

• 专题报告 •

2019-nCoV 肺炎的研究现状与未来展望

福建医科大学省立临床医学院 (福州 350001) 郑泽宇 综述 陈 刚¹ 审校

【摘要】病毒或细菌引起的呼吸道感染是人类最常见的疾病之一,而由新型冠状病毒引起的呼吸道病毒感染,如最近在中国武汉引发肺炎爆发的新型冠状病毒(2019-nCoV)对我国公共卫生健康构成了威胁。这篇综述简要介绍了冠状病毒的基因结构、传播的多样性等特点,以及此次新型冠状病毒感染患者的临床表现和流行病学特征。这将有助于我们了解此次新型冠状病毒肺炎,并对此次疫情的防控提供帮助。

【关键词】新型冠状病毒;研究进展

【中图分类号】R563.1 **【文献标识码】**A **【文章编号】**1002-2600(2020)01-0001-07

Research status and future prospect of 2019-nCoV pneumonia ZHENG Zeyu, CHEN Gang. Provincial Clinical Medical College of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350001, China

【Abstract】Respiratory infections caused by viruses or bacteria are one of the most common diseases in humans, and respiratory virus infections caused by novel coronaviruses, such as the novel coronavirus 2019-nCoV, which recently caused a pneumonia outbreak in Wuhan, China, poses a threat to public health in China. In this review, the characteristics of the coronavirus gene structure, the diversity of spread, the clinical symptoms and epidemiological diagnosis of patients with this novel coronavirus infection were briefly reviewed. This review will help us to understand this novel coronavirus pneumonia and provide new directions for the prevention and control of its epidemic.

【Key words】novel coronavirus; research progress

2019 年 12 月,我国湖北省武汉市成为新型冠状病毒(2019-nCoV)肺炎爆发的中心,这一突发事件立即引起了国内外的高度关注。中国卫生健康委员会立即进行调查并采取了诸多措施如:进行病毒株的提取、研制病毒检测试剂盒、隔离疑似患者、收集患者临床数据和流行病学特征、密切监测接触者等。2020 年 1 月 10 日前后,借助高通量测序技术,复旦大学上海市公共卫生临床中心将 2019-nCoV 病毒基因组全序列上传至 NCBI GenBank 数据库。2020 年 1 月 20 日,有报道医护人员感染 2019-nCoV 病毒,证实该病毒存在人与人之间传播,同时也证实了该疾病存在更加广泛的传播风险。2020 年 1 月 24 日我国首个 2019-nCoV 病毒检测试剂盒通过检验。2019-nCoV 的感染病例已不再局限于武汉,截止 2020 年 1 月 27 日,美国、法国、泰国、越南、加拿大、新加坡、马来西亚、日本、韩国、澳大利亚、尼泊尔已有多个国家确诊 2019-nCoV 感染病例。

1 冠状病毒

冠状病毒(CoV)是可感染人类和脊椎动物的病原体。它们可以感染人、牲畜、鸟类、蝙蝠、小鼠和许多其他野生动物的呼吸道、胃肠道、肝脏和中枢神经系统^[1-2]。冠状病毒为不分节段的单股正链 RNA 病毒,属于巢病毒目(nidovirales)冠状病毒科(Coronaviridae)正冠状病毒亚科(orthocoronavirinae),根据血清型和基因组特点,冠状病毒亚科被分为 α 、 β 、 γ 和 δ 4个属。目前从人分离的冠状病毒主要有普通冠状病毒 229E、OC43 和 SARS 冠状病毒

(SARS-CoV)3种型别。已知能感染人的冠状病毒有6种: α 属的229E、NL63, β 属的OC43、HKU1、中东呼吸综合征相关冠状病毒(MERS-CoV)和严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARS-CoV)。此次从武汉市不明原因肺炎患者的下呼吸道分离出的冠状病毒为一种新型冠状病毒,WHO将其命名为2019-nCoV。自从2002年爆发严重急性呼吸综合征(SARS)和2012年爆发中东呼吸综合征(MERS)以来,已经证明了冠状病毒能够从动物传染给人类^[3-4]。2002年11月SARS在我国爆发,2003年SARS感染的病例数大幅增加,随后全球其他国家也有病例报告^[5],感染了至少8096人^[6]。2012年6月中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)感染暴发,截止到2019年11月,全球共报告了2494例确诊中东呼吸综合征(MERS)的病例^[7]。

1.1 冠状病毒的基因结构:冠状病毒基因组和亚基因组至少含有6个开放阅读框(ORF)。第1个ORF(ORF1a/b)约占基因组长度的2/3,编码16个非结构蛋白(nsp1-16)^[8],基因组1/3靠近3'端的ORF至少编码4种主要结构蛋白:S蛋白(Spike protein,刺突蛋白)、M蛋白(membrane protein膜蛋白)、E蛋白(envelope protein,包膜蛋白)、N蛋白(nucleocapsid,核衣壳蛋白)。除了这4种主要结构蛋白外,不同的冠状病毒还编码其余特殊的结构蛋白和辅助蛋白,如HE蛋白、3a/b蛋白、4a/b蛋白等。所有的结构蛋白和辅助蛋白都是从冠状病毒的亚基因组RNA翻译而来^[9]。

1 通信作者, Email: chengangfj@163.com; 福建医科大学省立临床医学院; 福建省医学科学研究院 福建省医学测试重点实验室 (福州 350001)

