

· 新冠肺炎专题 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.14.001

## 新型冠状病毒肺炎临床病理研究进展

方三高<sup>1</sup>,魏建国<sup>2</sup>

(1 重庆医科大学附属第三医院病理科,重庆 401120;2 浙江省绍兴市人民医院病理科 312000)

**[摘要]** 新型冠状病毒肺炎是一种由严重呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2)引起的急性传染病,2020 年 2 月 11 日被 WHO 正式命名为 2019 冠状病毒病 (COVID-19),其严重威胁全球公众健康。之前将病毒临时命名为 2019 新型冠状病毒 (2019-nCoV),可在人际间传播,繁殖率( $R_0$ )为 3.77,表明一个患者可将疾病传播给另外 3~4 个,而此前报道  $R_0$  为 2.2。最新数据表明,截止 2020 年 2 月 28 日,国内确诊 78 961 例,其中老年人、有基础疾病者易成危重患者。部分早期症状如咳嗽、低热,后期病情急剧恶化,急需有效诊疗。发病地武汉住院患者死亡率为 4.3%,全国为 2.1%,算上庞大的轻症病例,死亡率可能更低,而严重呼吸综合征 (SARS)的死亡率为 9.6%、中东呼吸综合征 (MERS)死亡率达 37.0%。作为一种新型冠状病毒,了解其结构有助于抗疫。目前活检数量少,尸解报告仅个案,病理缺乏详实而准确的资料,笔者率先复习文献,重点就 SARS-CoV-2 研究进展及 COVID-19 的临床病理特征,做一介绍。

**[关键词]** 新型冠状病毒肺炎;2019 冠状病毒病;严重呼吸综合征冠状病毒 2;流行病学;临床病理

**[中图分类号]** R373 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)14-0-0

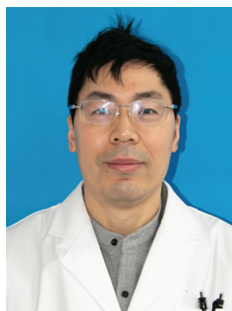
## Recent advances in Novel coronavirus pneumonia: A Clinicopathological review

FANG Sangao<sup>1</sup>,WEI Jianguo<sup>2</sup>

(1. Department of Pathology, the Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401120, China; 2. Department of Pathology, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing 312000, China)

**[Abstract]** New coronavirus pneumonia is an acute infectious disease caused by severe respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). It poses great threats to global public health, which was officially named by the WHO as Coronavirus disease 2019 (COVID-19) on February 11, 2020. Earlier, it named tentatively as 2019-new coronavirus (2019-nCoV). The virus reproductive rate ( $R_0$ ) is 3.77, that indicating the disease can be transmitted from a patient to another three to four, compared with a previously reported  $R_0$  of 2.2. The confirmed cases in China has reached to 78 961 as of February 28, 2020. Among them, the elderly and those with basic diseases were prone to become critical patients. Some early symptoms of this disease are cough, low fever, and the condition deteriorates sharply in the later stages, effective diagnosis and treatment are urgently needed. Based on the latest figures, the mortality rate of hospitalized patients in Wuhan where the place of concentrated is 4.3%, while that of nationwide is about 2.1%. Account for those huge mild/asymptomatic cases, the mortality rate may be lower, compared with a fatality rate of 9.6% for severe acute respiratory syndrome (SARS) and 37% for middle East respiratory syndrome (MERS). As a new coronavirus, full understanding its structure can help fight the epidemic. At present, biopsies was extremely limited, only a few autopsies case was reported, and the pathology lacks detailed and accurate information. The author takes the lead in reviewing the literature, focusing on the research progress of SARS-CoV-2 and the clinical pathological characteristics of COVID-19.

