

2019 年新型冠状病毒肺炎的临床研究现状与进展

杨欣颖¹ 缪从良² 晋梦迪² 周丹丹² 庄金强² 洪江²

¹南京医科大学附属上海一院临床医学院, 200080; ²上海交通大学附属第一人民医院急诊危重病科, 200080

通信作者: 洪江, Email: jhong.pku@163.com

【摘要】 2019 年发生的新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎),因其传染性强、临床表现多样,给疫情防控和治理带来了一定的困难。目前对于治疗新冠肺炎尚无特效药,既往用来治疗其他冠状病毒的药物可能有效,但需要进一步临床试验验证。本文将围绕新冠肺炎的流行病学、病原学、临床表现、影像学表现、实验室检查、诊断、并发症与治疗、转归等方面进行简要综述。

【关键词】 新型冠状病毒; 新型冠状病毒肺炎; 研究现状; 进展

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.02.033

Current status and progress of clinical research on corona virus disease 2019 Yang Xinying¹, Miao Congliang², Jin Mengdi², Zhou Dandan², Zhuang Jinqiang², Hong Jiang²

¹Shanghai General Hospital of Nanjing Medical University, Shanghai 200080, China; ²Department of Emergency and Critical Care, Shanghai General Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China
Corresponding author: Hong Jiang, Email: jhong.pku@163.com

【Abstract】 Because of the strong infectivity and various clinical symptoms of corona virus disease 2019 (COVID-19) occurring in 2019, it has brought certain difficulties to the epidemic prevention and control. Currently there is no specific drug for COVID-19, and the previous drugs used to treat other coronaviruses may be effective, but further clinical trials remain needed. We reviewed literature on the epidemiology, etiology, clinical manifestations, imaging manifestations, laboratory examination, diagnosis, complications, treatment and outcome of COVID-19.

【Key words】 2019 Novel coronavirus; Corona virus disease 2019; Current status; Progress

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.02.033

2019 年 12 月初,在湖北省武汉市暴发了不明原因的肺炎。2020 年 1 月 3 日,科学家从武汉市某患者的支气管肺泡灌洗液中鉴定出一种新型冠状病毒,并确认其为此次肺炎的病因^[1]。2020 年 1 月 12 日世界卫生组织(WHO)将其正式命名为 2019 年新型冠状病毒(2019-nCoV)^[2]。2020 年 2 月 11 日 WHO 宣布将 2019-nCoV 引起的疾病命名为 COVID-19(Corona Virus Disease 2019)^[3]。次日,国际病毒分类委员会(ICTV)宣布,2019-nCoV 的正式分类名为严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(SARS-CoV-2)^[4]。2019-nCoV 的迅速播散引起了全世界的关注,WHO 已将其作为国际关注的突发公共卫生事件。现将围绕新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎,也称 COVID-19)的流行病学、病原学、临床症状、影像学表现、实验室检查、诊断、并发症与治疗、转归等方面进行简要综述。

1 流行病学

石正丽团队^[5]提出 2019-nCoV 的自然宿主可能是蝙蝠,并从确诊患者体内获得的 2019-nCoV 全基因组序列与蝙蝠冠状病毒相似度高达 96%,并证明 2019-nCoV 通过与严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)相同的细胞作用于受体血管紧张素转换酶 2(ACE2)。华南农业大学科学家^[6]报道,穿山甲可能是 2019-nCoV 的中间宿主,研究者发现穿山甲中的 β 冠状病毒阳性率为 70%,与感染患者的病毒株序列相似度高达 99%。