中国疾病预防控制中心高福及其团队通过对 3 例患者的支气管肺泡灌洗液样本中提取的 RNA 作为模板进行结合 Illumina 测序和纳米孔测序对基因组进行克隆和测序, 结果发现 2019-nCoV 病毒与蝙蝠 SARS 样冠状病毒 (bat-SL-CoVZC45, MG772933.1) 的一致性超过 85%, 后续为鉴定该病毒的特征, 对患者临床标本中提取的病毒在 Illumina 和 Nanopore 上进行了测序分析, 结果示 86.9% 核酸序列与之前报道过的蝙蝠体内所分离到的 SARS 样冠状病毒 (bat-SL-CoVZC45, MG772933.1) 具有高度一致性, 并且 3 例患者的 3 个新型冠状病毒基因汇总形成了 Sarbe 冠状病毒亚属中的独立分支, 且这些基因组具有 β 冠状病毒属的典型结构: 一个 5' 非翻译区 (UTR)、复制酶复合物 (orf1ab)、S 基因、E 基因、M 基因、N 基因、3' UTR 和几个未定义的非结构蛋白开放阅读框。虽然 2019-nCoV 与在蝙蝠中检测到的一些 β 冠状病毒相似, 但它的结构与 SARS-CoV 和 MERS-CoV 并不完全相同。由于在 2019-nCoV 和 β 冠状病毒的其他成员之间保守复制酶结构域 (ORF 1ab) 中的序列一致性小于 90%, 因此作为武汉病毒性肺炎的病原体 2019-nCoV 是一种属于 Sarbe 冠状病毒亚属的新型 β 冠状病毒^[10]。

1.2 冠状病毒传播的多样性: 在 2019 年之前, 可感染人类并导致呼吸道疾病的冠状病毒只有 6 种分别为 HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HKU1、SARS-CoV 和 MERS-CoV, 前 4 种病毒仅能引起轻度上呼吸道疾病, 在极少数情况下可导致婴儿和老人的严重感染; SARS-CoV 和 MERS-CoV 可感染人类下呼吸道, 引起严重呼吸综合征^[11-12]。

一些冠状病毒可以感染牲畜、鸟类、蝙蝠、老鼠、鲸鱼和许多其他野生动物。例如, 2016 年, 一种与 HKU1 相关的蝙蝠冠状病毒—猪急性腹泻综合征冠状病毒 (SADS-CoV) 导致中国南方猪爆发致死性疾病^[13]。有学者发现, 2019-nCoV 似乎是介于蝙蝠冠状病毒和来源不明的冠状病毒之间的重组病毒。重组发生在识别细胞表面受体的病毒 S 蛋白内。此外, 与其他动物相比, 蛇是 2019-nCoV 最有可能的野生动物宿主, 因为它的相对同义密码子使用度接近蛇^[14]。但后续的研究团队提取了 5 例患者所感染病毒的全长基因组序列, 并且有 79.5% 的序列与 SARS 冠状病毒相似。此外, 该团队还发现 2019-nCoV 与蝙蝠冠状病毒在全基因组水平上有 96% 的同源性, 猜想该病毒可能是来源于蝙蝠^[15]。1 月 24 日, 北京中日友好医院曹彬及北京协和医学院王建伟作为共同通讯作者在 Lancet 上发表研究, 通过对 5 例感染者的病毒 RNA 提取, 经 Sanger 测序发现其基因型与在中国马蹄蝠中发现的蝙蝠严重急性呼吸综合征 (SARS) 相关冠状病毒最为接近^[16]。2002 年 SARS-CoV 是从菜市场上的外来动物传染给人类的, 而 2012 年 MERS-CoV 是从骆驼传染给人类的^[17]。在这两种情况下, 病毒的第一宿主都可能是蝙蝠。而 2019-nCoV 是直接从蝙蝠传播还是通过中间宿主进行传播这点我们尚未研究清楚。同时, 这点也是我们了解此次疫情的重点之一, 这将有助于定义人畜共患的疾病传播模式。

