

# 2019-nCoV 相关论文汇总（四）

广东省疾病预防控制中心

2020 年 3 月 1 日

## 目 录

一、新冠病毒的自然史、传播模式和诊断方法	4
1. 新型冠状病毒感染肺炎基本再生数的初步预测	4
2. COVID-19：公共卫生方面下一步该做什么？	4
3. 广东省新型冠状病毒肺炎疫情流行趋势的初步预测	5
4. 在实验室诊断中评估不同呼吸道标本的准确性并监测 2019-nCoV 感染的病毒脱落	6
5. 绝对湿度对 COVID-19 爆发传播速率的作用	6
6. 与 ACE2 受体结合的 2019-nCoV 刺突糖蛋白受体结合区的晶体结构	7
7. 武汉返回德国旅客 SARS-CoV-2 感染的证据	8
8. 通过逆转录环介导等温扩增快速检测新型冠状病毒（COVID19）	9
9. COVID-19 是否从其他冠状病毒中接收 ADE？	9
10. SARS-CoV-2 的遗传多样性和进化	10
11. 基于 SEIR 的新型肺炎传播模型及拐点预测分析	10
12. 陕西省新型冠状病毒肺炎疫情的早期传播动力学研究	10
13. 评估症状和风险筛查对预防 COVID-19 传播的有效性	11
二、识别动物宿主	11
14. 基因组分析表明，武汉 2019-nCoV 与蝙蝠 $\beta$ 冠状病毒之间存在关联	11
15. WHO 报告称新冠病毒与菊头蝠冠状病毒有关联	12
16. 2019-nCoV 的全球传播：分子进化分析	13
17. 新型冠状病毒的重组证据暗示其宿主可能是穿山甲	13
18. 马来亚穿山甲中 2019-nCoV 样冠状病毒的分离与鉴定	14
三、流行病学研究	14
19. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征的最新认识	14
20. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析	15
21. 武汉市人口迁出率与湖北省新型肺炎流行趋势的相关分析	16
22. SARS-CoV-2 感染的癌症患者：全中国分析	16
23. 与 2019 年新型冠状病毒相关的家族感染，表明潜伏期存在潜在的人际传播	17

24. 新型冠状病毒肺炎患者 28 例的临床特征分析	17
25. 新型冠状病毒肺炎疫情初期湖北省输出风险评估	18
26. 2019 年冠状病毒疾病暴发的早期流行病学分析：一项人口水平的观察研究	19
27. 钻石公主号游轮上 COVID-19 再生数和可能爆发规模的估计：数据驱动的分析	20
28. 评估 2019-nCoV (COVID-19) 在中国暴发的趋势	21
29. 深圳市 30 例新型冠状病毒感染儿童的流行病学及临床特征分析	21
<b>四、临床特征和管理</b>	<b>22</b>
30. 新型冠状病毒（2019-nCoV）感染的肺炎的影像学检查与感染防控的工作方案	22
31. 新型冠状病毒（2019-nCoV）感染的肺炎临床特征及影像学表现	23
32. 与急性呼吸窘迫综合征相关的 COVID-19 的病理学改变	23
33. 4 例新型冠状病毒感染病例咽拭子与痰标本病毒核酸检测的比较	25
34. 加拿大首例 2019 年新型冠状病毒输入病例呈轻度肺炎	26
35. 华中科大同济医学院附属协和医院新型冠状病毒肺炎隔离病区患者的诊治流程	27
36. 2019 年新型冠状病毒感染肺炎的临床特征：系统评价和 meta 分析	27
37. 中国武汉以外地区 2019 年新型冠状病毒感染患者临床发现：回顾性病例系列	28
38. 新型冠状病毒肺炎患者的凝血参数异常与预后不良有关	29
39. SARS-CoV-2 家庭感染无症状病例分析	29
40. 2019 冠状病毒病患者的胸部 CT 表现及其与临床特征的关系	30
41. 中国 COVID-19 爆发特征和重要教训：中国疾病预防控制中心报告 72 314 例病例摘要	31
42. 中国 COVID-19 胸部 CT 和 RT-PCR 检测的相关性：1014 例病例报告	32
<b>五、候选疗法的研发</b>	<b>33</b>
43. 新型冠状病毒(2019-nCoV)治疗药物体内外研究及药物研发进展	33
44. 新型冠状病毒（2019-nCoV）的靶向药物研究策略	34
45. 瑞德西韦（GS-5734）在 MERS-CoV 感染的恒河猴模型中的预防和治疗性功效	34
46. 替考拉宁强力阻断 2019-nCoV 的细胞进入	35
47. 80 多项临床试验测试抗新冠病毒疗法	35
48. 针对病毒的病毒：2019-nCov（SARS-CoV-2）和其他 RNA 病毒的潜在治疗方法	38
49. 突破：磷酸氯喹已显示出治疗 COVID-19 相关性肺炎的明显功效	39
50. 新型冠状病毒主要蛋白酶的 X 射线结构使 $\alpha$ -酮酰胺抑制剂的设计成为可能	40
51. 通过计算药物再利用方法快速鉴定治疗冠状病毒病 COVID-19 的潜在药物	40
52. 精确皮质类固醇激素疗法治疗 2019-nCoV 严重肺炎的潜在益处	41
53. 洛匹那韦利托那韦和阿比多尔用于治疗新型冠状病毒肺炎的有效性研究	42

54. 重型/危重型新型冠状病毒肺炎关键治疗技术研究进展	43
55. 基于“因时制宜”探讨新型冠状病毒肺炎不同阶段的处方用药规律	43
56. 新型冠状病毒肺炎“炎症风暴”的发生机制及干预策略探讨	44
<b>六、疫情防控</b>	<b>45</b>
57. 新型冠状病毒感染：儿科医务工作者的审视和应对	45
58. 2019-nCoV 传播与 N95 口罩使用之间的关联	45
<b>七、疫情相关的社会科学</b>	<b>46</b>
59. COVID-19 爆发期间的心理健康问题和社交媒体接触	46
60. 湖北省 2019-nCoV 爆发期间机构信任在预防和寻求治疗行为中的作用	47

## 一、新冠病毒的自然史、传播模式和诊断方法

### 1. 新型冠状病毒感染肺炎基本再生数的初步预测

(中国循证医学杂志 2020/2/6)

周涛,刘权辉,杨紫陌,廖敬仪,杨可心,白薇,吕欣,张伟.新型冠状病毒感染肺炎基本再生数的初步预测[J/OL].中国循证医学杂志:1-6.

**目的:** 预测新型冠状病毒感染肺炎(2019-nCoV)的基本再生数,为其防控和相关政策支持提供依据。

**方法:** 基于包括“易感态-潜伏态-感染态-移除态”的 SEIR 仓室模型,假设 2020 年 1 月 25 日及以前出现症状的感染者均属于无干预自由传播期间感染的人员,结合截至 1 月 26 日凌晨已确诊和疑似病例数及国际同行预测的感染人数,参考 SARS 的流行病学关键参数,对新型冠状病毒感染肺炎的基本再生数进行估计。

**结果:** 以《人民日报》和丁香园发布的新型冠状病毒感染肺炎疫情实时动态数据为基准,估计 2019-nCoV 的基本再生数在 2.8~3.3 之间;以国外同行预测的感染人数为基准,基本再生数在 3.2~3.9 之间。

**结论:** 2019-nCoV 早期致病传播能力与 SARS 接近或略高于 SARS,属于中高度传染性的传播疾病。迅速切断传播途径,采用及时有效的防控措施能够较快遏制 2019-nCoV 的进一步蔓延。

### 2. COVID-19: 公共卫生方面下一步该做什么?

(comment) (*Lancet* 2020/2/13)

COVID-19: what is next for public health?. Heymann DL, Shindo N; WHO Scientific and Technical Advisory Group for Infectious Hazards. *Lancet*. 2020;S0140-6736(20)30374-3.

世卫组织传染病科学和技术咨询小组 (STAG-IH) 与世卫组织秘书处合作,审查了有关 2020 年 2 月 7 日爆发 2019 年新型冠状病毒病 (COVID-19) 的可用信息,并得出结论认为需继续采取遏制消除疾病的持续战略,直到 2020 年 2 月底的 2-3 周,监测社区传播情况,在必要时更新 WHO 公共卫生建议至关重要。

根据现有调查信息,STAG-IH 每周定期评估 WHO 推荐的公共卫生策略,由于没有许可的疫苗或抗冠状病毒药物,因此非药物干预仍然是 COVID-19 管理的核心。STAG-IH 在 WHO 网站上提出以下建议:

首先，需要密切监测流行病学变化、公共卫生策略的有效性及其社会接受度；  
第二，为普通人群和最易受伤害的人群提供可采取的自我保护信息，包括症状识别和明确的治疗指导；

第三，在中国需要进行严格的源头控制，即隔离患者和病毒检测呈阳性的人员、追踪密切接触者和健康监测，采取严格的医疗机构感染预防和控制以及使用其他积极的公共卫生控制措施，在中国发生疫情的所有其他地点进行持续积极的监测和限制活动的干预措施；

第四，需要持续控制在中国境外的感染者和接触者之间传播，并进行深入研究以提供有关传播能力、传播手段和自然感染史的信息，并定期向世卫组织报告并共享数据；

第五，需要使用世卫组织推荐的监测病例定义（WHO recommended surveillance case definition）在所有国家加强主动监测，以预防可能的感染；

第六，需要为所有国家的卫生系统的恢复做准备，就像在季节性流感发生时所做的那样，以期在老年人和被确定有严重疾病风险的其他人群中预见严重感染及疾病进程；

第七，如果建立了广泛的社区传播渠道，则应考虑减少相关活动，尤其是在接触者追踪变得无效或不堪重负且资源使用效率低下的情况下，减少相关活动包括取消公共聚会、关闭学校、远程工作、在家隔离，通过电话或在线健康咨询支持观察有症状患者的健康以及提供基本生活支持，例如氧气供应、机械呼吸机和体外膜肺氧合（ECMO）设备。

第八，需要开发血清学检测方法，以评估普通人群目前和以前的感染情况。

最后，继续通过对市场上的动物和动物饲养者进行研究来了解病毒爆发的来源至关重要，以期提供预防未来冠状病毒爆发所必需的证据。

### 3. 广东省新型冠状病毒肺炎疫情流行趋势的初步预测

（暨南大学学报(自然科学与医学版) 2020/2/13）

武文韬,柏如海,李达宁,冯敖梓,徐安定,吕军. 广东省新型冠状病毒肺炎疫情流行趋势的初步预测[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版),,1-6.

**目的:**通过计算和预测广东省新型冠状病毒肺炎的基本再生数,研究广东省疫情的流行趋势为其防控和相关政策支持提供依据。**方法:**依据广东省卫健委截至 2020 年 2 月 8 日的官方数据,构建传染病动力学 SIR 模型,计算现阶段新型冠状病毒肺

炎基本再生数,并结合指数平滑法对未来基本再生数的变化加以预测。**结果:**疫情初期广东省新冠肺炎基本再生数为 2.48 并呈现波动下降的趋势。疫情将在 2 月下旬迎来拐点,3 月下旬疫情将走向消亡。**结论:**新型冠状病毒肺炎在广东省的传播致病能力逐渐降低,目前阶段疫情正在逐步得到控制,采用及时有效的防控措施能够加快疫情的扑灭。

#### 4. 评估不同呼吸道标本的准确性并监测 2019-nCoV 感染的病毒脱落

(medRxiv 预印本 2020/2/17)

Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. Yang Yang, Minghui Yang, et al. medRxiv.

doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.11.20021493>

**背景:** 2019-nCoV 引起的新型冠状病毒肺炎 (NCP) 爆发迅速蔓延, 阐明不同呼吸道标本的诊断准确性对于控制和治疗该疾病至关重要。**方法:** 从广东省疾病预防控制中心确诊的 NCP 患者中收集鼻拭子、喉拭子、痰液和支气管肺泡灌洗液 (BALF) 的呼吸道标本, 并使用 CFDA 认可的检测试剂盒检测病毒 RNA。结合标本收集日期和临床信息对结果进行了分析。**结果:** 除 BALF 外, 在发病后的前 14 天 (d.a.o, 发病后天数), 重症和轻症患者的痰液阳性率最高 (74.4%~88.9%), 其次是鼻拭子 (53.6%~73.3%)。对于发病后天数  $\geq 15$ d 的标本, 痰液和鼻拭子的阳性率仍然很高, 在 42.9%~61.1% 之间。收集到的发病后天数  $\geq 8$ d 的标本的咽拭子阳性率不高, 尤其是在轻症患者中。在重症患者的所有下呼吸道标本中都可以检测到病毒 RNA, 而在轻症病例中则没有。02、07 和 13 号病例的 CT 扫描显示典型的病毒性肺炎伴有磨玻璃状阴影, 而在前 3 个或全部上呼吸道标本中未检测到病毒 RNA。**解释:** 痰液对于 NCP 的实验室诊断最准确, 其次是鼻拭子。在严重情况下, BALF 中病毒 RNA 的检测对于病毒的诊断和监测是必要的。CT 扫描可作为诊断 NCP 的重要手段。

#### 5. 绝对湿度对 COVID-19 爆发传播速率的作用

(medRxiv 预印本 2020/2/17)

The role of absolute humidity on transmission rates of the COVID-19 outbreak. Wei

Luo, Maimuna S Majumder, et al.

doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.12.20022467>

除了人口流动和人际接触外，环境因素亦可能影响液滴传播和病毒存活，但如何影响新冠病毒尚不明确。绝对湿度是环境空气中的水分含量，是其它病毒传播的一个强有力的环境决定因素。

此前的研究支持一种流行病学假设，即寒冷和干燥（低绝对湿度）的环境有助于液滴介导的病毒性疾病的生存和传播，而温暖和潮湿（高绝对湿度）的环境则会减弱病毒传播（例如流感）。然而，绝对湿度在新冠病毒传播中的作用尚不明确。了解环境因素对新冠病毒的影响是疾病控制决策的关键，尤其在可能低估了传播风险的潮湿温暖地区。

研究组对中国各省和其他地区的 COVID-19 基本再生数（R）进行了评估，并根据天气数据分析上述地区一月份的温度和湿度。

结果发现不仅干燥和寒冷地区的 R 值较高，绝对湿度较高地区的 R 值也可能较高，不同湿度地区间变化幅度较小，且所有 R 值均高于 1。回归模型表明，绝对湿度与中国各省和其他受影响国家的 COVID-19 指数增长呈正相关，而绝对温度则呈轻微负相关。从中国寒冷干燥的省份（如东北省份）到热带地区（如新加坡），在不同湿度条件下，病例仍可能持续传播和快速增长。

结果表明，如果不实施广泛的公共卫生干预措施，仅靠天气变化（例如北半球春夏季气温和湿度的增加）不一定会减弱新冠病毒的传播。

## 6. 与 ACE2 受体结合的 2019-nCoV 刺突糖蛋白受体结合区的晶体结构

（bioRxiv 预印本 2020/2/20）

Crystal structure of the 2019-nCoV spike receptor-binding domain bound with the ACE2 receptor. Jun Lan, Jiwan Ge, et al. bioRxiv.

doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.19.956235>

自 2019 年 12 月以来，新型高致病性的冠状病毒（2019-nCoV）在中国湖北省武汉市引起暴发，并很快在全国蔓延并传播到世界其他国家。为了更好地了解感染在原子水平上的初始步骤，我们确定了与细胞受体 ACE2 结合的 2019-nCoV 刺突糖蛋白受体结合区（RBD）的晶体结构，分辨率为 2.45 埃。2019-nCoV RBD 的总体 ACE2 结合模式几乎与 SARS-CoV RBD 的相同，后者也利用 ACE2 作为细胞受体。结构分析确定了 2019-nCoV RBD 中对 ACE2 结合至关重要的残基，

其中大多数是高度保守的或与 SARS-CoV RBD 中的残基具有相似的侧链特性。这种结构和序列上的相似性强烈主张 2019-nCoV 和 SARS-CoV RBD 之间会发生融合进化，从而改善与 ACE2 的结合，尽管它们被隔离在  $\beta$  冠状病毒属的不同遗传谱系中。还使用 2019-nCoV RBD 分析了两种靶向 RBD 的 SARS-CoV 抗体的表位，为深入鉴定交叉反应性抗体提供了见解。

## 7. 武汉返回德国旅客 SARS-CoV-2 感染的证据

(correspondence) (*NEJM* 2020/2/18)

Evidence of SARS-CoV-2 Infection in Returning Travelers from Wuhan, China. Hoehl S, Berger A, Kortenbusch M, et al. *N Engl J Med*. 2020;10.1056/NEJMc2001899.

