

## 关于新型冠状病毒肺炎的科研思考

曹俊姿 孙同文

郑州大学第一附属医院综合 ICU, 河南省重症医学重点实验室, 郑州市脓毒症重点实验室, 河南郑州 450052  
通信作者: 孙同文, Email: suntongwen@163.com

**【摘要】** 蔓延我国 34 个省、市、自治区以及全世界 211 个国家的新冠状肺炎(简称新冠肺炎),于 2020 年 2 月 11 日被世界卫生组织(WHO)命名为“COVID-19”。新型冠状病毒(2019-nCoV)来源或中间宿主目前尚不明晰,患者前期临床表现没有特异性,核酸诊断假阴性概率高,治疗缺少特效药物,防控形势极为严峻。通过关键词“新型冠状病毒”“novel coronavirus”“COVID-19”或“2019-nCoV”检索美国国立医学图书馆 PubMed 和中国知网(CNKI)数据库,根据已发表的文章,从病毒溯源、流行病学规律、临床特征、快速诊断、治疗方案 5 个方面分析新冠肺炎的研究现状,并从这 5 个方面提出科研方向拙见,供研究者参考,以便临床和科研工作者进行更深入的研究,尽早提出有效的防控和治疗方案。

**【关键词】** 新型冠状病毒; 新型冠状病毒肺炎; 科研思考

**基金项目:** 河南省高层次人才特殊支持“中原千人计划”项目([2018]37号);河南省医学科技攻关计划省部共建项目(SBGJ2018020);河南省卫生计生科技创新型人才“51282”工程(2016-32);河南省郑州市科技惠民计划项目(2019KJHM0001);中华国际医学交流基金会整合思维研究基金(Z-2016-23-2001)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.05.030

**Scientific research thinking of coronavirus disease 2019** Cao Junzi, Sun Tongwen

Department of General Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Henan Key Laboratory of Critical Care Medicine, Zhengzhou Key Laboratory of Sepsis, Zhengzhou 450052, Henan, China

Corresponding author: Sun Tongwen, Email: suntongwen@163.com

**【Abstract】** Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has spread across 34 provinces, municipalities and autonomous regions of China and 211 countries of the world. World Health Organization (WHO) named it as coronavirus diseases 2019, abbreviated as COVID-19 on February 11, 2020. The origins or intermediate hosts of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) have not been clear, the early clinical manifestations are not specific, the method of nucleic acid diagnosis has high false-negative rate at present, and till now, there is no specific effective medicine to treat it, thus the prevention and control situations of this disease are very serious. The authors used the keywords in Chinese and English such as "novel coronavirus" "COVID-19" or "2019-nCoV" to search American PubMed and Chinese CNKI databases. Based on the already published COVID-19 literatures, the status quo of COVID-19 research situations were analyzed from five aspects: virus traceability, epidemiological law, clinical characteristics, rapid diagnosis and treatment. And the authors proposed some of their humble viewpoints from the above five aspects, so as to provide reference for the researchers to further deeply study COVID-19 and then put forward the effective prevention and control program as soon as possible.

**【Key words】** 2019 Novel coronavirus; Coronavirus disease 2019; Scientific research thinking

**Fund program:** Henan Provincial High Level Talents Special Support Central Plains Thousand Talents Program (No. [2018]37); Provincial Ministry Co-construction Project from Medical Scientific and Technological Research Program of Henan Province of China (SBGJ2018020); "51282" Project of Scientific and Technological Innovative Talents from Health and Family Planning Commission in Henan Province of China (2016-32); Zhengzhou City Science and Technology People-Benefit Project of Henan Province of China (2019KJHM0001); Integrated Thinking Research Foundation of China Foundation for International Medical Exchange (Z-2016-23-2001)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.05.030

新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)成为全球突发公共卫生事件,随着疫情发展,我们对新型冠状病毒(2019-nCoV)的认识逐渐深入。2020年2月11日国际病毒分类委员会将该病毒命名为“SARS-CoV-2”,现通过关键词“新型冠状病毒”“novel coronavirus”“COVID-19”或“2019-nCoV”检索美国国立医学图书馆 PubMed 和中国知网(CNKI)数据库,根据已发表的文章及药物临床研究,从病毒溯源、流行病学规律、临床特征、快速诊断、治疗方案 5 个方面分析新冠肺炎的研究现状,并从这 5 个方面提出科研思考,供研究者参考。