2 新型冠状病毒感染者的临床表现及流行病学特点

2002 年的 SARS 和 2013 年的 MERS 都是起病以发热为

主的主要临床表现, 同时伴有干咳、呼吸困难、轻度腹泻等症状。流涕, 咳嗽的症状则较为少见。武汉金银潭医院黄朝林, 北京中日友好医院曹彬及北京协和医学院王建伟团队通过对武汉确诊的 41 例患者的临床表现研究得出, 此次 2019-nCoV 感染者的年龄中位数为 49 岁 (四分位距 41.0 ~ 58.0), 发现一个家系聚类群, 发病时的常见症状是发热 (98%)、咳嗽 (76%) 和肌肉疼痛或疲劳 (44%); 较不常见的症状是咳痰 (28%)、头痛 (8%)、咯血 (5%) 和腹泻 (3%) (表 1)。40 例患者中有 22 例 (55%) 出现呼吸困难 [发病至呼吸困难的中位时间为 8.0 天 (四分位距 5.0 ~ 13.0)]。41 例患者中有 26 例 (63%) 出现淋巴细胞减少。41 例均为肺炎, 胸部 CT 均有异常表现。并发症包括急性呼吸窘迫综合征 12 例 (29%), 66% 的患者暴露于华南海鲜市场^[18]。中国疾病预防控制中心及首都医科大学等多家医院联合发表研究示, 两例患者于 2019 年 12 月 27 日入院, 其中 1 例 49 岁女性患者职业是海鲜批发市场的零售商, 2019 年 12 月 23 日出现发烧 (温度 37°C 至 38°C)、咳嗽伴胸部不适等症状, 该患者发病 4 天后, 咳嗽和胸部不适加剧, 但体温无上升; 基于计算机断层扫描 (CT) 扫描做出肺炎的诊断, 后经治疗康复出院; 另 1 例男性 61 岁患者是海鲜批发市场的常客, 最初于 2019 年 12 月 20 日报告发烧和咳嗽; 发病后 7 天出现呼吸窘迫, 并在接下来的 2 天内恶化, 于 2020 年 1 月 9 日死亡^[19]。综上所述, 此次的新型冠状病毒感染者的临床表现虽有与 SARS-CoV 和 MERS-CoV 感染有一些相似之处, 但是 2019-nCoV 感染的患者很少有明显的上呼吸道症状和体征 (如鼻涕、打喷嚏或喉咙痛), 且 2019-nCoV 的肠道类症状更为少见, SARS-CoV 和 MERS-CoV 有 20%~25% 的患者有腹泻的症状^[18]。1 月 29 日中国疾病预防控制中心高福及其团队在新英格兰医学杂志上发表论文分析了早期新型冠状病毒感染者的流行病学特点, 该团队分析了武汉最早 425 例确诊病例的数据, 发现患者的年龄中位数为 59 岁 (15~89 岁), 425 例患者中有 240 例 (56%) 为男性。425 例确诊病例中无 15 岁以下儿童感染病例。同时, 该团队通过 3 个时间段分析此次病例的特征: 第 1 个时间段是 1 月 1 日 (关闭华南海鲜批发市场的日期) 前发病的患者; 第 2 阶段是 1 月 1 日至 1 月 11 日 (向武汉提供 RT-PCR 试剂的日期) 期间发病的患者; 第 3 个时间段是 1 月 12 日或之后发病的患者。发病较早的患者年龄较轻, 男性比例较高, 报告华南海鲜批发市场暴露史的比例明显较高。截至 2020 年 1 月 4 日, 该团队通过传染病增长率、倍增时间等数据得出此次疫情的再生指数 R_0 为 2.2 (95% CI, 1.4~3.9), 即每例感染患者平均将感染传给了另外 2.2 人。一般而言, 只要 R_0 大于 1, 疫情就会不断加剧, 而疾病控制措施的目标是将再生数降低至 1 以下。此外值得关注的是, 早期病例中儿童极少, 儿童可能不易受到感染, 而且即使感染, 其症状也较轻^[20]。1 月 30 日中国武汉金银潭医院、上海交通大学医学院等研究人员对 99 例确诊为 2019-nCoV 肺炎并入住武汉金银潭医院的患者的流行病学和临床特征进行了综合探索, 并将结果发表于 Lancet 期刊上。该研究团队发现, 在感染 2019-nCoV 肺炎的 99 例患者中, 49 例 (49%) 有华南海鲜市场接触史。患者的平均

年龄为 55.5 岁 (SD 13.1), 包括 67 例男性和 32 例女性。通过实时荧光定量 RT-PCR 检测, 所有患者均感染 2019-nCoV。50 例 (51%) 患者患有慢性疾病。患者的临床表现包括发热 [82 例 (83%)]、咳嗽 [81 例 (82%)]、呼吸急促 [31 例 (31%)]、肌肉疼痛 [11 例 (11%)]、意识模糊 [9 例 (9%)]、头痛 [8 例 (8%)]、咽痛 [5 例 (5%)]、流涕 [4 例 (4%)]、胸痛 [2 例 (2%)]、腹泻 [2 例 (2%)]、恶心和呕吐 [1 例 (1%)]。影像学检查中 74 例 (75%) 患者表现为双侧肺炎, 14 例 (14%) 患者表现出多发性斑片样与磨玻璃样混浊, 1 例 (1%) 患者出现气胸。17 例 (17%) 患者发展为急性呼吸窘迫综合征 (ARDS), 其中 11 例 (11%) 患者病情在短时间内恶化并死于多器官功能衰竭 (MODS)^[21]。

表 1 2019-nCoV, MERS-CoV, SARS-CoV 感染者特征^[22]

项目	2019-nCoV	MERS-CoV	SARS-CoV
年龄范围	49 (21~76)	56 (14~94)	39.9 (1~91)
男女比例	2.7 : 1	3.3 : 1	1 : 1.25
发热	98%	98%	99%~100%
干咳	76%	47%	29%~75%
呼吸困难	55%	72%	40%~42%
腹泻	3%	26%	20%~25%
咽喉疼痛	0	21%	13%~25%
通气支持	9.8%	80%	14%~20%

注: 2019 年-nCoV 感染的症状统计基于黄朝林和他的同事报告的第一批 41 例患者 (2020 年 1 月 2 日之前入院) 的数据。

3 新型冠状病毒感染者的实验室检查

黄朝林与曹彬团队的研究示, 感染新型冠状病毒患者入院时有白细胞减少 (40 例中有 10 例 (25%)), 白细胞 $<4 \times 10^9/L$ 和淋巴细胞减少 [26 例 (63%)] 淋巴细胞数 $<1.0 \times 10^9/L$ 的特点。ICU 患者入院时凝血酶原时间和 D-二聚体水平 (凝血酶原时间中位数 12.2 s; D-二聚体中位数 2.4 mg/L, 明显高于非 ICU 患者 (凝血酶原时间中位数 10.7 s (9.8~12.1), $P=0.012$; D-二聚体中位数 0.5 mg/L (0.3~0.8), $P=0.0042$))。41 例患者中有 15 例 (37%) 天冬氨酸氨基转移酶水平升高, 包括 13 例 ICU 患者 8 例 (62%) 和 28 例非 ICU 患者 7 例 (25%)。在 5 例确诊为病毒相关性心脏损伤的患者中, 超敏肌钙蛋白 I (hs-cTnI) 显著升高。27 例 (69%) 患者入院时血清降钙素原水平正常 (降钙素原 <0.1 ng/mL 患者)。4 例 ICU 患者发生继发感染。4 例继发感染患者中有 3 例降钙素原 >0.5 ng/mL (0.69 ng/mL、1.46 ng/mL、6.48 ng/mL)^[19]。

