒包膜与宿主细胞膜互相融合. E 蛋白能够与宿主细胞膜的糖基部分结合, 但不解的是 E 蛋白的编码基因还能够与丙型流感病毒的 mRNA 结合. 在复制过程中冠状病毒特有的 RNA 依赖的 RNA 聚合酶与模板的结合位点常常会改变, 所以当细胞感染多种冠状病毒时, 会导致病毒 RNA 重新组合. 这种具有错配倾向的聚合酶可能造成点突变、基因丢失或外源性病毒基因的插入. SARS 相关冠状病毒可能是毒力大大增强的人冠状病毒变异株或者是动物冠状病毒变异后获得感染人体细胞的能力, 还有可能是两种人或动物冠状病毒基因组的重组体^[25].

一类名为 Caveolin(陷窝蛋白/凹陷蛋白)的 21-24 kD 的膜蛋白, 是构成细胞穴样内陷结构(caveolae)的主要结构成分, 参与许多细胞生命活动, 包括细胞内吞(endocytosis)、胆固醇运输、细胞膜组装、信号传导和肿瘤生成等, 也参与一些病毒的感染过程, 如 HCV、HIV 感染等. 北京大学人类疾病基因研究中心基于文献报道的 Caveolin 的四种 Motif, 利用 DNAsis 对 SARS-CoV 的编码蛋白进行了全面分析. 发现在多个结构蛋白和一个未知蛋白中, 存在着 Caveolin 结合位点. 由于 SARS 一类的冠状病毒在感染、复制的多个阶段涉及脂膜融合, 而 Caveolin 基因家族成员 Caveolin-1 在呼吸道上皮细胞高表达, 因此上述结合位点的发现提示 Caveolin 有可能参与 SARS 病毒侵入细胞时的膜融合与内吞泡形成过程. 同时指出阻断 SARS 与 Caveolin 的结合有可能阻止病毒侵入和复制, 并建议利用体外病毒感染模型尝试 Caveolin 抑制剂如 Rosuvastatin、Filipin III、反义寡核苷酸等阻断细胞病变效应. 如有阳性结果可进一步利用免疫共沉淀或 Pull-down 技术分析 Caveolin 与 SARS 冠状病毒蛋白的相互作用.

上述工作对于阐明 SARS 冠状病毒侵入宿主细胞的机制, 了解其宿主谱系, 进而对其实施有效的阻断与治疗, 有着一定的指导意义.

根据 WHO 多中心 SARS 协作组的研究显示, 室温

下病毒在尿、粪便里至少能存活 1-2 d, 在腹泻患者的粪便里(他的 pH 值比正常大便高)能存活到 4 d 以上, 在塑料的表面可以存活 24 h. 细胞培养上清中的病毒置于 4 °C 和 -80 °C 21 d 后, 病毒滴度只有轻微下降. 细胞培养上清中的病毒在室温放置 2 d 后滴度只下降了一个数量级, 在加热到 56 °C 后, 病毒滴度每 15 min 下降大约 10 000 个单位. 日常用的消毒剂如 750 ml/L 的酒精 5 min 就能使病毒失去感染活力, 含氯的消毒剂 5 min 可以灭活该病毒^[26].

3 临床表现及实验室检查

SARS 的临床表现尚无特异性, 其症状可能与军团菌、支原体和衣原体引起的其他非典型性肺炎相似. SARS 的平均潜伏期是 6.4 d, 潜伏期过后患者表现出发热伴其他一些症状, 包括寒战、强直、头痛、不适、肌痛, 而咳嗽、咽喉炎、鼻卡他症、恶心、呕吐和腹泻少见. 分析认为 SARS 病程分为三个阶段, 分别是病毒复制期(viral replicative phase)、超敏反应期(immune hyperactive phase)和肺损伤期(pulmonary destruction phase), 每个阶段时程约为 1 wk^[18].

3.1 临床症状及体征 香港大学等按 WHO 关于 SARS 的修订定义选取 2003-02-26/03-26 的患者进行临床表现和病因学研究. 临床表现统计: 发热 100 %, 寒战 74 %, 咳嗽 62 %, 肌肉痛 54 %, 小部分人有上呼吸道症状如喉咙痛 20 %, 胸部 X 线检查结果与呼吸道症状和听诊结果不相合. 采取外周血进行常规检查: 淋巴细胞 60 %, 红细胞 18 %, 白细胞 26 %, 血小板 40 %. 谷丙转氨酶和肌酸激酶均升高, 分别为 34 % 和 26 %^[18].

