

2019 新型冠状病毒的基因组学初探

张乐海¹ 王莹² 盖中涛²

¹山东大学齐鲁儿童医院科教外事科, 济南 250022; ²济南市儿科医学研究所 250022

通信作者: 盖中涛, Email: gaizhongtao@sina.com

【摘要】新型冠状病毒肺炎疫情正成为全球关注的焦点。作为一种新发现的病毒, 2019新型冠状病毒(2019-nCoV)的来源、是否变异、感染途径等问题尚待研究。此文通过对2019-nCoV核苷酸序列进行分析, 并就目前关于2019-nCoV的病毒起源、核酸序列、遗传关系、传播途径和感染机制等分子生物学方面的研究结合个人对基因组序列分析进行了综述。

【关键词】冠状病毒属; 来源; 变异; 生物信息学

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4149.2020.01.015

Genomic study of 2019-nCoV

Zhang Lehai¹, Wang Ying², Gai Zhongtao²

¹Department of Science, Education and Foreign Affairs, Qilu Children's Hospital, Shandong University, Jinan 250022, China; ²Jinan Institute of Pediatric Medicine, Jinan 250022, China

Correspondent author: Gai Zhongtao, Email: gaizhongtao@sina.com

【Abstract】 Novel coronavirus pneumonia epidemic is becoming the focus of global attention. As a newly discovered virus, the source, mutation and infection route of 2019-nCoV need to be studied. In this paper, the nucleotide sequences of 2019-nCoV in GISAID and other databases are analyzed, and the current molecular biology studies on virus origin, nucleic acid sequence, genetic relationship, transmission route and infection mechanism of 2019-nCoV are reviewed.

【Key words】 Coronavirus; Source; Variation; Bioinformatics

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4149.2020.01.015

2019年12月新型冠状病毒肺炎疫情发生以来, 已成为全社会高度关注和面对的严峻问题。2019新型冠状病毒(2019-nCoV)作为一种新发现的致病性病毒受到国内外广泛关注。关于2019-nCoV的来源、变异情况、感染途径、人际传播等的认识正在不断刷新, 本文就病毒的发现过程、基因组学研究等现状结合个人对基因组序列分析做一综述。

一、2019-nCoV的发现及来源

2019-nCoV的来源主要聚焦在武汉华南海鲜市场, 该市场被认为可能是疫情的起源地。高福团队对该地区肺炎患者的样本进行全基因组测序发现了一种从未见过的乙型冠状病毒属(beta-coronavirus)病毒。该病毒从感染者气道上皮细胞中分离出, 随后暂时命名为2019-nCoV, 这种病毒归于正冠状病毒亚科, 但形成了另外一簇的进化分枝。2019-nCoV被认定这种病毒是SARS冠状病毒的姊妹病毒, 成为可以感染人类的冠状病毒科中的第7个成员^[1]。

目前, 学界认为可能是一种携带2019-nCoV的动物将病毒传播给了人类。Cohen^[2]引用了进化生物学家Kristian Andersen关于病毒来源的分析, 认为2019-nCoV可能由市场之外感染的人将病毒带到了市场上, 或是一组(或一只)受感染的动物将病毒带进了市场。2020年1月22日, 中国的一个研究小组称蛇是本次病毒传播的罪魁祸首^[3]。但许多科学家质疑这种说法, 表示并没有证据表明病毒可以感染哺乳动物和鸟类以外的其他物种。