4 新型冠状病毒感染者的流行病学筛查

2019-nCoV 疑似患者的筛查必须结合临床表现和暴露史, 由于新型冠状病毒感染者的特殊性, 国内外的流行病学筛查标准略有差异: 1) 发病 14 天内有武汉市地区居住史或旅游史 [中国卫生健康委员会, 美国疾病控制与预防中心, 世界卫生组织 (WHO)]; 2) 发病 14 天内与怀疑或已知 2019-nCoV 感染的人密切接触 [中国卫生健康委员会规定发病前 14 天内曾接触来自武汉或其他病例持续传播地区的发

热或有呼吸道症状的患者; 美国疾病控制与预防中心将紧密接触定义为在 6 英尺 (2 米) 之内, 或在房间、护理区域内长期接触且没有个人防护设备, 或者与 2019-nCoV 感染者的分泌物直接接触]; 3) 中国卫生健康委员会规定, 有聚集性发病或与新型冠状病毒感染者有流行病学关联; 4) 暴露于已报道存在医院相关的 nCoV 感染医疗场所的人员 (WHO)。

5 WHO 对新型冠状病毒感染者的临床管理的建议

2020 年 1 月 12 日, WHO 发布了严重急性呼吸道感染 (SARI), 怀疑新型冠状病毒感染患者的临床处理原则: 1) 在与卫生保健系统 (如急诊科) 接触的第一时间识别和分类所有 SARI 患者。在某些情况下, 考虑 nCoV 可能是 SARI 的病因。根据疾病的严重程度对患者进行分诊并开始紧急治疗。WHO 提出疑似 nCoV 感染的 SARI 患者的定义^[23]。SARI: 有发热史或测量的体温 $\geq 38^\circ\text{C}$ 和咳嗽症状的急性呼吸道感染病史; 在最近 10 天内起病; 需要住院。患者没有发热症状也不能排除病毒感染。①严重急性呼吸道感染 (SARI) 患者伴发热和咳嗽病史、没有其他病原学可以完全解释其临床表现且需住院治疗 (临床医生也应该警惕免疫功能受损患者出现非典型症状的可能性)。当有以下任意一项时, 则需考虑 nCoV 感染: a 症状出现前 14 天内在中国武汉市旅游史; b 在严重急性呼吸道感染患者照护环境中工作的医护人员, 则不管其是否有疫区居住或旅游史; c 患者病情出现异常进展, 特别是合理治疗下病情突然恶化, 不管其是否有疫区居住或旅游史, 即使有其他可以解释患者表现的病因, 也须考虑 nCoV。②患有严重程度急性呼吸系统疾病的患者, 且该患者在发病前 14 天内曾接触过以下情况的任何一种则需考虑 nCoV 感染: a 密切接触确诊为 nCoV 感染病例的患者, 该患者有明显临床症状; b 去过已报告有院内 nCoV 感染的医院。2) nCoV 感染患者可表现为轻度、中度或重度临床症状; 后者包括严重肺炎、ARDS、脓毒症和感染性休克^[23]。及早识别疑似患者可及时进行预防和控制感染 (infection prevention and control, IPC)。早期识别那些表现严重的患者, 就可以根据机构或国家制定的诊疗方案, 立即进行优化的支持性护理治疗, 并安全、快速地将其送入 (或转诊) 重症监护病房。对于那些病情轻微的人, 除非担心病情迅速恶化, 则可无需住院治疗。如出院的患者病情出现恶化, 应指示他们返回医院继续治疗。WHO 报告了与 nCoV 感染相关的疾病类型与临床症状^[23], 具体如下。①简单病例: 简单患者可能有非特异性的临床表现, 如发烧、咳嗽、喉咙痛、鼻塞、身体不适、头痛、肌肉疼痛等。老年人和免疫抑制患者可能会出现不典型的症状。这些患者没有任何脱水、脓毒症或呼吸急促的征象。②轻度肺炎: 患者患有肺炎, 且没有严重肺炎的体征。非重症肺炎患儿有咳嗽或呼吸困难加上呼吸急促症状, 其中呼吸急促 (呼吸/min): 小于 2 月龄患儿, 呼吸频率 ≥ 60 ; 2~11 个月患儿, 呼吸频率 ≥ 50 ; 1~5 岁患儿, ≥ 40 , 无重症肺炎体征。③重度肺炎: 青少年或成人: 发烧或疑似呼吸道感染, 加上呼吸频率 >30 次/min, 严重呼吸窘迫, 或在非吸氧情况下 $\text{SpO}_2 < 90\%$ 。婴幼儿患有咳嗽或呼吸困难, 加上以下至少一种症状: a 中心性发绀或 $\text{SpO}_2 < 90\%$; 严重呼吸窘迫

