

· 原著 ·

三种国产严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)核酸检测试剂盒临床诊断效能评估

沈利华¹, 黄菲², 陈祥¹, 熊钻³, 杨晓玉², 李慧², 程丰², 郭健¹, 龚国富²

1. 湖北省鄂州市妇幼保健院检验科, 湖北 鄂州 436000
2. 湖北省鄂州市中心医院检验科, 湖北 鄂州 436000
3. 湖北省鄂州市鄂钢医院检验科, 湖北 鄂州 436000

[摘要] **目的:** 了解三种国产严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)核酸检测试剂盒的检测效果及其临床诊断效能。**方法:** 采集40例临床诊断为2019冠状病毒病(COVID-19)和16例非COVID-19住院患者的咽拭子样本。采用湖南圣湘生物科技有限公司(以下简称“圣湘公司”)、硕世生物科技股份有限公司(以下简称“硕世公司”)、深圳华大基因股份有限公司(以下简称“华大基因”)SARS-CoV-2核酸RT-PCR检测试剂盒检测上述样本并分析其敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和Kappa值。比较一步裂解法和磁珠法、两种不同核酸提取仪(圣湘公司Natch CS S12C全自动核酸提取系统和西安天隆科技有限公司NP968-C核酸提取仪)磁珠法提取咽拭子样本中病毒核酸的效果及其RT-PCR检测结果的阳性符合率、阴性符合率、总符合率以及Kappa值。**结果:** 圣湘公司试剂盒检测新型冠状病毒核酸的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值和Kappa值分别为95.00%、87.50%、95.00%、87.50%和0.825, 硕世公司试剂盒分别为90.00%、87.50%、94.74%、77.78%、0.747, 华大基因试剂盒分别为82.50%、81.25%、91.67%、65.00%和0.593。一步裂解法和磁珠法提取的病毒核酸检测结果阳性符合率、阴性符合率、总符合率和Kappa值分别为95.24%、100%、96.43%、0.909, 但一步裂解法仅耗时25 min, 而磁珠法需180 min。两种不同核酸提取仪磁珠法提取的RNA检测结果阳性符合率、阴性符合率、总符合率和Kappa值分别是85.00%、100.00%、89.29%、0.764。**结论:** 圣湘公司试剂盒检测SARS-CoV-2核酸效果略优于其他两家公司试剂盒。一步裂解法提取咽拭子样本中总RNA具有操作简单省时和检测结果符合率较高的优点。

[关键词] 严重急性呼吸综合征冠状病毒2; 2019冠状病毒病; 新型冠状病毒肺炎; 诊断技术; 聚合酶链反应; 诊断效能

[中图分类号]R446 **[文献标志码]**A

收稿日期: 2020-03-05 接受日期: 2020-03-12

第一作者: 沈利华(1984—), 男, 学士, 主管技师, 主要从事病原微生物检测研究; E-mail: 4458629@qq.com; <https://orcid.org/0000-0002-4436-2770>. 黄菲(1980—), 女, 学士, 主管技师, 主要从事免疫学检验研究; E-mail: 416672475@qq.com; <https://orcid.org/0000-0002-5053-7442>.

通信作者: 郭健(1969—), 男, 副主任技师, 主要从事微生物及遗传代谢疾病诊断研究; E-mail: 252895179@qq.com; <https://orcid.org/0000-0001-8196-9371>. 龚国富(1966—), 男, 硕士, 主任技师, 主要从事病原微生物检测研究; E-mail: 402389961@qq.com; <https://orcid.org/0000-0001-6710-5956>.

Comparison of diagnostic efficacy among three test kits for SARS-CoV-2 nucleic acid detection

SHEN Lihua¹, HUANG Fei², CHEN Xiang¹, XIONG Zuan³, YANG Xiaoyu², LI Hui², CHENG Feng², GUO Jian¹, GONG Guofu²

(1. Department of Clinical Laboratory, Ezhou Maternal and Child Health Hospital, Ezhou 436000, Hubei Province, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Ezhou Central Hospital, Ezhou 436000, Hubei Province, China; 3. Department of Clinical Laboratory, E'gang Hospital, Ezhou 436000, Hubei Province, China)

SHEN Lihua and HUANG Fei contributed equally to the article.