### 1 病毒溯源

Lu 等<sup>[1]</sup>于 2020 年 1 月 7 日从新冠肺炎患者体内分离病毒并进行基因测序,首次确定引起新冠肺炎的病毒为一种新型冠状病毒(即 2019-nCoV)。冠状病毒是单链 RNA 病毒,一般 RNA 病毒的基因组小于 10 kb,而冠状病毒的基因组约为 30 kb,是所有 RNA 病毒中最大的,其突变率远高于 DNA 病毒,低于一般的小分子 RNA 病毒<sup>[2]</sup>。冠状病毒可分为  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  和  $\delta$  4 大类<sup>[3]</sup>, 2019-nCoV 属于  $\beta$  型,与 2002 年的严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)基因组具有 86.9% 的核苷酸序列同源性<sup>[4]</sup>,为已知的第 7 种感染

人类的冠状病毒。冠状病毒结构不同,人类感染后的症状与病死率也差异较大(表 1)<sup>[2]</sup>,其中人冠状病毒(HCoV-229E、HCoV-NL63、HCoV-HKU1、HCoV-OC43)仅能诱发轻度上呼吸道疾病,而中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)和 SARS-CoV 可感染下呼吸道并引起急性呼吸窘迫综合征(ARDS)<sup>[2,5]</sup>,2019-nCoV 也可引起下呼吸道感染致肺炎,严重者可导致 ARDS,目前的数据表明,2019-nCoV 的病死率较 SARS-CoV 和 MERS-CoV 低<sup>[6]</sup>。

表 1 7 种感染人类冠状病毒的类型及感染后出现的症状

病毒	类型	症状
HCoV-229E	α	轻微呼吸道感染
HCoV-NL63	α	轻微呼吸道感染
HCoV-HKU1	β	肺炎
HCoV-OC43	β	肺炎
SARS-CoV	β	ARDS,致死率 10%
MERS-CoV	β	ARDS,致死率 37%
2019-nCoV	β	轻微呼吸道感染、肺炎,致死率约为 6%

注:HCoV-229E、HCoV-NL63、HCoV-HKU1、HCoV-OC43 为人冠状病毒,SARS-CoV 为严重急性呼吸综合征冠状病毒,MERS-CoV 为中东呼吸综合征冠状病毒,2019-nCoV 为新型冠状病毒

武汉市新冠肺炎患者起初均与华南海鲜批发市场有流行病学联系,2002 年暴发的 SARS-CoV 和 2012 年暴发的 MERS-CoV,两种病毒均起源于蝙蝠,前者通过中间宿主果子狸传染给人类,后者通过骆驼传染给人类<sup>[7-8]</sup>,研究者认为 2019-nCoV 也具备相同的流行病学模式。为寻找 2019-nCoV 起源与中间宿主,研究者进行了大量科学研究。Zhou 等<sup>[9]</sup>研究发现,2019-nCoV 与蝙蝠 RaTG3 冠状病毒的序列一致性为 96.2%,2019-nCoV 应该与 SARS-CoV 一样,来源于蝙蝠,也通过某种中间宿主传染给人类。Ji 等<sup>[10]</sup>基于 2019-nCoV 病毒序列,利用同义密码子相对使用度(RSCU)对 8 种不同物种进行了全面序列分析和比较,结果显示,2019-nCoV 似乎是蝙蝠冠状病毒与未知冠状病毒之间的重组病毒,重组发生在刺突蛋白内,与其他动物相比,蛇的 RSCU 与 2019-nCoV 差异最小,表明蛇可能是 2019-nCoV 的中间宿主。Zhang 等<sup>[11]</sup>对此提出了质疑,认为利用 RSCU 来推测冠状病毒的宿主科学性不高,且样本量太少,准确度不高,中间宿主更倾向于哺乳类动物和鸟类。Guo 等<sup>[12]</sup>基于深度学习算法预测 2019-nCoV 的中间宿主,通过比较病毒可能宿主为脊椎动物的传染模式,发现水貂病毒更接近 2019-nCoV 的传染模式,认为水貂是 2019-nCoV 的中间宿主。此结论是基于数据计算而来,其准确性有待验证。Liu 等<sup>[13]</sup>通过对比 2019-nCoV 与 SARS-CoV、蝙蝠 SARS-CoV 和其他冠状病毒之间的刺突序列,认为龟类可能为中间宿主,学术界对此也颇为质疑。Xiao 等<sup>[14]</sup>通过分析 1 000 多份宏基因组样品,锁定穿山甲为 2019-nCoV 的潜在中间宿主,进一步对病毒进行分离鉴定,电镜下观察到典型的冠状病毒颗粒结构,最后通过对病毒的基因组分析发现,分离的病毒株与 2019-nCoV 序列相似度高达 99%,说明穿山甲可能是 2019-nCoV 的中间宿主,这也是目前国内外学术界认同度较高的研究成果。