(例如呼吸伴呼噜声、非常严重的凹陷呼吸); b 有肺炎的体征, 并有如下严重体征: 无法母乳喂养或饮水、嗜睡、意识不清或抽搐; c 肺炎的其他体征: 凹陷呼吸、呼吸急促 (次/min): <2 月龄患儿, ≥ 60 ; $2\sim 11$ 月龄患儿, ≥ 50 ; $1\sim 5$ 岁, ≥ 40 。胸部影像可排除并发症。④急性呼吸窘迫综合征 (ARDS): 起病, 明确病因 1 周内新出现或者恶化的呼吸道症状。胸部影像 (X 线片、CT 扫描或肺部超声): 不能完全由胸腔积液、肺叶塌陷或结节解释的双肺阴影。水肿的原因: 不能完全由心力衰竭或液体超负荷来解释的呼吸衰竭。如果没有其余危险因素, 需要客观评估 (如超声心动图) 以排除液体负荷导致的水肿。氧合状态 (成人): a 轻度急性呼吸窘迫综合征 $200\text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300\text{ mm Hg}$ (伴 PEEP 或 CPAP $\geq 5\text{ cm H}_2\text{O}$, 或非机械通气状态); b 中度呼吸窘迫综合征: $100\text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200\text{ mm Hg}$, 伴 PEEP $\geq 5\text{ cm H}_2\text{O}$, 或非机械通气状态; c 严重急性呼吸窘迫综合征: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100\text{ mm Hg}$ 伴 PEEP $\geq 5\text{ cm H}_2\text{O}$, 或非机械通气状态; 当 PaO_2 指标不可用时, 则以 $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$ 来提示急性呼吸窘迫综合征 (包括非机械通气状态的患者)。氧合状态 (儿童; 注意 $\text{OI} = \text{氧合指数}$, $\text{OSI} = \text{使用 } \text{SpO}_2 \text{ 的氧合指数}$): a 通过面罩 BilevelNIV 或 CPAP $\geq 5\text{ cm H}_2\text{O}$: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300\text{ mm Hg}$ or $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 264$; b 轻度 ARDS (有创机械通气): $4 \leq \text{OI} < 8$ 或 $5 \leq \text{OSI} < 7.5$; c 中度 ARDS (有创机械通气): $8 \leq \text{OI} < 16$ 或 $5 \leq \text{OSI} < 12.3$; d 重度 ARDS (有创机械通气): $\text{OI} \geq 16$ or $\text{OSI} \geq 12.3$ 。⑤败血症: 成人: 疑似或确诊感染所致威胁生命的器官功能障碍。器官功能障碍的迹象包括: 精神状态改变, 呼吸困难或快呼吸, 低氧饱和度, 尿量减少, 心率快, 脉搏微弱, 四肢冰冷或低血压, 皮肤斑驳, 凝血障碍, 血小板减少, 酸中毒, 高乳酸或高胆红素血症。儿童: 疑似或确诊感染且 ≥ 2 项全身炎症反应 (SIRS) 标准的患儿, 其中一项必须是体温或白细胞计数异常。⑥感染性休克: 成人, 尽管进行了液体复苏处理, 但仍持续低血压, 需要血管收缩药维持 $\text{MAP} \geq 65\text{ mm Hg}$ 和血清乳酸水平 $> 2\text{ mmol/L}$ 。儿童: 任何低血压或符合以下 2~3 项: 精神状态改变; 心动过速或心动过缓 (婴儿心率 $> 160\text{ 次/分}$ 或 $< 90\text{ 次/分}$, 儿童心率 $> 150\text{ 次/分}$ 或 $< 70\text{ 次/分}$); 毛细血管充盈时间延长 ($> 2\text{ s}$); 呼吸急促; 皮肤斑驳或淤斑或紫癜。

3) 早期的支持治疗与疾病监测: SARI 合并呼吸窘迫、低氧血症或休克的患者应立即给予补充氧疗; 在没有休克证据的情况下, 对 SARI 患者进行保守液体治疗; 给予经验性的抗菌药来覆盖所有可能引起 SARI 的病原体。对于脓毒症患者, 在 1 小时内给予抗菌药治疗; 不建议常规使用全身皮质类固醇激素治疗病毒性肺炎或 ARDS, 除非有其他需使用激素的指征; 密切监测 SARI 患者的临床恶化迹象, 如快速进展的呼吸衰竭和脓毒症, 立即给予干预治疗措施; 了解患者的共存病, 进行合理治疗, 并评估预后。及早与患者及家属沟通^[23]。

6 新型冠状病毒防控的未来方向

现如今, 国家已经采取了一系列行动来阻止疫情的蔓延。流行性疾病的及早发现, 然后及时作出反应是防控流行性传染病的关键。2020 年 1 月 24 日在 Lancet 上发表的评论

也表明, 资源和数据共享能够最有效的在全球范围控制疾病的蔓延, 也可以用最快的速度研发出针对 2019-nCoV 的药物^[24]。然而之前的类似的研究无法预测非季节的病毒感染的发病趋势。并且从疫区的数据收集、处理, 到发布相关报告可能需要 1~2 周的时间, 这影响有关部门下达决策并在最短时间、最有效的控制疫情。因此我们设想, 是否能够将区块链技术与人工智能技术 (Artificial Intelligence, AI) 相结合, 从而能够在最佳的时间窗控制疫情的传播。