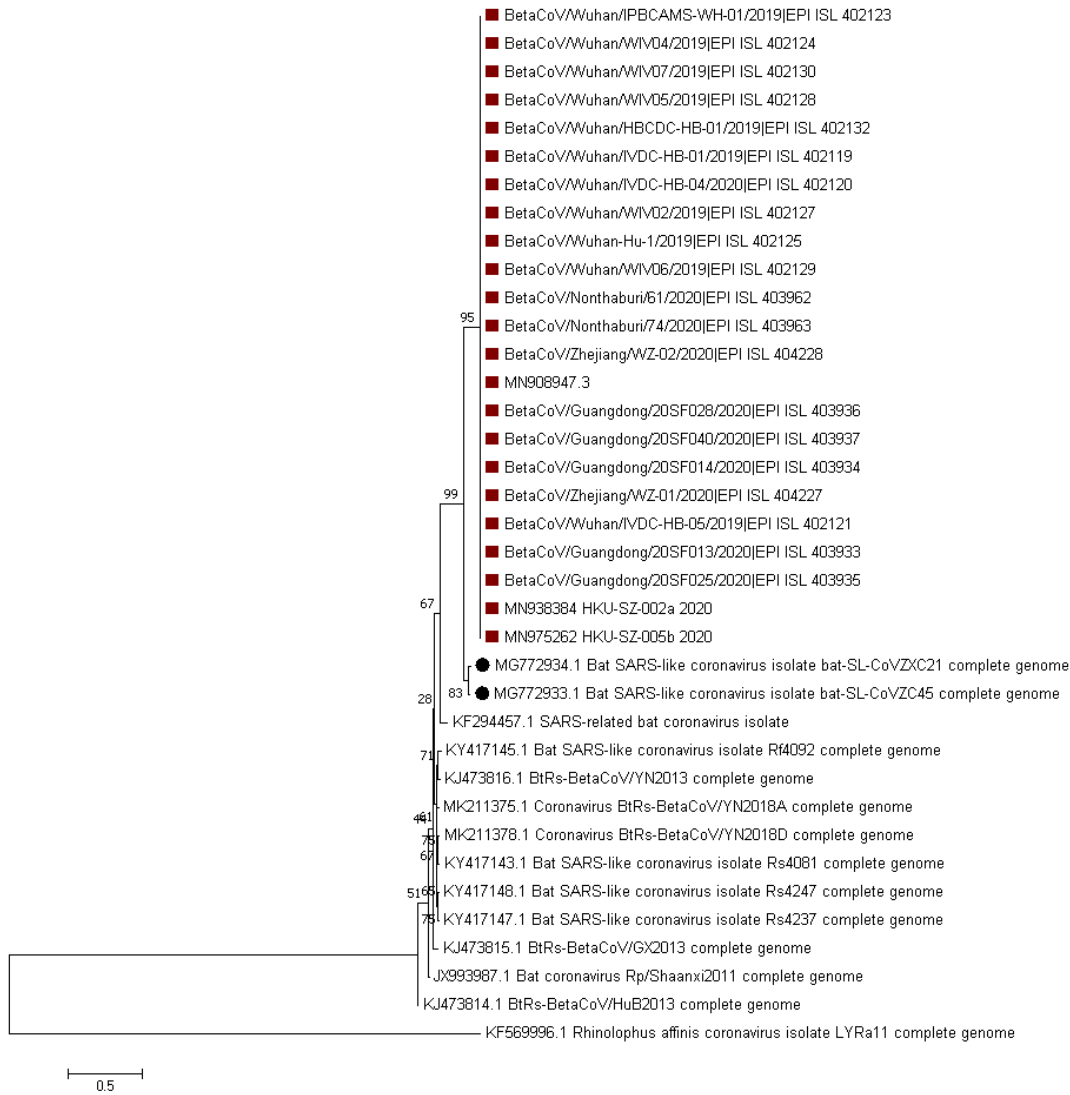
Callaway和Cyranosk^[4]综合了多位学者的意见, 认为蛇可能不是2019-nCoV的中间宿主。

武汉病毒研究所的科学家团队发现 2019-nCoV 与一种蝙蝠中的冠状病毒序列一致性高达 96.2%^[5]。Wu 等^[6]研究了来自武汉海鲜市场的 7 名患者,收集了患者支气管肺泡灌洗液,利用测序技术鉴定出了 2019-nCoV。病毒全基因组分析显示,该病毒与 SARS 冠状病毒接近(89.1%的核苷酸相似性),SARS 冠状病毒来自蝙蝠并有基因重组历史。Robertson^[7]对 2019-nCoV Wuhan-Hu-1 株全基因组序列进行进化分析,认为 2019-nCoV 与 β 冠状病毒属中的蝙蝠冠状病毒关系最为密切,并且其系统发育聚类始终是 SARS 相关蝙蝠冠状病毒的姊妹群。来自 9 名患者的 10 个 2019-nCoV 基因组序列同源性达 99.98% 以上,与 2018 年 SARS 相关冠状病毒 bat-SL-CoVZC45 和 bat-SL-CoVZXC21 密切相关,因此蝙蝠或为 2019-nCoV 潜在的起源^[5]。此外,北京大学和浙江大学使用深度学习算法预测武汉 2019-nCoV 的宿主及传染性,结果表明蝙蝠和水貂可能是 2019-nCoV 的两个来源,中间宿主可能为水貂^[8]。