Co-correspondence authors: GUO Jian, E-mail: 252895179@qq.com, <https://orcid.org/0000-0001-8196-9371>; GONG Guofu, E-mail: 402389961@qq.com, <https://orcid.org/0000-0001-6710-5956>

[Abstract] Objective: To compare the diagnostic efficacy among three RT-PCR test kits for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) nucleic acid detection. **Methods:** The throat swab samples from 40 hospitalized patients clinically diagnosed as novel corona virus disease 2019 (COVID-19) and 16 hospitalized non-COVID-19 patients were recruited. The SARS-CoV-2 nucleic acid was detected in throat swab samples with RT-PCR test kits from Sansure Biotech (“Sansure” for short), Jiangsu Bioperfectus Technologies (“Bioperfectus” for short) and BGI Genomics (“BGI” for short). The sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and Kappa value were analyzed. The viral nucleic acid was extracted from the throat swab samples by one-step cleavage and magnetic bead methods, and the efficacy of two extraction methods was also compared. The results of magnetic bead method for nucleic acid extraction by two different extractors (Sansure Natch CS S12C Fully Automated Nucleic Acid Extraction System vs. Tianlong NP968-C Nucleic Acid Extractor) were also compared. **Results:** The sensitivity, specificity, PPV, NPV and kappa value were 95.00%, 87.50%, 95.00%, 87.50% and 0.825 for Sansure kit; 90.00%, 87.50%, 94.74%, 77.78% and 0.747 for the Bioperfectus kit, and 82.50%, 81.25%, 91.67%, 65.00% and 0.593 for the BGI kit, respectively. The positive, negative and total coincident rates and kappa value of viral nucleic acid detection results using the samples extracted by one-step cleavage and magnetic bead methods were 95.24%, 100%, 96.43% and 0.909, respectively, but the one-step cleavage method took only 25 min, while the magnetic bead method required 180 min. The positive, negative and total coincident rates and kappa value of viral nucleic acid detection results using the samples extracted by the two different nucleic acid extractors were 85.00%, 100.00%, 89.29% and 0.764, respectively. **Conclusion:** The detection efficacy for SARS-CoV-2 nucleic acid by the Sansure kit is relatively higher and the one-step cleavage method has advantages of convenient operation and less time consuming.

[Key words] Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; Corona virus disease-19; Novel coronavirus pneumonia; Diagnostic techniques; Polymerase chain reaction; Diagnostic efficacy

2019 年 12 月以来, 湖北省武汉市及我国其他地区陆续发现严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 感染引起的 2019 冠状病毒病 (corona virus disease-19, COVID-19) 病例。目前 COVID-19 已被纳入我国乙类传染病, 并采取甲类传染病的预防和控制措施。SARS-CoV-2 归类于 β 属冠状病毒, 核酸为不分节段的单正链 RNA, 其核苷酸序列与一种蝙蝠冠状病毒的同源性达到 90% 以上^[1]。目前已

知能感染人的冠状病毒有6种: α 属人冠状病毒 229E 和 NL63、 β 属人冠状病毒 OC43 和 HKU1、严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV) 和中东呼吸综合征冠状病毒(Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV) [2-3]。冠状病毒有包膜,包膜上有S蛋白形成的刺突,可用于病毒分型,N蛋白连接RNA,其基因是目前检测病毒主要靶点之一[4]。

