

# 新型冠状病毒肺炎的临床诊断、治疗与流行病学研究

李富

包头医学院第一附属医院, 包头 014010

**摘要** 新型冠状病毒肺炎疫情是由一种之前从未发现的冠状病毒引发的传染病, 具有许多新的临床和流行病学特点。对新型冠状病毒肺炎的病毒特点、发病机制、传播途径、临床诊断与治疗、科学防控等领域亟需开展应急研究。对目前国内外关于新型冠状病毒肺炎的文献进行梳理, 综述了新型冠状病毒肺炎的流行病学特点、防治方法等。

**关键词** 新型冠状病毒; 肺炎; 传染病

2020年1月5日, 上海市公共卫生临床中心从不明原因发热患者标本中检测出类SARS冠状病毒, 根据测序数据绘制的进化树证实, 该冠状病毒是历史上从未发现过的新型病毒。1月7日, 研究人员在实验室检出新型冠状病毒, 并获得该病毒的全基因组序列。1月9日, 武汉病毒性肺炎病原检测结果初步评估专家组确定, 病原体为一种新型冠状病毒。1月10日, 上海市公共卫生临床中心、华中科技大学武汉中心医院、武汉市疾控中心、中国疾控中心传染病预防控制所联合澳大利亚悉尼大学成功破译新型冠状病毒基因组, 并将该病毒基因组序列信息共享到 Virologic.org 网站和 GenBank 上, 供全球科学家下载和研究。1月20日, 钟南山在接受中央电视台记者采访时表示: “武汉新型冠

状病毒肺炎肯定有人传人现象”, 并介绍目前有14名医务人员因护理新型冠状病毒病人而受到感染。1月22日, 北京大学、广西中医药大学、宁波大学及武汉生物工程学院学者在《Journal of Medical Virology》在线发表研究论文, 研究结果表明: 新型冠状病毒可能是蝙蝠冠状病毒与起源未知的冠状病毒之间的重组病毒。重组发生在病毒 Spike 糖蛋白内, 该蛋白的功能是识别细胞表面受体。与其他动物相比, 基于蛇的 RSCU 偏差类似, 因此蛇是最有可能的携带新型冠状病毒的野生动物。1月22日, 国家基因组科学数据中心正式发布新型冠状病毒资源库, 该库收录了来源于 NCBI 的 GenBank 数据库和 GISAID 数据库发布的新型冠状病毒病毒株的株名、采样日期、采样地点、样本提供单位、数据

收稿日期: 2020-02-09; 修回日期: 2020-02-16

作者简介: 李富, 副主任医师, 主要研究方向为头颈肿瘤, 电子信箱: lifu5088@126.com

引用格式: 李富. 新型冠状病毒肺炎的临床诊断、治疗与流行病学研究[J]. 科技导报, 2020, 38(4): 15-20; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2020.04.002

递交单位等元信息,经数据分析,新型冠状病毒与2003年爆发的SARS病毒基因组序列相似度为80%,与2017年2月从国内的蝙蝠中采集到的Bat SARS-like coronavirus isolate bat-SL-CoVZC45基因组序列相似性最高,相似度为88%。1月24日,国家病原微生物资源库发布由中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所成功分离的中国第一株病毒毒种信息及电镜照片、新型冠状病毒核酸检测引物和探针序列等国内首次发布的重要权威信息,并提供共享服务。

本文综述现有研究成果,以期为新型冠状病毒肺炎的临床诊断、治疗与流行病学研究提供参考。

## 1 病毒特点

冠状病毒是一大类病毒,在全球分布广泛,具有多个亚型。因电子显微镜观察发现病毒包膜上有类似日冕的棘突,故命名为冠状病毒。冠状病毒可感染人、鼠、猪、猫、犬、狼、鸡、牛、禽类等脊椎动物,导致多种疾病的发生。冠状病毒科分为4个属,即 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ 属,已知的人类冠状病毒共6种,其中4种冠状病毒在人群中很常见,致病性较低,一般仅引起类似普通感冒的轻微呼吸道症状。另外2种冠状病毒:严重急性呼吸综合征冠状病毒和中东呼吸综合征冠状病毒,即简称SARS冠状病毒和MERS冠状病毒,可引起严重的呼吸系统疾病。