一群留在湖北省的以德国人为主的公民于 2020 年 2 月 1 日被疏散到德国法兰克福。由于考虑到这一时期，他们将被转移到德国 Gernersheim，并被隔离 14 天。在离开中国之前对他们的症状和感染的临床指征进行筛查。共有 126 名旅客被允许登上由德国空军运营的飞机。

在飞行中，有 10 名乘客被隔离。2 名乘客曾与 1 名 SARS-CoV-2 确诊病例接触过；有 6 名已报告症状，或认为具有临床指征，或两者都有；还有 2 名乘客陪同过该飞机上被隔离的家人（怀疑是 SARS-CoV-2 感染或其他与怀孕有关的症状）。抵达后，这 10 名乘客立即被转移到法兰克福大学医院。通过实时逆转录聚合酶链反应（RT-PCR）检测的咽拭子和痰液，所有 10 例 SARS-CoV-2 阴性。

其余的 116 名乘客（5 个月~68 岁）（包括 23 名儿童）被送到法兰克福机场的医学评估中心，并由医生的医疗团队进行评估。要求每位乘客报告当前发热、疲劳、咽痛、咳嗽、流鼻涕、肌肉酸痛和腹泻的症状，并对每位乘客进行鼻咽感染迹象的筛查。测量所有乘客的体温。除一名乘客温度为 38.4°C 并报告有呼吸困难和咳嗽外，其余所有患者均无发热。此乘客被转到法兰克福大学医院进行评估，但 RT-PCR 检测咽拭子和痰液 SARS-CoV-2 为阴性。

114 名患者同意提供咽拭子以检测 SARS-CoV-2。其中有 2 名（1.8%）RT-PCR 检测出 SARS-CoV-2 阳性（2 个样品的循环阈值分别为 24.39 和 30.25）。1 名患者表现出皮疹和轻微的咽炎。入院后 7 天，该 2 名患者均保持良好状态且无发热。

为了将 126 人从武汉撤离到法兰克福，基于症状的筛查无法有效地识别 2 人的 SARS-CoV-2 感染，这些人后来在咽拭子中发现 SARS-CoV-2 感染的证据。我



们发现，在没有发热，没有感染迹象或仅有轻微感染迹象的人群中，也可能发生潜在的感染性病毒脱落。

## 8. 通过逆转录环介导等温扩增快速检测新型冠状病毒（COVID19）

（The Lancet 预印本）（SSRN 2020/2/19）

Rapid Detection of Novel Coronavirus (COVID19) by Reverse Transcription-Loop-Mediated Isothermal Amplification. Laura E. L, Sarah N. B.

新型冠状病毒（COVID-19 或 2019-nCoV）是新兴的全球健康问题，需要快速诊断测试。定量逆转录 PCR（qRT-PCR）是目前 COVID-19 的检测标准。但是，逆转录环介导等温扩增（RT-LAMP）可以在现场开展更快、更经济的检测。这项研究的目的是开发一种可以在 30 分钟内完成的快速筛查诊断测试。通过加标带有部分 COVID-19 核酸序列的血清、尿液、唾液、口咽拭子和鼻咽拭子的患者样本进行模拟。使用 RT-LAMP 和常规 qRT-PCR 测试样品。还通过针对其他相关冠状病毒的检测来评估 RT-LAMP 的特异性。RT-LAMP 在模拟患者样本中特异性检测 COVID-19。该测试在 30 分钟内完成。这种方法可以用来检测疑似感染者，或可能有助于入境口岸的筛查工作。

## 9. COVID-19 是否从其他冠状病毒中接收 ADE?

（*Microbes Infect* 2020/2/21）

Is COVID-19 Receiving ADE From Other Coronaviruses?. Tetro JA. *Microbes Infect.* 2020;S1286-4579(20)30034-4.

doi:10.1016/j.micinf.2020.02.006

目前关于 COVID-19 冠状病毒流行最令人困惑的问题之一是，在中国湖北省观察到的病例严重程度与世界其他地方发生的病例严重程度之间存在差异。一个可能的答案是由于先前接触其他冠状病毒而导致 SARS-CoV-2 产生抗体依赖性增强(ADE)。ADE 调节免疫反应并可引起持续炎症、淋巴细胞减少和/或细胞因子风暴，其中一种或全部已在严重病例和死亡病例中被记录。ADE 还需要事先接触到可能在本地病毒中传播的类似抗原表位，这可能是对所观察到的严重病例和死亡的地理局限性的一种解释。

## 10. SARS-CoV-2 的遗传多样性和进化

(*Infect Genet Evol* 2020/2/21)

Genetic diversity and evolution of SARS-CoV-2. Phan T. *Infect Genet Evol.* 2020;104260.

COVID-19 是由一种称为 SARS-CoV-2 的新型冠状病毒引起的病毒性呼吸道疾病。世界卫生组织宣布 SARS-CoV-2 爆发是全球公共卫生突发事件。我们对 SARS-CoV-2 的 86 个完整或接近完整的基因组进行了遗传分析,发现在编码区和非编码区有许多突变和缺失。这些观察结果提供了这种新型冠状病毒的遗传多样性和快速进化的证据。

## 11. 基于 SEIR 的新型肺炎传播模型及拐点预测分析

(电子科技大学学报 2020/2/22)

范如国,王奕博,罗明,张应青,朱超平. 基于 SEIR 的新型肺炎传播模型及拐点预测分析[J]. 电子科技大学学报,1-6.

2019 新型冠状病毒疫情对全国造成了严重影响,社会经济生活受到了极大干扰。该文基于复杂网络理论建立了带有潜伏期的 2019-nCoV 流行病 SEIR 动力学模型,通过设定了 3 种病毒不同潜伏期情景,依据国家及部分地区疫情数据,针对不同情景对模型参数进行仿真分析,对 3 种情形下的疫情拐点进行了预测,结果表明,模型分析与疫情发展的真实表现基本吻合。最后提出了加强疫情防控的对策建议,对精准做好疫情防控具有较好的指导价值。

## 12. 陕西省新型冠状病毒肺炎疫情的早期传播动力学研究

(中华医院感染学杂志 2020/2/23)

白尧,刘昆,陈志军,陈保忠,邵中军. 陕西省新型冠状病毒肺炎疫情的早期传播动力学研究[J]. 中华医院感染学杂志,2020,(06):1-5.

**目的** 探讨陕西省新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情早期的演变规律,为优化疫情防控策略、评估干预措施效果提供科学依据。

**方法** 收集陕西省 2019 年 12 月 31 日-2020 年 2 月 13 日官方网络报道的疫情数据和中国疾病预防控制中心信息中的个案数据,同期人口数据来源于陕西省统计年鉴,采用 Excel、ArcGSI 软件开展 COVID-19 的描述性流行病学分析,采用 Berkeley

Madonna 软件实验平台构建 COVID-19 疫情的传播动力学模型,分析疾病发生发展规律。

**结果** 陕西省截至 2020 年 2 月 13 日累计报告 COVID-19 确诊病例 230 例,罹患率约为 0.59/100000;男性发病数多于女性,40~50 岁病例数最多;高发病地区主要分布在西安市、安康市、汉中市。SEIAR 模型分析显示,陕西省疫情的基本再生指数  $R_0$  约为 2.95,模型结果 2020 年 2 月初是陕西省 COVID-19 发病的高峰期。

**结论** 陕西省 COVID-19 疫情呈快速扩散趋势,SEIAR 模型预测的理论发病数可以为 COVID-19 疫情防控提供依据,遏制疫情蔓延。

### 13. 评估症状和风险筛查对预防 COVID-19 传播的有效性

(*Elife* 2020/2/24)

Estimated effectiveness of symptom and risk screening to prevent the spread of COVID-19. Gostic K, Gomez ACR, Mummah RO, Kucharski AJ, Lloyd-Smith JO. *Elife*. 2020;9:e55570.

在出现 COVID-19 之后,使用旅行者筛查来限制其进一步传播,而症状筛查已成为全球应对措施中普遍使用的工具。以前,我们开发了一个数学模型来了解控制旅行者筛查以防止新兴病原体传播的有效性的因素(Gostic 等,2015)。现在根据目前对 COVID-19 关键自然史和流行病学参数的了解,我们估计了不同筛查程序的影响。即使在最佳情况下,我们估计筛查也会错过一半以上的感染者。分析导致筛查成功和失败的因素,我们发现,筛查遗漏的大多数病例从根本上是无法检测到的,因为它们尚未出现症状并且不知道自己已经暴露。我们的工作强调需要采取措施,限制因被筛查程序错过而生病的旅行者的传播。这些发现可以支持基于证据的政策来对抗 COVID-19 的传播,并为减轻未来出现的病原体提供前瞻性计划。

**关键词:** 流行病学; 全球卫生; 人类; 病毒

## 二、识别动物宿主

### 14. 基因组分析表明,武汉 2019-nCoV 与蝙蝠 $\beta$ 冠状病毒之间存在关联

(bioRxiv 预印本 2020/2/4)

Machine learning-based analysis of genomes suggests associations between Wuhan

2019-nCoV and bat Betacoronaviruses. Gurjit S. Randhawa, Maximillian P.M. Soltysiak, Hadi El Roz, Camila P.E. de Souza, Kathleen A. Hill, Lila Kari  
doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.932350>

截至 2020 年 2 月 3 日，2019 年新型冠状病毒（2019-nCoV）已传播至 27 个国家，死亡 362 人，确诊病例数超过 17000 例。很多研究将 2019-nCoV 与之前的 SARS 冠状病毒相比。2002 年 11 月至 2003 年 7 月，全球确诊 SARS 病例 8098 例，死亡率为 9.6%，死亡 774 例。仅中国大陆就有 349 人死亡，5327 人确诊。尽管截至 2 月 3 日，此次 2019-nCoV 疫情的死亡率为 2.2%，但仅仅几周内（2019 年 12 月 8 日至 2020 年 2 月 3 日）确诊 17000 例病例令人震惊。考虑到相对较长的潜伏期，病例报告可能仍不准确。此次疫情暴发需要对病毒基因组序列进行快速阐明和分析，以便及时制定治疗计划。

文章中使用 MLDSP 和 MLDSP-GUI 对 2019-nCoV 进行分类，是一种使用机器学习（ML）和数字信号处理（DSP）进行基因组分析的无比对方法。利用二维数字表示（混沌博弈表示）将基因组序列映射到各自的基因组信号（离散数字序列）中。应用离散傅里叶变换对基因组信号进行幅度谱计算。利用皮尔森相关系数计算对距离矩阵。从距离矩阵构造特征向量，作为有监督机器学习算法的输入。采用 10 倍交叉检验法计算平均分类准确率得分。利用训练的分类器模型预测了 29 个 2019-nCoV 序列标签。该分类策略使用了 5000 多个基因组数据，并在领域到物种分类层次上测试了关联性。文中使用 MLDSP-GUI 进行的基于机器学习的无比对分析结果中，证实了之前蝙蝠起源的假设，并将 2019-nCoV 归类为 Betacoronavirus 内的 Sarbecovirus。

## 15. WHO 报告称新冠病毒与菊头蝠冠状病毒有关联

Novel Coronavirus(2019-nCoV) Situation Report-22

[https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2)

2 月 11 日，世界卫生组织（WHO）发布的一份新型冠状病毒（2019-nCoV）情况报告显示，越来越多的证据表明，2019-nCoV 和在蝙蝠中传播的冠状病毒（CoV）之间存在联系。更具体地说，是与在蝙蝠亚种菊头蝠（*Phinolophus bat*）中传播的冠状病毒有关。这些亚种在中国南方以及亚洲、中东、非洲和欧洲广泛存在。最近的研究表明，在中国的蝙蝠中已经鉴定出 500 多种 CoV。要指出的是，

在居住在洞穴中接近蝙蝠自然栖息地的农村人口中进行的血清学研究表明，其蝙蝠冠状病毒的血清阳性率为 2.9%，这表明人类接触蝙蝠冠状病毒的情况很常见。

报告指出，2019-nCoV 疫情开始时向人类传播的途径仍不清楚。蝙蝠在中国市场上很少见，但会被猎杀并直接卖给餐馆以供食用。目前最可能的说法是中间宿主动物在传播中起了作用。

## 16. 2019-nCoV 的全球传播：分子进化分析

(*Pathog Glob Health* 2020/2/12)

The global spread of 2019-nCoV: a molecular evolutionary analysis. Benvenuto D, Giovanetti M, Salemi M, et al. *Pathog Glob Health*. 2020;1-4. doi:10.1080/20477724.2020.1725339

本研究对新型冠状病毒进行了初步的系统发育和系统地理学分析。利用了新型冠状病毒的 29 个全基因组序列和 2 株来自基因文库高度同源的蝙蝠 SARS 样冠状病毒的全基因组序列，建立了最大可信度树。如果一些国家可以提供来自他们国内的新型冠状病毒病人的病毒序列样本，就可以阐明在这些国家之间的传播机制。

通过贝叶斯系统地理学重建表明，2019-2020 年的新型冠状病毒很大可能来源于在菊头蝠中传播的蝙蝠 SARS 样冠状病毒。与流行病学观察一致，新疫情最可能的地理来源是中国武汉市，中国武汉市也是最早出现新型冠状病毒的地方。而根据分子钟分析，新型冠状病毒最早出现时间可能在 2019 年 11 月 25 日左右。这些结果以及先前记录的流行病数据表明 Beta 属冠状病毒会引起周期性流行病暴发。此外，本研究也揭示了 2003 年 SARS 流行时也具有相同的遗传动态，这也表明人类社会需要加强对于菊头蝠以及其他动物中 Beta 属冠状病毒的分子监测。