**[Key words]** novel coronavirus pneumonia; corona virus disease 2019 (COVID-19); severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; epidemiology; clinicopathology



方三高

2019 年 12 月或更早,武汉出现多个不明原因肺炎病例,随后证实病原体为 2019 新型冠状病毒(2019-new coronavirus, 2019-nCoV),基于去污名化(de-stigmatization)及消除一切形式的地域歧视,改称严重呼吸综合征冠状病毒 2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)<sup>[1-13]</sup>,2020 年 2 月 8 日,国家卫健委将这种 SARS-CoV-2 感染的肺炎暂命名为“新型冠状病毒肺炎”,3 d 后 WHO 正式更名为 2019 冠状病毒病(corona virus disease 2019, COVID-19)<sup>[3-4,12]</sup>。国内其他地区及境外也相继报道,尽管生物危害程度属于二类,由于其为高度传染性病毒(highly infectious virus),目前已纳入《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病,采取甲类传染病的预防、控制措施。疫情对公众健康构成了巨大威胁<sup>[14]</sup>,一定范围内恐慌蔓延,WHO 已将全球构成风险由中改为高,2020 年 1 月 30 日作为第五个正式列入国际关注的突发公共卫生事件(public health emergency of international concern, PHEIC)。COVID-19 既有一般病毒性肺炎的共性,更有其特性。

## 1 病原学概述

冠状病毒(coronavirus, CoV)于 1937 年首次从禽类分离。1965 年 Tyrrell 等<sup>[15]</sup>将普通感冒患者鼻冲洗液接种到人胚气管细胞,检测到病毒,1968 年经 Berry 及 Almeida<sup>[16]</sup>鉴定,1975 年国家病毒命名委员会正式命名。根据病毒血清学特点和核苷酸序列差异,CoV 分为冠状病毒和环曲病毒两个属。成熟 CoV 为有包膜、无节段、单链正义的 RNA 病毒,其遗传物质在所有 RNA 病毒中最大。病毒体为多形态有包膜的颗粒,直径 75~160 nm,因电镜下可见其表面有形似日冕或中世纪欧洲帝王皇冠的棘突而得名。根据病毒起源、毒力、组织嗜性(tropism)和传播性不同,分为  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  和  $\delta$  四个属,据信均可同时感染动物和人类,导致目前已证实至少 250 种的人兽共患病。 $\alpha$  和  $\beta$  属源于蝙蝠,而  $\gamma$  和  $\delta$  属起源于禽和猪基因库。通常, $\alpha$  和  $\beta$  冠状病毒可感染哺乳动物, $\gamma$  和  $\delta$  冠状病毒可感染鸟类,但其中一些也可以感染哺乳动物。前期基因组进化和相似度分析显示,SARS-CoV-2 与严重呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome CoV, SARS-CoV)差异较大,并非 SARS-CoV 复燃,也与中东呼吸综合征冠状病毒(middle east respiratory syndrome CoV, MERS-CoV)不一样,但不