COVID-19患者鼻或咽拭子、痰、下呼吸道分泌物、外周血、粪便等标本可用于检测SARS-CoV-2核酸[5]。其中,呼吸道或血液标本中检出SARS-CoV-2核酸是临床确诊COVID-19的依据,连续两次病毒核酸检测阴性是患者出院的标准之一[6]。通常采用实时荧光定量RT-PCR检测SARS-CoV-2核酸[7],开放读码框1ab(open reading frame 1ab, ORF1ab)和核衣壳蛋白(nucleocapsid protein, N)基因是主要检测靶点[8]。病毒核酸检测具有快速、早期、敏感、特异等优势,但检测结果的准确性还受到样本类型与质量、试剂性能、实验操作以及不同疾病阶段等因素影响[9]。尤其对临床诊断困难的病例更应严格控制RT-PCR检测的准确性。本研究采用国内不同厂家RT-PCR试剂盒检测了临床诊断为COVID-19患者的咽拭子样本,了解其优缺点以及需改进之处。

1 资料与方法

1.1 样本及其来源

采集湖北省鄂州市中心医院2020年2月17日至21日临床诊断为COVID-19的40例住院患者的咽拭子样本,其中男性24例,女性16例,年龄31~76岁。另采集16例非COVID-19住院患者的咽拭子标本,其中男性5例,女性11例,年龄28~73岁。

1.2 检测试剂

选取湖南圣湘生物科技有限公司(以下简称“圣湘公司”)新型冠状病毒核酸快速检测试剂盒(PCR荧光探针法,批号2020003)、硕世生物科技股份有限公司(以下简称“硕世公司”)新型冠状病毒(2019)核酸检测试剂盒(双重荧光PCR法,批号20200108)和深圳华大基因股份有限公司(以下简称“华大基因”)新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒(荧光PCR法,批号6020200106)。

1.3 检测方法

检测人员严格按照《医疗机构临床基因扩增检验实验室管理办法》(卫办医政发[2010]194号)[10]、《新型冠状病毒实验室生物安全指南(第二版)》(国卫办科教函[2020]70号)[11]、《新型冠状病毒感染的肺炎实验室检测技术指南(第四版)》[12]进行实验操作和生物安全防护。

1.3.1 总RNA提取 采用圣湘公司Natch CS S12C全自动核酸提取系统和西安天隆科技有限公司(以下简称“天隆公司”)NP968-C核酸提取仪提取咽拭子样本中的总RNA。

1.3.2 核酸扩增 采用赛默飞世尔公司扩增仪(QuantStudio™ 5 Real-Time PCR System),根据不同厂家试剂盒说明书设置反应程序进行扩增检测并对检测结果进行阴性或阳性判定。

1.3.3 质量控制 每批样本检测时均设置3个阴性对照和1个阳性对照,每次检测的阴性和阳性对照符合要求时样本检测结果有效,否则无效。

1.4 统计学方法

对56例患者咽拭子标本检测结果进行分析,统计敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、总符合率并计算Kappa值,评估不同检测试剂盒的检测效果及其临床诊断价值。

2 结果

2.1 不同试剂盒基本情况比较

不同检测试剂盒的基本情况和指标见表1。圣湘公司和硕世公司试剂盒检测的靶基因均为 *ORF1ab* 和 *N* 基因, 华大基因试剂盒检测的靶基因为 *ORF1ab* 基因。圣湘公司和华大基因试剂盒有内标, 硕世公司则无内标。3种试剂盒均可用磁珠法提取总RNA, 圣湘公司还可用一步裂解法提取总RNA。3种试剂盒RNA上样量、Ct值、扩增温度、循环数以及结果判断稍有差异。

表1 三种 SARS-CoV-2 核酸检测试剂盒的基本情况和指标

Table 1 Basic information and technique index of three test kits for SARS-CoV-2 nucleic acid detection