## 2 流行病学规律

新冠肺炎的流行病学研究随着疫情进展不断深入。截至发稿时,多篇研究报道 2019-nCoV 的传染性较 SARS-CoV 和 MERS-CoV 强<sup>[15-22]</sup>。Liu 等<sup>[15]</sup>的研究结果表明,截至 2020 年 1 月 23 日,新冠肺炎和 SARS 患者从发病到隔离平均时间分别为 2.9 d 及 4.2 d。Cao 等<sup>[23]</sup>基于截至 2020 年 2 月 3 日中国除湖北省外确诊病例数据预测 2019-nCoV 的基本传染数(R0 值)为 3.24;武汉市感染人数或已达到 5 万,除武汉以外的湖北地区,感染人数接近 3 万,湖北目前报道确诊人数少于预测值,武汉确诊患者数(50 008 例)与预测值一致<sup>[24]</sup>。除湖北以外,其他省份的预测感染人数与已报道确诊人数基本一致,各地只要做好防控,就可以有效控制当地疫情。不管是潜伏期还是 R0 值,都可能会随着疫情发展不断变化。

控制传染源是防止 2019-nCoV 肆意传播最有效的方式,目前我们尚不明确病毒如何从蝙蝠传染到人类,但是人群之间存在明显传染,人群传染源按照风险分为 4 类分别管理。确诊新冠肺炎人群(A 类)为目前最主要的传染源,将此类人群进行隔离治疗是控制疫情最有效的方式。临床中发现个别无症状感染者可能将 2019-nCoV 传染给他人,但需要更多的数据验证,此类人群若被证实具有传染性则会为疫情防控带来巨大挑战,因此对确诊患者的密切接触者(B 类)实行集中隔离观察是目前控制潜在传染源最行之有效的方案。另外,对疑似新冠肺炎患者(C 类)和无法明确排除新冠肺炎发热患者(D 类)这两类人群实行分别集中隔离也是为了最大程度切断传染途径,避免社区和聚集传染。

从传染方式分析,根据对 SARS-CoV 和 MERS-CoV 的认识,专家认为 2019-nCoV 的主要传染途径为呼吸道飞沫传染<sup>[25]</sup>。但随着接触传染病例发现,临床实践中证实接触传染也成为主要传染途径之一<sup>[26]</sup>,在密闭空间内长时间暴露于高浓度气溶胶存在传染的可能,应注意粪便及小便对环境污染造成气溶胶或接触传染<sup>[27-29]</sup>。Li 等<sup>[30]</sup>研究发现,血管紧张素转换酶 2(ACE2)在母胎界面和胎儿器官的特殊类型细胞中会有广泛表达,提示 2019-nCoV 可能发生母婴垂直传播。所有人群都易感染新冠肺炎,超过 65 岁的老年人、孕妇、有免疫抑制者、合并慢性基础疾病者感染后死亡风险较大,应给予更多关注。

## 3 临床特征

新冠肺炎患者常见症状有发热、干咳、肌痛或疲劳,较少出现头痛、咽痛、胸痛、精神错乱、咳血、腹泻、呕吐等状况<sup>[28,31]</sup>。部分儿童及新生儿病例症状不典型,表现为呕吐、腹泻等消化道症状或仅表现为精神差、呼吸急促。新冠肺炎轻症患者无肺炎表现,淋巴细胞正常或减少。随着疾病进展,患者胸部 CT 异常,早期呈现多发性小斑片影及间质改变,进一步发展特有的磨玻璃样改变;重症患者会在 1 周后出现呼吸困难和(或)低氧血症,严重者快速进展为 ARDS、脓毒性休克、难以纠正的代谢性酸中毒和凝血功能障碍等。重症患者血浆中白细胞介素(IL-2、IL-7、IL-10)、粒细胞集落刺激因子、干扰素诱导蛋白-10、单核细胞趋化蛋