6.1 AI 在呼吸系统疾病中的应用: 近年来, 在国家政策的支持与驱动下和互联网、5G、大数据、人工智能等前沿技术的支持下, 我国智慧医疗进入飞速发展时期。国家新一代人工智能、脑科学与类脑研究重大专项逐步启动实施, 智慧医疗科技研究与产业发展步入新的阶段。早在 2005 年, 我国专家在国外医学内科学分册曾经发表过一篇有关人工智能在呼吸系统疾病中的应用的文章, 简介了人工智能系统在支气管炎、慢性肺源性心脏病、支气管哮喘等呼吸系统疾病的应用^[25]。2014 年西非埃博拉疫情, AI 就起到了疾病防控关键作用, 有关专家建立了一套智能预测模型。模型中导入了病例数、临床体征、感染人数、通讯数据、交通数据、社交媒体数据等, 通过模型预估, 如果不加以控制, 最终感染人数将达到 140 万人。2019 年中国平安集团与重庆疾控中心、第三军医大学等多家医院联合 EBIOMEDICINE 发表研究, 该团队收集重庆地区的各项数据, 包括卫生系统的流感监测数据、外源性的天气数据、环境数据等, 融合了多种前沿人工智能算法研发了一种全新的疾病预测模型, 并且对重庆地区 2018 年的流感情况进行了预测, 可在提前一周的时间准确预测出流感的活动^[26]。

6.2 区块链技术在疾病防控中的应用: 区块链技术是当今互联网领域较先进的技术, 最近, 区块链技术在包括医疗系统在内的几个领域中变得流行起来。这是因为它提供了一个更安全、分散的数据库, 可以独立于集中式管理员操作^[27]。传统的医疗数据的保存和分析具有很大的泄露风险, 而区块链技术则可以大量的将临床数据进行非对称加密算法和去中心化, 使数据的安全性和可靠性有了最高程度的保障。在医院层面: 区块链技术是工业化国家现代医院电子病历系统中所使用的关键技术之一, 包括去中心化、开放性、可编程、信息不可篡改、匿名性等几个特性使得区块链技术适合在电子病历中存储、管理和共享受保护的患者信息^[28]。在患者层面: 由于区块链技术的保护数据安全性, 区块链正越来越多地被用于与患者及其护理人员之间的健康数据共享。这种增加患者权益的方式促进了卫生信息技术的应用, 并且在数字平台上改善了患者与护理人员的沟通^[29]。此外, 基于区块链的移动卫生干预系统通过使用生物传感器实现远程检测患者的各项指标, 从而弥补了患者与卫生服务的距离差距^[30]。在疾病层面: 传染病监测是一个持续、复杂和低效的过程。因此, 及时无缝地保持信息流是一项具有挑战性的任务。区块链技术可以帮助这些单独区域在疾病大流行期间更有效地管理数据^[31]。它还可以帮助跟踪正在进行的突发公共卫生事件的信息, 如道路交通事故、非法药物使用、阿片类药物滥用等^[32]。当区块链技术用于公共卫生领域时, 这些网络可能能够在不同级别的医疗保健组织中实现安全数

据共享和存储的自动化。

6.3 WHO 对新型冠状病毒的防控建议：根据世界卫生组织针对中东呼吸综合征冠状病毒（MERS-CoV）疑似或确诊病例在医疗保健期间的感染预防和控制，世界卫生组织提出了针对 2019-nCoV 的临时指南，主要是针对医务工作者、卫生管理者及防疫团队（infection prevention and control, IPC）。1) 准确的分诊，尽早识别感染和控制传染源：在医院入口设立规范的分诊站，并由有经验的医务人员进行帮助分诊；推广手卫生及呼吸道防护；2) 对所有的患者实行标准的防护措施：包括手卫生和呼吸道防护、根据风险评估使用适当的个人防护设备、避免针刺及加强医用废物的管理、及时更换床单、病房环境清洁和病人护理设备的消毒；3) 对于疑似患者应施行接触预防以及飞沫预防；4) 在医务人员进行有气溶胶操作时如气管插管、无创通气、气管切开、心肺复苏、插管前手动通气和支气管镜检查时要注意加强个人防护；5) 控制疫情的行政控制及政策的制定包括教育患者的陪护人员、确保病原体标本及时送检、防止诊室的过分拥挤、为有症状患者提供专门的候诊区域、适当隔离住院患者、确保充足的个人防护用品；6) 采取环境和工程控制包括病房的通风，保证通风量为每个病人 60L/s；无论是否确诊病毒感染，所有患者床位间的距离应大于 1 米^[33]。通过以上的措施能够尽可能的减少病原体在院内的传播。

6.4 新型冠状病毒防控的难点及未来方向：至今，我们对 SARS-CoV 和 MERS-CoV 高致病性的病理生理机制尚未研究清楚，早期的研究表明，SARS 患者血清中的促炎细胞因子（如 IL1B、IL6、IL12、干扰素 γ 、IP10 和 MCP1）的增加与肺部炎症和广泛的肺损伤有关^[34]。据报道，感染

MERS 冠状病毒也可以诱导促炎细胞因子的浓度增加（干扰素 γ 、肿瘤坏死因子 α 、IL15 和 IL17）^[35]。而如今的 2019-nCoV 患者同样也有高水平的 IL1B、干扰素 γ 、IP10 和 MCP2^[19]。但此次新型冠状病毒的病理生理机制也尚不清楚。病毒的感染第一步由动物传到人，然后从第 1 代人感染者传染致第 2 代感染者。香港大学新发传染病国家重点实验室在 Lancet 上发表的研究证实了此次疫情能在人与人之间传播^[16]，且该病毒的传染能力较强。但是从第 2 代感染者传到第 3 代第 4 代的时候，病毒的传染能力是否会增加？还是会有所减弱？同样，通过以上的研究我们仍然无法找出此次新型冠状病毒的传播途径与传染力。1 月 24 日在 Lancet 上发表的评论中提到，之前在 SARS 和 MERS 的疫情中，有相当一部分患者是在从事医疗工作中感染的（表 2），不幸的是此次的新型冠状病毒疫情中，已有报道医护人员感染的事件，需要采取预防措施来防止病毒在医院内的传播，同时也需要及时进行流行病学研究，以评估医护人员感染的风险因素，并量化潜在的亚临床或无症状感染^[22]。虽然在此次疫情的防控和处理上我们已经做出了很大的努力，但是仍然有许多问题是尚未解决的，如 2019-nCoV 的第一宿主、病毒感染其他动物的能力、人类感染病毒后的发病机制、病理生理特征、无症状潜伏期该病毒携带者的防控等问题都是值得研究的，特别是抗病毒特效药及疫苗的研发，目前还不存在针对特定冠状病毒抗病毒药物或在临床实验中被证明有效的疫苗，因此未来无症状感染者的识别、有效切断传染源和传播途径、疾病动物模型研究发病机制、抗病毒药物研发和临床实验研究等，这些问题将会是此次疫情防控的重中之重。

