

新型冠状病毒肺炎临床诊治进展

孙晓冉 辛运超 魏东 孙剑经 张林西

【摘要】 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)作为一种新型传染病,在全球范围内暴发,严重影响了人类健康和社会发展。我国已将其纳入乙类传染病,并采取甲类传染病的防控措施。目前病毒来源尚不清楚,亦没有特效药物。本文结合当前疫情的发展及有关研究进展,从病原学基础、发病机制、流行病学、临床表现及药物治疗作一简要综述,为读者更清楚认识新型冠状病毒(SARS-CoV-2)及早日战胜这场“没有硝烟的战争”提供帮助。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎 病原学 流行病学 临床表现 药物治疗

2019年12月,我国武汉地区陆续出现不明原因感染肺炎病例。2020年1月,我国科学家鉴定这些肺炎病例是由一种新型的冠状病毒引起的。随后,WHO将这种病毒命名为新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2),其引起的疾病称为新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)。SARS-CoV-2具有传染性强、传播范围广等特点,虽然国内已取得明显防疫成果,但仍应高度警惕境外输入性病例。本文对最新的COVID-19研究进展作一综述,以期为更好地认识SARS-CoV-2、更有效地防控疫情提供帮助。

1 病原学基础及发病机制

冠状病毒科由 α 、 β 、 γ 、 δ 等4个属组成。 γ 、 δ 属宿主主要为鸟类和鱼类,而 α 、 β 属主要感染哺乳类动物^[1]。目前发现的、能感染人类而引起呼吸道疾病的冠状病毒有6种,其中包括仅引起轻微症状的4种冠状病毒(HCoV-OC43、HCoV-229E、HCoV-NL63和HCoV-HKU1)和引起致命症状的2种冠状病毒[严重急性呼吸道综合征冠状病毒(SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)]^[2]。经测序发现,SARS-CoV-2与SARS-CoV、MERS-CoV一样,均属于 β 冠状病毒谱,但同源性与后两者均不足90%^[3],因此

被认为是感染人类的第7种冠状病毒。冠状病毒的基因组表达有相似之处,其致病性与表面结构蛋白表达有关,主要包括刺突蛋白(S)、包膜蛋白(E)、膜蛋白(M)和核衣壳蛋白(N),病毒通过S1、S2亚基与宿主细胞膜上特异性受体结合并引发疾病。研究发现,SARS-CoV与血管紧张素转换酶2(ACE2)受体结合,主要感染纤毛支气管上皮细胞和II型肺泡细胞,MERS-CoV与CD26受体结合^[4]。SARS-CoV-2与SARS-CoV在基因序列水平上同源性约为80%,同样以ACE2受体方式进入宿主细胞,且其S蛋白与ACE2的结合强度是SARS-CoV的10~20倍,这为SARS-CoV-2较SARS-CoV传染性更强、传播范围更广提供了理论基础。ACE2主要表达于肺泡II型上皮细胞。最新研究发现,COVID-19患者心肌细胞、肾小管上皮细胞、消化道上皮细胞中均有ACE2高表达,提示SARS-CoV-2除了感染呼吸系统外,也可能感染循环系统、泌尿系统、消化系统等^[5]。

冠状病毒除直接导致肺损伤外,还会产生促炎细胞因子,如IL-2、IL-7、IL-10、趋化因子-10(IP-10)、人单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)等^[6-7],引发细胞因子风暴,发生炎症反应;大量的细胞因子及激活的免疫细胞在肺泡内聚集,导致肺毛细血管及上皮细胞弥漫性渗出损伤,黏液聚集、肺透明膜形成,导致急性呼吸窘迫综合征(ARDS),加剧呼吸衰竭。重症患者可诱发全身性炎症反应(SIRS),或进一步发展为不受控制的多器官功能衰竭(MOF),这是COVID-19重症患者死亡的重要原因^[8-11]。另有研究表明,COVID-19患者外周血中CD4⁺和CD8⁺细胞数量减少,但均处于过度激活状态,且病理检

