

新型冠状病毒肺炎诊治研究进展

李天志, 徐国纲

[基金项目] 北京市自然科学基金面上项目(7192197)

[作者简介] 李天志, 主任医师, 主要从事呼吸系统疾病、军事卫勤及医疗保健管理研究及临床工作。E-mail: litianzhi301@sina.com

[作者单位] 解放军总医院第二医学中心国家老年疾病临床医学研究中心, 北京 100853

[摘要] 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)于 2019 年 12 月开始在我国湖北省武汉市暴发流行, 部分重症患者因多脏器衰竭而死亡。新型冠状病毒(SARS-CoV-2)以呼吸道飞沫传播和密切接触传播为主, 传染性强, 在全球多个国家和地区出现感染和死亡病例。截至目前, 尚无专门针对该病毒的疫苗及特效药物。该文对 COVID-19 的病原学特点、临床症状、感染机制、流行病学、相关药物研究进展以及临床效果等进行综述, 以为临床防治提供参考。

[关键词] 新型冠状病毒; SARS-CoV-2; 新冠病毒肺炎; 发病机制; 治疗措施

[中图分类号] R373.1

[文献标志码] A

[文章编号] 0577-7402(2020)03-

[DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2020.03-

Research updates of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) diagnosis and treatment

LI Tian-Zhi*, QUE Yi-Fan, XU Guo-Gang

National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, the Second Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

*Corresponding author, E-mail: litianzhi301@sina.com

This work was supported by the General Program of Natural Science Foundation of Beijing (7192197)

[Abstract] From December 2019, the outbreak of a novel coronavirus SARS-CoV-2 hit Hubei Province of China. It causes severe acute respiratory syndrome in some patients and notable number of cases died of multiple organ failures. The disease was named by World Health Organisation as 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) on February 11, 2020. The novel coronavirus is mainly spread by respiratory droplets and close contact. It is highly infectious and has been found in many countries and regions around the world. So far, no specific vaccine and specific drugs against SARS-CoV-2 have been developed for clinical use. This article reviews the virological characteristics, clinical symptoms, infection mechanism, epidemiology, research progress and clinical effect of COVID-19.

It could provide new insights for clinical prevention of COVID-19.

[Key words] novel coronavirus; SARS-CoV-2; COVID-19; pathogenesis; treatment measures

自 2019 年 12 月以来,新型冠状病毒感染的肺炎在全球蔓延。2020 年 1 月 30 日,世界卫生组织(WHO)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”。2 月 11 日,WHO 正式将新型冠状病毒肺炎命名为 COVID-19(corona virus disease 2019)。国际病毒分类委员会将该病毒命名为严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)。截至 2020 年 2 月 28 日 23:00,全国累计确诊患者 78962 例,死亡 2791 例^[1]。关于 SARS-CoV-2 的基础研究及临床病例报道持续增多,但目前尚未发现针对此病毒的特效药物及疫苗。本文对目前已有的基础研究和病理报道进行综述,以为临床防治 COVID-19 提供思路。

1 SARS-CoV-2 的病毒学基础

冠状病毒是一类具有包膜的单股正链 RNA 病毒,可感染包括人类在内的众多哺乳动物。临床上发现该病毒首先引起肺部病变,进而引起多个系统疾病。高频重组和高突变率被认为是冠状病毒易于适应新宿主及生态位的主要原因^[2-3]。在 COVID-19 暴发之前,已知可感染人类并引起呼吸道疾病的冠状病毒有 6 种^[4]。其中,导致 2003 年中国 SARS 疫情的严重急性呼吸道综合征冠状病毒(SARS-CoV)和 2012 年的中东呼吸综合征冠状病毒(Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)均是致命性病毒, HCoV-OC43、HCoV-229E、HCoV-NL63 和 HCoV-HKU1 冠状病毒则仅引起轻度上呼吸道症状^[错误!未定义书签。]。

