

马来西亚爆发COVID-19

阿希塔·山迪亚卡

隶属机构：马来西亚雪兰莪州林肯大学学院生物技术学院医学科学系

摘要：2020年，全世界出现了对公共卫生重大的威胁。新型严重急性呼吸系统综合症冠状病毒2（SARS-CoV-2）疫情于2019年12月从中国湖北省武汉市爆发并蔓延至世界其他地区。这种疾病被世界卫生组织命名为COVID-19。迄今为止（2020年4月17日）共有2,230,439例COVID-19病例；全球报告了150,810例死亡病例和564,210例康复病例。本综述就SARS-CoV-2的形态、致病机制、SARS-CoV与中东呼吸综合征和严重急性呼吸综合症的异同、传播方式、诊断、治疗和预防措施进行了研究。从马来西亚的角度探讨了COVID-19的爆发，并探讨了COVID-19爆发期间的精神卫生保健。迄今为止，还没有针对COVID-19的疫苗或特定治疗方法。因此，预防措施对于预防和控制SARS-CoV-2病毒的快速传播非常重要。防备应该是未来大流行爆发的优先事项。

关键词：COVID-19；马来西亚；SARS-CoV-2

COVID-19 Outbreak in Malaysia

Asita Sandagaaga Uno

Department of Medical Science, Faculty of Biotechnology, Lincoln University College, Selangor, Malaysia

Abstract: In 2020 a significant threat to public health emerged around the world. The novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) epidemic outbreak emerged in December 2019 from Wuhan City, Hubei Province, China and spread to the rest of the world. This disease was named COVID-19 by World Health Organization. To date (17th April 2020) a total of 2,230,439 cases of COVID-19; 150,810 cases of deaths and 564,210 recovered cases have been reported worldwide. In this review the SARS-CoV-2 morphology, pathogenic mechanism, similarities and differences between SARS-CoV and Middle East Respiratory Syndrome and severe acute respiratory syndrome, transmission mode, diagnosis, treatment, and preventive measures were investigated. The outbreak of COVID-19 from a Malaysian perspective was explored and mental health care during the COVID-19 outbreak was explored. To date, there is no vaccine or no specific treatment for COVID-19. Therefore, preventive measures are very important to prevent and control the rapid spread of the SARS-CoV-2 virus. Preparedness should be a priority for future pandemic outbreaks.

Keywords: COVID-19; Malaysia; SARS-CoV-2

介绍：

新型冠状病毒（COVID-19）SARS-CoV-2起源于中国武汉，并已导致全球大流行。世界卫生组织（WHO）宣布COVID-19已成为全球健康问题。COVID-19的典型症状包括发热、喉咙痛、疲劳、咳嗽和呼吸困难，并伴有近期接触的症状。由于世界各国政府的干预和控制措施以及个人行为（如戴口罩和社会隔离）的变化，全球新增确诊和疑似病例数量一直在减少。然而，传播风险尚未消除，COVID-19的爆发仍然是临床医生面临的主要挑战。大多数COVID-19患者患有轻度或中度疾病，但高达5-10%的患者出现严重甚至危及生命的病程。死

亡率约为2%。因此，迫切需要有效和特异性的抗病毒治疗。目前，辅助护理措施，如通气充氧和液体管理仍然是护理的标准。一些临床试验正在试图确定对抗该疾病的最有效药物或组合，强烈建议将患者纳入正在进行的试验。只有在随机临床试验的背景下，才能证明抗病毒药物是安全有效的。目前正在评估几种药物，例如氯喹、羟氯喹、法匹拉韦、单克隆抗体、反义RNA、皮质类固醇、恢复期血浆和疫苗。大量的治疗干预旨在确定最有效的治疗方案。

SARS-CoV-2在人体中的感染和致病性最初是被报道在肺部的，但进一步的研究发现SARS-CoV-2感染易

感染其他器官，包括肝脏、大脑、肾脏和肠道。研究报告称，SARS-CoV-2 在宿主体内的平均潜伏期约为 4-5 天，然后在 11-12 天后出现症状。值得注意的是，在某些情况下，感染 SARS-CoV-2 的患者可能完全无症状，但可能会传播病毒。严重感染的 COVID-19 患者会出现急性呼吸窘迫综合征（ARDS，一种与病毒性肺炎和低氧血症相关的常见临床并发症。鉴于严重的 COVID-19 疾病对应于免疫反应改变和细胞因子风暴过大，重要的是要了解和设计一种更好的治疗方法来治疗已存在免疫共病的患者，例如自身免疫性疾病和癌症。

SARS-CoV-2 迅速传播到其他国家，包括韩国、台湾、泰国、新加坡、日本、意大利、伊朗、西班牙、美国、英国，并于 2020 年 3 月 12 日被世界卫生组织列为大流行。截至 2020 年 4 月 17 日，共有 2, 230, 439 例 COVID-19 病例；全世界已报告 150, 810 例死亡病例和 564, 210 例康复病例。美国的 COVID-19 病例数最高（686, 431）和死亡人数（35, 578），但已有 58, 179 名美国患者从 COVID-19 中康复。2020 年 4 月 17 日，美国共报告 8, 861 例新病例和 961 例新死亡。美国、意大利、西班牙、英国、土耳其和俄罗斯的病例数呈指数正在增长。本文描述了 COVID-19 及其在马来西亚的爆发。

1. SARS-CoV-2

1.1 形态学及发病机制

SARS-CoV-2 是一种 β 冠状病毒，它是一个大的、球形的、有包膜的、非分段的正义单链 RNA 病毒基因组，大约 30 kb。它由 4 种主要结构蛋白组成，分别是刺突糖蛋白（S）、膜蛋白（M）、包膜蛋白（E）和核衣壳蛋白（N）。SARS-CoV-2 使用其尖峰来抑制中和抗体的活性。中和抗体主要参与防止病毒颗粒与宿主细胞相互作用感染细胞。S 蛋白包含 S1 和 S2 结构域，SARS-CoV-2 的 S1 结构域与称为血管紧张素转换酶 2（ACE-2）的特定宿主细胞受体之间的相互作用促进了 S 蛋白的构象变化。病毒通过 S2 结构域介导与宿主细胞膜的膜融合并进入宿主细胞（特别是肺泡上皮细胞）。