二、2019-nCoV 的基因组序列研究

2020 年 1 月 5 日,2019-nCoV 的第一个基因组序列数据^[9]上传到 NCBI 后,陆续有从患者样本中分离 2019-nCoV 基因组序列在 GISAID 平台发布,国家基因库生命大数据平台(<https://db.cngb.org/datamart/disease/DATAdis19>)在进一步确认对末端序列的完成和相关伦理审批合规后,于 2020 年 1 月 22 日将 2019-nCoV 序列正式公布,这为研究分析 2019-nCoV 的进化来源、变异提供了第一手资料。

在 GISAID 数据库和 NCBI 数据库下载 2019-nCoV 序列(MN908947.3、MN975262、MN938384 下载于 NCBI,其它均下载于 GISAID 数据库)。以 BetaCoV/Wuhan/IVDC-HB-01 S 基因核苷酸在 NCBI 数据库搜索序列相似度中等一致的基因,经 blast 对齐后制作进化树,以 DNASTAR 分析所有 2019-nCoV 核苷酸序列变异,用 SIMPLOT 分析核苷酸的相似性。结果表明现有的 23 个 2019-nCoV 全基因组均分布在一个大的进化分支上(图 1),除 BetaCoV/Wuhan/IVDC-HB-04 在核苷酸 18531-18587 缺失(以 MN908947.3 核苷酸序列为参考)外,基因组序列同源性达到 100%(图 2)。以 BetaCoV/Wuhan/IVDC-HB-01 和 BetaCoV/Wuhan/IVDC-HB-04 为代表株,分析与 SARS 冠状病毒(NC_004718)、MERS 冠状病毒 Human betacoronavirus 2c EMC/2012 (JX869059)及 SARS 相关冠状病毒 bat-SL-CoVZC45 和 bat-SL-CoVZXC21 核苷酸同源性,结果与 SARS 冠状病毒同源性达 80.0%~80.3%,与 MERS 冠状病毒同源性达 53.5%~53.6%,与 2019-nCoV 进化关系最近的 SARS 相关冠状病毒 bat-SL-CoVZXC21 和 bat-SL-CoVZC45 核苷酸同源性达 88.1%~88.5%(图 3),2019-nCoV BetaCoV/Wuhan/IVDC-HB-01 与 bat-SL-CoVZXC21 株非常相似(图 4),与现有发表的观点一致^[1,5]。希腊雅典大学、希腊雅典国家公共卫生组织为确定 2019-nCoV 的遗传关系,在 sarbecovirus 亚属内寻找可能的重组,表明 2019-nCoV 虽然与整个基因组中的 BatCoV-RaTG13 序列相似性为 96.3%,但与 Bat-SARS 相关冠状病毒序列的聚类不一致^[10]。在跨越前 11498 个核苷酸的 5' 部分和跨越 24341-30696 个位置的最后 3' 部分中,2019-nCoV 和 RaTG13 与蝙蝠非典型冠状病毒序列形成一个单一的簇,而在跨越 ORF1a 的 3' 端、ORF1b 和几乎一半的峰区的中间区域,2019-nCoV 和 RaTG13 在 sarbecovirus 分支内分为一个单独的远缘谱系。因此 2019-nCoV 和 RaTG13 之间的遗传相似性水平表明,后者并未提供导致人类暴发的确切变异,但 2019-nCoV 起源于蝙蝠的假设非常可能,该研究证明 2019-nCoV 不是镶嵌病毒,几乎一半的基因组都是由 betacoronavirus 一个不同的谱系组成。而 Wu 等^[11]将 2019-nCoV 与 SARS 冠状病毒和 SARS 相关冠状病毒的基因组序列进行对比分析发现这些病毒间有 380 个氨基酸替换,可能导致了功能和致病性差异。这些基因组特征及其与宿主趋向性、人际传播力和毒力的潜在联系需要进一步关注。