冠状病毒科由 α 、 β 、 γ 、 δ 4 个属组成。Zhu 等^[5]通过对肺炎患者下呼吸道分离出的病毒进行测序发现, SARS-CoV-2 为 β 属冠状病毒。冠状病毒主要由刺突表面糖蛋白(spike protein, S)、小包膜蛋白(envelope protein, E)、基质蛋白(matrix protein, M)和核衣壳蛋白(nucleocapsid protein, N)组成^[6]。其中 S 蛋白可分为两个功能亚基(S1 和 S2), S1 亚基通过与宿主受体结合促进病毒感染, S2 亚基促进膜融合^[7]; N 蛋白则在病毒转录和组装中起关键作用。有研究发现, SARS-CoV-2 与类 SARS-CoV 基因序列的同源性约为 80%, 而与 2018 年在中国浙江省舟山市发现的两种蝙蝠衍生的冠状病毒(bat-SL-CoVZC45 和 bat-SL-CoVZXC21)的同源性高达 88%^[8-10]。相关数据表明, SARS-CoV-2 与蝙蝠 SARS 样冠状病毒的基因序列高度相似, 推测 SARS-CoV-2 的自然宿主可能是蝙蝠。中国华中农业大学 P3 实验室发现 SARS-CoV-2 与穿山甲分离出的冠状病毒同源性达 99%, 提示穿山甲可能为中间宿主^[11]。

2 SARS-CoV-2 的流行病学

大量临床数据分析发现, 大多数病例在湖北省被确诊(占 75%), 且 86% 的患者存在与疫情高发区有关的暴露史。截至目前, 世界各地均有病例暴发, 而其中多处患者与武汉或中国输入病例无关, 其来源需要进一步调查。流行病学研究表明, SARS-CoV-2 传播途径主要为密切接触, 通过飞沫、气溶胶及接触发生人与

人之间的传播^[12-13]。此外,相当一部分患者在感染潜伏期内症状不典型,甚至毫无症状,成为 SARS-CoV-2 的潜在传染源^[14]。目前除在患者鼻、咽拭子标本中检测到病毒外,在患者粪便样本中亦检测到病毒 RNA^[15]。虽然目前尚无粪口传播确诊病例的报道,但这种潜在传播途径仍需进一步调查证实。

3 COVID-19 的发病机制

冠状病毒S蛋白是病毒感染和疾病发生中的关键蛋白。Imai等^[16]研究证实,SARS-CoV与人体血管紧张素转换酶2(ACE2)结合并降低其表达,最终导致疾病发生。研究发现,与SARS-CoV相比,SARS-CoV-2的S蛋白中与人体ACE2结合的5个关键氨基酸中有4个发生了变化,变化后的氨基酸在整体上维持了SARS-CoV的S蛋白与ACE2相互作用的原结构构象,甚至亲和力更高^[10],这可能导致SARS-CoV-2比SARS-CoV具有更强的感染力。由此推测SARS-CoV-2依然是通过ACE2感染人体并导致疾病发生。

尽管目前尚无病理学检查明确病毒是否在人体内多处组织繁殖,还是仅在肺部增殖并释放毒素引起多器官衰竭(MOF),但受体的表达及分布可能与病毒感染的途径及范围有关。研究发现,ACE2 在人类肺脏、小肠、心肌组织以及口腔内均有表达^[17]。Zhao 等^[18]指出,ACE2 在肺脏主要表达于肺泡II型上皮细胞。此外,SARS-CoV-2 还可能作用于淋巴细胞,在体内诱发细胞因子风暴,产生一系列免疫反应,导致过度炎症和器官损伤^[19]。

早期研究表明,血清中促炎细胞因子如白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-12、干扰素 γ (IFN- γ)等的增加与炎症的发生和广泛的肺损伤有关^[20]。临床发现,SARS-CoV-2感染患者血浆中IL-7、IL-8、IL-10、IFN- γ 、TNF- α 等炎性因子水平均高于健康成人,且ICU患者比非ICU患者更高,表明细胞因子风暴与疾病的严重程度有关^[21]。然而,SARS-CoV-2感染引发细胞因子风暴的信号转导途径尚未完全阐明,临床治疗方法和手段也有待进一步研究。SARS患者病检结果显示,除肺组织外,在脾脏、淋巴组织等多个免疫器官中均发现了病毒且造成了病理损伤^[22]。2020年2月17日,王福生院士团队^[23]在首例对新冠肺炎死亡患者的病理解剖中检查肺、肝、心脏组织发现,肺部表现为双侧弥漫性肺泡损伤伴细胞纤维黏液性渗出,右肺组织可见明显的肺泡上皮细胞脱落和透明膜形成,左肺组织表现为肺水肿和肺透明膜形成。双肺均可见间质内以淋巴细胞为主的单个核细胞炎性浸润,肺泡腔出现多核巨细胞和非典型增大的肺泡细胞。肝活检标本显示中度的微血管脂肪样变性以及轻度的肝小叶汇管区活动性炎症。心肌间质中有少量单个核细胞炎性浸润。外周血流式细胞术分析显示,外周CD4⁺和CD8⁺细胞数量大大减少,但其状态却被过度激活,且CD4⁺T细胞中具有高度促炎效应的CCR4⁺CCR6⁺Th17细胞增加,CD8⁺T细胞有高浓度的细胞毒性颗粒,能够部分解释该患者的严重免疫损伤。表明除肺脏外,病毒还可能攻击人免疫系统,严重者可引发MOF甚至死亡。因此,笔者推测免疫系统遭受攻击引起的免疫失衡可能导致COVID-19患者症状加重甚至不良预后。