1.2 SARS-CoV、MERS-SARS 和 SARS-CoV-2 的异同

1.2.1 非典冠状病毒（SARS-CoV）

冠状病毒家族之所以如此命名，是因为病毒表面存在大的刺突蛋白分子，使病毒粒子呈皇冠状；冠状病毒基因组是 RNA 病毒中最大的。该家族已被分类为至少三个主要属（ α 、 β 和 γ ）。在这个家族中，目前已知有七种病毒感染人类，即来自 α 属的 NL63 和 229E 以及来自 β 属的 OC43、HKU1、SARS-CoV、MERS-CoV 和 SARS-CoV-2。SARS-CoV 是一种正链 RNA 病毒，

属于冠状病毒科、巢状病毒目、Beta 冠状病毒属、B 系（来自国际病毒分类委员会）。它的特征是一种巨大的、有包膜的正链 RNA 病毒，其基因组包含 29, 727 个核苷酸（约 30 kb），其中 41% 是鸟嘌呤或胞嘧啶。该病毒的基因组体具有 5'-复制酶（rep）的原始基因顺序，约占基因组的三分之二，由大基因 ORF1a 和 ORF1b 组成。rep 基因的 ORF1a 和 ORF1b 编码两个大的多聚蛋白，称为 pp1a（486 kDa）和 pp1ab（790 kDa）。此外，3' 结构刺突（S）、包膜（E）、膜（M）和核衣壳（N）蛋白由 rep 基因下游的四个开放阅读框（ORF）编码。rep 基因产物是从基因组 RNA 翻译的，而剩余的病毒蛋白是从亚基因组 mRNA 翻译的。除了原始基因外，SARS-CoV 基因组还编码另外八种假定的辅助蛋白，称为 ORF 3a、3b、6、7a、7b、8a、8b 和 9b，其长度从 39 到 274 个氨基酸不等。尽管 SARS-CoV rep 基因和结构蛋白与其他冠状病毒有一些序列同源性，但辅助蛋白在氨基酸水平上与其他冠状病毒的病毒蛋白没有显示出实质性的同源性。

1.2.2 中东呼吸综合征冠状病毒（MERS-SARS）

尽管 MERS-CoV 与 SARS-CoV 属于同一科、目和属，但它是第一个被确定为基因组大小为 30, 119 个核苷酸的“新型冠状病毒”的 β 冠状病毒谱系 C 成员。MERS-CoV 的基因组编码 10 种蛋白质。这 10 种蛋白质包括两种复制酶多蛋白（ORF1ab 和 ORF1a）、四种结构蛋白（E、N、S 和 M）和四种非结构蛋白（ORF 3、4a、4b 和 5）（32）。除了 rep 和结构基因外，结构蛋白基因之间还散布着一些辅助蛋白基因，这些基因可能会干扰受感染动物的宿主先天免疫反应。

1.2.3 非典冠状病毒（SARS-CoV-2）

尽管 SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 和 MERS-CoV 属于同一科属，但基因组分析显示 SARS-CoV-2 和 SARS-CoV 之间存在更大的相似性。因此，研究人员将其归类为 B 系成员（来自国际病毒分类委员会）。最初，国际病毒分类委员会冠状病毒科研究小组将该病毒鉴定为与严重急性呼吸综合征相关冠状病毒物种的人类和蝙蝠严重急性呼吸综合征冠状病毒（SARS-CoVs）原型的姐妹进化枝。后来，它被标记为 SARS-CoV-2。SARS-CoV-2 的 RNA 基因组长度为 30, 000 个碱基。在其他 β 冠状病毒中，这种病毒的特点是具有独特的多碱基切割位点组合，这种独特的特征已知会增加其他病毒的致病性和传播性。

对 SARS-CoV-2 的基因组分析显示，该基因组由六个主要的 ORF 组成，与 SARS-CoV 的核苷酸序列同一性

不到 80%。然而，ORF1ab 氨基酸序列中的 7 个保守复制酶结构域与 SARS-CoV 中的复制酶结构域具有 94.4% 的同一性。基因组分析还显示，SARS-CoV-2 基因组与蝙蝠冠状病毒 (Bat CoV RaTG13) 的基因组高度相似，序列同一性为 96.2%。此外，受体结合刺突蛋白与蝙蝠冠状病毒 RaTG13 具有 93.1% 的相似性。同时，相对于 SARS-CoV，在 SARS-CoV-2 的 S 基因序列中观察到显著差异，包括 N 端结构域的三个短插入，受体中五分之四的关键残基发生变化结合基序，以及在 SARS-CoV-2 刺突糖蛋白的 S1/S2 边界处存在意想不到的弗林蛋白酶切割位点。这种插入是区分 SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 和几种 SARS 相关冠状病毒 (SARSr-CoVs) 的新特征。

1.3 传播

SARS-CoV-2 在人与人之间迅速传播，但最初的假设是，SARS-CoV-2 是通过与中间宿主直接接触由动物传播给人类的。食用受感染的生肉或半熟肉也可能导致病毒传播。COVID-19 是一种人畜共患病，其中动物病毒发生突变，使其能够在人体内感染和复制，并在人群中迅速传播。该病毒由无症状感染者和有症状者通过口腔液滴传播。这些飞沫通常在感染者咳嗽或打喷嚏时排出。一旦出现症状，它们的传染性就会越来越低，因此一个人的病毒载量会稳步下降。然而，受感染的人从 COVID-19 中恢复约 2 周后，他们的唾液和粪便中都会不断排出病毒。症状轻微或无症状的感染者的上呼吸道病毒载量可能非常高。他们可以通过吐痰、触摸嘴巴或鼻子或可能通过说话来传播病毒。研究还发现 SARS-CoV-2 在表面上持续存活数天。发烧、干咳和疲倦是最常报告的症状，在轻微的情况下，人们可能只会流鼻涕或喉咙痛。在最严重的情况下，感染者会出现呼吸困难，最终可能会出现器官衰竭，有些病例是致命的。中国当局已将武汉人隔离或封锁，并停止了出城的火车和航班。他们已经暂停了某些长途巴士路线，包括那些从北京出发或到达北京的路线。3 月 11 日，世卫组织宣布此次疫情为大流行，这意味着多个国家的人际传播持续存在，导致疾病或死亡。