## 17. 新型冠状病毒的重组证据暗示其宿主可能是穿山甲

(bioRxiv 预印本 2020/2/13)

Evidence of recombination in coronaviruses implicating pangolin origins of nCoV-2019. bioRxiv. Matthew C. Wong, Sara J. Javornik Cregeen, Nadim J. Ajami, Joseph F. Petrosino

doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.939207>

新型冠状病毒的基因组分析显示其与 2013 年从蝙蝠中分离的冠状病毒 (RaTG13) 有 96% 的相似性, 但两个基因组的受体结合基序 (RBM) 具有较低的序列相似性。研究人员指出这种差异表明, 新型冠状病毒中的 RBM 编码序列可能是另一种来源。研究人员在新型冠状病毒以及从穿山甲病毒宏基因组数据重建的冠状病毒基因组之间的 RBM 发现高度序列相似性, 这表明 nCoV-2019 的起源可能更加复杂。

### 18. 马来亚穿山甲中 2019-nCoV 样冠状病毒的分离与鉴定

(bioRxiv 预印本 2020/2/20)

Isolation and Characterization of 2019-nCoV-like Coronavirus from Malayan Pangolins.  
Kangpeng Xiao Sr., Junqiong Zhai, et al.

doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.17.951335>

2019-nCoV 与 SARS-CoV 和新鉴定的蝙蝠冠状病毒具有高度的序列同一性。尽管蝙蝠可能是各种冠状病毒的宿主, 但 2019-nCoV 是否还有其他宿主仍然不清楚。在这项研究中, 从马来亚穿山甲中分离出的一种冠状病毒在 E(小包膜蛋白)、M(基质蛋白)、N(核衣壳蛋白) 和 S(刺突表面糖蛋白) 基因中分别与 2019-nCoV 表现出 100%、98.2%、96.7% 和 90.4% 的氨基酸同一性, 且其 S 蛋白受体结合结构域 RBD 实际上与 2019-nCoV 的相同, 只有一个氨基酸序列差异。现有基因组的比较表明, **2019-nCoV 可能起源于穿山甲相关冠状病毒与 Bat-CoV-RaTG13 样病毒的重组**。感染的穿山甲显示出临床症状和组织病理学变化, 肺泡、膀胱、肝脏、淋巴结、脾、唾液腺可见组织学病理改变; 电镜下观察到典型的冠状病毒颗粒结构。并且循环中的抗体与 2019-nCoV 的 S 蛋白反应。穿山甲中与 2019-nCoV 高度相关的冠状病毒的分离表明, 这些动物具有充当 2019-nCoV 的中间宿主的潜力。如果不能有效地控制野生动植物贸易, 则在人口最多的哺乳动物中新发现的冠状病毒可能对公共健康构成持续威胁。

### 三、流行病学研究

#### 19. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征的最新认识

(中华流行病学杂志 2020/2/11)

中华预防医学会新型冠状病毒肺炎防控专家组. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征

的最新认识[J].中华流行病学杂志,2020,41(2):139-144

中华预防医学会新型冠状病毒肺炎防控专家组在文献回顾和专家研讨基础上,形成了对新型冠状病毒肺炎流行病学特征的最新认识。病毒最初的来源为武汉市华南海鲜市场,穿山甲为潜在动物宿主。目前传染源主要是新型冠状病毒感染的患者,隐性感染者也可能成为传染源,主要经呼吸道飞沫传播和接触传播,人群普遍易感。平均潜伏期 5.2 d,流行初期基本再生数 ( $R_0$ ) 为 2.2。患者多数表现为普通型和轻型。病死率为 2.38%,合并基础疾病的老年男性病死率较高。新型冠状病毒肺炎的防控要点包括完善疫情信息监测、隔离诊治传染源、加快疑似病例诊断、规范密切接触者管理、重视聚集性疫情防控和院内感染防控、关注返程人员的疫情防控和加强社区防控。

## 20. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析

(中华流行病学杂志 2020/2/12)

中国疾病预防控制中心新型冠状病毒肺炎应急响应机制流行病学组.新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析[J].中华流行病学杂志,2020,41(2):145-151

**目的** 新型冠状病毒肺炎在武汉暴发流行以来,已在全国范围内蔓延。对截至 2020 年 2 月 11 日中国内地报告所有病例的流行病学特征进行描述和分析。

**方法** 选取截至 2020 年 2 月 11 日中国内地传染病报告信息系统中上报所有新型冠状病毒肺炎病例。分析包括:①患者特征;②病死率;③年龄分布和性别比例;④疾病传播的时空特点;⑤所有病例、湖北省以外病例和医务人员病例的流行病学曲线。

**结果** 中国内地共报告 72 314 例病例,其中确诊病例 44 672 例 (61.8%),疑似病例 16 186 例 (22.4%),临床诊断病例 10 567 例 (14.6%),无症状感染者 889 例 (1.2%)。在确诊病例中,大多数年龄在 30~79 岁 (86.6%),湖北省 (74.7%),轻/中症病例为主 (80.9%)。确诊病例中,死亡 1 023 例,粗病死率为 2.3%。个案调查结果提示,疫情在 2019 年 12 月从湖北向外传播,截至 2020 年 2 月 11 日,全国 31 个省的 1 386 个县区受到了影响。流行曲线显示在 1 月 23—26 日达到峰值,并且观察到发病数下降趋势。截至 2 月 11 日,共有 1 716 名医务工作者感染,其中 5 人死亡,粗病死率为 0.3%。

**结论** 新型冠状病毒肺炎传播流行迅速,从首次报告病例日后 30 d 蔓延至 31 个

省（区/市），疫情在 1 月 24—26 日达到首个流行峰，2 月 1 日出现单日发病异常高值，而后逐渐下降。随着人们返回工作岗位，需积极应对可能出现的疫情反弹。

## 21. 武汉市人口迁出率与湖北省新型肺炎流行趋势的相关分析

（The Lancet 预印本）（SSRN 2020/2/13）

Correlation Analysis of the Population Emigration Rate in Wuhan and the Trend of Novel Pneumonia in Hubei Province. Wei Li.

**背景：**最近出现的新型冠状病毒（2019-nCoV）的持续爆发给中国带来了挑战。我们推测武汉人口的迁移率可能对湖北省其他地区确诊病例的数量和死亡率产生重要影响。

**方法：**根据湖北省卫生委员会的官方网站（[wjw.hubei.gov.cn](http://wjw.hubei.gov.cn)），了解湖北省随时间推移新型冠状病毒感染引起的肺炎流行趋势。通过分析百度地图迁移大数据（[qianxi.baidu.com](http://qianxi.baidu.com)），我们还得到了武汉人口从 2020 年 1 月 20 日到 2020 年 2 月 7 日的流动方向。

**结果：**自 2020 年 1 月 20 日以来，湖北省确诊、治愈和死于新型肺炎的人数持续增加。但是到 2020 年 2 月 4 日之后，治愈病例数已经超过死亡病例数。病死率从 1 月 20 日至 1 月 24 日逐渐增加，在 1 月 25 日下降，在 1 月 26 日达到高峰，然后逐渐下降，最终稳定在 2.8% 左右。相关分析结果表明，武汉市的平均迁出率与确诊病例数（ $r = 0.899$ ,  $p < 0.001$ ）和死亡人数（ $r = 0.851$ ,  $p < 0.001$ ）呈正相关。

**结论：**中国仍面临新型冠状病毒的巨大挑战。尽管确诊病例的数量在增加，但目前的治愈率已超过病死率。武汉市人口的迁出率与确诊病例数和湖北省的死亡率之间存在正相关关系，因此，我们仍然需要严格控制武汉市人口的外向流动。

## 22. SARS-CoV-2 感染的癌症患者：全中国分析

（comment）（*Lancet Oncol* 2020/2/14）

Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Liang W, Guan W, Chen R, et al. *Lancet Oncol*. 2020;S1470-2045(20)30096-6.

由于恶性肿瘤和抗癌治疗（例如化学疗法或外科手术）引起的全身免疫抑制状态，癌症患者比没有癌症的患者更容易感染。因此，这些患者可能会增加



COVID-19 的风险，并且预后较差。

本研究首次分析了癌症患者发生严重 COVID-19 的风险。该研究发现患有癌症的患者可能比没有癌症的患者有更高的 COVID-19 风险。此外，该研究发现癌症患者 COVID-19 的预后较差，及时提醒医生，在迅速恶化的情况下，应该更加关注癌症患者。

因此，研究人员针对此 COVID-19 危机中的癌症患者以及未来的严重传染病发作提出了三种主要策略。首先，在流行地区应考虑推迟辅助化疗或选择性手术；其次，应为癌症患者更严格的个人防护规定；第三，当癌症患者感染 COVID-19 时，应考虑加强监护或治疗，尤其是在老年患者或其他合并症患者中。

### **23. 与 2019 年新型冠状病毒相关的家族感染，表明潜伏期存在潜在的人际传播**

(*J Infect Dis* 2020/2/18)

A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating potential person-to-person transmission during the incubation period. Yu P, Zhu J, Zhang Z, Han Y, Huang L. *J Infect Dis*. 2020;jiaa077. doi:10.1093/infdis/jiaa077

据报道，中国正在爆发与 2019 年新型冠状病毒(2019-nCoV)相关的肺炎。目前尚不清楚这种感染是否存在于潜伏期，尽管在以前的研究中曾报道过人与人之间的传播。我们报告了上海一个家族性的 4 例患者的流行病学特征，其中 1 例为 88 岁有行动困难的男性，只接触到他的无症状感染的家庭成员，这些家庭成员后来出现了症状。流行病学证据表明，2019-nCoV 在潜伏期有可能传播。

### **24. 新型冠状病毒肺炎患者 28 例的临床特征分析**

(中华传染病杂志 2020/2/19)

中华传染病杂志，2020,38(00)：E006-E006. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2020.0006

**目的** 分析 28 例新型冠状病毒肺炎 (novel coronavirus pneumonia, NCP) 患者的临床特征及诊疗经验。

**方法** 收集 2020 年 1 月 22 日至 2 月 5 日南宁市第四人民医院收治的 28 例 NCP 患者的临床资料。回顾性分析患者的临床表现、流行病学史、实验室检查、影像学检查及治疗方案。

**结果** 28例NCP患者中,男11例,女17例,年龄11~68岁,均有疫区或与确诊患者接触史,咽拭子新型冠状病毒核酸检测均为阳性。1例轻型,25例普通型,2例重型,其中有4起家庭聚集性发病。患者从接触至出现症状的时长为1~12d,从出现症状至核酸检测阳性时间为0~13d。临床症状以发热、咳嗽为主,短期内进展迅速。28例患者自发病以来腋温峰值在36.6~39.5℃,其中5例患者整个病程中无发热,峰值≤37℃。入院时白细胞计数减低者2例,C反应蛋白升高者5例;丙氨酸转氨酶异常者6例;天冬氨酸转氨酶异常者3例,肌酸激酶升高者10例;肌酸激酶同工酶升高者3例;乳酸脱氢酶升高者4例;降钙素原水平均在正常范围。胸部计算机断层呈像表现主要为磨玻璃影(21例),边缘模糊(18例),斑点、斑片影(17例),部分肺纹理增粗、紊乱(7例),可见条索影(7例),病变常进展迅速。1例11岁患儿单用α-干扰素雾化吸入,27例患者予α-干扰素雾化吸入、洛匹那韦/利托那韦抗病毒治疗,其中4例出现不良反应后停用。截至2月12日,共9例患者治愈出院,均为普通型,无死亡。

**结论** 新型冠状病毒肺炎发病早期以发热、咳嗽为主,肺部病变进展迅速,应尽早、反复多次进行呼吸道病原体检测,以提高新型冠状病毒核酸检测阳性率,对于核酸检测阴性可疑人群应当慎重解除隔离。

## 25. 新型冠状病毒肺炎疫情初期湖北省输出风险评估

(中华预防医学杂志 2020/2/19)

胡建雄,何冠豪.新型冠状病毒肺炎疫情初期湖北省输出风险评估[J].中华预防医学杂志,2020,54(2):E017-E017.DOI:10.3760/cma.j.cn112150-20200219-00142

**目的** 评估湖北新型冠状病毒肺炎的疫情输出风险及其他各省从湖北输入疫情的风险。

**方法** 获取截至2020年2月14日我国各省报告病例数(不含临床诊断病例;不含中国香港、澳门和台湾数据)和百度迁徙指数,对各省累计报告病例数和湖北迁出指数进行相关分析,评估湖北疫情输出风险和其他省疫情输入风险。

**结果** 全国累计报告确诊病例49 970例,其中湖北37 884例。湖北平均每天迁出至其他省的指数为312.09,武汉和湖北其他市分别为117.95和194.16。各省累计报告病例数与湖北、武汉及湖北其他市迁出至各省的人口迁徙指数均成正相关,相关系数分别为0.84、0.84和0.81;湖北、武汉及湖北其他市人口迁出分别可解释线性模型71.2%、70.1%和66.3%的变异。湖北高输出风险时间集中在1月27

日前，其中 1 月 23 日前的疫情输出风险主要来源于武汉，之后主要来源于湖北其他市。疫情输入风险排前 3 位的是湖南、河南和广东，累计风险指数分别为 58.61, 54.75 和 49.62。

**结论** 我国各省疫情主要由湖北输入引起，湖北限制人口流出、各省加强对湖北省迁入人员的检疫，可以较大程度降低各省（除湖北）疫情持续传播风险。

**关键词：**危险性评估；人口迁徙；新型冠状病毒肺炎

## 26. 基于众包数据的 2019 年冠状病毒疾病暴发早期流行病学分析：一项人口水平的观察研究

(*The Lancet Digital Health* 2020/2/20)

Early epidemiological analysis of the coronavirus disease 2019 outbreak based on crowdsourced data: a population-level observational study. Kaiyuan S, et al.