除外 SARS-CoV 发生基因重组或变异并具备感染新宿主(人类或其它动物)的能力。最近研究发现<sup>[7]</sup>,SARS-CoV-2 拥有与 SARS-CoV 相同的入胞受体血管紧张素转换酶 II(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2),相似度高达 96%,称为类 SARS 病毒种(SARS-like species)或 SARS 相关种(SARS-related species),二者属于同种(species),但不为同簇(clusters),SARS-CoV-2 属于蝙蝠-类冠状病毒簇,SARS-CoV 属于 SARS 簇,二者相比,前者感染能力更高,但致病性低。作为冠状病毒天然库(natural reservoir)的蝙蝠时至冬眠,比起蛇或穿山甲,华南海鲜市场的某种野生哺乳动物更可能为中间宿主,或将重组或变异后的病毒溢出(spillover)传播给密切接触者<sup>[17-20]</sup>,也可由未知来源的疫区输入。此前,SARS-CoV 和 MERS-CoV 由蝙蝠分别传播给果子狸与单峰骆驼进而感染人类。作为史上第 7 个人冠状病毒(human coronavirus, HCoV),SARS-CoV-2 属于巢病毒目(nidovirales),冠状病毒科(voronaviridae),正冠状病毒亚科(orthocoronavirinae), $\beta$  属,B 亚群,萨拜病毒(sarbecovirus)亚属。此前发现的 6 种 HCoV 分别为 HCoV-229E(1965 年, $\alpha$  属)、HCoV-OC43(1967 年, $\beta$  属,A 亚群)、SARS-CoV(2003 年, $\beta$  属,B 亚群)、HCoV-NL63(2004 年, $\alpha$  属)、HCoV-HKU1(2005 年, $\beta$  属,A 亚群)和 MERS-CoV(2012 年, $\beta$  属,C 亚群)。根据病毒对人类的传播及危害性,分为高致病性、低致病性两类,2019-nCoV 与 SARS-CoV 及 MERS-CoV 属于前者,而 HCoV-NL63、HCoV-HKU1 属于后者。SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 具有亲缘关系,同样具有包膜结构,上面有刺突糖蛋白(spike glycoprotein, S)、囊膜糖蛋白(envelope glycoprotein, E)和膜糖蛋白(membrane glycoprotein, M)三种糖蛋白,少数种类还有血凝素糖蛋白(haemagglutinin-esterase, HE)。S 呈棒-球状突出于包膜,是受体结合位点,经细胞丝氨酸蛋白酶 TMPRSS2 激活<sup>[21]</sup>,在介导病毒包膜和细胞膜融合(入胞)过程中起关键作用,也是主要的抗原蛋白,其编码的基因可用于病毒分型,也是一个潜在的治疗靶点,一种从红藻中提取的凝集素 Griffithsin 能够与 HIV 糖蛋白 p120 和 SARS-nCoV S 结合,目前 Griffithsin 作为预防 HIV 的凝胶或灌肠剂,已行 I 期临床试验,但对 COVID-19 的治疗或预防,尚需重新评估。囊膜糖蛋白 E 较小,数量也少,散布于包膜并与之结合。M 为一种跨膜蛋白,不仅负责营养物质的跨膜运输,促进新生病毒出芽(budding)及释放,而且参与病毒外包膜的形成;HE 糖蛋白为构成包膜的短突起,可能与冠状病

毒早期吸附有关,有的还可引起红细胞凝集。核壳蛋白(nucleocapsid, N)是一种碱性磷蛋白,包裹病毒基因组,其中央区与 RNA 结合,形成卷曲的衣壳糖蛋白,可作为诊断抗原。SARS-CoV-2 基因组长度为 29.8 kb,为单股正链 RNA,其 5'端为甲基化帽子,3'端有多聚腺苷酸(polyA)结构,可自身作为翻译模板,不经转录后修饰剪切,直接通过病毒 RNA 聚合酶和一些转录因子,以一种“不连续转录”机制,一次性转录合成一个成熟 mRNA 的全部组成部分,包括非结构蛋白如 3-胰凝乳样蛋白酶(3-chymotrypsin-like protease)、木瓜样蛋白酶(papain-like protease)、解旋酶(helicase)、RNA 依赖性 RNA 聚合酶(RNA-dependent RNA polymerase, RdRp),结构蛋白如 S 和辅助蛋白。结构蛋白和基因组 RNA 复制完成后,将在宿主细胞内质网处装配(assembly)生成新的病毒颗粒,并通过宿主高尔基体分泌至细胞外,完成其生命周期。

## 2 发病部位

SARS-CoV-2 病毒 S 通过受体血管紧张素转换酶 II (ACE2)进入宿主细胞,而核蛋白 N 负责病毒转录和装配,这是病毒感染和发病机制中的两个关键步骤。病毒主要攻击肺,尤其下呼吸道上皮,其他靶器官有心、肝、肾,可能还包括血液及淋巴造血系统。红细胞损伤,携氧能力减弱伴凝血障碍,早期淋巴细胞与单核巨噬细胞数量锐减而凋亡明显增多,以至免疫功能低下<sup>[11, 22]</sup>。

## 3 临床表现

COVID-19 为全身性疾病,患者以发热、乏力、干咳为主要表现,少数伴有鼻塞、流涕、咽痛和腹泻等症状<sup>[1-2, 6, 20]</sup>。根据临床症状轻重、是否有肺炎及其严重程度、是否出现呼吸衰竭、休克、有无其他器官功能衰竭等分为轻型(症状轻微,影像学未见肺炎表现);普通型(发热、呼吸道等症状,影像学可见肺炎表现);重型[动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)]/吸氧浓度[FiO<sub>2</sub> ≤ 300 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)]及危重型(出现呼吸衰竭,且需要机械通气;出现休克;合并其他器官功能衰竭需 ICU 监护治疗)。有的重型和危重型可为中低热,甚至发热不明显,但降钙素原(PCT)常升高,提示细菌感染。

