

新型冠状病毒肺炎发病机制分析*

陶青霄, 石春薇[△]

华中科技大学同济医学院基础医学院病原生物学系, 武汉 430030

关键词: COVID-19; SARS-CoV-2; 细胞因子风暴; 淋巴细胞减少

中图分类号: R512.99 DOI: 10.3870/j.issn.1672-0741.2020.02.001

自 2019 年 12 月底武汉爆发新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 以来, 疫情迅速蔓延, 截至 2020 年 3 月 14 日, 全国累计确诊 81021 例, 累计死亡 3194 例, 全球多个国家出现确诊和死亡病例^[1], WHO 宣布该疫情为“国际关注公共卫生突发事件”(Public Health Emergency of International Concern, PHEIC)。COVID-19 已严重威胁人类的生命健康。由于该疾病为新发传染病, 目前国内外研究对于其具体的发病机制还未有清晰的认识, 本文从组织器官层面和细胞分子机制角度, 根据 COVID-19 患者最新的尸检病理报告和有关细胞因子风暴的研究, 分析新型冠状病毒感染机体后引发疾病的机制; 根据有关 COVID-19 临床特征研究中患者淋巴细胞计数普遍减少的特点, 结合严重急性呼吸综合征 (severe acute respiratory syndrome, SARS) 冠状病毒和 中东呼吸综合征 (Middle East respiratory syndrome, MERS) 冠状病毒的致病机制, 对 COVID-19 患者淋巴细胞减少的机制做出分析。

1 COVID-19 的病因学和临床特征

1.1 病因学: 新型冠状病毒感染引起 COVID-19

引发 COVID-19 的病原体为一种新型冠状病毒 (2019 novel coronavirus, 2019nCoV)^[2], 后被命名为 SARS 冠状病毒 2 (SARS coronavirus 2, SARS-CoV-2)^[3], 该病毒是通过对武汉市金银潭医院 3 例新型冠状病毒肺炎患者肺泡灌洗液中的病毒基因组测序所证实。SARS-CoV-2 属于 β 属冠状病毒, 颗粒呈圆形或椭圆形, 常为多形性, 直径 60~140 nm, 基因组为单正链 RNA, 有包膜, 包膜上有蘑菇状蛋

白刺突, 使病毒体形如王冠状^[2]。

有研究证实, SARS-CoV-2 通过其表面的 spike 刺突蛋白 (S) 与宿主细胞膜表面的 ACE2 相互作用侵袭宿主细胞。与 SARS-CoV S 蛋白氨基酸序列相比, SARS-CoV-2 S 蛋白与 ACE2 蛋白结合的 5 个关键氨基酸残基不同, 但其 S 蛋白与 ACE2 蛋白相互作用的构象与 SARS-CoV S 蛋白的构象相似^[4], 提示 SARS-CoV-2 和 SARS-CoV 在致病机制方面具有相似性。ACE2 在人体各组织细胞广泛表达, 除了在肺泡上皮细胞、小肠上皮细胞、血管内皮细胞丰富表达^[5], ACE2 还表达于心脏内皮细胞^[6]及心肌细胞^[7]、肾小管上皮细胞^[8]、睾丸间质细胞等^[9]。

近期有研究发现, SARS-CoV-2 还可以通过 S 蛋白与宿主细胞上的 CD147 蛋白结合, 侵入细胞^[10]。CD147, 也被称为 Basigin 或 EMMPRIN, 是一种跨膜蛋白, 属于免疫球蛋白超家族分子^[11], 在淋巴细胞也有表达^[12]。CD147 在 T 细胞活化后表达明显增加, 并且在 CD4⁺ T 细胞亚群中增加更为明显^[13]。

1.2 COVID-19 的临床特征

1.2.1 临床症状 COVID-19 患者以发热、咳嗽为主要表现, 在对 1099 例经实验室确诊的 COVID-19 患者临床症状和结局所做数据分析中发现, 患者的中位年龄为 47 岁, 男性占 58.1%, 女性占 41.9%, 该疾病的中位潜伏期为 4 d。1099 例患者中, 926 例 (84.3%) 为非重症患者, 173 例 (15.7%) 为重症患者。入院时 43.8% 的患者有发热症状, 而住院期间 88.7% 患者出现发热; 常见症状还包括咳嗽 (67.8%); 恶心或呕吐 (5.0%)、腹泻 (3.8%) 等不常见^[14]。在《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第七版)》中描述 COVID-19 重症患者多在发病 1 周后出现呼吸困难和 (或) 低氧血症, 危重型患者可快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、难以纠正的