新型冠状病毒属网巢病毒目冠状病毒科,是目前已知的第7种冠状病毒,属于 $\beta$ 属,有包膜,颗粒呈圆形或椭圆形,常为多形性,直径60~140 nm,为单链正股RNA病毒。S蛋白是病毒的主要蛋白之一,其编码基因用于病毒分型,通过SG蛋白与人类的ACE2相互作用的分子机制来感染人的呼吸道上皮细胞。这种新型冠状病毒对人类具有很强的感染力,所引起的肺部感染被命名为“新型冠状病毒肺炎”(COVID-19)。N蛋白包裹病毒基因组,可作为诊断抗原。新型冠状病毒与蝙蝠非典型样冠状病毒有89%的核苷酸同源性,与人类非典冠状病毒有82%的核苷酸同源性。然而,新型冠状病毒的Spike受体结合区外亚区与其他SARS相关冠状病

毒的氨基酸同源性仅为40%。值得注意的是,它的orf3b编码一种全新的短蛋白。此外,它的新orf8可能编码一个分泌蛋白与一个 $\alpha$ 螺旋,随后是含有6条 $\beta$ 链<sup>[1-4]</sup>。

## 2 流行病学特点

新型冠状病毒被认为对人群普遍易感,具有人传人的能力,包括呼吸道飞沫传播及接触传播,气溶胶和消化道传播途径尚待明确<sup>[1]</sup>。Zhang等<sup>[5]</sup>研究表明ACE2不仅在II型肺泡上皮细胞中表达,而且在食管上层和分层的上皮细胞以及来自回肠和结肠的吸收性肠上皮细胞中也有发现,CoVID-19的肠道症状可能与侵袭表达ACE2的肠上皮细胞有关。这些发现表明,消化系统可能是新型冠状病毒感染的潜在途径。Holshue等<sup>[6]</sup>在患者腹泻的粪便中检测出新型冠状病毒核酸,单独的核酸外界抵抗力差,不能构成传播,新型冠状病毒一般很难耐受胃酸,所以理论上粪口途径很难实现传播,是否有粪口传播途径还有待进一步确定。老年人及有基础疾病者感染后病情较重,儿童及婴幼儿也有发病,但症状相对较轻。Li等<sup>[7]</sup>对2020年1月22日之前实验室确诊的425名新型冠状病毒肺炎患者资料分析得出,中位年龄为59岁,56%为男性。2020年1月1日之前发病的大多数病例(55%)与华南海鲜批发市场有关,随后的病例与海鲜市场的相关性为8.6%,平均潜伏期为5.2 d。在其早期阶段,疫情每7.4 d就扩大一倍。平均连续间隔为7.5 d,基本再生数估计为2.2 d。由此得出:自12月中旬以来,密切接触会发生人际传播。Wang等<sup>[8]</sup>分析了2020年1月25日24时前确诊的1975例患者,认为新型冠状病毒肺炎正在全国范围内传播。首先发生的死亡主要是老年人。Chan等<sup>[9]</sup>对一家6名患者的病毒遗传序列进行了系统进化分析,结论表明:1) 2例患者就诊时没有出现发热症状,这些轻度肺炎的隐秘病例可能是传播疫情的来源;2) 有无症状感染者出现;3) 症状表现没有特异性;4) 可以在家庭或医院中发生人际传播;5) 没有发现这6名患者的尿液和粪便中病毒脱落的迹象;6) 在下呼吸

道中病毒载量较高;7) 在临床怀疑的情况下,有必要对最初鼻咽或咽拭子检测为阴性结果的病例重新采集并对上呼吸道样本或下呼吸道样本进行检测。

### 3 临床表现

患者感染新型冠状病毒发病时最常见的症状是发热、咳嗽、肌痛或疲劳,较少的症状是咳痰、头痛、咯血、腹泻、流涕、咽痛,50%以上的患者发展为呼吸困难。Huang等<sup>[10]</sup>对41名经实验室确诊感染新型冠状病毒的住院患者研究发现:大多数受感染的患者是男性(73%);不到1/2的人患有潜在疾病(32%),包括糖尿病(20%)、高血压(15%)和心血管疾病(15%);中位年龄为49岁。41例患者中有27例(66%)接触过华南海鲜市场。找到了1个家庭群集。新型冠状病毒肺炎发病时的常见症状是发热(98%)、咳嗽(76%)和肌痛或疲劳(44%),不太常见的症状是痰多(28%)、头痛(8%)、咯血(5%)和腹泻(3%),22名(55%)出现呼吸困难。41例患者中有26例(63%)患有淋巴细胞减少症。41例患者均有肺炎,胸部CT表现异常。并发症包括急性呼吸窘迫综合征(29%)、核糖核酸血症(15%)、急性心脏损伤(12%)和继发性感染(10%)。13名(32%)患者入住重症监护室,6名(15%)死亡。与非重症监护室患者相比,重症监护室患者血浆IL2、IL7、IL10、GSCF、IP10、单核细胞趋化蛋白1、MIP1A和肿瘤坏死因子 $\alpha$ 水平较高。Chen等<sup>[11]</sup>对99例患者进行回顾性分析发现:1) 80%左右的患者表现为发热或咳嗽,1/3的患者出现气促,其他症状包括肌肉疼痛、头痛、意识模糊、胸痛和腹泻,有较多患者出现器官功能损害;2) 多数患者淋巴细胞绝对值减少;3) 目前观察到死亡率约为11%,死于多器官功能衰竭;4) 重症患者常合并细菌或真菌感染;5) 对危重病例的早期发现和及时治疗至关重要。