随着 2019 年冠状病毒病(COVID-19)暴发的进展，需要流行病学数据来指导态势感知和调整策略。本研究描述了编写和传播关于 COVID-19 的流行病学信息的努力，这些信息主要来自新闻媒体和社交网络。

在这一人群层面的观察性研究中，研究人员搜索了 DXY.cn 网站（这是一个以医疗保健为导向的社交网络，目前正在报导中国地方和国家卫生机构给出的关于 COVID-19 新闻）。编制了一份 2020 年 1 月 13 日至 1 月 31 日中国 COVID-19 患者的个人名单和每日省级病例统计表单。文章还从全球新闻媒体(共同社、海峡时报和 CNN)、各国政府和卫生当局新闻中收集了一份 COVID-19 病例的国际感染者表单。文章评估了 COVID-19 的流行病学趋势，并研究了中国各地的疫情发展，评估了症状出现、在医院或诊所寻求治疗以及在 2020 年 1 月 18 日之前和之后的报告，因为对疫情的认识有所增加。

研究表明，2020 年 1 月 13 日至 1 月 31 日报道的 507 例 COVID-19 患者的数据，其中中国大陆 364 例，国外 143 例，其中男性 281 例(55%)，中位年龄 46 岁(IQR 35-60)。15 岁以下的患者很少(13 例[3%])，中国患者的年龄分布也证实了儿童感染的很少。在整个分析期间，湖北省出现症状和到医院或诊所就诊之间的延迟时间比中国大陆其他省份和国际上都要长。在中国大陆，这些延迟时间从 2020 年 1 月 18 日之前的 5 天减少到 2020 年 1 月 31 日之后的 2 天( $p=0.0009$ )。研究指出，该样本在分析期间只捕获了官方来源报告的 9826 例 COVID-19 患者中的 507 例(5.2%)，但其数据与中国官方于 2020 年 1 月 28 日发布的报告一致。

研究显示，新闻报道和社会媒体可以帮助明确疫情的进展，并在卫生紧急情况下提供详细的患者级数据。一个以医生为中心的社交网络的可用性促进了中国 COVID-19 数据的公开和收纳。随着疫情的发展，社交媒体和新闻报道可能会捕捉到越来越少的 COVID-19 病例，这是由于报道疲劳和卫生保健系统不堪重负造成的。在疫情的早期阶段，公共数据集的可获得性对于鼓励独立团队进行分析和提供有力证据指导干预措施具有重要意义。

## 27. 钻石公主号游轮上新型冠状病毒 (COVID-19) 的再生数和可能爆发规模的估计：数据驱动的分析

(*Int J Infect Dis* 2020/2/22)

Estimation of the reproductive number of Novel Coronavirus (COVID-19) and the probable outbreak size on the Diamond Princess cruise ship: A data-driven analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. Zhang, S., Diao, M., Yu, W., Pei, L., Lin, Z., & Chen, D. *Int J Infect Dis*. 2020; S1201-9712(20)30091-6. doi:10.1016/j.ijid.2020.02.033

**背景：**截至 2020 年 2 月 16 日，在钻石公主号游轮上已确认 355 例 COVID-19 感染。评估爆发初期的新型病毒的繁殖数量 ( $R_0$ ) 并预测船上每日新病例至关重要。

**方法：**我们使用伽玛分布对报告的序列间隔（均值和标准差）进行拟合，并在 R 中应用“earlyR”包来估计 COVID-19 爆发早期的  $R_0$ 。我们在 R 中应用“预测”包，通过将现有日发生率、序列间隔分布和估计  $R_0$  的数据拟合到模型中来模拟可能的累积流行趋势和未来日发生率，该模型基于以下假设：日发生率近似于 Poisson 分布取决于日常传染性。

**结果：**在船上早期，COVID-19 爆发的  $R_0$  的最大似然 (ML) 值为 2.28。通过自举重采样方法估计的  $R_0$  值的 95% 置信区间 (CI) 的中位数为 2.28 (2.06-2.52)。接下来的 10 天中可能出现的新病例数将逐渐增加，并且在未来的第十天，估计的累积病例数将达到 1514 (1384-1656)。但是，如果将  $R_0$  值减少 25% 和 50%，则累计病例的估计总数将分别减少到 1081 (981-1177) 和 758 (697-817)。

**结论：**在钻石公主号游轮上经历的早期阶段，COVID-19 的  $R_0$  的 95% CI 的中位数约为 2.28 (2.06-2.52)。未来的日发病率和可能的爆发规模在很大程度上取决于  $R_0$  的变化。除非采取严格的感染管理和控制措施，否则我们的研究结果表明 COVID-19 可能会在船上造成更大的爆发。

**关键词：**冠状病毒；流行病学；数学模型；再生数

## **28. 评估 2019-nCoV (COVID-19) 在中国暴发的趋势**

(medRxiv 预印本 2020/2/22)

Assessing the Tendency of 2019-nCoV (COVID-19) Outbreak in China. Qinghe L, Zhicheng L, et al.

doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.09.20021444>

东南大学的科研人员在 medRxiv 预印版平台发表其对 2019-nCoV 疫情暴发的流行趋势及风险评估，该团队曾于 2 月 11 日和 18 日在该平台发文对疫情拐点、控制措施效果、感染人数进行了评估分析。

自 2019 年 12 月 8 日起，2019-nCoV (COVID-19) 的传播范围日益扩大。预测疫情发展趋势对于及时调整经济和产业结构尤为重要。科研人员提出了 Flow-SEHIR 模型，在此基础上进一步分析了中国 2019-nCoV (COVID-19) 的趋势。结果表明，COVID-19 的基本再生数  $R_0$  为 3.56 (95%CI: 2.31-4.81)；对于湖北以外的区域，每日确诊的新病例数于 2 月 6 日至 10 日到达拐点；对于最大的感染病例数，除湖北外的预计峰值估计为 13806 (95%CI: 11926-15845)，高峰到达时间是 3 月 3 日至 9 日；湖北省以外的中国大部分地区的患者实时人数将在 3 月 12 日到 3 月 15 日达到峰值；中国 73.5% 以上的省市自治区的峰值将控制在 1000 以内。根据 Flow-SEHIR 模型和从武汉居民撤离的数据来看，湖北省的患者累计峰值估计为 403481 (95%CI: 143284-1166936)。

## **29. 深圳市 30 例新型冠状病毒感染儿童的流行病学及临床特征分析**

(中华传染病杂志 2020/2/26)

中华传染病杂志, 2020,38: 网络预发表. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20200212-00056

**目的** 分析深圳地区儿童 2019 新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV) 感染的流行病学特征及临床特点。

**方法** 收集 2020 年 1 月 16 日至 2 月 9 日深圳市第三人民医院收治住院的 30 例 2019-nCoV 感染儿童病例的临床资料，对入组患儿的流行病学及临床特征进行总结分析。

**结果** 30例儿童病例中,男14例,女16例;无症状感染者6例,诊断为新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)轻型的患儿10例,普通型13例,重型1例;年龄范围为7月龄至18岁,中位年龄为7岁,学龄儿童占66.7%(20/30)。30.0%(9/30)的患儿临床症状以发热为主,发热患儿体温多低于37.5℃;23.3%(7/30)的患儿以咳嗽为主,肺部听诊多无啰音,无肺外并发症;1例患儿出现喘憋合并低氧血症;1例患儿伴有呕吐、腹泻的消化道症状;尚无危重型及死亡病例。29例儿童病例2周内湖北旅居史,24例(80.0%)儿童病例其亲属为确诊病例。3例病例外周血白细胞计数升高( $>12\times 10^9/L$ ),C反应蛋白、乳酸脱氢酶水平升高的各5例(16.7%),3例T辅助淋巴细胞百分比下降。部分纳入病例在2019-nCoV感染的基础上合并有呼吸道合胞病毒、肺炎支原体、单纯疱疹病毒、乙型流行性感冒病毒或风疹病毒的感染。儿童COVID-19病例胸部CT检查多可见单侧或双侧肺部斑片影或磨玻璃样影形成。纳入病例的2019-nCoV核酸转阴中位时间为8d;所有儿童病例均治愈出院,住院中位时间为12d。

**结论** 深圳地区儿童2019-nCoV感染以学龄儿童为主,多为家庭聚集性病例;可合并多重感染;以轻型或普通型病例多见;预后良好。

#### 四、临床特征和管理

### 30. 新型冠状病毒(2019-nCoV)感染的肺炎的影像学检查与感染防控的工作方案 (临床放射学杂志 2020/2/6)

雷子乔,史河水,梁波,杨帆,肖书萍,韩萍,郑传胜. 新型冠状病毒(2019-nCoV)感染的肺炎的影像学检查与感染防控的工作方案[J]. 临床放射学杂志,,:1-6.

新型冠状病毒(2019-nCoV)感染的肺炎是由新型冠状病毒引起的以肺部炎性病变为主的疾病,还可引起肠道、肝脏和神经系统的损害和相应症状。

冠状病毒为RNA病毒,根据血清型和基因组特点分为 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 和 $\delta$ 四个属,此次2019-nCoV为 $\beta$ 属的一种新型冠状病毒。目前资料显示病毒溯源可能为中华菊头蝠,存在人传人、医务人员感染、一定范围社区传播,疫情扩散较快。在疫情防控工作中,影像学检查对疾病诊断具有重要作用。为保证影像检查效果及图像质量、避免影像检查环节中患者之间、患者与医务人员之间、医务人员之间交叉感染,坚决打赢疫情防控阻击战,我们结合相关文献以及在防控2019-nCoV感染的肺炎工作中的体会,初步制定2019-nCoV感染的肺炎的影像学检

查与感染防控的工作方案,供影像学同仁在新型冠状病毒防控工作中参考。由于时间仓促, 敬请医务人员在以后的应用中提出宝贵的建议, 进一步修改完善。

### 31. 新型冠状病毒 (2019-nCoV) 感染的肺炎临床特征及影像学表现

(临床放射学杂志 2020/2/6)

史河水,韩小雨,樊艳青,梁波,杨帆,韩萍,郑传胜. 新型冠状病毒 (2019-nCoV) 感染的肺炎临床特征及影像学表现[J]. 临床放射学杂志,,:1-8.

2019年12月起,新型冠状病毒(2019-nCoV)肺炎在武汉市爆发流行,并迅速传播到中国和全世界。至今全国已累计报告确诊病例超过2万例,其主要原因是病毒传染力强、潜伏期长。2019-nCoV肺炎CT表现多为双肺多发磨玻璃密度影(GGO)。以双肺胸膜下分布为主,可伴空气支气管征、小叶间隔增厚和胸膜增厚。极少数或少数伴胸腔积液或淋巴结肿大。基于病理分期的新型冠状病毒性肺炎可分为早期、进展期与重症期3期。结合胸部影像学检查与临床和实验室结果有利于2019-nCoV肺炎患者的早期筛查和早期防控。

### 32. 与急性呼吸窘迫综合征相关的 COVID-19 的病理学改变

(case report) (*Lancet* 2020/2/18)

Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Zhe Xu, Lei Shi, Yijin Wang, et al.

COVID-19 是一种急性自限性疾病,但也可能致命,病死率约为2%。重症者可能由于弥漫性肺泡损伤和进行性呼吸衰竭而导致死亡。截至2月15日,已有66580例确诊病例并造成1524例死亡。但是,由于几乎无法进行尸检或活检,目前尚未报告该疾病的病理学改变。在这里,我们通过在遗体解剖(autopsy)中获取的组织样本(biopsy samples)调查死于SARS-CoV-2严重感染的患者的病理特征。这项研究符合中国国家卫生健康委员会发布的法规和赫尔辛基宣言。我们的发现将有助于了解COVID-19的发病机理,并改进针对该疾病的临床策略。

2020年1月21日,一名50岁的男子因发热、寒战、咳嗽、乏力和气促等症状被送往发热门诊。他报告了1月8日至12日的武汉旅行史,并且于1月14日(起病第1日)出现首发症状,表现为轻度寒战和干咳。但该患者仍继续工作,直到1月21日前往医院就诊。在医院对该患者进行了胸片检查并采集了咽拭子,

胸片显示双肺多发性斑片影。1月22日(起病第9日),北京市疾病预防控制中心(CDC)通过 qRT-PCR 检测证实该患者为 COVID-19。

他被立即转入隔离病房,并通过面罩给氧进行氧气支持。予干扰素  $\alpha$ -2b(雾化吸入 500 万 U, bid)和洛匹那韦/利托那韦(500mg, bid., p.o.)作为抗病毒治疗,并予莫西沙星(0.4g, qd., i.v.gtt)预防继发感染。鉴于其出现的严重气促和低氧血症,予甲强龙(80 mg, bid., i.v.gtt)以减轻肺部炎症。实验室检查结果列于附录。接受药物治疗后,患者体温从 39.0°C 降至 36.4°C。

在起病第12日,胸片显示患者双肺进行性浸润影和广泛网格状密度增高影。由于患者患有幽闭恐惧症,他多次拒绝 ICU 的呼吸机支持。因此,他接受了高流量鼻导管吸氧(HFNC),给氧浓度 60%,流速 40 L/min。在起病第13日,患者症状仍未改善,但血氧饱和度仍保持在 95%以上。起病第14日下午,患者低氧血症和气促恶化。尽管接受了 HFNC(给氧浓度 100%,流速 40 L/min),但血氧饱和度仍降至 60%,并且患者突发心跳骤停。我们立即进行了有创通气、胸外按压和肾上腺素注射。但不幸未能复苏成功,该患者于北京时间1月27日 18:31 宣布死亡。

组织样本取自患者的肺、肝和心脏组织。组织学检查显示双侧弥漫性肺泡损伤伴细胞纤维粘液性渗出(图 2A, B)。右肺组织出现明显的肺泡上皮脱落和肺透明膜形成,提示急性呼吸窘迫综合征(ARDS; 图 2A)。左肺组织表现为肺水肿和肺透明膜形成,提示早期 ARDS(图 2B)。双肺中均可见到间质内以淋巴细胞为主的单个核细胞炎性浸润。在肺泡腔中出现多核巨细胞和非典型增大的肺泡细胞,其中非典型增大的肺泡细胞具有较大的细胞核,嗜性的细胞质内颗粒和明显的核仁,表现出病毒性细胞病变样改变(viral cytopathic-like changes)。我们未发现明显核内或胞浆内病毒包涵体。

COVID-19 的病理特征与 SARS 和中东呼吸综合征(MERS)冠状病毒感染中的病理特征非常相似。此外,COVID-19 患者的肝活检标本显示中度的微血管脂肪样变性以及轻度的肝小叶汇管区活动性炎症,提示该损伤可能由 SARS-CoV-2 感染或药物性肝损伤引起的。心肌间质中有少量单个核细胞炎性浸润,但没有其他心肌实质损害。

将外周血用于流式细胞术分析。我们发现,外周血 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>细胞的数量大大减少,而它们的状态却被过度激活,较高的 HLA-DR(CD4 3.47%)与 CD38(CD8 39.4%)双阳性比例证实了这一点。



此外，CD4+T 细胞中具有高度促炎效应的 CCR4+ CCR6+ Th17 细胞增加。此外，发现 CD8+T 细胞有高浓度的细胞毒性颗粒，其中 31.6% 的细胞为穿孔素阳性，64.2% 细胞为颗粒溶素阳性，30.5% 细胞为颗粒溶素和穿孔素双阳性。我们的结果表明，以 Th17 的增加和 CD8+T 细胞的高细胞毒性为表现的 T 细胞过度活化，能够部分地解释该患者的严重免疫损伤。

胸片图像提示肺炎迅速进展，双肺之间有些许差异。此外，肝组织表现出中度微血管脂肪样变性和轻度小叶活动性炎症，但是没有支持 SARS-CoV-2 病毒感染或者药物导致肝损伤的确切证据。心脏组织中未见明显的组织学变化，提示 SARS-CoV-2 感染可能不会直接损害心脏。

尽管不建议常规使用糖皮质激素治疗 SARS-CoV-2 肺炎，但根据该患者病理解剖中肺水肿和透明膜形成的病理表现，对于重症患者，应考虑及时适当使用糖皮质激素及呼吸机支持以预防 ARDS 进展。

淋巴细胞减少是 COVID-19 患者的常见特征，可能是与疾病严重程度和死亡率相关的关键因素。

我们对这一例重症 COVID-19 患者的临床及病理学发现不仅能帮助确定这位患者的死因，也为 SARS-CoV-2 引起的肺炎的发病机理提供了新的见解，这可以帮助临床医生为相似的重症患者提供更合适的治疗策略以降低死亡率。

### 33.4 例新型冠状病毒感染病例咽拭子与痰标本病毒核酸检测的比较

（中国人兽共患病学报 2020/2/12）

陈炜,张春阳,朱颖,张炎华,游丽斌,吴冰珊,黄枝妙,郑奎城,翁育伟. 4 例新型冠状病毒感染病例咽拭子与痰标本病毒核酸检测的比较[J]. 中国人兽共患病学报,,:1-7.