## 4 流行病学

传染源主要为患者,无症状感染者亦可,部分患者潜伏期较长。从新生儿到耄耋之年,人群普遍易感,主要经呼吸道飞沫和接触传播,在相对封闭的环境中重叠暴露于高浓度气溶胶情况下,存在经气溶胶传播的可能,由于在粪便及尿中可分离到 SARS-

CoV-2,应注意粪便及尿对环境污染造成气溶胶或接触传播。

## 5 病因及发病机理

侵入人体的病原体 SARS-CoV-2,通过胞吞(endocytosis)及胞膜融合(membrane fusion)方式进入宿主细胞,形如植物种子苍耳的刺突,可能具有直接物理损伤作用。未被核内体分解的病毒黏附并与马达蛋白结合,劫持核糖体以自身 RNA 为模板大肆复制,在高尔基体及内质网内出芽并生长繁殖,最终破坏细胞骨架,使线粒体失效,细胞缺氧,引起急性肺泡壁损伤,导致 II 型肺泡上皮失黏附,剥脱至肺泡内,同时内皮细胞损伤导致血管通透性增加,血浆及炎细胞外渗,红细胞外漏,肺泡腔内积液而实变。早期主要累及肺间质,肺泡间隔少量淋巴细胞、单核细胞浸润,如高细胞毒性的 Th17 及 CD8 过度激活<sup>[11]</sup>,进展期巨噬细胞系统报复性增生,与淋巴细胞一起触发严重的免疫损伤。

## 6 影像学特征

病变分为早期(0~4 d)、进展期(5~8 d)、重症期(9~13 d)和吸收期(≥14 d)<sup>[23-25]</sup>。肺部影像学显示 1~2 d 内病灶明显进展大于 50%者按重型管理。早期呈现多发小斑片、网格影或节段性磨玻璃样病变(ground glass opacity, GGO)及间质改变,以肺外带明显。进而发展为双肺多发 GGO、浸润影,胸膜下及两下肺野多见,呈反蝶翼状分布,典型者出现狂野铺路石征(crazy-paving pattern),严重者可出现肺实变,常见支气管充气征及血管穿行,胸腔积液少见。恢复期实变肺可逐渐吸收,成稀疏云雾状,大片状阴影(第 10 天达峰值)向纤维化演变。

## 7 病理改变

### 7.1 大体所见

影像学的每一个点、线、面都有解剖和病理基础,根据影像学描述及尸解报告<sup>[11-13]</sup>,COVID-19 的大体表现早期为间质性肺炎,进展期为急性渗出性炎,重症期由变质性炎演变为纤维素性炎,病变区淤血、充血、出血和炎性渗出混杂,失去肺固有的海绵感,呈古铜色湿肺改变,触之质韧,切面灰白色斑块状或大片实变,可见大量黏稠分泌物及暗红色液体溢出,并见纤维条索<sup>[13]</sup>。

### 7.2 组织病理学及分期

COVID-19 具有高致病性病毒性肺炎的共性。早期或轻型表现为间质性肺炎,细支气管壁及其周围、小叶间隔及肺泡壁等间质充血、水肿,少量淋巴细胞和单核细胞浸润,肺泡壁增宽,肺泡腔内一般无渗出物或仅有少量浆液。病变进展后,以肺泡受累为主,