* 国家自然科学基金资助项目 (No. 81470855)

陶青霄, 女, 1998 年生, 2016 级临床医学专业本科生, E-mail: 741279347@qq.com

[△] 通讯作者, Corresponding author, E-mail: chunweishi@hust.edu.cn

代谢性酸中毒和出凝血功能障碍及多器官功能衰竭等。值得注意的是,重型、危重型患者在病程中可表现为中低热,甚至无明显发热,此现象可能与患者免疫功能受到抑制有关。

1.2.2 实验室检查 从对 1099 例经实验室确诊的 COVID-19 患者实验室检查数据分析中可发现,入院时,83.2% 患者淋巴细胞计数减少,36.2% 患者血小板减少,33.7% 患者白细胞总数减少,大部分患者 C 反应蛋白水平升高;与非重症患者相比,重症患者的实验室检查异常,如淋巴细胞减少和白细胞减少更为明显^[14]。可见,淋巴细胞减少是 COVID-19 患者实验室检查的突出表现,且可能与病程后期疾病恶化有关。

2 COVID-19 患者肺部组织病理呈炎性表现

综合现有关于 COVID-19 的病理研究结果可知,COVID-19 患者肺部组织早期可出现肺水肿、蛋白质渗出、肺泡腔内多核巨细胞和巨噬细胞浸润等病理改变,但透明膜形成不明显^[15]。病程后期出现双肺弥漫性肺泡损伤伴纤维黏液样渗出物,肺水肿、肺泡上皮细胞脱落、透明膜形成,以淋巴细胞为主的间质性炎症细胞浸润^[16]。近期有研究团队对 1 例进行了肺移植手术的危重症新冠肺炎患者进行了全肺活检,进一步证实 COVID-19 患者在病程后期的肺部组织病理学特征为大量的肺间质纤维化伴部分透明变性,以及炎性细胞间质浸润,包括淋巴细胞、浆细胞和单核细胞等。此外,还观察到肺泡上皮细胞浆内存在病毒包涵体^[17]。

首例对新型冠状病毒肺炎死亡尸体的系统解剖报告显示,死者肺部损伤明显,左肺有明显炎性病变(灰白色病灶)。肉眼观肺部呈斑片状,可见灰白色病灶及暗红色出血,切面可见大量粘稠的分泌物从肺泡内溢出,并可见纤维条索。尸体检验肉眼所见与影像学改变分布情况相符合,并考虑影像学所见肺部磨玻璃状影与肉眼所见肺泡灰白色病灶对应,提示 COVID-19 是以深部气道和肺泡损伤为特征的炎性病变^[18]。

上述组织病理研究和尸检报告所证实的 COVID-19 肺部突出表现为器官过度炎症反应,为探究 COVID-19 的发病机制提供了病理基础。

3 SARS-CoV-2 感染引起细胞因子风暴和机体免疫缺陷

3.1 SARS-CoV-2 感染引起细胞因子风暴

3.1.1 细胞因子风暴 细胞因子风暴综合征也称细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome,

CRS),是指机体免疫系统被某些因素异常激活,炎性细胞因子急剧升高,致机体免疫系统失调,出现全身炎症反应、多器官功能衰竭等临床表现的综合征^[19]。

细胞因子由一组细胞分泌的小蛋白分子组成,主要用于细胞间信号传递和通讯,不同的细胞因子和相应靶细胞通过受体结合而引发多种免疫应答。细胞因子可控制细胞增殖和分化、促进血管发生、调节免疫和炎症反应。与细胞因子风暴相关的因子主要包括干扰素(interferon, IFN)、白细胞介素(interleukin, IL)、趋化因子(chemokines, CKs)、集落刺激因子(colony-stimulating factors, CSFs)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等^[20]。