### 4 检查及诊断

新型冠状病毒肺炎患者外周血白细胞总数正

常或减低,淋巴细胞计数减少,淋巴细胞降低程度和病情严重程度相关。多数患者C反应蛋白和血沉升高,部分患者出现肝酶、肌酶、肌红蛋白和D-二聚体升高。可在咽拭子、痰、下呼吸道分泌物、血液、粪便等多种标本中检测出新型冠状病毒核酸。新型冠状病毒肺炎患者胸部影像学的早期呈现多发小斑片影及间质改变,以肺外带明显。进而发展为双肺多发磨玻璃影、浸润影,严重者可出现肺实变,胸腔积液少见<sup>[12]</sup>。确诊病例需有呼吸道标本或血液标本行实时荧光RT-PCR检测新型冠状病毒核酸阳性;或病毒基因测序,对比确认与已知的新新型冠状病毒高度同源。目前,鉴于呼吸道病原核酸检测检出率低,许多病例需要重复2~3次,很多患者咽拭子阴性但肺细胞灌洗液里有病毒,有滞后性。目前等待核酸检测的人数大大超过了检测能力,有专家因此呼吁尽快用CT代替核酸检测,作为新型肺炎的临床诊断标准。CT具有用时短,设备普及程度高,准确及阳性率高的特点,目前相关专家正在商讨并制定标准。To等<sup>[13]</sup>在91.7%(11/12)的患者自我收集的唾液中检测到新型冠状病毒。认为唾液是一种有前途的无创标本,可用于新型冠状病毒感染患者的诊断、监测和感染控制。

### 5 治疗方法

目前尚无治疗新型冠状病毒肺炎的特效药及疫苗,Liu等<sup>[14]</sup>对137例患者进行回顾性分析发现,激素治疗没有显示出明显疗效,早期呼吸支持有助于疾病恢复和改善预后。美国1例输入性病例报道在病程第11天中试验性使用了药物瑞德西韦,患者发热,临床状况明显改善<sup>[6]</sup>。Wang等<sup>[15]</sup>发现瑞德西韦和磷酸氯喹能在体外有效抑制新型冠状病毒,瑞德西韦和磷酸氯喹能否在临床上对新型冠状病毒肺炎起到很好的疗效,还有待进一步观察。目前对于轻症患者使用 $\alpha$ -干扰素雾化吸入,成人每次500万U或相当剂量,加入灭菌注射用水2 mL,每日2次;可服用洛匹那韦/利托那韦(200 mg/50 mg,每粒)每次2粒,每日2次;或可加用利巴韦林静脉注射(成人每次500 mg,每日2次)。对于重症

患者、危重症病例的成功治疗是降低病死率的关键,要积极防治并发症,治疗基础疾病,预防继发感染,及时进行器官功能支持。呼吸支持也是治疗的重点,对需要呼吸支持的患者,如果无创机械2 h,病情无改善,或患者不能耐受,应及时过渡到有创机械通气。可根据患者呼吸困难程度、胸部影像学进展情况,酌情短期内(3~5 d)使用糖皮质激素,建议剂量不超过相当于甲泼尼龙1~2 mg/kg·d。可静脉给予血必净100 mL/d,每日2次治疗;也可使用肠道微生态调节剂,维持肠道微生态平衡,预防继发细菌感染;有条件情况下可考虑恢复期血浆治疗<sup>[16-22]</sup>。