注：红色方框为 2019 新型冠状病毒

图 1 23 个 2019 新型冠状病毒同源进化分析

一致性百分比

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23			
1	■	99.5	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	1	EPI_ISL_402119	
2	0.0	■	99.5	99.5	99.5	99.5	99.5	99.5	99.5	99.5	99.5	99.5	99.5	99.5	99.5	99.5	99.5	99.5	99.5	99.5	99.5	99.5	99.5	99.5	2	EPI_ISL_402120
3	0.0	0.0	■	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	3	EPI_ISL_402121
4	0.0	0.0	0.0	■	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	4	EPI_ISL_402123
5	0.0	0.0	0.0	0.0	■	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	5	EPI_ISL_402124
6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	■	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	6	EPI_ISL_402125
7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	■	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	7	EPI_ISL_402127
8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	■	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	8	EPI_ISL_402128
9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	■	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	9	EPI_ISL_402129
10	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	■	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	10	EPI_ISL_402130
11	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	■	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	11	EPI_ISL_402132
12	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	■	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	12	EPI_ISL_403962
13	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	■	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	13	EPI_ISL_403963
14	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	■	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	14	EPI_ISL_403933
15	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	■	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	15	EPI_ISL_403934
16	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	■	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	16	EPI_ISL_403935
17	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	■	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	17	EPI_ISL_403936
18	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	■	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	18	EPI_ISL_403937
19	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	■	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	19	EPI_ISL_404227
20	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	■	100.0	100.0	100.0	100.0	20	EPI_ISL_404228
21	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	■	100.0	100.0	100.0	21	MN908947
22	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	■	100.0	100.0	22	MN938384
23	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	■	100.0	23	MN975262

图 2 23 个 2019 新型冠状病毒序列核苷酸同源性分析

		一致性百分比						
离散度		1	2	3	4	5	6	
	1	■	99.5	88.3	88.5	80.3	53.6	1
	2	0.0	■	88.1	88.2	80.0	53.5	2
	3	13.1	13.1	■	97.4	81.6	52.9	3
	4	13.0	13.0	2.6	■	81.5	52.8	4
	5	23.5	23.6	21.6	21.8	■	52.9	5
	6	71.2	71.3	73.3	73.4	73.5	■	6
		1	2	3	4	5	6	

