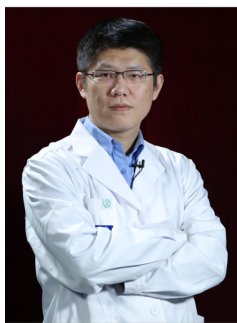


新型冠状病毒感染的特征及应对

王凌航



王凌航, 英国牛津大学临床免疫学博士, 首都医科大学副教授, 硕士生导师; 首都医科大学附属北京地坛医院感染性疾病诊治与研究中心主任医师, 感染病急诊主任, 首都医科大学传染病研究所副所长。北京预防医学会第一届感染病专业委员会青年委员会主任委员; 北京医学会第十一届感染病学分会青年委员会副主任委员, 中华医学会公共卫生分会第十届委员会青年委员会副主任委员; 中国医学救援协会动物伤害救治分会副会长; 中国医院协会传染病医院管理分会艾滋病综合管理专业学组副组长, 北京市青年联合会第十一届委员会委员。中国微生物学会人兽共患病原学专业委员会委员; 全国卫生检疫标准化技术委员会委员; 中华预防医学会旅行卫生分会第四届委员会委员。

自1998年起在北京地坛医院工作至今, 历经2003年SARS、2008年手足口病、2010年H1N1、2013年H7N9等重大疫情, 一直战斗在临床一线, 2014年作为国家卫生计生委抗击埃博拉专家援助几内亚。在地坛医院感染科工作15年, 感染病重症监护病房工作5年; 2006年在法国勒芒医院进修气管镜检查技术后回地坛医院建立了气管镜检查室, 给艾滋病合并肺部机会致病病原感染的检测提供了有力平台, 迄今完成镜下检查400余例。北京医科大学传染病学授课教师, 多年来承担了各类临床带教及临床大课讲授。主要研究方向: 感染免疫和宿主免疫细胞及分子多态性分析。参与感染病科国家临床重点专科建设等多项科研、课题、能力建设项目, 主持“十三五”传染病重大专项子课题等。共发表国内核心期刊文章20篇(通讯作者6篇), SCI 21篇(第一作者8篇)。参编专著3部。

【摘要】2019年12月发生在武汉的“不明原因聚集性肺炎”病例初始判断为与华南海鲜市场点源暴露相关^[1], 中国学者迅速明确了为新型冠状病毒感染所致的肺炎病例^[2], 病原序列特征很快明确, 2020年1月7日, 中国研究者将新型冠状病毒全序列特征上传到NIH GeneBank数据库和GISAID数据库供全球共享, WHO也迅速将新型冠状病毒命名为2019-nCoV^[3]; 关于病毒感染的特征和临床应对, 在此做一述评。

Characteristics and countermeasures of 2019-nCoV infection Wang Linghang. *Emergency Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, 100015 Beijing, China*

Corresponding author: Wang Linghang, Email: ditanwanglinghang@163.com

【Abstract】 Initially reported “cluster of pneumonia cases of unknown etiology” were associated

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2020.01.001

基金项目: “十三五”传染病重大专项“呼吸道病毒性传染病病原谱流行规律及变异研究”子课题“成人下呼吸道感染病原谱流行规律及变异研究”(No. 2017ZX10103004-018)

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院感染病急诊

通信作者: 王凌航, Email: ditanwanglinghang@163.com

with exposure with Huanan Seafood Wholesale Market in Wuhan in December, 2019. Chinese scholars rapidly identified that it was a new coronavirus which caused the pneumonia cases. The virus was thoroughly sequenced and on January 7, 2020, Chinese researchers shared the full genetic sequence of 2019-nCoV through the National Institutes of Health GenBank database and the Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID). Soon later, the virus was named as 2019-nCoV by WHO. This review is for elucidation of the characteristics of the new virus and new disease, simultaneously, the management suggestion of 2019-nCoV infection is also mentioned here.