在正常状态下,机体为维持稳态,体内促炎细胞因子和抗炎细胞因子水平保持相对平衡,但当病毒侵入机体等刺激因素出现时,体内细胞因子的产生可形成一个“正反馈”循环。异常激活的树突状细胞、巨噬细胞、淋巴细胞等多种免疫细胞释放大量细胞因子,其中的促炎细胞因子又可趋化更多免疫细胞分化和激活,故细胞因子急剧增加可引起细胞因子风暴。患者轻则表现为发热、头痛、乏力等,重则出现弥漫性血管内凝血、休克、多器官功能衰竭甚至死亡^[19]。

3.1.2 细胞因子风暴引起 COVID-19 的过度炎症反应 在对 41 例 COVID-19 患者临床特征的研究中发现,所有患者初始血浆中部分促炎细胞因子和炎性趋化因子如 IL-2、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、干扰素 γ (IFN- γ)、10 kD 干扰素 γ 诱导蛋白(IP10)、单核细胞趋化蛋白 1(MCP1)、巨噬细胞炎症蛋白 1A(MIP1A)的值均高于健康成人,ICU 患者血浆中炎症因子 IL-2、IL-7、IL-10、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、IP10、MCP1、MIP1A 和 TNF- α 水平均高于非 ICU 患者,表明细胞因子水平与疾病的严重程度存在关联^[21]。此后,在对 99 例 COVID-19 流行病学和临床特征的描述性研究^[22]和对 138 例 COVID-19 患者临床特征的研究中^[23]均提出细胞因子风暴参与疾病进程的观点。

有关 SARS-CoV-2 感染引起新型冠状病毒肺炎的机制研究尚在进一步开展,最新研究发现,机体感染 SARS-CoV-2 后,CD4⁺T 细胞被迅速激活,增殖分化为 Th1 细胞并产生粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF),GM-CSF 进一步诱导炎性 CD14⁺CD16⁺单核细胞高表达 IL-6 和其他因子,加速炎症反应进程^[24],推测 GM-CSF 和 IL-6 可能是

诱发细胞因子风暴的关键。另外,有研究对 COVID-19 患者外周血进行了流式细胞分析,发现外周血 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞数量虽然明显减少,但处于过度激活状态;CD4⁺ T 细胞中高度促炎的 Th17 细胞比例增加,CD8⁺ T 细胞中含有高浓度的细胞毒颗粒,提示细胞因子风暴可加重组织损伤^[16]。

此外,ACE2 也可参与炎症反应过程。血管紧张素 II (Ang II) 可在机体发挥促炎作用^[25],而 ACE2 则可通过其肽酶作用将 Ang II 降解为 Ang1-7^[26],以平衡 Ang II 的促炎作用。SARS-CoV-2 与细胞表面 ACE2 结合而感染机体,可导致具有肽酶作用的 ACE2 数量减少,Ang II 降解为 Ang1-7 的过程受到抑制;且 Ang I 在血管紧张素转化酶(ACE)的作用下不断生成 Ang II^[26],导致 Ang II 在体内堆积,加重炎症反应。

SARS 和 MERS 患者也有类似细胞因子风暴的表现。SARS 冠状病毒感染时,DC 细胞促炎细胞因子如 TNF- α 和 IL-6 的表达升高,炎症趋化因子如 MIP1A、IP-10、MCP-1 表达显著升高^[27];MERS 冠状病毒感染可诱导患者体内促炎细胞因子如 IFN- γ 、TNF- α 、IL-15 和 IL-17 浓度增加^[28]。

通过对 COVID-19 患者血浆细胞因子水平与 SARS、MERS 患者比较,可确定细胞因子风暴是引起 COVID-19 的重要原因。肺是 SARS-CoV-2 攻击的主要靶器官,不断增加的细胞因子趋化大量免疫细胞,攻击被病毒感染的肺组织细胞,损伤肺毛细血管黏膜,导致肺水肿、蛋白质渗出,从而进一步使炎症性细胞因子在肺部的弥漫性增加;如炎症损伤得不到纠正,则导致“恶性循环”的发生,肺泡结构进行性受损,大量渗出液聚集使气道堵塞,这一损害也在 COVID-19 患者的病理组织检查和尸检结果中得到证实。SARS-CoV-2 感染导致的肺组织损伤使得肺部通气换气基本功能逐步丧失,出现急性呼吸窘迫综合征(ARDS)等严重并发症,炎症性细胞因子在循环系统中扩散引发多器官功能受损衰竭,最终导致死亡。