Booth et al^[8]报道加拿大多伦多 144 患者中有 111 例 (77 %) 表现出 SARS 临床症状. 其中检查证实发热 85 %, 干咳 69 %, 肌痛 49 %, 呼吸困难 42 %. 实验室检查中, 乳酸脱氢酶升高者占 87 %, 血钙减少者 60 %, 淋巴细胞减少者 54 %. 仅有 2 % 的患者有卡他症状. 144 例中 29 例患者 (20 %) 置于重症监护室处理; 8 例患者死亡 (6.5 %); 多种因素分析表明, 糖尿病以及其他伴随的疾病与此病的结局相关. 尽管 SARS 有比较高的发病率和死亡率(尤其在伴有糖尿病或其他疾病的人中), 但是大部分 (93.7 %) 患者可存活.

Lee et al^[27]报道一组人群中, 有 66 例男性患者和 72 例女性患者, 这其中有 69 人为卫生保健工作者. 最普遍的症状包括: 发热 (100 %); 畏寒或寒战、或二者均有 (73.2 %); 肌肉疼痛 (60.9 %); 咳嗽和头疼 (> 50 %). 其他普遍表现为: 淋巴细胞减少 (69.6 %), 血小板减少 (44.8 %), 乳酸脱氢酶升高 (71.0 %), 肌酸激酶升高 (32.1 %).

3.2 一般实验室检查 33.9 % 的患者出现白细胞减少症 (白细胞计数 $< 3.5 \times 10^9/L$), 而大多数患者的中性白细胞计数和单核细胞计数都处于正常范围. 69.6 % 的患者出现中度的淋巴细胞减少症 ($< 1\,000/mm^3$), 44.8 % 的患者出现血小板减少症 ($< 1.5 \times 10^5/mm^3$). 在初入院的几

天, 患者淋巴细胞计数呈持续下降. 48.2 % 的患者的部分促凝血酶原激酶活性延长(>38 s), 而大多数患者的凝血酶原时间正常. 15.2 % 的患者外周血检测到活性淋巴细胞^[27].

大多数患者的血液生化指标在正常范围之内, 但也有一定比例的患者出现了非正常指标. 23.4 % 的患者血转氨酶水平升高(平均 60.4 ± 150.4 IU/mL), 只有 2 例患者有慢性肝炎史. 32.1 % 的患者肌酸激酶水平升高(平均 126 IU/mL), 没有 1 例肌酸激酶水平升高的患者出现肌酸激酶 MB 和肌钙蛋白 T 水平异常, 提示肌酸激酶的来源不太可能是心肌. 71.0 % 的患者乳酸脱氢酶水平升高. 20.3 % 的患者出现低钠血症, 25.2 % 的患者出现低钾血症^[8]. 少数患者流感嗜血菌、肺炎链球菌、肺炎克雷白菌、流感病毒、呼吸道合胞体病毒培养呈阳性.

3.3 PCR 检测 SARS-CoV 基因组大约 30 000 个碱基对的测序已分别由中、加、美等国完成^[28-33]. 基因序列显示 SARS-CoV 与目前已知的冠状病毒如 HCoV-OC43 和 HCoV-229E 仅有很少的同源性. 通过多聚酶链反应(PCR)可检查出各种标本如血、便、呼吸道分泌物或组织中的 SARS-CoV 特有的 RNA, 但呼吸道分泌物更容易出现阳性结果. 由 WHO 实验室网络成员提供的许多 PCR 科学资料可在 WHO 网上获得(<http://www.who.int/csr/SARS/primers/en/>). 另外, 可获得 Bernhard Nocht 研究所(<http://www.bni-hamburg.de/>)包含引物及阴阳性对照的 5' - 核苷酸 RT-PCR 试剂盒. 通过欧洲有关外来病毒感染网(ENIVD; <http://www.enivd.de>)可获得诊断用的灭活标准制品. ENIVD 还备有 SARS 化验的国际外部质量方案.

尽管现存的 PCR 试验有时高度敏感, 但因对实验室、技术人员要求较高, 容易出现假阴性或假阳性. 引物设计的合理性未经时间的检验, 也容易出现偏差. 这些都使 PCR 的结果有一定的局限性.

检测 SARS 病毒的确证阳性, 至少需要 2 种不同的临床标本(如鼻咽分泌物和粪便)或采自病程中 2 d 或 2 d 以上的同一临床标本(如 2 份或更多份鼻咽吸出物), 或采用 2 种不同试验或使用原标本在不同情况下重复试验^[35].