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2021.43.5.2020-1765

作者单位:075000 张家口,河北北方学院附属第一医院消化内科(孙晓冉、孙剑经),耳鼻咽喉头颈外科(辛运超),胸外科(魏东);河北北方学院生命科学研究中心(张林西)

通信作者:孙晓冉,E-mail:270742117@qq.com

查结果提示 CD8⁺细胞内含有高浓度的细胞毒性颗粒。这一点与 SARS-CoV 攻击人的免疫系统十分相似,也是重症患者病情进展迅速的重要原因。因此,对于重症患者的有效识别及早期干预治疗是控制病情恶化的关键。

2 流行病学

2.1 传染源 我国 COVID-19 疫情暴发后,大部分病例发生在湖北地区,且 86% 的患者具有疫情高发地区有关的暴露史。学者提取 SARS-CoV-2 的基因序列发现,其与蝙蝠冠状病毒基因 RaTG13 高度一致,且与蝙蝠冠状病毒的同源性为 96%,推测 SARS-CoV-2 可能起源于蝙蝠,中华菊头蝠是最有可能的自然宿主^[12]。研究发现,在穿山甲中分离出的冠状病毒与 SARS-CoV-2 同源性达 99%,提示穿山甲可能是 SARS-CoV-2 的中间宿主^[13]。就目前情况来看,COVID-19 疫情在全球 200 多个国家全面暴发,许多病例并无中国确诊病例接触史,其来源需进一步调查。该病的传染源主要为 COVID-19 患者,此外,无症状感染者或处于疾病潜伏期的患者也携带 SARS-CoV-2。研究发现,无症状感染者携带病毒量与有症状患者携带病毒量基本相当,无症状或轻症患者至少有 5 d 可从口中检测出 SARS-CoV-2,或可成为传染源^[14-15]。研究证实,COVID-19 患者痊愈出院后复查 SARS-CoV-2 核酸可能阳性,提示恢复期患者可能也有一定的传染性,但对于恢复期患者的传染性、致病机制、病程特点仍有待更多研究证实。相比 SARS-CoV 而言,SARS-CoV-2 具有更强的传播力;因此,应采取更严格的筛查隔离等防控措施。

2.2 传播途径 SARS-CoV-2 主要感染纤毛支气管上皮细胞和 II 型肺泡细胞;因此,经呼吸道飞沫传播和接触传播是最主要的传播方式,载有 SARS-CoV-2 的飞沫或被 SARS-CoV-2 污染过的手触摸口鼻很容易使病毒进入呼吸道诱发感染。另外,眼结膜暴露于 SARS-CoV-2 也会导致感染^[16]。根据 COVID-19 诊疗方案(试行第六、七版),气溶胶传播也是可能的传播方式之一。在封闭的环境中,若长时间暴露于高浓度气溶胶则存在经气溶胶传播的可能。医务人员进行气管插管、采集咽拭子、吸痰等高危操作时,经气溶胶传播感染的可能性较大。个别 COVID-19 患者首发症状为消化系统表现,目前全球多个研究团队在 COVID-19 患者的粪便中检测到 SARS-CoV-2 核酸阳性。钟南山院士团队也表示,能够从感染者粪便及

尿液中分离到活体病毒,故粪口传播也是可能的传播方式之一^[17]。这与胃肠道上皮细胞中 ACE2 高表达的现象一致。值得注意的是,粪便或尿液中 SARS-CoV-2 污染环境具有引发接触传播或气溶胶传播的可能。另外,SARS-CoV-2 感染者血清中可分离出病毒,感染的产妇或可通过分泌物感染婴儿。有报道称,新生儿出生 30 h 后咽拭子 SARS-CoV-2 核酸检测呈阳性,提示 SARS-CoV-2 可能通过母婴传播造成,但目前关于新生儿感染支持母婴传播的证据还不充分,母婴传播的可能性有待进一步证实^[18]。