各地也可根据患者病情、当地气候特点以及不同体质等情况,参照推荐的方案进行中医的辨证论治<sup>[23]</sup>。根据病情监测血常规、尿常规、CRP、生化指标(肝酶、心肌酶、肾功能等)、凝血功能,动脉血气分析,有条件者,可行细胞因子检测,复查胸部影像学。体温恢复正常3 d以上、呼吸道症状明显好转,连续两次呼吸道病原核酸检测阴性(采样至少间隔1 d),可解除隔离。同时,患者常存在焦虑、恐惧等情绪,应加强心理疏导。

## 6 预防控制

Thompson<sup>[24]</sup>研究指出当前世界各国应该对新型冠状病毒肺炎进行监控,以确保疫情不会成为全球性大流行。控制新型冠状病毒肺炎感染方面必须要做到有效隔离,减少人际间传播。发现疑似或确诊新型冠状病毒感染的肺炎患者时,应按照有关要求及时报告,并在2 h内上报信息,做好相应处置工作。对于来自疫区或有接触过疫源地的人员,出现发热、咳嗽、乏力的患者,应立即隔离,进行相关医学检查,如确诊,隔离治疗。对被隔离的患者,原则上其活动限制在隔离病房内,减少患者的移动和转换病房,若确需离开隔离病房或隔离区域时,应当采取相应措施,如佩戴医用外科口罩,防止患者对其他患者和环境造成污染。对于疑似患者,给予单间隔离14 d。对于有接触的人员,没有症状,给予居家隔离14 d,每日报告社区体温及有无症

状。社区是外防输入、内防扩散最有效的防线。要充分发挥社区动员能力,实施网格化、地毯式管理,确保各项防控措施得到落实。加强人员追踪,追踪和督促来自武汉人员实施居家医学观察14 d。杜绝各种聚会、集会等聚集性活动,关闭人群聚集的公共场所,减少聚集性疫情发生。春节假期过后复工将面临大量人员流动引起疫情传播的风险。实施错峰调度,适当控制公共交通工具上座率,制定和完善严格的流出、流入人员监管措施,严格公路、铁路、民航、水运等各种交通设施及工作场所防控措施,并抓细抓实。疑似或确诊患者死亡的,对尸体应当及时进行处理。处理方法为:用3000 mg/L的含氯消毒剂或0.5%过氧乙酸棉球或纱布填塞患者口、鼻、耳、肛门等所有开放通道;用双层布单包裹尸体,装入双层尸体袋中,由专用车辆直接送至指定地点火化。对于收治新型冠状病毒肺炎的医院,合理设置隔离区域,满足疑似或确诊患者就地隔离和救治的需要。医务人员应当掌握新型冠状病毒感染的流行病学特点与临床特征,按照诊疗规范进行患者筛查,对疑似或确诊患者立即采取隔离措施并及时报告。医务人员严格执行预防措施,做好个人防护和诊疗环境的管理。公众应尽量减少外出,不去人员密集处,出门佩戴医用外科口罩或N95口罩,勤洗手、勤开窗<sup>[16-27]</sup>。

## 7 结论

目前,世界卫生组织将新型冠状病毒肺炎疫情列为国际关注的突发公共卫生事件,中国政府本着对人民健康高度负责的态度,采取了最全面、最严格的防控举措,我们完全有信心和能力,打赢这场疫情防控阻击战。现阶段,虽然没有特效药及疫苗,但中国的科学家对此紧锣密鼓地开展研究。在疫情防控期间,公众应做到不必过分惊慌,做好自身防护,减少外出,尽量不去人流密集的场所。若必须外出,戴好符合标准的防护口罩,加强手部卫生,勤洗手,最好使用含75%酒精的洗手液进行洗手。在家时要保证每日开窗通风至少2次,每次至少30 min,养成良好的卫生习惯,增强营养,适当体