3.4 抗体检测 不同的方法提供了一种方式来检测 SARS-CoV 感染产生的抗体. 在感染过程中, 出现不同类型的抗体(IgM 和 IgG), 抗体水平也发生变化. 感染的早期可能测不到抗体. 疾病治愈后通常仍能测到 IgG. 急性期血清抗体阴性随之康复期抗体阳性或康复期血清抗体滴度较急性期高 4 倍以上, 方可确认抗体阳性^[34].

酶联免疫黏附测定(ELISA)、免疫荧光测定(IFA)、中和反应试验(NT)是正在开发的检测手段, 还没有商品化的试剂盒提供. 检测抗体并不能达到早期诊断, 但是具有不依赖样本类型和时间的优势.

表 1 目前检测 SARS-CoV 的有效诊断试验(2003-05)

检测方法	临床材料/样本	技术细节	诊断意义
病毒检测			
细胞培养后的病毒分离	呼吸道样品; 痰液; BAL	合适的细胞系: Vero 系需 III 级生物安全设施	提示存在传染性病毒; 阴性结果不能排除 SARS
聚合酶链反应	呼吸道样品; 痰液; BAL; 咽喉拭子; 咽喉冲洗	不同引物的序列和方案可从 WHO 网址获得	提示存在病毒基因, 未必有病毒, 阴性结果不能排除 SARS
抗体检测			
免疫荧光分析	血清	检测特定的 IgG 或 IgM 抗体, 或二者均测	通常在症状出现后 10 d 开始 IgM 的 IFA 通常为阳性
酶联免疫吸附试验	血清		
中和反应试验	血清	可指定检测特定 IgG 或 IgM 抗体, 或二者均测需要 BSL-3 设备("活病毒")	通常在症状出现后 21 d 结果阳性进行观察研究

3.5 影像学检查 在发热早期, 80 % 以上患者显示有肺泡和气道融合. 54.6 % 有单侧单个病灶, 而 45.4 % 患者有双侧病灶或多点病灶. 所有患者肺部胸片出现模糊影. 最初的影像学改变不易与支气管肺炎相区别, 病变以周边为主. 所有病例中没有出现渗出和肺门淋巴结病变. 一系列胸片显示肺部阴影的吸收是判断治疗有效与否的主要标准^[35]. 周围性病灶, 治疗期间肺部片状阴影从单侧单发发展到单侧多发或双侧受累的常见进程, 目前认为无空洞、淋巴结病及胸腔积液是 SARS 更特征的 X 线表现^[36].

3.6 病理检查 病变可分为 3 期: 炎症或称为渗出期、增生期、以及最终的纤维化期. 早期的形态特征是支气管黏膜上皮脱落、纤毛丢失以及鳞状化生, 巨噬细胞浸润较为突出与其他病毒性肺炎不同. 病程小于 10 d 的患者出现肺透明膜形成, 多核巨细胞和肺泡细胞增生显

著. 多核巨细胞起源于单核细胞或者肺泡上皮细胞. 病程大于 10 d 出现弥漫性肺泡损伤, 这种弥漫性肺泡损伤的特征性表现是渗出性变化继以增生性变化. 另一显著特征是具有增大的核仁以及胞质内嗜双染颗粒的大型肺泡细胞^[37].

4 诊断标准

4.1 WHO 病例定义^[38] 按照世界卫生组织(WHO)的定义, 一个疑似病例被列为患病应具有体温记录($T > 38^{\circ}\text{C}$), 轻度呼吸道综合征, 有与 SARS 患者或与近期去过出现 SARS 病例地区的人的接触史. 疑似病例应具有: (1) 胸部 X 片显示肺炎特征; (2) 呼吸窘迫综合征; (3) 患者死于不能解释的呼吸疾病, 尸检病理解剖结果与呼吸窘迫综合征相符, 但病因不明.

4.1.1 疑似病例 (1)患者在 2002-11-01 之后出现: (a) 高热($>38^{\circ}\text{C}$) (b) 咳嗽或呼吸困难发病前 10 d 内具有以下一种或多种情况: (a) 与 SARS 疑似患者或确诊患者有过密切接触; (b) 近期有去过出现 SARS 病例地区的旅行史; (c) 居住于最近出现 SARS 传播的地区. (2) 2002-11-01 之后患者死于不能解释的急性呼吸系统疾病, 但没有尸检. 发病前 10 d 内具有以下一种或多种情况: (a) 与 SARS 疑似患者或确诊患者有过密切接触; (b) 近期有去过出现 SARS 病例地区的旅行史. 居住于最近出现 SARS 传播的地区: (1) 这段观察期始于 2002-11-01 即在中国获得非典型肺炎(现在称为 SARS)病例的时间. 国际间 SARS 的传播是于 2003-03 首先报道的, 但是在 2 月发作的. (2) 密切接触是指曾经为疑似或确诊的 SARS 患者进行护理, 共同生活, 或者直接接触其呼吸道分泌物和 / 或体液.