1.4 症状

COVID-19 症状通常表现为发烧、干咳和疲倦。一些感染者可能有轻微的症状，如头痛、肌肉疼痛、流鼻涕、喉咙痛或腹泻。一些 COVID-19 患者可能患有严重的肺炎、器官衰竭 (例如肾脏)、急性呼吸道感染和感染性休克，这可能导致死亡。但是，也有一些感染者没有出现任何症状，也不会感到不适。这些人被称为无症状携带者。极易感染 COVID-19 的人群是老年人、幼儿、

孕妇以及患有高血压、糖尿病、心脏病、肾脏和肝脏疾病等慢性病的人，此外还有包括癌症患者在内的免疫功能低下的人、艾滋病毒、自身免疫性疾病和吸烟者。

1.5 治疗

迄今为止，尚无经世界卫生组织证实可有效对抗 COVID-19 的疫苗或特定抗病毒疗法。但是，有许多疫苗可能被重新用于治疗 COVID-19。

1.5.1 疫苗平台

目前的方法包括经典的灭活和减毒疫苗、病毒蛋白 S 亚基、病毒样颗粒 (VLP)、基于病毒载体的疫苗以及基于 DNA 和 RNA 的较新疫苗。鉴于 2003 年针对 S 亚基的 SARS-CoV 疫苗开发的先前经验，一些 SARS-CoV-2 疫苗直接进入人体临床试验提供了先机。

刺突 (S) 蛋白是 COVID-19 疫苗开发的关键抗原靶点。值得注意的是，SARS-CoV-2 刺突蛋白诱导强烈的 CD4+ T 细胞反应，这与抗 SARS-CoV-2 IgG 和 IgA 滴度的大小相关。此外，在小鼠模型和人体临床试验中，编码 SARS-CoV-2 S 蛋白的疫苗引发了中和感染所需的体液和细胞免疫反应。基于几个不同的开发平台，已经确定了多个针对 COVID-19 的候选疫苗 (>280)。

大量不同的疫苗目前处于临床前开发阶段。一种新型口服 SARS-Cov-2 疫苗使用食品级安全的酿酒酵母作为靶向 S 蛋白的载体。处于不同开发阶段的基于 mRNA 的疫苗也在进行中；BTN162 (由德国美因茨 BioTech 开发) 将核酸包裹在 80 nm 可电离的糖脂纳米颗粒中，预计很快将进入临床试验测试。CureVac (德国蒂宾根) 和辉瑞 (美国纽约州纽约市) 正在开发其他 mRNA 疫苗。Altimmune Inc. (美国马里兰州盖瑟斯堡) 和强生公司 (美国新泽西州新不伦瑞克) 也正在开发基于鼻内重组腺病毒的疫苗。Codagenix 与印度的 Serum 研究所合作，正在开发一种具有优化密码子与非优化密码子交换的减毒活疫苗。由慢病毒载体修饰的抗原呈递细胞作为“小基因”表达基于树突状细胞的 SARS-Cov-2 部分，构成了深圳基因免疫医学研究所正在开发的另外两种疫苗的基础。基于蛋白质的疫苗是最大的类别，占有正在开发的候选疫苗的 31%。其他疫苗基于病毒载体、灭活病毒和病毒样颗粒，分别占 21%、16% 和 5%。

1.5.1.1 蛋白质疫苗 (PV)

蛋白质疫苗是通过重组 DNA (rDNA) 技术方法生产的，在不同的宿主表达系统 (如大肠杆菌、酵母、昆虫细胞和哺乳动物细胞) 中表达病毒表面蛋白 (全长 S 蛋白或其 RBD 结构域) 并且能够在宿主免疫系统中引发抗原性。值得注意的是，基于该技术的疫苗包括目前市场

上的乙型肝炎、流感 (FluBlok)、人乳头瘤病毒 (HPV) 和乙型脑膜炎球菌。几种基于 COVID-19 蛋白质的疫苗处于临床开发的后期阶段。由 Novavax 开发的基于 PV 的疫苗 NVX-CoV2373 (一种基于纳米颗粒的重组预融合 S 蛋白) 目前正处于 3 期临床试验中, 对 SARS CoV-2 的有效率为 96%。有趣的是, 与其他疫苗类型 (即基于病毒载体的疫苗和 mRNA 疫苗) 相比, 据报道 NVX-CoV2373 产生了更高滴度的总抗体以及针对 SARS CoV-2 病毒的中和抗体。此外, 与 Matrix-M1 佐剂组合可诱导多功能 CD4+ T 细胞反应, 这反映在 IL-2、IFN-、TNF- 产生水平增加。另一种基于肽的 COVID-19 疫苗 UB-612 (由 Vaxxinity 开发) 是第一个“多表位”(源自 RBD、S2 蛋白以及 SARS-CoV-2 病毒的膜和核蛋白区域) 疫苗产生的中和抗体滴度高于人类恢复期血清。值得注意的是, UB-612 在 1 期临床试验的 100% 参与者中诱导中和抗体。

与其他疫苗平台相比, 基于重组蛋白的疫苗具有明显的优势。与 mRNA 疫苗相比, 它们可诱导安全和强大的免疫反应 (连同佐剂), 易于产生, 并且对储存和分发的要求要低得多。此外, 与基于病毒载体的疫苗不同, 它们不存在预先存在腺病毒免疫的风险。然而, PV 的一个主要限制是难以表达膜结合的刺突蛋白, 这可能会影响产量。此外, 人们担心全长刺突蛋白会引发不良免疫反应。尽管 RBD 是一种相对较小的蛋白质并且更易于纯化, 但它缺乏其他中和表位, 使得基于 RBD 的疫苗不如全长版本有效。此外, 基于蛋白质的疫苗通常通过肌肉内 (IM) 注射, 预计不会产生强大的黏膜免疫。基于病毒样颗粒 (VLP) 的疫苗是蛋白质疫苗的一个子集, 由病毒衣壳衍生的部分或全部蛋白质构成, 然后可以自组装成病毒样结构。由于 VLP 无法复制, 因此它们为减毒活疫苗 (LAV) 提供了更安全的替代方案。FDA 批准的所有四种乙型肝炎和 HPV 疫苗均基于高度纯化的 VLP。目前, 三个 VLP 候选人正在临床开发中, 以针对 COVID-19。