出现由浆液、少量纤维蛋白、红细胞及巨噬细胞组成的炎性渗出物,浓缩凝结成一层红染的纤维黏液样膜状物,帖附于肺泡内表面,即透明膜形成。重症期反应性增生的肺泡上皮肿胀或变性、坏死以致脱落,病变由急性渗出性肺炎演变成脱屑性肺炎,局部纤维母细胞增生,网状纤维呈肾小球样增生并断裂,肺泡内渗出的纤维素沉积,表现为机化性肺炎,同时,呼吸道杯状细胞黏液分泌亢进,而黏蛋白稀释及降解系统崩溃,大量痰栓形成易继发细菌感染。病变后期,肺泡内容物可能被液化、吸收或咳出而消失,也可能被机化,伴有肺间质纤维化。如果病变继发细菌感染,肺泡及间质内中性粒细胞浸润。支气管和肺泡上皮反应性增生,细胞质嗜双性,核增大,核仁突出,甚至形成多核巨细胞,有时在巨噬细胞或肺泡上皮内检测到病毒包含体,成为病理诊断重要依据。患者病故后微创病理检查(post-mortem biopsy)<sup>[11]</sup>发现局灶肺泡腔内见散在分布的椭圆形蛋白性小球,可能为崩解的血红蛋白,临床上部分患者肌酶和肌红蛋白增高,有的肌钙蛋白增高,严重者D-二聚体升高,不除外早期红细胞膜破坏,引起溶血,而外周血淋巴细胞进行性减少,可能为病毒抑制甚至破坏细胞免疫所致。与获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)呈慢性病程不同,有的重症 COVID-19 患者可能伴有急性免疫缺陷综合征(acute immunodeficiency syndrome, AIDS)。

### 7.3 病理结果及转归

以肺和免疫系统损害为主病毒与宿主相互斗争,致病作用表现在分子、细胞、组织、器官、机体各个层

面,从点打击到面杀伤,除了对肺泡的直接损伤,病毒还可介导免疫病理反应,引起炎症细胞因子风暴(inflammatory cytokine storm)<sup>[26]</sup>,感染异常激活机体的免疫细胞,释放细胞因子如白细胞介素6(IL-6)和白细胞介素10(IL-10)等,导致细胞毒性,免疫系统紊乱对肺、肾、肝、心肌等的过度损伤,成为危重及伴基础病变患者致死的主因。作为自限性疾病,绝大多数病变最终吸收消散而自愈,几乎不会慢性化。

### 8 诊断

具有下列流行病学史中的任何一条:(1)发病前14 d内有武汉市及周边地区,或其他有病例报告社区的旅行史或居住史;(2)发病前14 d内曾接触过来自武汉市及周边地区,或来自有病例报告社区的发热或有呼吸道症状的患者;(3)聚集性发病;(4)与 SARS-CoV-2 感染者有接触史。符合临床表现(发热和/或呼吸道症状;具有上述肺炎影像学特征;发病早期白细胞总数正常或降低,或淋巴细胞计数减少)中任意2条即可确诊。标本采集后注明离体时间,尽快送检。疑似病例要采取快速抗原检测和多重 PCR 核酸检测等方法,需具备以下病原学证据之一:(1)呼吸道标本或血液标本实时荧光 RT-PCR 检测新型冠状病毒核酸阳性<sup>[27]</sup>;(2)呼吸道标本或血液标本病毒基因测序,与已知的 SARS-CoV-2 高度同源。

### 9 鉴别诊断

主要与其他已知病毒性肺炎、肺炎支原体、衣原体肺炎及细菌性肺炎等鉴别。主要疾病鉴别点详见表1。SARS-CoV-2 感染轻型表现需与其他病毒引起的上呼吸道感染相鉴别。

表1 一些呼吸系统疾病临床鉴别要点

鉴别点	普通感冒	流感	SARS	COVID-19
临床症状	鼻塞、咳嗽、咽痛、流泪,打喷嚏,一般无肺炎	流涕、咳嗽、打喷嚏、高热、肌肉疼痛、腹泻、呕吐,可引起肺炎,但罕见。疫苗有助于预防	咳嗽、呼吸困难、头痛,腹泻,易引起肺炎及呼吸衰竭	发热、乏力、干咳部分无发热但胸闷,双肺磨玻璃样浸润影
潜伏期	1 d	1~4 d	2~7 d	7~14 d
传染方式	飞沫、接触鼻腔分泌物	飞沫、直接接触分泌物	近距离飞沫、接触	飞沫、接触、高浓度气溶胶
累及部位	上呼吸道	上呼吸道	下呼吸道	下呼吸道
预防办法	洗手,戴口罩,强体	接种疫苗,空气流通	勤洗手,戴口罩,少接触口鼻	勤洗手,戴口罩、75%乙醇消毒