3.2 淋巴细胞减少致机体免疫缺陷

除了体内细胞因子水平异常增高外,淋巴细胞计数减少也是 COVID-19 的突出表现。已有多项研究证实 COVID-19 患者普遍出现淋巴细胞减少症^[21,23,29]。在《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》中新增了有关 COVID-19 患者尸检和穿刺组织病理观察的结果。其中明确指出患者脾脏明显缩小,肺门淋巴结淋巴细胞数量较少,可见坏死,免疫组化染色显示脾脏和肺门淋巴结内 CD4⁺ T 和

CD8⁺ T 细胞均减少。

淋巴细胞是机体免疫系统的重要组成部分,目前对于 COVID-19 患者体内淋巴细胞数量减少的机制还没有清晰的认识。回顾有关 SARS 和 MERS 的研究,淋巴细胞减少也是 SARS 和 MERS 临床特征的突出表现^[30-31]。因此,结合 SARS-CoV 和 MERS-CoV 感染导致患者淋巴细胞减少机制进行分析,或许可以为探索 COVID-19 患者淋巴细胞减少的机制提供参考。

3.2.1 病毒的直接细胞毒性作用致淋巴细胞减少 有研究指出 SARS 患者淋巴细胞减少可能与病毒直接攻击淋巴细胞有关。在 SARS 患者循环系统中的淋巴细胞、单核细胞以及淋巴组织中检测到大量 SARS-CoV 病毒颗粒和病毒核酸,在不同器官的巨噬细胞中也检测到 SARS 病毒颗粒和核酸^[32]。此外,有研究发现 SARS-CoV 的核衣壳(N)蛋白可与亲环素 A(CyPA)结合,CyPA 与 CD147 相互作用,可促进 SARS-CoV 侵袭宿主细胞^[33]。MERS-CoV 也具有独特的侵袭 T 细胞的能力。在狨猴动物模型中发现 MERS-CoV 可有效靶向感染动物脾脏中的 CD3⁺ T 细胞^[34]。这些发现均提示 SARS-CoV 和 MERS-CoV 可直接攻击淋巴细胞。

现有关于 COVID-19 的尸检病理报告表明,在肺泡上皮细胞胞浆内发现病毒包涵体^[17]。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》也提出,在电镜下观察支气管黏膜上皮和 II 型肺泡上皮细胞,胞质内可见冠状病毒颗粒;免疫组化染色显示部分肺泡上皮和巨噬细胞呈 SARS-CoV-2 抗原阳性,RT-PCR 检测 SARS-CoV-2 核酸阳性。一项对 99 例 COVID-19 患者的描述性研究认为,病毒对淋巴细胞的直接攻击可以解释患者的淋巴细胞减少症^[22]。有研究表明,虽然 SARS-CoV-2 侵入宿主细胞的受体 ACE2 在淋巴细胞中不表达^[5],但淋巴细胞表达 SARS-CoV-2 感染宿主细胞的另一受体 CD147^[12]。基于 CD147 在促进 SARS-CoV 侵袭宿主细胞中发挥功能性作用,推测 CD147 亦可介导 SARS-CoV-2 攻击淋巴细胞,导致 COVID-19 患者淋巴细胞数目减少,但直接证据还需要进一步研究。

3.2.2 淋巴细胞凋亡致其数目减少 细胞凋亡是细胞的一种程序性死亡,淋巴细胞凋亡机制被启动时,其数目将出现显著减少。有研究表明,SARS-CoV 的 E 蛋白可诱导转染的 Jurkat T 淋巴细胞凋亡,且在缺乏生长因子支持的情况下,淋巴细胞表现出更高的凋亡率^[35]。MERS 冠状病毒感染的危重患者中淋巴细胞减少也很常见。研究表明,MERS-

