

# 中东呼吸综合征的研究现状

洪磊 综述,陈余清 审校

[关键词] 中东呼吸综合征;新型冠状病毒;诊断;治疗;综述

[中图分类号] R 563.1

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.09.044

冠状病毒分布于全球,有多个亚型。以前出现的冠状病毒主要与轻微的上呼吸道感染有关,例如引起普通感冒的229E型和OC43型冠状病毒<sup>[1]</sup>。2002年秋季我国广东省发生的由新型冠状病毒引起的严重病毒性肺炎,即严重急性呼吸综合征(SARS),这种新型的冠状病毒被命名为SARS冠状病毒,其中间宿主为果子狸<sup>[2]</sup>。SARS自中国迅速蔓延至全球30个国家。在1年时间里,SARS病例达8 273例,其中774例死亡。SARS疫情发生后10年,阿拉伯半岛出现由另一种新型冠状病毒引起的严重病毒性肺炎,即中东呼吸综合征(MERS)。2012年6月,沙特阿拉伯发现首个病例<sup>[3-4]</sup>。MERS病例大多数发生在阿拉伯半岛,即沙特阿拉伯、阿拉伯、阿联酋、卡塔尔、阿曼、约旦、科威特和黎巴嫩等国家。此外,与旅游相关MERS感染发生在欧洲(英国、意大利、希腊、荷兰、法国和德国),以及突尼斯、马来西亚、菲律宾、埃及等国,最近伊朗和美国也有相关报道。据世界卫生组织最新报道,截至2015年7月29日,实验室确诊病例为1 382例,病死493例(病死率35.7%),中国发现1例输入性MERS病例<sup>[5]</sup>。单峰骆驼可能是MERS冠状病毒(MERS-CoV)的宿主,而蝙蝠可能是MERS-CoV向人类传播的载体<sup>[6]</sup>。尽管SARS和MERS均由冠状病毒引起,但SARS以人与人之间高效传播与相对较低的病死率为特点,而MERS仅为有限的人传染人,但病死率较高<sup>[7]</sup>。

## 1 病毒学

冠状病毒为单链RNA病毒,刺突蛋白(S)包绕球蛋白,赋予病毒“晕轮”的特点,即在电子显微镜学中所称的电晕。迄今已发现6种冠状病毒能够导致人类疾病,包括 $\alpha$ 类冠状病毒亚组229E、NL63和 $\beta$ 类冠状病毒亚组OC43、SARS、HKU1和MERS。冠状病毒有相对较大的基因组(26~32 kb),且除了 $\beta$ 冠状病毒HKU1亚型,其他人类冠状病毒亚组已在体外培养出<sup>[1-2]</sup>。MERS-CoV是已知的感染人类的 $\beta$ 冠状病毒C谱系的一个新种,是一种具有包膜及基因组为线性非节段单股正链的RNA病毒。从遗传角度讲,虽然MERS-CoV与其他 $\beta$ 冠状病毒(从欧洲、墨西哥、非洲和香港的蝙蝠中分离的)具有很近的亲缘关系,但在阿拉伯半岛,单

峰骆驼可能是MERS-CoV真正的源头<sup>[6]</sup>。MERS-CoV在恒河猴肾细胞系或非洲绿猴肾细胞系内可产生细胞病变效应,提示该病毒可在细胞内复制。区别MERS-CoV与SARS-CoV的细胞受体称为二肽基肽酶-4(Dipeptidyl Peptidase 4, DPP-4),也称为T细胞表面抗原CD26,它与MERS-CoV表面蛋白结合发挥作用。DPP-4的抗体能阻断病毒的感染,说明DPP-4是MERS-CoV的功能受体<sup>[8]</sup>。

MERS-CoV主要存在于支气管纤毛上皮细胞、终末支气管上皮细胞和肺泡巨噬细胞<sup>[6]</sup>。除了组织培养,MERS-CoV可通过ELISA、间接免疫荧光试验或微量中和试验进行检测。RT-PCR方法是检测并诊断MERS-CoV最为有效的方法。MERS-CoV存在于呼吸道、血清、粪便和尿液,其中下呼吸道分泌物浓度最高。曾暴露于SARS的人群,会产生一定的抗SARS-CoV抗体,这种抗体似乎可以赋予人们一定的保护性免疫,即使感染MERS-CoV,其症状也较轻<sup>[7,9-10]</sup>。