白、巨噬细胞炎症蛋白 1 $\alpha$  和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 水平较轻症患者高<sup>[7,32]</sup>,在重症监护病房(ICU)的幸存者中,这些异常和过度的免疫反应会引发长期肺损伤及纤维化,导致功能性残疾与生活质量下降<sup>[33-34]</sup>。

新冠肺炎除了对肺部有损伤外,对其他器官如心、肝、肾也有损伤<sup>[7,31,35]</sup>。Chen 等<sup>[7]</sup>对武汉金银潭医院的 99 例新冠肺炎患者研究发现,其中 43 例患者出现了不同程度的肝功能损伤。这可能与 2019-nCoV 受体有关,2019-nCoV 与 SARS-CoV 受体相同,同为 ACE2,其为一种存在于肾脏、肝脏、血管、心脏上的细胞表面蛋白,尤其在肺泡上皮细胞中较丰富,这些细胞特别容易受到病毒感染<sup>[1,35-36]</sup>。Zhu 等<sup>[37]</sup>对武汉大学人民医院 2020 年 1 月 14 日至 2 月 13 日收治的 25 例新冠肺炎死亡病例的回顾性研究也证实了这一点,所有患者均因呼吸衰竭而死亡。

Guan 等<sup>[28]</sup>对国内 30 家一线医院及研究机构纳入的 1 099 例新冠肺炎患者进行回顾性分析,其中轻型 926 例,重型 173 例,两组平均年龄差异有统计学意义[平均差异为 7.0, 95% 可信区间(95%CI)为 4.4~9.6],说明年轻患者免疫细胞功能可能更完整、良好;轻症组有基础疾病患者所占比例较重症组明显减少(22.5% 比 38.2%,  $P < 0.001$ ),这可能是由于合并基础疾病患者的免疫力更低。虽然新冠肺炎为一种肺炎,但该研究显示住院期间只有 79.1% 的患者出现肺炎症状,3.37% 出现 ARDS,1.00% 出现休克,说明有 20% 的患者症状非常轻;有 56.2% 的患者入院时并无发热,症状不典型。武汉大学人民医院团队 An 等<sup>[29]</sup>和武汉大学中南医院团队 Wang 等<sup>[31]</sup>都发现确诊患者中少数起始症状仅有肠道不适,症状不典型,极易造成漏诊,引发院内传染,为防控带来挑战。

#### 4 快速诊断

传统的病毒诊断方法如病毒培养法和直接/间接免疫荧光法,费时费力,敏感度有限。快速准确地诊断病毒有助于进行流行病学监测,及时采取有效预防措施和给予适当的抗病毒治疗。对冠状病毒的诊断方法常用反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)、实时 RT-PCR(rRT-PCR)、RT-环介导等温扩增术(RT-LAMP)和实时 LAMP。与 PCR 方法相比,LAMP 具有更高的敏感度,但是对设备和操作人员要求较高<sup>[5,38]</sup>。

2019-nCoV 是一种新发现的病毒,目前可用的诊断工具范围较窄,包括 rRT-PCR、基因测序和血清学检测<sup>[39]</sup>。对呼吸道或血液标本进行病毒基因测序,与已知的 2019-nCoV 序列高度同源即可确诊为新冠肺炎。rRT-PCR 技术诊断的专属性理论上可达 100%<sup>[5]</sup>,但是实际诊断新冠肺炎会出现超过 50% 的假阴性结果,分析原因可能为:针对庞大的疑似病例群体,采用操作最简单、最快速的咽拭子采样方式,该样本病毒含量少甚至没有,还可能与患者个体差异、试剂盒质量、测试仪器和测试人员操作等有关。随着疑似病例的减少,《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》增加了下呼吸道标本检测以提高诊断的准确性<sup>[27]</sup>。2019-nCoV 特异性免疫球蛋白 M(IgM)抗体多在发病 3~5 d 后为阳性,IgG

抗体滴度在恢复期较急性期达 4 倍及以上增高,可以用于诊断检测<sup>[27]</sup>。新冠肺炎的特征临床表现是肺炎,Wang 等<sup>[31]</sup>研究中 138 例患者均出现了双肺 CT 磨玻璃样改变;Guan 等<sup>[28]</sup>在 1 099 例新冠肺炎病例的回顾性分析中表明,76.4% 的患者 CT 显示有肺炎症状,轻型新冠肺炎患者无肺炎症状<sup>[27]</sup>,需加强对无肺炎的新冠肺炎患者的诊断和筛查,此类患者比较隐匿,易误认为是感冒,但具有传染性,如不能早期正确诊断并隔离,很难控制疫情。