CoV 可有效感染原代培养的人 T 细胞,还可激活细胞内源性和外源性凋亡途径,诱导淋巴细胞凋亡的发生^[34]。

目前对于 SARS-CoV-2 是否能诱导淋巴细胞凋亡,还没有研究给出确切的结论,但由于 SARS-CoV-2 和 SARS-CoV、MERS-CoV 感染患者的临床特征、组织病理特点等均具有一定的相似性^[16,31,36],推测 COVID-19 患者淋巴细胞减少也可能与病毒诱发淋巴细胞凋亡有关。

3.2.3 内皮功能障碍与重型 COVID-19 患者淋巴细胞减少 在对 COVID-19 患者临床特征的研究中发现,与轻型、普通型患者相比,住进 ICU 的患者年龄普遍更大,患有高血压、糖尿病和心脑血管疾病的比例更高^[23]。因此有研究指出,宿主因素也可能参与淋巴细胞数目的减少^[37]。老龄化和慢性病更易导致慢性内皮功能障碍,内皮功能障碍可引起细胞间连接的解体、内皮细胞死亡、血-组织屏障的破坏,以及白细胞黏附和渗出的增强^[38],这或许有助于解释在重症 COVID-19 患者外周循环检测到淋巴细胞减少更严重的现象。

3.2.4 内源性糖皮质激素的增加与淋巴细胞减少 在健康机体中,淋巴细胞数量与皮质醇分泌的昼夜节律呈负相关模式。糖皮质激素能促使外周血淋巴细胞重新分布到骨髓,并启动淋巴细胞凋亡引起淋巴细胞数目减少。在关于 SARS-CoV 感染引起淋巴细胞减少的研究中,有研究认为像 SARS 这样的严重疾病可触发以下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴兴

奋和皮质醇分泌为特征的应激反应,导致患者体内内源性糖皮质激素增多^[39]。结合以上关于 SARS 的研究,COVID-19 重症患者体内的 HPA 轴也可能被激活,内源性糖皮质激素的增加也可能是患者淋巴细胞数目显著减少的重要原因。

除了上述直接作用于淋巴细胞而致其数量减少的可能机制,被病毒感染的肺上皮细胞还可通过释放细胞因子,抑制 DC 细胞启动 T 细胞的能力,导致淋巴细胞数目减少。有研究表明,感染 SARS-CoV 的人肺上皮细胞 Calu-3 可释放炎性细胞因子 IL-6 和 IL-8,并使 DC 细胞启动初始 T 细胞的功能受到抑制^[40]。但以上冠状病毒感染导致淋巴细胞减少的机制是否在 COVID-19 病程进展中发生,还需要深入研究和证实。

4 总结

本文分别从组织器官病理层面和细胞分子机制层面分析了 SARS-CoV-2 的致病机制。SARS-CoV-2 感染是一种伴有过度炎症反应和免疫缺陷的病理过程,细胞因子风暴导致 COVID-19 患者多器官损伤,淋巴细胞数量减少是 COVID-19 的突出表现(图 1)。有关 SARS-CoV-2 导致淋巴细胞减少的确切机制,还需更多更深入的研究。对 COVID-19 发病机制的探讨,对于发现其新的治疗策略和药物靶点具有重要意义。COVID-19 疫情是对全球全人类的考验,面对新的病毒,运用先进技术积极开展研究,集全人类之智慧,定能打赢这场战“疫”!