1.5.1.2 核酸疫苗

基于核酸的疫苗 (例如 mRNA 和 DNA 疫苗) 编码遗传指令以使用宿主细胞翻译机制合成蛋白质抗原。这样的平台在操作编码抗原方面提供了极大的灵活性, 这反过来又显示出快速生产的巨大潜力。核酸疫苗可进一步分为基于 mRNA 和 DNA 的疫苗。

1.5.1.2.1 mRNA 疫苗

mRNA 疫苗包含一个 RNA 分子, 包裹在脂质纳米颗粒 (LNP) 中。肌肉注射后, LNP-mRNA 被内化在宿主细胞中, 并作为合成全长刺突蛋白抗原的模板。与传统方

法相比, mRNA 疫苗在安全性、成本效益以及诱导细胞和抗体介导的免疫反应方面具有多重优势。

辉瑞/BioNTech (BNT162b2) 和 Moderna (mRNA-1273) 的两种 mRNA 疫苗已在多个国家获得紧急使用授权 (EUA)。BNT162b2 和 mRNA-1273 在预防 COVID-19 疾病方面的疫苗效力分别为 95% 和 94.1%。mRNA-1273 疫苗对严重的 COVID-19 疾病有 100% 的疗效。值得注意的是, 与恢复期血清组相比, BNT162b2 和 mRNA-1273 疫苗均诱导更高的 GMT (几何平均滴度) 和 PRNT80 (斑块减少中和测试) 值。此外, 这两种 mRNA 疫苗在几乎所有受体中都诱导了强烈的 CD4+ T 细胞反应。对于实体器官移植受者, 第三剂 BNT162b2 疫苗的施用显着提高了疫苗的免疫原性, 没有任何患者报告 COVID-19 病例。

1.5.1.2.2 DNA 疫苗

DNA 疫苗基于含有哺乳动物表达启动子和编码免疫原性刺突蛋白抗原的转基因的质粒 DNA 构建体。与传统方法相比, DNA 疫苗具有多种优势, 例如诱导广泛的免疫反应、热稳定性、在单一疫苗中编码多种抗原的可能性、在细菌中有效的大规模生产和成本效益。

1.5.1.3 基于病毒载体的疫苗

基于病毒载体的疫苗由转基因病毒 (即载体) 组成, 以使用宿主翻译机制表达外来抗原。腺病毒、麻疹、慢病毒和水疱性口炎病毒 (VSV) 载体是疫苗开发中常用的载体设计。病毒载体疫苗可大致分为非复制型病毒载体疫苗和复制型载体疫苗。

用于非复制病毒疫苗设计的非复制病毒载体疫苗和先进的候选载体。由于病毒结构基因 (E1 和 E3) 的缺失, 它们通常会导导致复制无效, 因此不会形成新的病毒颗粒。已对非复制载体进行工程改造以产生编码的抗原, 即刺突/RBD 蛋白, 因此体液和细胞免疫反应均受到刺激。然而, 主要缺点之一是这些载体中的一些由于预先存在的载体免疫而被部分中和, 从而降低了疫苗效力。

复制病毒载体疫苗可以在宿主细胞中自我繁殖, 因此较低的剂量可能能够诱导强大的免疫反应。北京万泰生物药房正在开发一种基于鼻内流感-RBD 的 COVID-19 疫苗, 并处于 2 期试验阶。多种候选疫苗, 包括基于慢病毒、水疱性口炎病毒 (VSV) 和新城疫病毒 (NDV) 的载体, 正在临床开发中。NDV 载体具有几个优点, 因为它在人体中是安全的, 并且可以在鸡胚中扩增, 因此可以实现高产量、低每剂成本并提供鼻内给药途径。

1.5.1.4 灭活疫苗 (IV)

IV 是通过 SARS-CoV-2 病毒的化学中和 (通常通

过 β -丙内酯)产生的,使用 Vero 细胞系在条件培养基中繁殖。IV 传统上对脊髓灰质炎、狂犬病和甲型肝炎有效,并且与其他疫苗类型相比,显示出有希望的针对 SARS-CoV-2 的抗体滴度。几个 IV 候选药物正在进行临床试验,CoronaVac (由科兴开发)目前处于临床开发的晚期阶段。该疫苗已获准在中国使用,并在多个国家获得 EUA。在巴西,研究人员发现它的功效为 50.65%。此外,COVAXIN (由印度 Bharat Biotech 开发)获得了在印度紧急使用的授权,试验结果表明对轻度、中度和重度 COVID-19 疾病的有效率为 78%。这种方法的优点是这些疫苗中的灭活病毒不能经历活跃的复制周期,并且通常被认为比减毒活疫苗结构更安全。灭活病毒很可能引发免疫反应,不仅针对 SARS-CoV-2 的 S 蛋白,而且针对整个病毒,因为整个灭活病毒都呈递给免疫系统。然而,制造非常耗时,并且需要生物安全 3 级设施。

1.5.1.5 减毒活疫苗 (LAV)

减毒活疫苗是通过产生具有有限复制能力的病毒的弱化版本来生产的,但仍保留与自然感染相当的诱导抗病毒免疫反应的能力。这些疫苗通常会诱导抗体和细胞介导的免疫反应。LAV 的一个关键优势是它们可以通过鼻内给药来诱导黏膜免疫反应,从而保护上呼吸道,这是 SARS-CoV-2 病毒复制的主要进入位点。目前,临床开发中有两种候选药物 (COVI-VAC 和 MV-014-212),它们都使用密码子去优化方法进行病毒减毒。