4 COVID-19 的临床表现

研究发现，COVID-19主要症状为发热、干咳和乏力等。感染患者很少有明显的上呼吸道体征和症状。Wang等^[24]在确诊感染SARS-CoV-2的138例患者中发现，所有患者胸部计算机断层扫描(CT)均显示双侧肺部斑片状阴影或磨玻璃状混浊。研究发现，ACE2在肠道表达减少可影响氨基酸的稳态，导致肠道易感性增加，引起腹泻等症状^[25]。此外，在诊断COVID-19的同时，要与流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒等其他病毒性肺炎和非感染性疾病如血管炎、皮炎、机化性肺炎进行鉴别。

临床数据表明，ICU患者比普通患者年龄更大，>70岁的人群从出现首次症状到死亡的中位天数短于<70岁的人群。表明年龄及基础性疾病可能是导致严重并发症甚至死亡的危险因素。此外，研究显示，男性ACE2受体表达高于女性，成年人明显高于儿童，这可能是儿童发病少、女性比男性发病少的原因^[错误!未定义书签]。^[26] Huang等^[27]报道，SARS-CoV-2感染患者与SARS-CoV患者的临床表现十分相似。病情严重者可进展为急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。同时，实验室检查发现，SARS-CoV-2感染可能与细胞免疫缺陷、凝血激活、心肌损伤、肝损伤和肾损伤有关。上述实验室异常与以前MERS-CoV和SARS-CoV感染患者的检测结果相似^[28]。Burrell等^[29]研究表明，ACE2在梗塞的心肌组织中表达上调，可能起到心肌保护作用。侯涛等^[30]发现，在治疗过程中出现心肌酶升高，特别是心肌激酶(CK)及心肌激酶同工酶(CKMB)升高，提示患者病情严重并预示有恶化倾向，甚至可引起暴发性心肌炎。SARS-CoV-2、SARS-CoV及MERS-CoV的临床表现异同点如表1所示。

表1 SARS-CoV-2与SARS-CoV、MERS-CoV临床症状比较

Tab.1 Comparison of clinical symptoms of SARS-CoV-2, SARS-CoV and MERS-CoV

特征	SARS-CoV-2 ^{错误!未定义书签。}	SARS-CoV	MERS-CoV
潜伏期(中位值, d)	4	5	5
临床表现(常见症状)	发热(87.9%)，咳嗽(67.7%)，腹泻(3.7%)，呕吐(5%)	发热(99%~100%)，咳嗽(62%~100%)，寒战(15%~73%)，呼吸急促(40%~42%)，腹泻(20%~25%)	发热(98%)，寒战(87%)，咳嗽(83%)，呼吸急促(72%)，腹泻(26%)
实验室指标	白细胞减少(33.7%)，淋巴细胞减少(82.1%)，血小板减少(36.2%)，乳酸脱氢酶升高(41.0%)	白细胞减少(25%~35%)，淋巴细胞减少(68%~85%)，血小板减少(40%~45%)，乳酸脱氢酶	白细胞减少(14%)，淋巴细胞减少(32%)，血小板减少(36%)，乳酸脱氢酶升高(48%)

升高(50%~71%)