2.3 易感人群 有研究报道称,SARS-CoV-2 引起的肺炎病情并不比 SARS-CoV 和 MERS-CoV 导致的肺炎更重,但其具有更高的传染性。早期对武汉地区 COVID-19 住院患者的流行病学调查结果显示,男性、老人、免疫力低下者更容易感染,老人、合并基础病者更易发展成重症或出现合并并发症^[19]。儿童、婴幼儿也有发病,但病情多数较轻。随着样本量的增加,小到刚出生的新生儿,大到 100 多岁的老人均有发病。可见,人群普遍易感。

3 临床表现

3.1 症状与实验室检查 关于 COVID-19 患者早期临床表现的研究结果显示,发热、干咳、全身无力、胸部不适为主要临床表现,上呼吸道症状不突出,呼吸急促、肌肉酸痛也是重要的临床表现,而头痛、流涕、胸痛、精神错乱较为少见。与 SARS-CoV 感染者相比,恶心、呕吐、腹泻等胃肠道表现不明显^[6-7]。美国报道的首例 COVID-19 患者表现出咳嗽、恶心、呕吐和大便异常^[20]。临床上还会有其他不典型症状出现,因此,及时发现、诊断与隔离才能有效切断传播途径。在实验室检查方面,患者发病早期外周血 WBC 可正常或减少,淋巴细胞数量减少,乳酸脱氢酶升高,CRP 升高,严重患者可出现心肌激酶、心肌激酶同工酶升高。有文献报道心肌酶升高可提示患者病情严重且有恶化倾向^[13]。另外,COVID-19 患者血清中 IL-2、IL-6 水平明显升高,重症患者可出现 IL-6、TNF- α 、干扰素 γ 等细胞因子明显升高,提示病情重、预后差^[21]。

3.2 CT 表现 与 SARS-CoV 相比,SARS-CoV-2 引起的肺纤维化及肺实变较轻,而炎性渗出较重。病毒侵入支气管上皮细胞后诱发感染,引起肺泡和间质出血、水肿,肺泡内透明膜形成。炎性介质及细胞因子的大量释放使渗出物增多,造成弥漫性肺损伤,严重者可进展为“白肺”。COVID-19 患者的病灶多分布于双

下肺的外带及胸膜下,少数沿血管、支气管分布^[22]。早期对部分患者 CT 影像学表现研究显示,25%表现为单侧肺炎,75%表现为双侧肺炎,且所有肺叶受累的患者占多数^[23]。在形态学特征方面,早期因肺毛细血管扩张、充血,肺泡透明膜形成,胸部 CT 多表现为斑片状的磨玻璃影,部分病例可有网格影、结节影或条索影;进展期因大量炎性渗出导致肺泡及间质水肿加重,肺泡融合,CT 表现为大片融合实变影;而在重症期,以双肺弥漫磨玻璃影及肺实变多见,可见肺纤维化^[20,24]。恢复期表现为肺实变吸收,呈稀疏云雾状,大片状阴影向纤维化演变。当然,病毒性肺炎在影像学上表现相似,最终诊断还要依靠病史、流行病学及病原学等诊断。

3.3 病理表现 COVID-19 不同时期的病理表现不同^[25-26]。早期为肺间质炎,表现为支气管壁及周围、肺泡壁等间质充血、水肿,少量淋巴细胞、单核细胞浸润,肺泡腔内一般无渗出。进展期为渗出性炎,以肺泡受累为主,出现由浆液、纤维蛋白、红细胞、巨噬细胞组成的渗出物,在肺泡内呈膜状,肺透明膜形成。重症期为纤维素性炎,肺上皮细胞因炎症变性坏死脱落,纤维母细胞增生形成纤维机化性肺炎。恢复期表现为炎症吸收,肺泡内渗出物被液化、吸收,也可能机化形成肺纤维化。继发细菌感染者在肺泡及间质中观察到中性粒细胞浸润。SARS-CoV-2 除了对肺组织的直接损伤外,还可以介导免疫反应,诱发细胞因子风暴,进而波及机体的各个组织和器官,使其产生免疫病理反应。此外,COVID-19 患者常伴有淋巴细胞减少,推测病毒可能攻击免疫系统,诱发机体免疫失衡或免疫缺陷,这是重症患者发生多器官功能障碍的病理机制。