## 10 预防及治疗

尽管病毒来势汹汹,但防疫仍有章可循,防治以分层隔离、对症处理尤其呼吸、循环支持为主,应尽快恢复 SARS 之后建立的网络直报系统,疑似病例,行2 h内进行网络直报,增强疫情信息的透明度、可信度和及时性。加强合作,让国际社会与业界共同参与。一方有难八方支援,在“人类

命运共同体”理念下,国际、国家与地区、社区、家庭及个人应立即行动起来<sup>[28]</sup>,采取所谓的4P管理模式,即全员参与(participatory)、可防治(preventive)、能预测(predictable)及精准性(precise),联防联控,坚决控制传染源、切断传播途径、保护易感人群,最大可能避免医院感染,同时也要注意境外输入性病例导致的传播和扩散。按照公平对待,救

治优先原则,各行各业既要统一认识,又要分级应对。对于病理工作,不同岗位人员在采集、送样、接收和制样及诊断过程中始终都要按章办事,除了戴口罩,勤洗手,常通风,少聚集外,加强生物安全及个人防护,严防医院感染,目前病理检查相关生物实验室或解剖室防护(Protection, P)缺少P3级别的情况下,安规至少应在P2级别生物安全防护流程下进行操作。科研方面,病理界可将科赫法则(Koch postulates)引入动物模型<sup>[29]</sup>,尽快合作研究 SARS-CoV-2 致病细节,包括病毒如何进入体内、最早侵入哪些细胞、入胞方式及途径、如何潜伏及潜伏时长、确定其复制增殖时间、复制与释放过程、部位/器官/组织间扩散路径及病毒与人体免疫系统相互作用等,为病原体鉴别、抗体制备、疫苗及药物研发打好基础。治疗方面,可采用 SARS 的一些成功经验,根据患者症状、胸部影像学变化,抗病毒、抗休克、抗低氧血症及多器官功能衰竭、抗继发感染并维持水电解质酸碱与微生态的平衡,积极抢救危重患者,及时有效地控制细胞的炎症因子风暴,可酌情个体化短期(3~5 d)内使用糖皮质激素进行免疫调节或托珠单抗用于免疫治疗。事实上最重要的不是医疗干预,而是恢复机体免疫功能。对于患者存在的焦虑恐惧情绪,应加强心理疏导<sup>[30]</sup>。

## 参考文献

- [1] 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/OL]. 中华流行病学杂志, [2020-02-28]. [http://chinaepi.icdc.cn/zhlxbx/ch/reader/key\\_query.aspx](http://chinaepi.icdc.cn/zhlxbx/ch/reader/key_query.aspx).
- [2] 王玉波, 何勇. 新型冠状病毒肺炎刍识[J/OL]. 重庆医学, [2020-02-28]. <http://www.cqyzz.com/html/2/xgzt/2020-02-22/10675.html>.
- [3] SMITH N, FRASER M. Straining the system: Novel Coronavirus (COVID-19) and preparedness for concomitant disasters[J/OL]. Am J Public Health, 2020, 13:e1-e.
- [4] Velavan T P, Meyer C G. The Covid-19 epidemic[J/OL]. Trop Med Int Health, 2020, 25(3):278-280.
- [5] ZHU N, ZHANG D, WANG W, et al. A Novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J/OL]. N Engl J Med, 2020, 382(8):727-733.
- [6] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J/OL]. Lancet, 2020, 395(10223):497-506.
- [7] LI Q, GUAN X, WU P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia[J/OL]. N Engl J Med, [2020-03-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Early+transmission+dynamics+in+Wuhan%2C+China%2C+of+novel+coronavirus-infected+pneumonia>.
- [8] LU R, ZHAO X, LI J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding[J/OL]. Lancet, 2020, 395(10224):565-574.
- [9] 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/OL]. Lancet, 10223(395):507-513.
- [10] WANG C, HORNBY P W, HAYDEN F G, et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern[J/OL]. Lancet, 2020, 395(10223):470-473.
- [11] 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/OL]. J Thorac Oncol, [2020-03-01]. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pulmonary+pathology+of+early+phase+2019+novel+coronavirus+\(COVID-19\)+pneumonia+in+two+patients+with+lung+cancer](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pulmonary+pathology+of+early+phase+2019+novel+coronavirus+(COVID-19)+pneumonia+in+two+patients+with+lung+cancer).
- [12] XU Z, SHI L, WANG Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome[J/OL]. Lancet Respir Med, (2020-02-18) [2020-02-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32085846>.
- [13] 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.
- [14] HUI D S, I AZHAR E, MADANI T A, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health- The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China[J/OL]. Int J Infect Dis, 2020, 91:264-266.
- [15] TYRRELL D A, BYNOE M L. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds[J]. Lancet, 1966, 1(7428):76-77.
- [16] BERRY D M, ALMEIDA J D. The morphological and biological effects of various antisera on avian infectious bronchitis virus[J]. J Gen Virol, 1968, 3(1):97-102.
- [17] CERAOLO C, GIORGI F M. Genomic variance of the