**目的：**比较分析新型冠状病毒病例咽拭子与痰标本的病毒核酸检测效果。**方法：**对 4 例新型冠状病毒确诊病例的咽拭子与痰标本分别进行人体细胞 GAPDH 管家基因，病毒 ORF 1ab 基因、N 基因及 S 基因 Real time RT-PCR 核酸检测与比较。

**结果：**4 例病例的咽拭子和痰标本中，人体细胞管家基因 GAPDH 均呈现明显典型的扩增信号曲线；病毒 ORF 1ab 基因、N 基因及 S 基因核酸检测中，痰标本的扩增曲线信号均比咽拭子强，扩增曲线的 CT 值均低于咽拭子，在病例 1 和 4 表现更加明显，而病例 4 的咽拭子标本检测中，商品化试剂呈现阴性结果，而痰标本则呈现明显的阳性结果。**结论：**在开展新型冠状病毒实验室核酸检测中，痰标

本的病毒含量高于咽拭子标本，其检测效果优于咽拭子标本。

### 34. 加拿大首例 2019 年新型冠状病毒输入病例呈轻度肺炎

(clinical picture) (*Lancet* 2020/2/13)

First imported case of 2019 novel coronavirus in Canada, presenting as mild pneumonia. Silverstein WK, Stroud L, Cleghorn GE, Leis JA. *Lancet*. 2020;S0140-6736(20)30370-6.

文章对加拿大出现的首例原发性 2019 新型冠状病毒病例进行了报道。该患者是一名 56 岁的男子，他在结束三个月武汉之行后一天，因发热和无痰干咳到加拿大多伦多的急诊科就诊。基于患者的旅行史，针对该患者转移的救护车和医院接待人员均使用了适当的个人防护设备。患者具有良好控制的高血压病史。经检查，他的最高温度为 38.6°C，在室内空气中的氧饱和度为 97%，呼吸频率为每分钟 22 次，没有呼吸窘迫的迹象。实验室检查显示轻度血小板减少症（每升  $113 \times 10^9$ ，正常 150 - 400），血红蛋白浓度 146 g/L（正常 130 - 180），白细胞计数  $7.4 \times 10^9$  每升（正常 4-11），肌酸酐浓度 81  $\mu\text{mol/L}$ ，丙氨酸转氨酶 29 IU/L（正常 <40）和乳酸浓度 1.1 mmol/L（正常 0.5-2.0）。胸部 X 光片显示整个肺部区域呈双侧斑片状、支气管血管周围间质、不明确性混浊。

考虑到具有适当流行病学风险的患者的病毒性肺炎的临床表现，该患者被接纳为 2019 新型冠状病毒（2019-nCoV）疑似感染病例。入院时通知了公共卫生当局，并追踪了联系方式。中鼻甲拭子对甲型流感病毒、乙型流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒和人间质肺炎病毒均呈阴性。通过 PCR 在鼻甲和咽拭子中检测到冠状病毒，并通过测序确认为 2019-nCoV。入院后 1 天，患者出现轻度的咯血和明显的鼻涕，但在其他方面他仍然保持良好状态。患者间歇性发烧持续了 5 天，才完全消退，血小板计数恢复正常。他出院回家后，公共卫生工作者对他进行了跟踪调查。

研究认为这是加拿大首例确诊的 2019-nCoV 病例。到目前为止，大多数 2019-nCoV 病例均表现为发热、咳嗽和双侧肺炎。但是，先前的病例中只有少数报告有血小板减少症，这是该项研究病例一个令人担忧的特征。尽管影像学显着异常，该患者仍保持良好状态，不需要插管或补充氧气，这与迄今为止报道的许多具有相似 X 线检查结果的病例不同。该病例突出由 2019-nCoV 引起的肺炎，其光学频谱较为为何。此外，研究表明，识别像该病人一样可以在家隔离而不是在医院

隔离的个人，可能是遏制此次疫情的重要策略。

### 35. 华中科技大学同济医学院附属协和医院新型冠状病毒肺炎隔离病区患者的诊治流程

(中华传染病杂志 2020/2/14)

中华传染病杂志, 2020,38(00) : E004-E004. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2020.0004

根据国家卫生健康委《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》的指导原则,武汉华中科技大学同济医学院附属协和医院新型冠状病毒肺炎诊疗专家组结合从2020年1月1日开始收治患者的实际救治经验,针对疑似病例和确诊病例的住院隔离和治疗工作,从病史信息采集、体格检查、实验室检查、影像学及其他检查、诊断与鉴别诊断、传染病报告、治疗、解除隔离与出院等方面制订了诊治流程。

### 36. 2019年新型冠状病毒感染肺炎的临床特征: 系统评价和 meta 分析

(medRxiv 预印本 2020/2/17)

Clinical Characteristics of 2019 Novel Infected Coronavirus Pneumonia: A Systemic Review and Meta-analysis. medRxiv. Kai Qian, Yi Deng, Yonghang Tai, Jun Peng, Hao Peng, Lihong Jiang

doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.14.20021535>

研究人员系统检索了截至2020年2月8日PubMed、Embase、Web of Science、GreyNet International 和 Cochrane 数据库的2019-nCoV 相关文献。研究人员使用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-OttawaScale)评估质量,并通过 Egger 检验分析发表偏倚(publicationbias)。在单臂 meta 分析中,研究人员使用修正效应模型获得汇总的发生率。研究人员根据地理区域和研究规模进行了亚组分析。结果显示,该研究共纳入9项研究,包括356例患者,平均年龄为52.4岁,其中221例(62.1%)为男性。汇总的症状发生率如下:咽痛(12.2%, 95%CI: 0.087-0.167)、腹泻(9.2%, 95%CI: 0.062-0.133)和头痛(8.9%, 95%CI: 0.063-0.125)。同时,发现5.7%(95%CI: 0.027-0.114)经过RT-PCR确诊的患者没有任何症状。就CT影像学检查而言,大多数患者表现出双侧肺斑驳或毛玻璃样混浊,有8.6%

的患者（95%CI: 0.048-0.148）出现铺路石征，而 11.5% 的患者（95%CI: 0.064-0.197）无明显 CT 影像表现。合并死亡率为 8.9%（95%CI: 0.062-0.126）。研究人员指出，这是首个进一步阐明 2019-nCoV 肺炎临床特征的循证医学研究，这有利于下一步的预防和治疗。

### 37. 中国武汉以外地区 2019 年新型冠状病毒感染患者临床发现：回顾性病例系列 (*BMJ* 2020/2/19)

Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, et al. *BMJ*. 2020;368:m606. doi:10.1136/bmj.m606

**目的：** 研究感染 2019 年导致 2019 年冠状病毒病（covid-2019）的严重急性呼吸系统综合症冠状病毒 2（SARS-Cov-2）的中国浙江省患者的临床特征。

**设计：** 回顾案例系列。

**地点：** 中国浙江省的七家医院。

**研究对象：** 入院确诊为 SARS-Cov-2 感染的 62 例患者。收集从 2020 年 1 月 10 日至 2020 年 1 月 26 日的的数据。

**主要结局指标：** 使用标准化病例报告表收集的临床数据，例如温度，接触史，潜伏期。如果信息不明确，杭州工作组将联系负责治疗该患者的医生以进行澄清。

**结果：** 在接受研究的 62 名患者（中位年龄为 41 岁）中，只有一名进入重症监护病房，研究期间没有患者死亡。根据研究，在浙江省，没有任何感染者曾接触过该病毒的可能原始来源华南海鲜市场。所有研究病例均通过人际传播感染。发病时最常见的症状是发热 48 例（77%），咳嗽 50 例（81%），咳痰 35 例（56%），头痛 21 例（34%），肌痛或疲劳 32 例（52%），3 例（8%）腹泻和 2 例（3%）咯血。入院时只有 2 名患者（3%）出现呼吸急促。从接触到疾病发作的中位时间为 4 天（四分位数范围为 3-5 天），从症状发作到首次住院的中位时间为 2（1-4）天。

**结论：** 截至 2020 年 2 月上旬，与武汉市最初感染 SARS-Cov-2 的患者相比，浙江省的患者症状相对较轻。

### 38. 新型冠状病毒肺炎患者的凝血参数异常与预后不良有关

(*J Thromb Haemost* 2020/2/19)

Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. *J Thromb Haemost.* 2020;10.1111/jth.14768.

**背景：**在中国武汉市最近爆发的新型冠状病毒感染中，严重的新型冠状病毒肺炎（NCP）病例的凝血参数异常明显。**目的：**描述 NCP 患者的凝血功能。**方法：**回顾性分析同济医院 183 例确诊 NCP 患者的常规凝血结果及结局。**结果：**与入院时的幸存者相比，总死亡率为 11.5%，非幸存者显示出更高的 D-二聚体和纤维蛋白降解产物（FDP）水平，更长的凝血酶原时间和活化的部分凝血活酶时间（ $P < 0.05$ ）。71.4% 的非幸存者和 0.6% 的幸存者在住院期间符合弥散性血管内凝血标准。**结论：**本研究表明，异常凝结结果，尤其是 D-二聚体和 FDP 明显升高在 NCP 死亡中很常见。

**关键词：**D-二聚体；凝血参数 弥散性血管内凝血；纤维蛋白降解产物；新型冠状病毒肺炎。

### 39. SARS-CoV-2 家庭感染无症状病例分析

(correspondence) (*Lancet Infect Dis* 2020/2/19)

Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection. Pan X, Chen D, Xia Y, et al. *Lancet Infect Dis.* 2020;S1473-3099(20)30114-6.

新型冠状病毒（SARS-CoV-2）引起的肺炎暴发，引起了全世界的关注，如果不加以严格控制，可对公众健康构成严重威胁。在先前报道的家族感染案例中，大多数感染者具有临床症状，淋巴细胞计数减少，胸部 CT 图像异常，定量 RT-PCR（qRT-PCR）反应呈阳性，部分家庭成员胸部 CT 异常，qRT-PCR 阳性，无任何临床症状。研究人员报道了 SARS-CoV-2 家族感染的临床特点。在感染的一家三口中，35 岁男性（患者 1）有临床症状，淋巴细胞计数下降，胸部 CT 异常，qRT-PCR 阳性，33 岁女性（患者 2）和 3 岁男孩（患者 3）均无症状，淋巴细胞计数和胸部 CT 图像正常，但 qRT-PCR 结果阳性。2020 年 1 月 22 日，患者 1 与妻子（患者 2）和儿子（患者 3）乘坐高铁从武汉（中国湖北）前往广州（中国广东）。1 月 26 日，1 号病人发烧 37.5℃，持续 1 天。次日，患者以 37.4℃ 的体温到广州医科大学第三附属医院就诊，当天出现咽喉痛、关节痛、肌痛，无寒战、

头痛。1号病人于1月27日至29日进行观察，期间体温正常。1月27日，血常规显示白细胞和淋巴细胞计数正常，淋巴细胞百分比下降。症状出现后2天的胸部CT扫描显示双侧多小叶和亚段磨玻璃样混浊和实变。1号病人的两组鼻咽拭子在qRT-PCR检测中呈SARS-CoV-2阳性。

在同一观察期（1月27日至29日），2号和3号患者没有任何体征或临床症状，白细胞或淋巴细胞计数正常。1月28日，这两名患者的胸部CT图像没有明显的异常。但是，与患者1同时采集的两组鼻咽拭子样本在qRT-PCR上检测出SARS-CoV-2阳性。3人均被确诊为SARS-CoV-2感染，并转送广州市第八人民医院传染病科隔离治疗。在这个家族中，所有个体在qRT-PCR上都检测出SARS-CoV-2感染阳性，但只有1号患者出现临床症状、淋巴细胞计数下降和胸部CT异常。这3个人中的任何一个都可能是第一个被感染的人，将病毒传播给其他2个家庭成员。无症状患者（如2号和3号患者）可能不知道自己的疾病，因此不会隔离自己或寻求治疗，或者他们可能被保健专业人员忽视，进而在不知情的情况下将病毒传播给他人。

为了尽早预防和控制这种高传染性疾病，有SARS-CoV-2感染家庭成员的人，即使没有任何症状，也应密切监测和检查，排除感染。

#### 40. 2019 冠状病毒病患者的胸部 CT 表现及其与临床特征的关系

(*Invest Radiol* 2020/2/21)

Chest CT Findings in Patients with Corona Virus Disease 2019 and its Relationship with Clinical Features. Wu J, Wu X, Zeng W, et al. *Invest Radiol*. 2020;10.1097/RLI.0000000000000670.

**目的:**调查已确认2019冠状病毒病(COVID-19)患者的胸部计算机断层扫描(CT)发现并评估其与临床特征的关系。

**材料和方法:**研究样本包括2020年1月至2020年2月被诊断为COVID-19的80例患者。回顾了胸部CT图像和临床数据，并分析了它们之间的关系。

**结果:**共包括80位被诊断出COVID-19的患者。就临床表现而言，有58/80(73%)的患者有咳嗽，有61/80(76%)的患者有发热。观察到的最常见的CT异常是毛玻璃样混浊(GGO)(73/80例，91%)，实变(50/80例，63%)和小叶间隔增厚(47/80，59%)。大多数病变是多发性的，平均累及 $12 \pm 6$ 个肺段。最常见的肺段是右下叶的背侧节段(69/80，86%)，右下叶的后基底节段(68/80，85%)，右

下叶的外侧基底节段肺叶（64/80，80%），左下叶的背段（61/80，76%）和左下叶的后基底段（65/80，81%）。所有患者的平均肺部炎症指数（PII）值为（34%±20%）。相关分析显示，PII 值与淋巴细胞计数、单核细胞计数、C 反应蛋白、降钙素原、发病天数、体温值均有显著相关( $p<0.05$ )。

**结论:**COVID-19 的胸部 CT 常见表现为双肺多发性 GGO, 实变和小叶间隔增厚, 大部分分布在胸膜下。肺部炎症的程度与主要临床症状和实验室结果之间存在显著相关性。CT 在这种新兴的全球卫生紧急情况的诊断和评估中发挥着重要作用。

#### 41. 中国 2019 冠状病毒病 (COVID-19) 爆发的特征和重要教训: 中国疾病预防控制中心报告 72 314 例病例摘要

(Viewpoint) (*JAMA* 2020/2/24)

Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. Wu Z, McGoogan JM. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.2648.