4 药物治疗

WHO 指出,目前尚无治疗或预防 COVID-19 的特效药^[27]。COVID-19 的治疗原则包括一般治疗、缓解症状、器官保护与支持治疗、基础病治疗、预防并发症等。我国目前多采用现代化医学抗病毒治疗与传统医学治疗相结合的方法。

4.1 抗病毒治疗 α -干扰素具有广谱的抗病毒作用,可以在病毒复制的不同阶段发挥效果。 α -干扰素曾被应用于严重急性呼吸综合征(SARS)及中东呼吸综合征(MERS)的治疗。自 2003 年至今,国内外多项研究报道指出, α -干扰素具有抗病毒作用,可以使流行性感冒患儿肺部炎症得到改善,临床效果明

显^[28-29]。洛匹那韦/利托那韦最初用来治疗人类免疫缺陷病毒(HIV)的感染,两药联合使用能够提高洛匹那韦的半衰期,洛匹那韦通过阻断 Gag-Pol 聚蛋白分裂,产生不成熟的、无感染性的病毒颗粒发挥抗病毒作用,利托那韦可使 HIV 在新的感染周期无法生存。洛匹那韦/利托那韦曾被应用于 SARS 和 MERS 患者。因 SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 基因序列极其相似,洛匹那韦/利托那韦被推荐用于 COVID-19 患者的治疗,值得注意的是洛匹那韦/利托那韦适用于 COVID-19 患者的早期,并应警惕其副作用及与其他药物联用的不良反应。磷酸氯喹是一种抗疟疾的药物,在临床上已应用 70 余年,具有经济、安全等优点,目前研究发现氯喹也具有抗阿米巴、调节免疫、广谱抗病毒的作用。磷酸氯喹可通过提高溶酶体内 pH,阻止病毒与细胞融合,从而阻断病毒感染人体细胞,在病毒进入细胞后还可以发挥抗病毒作用^[30]。利巴韦林是一种嘌呤核苷类似物。研究证实,利巴韦林可降低 SARS 患者病死率及气管插管的比例,对 MERS-CoV 感染也有一定的疗效^[31-32]。COVID-19 疫情发生后,利巴韦林被用于抗 SARS-CoV-2 的治疗,发现该药可在病毒进入细胞后发挥作用,同时也在体外研究中得到证实^[30]。

4.2 传统中药治疗 在以往病毒感染性疾病的治疗中,中成药起到了重要作用。不同时期可给予不同治疗方案,临床观察期可给予中成药口服,如莲花清瘟胶囊^[33]、双黄连口服液、金银花汤剂、疏风解毒胶囊等;临床治疗期推荐给予注射液,如喜炎平注射液、痰热清注射液、血必净注射液、热毒宁注射液等。

4.3 其他 抗菌药物的应用需要慎重,对于合并细菌感染的患者应合理选择抗生素治疗。激素用于重症患者的治疗也存在争议。SARS-CoV-2 感染的重症患者可通过 IL-6 等免疫细胞因子形成炎症风暴,造成肺部及全身重症免疫损伤,而托珠单抗可有效阻断 IL-6,有望阻断炎症风暴,但其安全性及有效性有待进一步临床研究证实。COVID-19 新药研发是一个漫长的过程,基于国内外研究,针对体外抗 SARS-CoV-2 有效的药物有望用于 COVID-19 患者的治疗,这些药物包括瑞德西韦、磷酸氯喹、阿比多尔、达芦那韦、法匹拉韦等。另外,既往研究表明,恢复期血浆治疗可降低流行性感冒和 SARS-CoV 感染的重症患者病死率^[34],它也可作为 COVID-19 的特异性治疗手段,但必须选择适合的时机,警惕具有较高的抗体滴度。

5 小结

COVID-19 是一种新型传染病,严重影响了人类健康和社会发展。针对其传播途径,应积极寻找传播源头,控制传染源,才能有效切断传播途径,阻止疫情进一步发展。在治疗方面,目前并没有针对 COVID-19 的特效药。新药研发是一个长期又复杂的过程,目前在既往有效的抗病毒治疗方案及更多的支持治疗基础上,正专注于新药及疫苗研发中。