4.1.2 确诊病例 (1)胸部 X 片显示与肺炎或呼吸窘迫综合征渗出特征相一致的疑似病例. (2)通过一种或多种检测发现 SARS 冠状病毒阳性的 SARS 疑似病例. 见 SARS 实验室诊断方法的应用. (3)尸检无明确原因, 但病理结果与呼吸窘迫症相符的疑似病例.

4.1.3 排除标准 如果另一种诊断能够完全解释病因则可以排除此病.

4.2 病例的重新分类 当前 SARS 的诊断是一种排除性诊断, 随着时间的变化, 已报告的病例诊断有可能改变. 对患者应该根据临床特征进行管理, 而不考虑是什么疾病. (a) 一个最初被列入疑似或确诊病例, 另一种诊断能够完全解释病因时, 在经过仔细的考虑可能共同感染的情况下, 应当排除 SARS. (b) 一个疑似病例, 经过调查, 符合确诊病例的定义, 应当重新归类为“确诊病例”. 胸部 X 片正常的疑似病例应当按照相应的措施处理, 并监测 7 d. 对于那些恢复不彻底的病例应该用胸部 X 片检查重新进行评估. (a) 对于那些完全恢复的疑似病例, 另一种诊断也不能充分解释病因, 则依旧归类为“疑似病例”. (b) 对于死亡的疑似病例, 如果没有尸检结果, 应当仍旧归类为“疑似病例”. 但是, 如果这个患者被认为是 SARS 传播链中的一部分, 应当重新归类为“确诊”. (c) 如果进行了尸检, 没有发现呼吸窘迫症的病理证据, 应当排除此病例.

4.3 CDC 病例定义^[39] 对临时监视病例的定义, 美国疾病控制和预防中心补充了冠状病毒相关的 SARS(SARS-CoV) 感染证据的实验室标准.

利用这些新的实验室标准, 如果能够满足以下的一条, 即能诊断为 SARS: (a) 直接荧光抗体法(IFA)或酶联免疫黏附测定法(ELISA)检测到 SARS-CoV 抗体. (b) 组织培养分离出 SARS-CoV. (c) 逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)检测出 SARS-CoV 的 RNA, 用第二次 RT-PCR 进行了确定.

病毒培养或患病 21 d 内抗体检测为阴性的实验室结果不能排除冠状病毒感染. 在这些病例中, 为了检测是否感染, 需要取疾病发作 21 d 以后的标本进行抗体检测.

4.4 重症病例诊断标准 符合下列标准的其中 1 条即可诊断^[40]: (1)多叶病变或 X 线胸片 48 h 内进展 $> 50\%$; (2)呼吸困难, 呼吸频率 > 30 次/min; (3)低氧血症, 吸氧 3-5 L/min 条件下 $\text{SaO}_2 < 93\%$ 或氧合指数 < 300 mmHg; (4)出现休克、ARDS 或多器官功能衰竭等.

SARS 的非典型症状对患者、医护工作者和探视者来说都是一种潜在的威胁. WHO 的疾病定义是一个有效的流行病防制手段, 但这不能代替对疾病的临床表现、实验室检查和胸片的完全的分析. 医生在处理患者时不能生搬硬套流行病的诊断标准^[41]. 患者患有其他病症可能导致不发热, 也有可能重症爆发性疾病使免疫力受损而不发热.

根据实际经验和文献^[54]报道, 我们认为临床确诊 SARS 患者必须重视流行病学接触史、持续出现的发热、头痛等流感样症状及动态观察患者的胸片均是十分必要的.

5 处理和医疗

目前对 SARS 尚无特效的治疗措施. 80 % 的患者在前两个阶段, 即病毒复制期和超敏反应期, 经过及时有效的器械辅助及药物治疗之后, 即可出现好转, 并最终痊愈. 另外 20 % 则出现肺损伤期症状, 需要接受更进一步的治疗. 而且, 有 10 % 左右的患者需要接受特别的康复治疗, 以恢复正常的呼吸功能.