EPI_ISL_402119

EPI_ISL_402120

MG772934.1_Bat_SARS-like_coronavirus

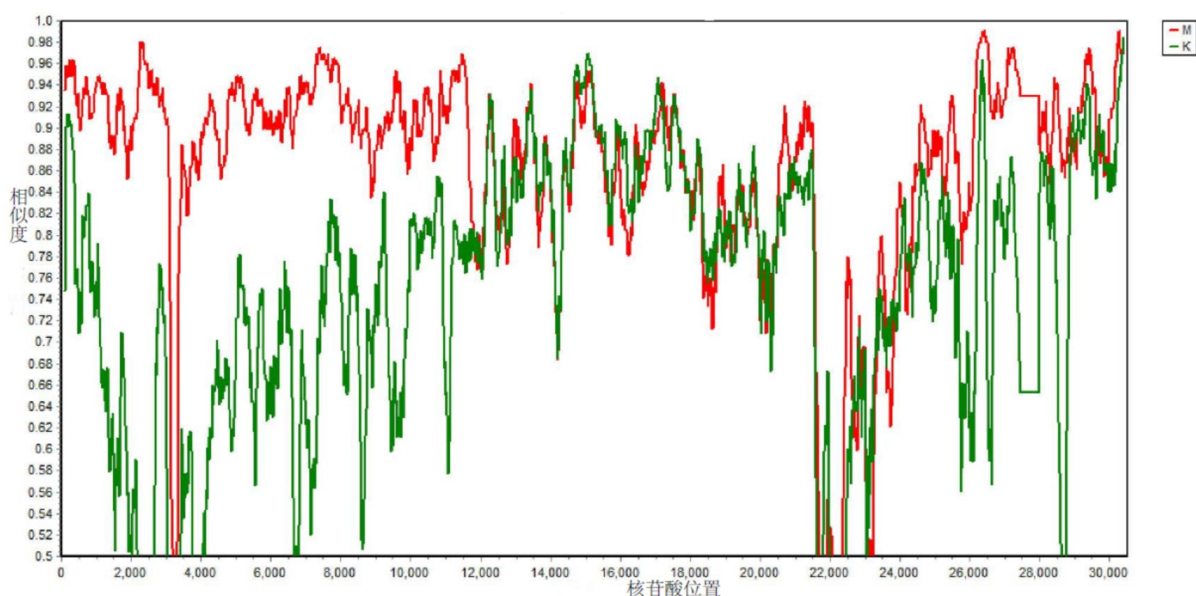
MG772933.1_Bat_SARS-like_coronavirus

NC_004718

JX869059

注：EPI_ISL_402119 为 2019 新型冠状病毒 BetaCoV/Wuhan/IVDC-HB-01；EPI_ISL_402120 为 2019 新型冠状病毒 BetaCoV/Wuhan/IVDC-HB-04；NC_004718 为 SARS 冠状病毒；JX869059 为 MERS 冠状病毒 Human betacoronavirus 2c EMC/2012

图 3 2019 新型冠状病毒与 SARS、MERS 及 Bat_SARS-like 冠状病毒核苷酸同源性分析



注：2019 新型冠状病毒 BetaCoV/Wuhan/IVDC-HB-01 为 Query；M 红色为 SARS 相关冠状病毒 bat-SL-CoVZC21；K 绿色为其他 SARS 相关冠状病毒

图 4 2019 新型冠状病毒相似性分析

三、2019-nCoV 的传播及感染机制

越来越多的研究证实 2019-nCoV 存在人际传播^[12-14]，而关于 2019-nCoV 的传播动力学及传播方式仍不十分明了^[15]。2019-nCoV 进入细胞的受体与 SARS 冠状病毒均为血管紧张素转化酶 2(ACE2)^[5]，ACE2 为 SARS 冠状病毒和 NL63 的受体^[16]。同济医学院报告认为亚裔男性样本的 ACE2 表达水平是白人/非洲人的 5 倍^[17]。Zhang 等^[18]通过单细胞转录组鉴定了正常人肺和胃肠系统中表达 ACE2 的细胞组成和比例，结果表明 ACE2 对于 2019-nCoV 进入 HeLa 细胞至关重要，数据表明 ACE2 可能是 2019-nCoV 的受体，并发现 ACE2 不仅在肺 2 型肺泡上皮细胞(AT2)中表达，而且也存在于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，2019-nCoV 感染的肠道症状可能与侵袭表达 ACE2 的肠上皮细胞有关。这些证据表明，2019-nCoV 可能存在多样化的潜在感染途径，有待进一步深入研究，这对防控 2019-nCoV 感染的健康政策制定有一定影响^[19]。