试剂盒	靶基因	核酸提取	加样量(μL)	扩增温度和循环数	结果判断		最低检测限(拷贝数/mL)	内标
					阳性	阴性		
圣湘公司	<i>ORF1ab/N</i>	磁珠法	10	60°C	S型扩增曲线	Ct值>40	200	有
		一步裂解法	20	45个循环	Ct值≤40			
硕世公司	<i>ORF1ab/N</i>	磁珠法	5	55°C	S型扩增曲线	Ct值>38	1000	无
				45个循环	Ct值≤35			
华大基因	<i>ORF1ab</i>	磁珠法	10	60°C	S型扩增曲线	不呈S型曲线且无Ct值	100	有
				40个循环	Ct值≤38			

SARS-CoV-2: 严重急性呼吸综合征冠状病毒2; Ct值: 每个反应管内的荧光信号到达设定阈值时所经历的循环数。

2.2 三种试剂盒临床诊断效能评估

40例COVID-19患者和16例非COVID-19患者咽拭子样本检测结果显示, 圣湘公司试剂盒检测的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、Kappa值分别为95.00%、87.50%、95.00%、87.50%和0.825, 硕世公司试剂盒分别为90.00%、87.50%、94.74%、77.78%、0.747, 华大基因试剂盒分别为82.50%、81.25%、91.67%、65.00%、0.593(表2)。结果提示, 圣湘公司试剂盒检测SARS-CoV-2 RNA的能力略优于其他两种检测试剂盒。

表2 三种 SARS-CoV-2 核酸检测试剂盒的临床诊断效能

Table 2 Diagnosis efficacy of three test kits for SARS-CoV-2 nucleic acid detection

试剂盒	COVID-19 样本 (n=40)		非 COVID-19 样本 (n=16)	
	阳性	阴性	阳性	阴性
圣湘公司	38	2	2	14
硕世公司	36	4	2	14
华大基因	33	7	3	13

SARS-CoV-2: 严重急性呼吸综合征冠状病毒2; COVID-19: 2019 冠状病毒病。

2.3 一步裂解法与磁珠法提取总RNA效果及其对检测结果的影响

采用圣湘公司配套的全自动核酸提取仪分别采用一步裂解法和磁珠法提取40例COVID-19患者和16例非COVID-19患者咽拭子样本总RNA, 然后用该公司病毒核酸快速检测试剂盒检测, 结果显示阳性符合率、阴性符合率、总符合率和Kappa值分别为95.24%、

100.00%、96.43%和 0.909 (表 3)。采用一步裂解法耗时 25 min, 但磁珠法耗时 180 min, 二者差异明显。结果提示, 一步裂解法与磁珠法有较高的符合率和重复性, 但一步裂解法更加省时。

表 3 一步裂解法与磁珠法检测效果比较

Table 3 Results of one-step cleavage and magnetic bead methods

总 RNA 提取 方法	COVID-19 样本 (n=40)		非 COVID-19 样本 (n=16)	
	阳性	阴性	阳性	阴性
一步裂解法	40	0	2	14
磁珠法	38	2	2	14

COVID-19: 2019 冠状病毒病.

2.4 不同核酸提取仪对检测效果的影响

圣湘公司核酸提取仪磁珠法提取 40 例 COVID-19 和 16 例非 COVID-19 患者咽拭子样本中总 RNA 全程耗时 180 min, 天隆公司核酸提取仪磁珠法全程耗时 30~40 min。两种不同核酸提取仪提取的总 RNA 采用圣湘公司的试剂盒检测结果显示, 其阳性符合率、阴性符合率、总符合率和 Kappa 值分别为 85.00%、100.00%、89.29%和 0.764 (表 4)。结果提示, 圣湘公司和天隆公司核酸提取仪具有较好的符合率和一致性。

表 4 不同核酸提取仪对检测效果的影响

Table 4 The influence of different nucleic acid extractors on the detection

核酸提取仪	COVID-19 样本 (n=40)		非 COVID-19 样本 (n=16)	
	阳性	阴性	阳性	阴性
圣湘公司	38	2	2	14
天隆公司	33	7	1	15

COVID-19: 2019 冠状病毒病.