1.6 预防措施

由于没有针对 COVID-19 的安全有效的药物,世界卫生组织制定了在大流行期间遵守的严格指南。为了遏制 SARS-CoV-2 在全球的传播,制定和遵守标准预防措施非常重要。预防措施,例如定期用肥皂或消毒剂洗手、避免握手、戴口罩和手套、保持 1-2 米的社交距离、咳嗽时用一次性纸巾或弯曲的肘部咳嗽,如果出现症状则自我隔离、避免聚会和不必要的前往受影响地区可以抑制病毒感染的传播。

2. 马来西亚的 COVID-19

截至 2020 年 4 月 17 日,马来西亚卫生部 (MOH) 报告了 5,251 例 COVID-19 病例,包括 86 例死亡和 2,967 例康复病例。迄今为止 (2020 年 4 月 17 日),马来西亚雪兰莪州的 COVID-19 确诊病例 (1,338 例) 是最高的。政府宣布 27 个地区为红区,包括南接班底谷 (592)、乌鲁冷岳县 (446)、八打灵再也 (366)、芙蓉 (288)、古晋 (255) 和居銮 (221) 在这些地区发现的阳性病例。2020 年 1 月 25 日,在马来西亚发现了第一例 COVID-19 病例,可追溯到之前在新加坡与感染者有过

密切接触的 3 名中国公民。他们于 2020 年 1 月 24 日经新加坡进入马来西亚。他们在马来西亚雪兰莪的双溪毛糯医院接受治疗。卫生部迅速制定了管理 COVID-19 的标准指南,并在马来西亚的每个州专门指定了 34 家医院和筛查中心 [包括吉隆坡医院 (吉隆坡)、双溪毛糯医院 (雪兰莪)、端姑嘉发医院 (森美兰)、皇后花园医院 (新山)、美里医院 (砂拉越)、斗湖医院 (沙巴)。第一位马来西亚人于 2020 年 2 月 4 日确诊感染 COVID-19。这位 41 岁的男子最近从新加坡返回,当时他开始发烧和咳嗽。他在雪兰莪的双溪毛糯医院被隔离。同一天,一名自 2020 年 1 月 29 日起在兰卡威苏丹娜玛丽哈医院被隔离的 4 岁中国国民女孩已经康复出院并获准返回中国。在马来西亚,这是自疫情爆发以来首位从 COVID-19 中康复的患者。

据报道,一名 40 岁的马来西亚女性于 2020 年 2 月 6 日对 COVID-19 呈阳性。她没有前往受感染地区的旅行史,但是,她是该 41 岁男子的妹妹。在 2020 年 2 月 4 日,她是马来西亚首位通过本地传播感染该病毒的 COVID-19 患者。她于 2020 年 2 月 1 日出现发烧和喉咙痛,并于次日出现咳嗽。她于 2020 年 2 月 3 日在亚罗士打的娜峇希雅医院被隔离。2020 年 3 月 12 日,马来西亚报告了首例 COVID-19 零星病例,感染者既没有去过疫区,也没有接触过感染者。

2020 年 3 月,报告的 COVID-19 病例数量增长相对缓慢,直到吉隆坡斯里八打灵发生宗教事件,导致病例呈指数增长。事件发生几周后,马来西亚记录的东南亚 COVID-19 阳性病例数量最多。宗教群众集会是一个为期 4 天的活动,有 16,000 人参加,其中包括来自马来西亚以外的 1,500 人。COVID-19 传播到马来西亚其他州和邻国,如文莱、柬埔寨、印度尼西亚、泰国、新加坡、菲律宾和越南,被传播。报告了当地社区内的零星传播病例。一名参加宗教活动的 53 岁男子返回文莱后被确认为阳性。他是 2020 年 3 月 9 日在文莱都东发现的首例 COVID-19 阳性病例。他的症状于 2020 年 3 月 7 日开始出现,他被隔离在都东国家隔离中心接受治疗。

2020 年 3 月 16 日,阳性病例数超过 553 例,马来西亚总理宣布了一项运动控制令 (MCO)。社交距离将保持 14 天 (2020 年 3 月 18 日至 31 日),以减少 COVID-19 的快速传播。自 2020 年 3 月 18 日起,政府限制人们前往其他州或受 COVID-19 影响的地区。1 个家庭中只有 1 人可以离家外出购买必需品。

2020 年 3 月 17 日,马来西亚确认了 2 例与 COVID-19 相关的死亡,一名来自砂拉越古晋的 60 岁男子,他

有慢性病史，一名来自柔佛州新山的 34 岁男子，他参加了在吉隆坡斯里八打灵举行的宗教聚会。由于阳性病例的数量仍然相对较高，因此在 2020 年 3 月 25 日，MCO 进一步从 14 天延长至 2020 年 4 月 14 日。

2020 年 4 月 6 日又发现了两个集群组，起源于砂拉越古晋的宗教聚会，导致 83 例 COVID-19 确诊病例，以及在雪兰莪州巴鲁班吉举行的婚礼，导致 88 例阳性病例。卫生部于 2020 年 4 月 8 日在林茂发现了一个新的 COVID-19 病例亚群。该亚群与吉隆坡斯里八打灵的宗教聚会有关。有 27 人感染了 SARS-CoV-2 病毒。

截至 2020 年 4 月 10 日，马来西亚卫生部共报告了 4,346 例 COVID-19 病例，包括 70 例死亡和 1,830 例康复病例。此外，世卫组织估计马来西亚的 COVID-19 病例数将呈指数增长并在 4 月中旬达到顶峰，因此政府将 MCO 再延长 14 天，直至 2020 年 4 月 28 日。

政府对吉隆坡的特定地区（包括居銮、乌鲁冷岳县、Menara City One、雪兰莪大厦和马来亚大厦）实施“强化运动控制令（EMCO）”，有效期至 2020 年 4 月 28 日。在 EMCO 下的居民不得离开房屋（政府向受影响的居民提供食物）、接待访客或进入 COVID-19 受影响地区。卫生官员必须对所有居民进行 COVID-19 筛查。卫生部于 2020 年 4 月 14 日在森美兰州森达延发现了一组新的 COVID-19 病例，其中 39 人被确定为 COVID-19 阳性。迄今为止，卫生部已在整个马来西亚报告了 29 个病毒群。卫生部于 2020 年 4 月 17 日报告了 69 例 COVID-19 阳性病例，这是自 2020 年 3 月 14 日以来病例数首次少于 100 例。