5.1 成人 SASS 的治疗方案^[42]

5.1.1 抗生素的治疗 (1) 1 次/d 静脉给予或口服左旋氧氟沙星 500 mg; (2) 如患者未满 18 岁或为孕妇或怀疑为结核感染, 则改为口服甲红霉素 500 mg, 2 次/d; 同时加用 amoxiclav (amoxicillin + clavulanic acid) 375 mg, 3 次/d, 口服.

5.1.2 利巴韦林和甲基泼尼松龙 当出现以下情况时联合运用利巴韦林和甲基泼尼松龙: (1) 胸片显示大范围的阴影或双侧阴影; (2) 胸片有持续性恶化或高热持续 2 d 以上; (3) 临床表现、胸片或实验室检查提示有恶化; (4) 不吸氧时氧饱和度低于 95 %;

5.1.3 21 d 标准皮质类固醇摄生法治疗 (1) 静脉给予 1 mg/kg 的甲基泼尼松龙(每日 3 mg/kg), 8 h / 次, 持续 5 d; (2) 静脉给予 1 mg/kg 甲基泼尼松龙(每日 2 mg/kg), 12 h / 次, 持续 5 d; (3) 口服 0.5 mg/kg 强的松龙(每日 1 mg/kg), 2 次/d, 持续 5 d; (4) 口服 0.5 mg/kg 强的松龙, 1 次/d, 持续 3 d; (5) 口服 0.25 mg/kg 强的松龙, 1 次/d, 持续 3 d; (6) 最后停药.

5.1.4 10-14 d 的利巴韦林摄生法 (1) 静脉给予 400 mg 利巴韦林, 8 h / 次, 至少持续 3 d; (2) 口服 1 200 mg 利巴韦林(2 400 mg/d), 2 次/d.

5.1.5 甲基泼尼松龙-脉冲法治疗 (1) 如临床情况、胸片恶化或氧饱和度下降(至少有两种), 及有持续性淋巴细胞减少时, 脉冲给予甲基泼尼松龙; (2) 静脉给予甲基泼尼松龙 500 mg, 2 次/d, 持续 2 d, 然后恢复标准的皮质

类固醇治疗。

5.2 通气 当每分钟供氧量大于6升时血氧饱和度仍不到96%时或患者主述有呼吸困难时,应考虑给予吸氧或呼吸机。插管通气的指征: (1)经无创通气治疗病情无改善,表现为 $\text{SaO}_2 < 93\%$, 面罩氧浓度 5 L/min, 肺部病灶仍增加; (2)不能耐受无创通气明显气促; (3)中毒症状明显,病情急剧恶化^[43-47]。

机械通气时应掌握的一个重要原则是允许存在高碳酸血症,可减少潮气量和每分钟氧供。通常在出现大面积实变、顺应性差、易发生气胸时使用。 $\text{SaO}_2 < 90\%$, PEEP 在 10-15 cm H₂O, 可防止肺泡萎陷,改善供氧。钟南山院士提出了四条有效的临床治疗经验^[40]: (1)在起病初期患者出现类似流感症状时,用中西医结合方法清热解毒治疗有效; (2)肺纹理或病理改变酷似纤维化病程时,及时用大剂量糖皮质激素; (3)患者出现缺氧,呼吸困难时,及早采用无创通气; (4)对中后期严重免疫功能低下者,关注患者的继发感染。

5.3 研究中的治疗 香港报道^[48]以少量痊愈患者的血清对较重的 SARS 患者进行治疗,取得了较好的临床疗效。但是例数不多,存在用血安全^[49]和血源不足的问题,临床使用受限。其他蛋白酶抑制剂^[50]、肺泡表面活性物质^[51]正在开发中。

6 防护

由于 SARS 病毒具有很强的传染性,医护人员在诊治 SARS 患者的过程中,比如在使用气雾剂进行氧疗、采取鼻咽部标本、气管插管、吸痰、以及给没有气管插管的患者进行胸部理疗时都能增加医护人员感染 SARS 病毒的机会。所以在研究有效治疗方案的同时,还要寻找使医护人员免于感染的方法^[43]。

预防 SARS 病毒感染首先应该对 ICU 的工作人员进行岗前培训,培训内容包括:尽快熟悉高危环境中的医疗操作程序、在病房中如何减少暴露程度及提高工作效率、学习在互不接触的情况下如何穿脱隔离衣、时刻警惕防止 SARS 病毒感染、自身健康状况的监护、一旦发现感染 SARS 病毒及时报告等。