Huang 等^[7]报道了武汉市最早确诊的 41 例新冠肺炎病例,其中 27 例(66%)有华南海鲜市场的暴露史,有一起为家

族聚集性发病,这一报道最先提示 2019-nCoV 可能具有人传人的特点。随后,Chen 等^[8]观察了同一家医院的 99 例新冠肺炎患者,发现在密切接触人群中存在聚集现象,且有基础疾病的老年男性更容易感染,可快速进展至急性呼吸窘迫综合征(ARDS)等严重的呼吸系统疾病甚至危及生命,此项研究进一步证实 2019-nCoV 可通过人感染人传播病毒^[9-10]。Li 等^[11]报道了武汉市前 425 例确诊病例,患者中位年龄 59(15~89)岁,无 15 岁以下儿童;男性占 56%;潜伏期中位数 5.2 d。钟南山团队^[12]报道迄今为止全球最大规模的回顾性研究,纳入了截至 2020 年 1 月 29 日,涵盖 31 个省/直辖市的共 552 家医院的 1 099 例 2019-nCoV 急性呼吸道疾病(2019-nCoV ARD)感染患者,通过对患者的鼻咽拭子样本进行实时反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测或高通量测序确诊;病例中 2.09% 是医疗工作者,1.18% 有野生动物接触史,43.95% 为武汉当地居民,31.30% 近期曾去过武汉,71.80% 近期接触过武汉相关人员,但 26.00% 近期无武汉旅游史或武汉相关人员接触史;潜伏期中位数 3(0~24) d;患者中位年龄为 47(35, 58)岁,15 岁以下患者占 0.9%,各年龄段普遍易感。He 等^[13]发现在健康人群和患有慢性基础疾病(如慢性阻塞性肺疾病)患者中 ACE2 表达差异无统计学意义,表明人群普遍易感,与是否合并基础疾病无关。据《新型冠状病毒感染肺炎诊疗方案(试行第五版)》显示,2019-nCoV 的传播途径主要是呼吸道飞沫传播、直接接触和气溶胶传播^[14]。有报道患者肛拭子检测为阳性,故粪-口传播不能除外^[12]。Zhao 等^[15]通过建模估算

出 2019-nCoV 的基本增生速率(R_0 值)为 2.56 [95% 可信区间(95%CI)为 2.49~2.63],与人类严重急性呼吸综合征(SARS)的 R_0 值(为 2~5)^[16]和中东呼吸综合征(MERS)的 R_0 值(为 2.7~3.9)^[17]相仿。Li 等^[11]则估算 2019-nCoV 的 R_0 值为 2.2。

2 临床表现

钟南山团队^[12]报道的 1 099 例 2019-nCoV 感染患者中,最常见的症状是发热(87.9%)和咳嗽(67.7%),腹泻(3.7%)和呕吐(5.0%)较少见,值得注意的是,最早出现发热的患者仅占 43.8%。25.2% 的患者合并一种或多种基础疾病。根据病情严重程度将患者分为重症组(173 例)和非重症组(926 例),组间年龄差异有统计学意义(平均差值 7.0, 95%CI 为 4.4~9.6);重症组合并基础性疾病的比例(38.2%)高于非重症组(22.5%),差异有统计学意义($P<0.001$)。Wang 等^[18]报道的 138 例新冠肺炎患者中,常见症状依次是发热(98.6%)、疲劳(69.6%)、干咳(59.4%)、纳差(39.9%)、肌痛(34.8%)、呼吸困难(31.2%)、咳痰(26.8%),少数患者出现咽痛(17.4%)、腹泻(10.1%)、恶心(10.1%)、头晕(9.4%)、头痛(6.5%)、呕吐(3.6%)等。从首次出现症状到呼吸困难的中位数时间为 5(1, 10)d,而进展到 ARDS 的中位时间是 8(6, 12)d。46.4% 的患者至少合并了一种基础性疾病,依次为高血压(31.2%)、糖尿病(10.2%)、心血管疾病(14.5%)、恶性肿瘤(7.2%)等。重症患者较非重症患者出现呼吸困难(63.9% 比 19.6%)、纳差(66.7% 比 30.4%)、咽痛(33.3% 比 11.8%)的比例更高,差异均有统计学意义(均 $P<0.01$)。