一、命名

1. 病原的命名：国内当前暂命名为新型冠状病毒，这是继SARS-CoV和MERS-CoV后从野生宿主跨越种系感染人类的第三种可引起严重肺炎表现的冠状病毒^[4-5]，也是人类感染的第7种冠状病毒，此前还包括冠状病毒NL63/229E/OC43/HKU1 4种。病毒尚有待更名，因为以后还可能会再次出现新-新型冠状病毒；对比WHO的命名有了冠状病毒出现的时间概念，命名为2019-nCoV；保留了以后再发生新-新型冠状病毒感染的可能性，这是国内命名可能会面临的变迁。

2. 疾病的命名：国内当前暂命名为“新型冠状病毒肺炎”，因为初期发生的引起重视的病例主要以肺炎病变为主，引起的疾病负担和关注主要为“不明原因肺炎”，在后续确定人-人的传播过程中，陆续有轻症病例和无症状病原携带病例出现。“肺炎”不能概括所有感染者临床特征。虽然临床影像学上出现间质性肺炎，肺外带斑片影、磨玻璃样影，有强烈诊断“新型冠状病毒肺炎”提示效应，但不一定所有2019-nCoV感染者都表现为“肺炎”；当前文献^[6]中有NCIP (new coronavirus-infected pneumonia) 的命名法，和中文对应的很好；但是WHO也根据疾病谱特征建议更名为“2019-nCoV急性呼吸道疾病”，能够更全面的理解疾病特征。

二、疾病谱

始发病例，引起关注的病例多为重症病例和危重症病例。随着核酸检测试剂的开发，更多的具有流行病学史，出现了急性呼吸道疾病表现的患者通过病原学检测明确为确诊病例，疾病谱将表现为轻症病例或密接人群中发现的无症状感染病例为主，重症和危重症病例相对较少；

新型冠状病毒（2019-nCoV）感染的假想疾病谱应如图1所示。

三、疾病的特征

新型冠状病毒肺炎以发热，干咳，乏力为主要

特征，临床潜伏期一般为5~7 d，可以短至1 d，长达10 d，隔离观察期一般界定为14 d；血象白细胞正常或偏低；CRP轻度升高，胸部影像可以呈现胸膜下斑片影，磨玻璃样影，和间质性肺炎表现^[7]。对于重症肺炎来说，可以多灶，多叶段受累，甚至出现白肺表现。见图2~3。

1. 疾病分型：目前国内还是以肺炎为主要识别特征，分为普通型，重型和危重型；主要根据呼吸氧合情况和脏器受累范围和程度来予以分型，不能覆盖随着疫情防控形势发展，核酸等病原学检测手段的进步涵盖更多的病例，比如密接者发现核酸阳性等病例。我们也看到了在国家卫生健康委密集更新的诊疗方案种，最新试行第5版，加入了轻型

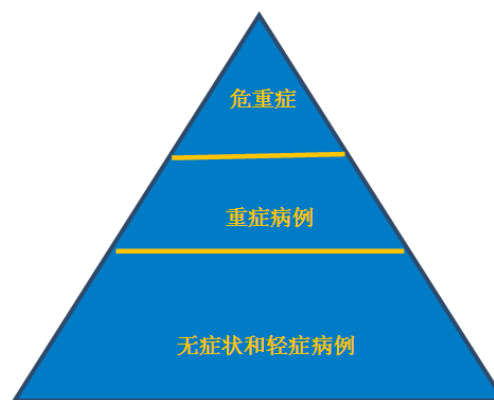


图1 新型冠状病毒（2019-nCoV）感染的假想疾病谱模式图

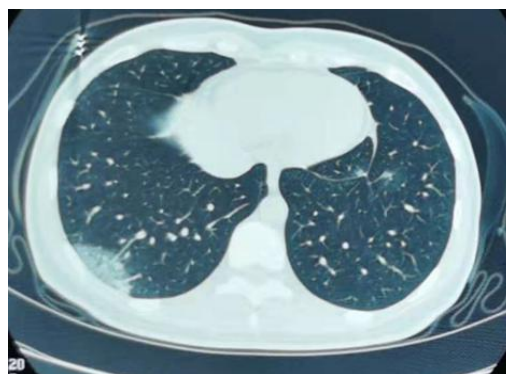


图2 早期胸膜下淡斑片状影



注：肺部影响可见多叶段受累，间质性肺炎，磨玻璃样，实变影

图3 重症肺炎胸部影像

的分型。相较之下，根据上述疾病谱的分类，参考WHO指南，分为单纯性感染（有病原学证据如核酸阳性，但是无明显临床症状），轻度肺炎（有急性呼吸系统症状，但无气促等表现，胸部影像受累范围局限）；重症肺炎（有氧合障碍，指测血氧饱和度 $< 93\%$ ；或氧合指数 < 300 ；肺部影像受累范围扩大，明显）以及急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome, ARDS）共4型，显得更加合理。