## 2 流行病学

在2012年6月,首次从1名因病毒性肺炎死亡的沙特商人呼吸道分离出一种新型的 $\beta$ 冠状病毒(MERS-CoV)<sup>[11]</sup>。自此,至少有20个国家出现了MERS病例。MERS可以表现为轻度病毒性呼吸道疾病,也可表现为以ARDS及急性肾衰竭为特征的快速进展、复杂的病毒性肺炎。曾发生MERS在医院和家庭内暴发的情况,且已证实人与人之间可发生有限的传播,因此家庭和医院可能会成为发生传播的主要场所<sup>[12-13]</sup>。

流感大流行令人感到恐惧,是因引起流感大流行的病毒株(例如,1918年的H1N1病毒株)具有人与人之间快速传播的能力,且病死率高,尤其是在健康的成年人中<sup>[14-15]</sup>。SARS虽病死率低,但有较强的传染性<sup>[16-18]</sup>。禽流感(H7N9)病死率相当高,大流行可能性也很高<sup>[19]</sup>。与之相反,MERS大流行的可能性较低,虽然有较高的致死率,但其传播性却很有限。阿拉伯半岛以外的国家或地区发生的MERS均可溯源至阿拉伯半岛或疫源地。据美国疾病预防控制中心报道<sup>[20]</sup>,2014年5月2日在印第安纳州确诊美国首例MERS,该患者是从沙特阿拉伯经伦敦及芝加哥前往印第安纳州的旅行者,是位卫生保健工作者,长期生活和工作在沙特阿拉伯。美国第2例MERS于2014年5月11日在佛罗里达州确诊,同样是来自沙特阿拉伯的旅行者,该患者也是医疗工作者,自沙特阿拉伯经伦敦、波士顿及亚特兰大前往佛罗里达州。美国第3例MERS是与首个确诊病例偶然接

[收稿日期] 2015-08-06

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 呼吸与危重症医学科,安徽省呼吸病基础与临床重点实验室,安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 洪磊(1989-),男,回族,硕士,医师。

触后被感染的。世界卫生组织报道另 1 例 MERS, 于 2014 年 5 月 25 日在约旦确诊。他最初是住院手术, 随后痊愈出院, 出院 5 d 后患者出现发热, 发热 3 d 后被送往同一家医院, 住院 2 d 后开始出现咳嗽, 胸片提示肺炎。当时怀疑是 MERS, 但 MERS 的各项检测均为阴性。因患者病情非常严重, 在重症监护室住了 10 d 后, 第 2 次标本采集送检结果阳性<sup>[6,14]</sup>。我国首例 MERS 确诊患者为输入性病例, 2015 年 5 月 26 日自韩国经香港进入广东省惠州市, 于 5 月 28 日确诊, 追溯该患者病史, 其父亲曾与韩国首个确诊患者住在同一病区, 且其父亲及姐姐先后被确诊为 MERS<sup>[21]</sup>。根据目前已知的资料, 并结合上述 5 个病例, 可以看出 MERS-CoV 已具备一定的人传人能力, 并主要发生在医务人员、在院的其他患者或探视的家属, 尚无证据表明该病毒具有持续人传人的能力。人际间传播可能主要通过飞沫经呼吸道传播, 也可能通过密切接触患者的分泌物或排泄物而传播。

### 3 临床特点

MERS 人传染人的中位潜伏期约 5 d (范围 1.9 ~ 14.7 d), 从发病到住院的中位时间大约 4 d, 从发病到住 ICU 的中位时间约 5 d。从发病到病死的中位时间约 12 d, 机械通气持续的中位时间为 16 d, 住 ICU 的持续中位时间为 30 d。在 ICU, MERS 患者的 90 d 病死率为 58%<sup>[6,22-23]</sup>。