3 讨论

本研究中采用 3 种试剂盒检测 COVID-19 和非 COVID-19 患者咽拭子样本结果显示, 圣湘公司试剂盒的敏感度为 95.00%, 高于硕世公司试剂盒的 90.00%和华大基因试剂盒的 82.50%; 圣湘公司试剂盒特异度为 87.50%, 等同于硕世公司试剂盒但优于华大基因试剂盒的 81.25%; 圣湘公司试剂盒阳性预测值为 95.00%, 优于硕世公司试剂盒的 94.74%和华大基因试剂盒的 91.67%; 圣湘公司试剂盒阴性预测值为 87.50%, 优于硕世公司试剂盒的 77.78%和华大基因试剂盒的 65.00%; 圣湘公司试剂盒 Kappa 值为 0.825, 优于硕世公司试剂盒的 0.747 和华大基因公司试剂盒的 0.593。上述实验数据显示, 圣湘公司试剂盒检测 SARS-CoV-2 RNA 的能力略优于其他两种检测试剂盒。

除上述三种试剂盒临床诊断效能评估, 此次研究还采用圣湘公司配套全自动核酸提取仪分别按照一步裂解法和磁珠法提取 COVID-19 和非 COVID-19 患者咽拭子样本总 RNA, 并用该公司病毒核酸检测试剂盒检测。结果显示, 两者阳性符合率为 95.24%、阴性符合率为 100%、总符合率为 96.43%、Kappa 值为 0.909, 表明一步裂解法与磁珠法有较高的符合率和重复性, 但一步裂解法明显省时且操作简单, 能快速大批量提取总 RNA。此外, 分别采用圣湘公司和天隆公司提取 COVID-19 和非 COVID-19 患者咽拭子样本中的总 RNA, 然后用同种试剂盒检测结果显示, 两者阳性符合率、阴性符合率、总符合率和 Kappa 值分别

为 85.00%、100%、89.29%和 0.764, 具有较好的符合率和一致性。

样本质量是决定病原体检测的关键因素之一, SARS-CoV-2 核酸检测亦是如此^[13]。COVID-19 患者实验室检查指标中有外周血白细胞总数、正常或减低以及淋巴细胞计数减少等改变, 但病变主要在下呼吸道, 理论上应该用深部痰液或肺泡灌洗液等下呼吸道标本进行检测^[5]。由于医院感染控制、操作难易和普及性等原因, 实际上多使用鼻咽或口咽拭子, 取材时推荐使用尼龙植绒拭子, 其表面有细小毛刷有利于样本采集, 口咽部取材时拭子应越过舌根到咽后壁及扁桃体隐窝、侧壁等处反复擦拭 3~5 次, 可多收集表面黏膜细胞, 也可对同一患者采取多个不同部位样本合并送检, 如口咽拭子与双侧鼻咽拭子, 有助于提高检测效果^[14]。

综上所述, 开展 SARS-CoV-2 检测的实验室采购检测试剂盒时, 应结合自身实验室设施、标本量及人员配置, 合理选择试剂盒品牌及其检测方法, 尽可能提前对几种检测试剂盒进行比较, 根据检测结果与临床的相符性, 选择适合本实验室的试剂。我们通过三种 SARS-CoV-2 RT-PCR 试剂盒基本情况和技术参数分析以及检测效果比较, 发现圣湘公司的试剂盒优于其他两家公司的试剂盒, 更省时省力, 可以提高实验室检测工作的效率, 适合于医疗机构较大批量样本的 SARS-CoV-2 筛查。