为了增加诊断的准确度,减少传染概率,2020 年 3 月 4 日,国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》增加了疑似病例排除标准,即连续 2 次 2019-nCoV 核酸检测阴性(采样时间至少间隔 24 h),且发病 7 d 后 2019-nCoV 特异性抗体 IgM 和 IgG 仍为阴性<sup>[27]</sup>。

#### 5 治疗方案

新冠肺炎目前尚无特异性抗病毒治疗方案,主要是对症支持治疗。首先根据患者症状选择合适的救治地点,保证营养,及时给予氧疗。轻型患者在普通病房隔离,重型患者需入住重症监护病房(ICU)严密监护治疗。

重型或危重型新冠肺炎患者易出现 ARDS,除了给予呼吸/生命支持治疗外,可以根据患者情况,酌情在短期内使用糖皮质激素,同时可考虑使用肠道微生态调节剂,维持肠道微生态平衡,预防继发感染。其他改善 ARDS 的治疗方案也可以考虑,如已上市药物二甲双胍、乌司他丁、维生素 C、维生素 D、营养补充剂等<sup>[33,40-43]</sup>。间充质干细胞(MSC)是一种多潜能的基质细胞,能够分化为不同类型的细胞,直接参与机体损伤的修复,同时具有免疫调节作用,可抑制肺支气管上皮细胞和内皮细胞发生凋亡,保护肺微血管和肺泡上皮细胞屏障,MSC 有望成为重型或危重型患者 ARDS 的重要治疗手段<sup>[33]</sup>。

利用已上市药物分子库,通过计算机模拟计算可以快速筛选出有效治疗新冠肺炎的药物,在体外进行验证后,可以申请临床研究,截至 2020 年 4 月 9 日在中国临床试验中心注册的研究多达 584 项,充分发挥“老药新用”的优势。Richardson 等<sup>[36]</sup>研究报道,抗肿瘤药物苏尼替尼和厄洛替尼可通过抑制 AP2 相关蛋白激酶 1(AKK1)来抑制 2019-nCoV 受体 ACE2,从而抑制病毒对细胞的感染。Lei 等<sup>[44]</sup>重组了 ACE2-Ig 融合蛋白,该蛋白在体外与 SARS-CoV 和 2019-nCoV 的受体具有高亲和力,且在体外能有效中和 SARS-CoV 和 2019-nCoV,此融合蛋白有望用于新冠肺炎的诊断、预防和治疗。美国首例新冠肺炎患者采用埃博拉病毒临床试验用瑞德西韦治愈,研究者认为瑞德西韦是一种核苷酸类似物前药,能够抑制 RNA 合成酶,从而抑制 2019-nCoV 增殖<sup>[45]</sup>。

2019-nCoV 感染后会激发机体免疫反应,人体是一个有机整体,中医秉承平衡理念,辨证论治。除化学药物治疗外,《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》也推荐重症患者采用免疫治疗,如丙种球蛋白、托珠单抗(单抗)。轻、重型患者均可采用中药或中成药治疗,如连花清瘟胶囊、喜炎平注射液、血必净注射液等<sup>[27]</sup>。特别是重症患

者体内多系统失衡,利用中药多成分、多靶点的特性,整体调节机体功能,有助于重症患者渡过危险期。

## 6 讨论

笔者从病毒溯源、流行病学规律、临床特征、快速诊断、治疗方案 5 个方面提出个人科研观点,供同道参考,以便深入研究新冠肺炎和 2019-nCoV,尽早提出有效防控方案,精准施策,共克时艰。首先是病毒来源研究,病毒通过蝙蝠—中间宿主—2019-nCoV 传染给人类,目前研究表明,中间宿主可能存在多种,需要进行更多研究。找到 2019-nCoV 的天然宿主与中间宿主,特别是中间宿主,控制病毒来源,对新冠肺炎的防控具有重大意义,有助于了解疫情最初传染途径,并且避免再次出现类似疫情。