ICU 工作人员最好选用 N95 或 FFP2 型呼吸器,他可以持续保护 8 h,而一般呼吸器只能在 4 h 内有效防止病毒通过空气传播。医护人员进入病房前应穿两层隔离衣、两顶帽子、两副手套和鞋套,并且每到另一病房之前都应更换隔离衣、手套、帽子、面罩、鞋套和眼罩。笔和纸等私人物品不能带出 ICU 病房,进行气管插管和气管镜检查等危险性较大的操作时应穿戴具有高效空气净化作用的面罩。

SARS 患者需要使用负压的单人间病房,房门要保持关闭。病房内要配备必要的基础设施和急救药品,病房内的设备不能共用。还应安装录像设备、监护患者的窗口及消毒设备,并不间断地用含乙醇的消毒剂进行消毒。

SARS 患者应尽可能避免转运,确实需要转运时应预

先考虑好每一个可能增加病毒传播机会的环节,时刻警惕防止病毒传播。使用氧气袋的气管插管患者进行转运时应在氧气袋和气管插管连接处放置滤膜。ICU 的工作人员如果已经感染 SARS 病毒或者出现病因不明的发热应及时报告并停止工作。

7 结论

通过知识共享,我们将可以做到提高 SARS 患者生存率,保护人类健康。SARS 是由一种新出现的病毒引起的疾病,他的传染性很强。目前我们只是初步了解了这个疾病的病原学和流行病学。在互相协作和信息交流的过程中,使我们对 SARS 的认识不断深入,WHO 作为发起者和组织者起到了重要的不可替代的作用,也为国际间联合攻克医学难题提供了全新的方式。尽管以后使用的预防、治疗等措施将不断完善,但是彻底的控制和防治 SARS 还有许多问题需要研究,这些问题包括^[52,53]: (1)SARS 病毒来源、变异、生活周期和传播途径与规律的深入研究。(2)病毒在体内复制、扩增和入侵细胞机制的研究。(3)病毒免疫和继发反应与细胞凋亡和急性肺损伤的发病机制。(4)快速诊断和疫苗的研制。(5)特异性抗病毒药物包括核酸药物等生物工程药物的开发。

8 参考文献

- WHO. Cumulative number of reported cases of severe acute respiratory syndrome (SARS). March 31, 2003 (http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_03_31/en)
- WHO. Weekly epidemiological record. 14 MARCH 2003, 78th YEAR/14 MARS 2003. <http://www.who.int/wer/pdf/2003/wer7811.pdf>
- Berned Sebastian Kamps & Kamps-Hoffmann. 1. Timeline. SARS Reference (First Edition). May 8, 2003. <http://sarsreference.com/index.htm>
- Reilley B, Van Herp M, Sermand D, Dentico N. SARS and Carlo Urbani. *N Engl J Med* 2003;348:1951-1952
- WHO. Coronavirus never before seen in humans is the cause of SARS. 16 April 2003. http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_04_16/en/
- Robert Walgate. SARS transmitted via droplets(Main SARS infection routes, etiology, and control methods confirmed). The Scientist Daily News May 19, 2003
- Chan-Yeung M, Yu WC. Outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong Special Administrative Region: case report. *BMJ* 2003;326:850-852
- Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, Rachlis AR, Rose DB, Dwosh HA, Walmsley SL, Mazzulli T, Avendano M, Derkach P, Ephthimios IE, Kitai I, Mederski BD, Shadowitz SB, Gold WL, Hawryluck LA, Rea E, Chenkin JS, Cescon DW, Poutanen SM, Detsky AS. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater toronto area. *JAMA* 2003; 289:2801-2809
- Stein R, Connolly C. Estimated SARS death rate rises to 15 %. washington post staff writers, thursday, May 8, 2003:A26. <http://cmbi.bjmu.edu.cn/news/0305/92.htm>
- Catherine Zandonella. SARS unanswered questions. The scientist daily news may 19, 2003. <http://www.sarsweekly.net/epidemic/E030519-01.MHT>
- 洪涛,王健伟,孙昇临. 电镜观察从非典型肺炎患者尸检标本中发现衣体样和冠状病毒样颗粒. 中华医学杂志 2003;83:632-636
- Lab CDC. Analysis suggests new coronavirus may cause SARS. March 24, 2003. <http://www.cdc.gov/od/oc/media/pressrel/r030324.htm>