中国疾病预防控制中心报告了中国大陆最大的 COVID-19 病例系列（截至 2020 年 2 月 11 日的 72 314 例病例）。

有 44 672 例被确诊为 COVID-19 病例（62%：根据咽拭子样本的病毒核酸检测结果阳性诊断），16 186 例疑似病例（22%：仅基于症状和暴露的诊断，未进行测试，因为测试能力不足以满足当前的需求），临床确诊病例为 10 567 例（15%：仅在湖北省使用该定义；未检测病毒核酸，但根据症状、暴露和与冠状病毒性肺炎一致的肺部影像学特征进行了诊断），以及 889 例无症状病例（1%：通过病毒核酸检测结果阳性诊断，但缺乏典型症状，包括发烧，干咳）和疲劳）。

大多数病例患者年龄在 30~79 岁（87%），年龄在 9 岁以下的占 1%，年龄在 10-19 岁的占 1%，年龄在 80 岁以上的占 3%。大多数病例在湖北省被确诊（75%），大多数报告与武汉有关的暴露（86%；即武汉居民或来访者或与武汉居民或来访者密切接触）。大多数病例被分类为轻度（81%；即非肺炎和轻度肺炎）。但是，有 14% 的为重症（即呼吸困难，呼吸频率  $\geq 30/\text{min}$ ，血氧饱和度  $\leq 93\%$ ，动脉血氧分压与吸入氧分数之比  $< 300$ ，和/或 24 到 24 分钟内肺部浸润  $> 50\%$  48 小时），其中 5% 为危重症（即呼吸衰竭，败血性休克和/或多器官功能障碍或衰竭）。

总体病死率（CFR）为 2.3%（44 672 例确诊病例中 1023 例死亡）。在 9 岁及

以下的人群中没有发生死亡，但是 70 至 79 岁的人群的病死率为 8.0%，而 80 岁以上的人群的病死率为 14.8%。在轻症和重症病例中没有死亡人数报告。在严重病例中，CFR 为 49.0%。患有合并症的患者 CFR 升高——心血管疾病患者升高 10.5%，糖尿病为 7.3%，慢性呼吸道疾病为 6.3%，高血压为 6.0%，癌症为 5.6%。在 44 672 例确诊病例中，卫生工作者 1716 人（3.8%），其中武汉 1080 人（63%）。总体而言，医务人员中 14.8% 的确诊病例被分类为重症病例，5 人死亡。

流行曲线反映出可能是混合的暴发模式，早期病例提示持续不断的共同来源，华南海鲜批发市场可能存在人畜共患的外溢现象，后来病例提示随着病毒开始在人与人之间传播，传播源扩散。

COVID-19 爆发与先前的严重急性呼吸道综合症（SARS；2002-2003）和中东呼吸综合症（MERS；2012-进行中）既相似又不同。3 种病毒感染常伴有发烧和咳嗽，这通常会导致下呼吸道疾病，且与老年人和潜在健康状况相关的临床结果较差。确认感染需要对呼吸道样品（如咽拭子）进行核酸检测，但可以根据症状、暴露和胸部影像学进行临床诊断。据报道，在 29 个国家中共有 8096 例 SARS 病例和 774 例死亡，总病死率为 9.6%。中东呼吸综合征仍未得到控制，迄今已导致 27 个国家的 2494 例确诊病例和 858 例死亡，病死率为 34.4%。尽管 SARS 和 MERS 的病死率高得多，但由于病例数多，COVID-19 导致更多的总死亡人数。截至 2020 年 2 月 18 日，中国已报告 72 528 例确诊病例（占全球总数的 98.9%）和 1870 例死亡（占全球总数的 99.8%）。这意味着当前的粗 CFR 为 2.6%。但是，由于在识别和计数轻症和无症状病例方面固有的困难，COVID-19 病例的总数可能更高。此外，CFR 的不确定性可能反映在湖北 CFR（2.9%）与湖北以外地区（0.4%）之间的重要差异。

SARS 和 MERS 的大多数继发传播都发生在医院。但这不是 COVID-19 传播的主要手段，其在密切接触者之间似乎发生了相当大的传播。迄今为止，湖北以外的 20 个省报告了 1183 起聚集性，其中 88% 的省份包含 2 至 4 例确诊病例，64% 的聚集性发生在家庭中。

## 42. 中国 2019 冠状病毒病 (COVID-19) 胸部 CT 和 RT-PCR 检测的相关性: 1014 例病例报告

(*Radiology* 2020/2/26)

Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-



19) in China: A Report of 1014 Cases. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. *Radiology*. 2020;200642.

**背景:** 胸部 CT 用于诊断 2019 年新的冠状病毒疾病 (COVID-19), 是逆转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 测试的重要补充。

**目的:** 探讨与 CT-PCR 检测 COVID-19 相比, 胸部 CT 的诊断价值和一致性。

**方法:** 纳入 2020 年 1 月 6 日至 2 月 6 日在武汉市进行胸膜 CT 和 RT-PCR 检验的 1014 例患者。以 RT-PCR 为参考标准, 评估胸部 CT 诊断 COVID-19 的性能。此外, 对于时间间隔为 4 天或更长时间的患者, 与连续胸部 CT 扫描相比, 对于进行多次 RT-PCR 分析的患者, 分析了 RT-PCR 结果的动态转换(阴性-阳性-阴性)。

**结果:** 1014 例患者中, 59%(601/1014)的 RT-PCR 结果为阳性, 而 88%(888/1014) 的胸部 CT 扫描为阳性。根据 RT-PCR 阳性结果, 胸部 CT 提示 COVID-19 的敏感性为 97% (95%CI, 95-98%, 580/601 患者)。RT-PCR 结果阴性的患者中, 胸部 CT 检查阳性的占 75% (308/413)。在 308 个案例中, 有 48%被认为是极有可能的案例, 在 33%是有可能的案例中。通过串行 RT-PCR 分析和 CT 扫描的分析, 从最初的阴性到阳性 RT-PCR 结果之间的平均间隔时间为  $5.1 \pm 1.5$  天; RT-PCR 结果最初为阳性, 随后为阴性 ( $6.9 \pm 2.3$  天)。60%到 93%的病例在初始 RT-PCR 阳性之前 (或并行) 具有与 COVID-19 一致的初始 CT 阳性。42% (24/57) 的病例在 RT-PCR 结果转为阴性之前, 其胸部 CT 扫描表现良好。

**结论:** 胸部 CT 对 COVID-19 的诊断具有较高的敏感性。胸部 CT 可能被认为是当前在流行地区检测 COVID-19 的主要工具。

## 五、候选疗法的研发

### 43. 新型冠状病毒(2019-nCoV)治疗药物体内外研究及药物研发进展

(病毒学报 2020/2/11)

宋杲,成梦群,魏贤文. 新型冠状病毒(2019-nCoV)治疗药物体内外研究及药物研发进展[J]. 病毒学报,,:1-6.

2019 年 12 月以来,中国湖北省武汉市陆续发现了多例新型冠状病毒感染的肺炎患者,随着疫情的蔓延,中国其他地区及境外也相继发现了此类病例。2020 年 1 月 12 日,世界卫生组织(WHO)将该新病毒暂定命名为 2019 新型冠状病毒(2019-nCoV)。2019-nCoV 是继 SARS 冠状病毒(SARS-CoV)、MERS 冠状病毒(MERS-

CoV)之后发现的一种具有高传染性且可以引起重症呼吸道疾病的新型病毒,临床尚无特效治疗药物。本文结合临床治疗、体内外的研究对相关指南推荐的治疗药物及药物研发进展进行综述,旨在为 2019-nCoV 病毒感染的肺炎患者的临床治疗提供借鉴。

#### 44. 新型冠状病毒(2019-nCoV)的靶向药物研究策略

(药学学报 2020/2/12)

刘千勇,王晓良. 新型冠状病毒(2019-nCoV)的靶向药物研究策略[J]. 药学学报,1-17.

新型冠状病毒尚无特效药。新型冠状病毒靶向药物研发面临诸多挑战,其药物研发策略包括筛选广谱抗病毒药、老药新用以及开发特异的全新药。药物既可抑制病毒靶点(如蛋白酶、合成酶、树突蛋白及病毒壳膜),又可靶向宿主(如病毒受体抑制剂、病毒内吞和跨膜蛋白酶抑制剂等)。最近核糖核酸合成酶抑制剂瑞德西韦在孤例重症患者表现出良好疗效,广谱病毒蛋白酶抑制剂克力芝也在临床上应用。这两种药刚启动 III 期临床试验,以评价其安全性和有效性。多种药物联用也是当前针对新型冠状病毒的一个主要策略,但应遵从科学依据和临床需求。通过大量文献和多种数据库检索,针对病毒和宿主细胞的关键成药靶点,作者挑选出 75 个临床在研的靶向药物,包括 20 个上市药,以助力临床前、临床试验研究和药物改良。

#### 45. 瑞德西韦(GS-5734)在 MERS-CoV 感染的恒河猴模型中的预防和治疗性功效

(*Proc Natl Acad Sci U S A* 2020/2/13)

Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;201922083.

该项研究在 MERS-CoV 感染的非人类灵长类动物模型恒河猴中测试了预防和治疗性瑞德西韦治疗的功效。在接种前 24 小时开始实施瑞德西韦预防性治疗完全阻止了 MERS-CoV 引起的临床疾病,强烈抑制了 MERS-CoV 在呼吸道组织中的复制,并防止了肺部病变的形成。接种后 12 小时开始实施瑞德西韦治疗也

表现出了明显的临床益处，包括临床症状减少，肺部病毒复制减少以及肺部病变的出现和严重程度降低。此处提供的数据支持在 MERS 临床试验中测试瑞德西韦治疗的疗效。也可以考虑将其用于更广泛的冠状病毒，包括当前新发的新型冠状病毒 2019-nCoV。

#### 46. 替考拉宁强力阻断 2019-nCoV 的细胞进入

(bioRxiv 预印本 2020/2/13)

Teicoplanin potently blocks the cell entry of 2019-nCoV. Junsong Zhang, Xiancai Ma, Fei Yu, Jun Liu, Fan Zou, Ting Pan, Hui Zhang

doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.05.935387>

自 2019 年 12 月以来，一种名为 2019-nCoV 的新型冠状病毒的爆发极大地威胁了中国的公共卫生，并引起了全世界的极大关注，目前尚无针对这种感染的具体治疗方法。科研人员之前曾报道过，替考拉宁是一种糖肽抗生素，通常在临床上用于治疗低毒细菌感染，它通过特异性抑制组织蛋白酶 L 的活性来抑制埃博拉病毒、SARS-CoV 和 MERS-CoV 对细胞的侵袭。该文中，科研人员测试了替考拉宁对 2019-nCoV 病毒感染的功效，发现替考拉宁有效地阻止了携带 2019-nCoV-Spike 基因的假病毒(2019-nCoV-Spike-pseudoviruses)进入细胞质，IC<sub>50</sub> 为 1.66 $\mu$ M。尽管对体外和体内野生型病毒复制的抑制作用尚待确定，但科研人员的初步结果表明替考拉宁的潜在抗病毒活性可用于治疗 2019-nCoV 病毒感染。

#### 47. 80 多项临床试验测试抗新冠病毒疗法

(News) (*Nature* 2020/2/15)

More Than 80 Clinical Trials Launch to Test Coronavirus Treatments. Maxmen A. *Nature*. 2020;578(7795):347–348. doi:10.1038/d41586-020-00444-3

新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 疫情还在继续，各种针对 COVID-19 的研究与临床试验，在世界范围内正紧张的进行着。

在中国临床试验注册中心公开的数据中，新药也与具有千年历史的传统疗法列在了一起，而且每天这一数字都在增加。目前还没有已确定有效的治疗方法，医生也急于救助 COVID-19 患者，但科学家们警告说，只有仔细进行试验才能确

定哪些疗法有效。

世界卫生组织（WHO）首席科学家 **Soumya Swaminathan** 表示，他们的团队一直在评估中国的许多临床试验，并起草了一项可以由世界各地的临床医生同时进行的临床试验方案计划。如果中国的试验（每项试验参与者多达 600 人）在设计时没有严格的研究参数标准，如对照组、随机分组和临床结果的衡量标准，那这些努力将是徒劳的。因此，WHO 从一开始就与中国科学家一道制定标准。例如，无论接受何种治疗，个体的恢复或衰退阶段应该以相同的方式来衡量。**Swaminathan** 解释说：“我们希望将标准化带入到整个过程中。”

WHO 的临床试验方案设计得很灵活，允许世界各地的研究人员随时间汇总其成果，并将比较有科学证据支持的两种或三种疗法，包括一种艾滋病药物组合 **lopinavir** 和 **ritonavir**（洛匹那韦和利托那韦）和一种实验性抗病毒药物 **Remdesivir**（瑞德西韦）。

**Swaminathan** 说：“让临床试验顺利进行是我们的首要任务，因为如果我们能获得哪些方法有效哪些无效的信息，我们就能马上让患者受益。”

目前，中国已经开始对被纳入 WHO 总体规划的药物进行试验。中国临床试验注册中心是中国生物医学研究的数据库，它将这些调查列入其他数十项关于现有疗法、实验程序和传统药物的对照试验。这些治疗方法有不同数量的证据支持其有效性。

两种艾滋病药物可以阻断病毒复制所需的酶。在动物研究中，该药物降低了导致 **SARS** 和 **MERS** 冠状病毒的水平。瑞德昔韦是美国吉利德科学公司生产的一种核苷酸类似物，它在抗动物冠状病毒方面也取得了一些成功。今年 1 月，研究人员报告说，美国一位患者在接受了瑞德昔韦治疗后，从 **COVID-19** 感染中得到恢复。在 2 月的第一周，中国启动了两项瑞德昔韦安慰剂对照试验，该试验包括 760 名 **COVID-19** 患者。上海复旦大学的病毒学家蒋世波表示，这些研究应该在 4 月底之前完成，而瑞德昔韦可能最早会在 5 月得到中国政府部门的批准。但到那个时候，疫情可能已经过去了。

昨天中国科技部表示，可以明确磷酸氯喹治疗 **COVID-19** 有疗效，并已启动了几项磷酸氯喹的试验。磷酸氯喹是一个上市多年的老药，用于广泛人群治疗的安全性是可控的。它可以在细胞培养中杀死新型冠状病毒（**SARS-CoV-2**）。还有研究人员也正在研究类固醇是否能减轻严重的 **COVID-19** 患者的炎症，还是会造成伤害。