有关新冠肺炎的流行病学研究目前还处于摸索阶段,有关其流行因素和病因的研究有待完善,包括传染力、潜伏期、传染途径等。有关感染力和患病规模的预测研究需要大样本量临床数据支持,确定流行病学特征,借助大数据对传染力、致死率、潜伏期等流行病学动力学预测分析,及时研究制订精准防控对策和措施。目前尚未发现 2019-nCoV 出现明显变异,但应及时关注其变异力,随着新冠肺炎在全球传播,应关注不同种族之间流行病学有无差异。

新冠肺炎临床特征呈现多样化,目前已经发现个别患者并没有常见的发热症状,却只有少见的腹泻症状<sup>[29]</sup>,这都为新冠肺炎的诊断和防控带来巨大压力。目前我国新冠肺炎有关临床症状的回顾性研究、真实世界研究、典型病例的描述性研究数量却只有万例,对新冠肺炎的临床症状研究存在较大的空间,特别是对已治愈病例治疗方案的总结。目前对新冠肺炎的诊断、治疗逐步有序、从容,应该加强、加快新冠肺炎临床研究,为新冠肺炎的诊断、治疗、防控、流行病学研究提供关键性基础数据。同时,可以对新冠肺炎不良反应进行研究,为临床治疗提供参考,改善治疗方案,减少新冠肺炎不良反应;也可以结合新冠肺炎流行病学分析,采用流行病学动力学模型分析轻型、重型患者与潜伏期长度的关系等,可以根据预测早期干预,降低病死率。随着新冠肺炎患者病理解剖工作的完成,发现新冠肺炎患者肺部有大量黏液<sup>[46]</sup>,这可能是导致呼吸衰竭甚至死亡的重要原因,可以通过临床质谱学研究其特异性生物标志物,及早诊断肺部病变,早期干预,从而降低病死率。

目前新冠肺炎核酸诊断方法不但存在较大概率漏诊,也存在耗时、操作繁琐等弊端。血清学检测速度快、操作简单,但是敏感度低,且需要体内抗体达到一定数量,初发患者易漏诊。CT 检测虽然速度快,但是一方面轻型患者可能没有肺炎表现,另一方面需要依赖于诊断者有一定的经验才能准确区分新冠肺炎与其他病毒性肺炎或细菌性肺炎,可以借助人工智能辅助医学影像诊断,降低对诊断者经验的要求。其他诊断技术如酶联免疫吸附试验(ELISA)、高通量测序技术也可以作为研究方向。

2019-nCoV 结构包括 3-胰凝乳蛋白酶样蛋白酶、木瓜蛋白酶样蛋白酶、解旋酶和 RNA 依赖性 RNA 聚合酶 3 种非结构蛋白及 1 种结构蛋白刺突糖蛋白,可以将上述 4 种蛋

白作为靶点开发特效抗病毒药物,也可以从已康复者体内提取抗体血清研究抗体或从患者体内提取病毒研制疫苗,但是新冠肺炎特效药、抗体、疫苗的研究需要时间。已上市的药物种类繁多,“老药新用”研究可以较快为临床治疗提供可用方案。特别值得关注的是博大精深的中医药研究,中医以辨证施治、防治结合为本,不良反应小且预后良好,应加大对研究。