3 影像学表现

Chan 等^[9]报道一起广州家族性聚集病例,有 6 例患者在 CT 扫描中均表现出多灶性斑片状磨玻璃影,多在周围肺,符合病毒性肺炎的影像学特征。Huang 等^[7]报道的 41 例病例中,所有患者入院时胸部 CT 均有异常改变,其中 40 例(98%)为双侧受累,重症患者的典型改变是双侧多发性小叶和节段性实变,非重症患者则是双侧磨玻璃影和节段性实变;随病情好转,实变较前吸收,但仍有双侧磨玻璃影。钟南山团队^[12]报道的 1 109 例患者入院时有 840 例进行了胸部 X 线/CT 检查,其中 76.4% 表现为肺炎,胸部影像学典型表现是磨玻璃影(50.0%)和双侧斑片影(46.0%);重症患者的影像学异常比非重症患者更明显($P<0.05$);然而,有 23.87% 的重症患者和 5.20% 的非重症患者胸部影像学未见明显异常,组间差异有统计学意义($P<0.001$),此类患者的确诊需通过临床表现和 RT-PCR 阳性结果。对此,该团队提出建议,将“新冠肺炎”更改为“2019-nCoV ARD”^[12]。总体说来,新冠肺炎的影像学表现与同为冠状病毒的 SARS-CoV 肺炎^[19]和 MERS-CoV 肺炎^[20]类似。临床观察显示,多达 30% 的新冠肺炎患者会快速进展为 ARDS^[7],这一点解释了新冠肺炎的影像学表现常为广泛实变和磨玻璃样阴影[典型的急性肺损伤(ALI)影像学表现]^[21]。新冠肺炎的远期影像学遗留表现尚不清楚,但推断可能类似于 ALI。

4 实验室检查

大样本病例报道显示,大部分患者会出现淋巴细胞降

低(82.1%)和 C-反应蛋白升高(60.7%),此外,白细胞降低(33.7%)、血小板降低(36.2%)、D-二聚体升高(46.4%)、肝酶异常(21%)、肌酸激酶升高(13.7%)也较为常见。重症患者实验室指标异常较非重症患者更突出($P<0.05$)^[12]。

5 诊断

精准 RNA 检测对 2019-nCoV 的诊断具有关键作用。Corman 等^[22]基于 2019-nCoV 与 SARS-CoV 在遗传学上的紧密联系,运用合成核酸技术,快速开发出一种特异性的病毒核酸 RT-PCR 检测法,并验证了该方法对 2019-nCoV 与 SARS-CoV 的有效鉴别作用。Chu 等^[23]研发了两个一步实时定量 RT-PCR 检测方法检测病毒基因组的两个不同区域(ORF1b 和 N),设计引物和探针与 2019-nCoV 及高度相似病毒(如 SARS-CoV)发生反应,并验证此法可快速检测人类标本中的 2019-nCoV。目前核酸检测已大量推广至临床,但患者数量的增多需要更简便快速的检测方法出现。

6 并发症与治疗

Wang 等^[18]报道了新冠肺炎常见的并发症有 ARDS(19.6%)、心律失常(16.7%)、休克(8.7%)和急性心力衰竭(7.2%)等,重症患者更易出现并发症。钟南山团队^[12]报道结果显示,因并非所有患者会出现肺炎,所以当研究对象变为 2019-nCoV ARD 时,最常见的并发症是肺炎(79.1%),其余依次是 ARDS(3.37%)和休克(1.00%)。重症患者并发症的发生率(94.8%)显著高于非重症患者(72.2%),差异有统计学意义($P<0.001$)。目前对于 2019-nCoV 感染没有特效药,临床治疗多为对症支持治疗。对 1 099 例患者的治疗统计发现,38.0% 的患者需要吸氧,6.1% 需要机械通气(无创 2.2%,有创 5.1%),静脉应用抗菌药物、奥司他韦和糖皮质激素的比例分别为 57.5%、35.8% 和 18.6%,5 例(0.45%)重症患者接受体外膜肺氧合治疗。所有治疗手段对重症患者的覆盖率均高于非重症患者,差异有统计学意义(均 $P<0.01$)^[12]。