育锻炼。当前,新型冠状病毒感染的肺炎疫情形势虽然复杂严峻,但防控正有力、有序推进,个人要合理防护,坚定信心,共克难关。

### 参考文献(References)

- [1] 国家卫生健康委员会办公厅. 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)[2020-02-06]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440/files/7260301a393845fc87fc6dd52965ecb.pdf>.
- [2] Corman V M, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR[J]. *Eurosurveillance*, 2020, doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045.
- [3] Chan J F W, Kok K H, Zhu Z, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan[J]. *Emerging Microbes & Infections*, 2020, 9 (1): 221-236.
- [4] Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding[J]. *The Lancet*, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- [5] Zhang H, Kang Z, Gong H, et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: A bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes[J]. *bioRxiv*.2020, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.30.927806>.
- [6] Holshue M L, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States[J]. *New England Journal of Medicine*, 2020, 382(10): 929-936.
- [7] Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia[J]. *New England Journal of Medicine*, 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
- [8] Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China[J]. *Journal of Medical Virology*, 2020, doi: 10.1002/jmv.25689.
- [9] 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, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
- [10] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *The Lancet*, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [11] 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, doi: S0140-6736(20)30211-7.
- [12] 管汉雄, 熊颖, 申楠茜, 等. 武汉 2019 新型冠状病毒(2019 nCoV)肺炎的临床影像学特征初探[J]. *放射学实践*, 2020, doi: 1000-0313.2020.02.001.
- [13] To K K, Tsang O T, Chik-Yan Yip C, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva[J]. *Clinical Infectious Diseases*. 2020, doi: 10.1093/cid/ciaa149.
- [14] Liu K, Fang YY, Deng Y et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province[J]. *Chinese Medical Journal*, 2020, doi: 10.1097/CM9.0000000000000744.
- [15] Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro[J]. *Cell Research*, 2020, 30 (3): 269-271.
- [16] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 经空气传播疾病医院感染预防与控制规范[EB/OL]. (2016-12-27)[2020-02-09]. <http://www.whcdc.org/wcs/Upload/201808/5b84eeb4d8b5b.pdf>.
- [17] Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV)[J]. *BioScience Trends*, 2020, doi: 10.5582/bst.2020.01020.
- [18] Nkengasong J. China's response to a novel coronavirus stands in stark contrast to the 2002 SARS outbreak response[J]. *Nature Medicine*, 2020(26): 310-311.
- [19] 国家卫生健康委员会办公厅. 新型冠状病毒传播途径与预防指南[EB/OL]. (2020-01-27)[2020-02-09]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3578/202001/9e73060017d744aeaff8834fc0389f4.shtml>.
- [20] 李太生, 曹玮, 翁利, 等. 北京协和医院关于“新型冠状病毒感染的肺炎”诊疗建议方案(V2.0)[J]. *协和医学杂志*, 2020, DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.20200022.
- [21] 王新燕, 吴杰, 鲁新华, 等. 河南省新型冠状病毒(2019-nCoV)感染孕产妇管理策略建议[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2020, doi: 10.13705/j.issn.1671-6825.2020.01.167.
- [22] 边原, 王玥媛, 杨勇, 等. 新型冠状病毒感染性肺炎抗病毒药物合理使用与药学监护[J]. *医药导报*, 2020, doi:

- 10.3870/j.issn.1004-0781.2020.03.00.
- [23] 王玉光, 齐文升, 马家驹, 等. 新型冠状病毒(2019-nCoV)肺炎中医临床特征与证与辨证治疗初探[J]. 中医杂志, 2020, doi: 10.13288/j.11-2166/r.2020.04.002.
- [24] Thompson R N. Novel coronavirus outbreak in Wuhan, China, 2020: Intense surveillance is vital for preventing Sustained Transmission in New Locations[J]. Journal of Clinical Medicine. 2020, 9(2): 498.
- [25] Zhao S, Lin Q, Ran J, et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak[J]. International Journal of Infectious Diseases, 2020(92): 214-217.
- [26] 魏秋华, 任哲. 2019 新型冠状病毒感染的肺炎疫源地消毒措施[J]. 中国消毒学杂志, 2020, 37(1): 59-62.
- [27] 李东. 新型冠状病毒的社区防控策略[J/OL]. [2020-02-09]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1293.R.20200203.1403.004.html>.

## Clinical diagnosis, treatment and epidemiological study of novel coronavirus pneumonia

LI Fu

The First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Baotou 014010, China

**Abstract** At present, under the firm leadership of the Party Central Committee, the whole nation is fighting against the outbreak of the new coronavirus pneumonia (NCP). This is an serious infectious disease with many new clinical and epidemiological characteristics caused by a coronavirus that has never been found in humans before. For the sake of fighting the epidemic, urgent need for emergency research exists for virus characteristics, pathogenesis, transmission, clinical diagnosis and treatment, scientific prevention and control of NCP. This paper makes a summary of the current domestic and foreign literature on novel coronavirus pneumonia for you to quickly understand this new disease. In order to provide reference for further study of the disease.

**Keywords** novel coronavirus; pneumonia; infectious diseases ●



(责任编辑 徐丽娇)