法国国家卫生局 INSERM 的流行病学家 Yazdan Yazdanpanah 说：“很期待看到这些试验结果，如果疫情继续蔓延，全世界的临床研究人员都将需要这些信息。”

另一项 300 人的对照试验研究将测试来自 COVID-19 治愈者的血清。在过去的几十年里，这种基于个体不断积累的抗病毒抗体的策略证明了可以迅速帮助刚感染的人抗击病毒，也已经在治疗其他病毒方面取得了一定的成功。

两项干细胞试验也在已在册。在其中一项研究中，浙江大学第一附属医院的一个研究团队将向 28 名患者注入经血干细胞，并与那些未接受经血干细胞的人进行比较。到目前为止，很少有证据表明干细胞可以清除冠状病毒感染。Swaminathan 表示，WHO 无法控制研究人员的工作，但她说，WHO 在 2016 年巴西疫情爆发期间发布了关于开展试验的伦理指导，而且很快就会针对这次疫情发布一份更容易理解的简短报告。

在中国临床试验注册中心列出的 15 项试验中，预计总共将有 2000 多人参加各种中药的研究。其中最大的一项试验是评估“双黄连”，这是一种含有连翘提取物的中草药，据称其用于治疗感染已有 2000 多年历史。该试验有 400 名参与者，包括一组给予标准护理但没有安慰剂治疗的对照组。

WHO 正在与中国科学家合作，将所有研究的设计标准化，包括那些关于中国传统药物的研究。这些努力源于去年的一项有争议的举措——WHO 在疾病纲要中认可了中药。批评人士认为，WHO 的认可就相当于背书，但 Swaminathan 不同意这种看法。她表示 WHO 的这一举措有助于该组织编纂医学术语，以便可以像药物测试一样严格地评估草药疗法。她说：“我们希望用科学的方法来检验传统医学。”

在这些试验开始的同时，研究人员正在寻找可以对抗多种冠状病毒的新药，包括那些尚未浮出水面的。SARS、MERS 和 COVID-19 病毒表面的刺突状蛋白是一个有前景的靶点。蒋教授和其他研究团队已经发现了能与刺突结合的化合物和抗体，这种化合物和抗体可以防止冠状病毒入侵人类细胞。但是美国国立卫生研究院 (NIH) 的微生物学家 Emily Erbelding 警告说，此类研究还处于早期阶段，这些化合物还需要开发成药物并在动物身中进行测试。为了推动 COVID-19 的研究，NIH 在 2 月初宣布了“紧急奖励”拨款。

蒋教授说：“由于治疗的可能性有很多，但时间有限，随着试验的进展，世界卫生组织应该提供关于哪些研究应该继续哪些应该放弃的建议。”他希望在疫情结束后能继续研究更好、更广泛的治疗方法。他补充道：“我担心这将和非典的情

况一样，最后会无疾而终。”

#### 48. 针对病毒的病毒：2019-nCov (SARS-CoV-2) 和其他 RNA 病毒的潜在治疗方法

(*Cell Res* 2020/2/18)

Virus against virus: a potential treatment for 2019-nCov (SARS-CoV-2) and other RNA viruses. Nguyen TM, Zhang Y, Pandolfi PP. *Cell Res*. 2020;10.1038/s41422-020-0290-0.

新型冠状病毒 2019-nCov (2020 年 2 月 12 日被 ICTV Coronaviridae 研究组命名为 SARS-CoV-2) 引起严重的呼吸道疾病，并迅速在全球传播。截至 2020 年 2 月 18 日，中国报告了 72436 例确诊的 COVID-19 和 1868 例死亡人数。这些数字每天都会更新，而且预计还会进一步增加。这就迫切需要对致命疾病进行有效治疗。但是，当前的抗病毒药物对 2019-nCov (SARS-CoV-2) 的作用有限。尽管吉利德 (Gilead) 的 NUC (核苷) 抑制剂 (以前无法治疗埃博拉病毒) 似乎使美国华盛顿的 2019-nCov (SARS-CoV-2) 患者受益，但尚不清楚该药物是否会对其他患者有效抵抗病毒体。

研究人员对来自中国、美国和澳大利亚的 19 位患者的 2019-nCov (SARS-CoV-2) RNA 基因组的分析表明，这些病毒的序列存在差异 (图 1a)。这些差异主要是单核苷酸变异。图 1b 显示了一个单核苷酸变异的例子，该变异导致 2019-nCov ORF8 (SARS-CoV-2) 的 ORF8 氨基酸 62 和 84 发生变化，这是一种与冠状病毒从蝙蝠向人类过渡有关的多肽。患者样本表明，2019-nCov (SARS-CoV-2) 正在积极获得可能使其逃脱抗病毒药物的新突变。这对常规药物和疫苗的开发提出了严峻的挑战。

研究人员已使用 CRISPR/ Cas13d 技术在实验室中实施了一种灵活高效的靶向 RNA 的方法，该系统可用于特异性靶向 2019-nCov (SARS-CoV-2) RNA 基因组，从而限制其繁殖能力。为了功能上破坏病毒，研究人员同时靶向 ORF1ab 和 S 的引导 RNA (gRNA)，它们代表病毒的复制转录酶 (ORF1ab) 和 Spike 蛋白 (S)。吉利德的 NUC 抑制剂 remdesivir 具有与 HIV 逆转录酶抑制剂相似的化学结构，目前正在 2019-nCov (SARS-CoV-2) 的临床试验中进行测试。

CRISPR / Cas13d 是一种 RNA 导向，靶向 RNA 的 CRISPR 系统。为了切割 2019-nCov (SARS-CoV-2) RNA 基因组，Cas13d 蛋白和包含与病毒 RNA 基因组

特异性互补的 RNA。CRISPR / Cas13d 系统的一个优势是其在设计指导 RNA 方面的灵活性，因为 Cas13d 的 RNA 靶向切割活性不依赖于特定相邻序列的存在，例如 DNA 编辑效应子 Cas9 的 NGG 基序。系统的这一独特功能满足了快速开发指导 RNA 的要求，以靶向可进化并可能逃脱传统药物的不同病毒变体。

研究人员总共设计了 10,333 个 sgRNA，以特异性靶向 2019-nCov (SARS-CoV-2) 病毒 RNA 基因组的 10 个肽编码区，而不会影响人类转录组 (图 1d)。由于其理想的安全性，腺相关病毒 (AAV) 可以用作将 Cas13d 效应子传递给感染 2019-nCov (SARS-CoV-2) 的患者的载体。Cas13d 效应器的小尺寸使其适合通过导向 RNA 阵列进行“多合一” AAV 递送，从而使该系统更有效地用于病毒清除和耐药性预防。Cas13d 的表达可由组织特异性启动子驱动，以实现感染器官的精确治疗。此外，AAV 具有高度特异的血清型，肺是被 2019-nCov 感染的主要器官 (SARS-CoV-2)，因此可以用于 CRISPR 系统的靶向递送。

综上所述，研究人员认为 CRISPR/ Cas13d 系统可能是一种用于治疗 and 预防 RNA 病毒感染的直接，灵活和快速的新颖方法。在对患者进行治疗性应用之前，需要进一步的研究来确定该系统在消除动物模型中的 2019-nCov (SARS-CoV-2) 和其他病毒方面的安全性和有效性。如果被证明是有效的，这种治疗方法将为全世界的患者提供更多选择，以对抗威胁生命的病毒。

#### **49. 突破：在临床研究中，磷酸氯喹已显示出治疗 COVID-19 相关性肺炎的明显功效**

(*Biosci Trends* 2020/2/20)

Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Gao J, Tian Z, Yang X. *Biosci Trends*. 2020;10.5582/bst.2020.01047.

磷酸氯喹是一种用于治疗疟疾的古老药物，在中国进行的多中心临床试验中显示出对 COVID-19 相关性肺炎的明显疗效和可接受的安全性。建议将该药物纳入中华人民共和国国家卫生健康委员会发布的下一版《COVID-19 引起的肺炎的预防、诊断和治疗指南》，以在更大范围内治疗 COVID-19 感染。

**50. 新型冠状病毒主要蛋白酶的 X 射线结构使  $\alpha$ -酮酰胺抑制剂的设计成为可能**  
(bioRxiv 预印本 2020/2/20)

X-ray Structure of Main Protease of the Novel Coronavirus SARS-CoV-2 Enables Design of  $\alpha$ -Ketoamide Inhibitors. Linlin Z, Daizong L, et al.

doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.17.952879>

新型冠状病毒的主要蛋白酶  $M^{pro}$  ( $3CL^{pro}$ ) 参与冠状病毒复制复合体的形成，成为有吸引力的治疗靶点。研究人员以 1.75Å 的分辨率确定了  $M^{pro}$  的晶体结构，并以此结构进行了一系列  $\alpha$ -酮酰胺抑制剂的优化，改善了化合物的药动学性质。同时，进一步确定了  $M^{pro}$  蛋白酶与用这种方法优化的  $\alpha$ -酮酰胺复合体的 1.95Å 和 2.20Å 的晶体结构。这些结构将成为抗病毒药物的研发基础。

**51. 通过计算药物再利用方法快速鉴定治疗冠状病毒病 COVID-19 的潜在药物**  
(ChemRxiv 2020/2/21)

Fast Identification of Possible Drug Treatment of Coronavirus Disease -19 (COVID-19) Through Computational Drug Repurposing Study.

最近暴发的新型冠状病毒病 COVID-19 急需相关的药物治疗策略。应用计算机辅助药物设计技术，快速鉴别市场上药物的再利用是非常有效的，特别是关键病毒蛋白的三维结构被破解之后。利用 COVID-19 蛋白酶与共价结合抑制剂的复合体的晶体结构，在临床试验中对批准的药物和候选药物进行虚拟对接筛选，并进行分子动力学模拟，使用 MM-PBSA-WSAS.2-4 端点方法计算结合自由能。几种作为 COVID-19 蛋白酶潜在抑制剂的药物脱颖而出，包括 Carfilzomib、eravaccycline、Valrubicin、Lopinavir 和 Elbasvir。Carfilzomib 是抗肿瘤药物，作为蛋白酶体抑制剂，具有最好的 MM-PBSA-WSAS 结合自由能 -13.82kcal/mol；链霉素，是抗生素和带电分子，有一些抑制作用，带电形式的结合自由能预测值 (-3.82kcal/mol) 远不及中性形式 (-7.92kcal/mol)，生物活性物质 PubChem23727975 的结合自由能为 -12.86kcal/mol。研究人员分析了受体与配体的相互作用，确定了受体与配体结合的热点，发现残基 HIS41 是许多病毒的保守残基，包括 COVID-19、SARS、MERS 和 HCV。这项研究结果有助于以 COVID-19 蛋白酶为靶点的进行合理的药物设计。



## 52. 精确皮质类固醇激素治疗 2019-nCoV 严重肺炎的潜在益处

(Letter) (*Signal Transduction and Targeted Therapy* 2020/2/21)

Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia.

Wei Z, Yisi L, et al.

2020 年 2 月 7 日，中国国家卫生健康委员会发布了《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案（试行第五版）》，并为重症病例提供了系统的治疗策略。其中，系统性皮质类固醇治疗（甲基泼尼松龙，每公斤体重 $<1-2\text{mg}$ ，持续 3-5 天）被推荐作为辅助治疗，这立即引发了人们对这种新型冠状病毒感染患者是否可以从皮质类固醇治疗中受益的担忧。

皮质类固醇治疗是否可以挽救危重 2019-nCoV 感染患者？

皮质类固醇由于其抑制旺盛和机能障碍的系统性炎症的显著药理作用，被广泛用于预防严重的社区获得性肺炎（sCAP）引起的肺损伤。一些学者可能不支持皮质类固醇用于新型冠状病毒肺炎（NCP）的治疗，因为观察性研究和系统评价表明，皮质类固醇治疗病毒性肺炎（如 SARS、MERS 和 H1N1）的疗效尚无定论。此外，据报道，早期使用大剂量皮质类固醇进行脉冲剂量疗法或长期给药可能有害。但是，这些结论掩盖了皮质类固醇对某些亚组患者的临床益处，尤其是那些具有严重症状的患者，因为其临床影响可能与症状（疾病的严重程度）、干预时间、皮质类固醇治疗的剂量和持续时间有关。

一系列随机临床试验（RCT）显示，低剂量或生理剂量的皮质类固醇激素治疗并不能降低原发性肺部感染引起的败血性休克所致的死亡率，但可以为继发性结局带来临床益处，例如早期逆转休克，撤离重症监护病房和机械通气的持续时间较短。此外，重度 ARDS 严重患者的抢救性皮质类固醇治疗可以缓解肺纤维化并防止进行性病理恶化，这为解释为什么一些 SARS 感染的危重患者受益于抢救性皮质类固醇治疗。更重要的是，在低剂量皮质类固醇辅助治疗组中，严重 H1N1 疾病的死亡率降低。这些结果都表明，低剂量皮质类固醇的合理使用可能为 2019-nCoV 的重症患者带来生存优势，但这种治疗应严格针对具有明确临床指征（如难治性 ARDS、败血症或败血症性休克）的 NCP 患者。

当前证据：皮质类固醇激素治疗对 NCP 危重患者的临床益处

研究人员与一线 ICU 医生合作，首先评估了皮质类固醇治疗武汉市 2019-nCoV 感染的严重或致命病例的疗效。2020 年 1 月 1 日至 1 月 29 日，武汉市肺科医院收治了首批 15 例平均年龄为 61.7 岁的 NCP 危重病人。在 15 例患者中，

有 15 例 (100.0%) 表现为双侧肺炎、低氧血症和中度或重度 ARDS, 其中 14 例 (93.3%) 感染, 8 例 (53.3%) 伴有休克, 9 例 (60.0%) 多器官损伤。所有患者在进入 ICU 前后均接受了包含无创氧疗和抗生素和/或抗病毒剂的治疗, 这些治疗并不能改善低氧血症。根据指南, 进入 ICU 后立即开始平均接受 9.5 天的糖皮质激素治疗 (氢化可的松等效剂量的中位数剂量为 400.0  $\mu$  mg/天), 并随访所有患者的病情直至 2020 年 2 月 9 日。研究人员观察到这些重症或致命性 NCP 患者的 ICU 死亡率为 46.7% (7/15), 与未经皮质类固醇治疗的 MERS 危重患者的时变混杂因素调整后的死亡率相近, 这表明皮质类固醇可能不会改善关键 NCP 患者的 ICU 死亡率。但是, 与此同时, 在前 3-5 天进行系统性皮质类固醇激素治疗可以提高血氧饱和度 (SaO<sub>2</sub>) 和动脉血氧张力 (PaO<sub>2</sub>) /吸氧分数 (FiO<sub>2</sub>), 通过与有创机械通气 (IMV) 协作可以进一步增强这两者。皮质类固醇对并发 ARDS 和休克或多器官损伤的 NCP 患者的生存优势没有发挥任何干预作用 (七名患者, 全部死亡)。然而, ARDS 阶段的糖皮质激素治疗将有效抑制炎症风暴, 并获得宝贵的时间来控制感染并预防继发性多器官损伤和休克, 这意味着与其他强化治疗结合使用时, 糖皮质激素具有协同的生物学作用。