MERS 的临床表现类似流感样疾病 (ILI)。SARS 和 MERS 具有一些共同的特征, 即发热伴寒战、头痛和干咳<sup>[6]</sup>。有些患者在 MERS 进展之前无症状或表现轻度呼吸道症状, 不伴发热或腹泻症状<sup>[24]</sup>。目前全球最大的一项 MERS 临床报道也来自于中东, 47 例中 28 例死亡 (60%), 且死亡率随年龄增高而增高; 45 例存在合并疾病 (糖尿病 68%, 高血压 34%, 冠心病 28%, 慢性肾病 49%), 仅 2 例体健; 临床表现发热占 98%, 畏寒、寒战占 87%, 咳嗽占 83%, 气促占 72%, 肌痛 32%, 消化系统症状常见 (腹泻 26%, 呕吐 21%, 腹痛 17%)<sup>[25]</sup>。与流感相似, 一些 MERS 患者仅主诉咽喉痛, 而病情较重的患者胸片常存在异常, 胸片最初可表现为单侧肺基底部炎性渗出, 类似肺叶/肺段肺炎的表现, 双肺间质浸润更为常见, 病灶也可呈现为卵圆形、结节样<sup>[6]</sup>或实变, 但空洞不是 MERS 肺炎的特征, 少量胸腔积液在 MERS 病例并不少见<sup>[22]</sup>。MERS 患者可迅速进展成 ARDS, 与严重流感 (H1N1) 或严重禽流感 (H7N9) 一样, 表现为严重低氧血症和双肺间质浸润。MERS 区别于流感的临床特征是相对高频度的肾脏受累, 即 MERS 相关肾衰竭<sup>[14-15,19]</sup>。与任何因呼吸衰竭而气管插管且长期机械通气的患者一样, 医院获得性肺炎 (无双重感染) 可能使 MERS 患者病情复杂化<sup>[6]</sup>。如果无阿拉伯半岛的旅游史及 MERS 患者接触史, MERS 的临床表现很难与其他严重病毒性肺炎相鉴别<sup>[22]</sup>。

### 4 实验室检查和诊断

MERS 非特异性实验室检查包括白细胞减少、相对淋巴细胞减少和血小板减少, 而血小板减少症较流感病毒性肺炎

少见。在住院 MERS 患者中, 血清转氨酶常轻度至中度升高。MERS-CoV 存在于血液、尿液和粪便, 其主要诊断方法包括病毒分离、病毒核酸检测, 而病毒分离作为实验室诊断的“金标准”; 病毒核酸检测可用于早期诊断, RT-PCR 检测证实下呼吸道分泌物存在 MERS-CoV。重症 MERS 患者的下呼吸道分泌物标本获得阳性可能性最高, 而不是鼻拭子<sup>[6,22-23]</sup>。根据我国 MERS 病例诊疗方案 (2015 年版), 具备下述 4 项之一, 即可确诊为 MERS 实验室确诊病例: 至少双靶标 PCR 检测阳性; 单个靶标 PCR 阳性产物, 经基因测序确认; 从呼吸道标本中分离出 MERS-CoV; 恢复期血清中 MERS-CoV 抗体较急性期血清抗体水平阳转或呈 4 倍以上升高。