- 13 SARS suspect sequenced. 14 April 2003. <http://sciencenow.sciencemag.org/cgi/content/full/2003/414/3>
- 14 Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, Tong S, Urbani C, Comer JA, Lim W, Rollin PE, Dowell SF, Ling AE, Humphrey CD, Shieh WJ, Guarner J, Paddock CD, Rota P, Fields B, DeRisi J, Yang JY, Cox N, Hughes JM, LeDuc JW, Bellini WJ, Anderson LJ. SARS Working Group. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1953-1966
- 15 Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, Nix WA, Campagnoli R, Icenogle JP, Penaranda S, Bankamp B, Maher K, Chen MH, Tong S, Tamin A, Lowe L, Frace M, DeRisi JL, Chen Q, Wang D, Erdman DD, Peret TC, Burns C, Ksiazek TG, Rollin PE, Sanchez A, Liffick S, Holloway B, Limor J, McCaustland K, Olsen-Rasmussen M, Fouchier R, Gunther S, Osterhaus AD, Drosten C, Pallansch MA, Anderson LJ, Bellini WJ. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science* 2003;300:1394-1399
- 16 Falsey AR, Walsh EE. Novel coronavirus and severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361:1312-1313
- 17 Drosten C, Gunther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, Rabenau H, Panning M, Kolesnikova L, Fouchier RA, Berger A, Burguiere AM, Cinatl J, Eickmann M, Escricu N, Grywna K, Kramme S, Manuguerra JC, Muller S, Rickerts V, Sturmer M, Vieth S, Klenk HD, Osterhaus AD, Schmitz H, Doerr HW. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1967-1976
- 18 Peiris JS, Lai ST, Poon LL, Guan Y, Yam LY, Lim W, Nicholls J, Yee WK, Yan WW, Cheung MT, Cheng VC, Chan KH, Tsang DN, Yung RW, Ng TK, Yuen KY. SARS study group. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361:1319-1325
- 19 No authors listed. Severe acute respiratory syndrome (SARS) and coronavirus testing-United States, 2003. *Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:297-302
- 20 From the centers for disease control and prevention. Severe acute respiratory syndrome (SARS) and coronavirus testing-United States, 2003. *JAMA* 2003;289:2203-2206
- 21 Update 31 - Coronavirus never before seen in humans is the cause of SARS. http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_04_16/en/
- 22 PCR primers for SARS developed by WHO Network Laboratories. 17 April 2003 <http://www.who.int/csr/sars/primers/en/>
- 23 Fouchier RA, Kuiken T, Schutten M, Van Amerongen G, Van Doornum GJ, Van Den Hoogen BG, Peiris M, Lim W, Stohr K, Osterhaus AD. Aetiology: Koch's postulates fulfilled for SARS virus. *Nature* 2003;423:240
- 24 聂青和. 冠状病毒感染. 现代感染性疾病与传染病学. 北京:科学出版社, 2000:715-721
- 25 Holmes KV. SARS-associated coronavirus. *N Engl J Med* 2003;348:1948-1951
- 26 First data on stability and resistance of SARS coronavirus compiled by members of WHO laboratory network. <http://www.sarsweekly.net/basic/B030507-01.htm>
- 27 Lee N, Hui D, Wu A, Chan P. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003;348:1986-1994
- 28 Marra MA, Jones SJ, Astell CR, Holt RA, Brooks-Wilson A, Butterfield YS, Khattri J, Asano JK, Barber SA, Chan SY, Cloutier A, Coughlin SM, Freeman D, Girn N, Griffith OL, Leach SR, Mayo M, McDonald H, Montgomery SB, Pandoh PK, Petrescu AS, Robertson AG, Schein JE, Siddiqui A, Smailus DE, Stott JM, Yang GS, Plummer F, Andonov A, Artsob H, Bastien N, Bernard K, Booth TF, Bowness D, Czub M, Drebot M, Fernando L, Flick R, Garbutt M, Gray M, Grolla A, Jones S, Feldmann H, Meyers A, Kabani A, Li Y, Normand S, Stroher U, Tipples GA, Tyler S, Vogrig R, Ward D, Watson B, Brunham RC, Krajden M, Petric M, Skowronski DM, Upton C, Roper RL. The Genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science* 2003;300:1399-1404
- 29 Dye C, Gay N. Modeling the SARS Epidemic. *Science* 2003; [epub ahead of print]
- 30 Lipsitch M, Cohen T, Cooper B, Robins JM, Ma S, James L, Gopalakrishna G, Chew SK, Tan CC, Samore MH, Fisman D, Murray M. Transmission Dynamics and Control of Severe Acute Respiratory Syndrome. *Science* 2003; [epub ahead of print]