2. 高危人群：新型冠状病毒感染的高危人群不同于流感，流感的高危人群包括5类：老年人（ > 65 岁）；婴幼儿（ < 5 岁）；有基础疾病患者（慢性阻塞性肺疾病患者，慢性充血性心力衰竭患者，慢性肾脏病患者等）；免疫功能缺陷人群（长期服用免疫抑制剂或AIDS等免疫低下状况）；孕妇（尤其是28周以后的孕妇），此外还包括体重指数特别大的人；但对于新型冠状病毒感染的患者，根据当前病例资料，主要的高危人群主要在于老年人和合并有基础疾病的患者。

3. 传播方式：作为呼吸道传染病，传播方式以呼吸道飞沫方式传播为主，毋庸置疑。美国输入病例在粪便标本中也发现了病毒核酸^[8]，但是我们注意是核酸，还没有发现完整的病毒颗粒，单独的核酸外界抵抗力差，也不能构成传播。此外冠状病毒均有包膜，一般很难耐受胃酸，所以理论上粪口途径很难实现传播，也难以在临床中，流行病学调查中实际证实。目前也有新生儿出生30 h后发现肺炎表现，目前为新型冠状病毒感染者，母婴传播是否能够发生，尚待进一步明确。

4. 2019-nCoV核酸检测：根据当前的诊疗方案诊断要求，疑似病例需要间隔至少1 d，连续两次核酸检测阴性才能除外疑似。一次核酸结果阳性结果就可以确诊。目的是为了尽早发现传染源，避免传播；更谨慎地排除疑似病例，才能降低疑似病例传播的风险。但是我们也注意到随着核酸检测能力的释放和扩大应用范围，临床上也出现了很多病例报道，早期几次核酸阴性，后续核酸发现阳性，才得以确诊。

临床上应注意以下几点：

（1）在当前核酸检测质量可以得到保证的前提下，取材一定要注意质量。2019-nCoV的受体是ACE2，主要分布在肺泡II型上皮细胞，下呼吸道标本阳性率高于上呼吸道；上呼吸道标本中，咽拭子取的分泌物患者如果有清理鼻腔的动作，容易漏取分泌物；如果患者取材前饮水，也会漏检口咽分泌物；而鼻咽部，在鼻腔的后方，口咽的上方，此处分泌物易滞留，既不容易擤出分泌物，又不容易咽下分泌物，获得核酸的阳性可能最大。所以对于上呼吸道取材标本，阳性率应该是鼻咽拭子 $>$ 鼻拭子和口咽拭子。

（2）取材时病程的考虑：发病早期，病毒从上呼吸道入侵，逐渐侵入肺部，造成肺炎表现。所以早期，病程天数较短（一般5~7 d内）的患者，以鼻咽拭子为主；对于已经明显肺炎患者，如果鼻咽拭子阴性，应该尽量留取来自下呼吸道标本，如深部痰液和肺泡灌洗液（bronchoalveolar lavage fluid, BALF）标本，可增加检出率，避免漏诊。关于不同检出部位（鼻拭子、咽拭子、鼻咽拭子、痰和BALF），取材的不同病程时间（早期、发展期、肺炎期和肺炎重症期），理论分析指导如上，具体核酸诊断阳性率的差别，在临床实践中可进一步收集证据予以明确。

四、新型冠状病毒感染的肺炎的治疗

对于冠状病毒感染来说，既往疾病特征提示引起的疾病谱为两级分化。比如 α 属的229E和NL63， β 属的OC43和HKU1，在人类往往引起的是普通感冒，一般无明显发热，或为低热，主要以打喷嚏、流鼻涕等卡他症状为主，给人的生活带来困扰，但往往无肌肉关节酸痛，无高热表现，临床中比较好鉴别，虽然流感也叫流行性感，但与普通感冒完全是两种疾病。英文单词也不一样（普通感冒为cold，而流感为flu）完全是两种不同

病原, 引起的临床表现不同的疾病; 普通感冒往往无需特殊治疗, 也无需隔离, 短则2~3 d, 长也一般不超5~7 d即可自愈; 而β属的另外两种冠状病毒SARS-CoV和MERS-CoV则往往引起明显的临床

症状, 发热伴随急性呼吸道症状、乏力、干咳, 肺部影像改变明显; 疾病谱中一般以重度肺炎为主, 是需要密切观察隔离和强化医疗救治的两种冠状病毒。见图4。



注: 2019年底跨越种属感染人类的新型冠状病毒(2019-nCoV)造成的人类感染病例综合了既往6种冠状病毒的特征, 既可以引起轻症病例, 发现困难, 不易控制; 又可以引起重症病例, 导致病死率, 易引起恐慌