除病毒溯源、流行病学规律、临床特征、快速诊断、治疗研究之外,还有很多重要的科学问题值得研究,如病毒进化、毒力因子、病毒复制、发病的潜在分子机制、药物治疗机制等,为新冠肺炎的治疗和防控提供重要的科学依据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10224): 565-574. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- [2] Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis [J]. *J Med Virol*, 2020, 92 (4): 418-423. DOI: 10.1002/jmv.25681.
- [3] Cohen J. New coronavirus threat galvanizes scientists [J]. *Science*, 2020, 367 (6477): 492-493. DOI: 10.1126/science.367.6477.492.
- [4] Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (8): 727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
- [5] Zhang N, Wang L, Deng X, et al. Recent advances in the detection of respiratory virus infection in humans [J]. *J Med Virol*, 2020, 92 (4): 408-417. DOI: 10.1002/jmv.25674.
- [6] Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, et al. A novel coronavirus emerging in China: key questions for impact assessment [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (8): 692-694. DOI: 10.1056/NEJMp2000929.
- [7] 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.
- [8] Hui DS, I Azhar E, Madani TA, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health: the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China [J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 91: 264-266. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.01.009.
- [9] Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [J]. *Nature*, 2020, 579 (7798): 270-273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- [10] Ji W, Wang W, Zhao XF, et al. Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV [J]. *J Med Virol*, 2020, 92 (4): 433-440. DOI: 10.1002/jmv.25682.
- [11] Zhang CX, Zheng W, Huang XQ, et al. Protein structure and sequence re-analysis of 2019-nCoV genome does not indicate snakes as its intermediate host or the unique similarity between its spike protein insertions and HIV-1 [J/OL]. *BioRxiv*, 2020 (2020-02-09) [2020-03-03]. DOI: 10.1101/2020.02.04.933135.13. [published online ahead of print February 9, 2020].
- [12] Guo Q, Li M, Wang CH, et al. Host and infectivity prediction of Wuhan 2019 novel coronavirus using deep learning algorithm [J/OL]. *BioRxiv*, 2020 (2020-01-24) [2020-02-02]. DOI: 10.1101/2020.01.21.914044. [published online ahead of print January 24, 2020].
- [13] Liu ZX, Xiao X, Wei XL, et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2 [J]. *J Med Virol*, 2020, 92 (6): 595-601.
- [14] Xiao KP, Zhai JQ, Feng YY, et al. Isolation and characterization of 2019-nCoV-like coronavirus from malayan pangolins [J/OL]. *BioRxiv*, 2020 (2020-02-20) [2020-03-03]. DOI: 10.1101/2020.02.17.951335. [published online ahead of print February 20, 2020].
- [15] Liu T, Hu JX, Xiao J, et al. Time-varying transmission dynamics of novel coronavirus pneumonia in China [J/OL]. *BioRxiv*, 2020 (2020-01-13) [2020-02-13]. DOI: 10.1101/2020.01.25.919787.