- 31 Riley S, Fraser C, Donnelly CA, Ghani AC, Abu-Raddad LJ, Hedley AJ, Leung GM, Ho LM, Lam TH, Thach TQ, Chau P, Chan KP, Lo SV, Leung PY, Tsang T, Ho W, Lee KH, Lau EM, Ferguson NM, Anderson RM. Transmission dynamics of the etiological agent of SARS in Hong Kong: Impact of Public Health Interventions. *Science* 2003; [epub ahead of print]
- 32 Fisher DA, Chew MH, Lim YT, Tambyah PA. Preventing local transmission of SARS: lessons from Singapore. *Med J Aust* 2003;178:555-558
- 33 Stohr K. A multicentre collaboration to investigate the cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361:1730-1733
- 34 Use of laboratory methods for SARS diagnosis. <http://www.who.int/csr/sars/labmethods/en/print.html#lab>
- 35 Lee N, Hui D. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003;348:1986-1994
- 36 Wong KT, Gregory FR, Antonio E. Radiology 2003, 10.1148/radiol.2282030593. Published online before print May 20, 2003
- 37 Nicholls JM, Poon LL, Lee KC, Ng WF, Lai ST, Leung CY, Chu CM, Hui PK, Mak KL, Lim W, Yan KW, Chan KH, Tsang NC, Guan Y, Yuen KY, Peiris JS. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361:1773-1778
- 38 Wong KT, Antonio GE, Hui DS, Lee N, Yuen EH, Wu A, Leung Rainer TH, Cameron P, Chung SS, Sung JJ, Ahuja AT. Case definitions for surveillance of severe acute respiratory syndrome SARS. <http://www.who.int/csr/sars/casedefinition/en/>
- 39 Updated interim US. Case definition of severe acute respiratory syndrome (SARS). May 23, 2003, 10:00 PM. <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/diagnosis.htm>
- 40 钟南山. SARS 临床诊治现状. 中国医学论坛报 2003;4:29
- 41 Fisher DA, Lim TK, Lim YT, Singh KS, Tambyah PA. Atypical presentations of SARS. *Lancet* 2003;361:1740
- 42 So LK, Lau AC, Yam LY, Cheung TM, Poon E, Yung RW, Yuen KY. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361:1615-1617
- 43 Lapinsky SE, Hawryluck L. ICU management of severe acute respiratory syndrome. *Intensive Care Med* 2003 May 9 [epub ahead of print]
- 44 The acute respiratory distress syndrome network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1301-1308
- 45 Allegra L, Blasi F. Problems and perspectives in the treatment of respiratory infections caused by atypical pathogens. *Pulm Pharmacol Ther* 2001;14:21-27
- 46 Atabai K, Matthay MA. The pulmonary physician in critical care. 5: Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: definitions and epidemiology. *Thorax* 2002;57:452-458
- 47 Cordingley JJ, Keogh BF. The pulmonary physician in critical care. 8: Ventilatory management of ALI/ARDS. *Thorax* 2002;57:729-734
- 48 Wong VWS, Dai D, Wu AKL, Sung JY. Treatment of severe acute respiratory syndrome with convalescent plasma. *HK MJ*. <http://www.hkmmj.org.hk/hkmmj/update/SARS/cr1606.htm>
- 49 WHO Recommendations on SARS and Blood Safety. <http://www.who.int/csr/sars/guidelines/bloodsafety/en/>
- 50 Anand K, Ziebuhr J, Wadhwani P, Mesters JR, Hilgenfeld R. Coronavirus main proteinase (3CLpro) structure: Basis for design of anti-SARS drugs. *Science* 2003 May 13 [epub ahead of print]
- 51 Moller JC, Schaible T, Roll C, Schiffmann JH, Bindl L, Schrod L, Reiss I, Kohl M, Demirakca S, Hentschel R, Paul T, Vierzig A, Gronbeck P, Von Seefeld H, Schumacher H, Gortner L. Treatment with bovine surfactant in severe acute respiratory distress syndrome in children: a randomized multicenter study. *Intensive Care Med* 2003;29:437-446
- 52 Zhang JZ. Severe acute respiratory syndrome and its lesions of digestive system. *World J Gastroenterol* 2003;9:1135-1138
- 53 Nie QH, Luo XD, Hui WL. Advances in clinical diagnosis and treatment of severe acute respiratory syndrome. *World J Gastroenterol* 2003;9:1139-1143



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