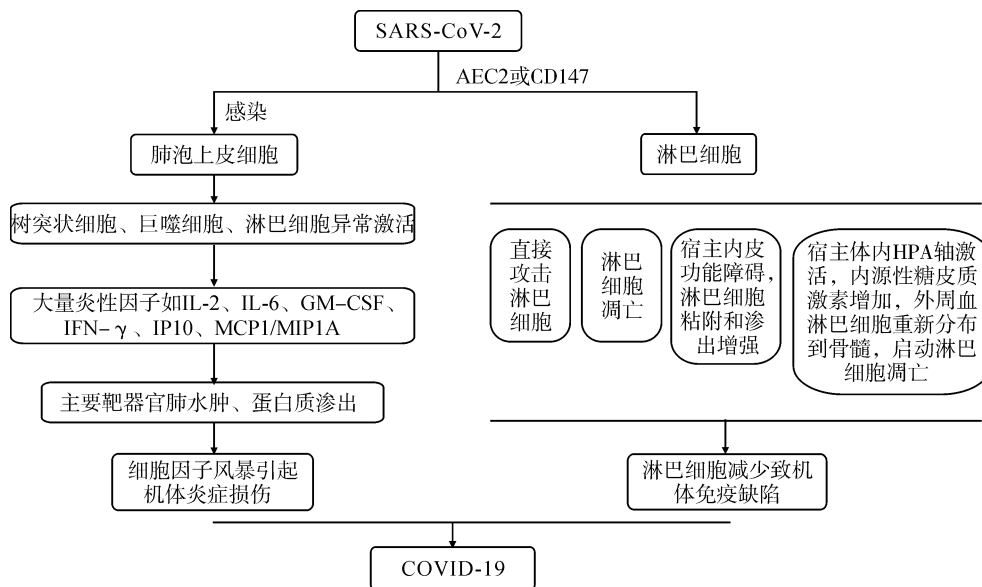


图 1 SARS-CoV-2 感染致机体炎症反应和免疫缺陷的机制

Fig. 1 The mechanism of inflammatory response and immunodeficiency caused by SARS-CoV-2 infection