放射学检查	CT 异常(76.4%)。已有文献报道的典型表现为 ICU 患者双侧多发小叶及亚节段性实变, 非 ICU 患者双侧呈磨砂玻璃样阴影及亚节段性实变。	胸部 X 线或 CT 异常(94%~100%)。报告显示典型表现为单侧/双侧磨玻璃样模糊影或局灶性单侧/双侧实变。住院患者易发展为双侧实变。	胸部 X 线或 CT 异常(90%~100%)。报告显示典型表现为单侧/双侧斑片状或浸润影, 双侧肺门浸润影, 节段性/大叶性混浊、磨玻璃样混浊以及可能会有胸腔积液。通常情况下, 下叶比上叶受影响更为严重, 且影像学方面会比 SARS 进展更快。
-------	---	--	---

¹关于 SARS-CoV-2 的数据来自最新记录的 1099 例住院患者; CT. 计算机断层扫描; MERS. 中东呼吸综合征; SARS. 严重急性呼吸窘迫综合征

5 COVID-19 治疗研究进展

对患者的支持治疗通常是标准治疗方案, 因为尚未确定任何有效的抗病毒治疗方法。用药时主要根据患者临床情况, 分析选择相应药物。目前已经报道用于感染患者的药物包括抗病毒药瑞德西韦(remdesivir)、洛匹那韦/利托那韦(lopinavir-ritonavir)等, 抗真菌药, 激素类药物, 中医组方, 以及对症支持措施。特别值得一提的是, 瑞德西韦被 WHO 认为可能是目前唯一有效药物, 将在多个国家开展临床试验。

5.1 抗病毒治疗 洛匹那韦/利托那韦是已批准上市的抗病毒药物, 其主要成分为蛋白酶抑制剂洛匹那韦, 主要通过阻断 Gag-Pol 聚蛋白的裂解产生抗病毒作用。洛匹那韦可与其他药物联合治疗人类免疫缺陷病毒-1(HIV-1), 也曾治疗 MERS-CoV 中发挥作用。在治疗 SARS 时发现, 与单独使用利巴韦林相比, 同时联合洛匹那韦/利托那韦治疗的患者死亡风险较低^[31]。

瑞德西韦是一种治疗埃博拉病毒的核苷类似物^{错误!未定义书签。9]}。美国首例确诊患者在静脉注射瑞德西韦后, 临床症状改善, 氧饱和度上升, 双下肺啰音消失^{错误!未定义书签。1]}。有研究发现, 瑞德西韦能有效降低 MERS-CoV 感染小鼠肺组织中的病毒滴度, 改善肺组织损伤, 且疗效优于洛匹那韦/利托那韦联合 IFN-β 治疗组^[32]。但仍需进行临床研究以确保该药的安全性和有效性。在使用药物时, 要注意药物的不良反应以及联合用药时的相互作用, 尽量减少不良反应的发生。

5.2 抗菌治疗 早期关于 138 例住院患者的药物治疗情况^{错误!未定义书签。1]}表明, 64.4%的患者在接受抗

病毒治疗同时接受了抗菌治疗(包括莫西沙星、头孢曲松、阿奇霉素)¹。老年患者或合并基础性疾病的患者易合并院内细菌和真菌的混合感染,包括鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、黄葡萄球菌、光滑葡萄球菌和白色念珠菌等。其中鲍曼不动杆菌的高耐药率会引起抗感染治疗困难,导致感染性休克,为重症患者的治疗增加难度,因而在治疗中应根据患者情况选择是否应用抗菌药。

5.3 激素治疗 部分急性肺损伤和 ARDS 是由宿主免疫反应引起的,临床实践中经常使用类固醇类药物抑制肺部炎症,但一直备受争议。Chen 等^[19]研究 99 例感染患者发现,19%的患者接受了糖皮质激素治疗。虽然有回顾性研究报道使用糖皮质激素可能在治疗过程中有所益处,但也有研究者提出类固醇类药物可能抑制免疫反应,减慢病原体的清除,且毒副作用明显,因而不推荐使用^[33]。由于缺乏明确的证据但又有迫切的临床需求,中国胸科学会专家们就此制定了一份专家共识声明-《新型冠状病毒肺炎糖皮质激素使用的建议》,认为对同时满足以下 4 个条件者可予以糖皮质激素治疗:①成人(年龄≥18 岁);②经过聚合酶链式反应(PCR)或血清抗体确诊的新型冠状病毒感染患者;③症状(包括发热、咳嗽或其他相关感染症状)发生 10d 以内,影像学证实为肺炎且快速进展;④静息未吸氧状态下,患者血氧饱和度(SpO₂)≤93%或呼吸急促(呼吸频率≥30 次/min)或氧合指数≤300 mmHg^[34]。