6 参考文献

- [1] Wool PCY, Laul SKP, Lam CSF, et al. Discovery of seven novel mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus[J]. *J Virol*, 2012, 86(7):3995-4008. DOI:10.1128/JVI.06540-11.
- [2] Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses[J]. *Trends Microbiol*, 2016, 24(6):490-502. DOI:10.1016/j.tim.2016.03.003.
- [3] Wu F, Yu B. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China[J]. *Nature*, 2020, 579(7798):265-269. DOI:10.1038/s41586-020-2008-3.
- [4] Lu G, Wang Q, Gao GF. Bat-to-human: spike features determining "host jump of coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and beyond[J]. *Feature Review*, 2015, 23(8):468-478. DOI:10.1016/j.tim.2015.06.003.
- [5] Zhang H, Kang ZJ, Gong HY, et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes[J]. *BioRxiv*, 2020:1-9. DOI:10.1136/gutjnl-2020-320953.
- [6] 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.
- [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 DSC, Zumla A. Severe Acute Respiratory Syndrome: Historical, Epidemiologic, and Clinical Features[J]. *Infect Dis Clin NAm*, 2019, 33(4): 869-889. DOI:10.1016/j.idc.2019.07.001.
- [9] Wang DW, Hu B, Hu C, 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.
- [10] Wang FS, Zhang C. What to do next to control the 2019-nCoV epidemic? [J]. *Lancet*, 2020, 395(10222):391-393. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30300-7.
- [11] Alexander SV, Philipp G, Marion S, et al. Cytokine release syndrome[J]. *Immunother Cancer*, 2018, 6(1):56. DOI:10.1186/s40425-018-0343-9.
- [12] Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. *Nature*, 2020:1-4. DOI:10.1038/s41586-020-2012-7.
- [13] Benvenuto D, Giovannetti M, Ciccozzi A, et al. The 2019-new coronavirus epidemic: evidence for virus evolution[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(4):455-459. DOI:10.1002/jmv.25688.
- [14] Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(10):970-971. DOI:10.1056/NEJMc2001468.
- [15] Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(12):1177-1179. DOI:10.1056/NEJMc2001737.
- [16] Lu CW, Liu XE, Jia ZE. 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.
- [17] Zhang H, Kang ZJ, Gong HY, et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infections a bioinformatics analysis based on singlecell transcriptomes[J]. *BioRxiv*, 2020:1. DOI:10.1101/2020.01.30.927806.
- [18] Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant woman: a retrospective review of medical records[J]. *Lancet*, 2020, 395(10226):809-815. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
- [19] Mang DW, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus infected pneumonia in Wuhan, China[J]. *UAMA*, 2020, 323(11):1061-1069. DOI:10.1001/jama.2020.1585.
- [20] Holshue ML, DeBout 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.
- [21] Guo L, Wei D, Zhang X, et al. Clinical features predicting mortality risk in patients with viral pneumonia: The MuLBSTA score [J]. *Front Microbiol*, 2019, 10:2752. DOI:10.3389/fmicb.2019.02752
- [22] Xie X, Zhong Z, Zhao W, et al. Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: relationship to negative rt-pcr testing[J]. *Radiology*, 2020, 296(2):E41-E45. DOI:10.1148/radiol.2020200343.
- [23] Pan Y, Guan H, Zhou S, et al. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia: a study of 63 patients in Wuhan, China[J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(6):3306-3309. DOI:10.1007/s00330-020-06731-x.
- [24] Lei J, Li J, Li X, et al. CT Imaging of the 2019 Novel Coronavirus Pneumonia[J]. *Radiology*, 2020, 295(1):18. DOI:10.1148/radiol.2020200236.
- [25] Tian S, Hu W, Niu L, et al. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(5):700-704. DOI:

- 10.1016/j.jtho.2020.02.010.
- [26] Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(4):420-422. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- [27] World Health Organization. Q&A on coronaviruses [EB/OL]. (2020-02-23)[2020-02-26]. <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/g-a-coronaviruses>.
- [28] Moriguchi H, Sato C. Treatment of SARS with human interferons[J]. *Lancet*, 2003, 362(9380):293-294. DOI:10.1016/S0140-6736(03)144844.
- [29] Chan JF, Yao Y, Yeung ML, et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon-B1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset[J]. *J Infect Dis*, 2015, 212(12):1904-1913. DOI:10.1093/infdis/jiv392.
- [30] 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, 30(3):269-271. DOI:10.1038/s41422-020-0282-0.
- [31] Almekhlafi GA, Albarrak MM, Mandourah Y, et al. Presentation and outcome of Middle East respiratory syndrome in Saudi intensive care unit patients[J]. *Crit Care*, 2016, 20(1):123. DOI:10.1186/813054-016-1303-8.
- [32] Cheng WT, Li CK, Leung TF, et al. Ribavirin for SARS in children [J]. *Clin Pediatr(Phila)*, 2004, 43(2):193-196. DOI:10.1177/000992280404300211.
- [33] Ding Y, Zeng L, Li R, et al. The Chinese prescription lianhuaqingwen capsule exerts anti-influenza activity through the inhibition of viral propagation and impacts immune function[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1):130. DOI:10.1186/812906-017-1585-7.
- [34] Mair-jenkins J, Saavedra-campos M, Baillie JK, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis[J]. *J Infect Dis*, 2015, 211(1):80-90. DOI:10.1093/infdis/jiu396.

(收稿日期:2020-04-26)

(本文编辑:陈丹)

(上接第 566 页)

- potentially vulnerable to SARS-CoV-2 infection by the protein-proofed single-cell RNA profiling of ACE2, TMPRSS2 and Furin proteases[J]. *BioRxiv*, 2020:28522. DOI:10.1101/2020.04.06.028522.
- [12] Melin AD, Janiak MC, Marrone F, et al. Comparative ACE2 variation and primate COVID-19 risk[J]. *BioRxiv*, 2020:34967. DOI:10.1101/2020.04.09.034967.
- [13] Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2(ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury[J]. *Nat Med*, 2005, 11:875-879. DOI:10.1038/nm1267.
- [14] Wang PH, Cheng Y. Increasing Host Cellular Receptor-Angiotensin-Converting Enzyme 2(ACE2) Expression by Coronavirus may Facilitate 2019-nCoV Infection[J]. *BioRxiv*, 2020:963348. DOI:10.1101/2020.02.24.963348.
- [15] Walls AC, Buk YJ, Tortorici MA, et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein[J]. *Cell Pub Date*, 2020, 181(2):281-292. DOI:10.1016/j.cell.2020.02.058.
- [16] Yan RH, Zhang YY, Guo YY, et al. Structural basis for the recognition of the 2019-nCoV by human ACE2[J]. *BioRxiv*, 2020:56946. DOI:10.1101/2020.02.19.956946.
- [17] Alexandra CW, Tortorici MA, Snijder J, et al. Tectonic conformational changes of a coronavirus spike glycoprotein promote membrane fusion[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2017, 114(42):11157-11162.
- [18] Simmons G, Gosalia DN, Rennekamp AJ, et al. Inhibitors of cathepsin L prevent severe acute respiratory syndrome coronavirus entry[J]. *Proc Natl Acad USA*, 2005, 102(33):11876-11881.
- [19] Markus H, Hannah KW, Nadine K, et al. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells[J]. *BioRxiv*, 2020:929042. DOI:10.1101/2020.01.31.929042.
- [20] Xia S, Liu M, Wang C, et al. Inhibition of SARS-CoV-2(previously 2019-nCoV) infection by a highly potent pan-coronavirus fusion inhibitor targeting its spike protein that harbors a high capacity to mediate membrane fusion[J]. *Cell Research*, 2020, 30(4):343-355. DOI:10.1038/s41422-020-0305-x.
- [21] Ou X, Liu Y, Lei X, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):1620. DOI:10.1038/s41467-020-15562-9.

(收稿日期:2020-04-21)

(本文编辑:陈丹)