参考文献

- [1] 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.
- [2] BANERJEE A, KULCSAR K, MISRA V, et al. Bats and coronaviruses[J]. **Viruses**, 2019, 11:41-55. DOI: 10.3390/v11010041.
- [3] WU F, ZHAO S, YU B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China[J]. **Nature**, 2020,579(7798):265-269.10.1038/s41586-020-2008-3
- [4] 赵文明, 宋述慧, 陈梅丽, 等. 2019 新型冠状病毒信息库[J]. 遗传, 2020, 42(2):212-221. DOI: 10.16288/j.ycz.20-030.
ZHAO Wenming, SONG Shuhui, CHEN Meili, et al. The 2019 novel coronavirus resource[J]. **Hereditas (Beijing)**, 2020, 42(2):212-221. DOI: 10.16288/j.ycz.20-030. (in Chinese)
- [5] ZHANG W, DU R H, LI B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes[J]. **Emerg Microbes Infect**, 2020,9(1):386-389. DOI:10.1080/22221751.2020.1729071.
- [6] 中华人民共和国卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)[A/OL]. 国卫办医函(2020)103号, (2020-02-19)[2020-2-28]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.
National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment of novel coronavirus pneumonia (Trial version 6)[A/OL]. No. 103 (2020) of the General Office of the National Health Commission, (2020-02-19)[2020-2-28]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>. (in Chinese)
- [7] Corman V M, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR[J]. **Euro Surveill**, 2020,25(3). DOI:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045.
- [8] JIN Y H, CAI L, CHENG Z S, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version)[J]. **Mil Med Res**, 2020,7(1):4. DOI:10.1186/s40779-020-0233-6.
- [9] 钟慧钰, 赵珍珍, 宋兴勃, 等. 新型冠状病毒核酸临床检测要点及经验[J]. **国际检验医学杂志**, 2020, 41(5):523-526. DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.05.003.

- ZHONG Huiyu, ZHAO Zhenzhen, SONG Xingbo, et al. Clinical points and experience in nucleic acid testing of SARS-CoV-2[J]. **International Journal of Laboratory Medicine**, 2020, 41(5):523-526. DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.05.003. (in Chinese)
- [10] 医疗机构临床基因扩增检验实验室管理办法[A]. 卫办医政发(2010)194号, 2010. Administration of gene amplification in medical institutions[A]. No. 194 (2020) of the General Office of the National Health Commission, 2010. (in Chinese)
- [11] 中华人民共和国卫生健康委员会. 新型冠状病毒实验室生物安全指南(第二版)[A/OL]. 国卫办科教函(2020)70号, (2020-01-23)[2020-02-28]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202001/0909555408d842a58828611dde2e6a26.shtml>. National Health Commission of the People's Republic of China. Laboratory biosafety guide of 2910 novel coronavirus (version 2)[A/OL]. No. 70 (2020) of the General Office of the National Health Commission, (2020-01-23)[2020-02-28]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202001/0909555408d842a58828611dde2e6a26.shtml>. (in Chinese)
- [12] 中华人民共和国卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎实验室检测技术指南(第四版)[A/OL]. 国卫办疾控函(2020)109号, 2020.(2020-02-07)[2020-03-10].<http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3577/202002/573340613ab243b3a7f61df260551dd4.shtml>. National Health Commission of the People's Republic of China. Technical guidelines for laboratory detection of novel coronavirus pneumonia (version 4)[A/OL]. No. 109 (2020) of the General Office of the National Health Commission,2020.(2020-02-07)[2020-03-10].<http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3577/202002/573340613ab243b3a7f61df260551dd4.shtml>. (in Chinese)
- [13] 施绍瑞, 聂滨, 郭渝, 等. 新型冠状病毒肺炎病例多种生物样本的病毒核酸检测结果[J]. **华西医学**, 2020, 35(2):132-136. DOI: 10.7507/1002-0179.202002063. SHI Shaorui, NIE Bin, GUO Yu, et al. Detection of novel coronavirus nucleic acid in various biological samples from patients with novel coronavirus pneumonia[J]. **West China Medical Journal**, 2020, 35(2):132-136. DOI: 10.7507/1002-0179.202002063. (in Chinese)
- [14] 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.

[本文审编 严杰 余方]