参 考 文 献

- [1] WHO. Coronavirus disease(COVID-2019) situation report-54 [EB/OL]. (2020-03-14) [2020-03-15]. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
- [2] 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.
- [3] Gorbalenya A E,Baker S C,Baric R S, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses-a statement of the Coronavirus Study Group [EB/OL]. (2020-02-11) [2020-03-17]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862.v1>.
- [4] 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.
- [5] Hamming I, Timens W, Bulthuis M L, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis [J]. *J Pathol*, 2004,203(2):631-637.
- [6] Tipnis S R, Hooper N M, Hyde R, et al. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase [J]. *J Biol Chem*, 2000,275(43):33238-33243.
- [7] Gallagher P E, Ferrario C M, Tallant E A. Regulation of ACE2 in cardiac myocytes and fibroblasts [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008,295(6):H2373-H2379.
- [8] Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase(ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9 [J]. *Circ Res*, 2000,87(5):E1-E9.
- [9] Douglas G C, Obryan M K, Hedger M P, et al. The novel angiotensin-converting enzyme (ACE) homolog, ACE2, is selectively expressed by adult Leydig cells of the testis [J]. *Endocrinology*, 2004,145(10):4703-4711.
- [10] Wang K, Chen W, Zhou Y-S, et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein [EB/OL]. (2020-03-14) [2020-03-17]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.14.988345.v1>.
- [11] Cui J, Huang W, Wu B, et al. N-glycosylation by N-acetylglucosaminyltransferase V enhances the interaction of CD147/basigin with integrin beta1 and promotes HCC metastasis [J]. *J Pathol*, 2018,245(1):41-52.
- [12] Hahn J N, Kaushik D K, Yong V W. The role of EMMPRIN in T cell biology and immunological diseases [J]. *J Leukoc Biol*, 2015,98(1):33-48.
- [13] Hu J, Dang N, Yao H, et al. Involvement of HAB18 G/CD147 in T cell activation and immunological synapse formation [J]. *J Cell Mol Med*, 2010,14(8):2132-2143.
- [14] Guan W J, Ni Z Y, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China [J/OL]. *N Engl J Med*, 2020, doi:10.1056/NEJMoa2002032.
- [15] 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, doi:10.1016/j.jtho.2020.02.010.
- [16] 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, doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- [17] Luo W, Yu H, Gou J, et al. Clinical pathology of critical patient with novel coronavirus pneumonia (COVID-19) [EB/OL]. (2020-02-27) [2020-03-17]. <https://www.preprints.org/manuscript/202002.0407/v4>.
- [18] 刘茜, 屈国强, 王云云, 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):1-3.
- [19] Shimabukuro-Vornhagen A, Godel P, Subklewe M, et al. Cytokine release syndrome [J]. *J Immunother Cancer*, 2018,6(1):56.
- [20] Tisoncik J R, Korth M J, Simmons C P, et al. Into the eye of the cytokine storm [J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2012,76(1):16-32.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China [J/OL]. *JAMA*, 2020, doi:10.1001/jama.2020.1585.
- [24] Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Aberrant pathogenic GM-CSF⁺ T cells and inflammatory CD14⁺ CD16⁺ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus [EB/OL]. (2020-02-12) [2020-03-17]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.12.945576.v1>.
- [25] Fiedler U, Reiss Y, Scharpfenecker M, et al. Angiopoietin-2 sensitizes endothelial cells to TNF-alpha and has a crucial role in the induction of inflammation [J]. *Nat Med*, 2006,12(2):235-239.
- [26] Kuba K, Imai Y, Ohto-Nakanishi T, et al. Trilogy of ACE2: a peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters [J]. *Pharmacol Ther*, 2010,128(1):119-28.
- [27] Law H K, Cheung C Y, Ng H Y, et al. Chemokine up-regulation in SARS-coronavirus-infected, monocyte-derived human dendritic cells [J]. *Blood*, 2005,106(7):2366-2374.
- [28] Mahallawi W H, Khabor O F, Zhang Q, et al. MERS-CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile [J]. *Cytokine*, 2018,104:8-13.
- [29] Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study [J/OL]. *Lancet Respir Med*, 2020, doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- [30] Hui D S, Wong P C, Wang C. SARS: clinical features and diagnosis [J]. *Respirology*, 2003,8 Suppl:S20-S24.
- [31] Nassar Ms, Ma B, Sa M, et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection: epidemiology, pathogenesis and clinical characteristics [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018,22(15):4956-4961.
- [32] Gu J, Gong E, Zhang B, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS [J]. *J Exp Med*, 2005,202(3):415-424.
- [33] Chen Z, Mi L, Xu J, et al. Function of HAB18 G/CD147 in invasion of host cells by severe acute respiratory syndrome coronavirus [J]. *J Infect Dis*, 2005,191(5):755-760.
- [34] Chu H, Zhou J, Wong B H, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus efficiently infects human primary T lymphocytes and activates the extrinsic and intrinsic apoptosis pathways [J]. *J Infect Dis*, 2016,213(6):904-914.
- [35] Yang Y, Xiong Z, Zhang S, et al. Bcl-xL inhibits T-cell apoptosis induced by expression of SARS coronavirus E protein in the absence of growth factors [J]. *Biochem J*, 2005,392(Pt 1):135-143.
- [36] Lee N, Hui D, Wu A, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong [J]. *N Engl J Med*, 2003,348(20):1986-1994.
- [37] Bermejo-Martin J F, Almansa R, Menendez R, et al. Lymphopenic community acquired pneumonia as signature of severe COVID-19 infection [J/OL]. *J Infect*, 2020, doi:10.1016/j.jinf.2020.02.029.
- [38] Bermejo-Martin J F, Martin-Fernandez M, Lopez-Mestanza C, et al. Shared features of endothelial dysfunction between sepsis and its preceding risk factors (aging and chronic disease) [J]. *J Clin Med*, 2018,7(11):400.
- [39] Panesar N S. What caused lymphopenia in SARS and how reliable is the lymphokine status in glucocorticoid-treated pa-

- tients? [J]. Med Hypotheses, 2008, 71(2): 298-301.
- [40] Yoshikawa T, Hill T, Li K, et al. Severe acute respiratory syndrome(SARS) coronavirus-induced lung epithelial cytokines exacerbate SARS pathogenesis by modulating intrinsic functions of monocyte-derived macrophages and dendritic cells[J]. J Virol, 2009, 83(7): 3039-3048. (2020-03-18 收稿)

声 明

本文内容已经过同行评议,以优先出版方式在线发表,可作为有效引用数据。由于优先发表的内容尚未完成规范的编校流程,故本文最终以印刷版及基于印刷版的网络版为准。

特此声明。

《华中科技大学学报(医学版)》编辑部