表 2 近期新出现病毒的致病性、传播特性与爆发之后的控制^[36]

病毒	死亡率/%	是否全球流行	是否被控制	附注
2019-nCoV	未知	未知	否，正在努力控制	
pH1N1	0.02~0.4	是	否	
H7N9	39	否	否，家禽根除工作正在进行	
NL63	未知	未知	否，人类特有的疾病	
SARS-CoV	9.5	是	是，从中间宿主根除	58% 的病例是由医院传播引起的
MERS-CoV	34.4	否	否，在动物宿主与人类传播	70% 的病例是由医院传播引起的
Ebola virus (West Africa)	63	否	是	

注：表格数据很可能会继续变化，直到所有感染者康复。

在此次疫情爆发初期，受感染患者年龄大致在中老年段，并且大部分老年患者都伴有一定的基础疾病，如糖尿病、高血压、冠心病等，因此医护人员应在临床针对此类特殊感染者制定合理、规范的诊疗计划，减少并发症的发生，降低死亡率。随着时间的推移，已经出现婴幼儿感染的病例，但其中具体的原因至今尚未清楚，但这也提醒我们医务人员，对于婴幼儿、孕妇、老人、慢性基础疾病患者等特殊人群的防护措施应更加有针对性、合理化。

7 展望

如今，国内研究团队已经成功分离到 2019-nCoV 病毒毒株，并且开始研发疫苗，给我国疫情防控带来了光明，相

信在党中央的领导下，我国一定会打赢疫情防控阻击战。21 世纪是数字化、科技化时代，我们能否结合 AI 与区块链技术，保留理想的疾病监测的主要特征，在覆盖率、高效率、持久性、一致性、选择性、私密性、独特性和时效性等方面比传统的监控更加有效、更加及时。并且 AI 与区块链技术的结合在村、镇等人口稠密且低收入地区有着巨大的应用前景，因为它可以通过降低死亡率、发病率和经济成本来加强对潜在流行病的预警监测的能力，同时也能为日后国际出现类似卫生安全事件时提供中国方案。