5.4 中医治疗 从中医角度讲,COVID-19 的病机在于湿郁于肺,及早正确及时的除湿、通腑泄浊是治疗的关键环节^[35]。目前推荐的药物包括金花清感颗粒、连花清瘟胶囊、疏风解毒胶囊、血必净注射液、痰热清注射液等。研究表明,血必净联合抗菌药物治疗总有效率显著高于对照组(92.31% vs. 69.23%, $P<0.05$)^[36]。研究 590 例成人病毒性肺炎发现,痰热清注射液在治疗有效率、胸片改变时间、平均住院天数等方面有优势^[37]。因此建议注重中西医相结合,以提高治愈率。

5.5 其他治疗措施 除上述药物用于治疗患者外,还应注意对患者基础性疾病的治疗。可能或已经出现暴发性心肌炎的患者,由于没有明确证据支持与 SARS-CoV-2 相关,因此要积极给予支持治疗,改善预后。此外,在对感染患者的治疗中,可使用肠道微生态调节剂,避免肠道免疫力下降而继发细菌感染,还可使用免疫球蛋白输注治疗以提高患者免疫力。

6 展望

SARS-CoV-2 感染人群潜伏期长,早期诊断隔离可在一定程度上减少聚集性发病,同时也可危重症患者争取更多的治疗时间。在早期诊断患者时,需要详细挖掘流行病学史,并按照相关诊治方案,将临床症状、实验室指标以及影像学检查相结合,进行综合诊断,尽早确诊并干预。现阶段治疗药物及疫苗仍在开发试验中,医师要结合患者病情酌情分析使用药物,还要注意合并基础性疾病的患者,尝试以中西医相结合进行治疗,提高疗效。同时,越来越多的证据表明,SARS-CoV-2 感染患者存在免疫失衡,因此建议在抗病毒治疗的基础上注意调整患者免疫系统,通过药物扰乱病毒在患者体内赖以生存的组学环境,抑制过度激活的局部免疫反应,促进机体抗病毒免疫恢复,助力患者康复。

除上述要点外, 本文对于临床症状所引用的样本基于目前已报道病例, 关于症状、药物疗效以及各类并发症等可能会在后续大样本调查中得以更新阐明。

【参考文献】

- [1] Health Emergency Response Office. Up to 24:00 February 14 novel coronavirus pneumonia epidemic situation[EB/OL]. 2020-02-15. http://www.nhc.gov.cn/xcs/new_index.shtml. [卫生应急办公室. 截至2月14日24时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况[EB/OL]. 2020-02-15. http://www.nhc.gov.cn/xcs/new_index.shtml.]
- [2] Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis[J]. *Adv Virus Res*, 2011, 81: 85-164.
- [3] Lau SK, Lau CC, Chan KH, *et al*. Delayed induction of proinflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: implications for pathogenesis and treatment[J]. *J Gen Virol*, 2013, 94(Pt 12): 2679-2690.
- [4] Su S, Wong G, Shi W, *et al*. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses[J]. *Trends Microbiol*, 2016, 24(6): 490-502.
- [5] Zhu N, Zhang DY, Wang WL, *et al*. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(2): 727-733.
- [6] Wu A, Peng Y, Huang B, *et al*. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China[J]. *Cell Host Microbe*, 2020, pii: S1931-3128(20)30072-X. doi: 10.1016/j.chom.2020.02.001.
- [7] Li F. Evidence for a common evolutionary origin of coronavirus spike protein receptor-binding subunits[J]. *J Virol*, 2012, 86(5): 2856-2858.
- [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]. *Lancet*, 2020, 395(10224): 565-574.
- [9] Wu F, Zhao S, Yu B, *et al*. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China[J]. *Nature*, 2020. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3.
- [10] Zhou P, Yang XL, Wang XG, *et al*. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. *Nature*, 2020. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- [11] Benvenuto D, Giovannetti M, Ciccozzi A, *et al*. The 2019-new coronavirus epidemic: evidence for virus evolution[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(4): 455-459.
- [12] Guan W, Ni Z, Hu Y, *et al*. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China[J]. *N Engl J Med*, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- [13] Li Q, Guan X, Wu P, *et al*. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia[J]. *N Engl J Med*, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.