### 5 治疗

MERS 临床上尚无有效的治疗方法, 多为支持性治疗, 且多数情况下机械通气或体外膜肺氧合是必要的, 同时要预防并发症。对伴有 ARDS 的患者需采取保护性通气及必要的循环支持, 预防性使用抗生素防止混合感染, 急性肾衰竭患者进行肾移植等<sup>[11,22,26-27]</sup>。对于一些重症患者使用大剂量糖皮质激素治疗是否得当? 从 SARS 及 H1N1 的使用结果看, 这种疗法被证明是有害而无益的。因此, WHO 并不推荐将此法用于治疗 MERS, 除非存在哮喘或顽固性休克<sup>[28]</sup>。I 型干扰素 (如干扰素- $\alpha$ , 特别是干扰素- $\beta$ ) 能够抑制体外培养细胞内的 MERS-CoV<sup>[29-30]</sup>。动物实验研究发现, 干扰素- $\alpha$ 2b 联合利巴韦林可减少冠状病毒复制, 且具有调节宿主免疫的作用, 但未用于人类 MERS 的临床治疗<sup>[31]</sup>。近期有研究表明, 干扰素- $\alpha$ 2b 联合利巴韦林对一些 MERS 患者是有效的, 但对伴有合并症的严重患者效果不佳<sup>[32]</sup>。在体外培养的细胞内, MERS-CoV 多肽抑制剂能够减少病毒复制, 其作用机制类似于抗 HIV 药物 (恩夫韦地), 这为 MERS 的治疗提供了一种新的选择<sup>[33]</sup>。人类单克隆中和抗体和康复患者的血清对于 MERS 患者可能是有效的<sup>[34-37]</sup>。目前尚无获批的 MERS-CoV 疫苗应用于临床, 但已有利用改造的牛痘病毒表达的 MERS-CoV 的 S 蛋白<sup>[38]</sup>, 且利用这种 S 蛋白制备的亚单位疫苗在小鼠体内可诱导产生 MERS-CoV 中和抗体<sup>[39]</sup>。

### 6 预防控制

MERS 感染控制方面必须要做的是隔离, 减少人与人之间传播。有 ILI 的患者, 尤其是来自阿拉伯半岛附近国家或其他疫源地的, 应避免旅行, 直至痊愈。家庭成员接触疑似或确诊 MERS 病例应戴口罩, 出现 ILI 时应避免乘公共交通。曾前往阿拉伯半岛或 MERS 疫源地旅行者, 14 d 内出现发热、咳嗽、气促, 需高度警惕, 凡是接触过这些有呼吸道症状的患者, 均需自最后接触之日起隔离观察 14 d<sup>[40]</sup>。MERS 高危人群也包括与那些疑似或确诊病例亲密接触的人。要注意观察高危人群的发热、咳嗽、气短及其他症状 (即寒战、肌肉疼痛、喉咙痛、恶心、呕吐或腹泻等) 14 d。任何对患者提供护理的医护人员、家庭成员或与患者接触过的人<sup>[31,41-43]</sup>,

出现症状应注意接触感染的控制与采取空气传播的预防措施<sup>[44]</sup>。在采集或进行检测 MERS 患者的呼吸道标本时,应严格遵守感染控制预防措施。同样为防止传染给家庭成员,应戴口罩,因为已证实 MERS 可在人与人之间传播,戴口罩和洗手是减少传播的重要干预措施。

已有研究<sup>[26,32,45]</sup>表明,医护人员接触或护理 MERS 患者,感染 MERS 的风险特别高。应当采取接触、空气传播的预防措施,适当的个人防护能够减少医务人员成为院内疑似或确诊 MERS 病例的风险<sup>[45]</sup>。由于 MERS-CoV 在呼吸道分泌物中存在多久尚不清楚,保持与患者接触、空气隔离直至出院是非常必要的。

## 7 小结

MERS 在与患者密切接触的家人或医护人员中可发生有限的人与人之间传播,从目前的资料看,MERS 发生大流行的可能性并不大。WHO 对 MERS 进行风险评估后指出,由于商务、宗教交流、旅游等人员往来,MERS 输入性病例出现的风险还是存在的,我国首个确诊病例即为输入性,加强防输入至关重要。目前对于 MERS 尚无特异性的有效药物或疫苗,目前卫计委推荐干扰素- $\alpha$ 2b 联合利巴韦林用于 MERS 的治疗。因此探索病毒的致病机制并研究出针对 MERS-CoV 有效的疫苗及药物将是未来的主要目标。