7 潜在的治疗药物

虽然目前对于治疗 2019-nCoV 尚无特效药物,但是科学家们提出既往用来治疗 SARS 等冠状病毒的药物可能对治疗 2019-nCoV 有效。在美国首例确诊病例中,Holshue 等^[24]首次报道了瑞德西韦的使用,这引起国内外对该药的关注和研究。Liu 等^[25]根据病原学原理推荐了 4 种潜在药物,包括:基于 ACE2 的多肽、瑞德西韦、3CLpro-1 和新型乙烯基蛋白酶抑制剂。Li 等^[26]认为,常规抗病毒药物如奥司他韦、扎那米韦、帕拉米韦、利巴韦林、阿昔洛韦、更昔洛韦等对治疗 2019-nCoV 无效,可能有效的药物包括瑞德西韦、洛匹那韦/利托那韦(联合干扰素- β)、单克隆抗体、恢复期血浆、阿比多尔、融合肽等,有待进一步临床试验。Zumla 等^[27]基于同为冠状病毒的 SARS-CoV 和 MERS-CoV 会诱导与严重肺部病变相关的过度异常的无效宿主免疫反应,提出宿主定向治疗学说。该团队还表示锌和其他含金属的制剂可能具有抗病毒活性,可用于辅助环孢素、瑞德西韦、洛匹那韦/利托那韦、干扰素- β 、单克隆抗体和靶向 2019-nCoV 多肽的治疗。Wang 等^[28]通过体外研究发现,瑞德西韦和氯喹对于控制 2019-nCoV 感染有效。但是,这些药物还停留

在体外实验阶段,有待进一步的临床试验来验证疗效。

8 转 归

钟南山团队^[12]报告的 1 099 例病例研究中,出院 55 例(5.0%),死亡 15 例(1.4%),痊愈 9 例(0.8%),仍在住院 1 029 例(93.6%);死亡病例中重症 14 例,非重症仅 1 例,差异有统计学意义($P < 0.001$)。复合终点与重症肺炎[子分布风险比(SDHR)=9.803, 95%CI 为 4.06~23.67],白细胞计数 $> 4 \times 10^9/L$ (SDHR=4.01, 95%CI 为 1.53~10.55)和胸部影像学间质异常(SDHR=4.31, 95%CI 为 1.73~10.75)独立相关。因随访时间有限,故截至统计时间绝大部分患者仍处在住院治疗阶段,对统计学结果存在较大影响。