研究人员指出, 由于样本量的不足和对照组的匹配, 到目前为止, 我们尚无法轻易得出关于糖皮质激素在 2019-nCoV 患者中的作用的准确结论。但是, 我们的临床经验和前 15 名 NCP 危重患者治疗过程中的可用描述性数据倾向于支持皮质类固醇治疗 2019-nCoV 危重患者的特定亚组。

研究指出, 中国政府已采取有效措施, 以防止可能的全国性或全球性的 2019-nCoV 大流行。为重症 NCP 患者提供最合理的治疗可能是我们将面临的另一挑战。尽管现有总生存率并没有明显改善, 但根据现有研究和临床经验, 研究人员赞同低剂量皮质类固醇治疗 2019-nCoV 重症患者的潜在益处。

### 53. 洛匹那韦利托那韦和阿比多尔用于治疗新型冠状病毒肺炎的有效性研究

(中华传染病杂志 2020/2/21)

中华传染病杂志, 2020, 38(00): E008-E008. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20200210-00050

**目的** 评价洛匹那韦利托那韦和阿比多尔对治疗新型冠状病毒肺炎的有效性。

**方法** 回顾性分析 2020 年 1 月 20 日至 2 月 6 日上海市公共卫生临床中心收治的确诊为新型冠状病毒肺炎 134 例患者的临床资料。134 例患者均接受重组人干扰

素  $\alpha$  2b 喷雾治疗以及对症支持治疗, 其中 52 例患者口服抗病毒药物洛匹那韦利托那韦, 34 例患者口服抗病毒药物阿比多尔, 48 例患者不服用任何抗病毒药物。比较 3 组患者治疗中位时间为 7 d 时的治疗效果, 组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验或卡方检验。

**结果** 134 例患者中, 男 69 例 (51.5%), 女 65 例, 年龄为 35~62 岁, 平均年龄为 48 岁。阿比多尔组和洛匹那韦利托那韦组患者体温恢复正常的中位时间均为 6 d, 对照组为 4 d, 差异无统计学意义 ( $\chi^2=2.37, P=0.31$ )。3 组患者呼吸道标本病毒核酸转阴中位时间均为治疗后 7 d, 洛匹那韦利托那韦组病毒核酸转阴为 71.8% (28/39), 阿比多尔组为 82.6% (19/23), 对照组为 77.1% (27/35), 差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.46, P=0.79$ )。洛匹那韦利托那韦组 22 例 (42.3%)、阿比多尔组 12 例 (35.3%) 和对照组 25 例 (52.1%) 患者治疗后第 7 天影像学仍为进展表现 ( $\chi^2=2.38, P=0.30$ )。洛匹那韦利托那韦组 9 例 (17.3%)、阿比多尔组 3 例 (8.8%)、对照组 4 例 (8.3%) 患者出现不良反应, 3 组间差异无统计学意义 ( $\chi^2=2.33, P=0.33$ )。

**结论** 未发现洛匹那韦利托那韦和阿比多尔具有改善症状或缩短呼吸道标本病毒核酸转阴时间的作用, 其有效性仍有待进一步临床研究确认。

#### 54. 重型/危重型新型冠状病毒肺炎关键治疗技术研究进展

(中国生物工程杂志 2020/2/22)

潘彤彤, 陈永平. 重型/危重型新型冠状病毒肺炎关键治疗技术研究进展[J]. 中国生物工程杂志, :1-9.

新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 引发的肺炎疫情严重威胁广大人民群众身体健康和生命安全, 对我国的经济发展和社会稳定产生重大影响。由于新型冠状病毒的传染性强、传播速度快、致死率较高, 且尚无有效疫苗和药物来防治, 少数患者迅速进展为重型、危重型甚至死亡。如何精准抗 SARS-CoV-2、阻断新冠肺炎进展并改善患者预后是当下医药卫生界的研究热点。主要围绕重型、危重型新冠肺炎最新治疗手段研究进展进行综述。

#### 55. 基于“因时制宜”探讨新型冠状病毒肺炎不同阶段的处方用药规律

(中国实验方剂学杂志 2020/2/25)

许禄华,李彦荣,郑丹如,邵宗钊,闻思齐,林丰夏,曾志聪,宋银枝. 基于“因时制宜”探讨新型冠状病毒肺炎不同阶段的处方用药规律[J]. 中国实验方剂学杂志,,:1-11.

**目的:** 基于“因时制宜”,探讨新型冠状病毒肺炎不同阶段的中医药防治规律,尤其是其中的处方用药规律。**方法:** 检索并整理 2020 年 2 月 17 日前(含)国家及各省市政府以及各专家制定和发表的新型冠状病毒肺炎指南及建议,按照预防期、临床观察期、临床前期、临床中期、临床后期和恢复期分期录入,对处方中药及其功效、成方和中成药进行频数分析,再对处方中药进行因子分析和聚类分析以获取合理药物组合。**结果:** 共纳入来自 24 个官方和 24 个专家的 172 条中药处方建议, 50 个成方建议和 31 个中成药建议,涉及 147 个中药, 44 个方剂和 16 个中成药;中药处方方面,无论是药物类别选择还是具体药物选择,不同阶段的用药规律均不相同;成方和成药方面,观察期可予藿香正气胶囊、疏风解毒胶囊、连花清瘟胶囊、金花清感胶囊,中期可予宣白承气汤加减,后期可辩证予安宫牛黄丸、苏合香丸或紫雪丹;另外,清肺排毒汤在各时期均可使用。**结论:** 新型冠状病毒肺炎各阶段用药规律各有特色,临床需随疾病进展,及时变更处方。

## 56. 新型冠状病毒肺炎“炎症风暴”的发生机制及干预策略探讨

(中华传染病杂志 2020/2/26)

中华传染病杂志, 2020,38: 网络预发表. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20200221-00103

在 2019 新型冠状病毒感染者发病过程中,炎症风暴这一过程引起医务工作者的高度警惕。若炎症风暴没有得到及时有效的控制,会立刻导致机体多器官功能衰竭,甚至导致患者死亡。现将新型冠状病毒肺炎的炎症风暴的发生机制、炎症因子水平变化和免疫治疗策略等方面做一综述,希望能给临床诊治提供一个重要的借鉴。

大部分 COVID-19 患者初发病时临床表现并不凶险,有的仅表现为轻症的发热、咳嗽及肌肉酸痛等。但至病程后期,或是在转归过程中可出现突发加重,机体多器官功能衰竭,有的甚至在短时间内死亡。在疾病重症化过程中,炎症风暴的发生扮演了重要角色。炎症风暴也是引起急性呼吸窘迫综合征和多器官衰竭的重要原因。对于重症患者,控制好炎症风暴,才能更有把握地挽救患者生命。现将 COVID-19 炎症风暴的发生机制及干预策略做一综述,希望可以给 COVID-19 重症患者的临床诊治提供借鉴。

## 六、疫情防控

### 57. 新型冠状病毒感染：儿科医务工作者的审视和应对

（中华传染病杂志 2020/2/7）

中华传染病杂志，2020,38(00)：E003-E003. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2020.0003

2019 新型冠状病毒（2019 novel coronavirus, 2019-nCoV）肺炎在我国的暴发流行引起了全球高度关注。目前报道的儿童 2019-nCoV 感染病例非常有限，初步来看，儿童对 2019-nCoV 易感性较低，而且病情严重程度也低。但是儿童是呼吸道病毒感染的易感人群，儿科医务工作者需要重视儿科 2019-nCoV 感染的早期识别和预警，科学防控，最大程度地降低 2019-nCoV 感染对儿科人群的危害。

### 58. 2019-nCoV 传播与 N95 口罩使用之间的关联

（medRxiv 预印本 2020/2/19）

Association between 2019-nCoV transmission and N95 respirator use. Xinghuan Wang, Zhenyu Pan, Zhenshun Cheng.

doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.18.20021881>

研究人员回顾分析了 2020 年 1 月 2 日至 1 月 22 日，武汉大学中南医院的 6 个临床科室（呼吸科、ICU、传染科、肝胆胰外科、创伤与显微外科和泌尿外科）的感染数据，将研究对象分为两组：

（1）N95 口罩组：呼吸科，ICU 和传染科，戴有 N95 口罩，经常消毒和清洁双手；

（2）不戴口罩组：在 2019-nCoV 肺炎暴发的早期，由于对疾病认知不足，其他三个科室的医务人员不戴医用口罩，偶尔消毒并清洁双手。

在收集这些医务人员的病例情况过程中，他们面对的患者，总计有 58 例疑似病例，其中确诊 28 例。N95 口罩组比不戴口罩组的感染患者暴露明显更高。

（对于确诊患者：差异：733%；暴露 OR：8.33）

493 名医护人员（56 名医生+222 名护士）中，N95 口罩组的 278 名，无一人感染了 2019-nCoV。与之形成鲜明对比的是，不戴口罩组的 213 名医护人员中（77 名医生+136 名护士），有 10 人被确认感染。

尽管暴露风险明显更低，不戴口罩组医务人员的 2019-nCoV 感染率，却显著高于 N95 口罩组（差异：4.65%，[95%CI: 1.75%-无限大]； $P < 2.2e-16$ ）（校正比例（OR）：464.82，[95%CI: 97.73-无限大]； $P < 2.2e-16$ ）。

同时，还分析了另两家医院的医务人员感染数据。其中，黄梅人民医院有 12 例确诊病例，湖北省蕲春人民医院有 11 例确诊病例。那里的医务人员均未佩戴 N95 口罩，但有按照常规程序进行洗手消毒，观察结果是均无医务人员感染 2019-nCoV 病毒。

此前有一项随机临床试验报告称，参加该试验的受试者，佩戴 N95 口罩的与普通医用口罩的，实验室确诊的流感感染率无差异。而在中南医院的这项研究中，佩戴 N95 口罩、洗手并消毒可以减少医务人员感染 2019-nCoV。

有趣的是，男医生比例高的科室似乎感染风险更高。

研究结果呼吁，为了对抗这种新型传染病，需要再次强调严格的职业保护规则。在开放区域中 2019-nCoV 感染的风险高于隔离区域。N95 口罩对于预防 2019-nCoV 感染可能更有效。

## 七、疫情相关的社会科学

### 59. COVID-19 爆发期间的心理健康问题和社交媒体接触

（The Lancet 预印本）（SSRN 2020/2/20）

Mental Health Problems and Social Media Exposure During COVID-19 Outbreak.  
Junling G, Pinping Z.

**背景：**在中国武汉发生的新型冠状病毒病（COVID-19）爆发期间，大量市民接触了社交媒体。我们评估了精神健康问题的普遍性，并研究了它们与社交媒体接触的关系。

**方法：**我们于 2020 年 1 月 31 日至 2 月 2 日对年龄在 18 岁以上的中国公民进行了横断面研究。通过在线调查进行快速评估。来自 31 个省和自治区的 4872 名参与者参与了本研究。除人口统计学和社交媒体接触（SME）外，还通过中文版 WHO-5 幸福指数（WHO-5）评估抑郁症，并通过中文版广义焦虑量表（GAD-7）评估焦虑症。在控制协变量后，多变量 logistic 回归用于确定社交媒体接触与心理健康问题之间的关联。

**结果：**在中国武汉 COVID-19 爆发期间，抑郁症、焦虑症以及抑郁焦虑并发症

(CDA) 的患病率是 48.3% (95%CI: 46.9%-49.7%)、22.6% (95%CI: 21.4%-23.8%) 和 19.4% (95%CI: 18.3%-20.6%)。超过 80% (95%CI: 80.9%-83.1%) 的参与者表示经常接触社交媒体。在控制了协变量之后, 与较少的 SME 相比, 频繁的 SME 与高焦虑率 (OR = 1.72, 95%CI: 1.31-2.26) 和 CDA (OR = 1.91, 95%CI: 1.52-2.41) 正相关。

**解释:** 我们的研究结果表明, COVID-19 爆发期间精神卫生问题的发病率很高, 与频繁 SME 呈正相关。这些发现提示, 政府需要在精神卫生问题上给予更多关注, 尤其是在普通人群中的抑郁和焦虑, 以及在公共卫生紧急事件中进行“信息疫情”的斗争。

## 60. 湖北省 2019 年新型冠状病毒 (2019-nCoV) 爆发期间机构信任在预防和寻求治疗行为中的作用

(medRxiv 预印本 2020/2/21)

The role of institutional trust in preventive and treatment-seeking behaviors during the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak among residents in Hubei, China. Liping W, et al.

doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.15.20023333>

**背景:** 自 2019 年 12 月以来, 中国武汉出现了与 2019 年新型冠状病毒 (2019-nCoV) 相关的肺炎。确认的 2019n-CoV 病例数呈指数增长, 这是国际社会非常关注的问题。爆发地居民的恐惧和恐慌促使人们做出了各种各样的反应, 而这些反应尚未得到充分研究。在这样的危机中, 社区对政府和卫生当局的信任和支持对于控制疫情至关重要。我们旨在调查机构信任对公众对 2019-nCoV 爆发的反应的影响。

**方法:** 2020 年 1 月 29 日进行了一项基于互联网的匿名横断面调查。该研究人群包括目前居住或工作在湖北省的所有居民, 武汉是湖北省的省会。查询信息提供和预防说明、个人预防行为和寻求医疗行为的信任程度。

**结果:** 大多数参与者对中央政府提供的信息和预防性指示比地方政府表示高度信任。已发现对 2019-nCoV 预防措施的接受率很高, 尤其是在被隔离的人群中。处于隔离状态 (调整后的优势比[OR] = 2.35, 95%置信区间[CI] 1.80 至 3.08) 和较高的机构信任度 (OR = 2.23, 95%CI 1.96 至 2.53) 都是以下两个方面的强而重要的决定因素: 较高的预防行为分数。大多数研究参与者 (85.7%, n = 3, 640)

报告称，如果怀疑自己感染了 2019n-CoV，他们将寻求医院治疗。来自武汉的参与者（16.6%，n = 475）和接受隔离的参与者（13.8%，n = 550）很少表示不愿意寻求医院治疗。同样，接受检疫（OR = 2.36，95%CI 1.80 至 3.09）和较高的机构信任度（OR = 2.20，95%CI 1.96 至 2.49）是寻求医院治疗的两个重要决定因素。

**解释：**这项研究的结果表明，机构信任是影响暴发期间适当的预防行为和寻求正规医疗服务的重要因素。鉴于 2019-nCoV 具有高致病性和极高的传染性，我们的研究结果还强调了公共卫生干预对不遵守预防措施且不愿在正规医疗服务机构寻求治疗的个人的重要性。

---

编译人员：周璐、郭汝宁、曾四清、黄琼

地址：广州市番禺区大石街群贤路160号 电话：020-31051395

邮箱：media@cdcp.org.cn

---