### [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] COLEMAN CM, FRIEMAN MB. Coronaviruses: important emerging human pathogens [J]. *J Virol*, 2014, 88(10) : 5209.
- [ 2 ] CHAN PK, CHAN MC. Tracing the SARS-coronavirus [J]. *J Thorac Dis*, 2013, 5(Suppl 2) : S118.
- [ 3 ] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Severe respiratory illness associated with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) -- worldwide, 2012-2013 [J]. *MMWR*, 2013, 62(23) : 480.
- [ 4 ] RAJ VS, OSTERHAUS AD, FOUCHIER RA, *et al.* MERS: emergence of a novel human coronavirus [J]. *Curr Opin Virol*, 2014, 5 : 58.
- [ 5 ] World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) - Saudi Arabia [Internet]. 2015 [updated 29 July 2015].
- [ 6 ] NOWOTNY N, KOLODZIEJEK J. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in dromedary camels, Oman, 2013 [J]. *Euro Surveill*, 2014, 19(16) : 20781.
- [ 7 ] HUI DS, MEMISH ZA, ZUMLA A. Severe acute respiratory syndrome vs. the Middle East respiratory syndrome [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2014, 20(3) : 233.
- [ 8 ] RAJ VS, MOU H, SMITS SL, *et al.* Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC [J]. *Nature*, 2013, 495(7440) : 251.
- [ 9 ] LIM PL, LEE TH, ROWE EK. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS CoV) : update 2013 [J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2013, 15(4) : 295.
- [ 10 ] ASSIRI A, AL-TAWFIQ JA, AL-RABEEAH AA, *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.
- [ 11 ] ZAKI AM, VAN BOHEEMEN S, BESTEBROER TM, *et al.* Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(19) : 1814.
- [ 12 ] AL-TAWFIQ JA. Middle East respiratory syndrome-coronavirus infection: an overview [J]. *J Infect Public Health*, 2013, 6(5) : 319.
- [ 13 ] BIALEK SR, ALLEN D, ALVARADO-RAMY F, *et al.* First confirmed cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection in the United States, updated information on the epidemiology of MERS-CoV infection, and guidance for the public, clinicians, and public health authorities-May 2014 [J]. *MMWR*, 2014, 63(19) : 431.
- [ 14 ] CUNHA BA. Influenza: historical aspects of epidemics and pandemics [J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2004, 18(1) : 141.
- [ 15 ] CUNHA BA. Swine Influenza (H1N1) pneumonia: clinical considerations [J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2010, 24(1) : 203.
- [ 16 ] ZUMLA AI, MEMISH ZA. Middle East respiratory syndrome coronavirus: epidemic potential or a storm in a teacup? [J]. *Eur Respir J*, 2014, 43(5) : 1243.
- [ 17 ] BREBAN R, RIOU J, FONTANET A. Inter-human transmissibility of Middle East respiratory syndrome coronavirus: estimation of pandemic risk [J]. *Lancet*, 2013, 382(9893) : 694.
- [ 18 ] MEMISH ZA, ZUMLA AI, AL-TAWFIQ JA. How great is the risk of Middle East respiratory syndrome coronavirus to the global population? [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2013, 11(10) : 979.
- [ 19 ] GAO HN, LU HZ, CAO B, *et al.* Clinical findings in 111 cases of influenza A (H7N9) virus infection [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(24) : 2277.
- [ 20 ] CUNAH CB, OPAL SM. Middle East respiratory syndrome (MERS) A new zoonotic viral pneumonia [J]. *Virulence*, 2014, 5(6) : 650.
- [ 21 ] WU J, YI L, ZOU L, *et al.* Imported case of MERS-CoV infection identified in China, May 2015: detection and lesson learned [J]. *Euro Surveill*, 2015, 20(24) : 21158.
- [ 22 ] ARABI YM, ARIFI AA, BALKHY HH, *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection [J]. *Ann Intern Med*, 2014, 160(6) : 389.
- [ 23 ] DROSTEN C, SEILMAIER M, CORMAN VM, *et al.* Clinical features and virological analysis of a case of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection [J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(9) : 745.
- [ 24 ] OMRANI AS, MATIN MA, HADDAD Q, *et al.* A family cluster of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus infections related to a likely unrecognized asymptomatic or mild case [J]. *Int J Infect Dis*, 2013, 17(9) : e668.