- [published online ahead of print January 13, 2020].
- [16] Xu X, Chen P, Wang J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission [J]. *Sci China Life Sci*, 2020, 63 (3): 457–460. DOI: 10.1007/s11427-020-1637-5.
- [17] Kucharski AJ, Russell TW, Diamond C, et al. Early dynamics of transmission and control of COVID-19: a mathematical modelling study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20 (5): 553–558. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30144-4.
- [18] Zhang RQ, Liu H, Li FY, et al. Transmission and epidemiological characteristics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infected pneumonia (COVID-19): preliminary evidence obtained in comparison with 2003–SARS [J/OL]. *MedRxiv*, 2020 [2020-02-17]. DOI: 10.1101/2020.01.30.20019836. [published online ahead of print January 30, 2020].
- [19] Tian HY, Li YD, Liu YH, et al. Early evaluation of the Wuhan City travel restrictions in response to the 2019 novel coronavirus outbreak [J]. *MedRxiv*, 2020 (2020-01-30) [2020-03-03]. DOI: 10.1101/2020.01.30.20019844. [published online ahead of print January 30, 2020].
- [20] 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, 382 (13): 1199–1207. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316.
- [21] Nishiura H, Jung SM, Linton NM, et al. The extent of transmission of novel coronavirus in Wuhan, China, 2020 [J]. *J Clin Med*, 2020, 9 (2): E330. DOI: 10.3390/jcm9020330.
- [22] Yang Y, Lu QB, Liu MJ, et al. Epidemiological and clinical features of the 2019 novel coronavirus outbreak in China [J/OL]. *MedRxiv*, 2020 (2020-02-10) [2020-02-21]. DOI: 10.1101/2020.02.10.20021675. [published online ahead of print February 10, 2020].
- [23] Cao ZD, Zhang QP, Lu X, et al. Incorporating human movement data to improve epidemiological estimates for 2019-nCoV [J/OL]. *MedRxiv*, 2020 (2020-02-07) [2020-02-21]. DOI: 10.1101/2020.02.07.20021071. [published online ahead of print February 7, 2020].
- [24] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 截至 3 月 4 日 24 时新型冠状病毒肺炎最新情况 [EB/OL]. (2020-03-05) [2020-03-05]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202004/6b7e8905b62f4cf89517cb0ebdf24d00.shtml>. National Health and Health Commission. Up to 24 o'clock on March 4, the latest situation of the new coronavirus pneumonia [EB/OL]. (2020-03-05) [2020-03-05]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202004/6b7e8905b62f4cf89517cb0ebdf24d00.shtml>.
- [25] Zhang C, Wang M. MRCA time and epidemic dynamics of the 2019 novel coronavirus [J/OL]. *BioRxiv*, 2020 [2020-02-09]. DOI: 10.1101/2020.01.25.919688. [published online ahead of print January 25, 2020].
- [26] Lu CW, Liu XF, Jia ZF. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10224): e39. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30313-5.
- [27] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版) [EB/OL]. (2020-02-23) [2020-03-03]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment of pneumonia caused by novel coronavirus infection (trial version 7 revised version) [EB/OL]. (2020-02-23) [2020-03-03]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [28] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China [J/OL]. *MedRxiv*, 2020 (2020-02-06) [2020-03-05]. DOI: 10.1101/2020.02.06.20020974. [published online ahead of print February 6, 2020].
- [29] An P, Chen H B, Jiang X D, et al. Clinical features of 2019 novel coronavirus pneumonia presented gastrointestinal symptoms but without fever onset [J/OL]. *Lancet*, 2020 (2020-02-06) [2020-02-10]. DOI: 10.2139/ssrn.3532530. [published online ahead of print February 6, 2020].
- [30] Li MM, Chen L, Xiong CL, et al. The SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression of maternal-fetal interface and fetal organs by single-cell transcriptome study [J]. *PLoS One*, 2020, 15 (4): e0230295. DOI: 10.1371/journal.pone.0230295.
- [31] Wang DW, Hu B, HC, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus - infected pneumonia in Wuhan, China [J]. *JAMA*, 2020, 323 (11) 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
- [32] 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.
- [33] Zumla A, Hui DS, Azhar EI, et al. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10224): e35–e36. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30305-6.
- [34] Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China [J]. *Nature*, 2020, 579 (7798): 265–269. DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3.
- [35] Chai XQ, Hu LF, Zhang Y, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection [J/OL]. *BioRxiv*, 2020 (2020-02-03) [2020-02-04]. DOI: 10.1101/2020.02.03.931766. [published online ahead of print February 3, 2020].
- [36] Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10223): e30–e31. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4.
- [37] Zhu RF, Gao RL, Robert SH, et al. Systematic review of the registered clinical trials of coronavirus diseases 2019 (COVID-19) [J/OL]. *medRxiv*, 2020 (2020-03-01) [2020-03-02]. DOI: 10.1101/2020.03.01.20029611. [published online ahead of print March 1, 2020].
- [38] Yu F, Du L, Ojcius DM, et al. Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China [J]. *Microbes Infect*, 2020, 22 (2): 74–79. DOI: 10.1016/j.micinf.2020.01.003.
- [39] Phan T. Novel coronavirus: from discovery to clinical diagnostics [J]. *Infect Genet Evol*, 2020, 79: 104211. DOI: 10.1016/j.meegid.2020.104211.
- [40] Liang H, Ding X, Li L, et al. Association of preadmission metformin use and mortality in patients with sepsis and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies [J]. *Crit Care*, 2019, 23 (1): 50. DOI: 10.1186/s13054-019-2346-4.
- [41] Zhang X, Zhu Z, Jiao W, et al. Ulinastatin treatment for acute respiratory distress syndrome in China: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *BMC Pulm Med*, 2019, 19 (1): 196. DOI: 10.1186/s12890-019-0968-6.
- [42] Fowler AA 3rd, Truitt JD, Hite RD, et al. Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: the CITRIS-ALI randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2019, 322 (13): 1261–1270. DOI: 10.1001/jama.2019.11825.
- [43] Dancer RC, Parekh D, Lax S, et al. Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS) [J]. *Thorax*, 2015, 70 (7): 617–624. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206680.
- [44] Lei CH, Fu WY, Qian KW, et al. Potent neutralization of 2019 novel coronavirus by recombinant ACE2-Ig [J/OL]. *BioRxiv*, 2020 (2020-02-03) [2020-03-03]. DOI: 10.1101/2020.02.01.929976. [published online ahead of print February 3, 2020].
- [45] Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (10): 929–936. DOI: 10.1056/NEJMoa2001191.
- [46] 刘茜, 王荣帅, 屈国强, 等. 新型冠状病毒肺炎死亡尸体系统解剖大体观察报告 [J]. *法医学杂志*, 2020, 36 (1): 21–23. DOI: 10.12116/j.issn.1004-5619.2020.01.005.
- Liu Q, Wang RS, Qu GQ, et al. Report on gross observations of the cadaver system autopsy of a deceased COVID-19 [J]. *J Foren STC Med*, 2020, 36 (1): 21–23. DOI: 10.12116/j.issn.1004-5619.2020.01.005.

(收稿日期: 2020-03-05)