3. 缓解策略

3.1 加强行动管制令

从 3 月 27 日起，特定地点将受到更严格的命令，称为 EMCO。马来西亚通过首先确定高风险地区 and 地区，采取有针对性的方法来应对 COVID-19 流行病。在 14 天内没有活跃或累计病例的地区称为绿区，14 天内累计病例 1 至 20 例的称为黄区，14 天内累计病例 21 至 40 例的称为橙色区，而在 14 天内累计病例超过 40 例的被称为红色或高风险区。在每个红色区域内，都会确定潜在的爆炸地点，并且可以在这些地点执行 EMCO。截至 2020 年 4 月 23 日，已指定了 7 个 EMCO，在警察和武装部队的协助下实施了全面封锁。EMCO 可以在村庄、住宅区、商业区、公寓或共管公寓实施。在 EMCO 中，所有居民都必须始终待在室内，设立医疗基地，使用 RT-PCR 方法对所有居民进行 COVID-19 上门筛查，并在所有商业活动中进行除基本服务外，该地区已停止。社会福利署

免费向所有居民提供基本食品，该地区所有出入口都有守卫，所有食品只能运送到指定区域。事实证明，这种策略在控制 COVID-19 病例的传播方面非常有效。在一些 EMCO 地区，如 Menara City One、雪兰莪大厦、马来亚大厦、士拉央巴鲁和吉隆坡批发市场周围的住宅区，他们居住着外国人和移民工人，其中一些是非法的。来自这些 EMCO 地区的一些指示病例来自 Sri Petaling Tabligh 集群。

3.2 社交隔离

马来西亚卫生部将与确诊的 COVID-19 病例的密切接触定义为在距离确诊病例 1m 以内的社交场所，持续时间不小于 15 分钟。因此，建议公众保持社交距离距离不小于 1m。在美国和英国等一些国家/地区，建议保持 2m 的社交距离。英国公共卫生部（PHE）将社交距离描述为减少人与人之间的社交互动以减少 COVID-19 传播而采取的措施。根据 PHE 的说法，保持社交距离的目的不仅仅是保持人与人之间的物理距离，而是为了

1. 避免与出现 COVID-19 症状（包括高温和持续咳嗽）的人接触。
2. 尽可能避免不必要地使用公共交通工具。
3. 尽可能在家工作。
4. 避免在餐厅、休闲中心等公共场所和封闭空间举行大小聚会。
5. 避免与朋友和家人聚会，同时使用电话、互联网和社交媒体等远程技术保持联系。
6. 使用电话或在线服务联系您的全科医生或其他基本服务。

卫生部已为从 2020 年 5 月 4 日起重新开放经济部门和企业制定了 SOP（101）。这些 SOP 将强调以下注意事项：

1. 保持社交距离。
2. 个人卫生。
3. 适当使用口罩。
4. 立即向卫生部报告 COVID-19 病例。
5. 优先保护弱势群体（婴儿、儿童、老人和残疾人）。
6. 为有症状的病人进行健康检查。
7. 公共交通中的社交距离。
8. 促进网上交易。

除此之外。政府在指南中描述了针对 COVID 19 的心理健康和社会心理支持活动的简明流程图。下面列出了一些心理保健技巧：

1. 吃健康的食物

2. 喝很多水
3. 定期在室内进行体育锻炼
4. 进行深呼吸练习
5. 练习瑜伽/冥想
6. 听音乐
7. 具有艺术性和表现力
8. 看书
9. 烹饪和烘焙（新食谱）
10. 与家人共度美好时光
11. 与朋友交谈

3.3 实现群体免疫

在全球范围内，来自有严重症状的住院患者的 COVID-19 血清学数据集，其中大多数人产生有症状感染的免疫球蛋白 G (IgG) 抗体，这与病毒消失有关 (106)。然而，目前没有足够的来自 COVID-19 阳性但没有症状的非住院患者的血清学数据集。一个国家需要拥有其社区的大规模血清学数据集来衡量人群对 COVID-19 的免疫力。然而，以目前自然人群暴露于这种流行病的水平，不太可能达到所需的群体免疫水平。同时，约翰霍普金斯大学的专家警告说，为了实现群体免疫而大规模接触病毒可能会导致死亡率增加，这可能会压倒一个国家的医疗保健系统的能力。马来西亚不想冒险允许开放免疫力，因为目前尚不清楚，也没有证据表明康复的患者可能会产生免疫力。尽管如此，目前马来西亚没有康复患者再次感染 COVID-19 的病例。

结论

COVID-19 是由 SARS-CoV-2 引起的一种新型传染病，其特征是非典型肺炎。截至 2020 年 7 月 1 日，全球已有超过 1000 万人感染了 SARS-CoV-2。在预防和有效管理 COVID-19 方面取得进展将需要基础和临床调查以及公共卫生和临床干预措施。新型冠状病毒的发病机制尚不明确。大多数患者的病程自限，但也有少数患者会出现严重甚至致命的疾病。COVID-19 被定义为一种多系统疾病。基本发病机制涉及两种离散的化合物；严重的肺部炎症和免疫缺陷，两者都与不适当的免疫反应和细胞因子产生增加有关。因此，摆在我们面前的下一个挑战是向社会各阶层的人提供疫苗，包括来自欠发达国家的人，以便我们最终能够遏制 SARS-CoV-2 感染的传播。

参考文献：

[1]World Health Organization [Internet]. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. 2020. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus->

2019/situation-reports.

[2]Coronavirus Outbreak [Internet]. COVID-19 CORONAVIRUS PANDEMIC. 2020. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.

[3]Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. Clinical Virology, 4th ed. Washington (WA): ASM Press; 2016.