- [25] ASSIRI A, AL-TAWFIQ JA, AL-RABEEAH AA, *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.
- [26] GUERY B, POISSY J, EL MANSOUF L, *et al.* Clinical features and viral diagnosis of two cases of infection with Middle East Respiratory Syndrome coronavirus: a report of nosocomial transmission[J]. *Lancet*, 2013, 381(9885):2265.
- [27] BERMINGHAM A, CHAND MA, BROWN CS, *et al.* Severe respiratory illness caused by a novel coronavirus, in a patient transferred to the United Kingdom from the Middle East, September 2012[J]. *Euro Surveill*, 2012, 17(40):20290.
- [28] 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, 5.
- [29] ZIELECKI F, WEBER M, EICKMANN M, *et al.* Human cell tropism and innate immune system interactions of human respiratory coronavirus EMC compared to those of severe acute respiratory syndrome coronavirus[J]. *J Virol*, 2013, 87(9):5300.
- [30] CHAN RW, CHAN MC, AGNIHOTHRAM S, *et al.* Tropism of and innate immune responses to the novel human beta-coronavirus lineage C virus in human *ex vivo* respiratory organ cultures[J]. *J Virol*, 2013, 87(12):6604.
- [31] FALZARANO D, DE WIT E, RASMUSSEN AL, *et al.* Treatment with interferon- $\alpha$  2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques[J]. *Nat Med*, 2013, 19(10):1313.
- [32] AL-TAWFIQ JA, MOMATTIN H, DIB J, *et al.* Ribavirin and interferon therapy in patients infected with the Middle East respiratory syndrome coronavirus: an observational study[J]. *Int J Infect Dis*, 2014, 20:42.
- [33] LU L, LIU Q, ZHU Y, *et al.* Structure-based discovery of Middle East respiratory syndrome coronavirus fusion inhibitor[J]. *Nat Commun*, 2014, 5:3067.
- [34] JIANG L, WANG N, ZUO T, *et al.* Potent neutralization of MERS-CoV by human neutralizing monoclonal antibodies to the viral spike glycoprotein[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(234):234ra59.
- [35] ISARIC PHE. Treatment of MERS-CoV: Information for clinicians. Clinical decision-making support for treatment of MERS-CoV[R]. [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/360424/MERS\\_COV\\_information\\_for\\_clinicians\\_17\\_July.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/360424/MERS_COV_information_for_clinicians_17_July.pdf) (accessed April 13, 2015).
- [36] YING T, DU L, JU TW, *et al.* Exceptionally potent neutralization of Middle East respiratory syndrome coronavirus by human monoclonal antibodies[J]. *J Virol*, 2014, 88(14):7796.
- [37] TANG XC, AGNIHOTHRAM SS, JIAO Y, *et al.* Identification of human neutralizing antibodies against MERS-CoV and their role in virus adaptive evolution[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2014, 111(19):E2018.
- [38] SONG F, FUX R, PROVACIA LB, *et al.* Middle East respiratory syndrome coronavirus spike protein delivered by modified vaccinia virus Ankara efficiently induces virus-neutralizing antibodies[J]. *J Virol*, 2013, 87(21):11950.
- [39] COLEMAN CM, LIU YV, MU H, *et al.* Purified coronavirus spike protein nanoparticles induce coronavirus neutralizing antibodies in mice[J]. *Vaccine*, 2014, 32(26):3169.
- [40] MAILLES A, BLANCKAERT K, CHAUD P, *et al.* 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 Surveill*, 2013, 18(24):20502.
- [41] MOMATTIN H, MOHAMMED K, ZUMLA A, *et al.* Therapeutic options for Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) - possible lessons from a systematic review of SARS-CoV therapy[J]. *Int J Infect Dis*, 2013, 17(10):e792.
- [42] ASSIRI A, MCGEER A, PERL TM, *et al.* Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(5):407.
- [43] HARRIMAN K, BROSSEAU L, TRIVEDI K. Hospital-associated Middle East respiratory syndrome coronavirus infections[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369:1761.
- [44] ELACHOLA H, ASSIRI AM, MEMISH ZA. Mass gathering-related mask use during 2009 pandemic influenza A(H1N1) and Middle East respiratory syndrome coronavirus[J]. *Int J Infect Dis*, 2014, 20:77.
- [45] MEMISH ZA, ZUMLA AI, ASSIRI A. Middle East respiratory syndrome coronavirus infections in health care workers[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(9):884.

( 本文编辑 刘璐 )