目前,我国已将新冠肺炎列为传染病防治法规定的乙类传染病,采取甲类传染病预防。控制疫情的基本策略是早发现、早隔离、早诊断、早治疗。新冠肺炎起病隐匿,潜伏期亦有传染性。因此,隔离作为切断传播途径的方式乃重中之重。为了打赢这场战役,我国的医护人员付出了巨大努力,国内外的科学家们也在加紧研制特效药物和疫苗,相信抗击新冠肺炎的曙光就在眼前。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 [J]. N Engl J Med, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
- [2] World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports [EB/OL]. (2020-01-12) [2020-02-13]. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>.
- [3] World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020 [EB/OL]. (2020-02-11) [2020-02-13]. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
- [4] International Committee on Taxonomy of Viruses. The virus causing the current outbreak of coronavirus disease has been named "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" (SARS-CoV-2) [EB/OL]. (2020-02-12) [2020-02-13]. <https://talk.ictvonline.org/>.
- [5] Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [J]. Nature, 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- [6] 华南农业大学. 华南农业大学发现穿山甲为新型冠状病毒潜在中间宿主 [EB/OL]. (2020-02-07) [2020-02-13]. <https://www.scau.edu.cn/>. South China Agricultural University. Pangolins have been identified by South China Agricultural University as potential intermediate hosts of the new coronavirus [EB/OL]. (2020-02-07) [2020-02-13]. <https://www.scau.edu.cn/>.
- [7] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. Lancet, 2020, 395 (10223): 497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [8] Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [J]. Lancet, 2020, 395 (10223): 507-513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- [9] Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster [J]. Lancet, 2020, 395 (10223): 514-523. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
- [10] Phan LT, Nguyen TV, Luong QC, et al. Importation and human-to-human transmission of a novel coronavirus in vietnam [J]. N Engl J Med, 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2001272.
- [11] Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia [J]. N Engl J Med, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316. 6.
- [12] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China [J]. medRxiv, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.06.20020974>.
- [13] He X, Zhang L, Ran Q, et al. Integrative bioinformatics analysis provides insight into the molecular mechanisms of 2019-nCoV [J]. medRxiv, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.20020206>.
- [14] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版) [EB/OL]. (2020-02-04) [2020-02-13]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml>.
- [15] National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment of pneumonia caused by novel coronavirus (trial version 5) [EB/OL]. (2020-02-04) [2020-02-13]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml>.
- [15] Zhao S, Musa SS, Lin Q, et al. Estimating the unreported number of novel coronavirus (2019-nCoV) cases in China in the first half of January 2020: a data-driven modelling analysis of the early outbreak [J]. J Clin Med, 2020, 9 (2): 388. DOI: 10.3390/jcm9020388.
- [16] Lipsitch M, Cohen T, Cooper B, et al. Transmission dynamics and control of severe acute respiratory syndrome [J]. Science, 2003, 300 (5627): 1966-1970. DOI: 10.1126/science.1086616.
- [17] Lin Q, Chiu AP, Zhao S, et al. Modeling the spread of Middle East respiratory syndrome coronavirus in Saudi Arabia [J]. Stat Methods Med Res, 2018, 27 (7): 1968-1978. DOI: 10.1177/0962280217746442.
- [18] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China [J]. JAMA, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
- [19] Müller NL, Ooi GC, Khong PL, et al. High-resolution CT findings of severe acute respiratory syndrome at presentation and after admission [J]. AJR Am J Roentgenol, 2004, 182 (1): 39-44. DOI: 10.2214/ajr.182.1.1820039.
- [20] Das KM, Lee EY, Al JSE, et al. Acute middle east respiratory syndrome coronavirus: temporal lung changes observed on the chest radiographs of 55 patients [J]. AJR Am J Roentgenol, 2015, 205 (3): W267-274. DOI: 10.2214/AJR.15.14445.
- [21] Harris RS. Acute respiratory distress syndrome: imaging of the injured lung [J]. Clin Radiol, 2002, 57 (9): 865. DOI: 10.1016/S0009-9260(02)90999-2.
- [22] Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR [J]. Euro Surveill, 2020, 25 (3): 2000045. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045.
- [23] Chu DKW, Pan Y, Cheng SMS, et al. Molecular diagnosis of a novel coronavirus (2019-nCoV) causing an outbreak of pneumonia [J]. Clin Chem, 2020. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa029.
- [24] Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States [J]. N Engl J Med, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001191.
- [25] Liu W, Morse JS, Lalonde T, et al. Learning from the past: possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV [J]. Chembiochem, 2020. DOI: 10.1002/cbic.202000047.
- [26] Li H, Wang YM, Xu JY, et al. [Potential antiviral therapeutics for 2019 Novel Coronavirus] [J]. Chin J Tubercul Respir Dis, 2020, 43: E002. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0002.
- [27] Zumla A, Hui DS, Azhar EI, et al. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option [J]. Lancet, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30305-6.
- [28] Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro* [J]. Cell Res, 2020. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0.

(收稿日期: 2020-02-13)