[4]Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. In Coronaviruses. New York (NY): Humana Press; 2015. p. 1-23.

[5]Zhou, P.; Yang, X.L.; Wang, X.G.; Hu, B.; Zhang, L.; Zhang, W.; Si, H.R.; Zhu, Y.; Li, B.; Huang, C.L.; et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 2020, 579, 270 - 273.

[6]Li, Q.; Guan, X.; Wu, P.; Wang, X.; Zhou, L.; Tong, Y.; Ren, R.; Leung, K.S.M.; Lau, E.H.Y.; Wong, J.Y.; et al. Early transmission dynamics in wuhan, china, of novel coronavirus-infected pneumonia. N. Engl. J. Med. 2020, 382, 1199 - 1207.

[7]Yan, R.; Zhang, Y.; Li, Y.; Xia, L.; Guo, Y.; Zhou, Q. Structural basis for the recognition of sars-cov-2 by full-length human ace2. Science 2020, 367, 1444 - 1448.

[8]Grifoni, A.; Weiskopf, D.; Ramirez, S.I.; Mateus, J.; Dan, J.M.; Moderbacher, C.R.; Rawlings, S.A.; Sutherland, A.; Premkumar, L.; Jadi, R.S.; et al. Targets of t cell responses to sars-cov-2 coronavirus in humans with covid-19 disease and unexposed individuals. Cell 2020, 181, 1489 - 1501.

[9]Bisht, H.; Roberts, A.; Vogel, L.; Bukreyev, A.; Collins, P.L.; Murphy, B.R.; Subbarao, K.; Moss, B. Severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein expressed by attenuated vaccinia virus protectively immunizes mice. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2004, 101, 6641 - 6646.

[10]Amanat, F.; Krammer, F. Sars-cov-2 vaccines: Status report. Immunity 2020, 52, 583 - 589.

[11]Dolgin, E. Curevac covid vaccine let-down spotlights mrna design challenges. Nature 2021, 594, 483.

[12]Silveira, M.M.; Oliveira, T.L.; Schuch, R.A.; McBride, A.J.A.; Dellagostin, O.A.; Hartwig, D.D. DNA vaccines against leptospirosis: A literature review. Vaccine 2017, 35, 5559 - 5567.

[13]Smith, T.R.F.; Patel, A.; Ramos, S.; Elwood, D.; Zhu, X.; Yan, J.; Gary, E.N.; Walker, S.N.; Schultheis, K.; Purwar, M.; et al. Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for covid-19. Nat. Commun. 2020, 11, 2601.

[14]Izda, V.; Jeffries, M.A.; Sawalha, A.H. Covid-19: A

- review of therapeutic strategies and vaccine candidates. *Clin. Immunol.* 2021, 222, 108634.
- [15]WHO. Draft Landscape and Tracker of Covid-19 Candidate Vaccines. 2021. Available online: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (accessed on 26 May 2021).
- [16]Merlin, M.; Gecchele, E.; Capaldi, S.; Pezzotti, M.; Avesani, L. Comparative evaluation of recombinant protein production in different biofactories: The green perspective. *BioMed Res. Int.* 2014, 2014, 136419.
- [17]Keech, C.; Albert, G.; Cho, I.; Robertson, A.; Reed, P.; Neal, S.; Pledsted, J.S.; Zhu, M.; Cloney-Clark, S.; Zhou, H.; et al. Phase 1-2 trial of a sars-cov-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2020, 383, 2320 - 2332.
- [18]Novavax. Novavax Confirms High Levels of Efficacy against Original and Variant Covid-19 Strains in United Kingdom and South Africa Trials. CISION 2021. Available online: <https://www.prnewswire.com/news-releases/novavax-confirms-high-levels-of-efficacy-against-original-and-variant-covid-19-strains-in-united-kingdom-and-south-africa-trials-301246019.html> (accessed on 20 May 2021).
- [19]Folegatti, P.M.; Ewer, K.J.; Aley, P.K.; Angus, B.; Becker, S.; Belij-Rammerstorfer, S.; Bellamy, D.; Bibi, S.; Bittaye, M.; Clutterbuck, E.A.; et al. Safety and immunogenicity of the chadox1 ncov-19 vaccine against sars-cov-2: A preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2020, 396, 467 - 478.
- [20]Jackson, L.A.; Anderson, E.J.; Roupael, N.G.; Roberts, P.C.; Makhene, M.; Coler, R.N.; McCullough, M.P.; Chappell, J.D.; Denison, M.R.; Stevens, L.J.; et al. An mRNA vaccine against sars-cov-2—Preliminary report. *N. Engl. J. Med.* 2020, 383, 1920 - 1931.
- [21]Walsh, E.E.; Frenck, R.; Falsey, A.R.; Kitchin, N.; Absalon, J.; Gurtman, A.; Lockhart, S.; Neuzil, K.; Mulligan, M.J.; Bailey, R.; et al. RNA-based covid-19 vaccine bnt162b2 selected for a pivotal efficacy study. *medRxiv* 2020.
- [22]Yan, Z.P.; Yang, M.; Lai, C.L. Covid-19 vaccines: A review of the safety and efficacy of current clinical trials. *Pharmaceuticals* 2021, 14, 406.
- [23]Machhi, J.; Shahjin, F.; Das, S.; Patel, M.; Abdelmoaty, M.M.; Cohen, J.D.; Singh, P.A.; Baldi, A.; Bajwa, N.; Kumar, R.; et al. Nanocarrier vaccines for sars-cov-2. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2021, 171, 215 - 239.
- [24]Biospace. Covaxx's Covid-19 Vaccine, Ub-612, Induced Neutralizing Antibodies in 100% of Participants during Phase 1 Clinical Trial. 2021. Available online: <https://www.biospace.com/article/releases/covaxx-s-covid-19-vaccine-ub-612-inducedneutralizing-antibodies-in-100-percent-of-participants-during-phase-1-clinical-trial/> (accessed on 20 May 2021).
- [25]King, A. Protein-Based Covid-19 Vaccines Could Overshadow Rivals. 2020. Available online: <https://www.chemistryworld.com/news/protein-based-covid-19-vaccines-could-overshadow-rivals/4012450.article> (accessed on 20 May 2021).
- [26]Li, Y.R.T.; Smoot, J.; Liu, C.; Watkins, S.; Zhou, O. A comprehensive review of the global efforts on covid-19 vaccine development. *ACS Cent. Sci.* 2021, 7, 512 - 533.
- [27]Bonam, S.R.; Partidos, C.D.; Halmuthur, S.K.M.; Muller, S. An overview of novel adjuvants designed for improving vaccine efficacy. *Trends Pharm. Sci.* 2017, 38, 771 - 793.
- [28]Amanat, F.; Stadlbauer, D.; Strohmeier, S.; Nguyen, T.H.O.; Chromikova, V.; McMahon, M.; Jiang, K.; Arunkumar, G.A.; Jurczynszak, D.; Polanco, J.; et al. A serological assay to detect sars-cov-2 seroconversion in humans. *Nat. Med.* 2020, 26, 1033 - 1036.
- [29]Hotez, P.J.; Corry, D.B.; Bottazzi, M.E. Covid-19 vaccine design: The janus face of immune enhancement. *Nat. Rev. Immunol.* 2020, 20, 347 - 348.
- [30]Krammer, F. Sars-cov-2 vaccines in development. *Nature* 2020, 586, 516 - 527.
- [31]Syomin, B.V.; Ilyin, Y.V. Virus-like particles as an instrument of vaccine production. *Mol. Biol.* 2019, 53, 367 - 379.90.
- [32]Kushnir, N.; Streatfield, S.J.; Yusibov, V. Virus-like particles as a highly efficient vaccine platform: Diversity of targets and production systems and advances in clinical development. *Vaccine* 2012, 31, 58 - 83.
- [33]Covid-19 (Maklumat Terkini). Ministry of Health (Malaysia). 2020. Available from: <http://www.moh.gov.my/index.php/pages/view/2019-ncov-wuhan>.
- [34]New Straits Times. [Breaking] 3 coronavirus cases confirmed in Johor Baru". *New Straits Times.* 2020 Jan 25. Available from: <https://www.nst.com.my/news/>