- [14] Rothe C, Schunk M, Sothmann P, *et al.* Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany[J]. *N Engl J Med*, 2020. doi: 10.1056/NEJMc2001468.
- [15] Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, *et al.* First case of 2019 novel coronavirus in the United States[J]. *N Engl J Med*, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001191.
- [16] Imai Y, Kuba K, Ohto-Nakanishi T, *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in disease pathogenesis[J]. *Circ J*, 2010, 74(3): 405-410.
- [17] Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, *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.
- [18] Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, *et al.* Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV[J]. *BioRxiv*, 2020. doi: 10.1101/2020.01.26.919985.
- [19] 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): 15-21.
- [20] Wong CK, Lam CWK, Wu AKL, *et al.* Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome[J]. *Clin Exp Immunol*, 2004, 136(1): 95-103.
- [21] Bassetti M, Vena A, Roberto Giacobbe D. The novel Chinese coronavirus (2019-nCoV) infections: challenges for fighting the storm[J]. *Eur J Clin Invest*, 2020, 50(3): e13209.
- [22] 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.
- [23] Xu Z, Shi L, Wang Y, *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, pii: S2213-2600(20)30076-X. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- [24] Wang D, Hu B, Hu C, *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China[J]. *JAMA*, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- [25] Perlot T, Penninger JM. ACE2-from the renin angiotensin system to gut microbiota and malnutrition[J]. *Microbes Infect*, 2013, 15(13): 866-873.
- [26] Wang W, Tang J, Wei F, *et al.* Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(4): 441-447.
- [27] Huang CL, Wang YM, Li X, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [28] Kuba K, Imai Y, Rao S, *et al.* A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury[J]. *Nat Med*, 2005, 11(8): 875-879.
- [29] Burrell LM. Myocardial infarction increases ACE2 expression in rat and humans[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(4): 369-375.

- [30] Hou T. A novel coronavirus pneumonia in Wuhan: a preliminary study of the clinical features of new coronavirus pneumonia[EB/OL]. (2020.1.29). [2020.1.29]. http://news.medlive.cn/all/info-news/show-165664_97.html. [侯涛. 武汉金银潭医生前线手记:新型冠状病毒肺炎临床特征初探[EB/OL]. (2020.1.29). [2020.1.29]. http://news.medlive.cn/all/info-news/show-165664_97.html.]
- [31] Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, *et al*. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings[J]. *Thorax*, 2004, 59(3): 252-256.
- [32] Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV)[J]. *BioScience Trends*, 2020. doi: 10.5582/bst.2020.01020.
- [33] Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury[J]. *The Lancet*, 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2.
- [34] Zhao JP, Hu Y, Du TH, *et al*. Novel coronavirus pneumonia: recommendations for glucocorticoid use[J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2020, 43(00): E007-E007. [赵建平, 胡轶, 杜荣辉, 等. 新型冠状病毒肺炎糖皮质激素使用的建议. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(00): E007-E007.]
- [35] Wang YG, Qi WS, Ma JJ, *et al*. Novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia: clinical characteristics and treatment of TCM[J/OL]. *J Tradit Chin Med*: 1-6. [2020-02-02]. [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辨证治疗初探[J/OL]. *中医杂志*: 1-6. [2020-02-02].]
- [36] Wang WN, Liang HJ. 王卫娜, 梁会娟. Analysis of Xuebijing combined with antibiotics in the treatment of severe pneumonia in ICU[J]. *J Math Med*, 2019, 32(1): 118-119. [王卫娜, 梁会娟. 血必净联合抗菌药物治疗 ICU 重症肺炎分析[J]. *数理医药学杂志*, 2019, 32(1): 118-119.]
- [37] Pan JW. Systematic evaluation of traditional Chinese medicine in the treatment of viral pneumonia[D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2016: 11. [潘家威. 中医药治疗病毒性肺炎的系统评价[D]. 广州: 广州中医药大学, 2016: 11.]