参考文献

- [1] Wang L F, Shi Z, Zhang S, et al. Review of bats and SARS [J]. *Emerging infectious diseases*, 2006, 12 (12): 1834-1840.
- [2] Chen Y, Guo D. Molecular mechanisms of coronavirus RNA capping and methylation [J]. *Virol Sin*, 2016, 31 (1): 3-11.
- [3] Cui J, Li F, Shi Z L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2019, 17 (3): 181-192.
- [4] Cauchemez S, Van Kerkhove M D, Riley S, et al. Transmission scenarios for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) and how to tell them apart [J]. *Euro surveillance: bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 2013, 18 (24).
- [5] Zhong N S, Zheng B J, Li Y M, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003 [J]. *Lancet*, 2003, 362 (9393): 1353-1358.
- [6] WHO. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003 [EB/OL]. [2020-01-12]. Geneva: World Health Organization, 2004. http://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/.
- [7] WHO. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) [EB/OL]. Geneva: World Health Organization, 2020 [2020-01-12]. <http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>.
- [8] Ziebuhr J, Snijder E J, Gorbalenya A E. Virus-encoded proteinases and proteolytic processing in the Nidovirales [J]. *J Gen Virol*, 2000, 81 (4): 853-879.
- [9] Hussain S, Pan J, Chen Y, et al. Identification of novel sub-genomic RNAs and noncanonical transcription initiation signals of severe acute respiratory syndrome coronavirus [J]. *J Virol*, 2005, 79 (9): 5288-5295.
- [10] Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 [J]. *New England Journal of Medicine*, 2020.
- [11] Fehr A R, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis [M]. New York: Humana Press, 2015: 1-23.
- [12] Su S, Wong G, Shi W F, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses [J]. *Trends Microbiol*, 2016, 24 (6): 490-502.
- [13] Zhou P, Fan H, Lan T, et al. Fatal swine acute diarrhoea syndrome caused by an HKU2-related coronavirus of bat origin. [J]. *Nature*, 2018, 556 (7700): 255-258.
- [14] Ji W, Wang W, Zhao X F, et al. Homologous recombination within the spike glycoprotein of the newly identified coronavirus may boost cross-species transmission from snake to human. [J]. *J Med Virol*, 2020.
- [15] Shi Z L, Zhou P, Yang X L, et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin [J]. *bioRxiv*, 2020.
- [16] Chan J F W, Yuan S, Kok K H, 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]. *The Lancet*, 2020.
- [17] Sabir J S M, Lam T T Y, Ahmed M M M, et al. Co-circulation of three camel coronavirus species and recombination of MERS-CoVs in Saudi Arabia [J]. *Science*, 2016, 351 (6268): 81-84.
- [18] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *The Lancet*, 2020.
- [19] Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 [J]. *New England Journal of Medicine*, 2020.
- [20] Li Q, Guan X H, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia [J]. *N Engl J Med*, 2020.
- [21] 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]. *The Lancet*, 2020.
- [22] Wang C, Horby P W, Hayden F G, et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern [J]. *The Lancet*, 2020.
- [23] WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (nCoV) infection is suspected; Interim Guidance: World Health Organization, 2020 [R/OL]. [2020-01-12]. <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/clinical-management-of-novel-cov.pdf?sfvrsn=bc7da517-2>.
- [24] Heymann D L. Data sharing and outbreaks: best practice exemplified [J]. *The Lancet*, 2020.
- [25] 李凯述, 陈建荣, 蔡映云. 人工智能专家系统在呼吸系统疾病中的应用 [J]. *国外医学内科学分册*, 2005, 32 (12): 513-515, 520.
- [26] Su K, Xu L, Li G Q, et al. Forecasting influenza activity using self-adaptive AI model and multi-source data in Chongqing, China [J]. *EBioMedicine*, 2019, 47: 284-292.
- [27] Meinert E, Alturkistani A, Foley K A, et al. Blockchain Implementation in Health Care: Protocol for a Systematic Review [J]. *JMIR Res Protoc*, 2019, 8 (2): e10994.
- [28] Sharma A, Kumar R. An optimal routing scheme for critical healthcare HTH services-an IOT perspective [C] //2017 Fourth International Conference on Image Information Processing (ICIIP). IEEE, 2017: 1-5.
- [29] Engelhardt M A. Hitching healthcare to the chain: An introduction to blockchain technology in the healthcare sector [J]. *Technology Innovation Management Review*, 2017, 7 (10).
- [30] Saravanan M, Shubha R, Marks A M, et al. SMEAD: A secured mobile enabled assisting device for diabetics monitoring [C]. 2017 IEEE International Conference on Advanced Networks and Telecommunications Systems (ANTS). IEEE, 2017: 1-6.
- [31] Chattu V K, Nanda A, Chattu S K, et al. The emerging role of blockchain technology applications in routine disease surveillance systems to strengthen global health security [J]. *Big Data and Cognitive Computing*, 2019, 3 (2): 25.
- [32] Katuwal G J, Pandey S, Hennessey M, et al. Applications of blockchain in healthcare: current landscape & challenges [J]. *arXiv preprint arXiv: 1812.02776*, 2018.
- [33] World Health Organization. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance, January 2020 [R]. World Health

Organization, 2020.

- [34] Wong C K, Lam C W K, Wu A K L, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome [J]. Clinical & Experimental Immunology, 2004, 136 (1): 95-103.

- [35] Mahallawi W H, Khabour O F, Zhang Q, et al. MERS-CoV in-

fection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile [J]. Cytokine, 2018, 104: 8-13.

- [36] Munster V J, Koopmans M, van Doremalen N, et al. A Novel Coronavirus Emerging in China-Key Questions for Impact Assessment [J]. New England Journal of Medicine, 2020.

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊对撰写医药学论文主体部分的一些要求

1 前言

概述研究背景、目的、思路、理论依据、方法、预期结果和意义等。可提供与主题相关的参考文献，切忌写成文献综述。不涉及本研究数据或结论。一般以 200~300 个汉字为宜。

2 方法

描述研究对象（人或实验动物，包括对照组）的选择及其基本情况，以及研究所采用的方法（包括分组方法）。实验研究的论文常写成“材料与方法”，临床研究论文常写成“资料与方法”。临床试验研究还应说明试验程序是否经所在单位或地区伦理学相关机构的批准，研究对象是否知情同意并签署知情同意书。

2.1 观察对象：观察对象为患者，需注明病例和对照者来源、选择标准、一般情况、观察指标和疗效判断标准等。研究对象为实验动物，需注明动物的名称、种系、等级、数量、来源、性别、年龄、体质量、饲养条件和健康状况及许可证号、合格证号等。

2.2 研究方法：详述新创的方法及改良方法的改进之处，以备他人重复。采用他人方法，应引用文献，无需详细描述。

2.3 药品与试剂：药品及化学试剂使用通用名称，并注明剂量、单位、纯度、批号、生产单位、生产时间及给药途径。

2.4 仪器、设备：应注明名称、型号、规格、生产单位、精密度或误差范围。无需描述工作原理。

2.5 统计学分析：描述统计学方法及其选择依据，并说明所使用的统计学软件。

3 结果

“结果”是指实验所得数据、观察记录，经过综合分析和统计学处理的结果。按逻辑顺序在正文的文字、表格和图中描述。结果叙述应求实、简明、准确、清楚、严谨，不与讨论内容混淆。一般应对所得数据作统计学分析，如 P 值前应给出具体检验值，如 t 值、 χ^2 值、 q 值等。

4 讨论

“讨论”是对结果的科学解释与评价，是研究所形成的科学理论。着重讨论研究结果的创新之处及从中得出的结论，包括理论意义、实际应用价值、局限性，及其对进一步研究工作的启示。若不能导出结论，也可提出建议、设想、改进意见或待解决的问题等。应将研究结果与其他有关的研究相比较，并将结论与目的联系起来讨论，并列出相关参考文献。不必重述已在前言和结果部分详述过的数据或资料。

《福建医药杂志》编辑部