- 2019-nCoV coronavirus[J/OL]. *J Med Virol*, 2020,92(5):522-528.
- [18] CHEN Y, LIU Q, GUO D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis [J/OL]. *J Med Virol*, 92(4):418-423.
- [19] BENVENUTO D, GIOVANNETTI M, CICCOZZI A, et al. The 2019-new coronavirus epidemic: evidence for virus evolution[J/OL]. *J Med Virol*, 2020, 92(4): 455-459.
- [20] WANG D, HU B, HU C, ZHU F, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China [J/OL]. *JAMA*, [2020-02-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clinical+characteristics+of+138+hospitalized+patients+with+2019+novel+coronavirus-infected+pneumonia+in+Wuhan%2C+China>.
- [21] HOFFMANN M, KLEINE-WEBER H, SCHROEDER S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically-proven protease inhibitor[J/OL]. *Cell*, [2020-03-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=SARS-CoV-2+cell+entry+depends+on+ACE2+and+TMPRSS2+and+is+blocked+by+a+clinically-proven+protease+inhibitor>.
- [22] MACLAREN G, FISHER D, BRODIE D. Preparing for the most critically ill patients with COVID-19: the potential role of extracorporeal membrane oxygenation [J/OL]. *JAMA*, [2020-02-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Preparing+for+the+most+critically+ill+patients+with+COVID-19%3A+the+potential+role+of+extracorporeal+membrane+oxygenation>.
- [23] KANNE J P, CHEST C T Findings in 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections from Wuhan, China: key points for the radiologist[J/OL]. *Radiology*, 2020, 295(1):16-17.
- [24] CHUNG M, BERNHEIM A, MEI X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) [J/OL]. *Radiology*, 295(1):202-207.
- [25] PAN F, YE T, SUN P, et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) pneumonia[J/OL]. *Radiology*, [2020-02-28]. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Time+course+of+lung+changes+on+chest+CT+during+recovery+from+2019+Novel+Coronavirus+\(COVID-19\)+pneumonia](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Time+course+of+lung+changes+on+chest+CT+during+recovery+from+2019+Novel+Coronavirus+(COVID-19)+pneumonia).
- [26] GUPTA K K, KHAN M A, Singh S K. Constitutive inflammatory cytokine storm: a major threat to human health[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2020, 40(1): 19-23.
- [27] CORMAN V M, LANDT O, KAISER M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR[J/OL]. *Euro Surveill*, [2020-01-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31992387>.
- [28] RUBIN E J, BADEN L R, MORRISSEY S, et al. Medical journals and the 2019-nCoV outbreak[J/OL]. *N Engl J Med*, 2020, 382(9):866.
- [29] BELSER J A, ECKERT A M, HUYNH T, et al. A Guide for the Use of the Ferret Model for Influenza Virus Infection[J]. *Am J Pathol*, 2020 190(1):11-24.
- [30] LUM L H, TAMBYAH P A. Outbreak of COVID-19 - an urgent need for good science to silence our fears? [J]. *Singapore Med J*, 2020, 61(2): 55-57.

(收稿日期:2019-12-18 修回日期:2020-02-02)