nation/2020/01/559563/breaking-3-coronavirus-cases-confirmed-johor-baru.

[35]First coronavirus cases in Malaysia: 3 Chinese nationals confirmed infected, quarantined in Sungai Buloh Hospital. Borneopost; 2020 Jan 25. Available from: <https://www.theborneopost.com/2020/01/25/first-coronavirus-cases-in-malaysia-3-chinese-nationals-confirmed-infected-quarantined-in-sungai-buloh-hospital/>.

[36]First case of Malaysian positive for coronavirus. Benama;2020 Feb 4. Available from: https://www.bernama.com/en/general/news_covid-19.php?id=1811373.

[37]Chinese girl recovers from coronavirus, discharged from hospital. Benama;2020 Feb 5. Available from: <https://www.bernama.com/en/general/news.php?id=1811559>.

[38]Barker A. Coronavirus COVID-19 cases spiked across Asia after a mass gathering in Malaysia. This is how it caught the countries by surprise. ABC News; 2020 Mar 19. Available from: <https://www.abc.net.au/news/2020-03-19/coronavirus-spread-from-malaysian-event-to-multiple-countries/12066092>.

[39]Yasmin N. Thirteen Indonesians Contract Covid-19 at Malaysia's Tablighi Islamic Gathering. Jakarta Globe; 2020 Mar 20. Available from: <https://jakartaglobe.id/news/thirteen-indonesians-contract-covid19-at-malaysias-tabligh-islamic-gathering>.

[40]Ferdinandh BC. 19 Filipino tablighs positive for COVID-19 quarantined in Malaysia. Minda News . 2020 Mar 23. Available from: <https://www.mindanews.com/top-stories/2020/03/19-filipino-tablighs-positive-for-covid-19-quarantined-in-malaysia/>.

[41]Le C. Another Malaysia returnee tests Covid-19 positive. VnExpress; 2020 Mar 18. Available from: <https://e.vnexpress.net/news/news/another-malaysia-returnee-tests-covid-19-positive-4070591.html>.

[42]Sukumaran T. How the coronavirus spread at Malaysia's Tablighi Islamic gathering. South China Morning Post; 2020 Mar 19. Available from: <https://www.scmp.com/week-asia/health-environment/article/3076219/coronavirus-i-attended-tabligh-mass-islamic-prayer>.

[43]Latest news - Detection of the First Case of COVID-19 Infection. Brunei Ministry of Health; 2020. Available from: <http://www.moh.gov.bn/SitePages/COVID-19.aspx>.

[44]Sukumaran T. Coronavirus: Malaysia in partial lockdown from March 18 to limit outbreak". South China Morning Post; 2020 Mar 16. Available from: <https://www.scmp.com/week-asia/health-environment/article/3075456/coronavirus-malaysias-prime-minister-muhyiddinyassin>.

[45]Malay Mail. KL Wholesale Market Now Under Strict Control, Says Annuar Musa. (2020). Available online at: <https://www.malaymail.com/news/malaysia/2020/04/24/kl-wholesale-market-now-under-strict-control-saysannuar-musa/1859875> (accessed May 3, 2020).

[46]New Straits Times. COVID-19: "Unclear Whether Recovered Patients Develop Immunity". (2020). Available online at: <https://www.nst.com.my/news/nation/2020/03/579460/covid-19-unclear-whether-recovered-patientsdevelop-immunity> (accessed April 30, 2020).

[47]Berita Harian. COVID-19: Tiada kes Jangkitan Semula di Malaysia. Nasional (2020). Available online at: <https://www.bharian.com.my/berita/nasional/2020/04/681920/covid-19-tiada-kes-jangkitan-semula-dimalaysia> (accessed April 30, 2020).

[48]New Straits Times. Malaysia Seeking to Produce COVID-19 Vaccine with Other Nations. (2020). Available online at: <https://www.nst.com.my/news/nation/2020/04/586684/malaysiaseeking-produce-covid-19-vaccine-other-nations> (accessed April 30, 2020).