四、结语

目前,关于2019-nCoV的许多重要问题尚未得到解答,包括其起源、流行程度和在人类中传播的持续时间、感染其他动物宿主的能力以及人类感染的范围和发病机理等^[20]。基于当前的研究,尽管科学家把2019-nCoV的起源锁定在蝙蝠,但其是否经过中间宿主再传播到人,除武汉海鲜市场外,是否还存在另外的传染源,传染途径除呼吸道外是否存在消化道传播等问题仍需进一步探索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhu N, Zhang DY, Wang YL, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J/OL]. N Engl J Med, [2020-02-02]. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001017?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
- [2] Cohen J. Wuhan seafood market may not be source of novel virus spreading globally[EB/OL]. [2020-01-26]. <https://www.sciencemag.org/news/2020/01/wuhan-seafood-market-may-not-be-source-novel-virus-spreading-globally>.
- [3] Ji W, Wang W, Zhao X, et al. Homologous recombination within the spike glycoprotein of the newly identified coronavirus may boost cross-species transmission from snake to human[J/OL]. J Med Virol, [2020-02-02]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25682>. DOI: 10.1002/jmv.25682.
- [4] Callaway E, Cyranoski D. Why snakes probably aren't spreading the new China virus[EB/OL]. [2020-01-23]. <https://www.nature.com/articles/d41586-020-00180-8#ref-CR>.
- [5] Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding[J]. Lancet, pii: S0140-6736(20)30251-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- [6] Wu F, Zhao S, Yu B, et al. Complete genome characterisation of a novel coronavirus associated with severe human respiratory disease in Wuhan, China[J/OL]. BioRxiv, [2020-02-02]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.24.919183v1>. DOI: 10.1101/2020.01.24.919183.
- [7] Robertson DL. nCoV's relationship to bat coronaviruses & recombination signals (no snakes) - no evidence the 2019-nCoV lineage is recombinant[EB/OL]. [2020-02-02]. <http://virological.org/t/ncovs-relationship-to-bat-coronaviruses-recombination-signals-no-snakes-no-evidence-the-2019-ncov-lineage-is-recombinant/331>.
- [8] Guo Q, Li M, Wang CH, et al. Host and infectivity prediction of Wuhan 2019 novel coronavirus using deep learning algorithm[J/OL]. BioRxiv, [2020-02-02]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.21.914044v3>. DOI: 10.1101/2020.01.21.914044.
- [9] Wuhan seafood market pneumonia virus isolate Wuhan-Hu-1, complete genome[EB/OL]. [2020-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947>.
- [10] Paraskevis D, Kostaki EG, Magiorkinis G, et al. Full-genome evolutionary analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event[J/OL]. BioRxiv, [2020-02-02]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.26.920249v1>. DOI: 10.1101/2020.01.26.920249.
- [11] Wu AP, Peng YS, Huang BY, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China[J/OL]. Cell Host & Microbe, [2020-02-07]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S193131282030072X?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.chom.2020.02.001.

- [12] Chan JF, Yuan S, Kok KH, 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]. *Lancet*, pii: S0140-6736(20)30154-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
- [13] Phan LT, Nguyen TV, Luong QC, et al. Importation and human-to-human transmission of a novel coronavirus in Vietnam[J/OL]. *N Engl J Med*, [2020-02-02]. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2001272?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed#article_citing_articles. DOI: 10.1056/NEJMc2001272. DOI: 10.1056/NEJMc2001272.
- [14] Li Q, Guan XH, Wu P, et al. Early Transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia[J]. *N Engl J Med*, [2020-02-02]. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001316?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316.
- [15] Liu T, Hu JX, Kang M. Transmission dynamics of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV)[J/OL]. *BioRxiv*, [2020-02-02]. DOI: [10.1101/2020.01.25.919787](https://doi.org/10.1101/2020.01.25.919787).
- [16] Li W, Sui J, Huang IC, et al. The S proteins of human coronavirus NL63 and severe acute respiratory syndrome coronavirus bind overlapping regions of ACE2[J]. *Virology*, 2007, 367(2):367-74. DOI: 10.1016/j.virol.2007.04.035.
- [17] Zhao Y, Zhao ZX, Wang YJ, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV[J/OL]. *BioRxiv*, [2020-02-02]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.26.919985v1>. DOI: 10.1101/2020.01.26.919985.
- [18] Zhang H, Kang ZJ, Gong HY, et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes[J/OL]. *BioRxiv*, [2020-02-02]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.30.927806v1>. DOI: 10.1101/2020.01.30.927806.
- [19] Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J/OL]. *Nature*, [2020-02-03]. <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2012-7>. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- [20] Wang C, Horby PW, Hayden FG, et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern[J]. *Lancet*, 2020, pii: S0140-6736(20)30185-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9.

(收稿日期: 2020-02-02)