图4 2019-nCoV感染病例特征

而此次2019-nCoV感染, 随着疫情发展, 核酸检测技术的普及, 适用范围扩大, 既可以在临床上表现为单纯性感染, 也可以导致重症肺炎甚至危重症肺炎, 危及生命。新型冠状病毒感染疾病谱的变化, 造成了轻症病例容易失去警惕, 又可导致重症病例病死率升高的防控新格局, 这一次的跨物种传播的新型冠状病毒特征值得深深地警惕, 也不排除下次再跨越种属进入人类社会感染的新-冠状病毒会可能带来更加难以应对的特征。

具体谈到治疗, 隔离是当前首要的防控任务, 根据患者是否虚弱给予不同程度的支持治疗, 根据患者的氧合状态给予不同程度的氧疗支持, 具体氧疗支持手段, 呼吸循环支持手段, 甚或ECMO治疗适应证, 符合一般危重症常规, 具体也可以参考国家卫生健康委发布的《新型冠状病毒感染的肺炎的诊疗方案》, 当前已经是试行第5版。

一、分型治疗原则

1. 单纯性感染: 是指确诊病例流调中发现的感染者, 或者随着核酸检查逐渐扩大检测能力发现的病例, 可无临床症状, 或者体温 < 38 °C, 无或有轻微咳嗽症状, 可以观察, 对症支持, 往往患者可以自愈。但要有发热持续不退, 感觉气急加重等表现, 还是应该住院观察, 加强监测。

2. 轻度肺炎 收入院治疗, 予以充分的支持和对症治疗, 根据氧合情况予以吸氧支持, 监测肺部影像是否进展, 注意病程天数, 7~10 d是关键

期, 有部分患者同时有腹泻, 头痛等表现, 可以予以对症处理。

3. 重度肺炎 入院隔离强化治疗。根据试行第5版诊疗方案, 在确诊病例的基础上: 符合下列任何1条: 呼吸窘迫, RR ≥ 30次/min; 静息状态下, 指氧饱和度 ≤ 93%; 动脉血氧分压 (PaO₂) / 吸氧浓度 (FiO₂) ≤ 300 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。即可符合重症病例, 或者重症肺炎的标准, 当然在肺炎基础上, 如果同时合并了其他严重基础疾病患者, 也属于重症病例, 但不一定是重度肺炎病例;

4. 危重型符合以下情况之一者: 出现呼吸衰竭, 且需要机械通气; 出现休克; 合并其他器官功能衰竭需ICU监护治疗。从肺炎的角度考察, 是ARDS的病例。

(二) 抗病毒治疗

按照国家卫生健康委《新型冠状病毒感染的肺炎的诊疗方案(试行第五版)》的建议, 目前可以试用α-干扰素雾化吸入(成人500万U/次或相当剂量, 加入灭菌注射用水2 ml, 2次/d); 但要注意干扰素可能引起的不良反应, 包括发热和骨髓抑制, 尽管认为不是全身用药, 只是气道局部吸入; 洛匹那韦/利托那韦(200 mg/50 mg, 每粒) 2粒/次、2次/d, 或可加用利巴韦林静脉注射(成人500 mg/次, 2次/d)。要注意监测利巴韦林的引起贫血, 肝功能异常等不良反应。要注意洛匹那韦/利托那韦相关腹泻、恶心、呕吐、肝功能损伤等

不良反应,同时要注意和其他药物的相互作用。此外,还有美国1例输入性病例报道^[8]在病程第11天(住院第7天)中使用了试验性化合物瑞德西韦(Remdesivir),患者发热,临床症状明显改善,停止吸氧,仍可维持血氧饱和度,被认定可能有效,当时的使用原则是同情使用(compassionate use),具体有效性安全性,目前正在国内临床试验证实;此外包括磷酸氯喹等药物也在细胞水平上证实了对2019-nCoV的抑制作用,是否能在临床中发挥抗病毒效应,需要进一步动物试验,临床试验予以判定和(或)验证。

危重症的治疗遵循危重症患者救治的一般规律:合理应用各项生命支持技术,呼吸支持技术强调肺保护性通气策略,强调疫情下患者不容易配合,要充分镇静,保证人机配合;对于激素的使用,强调“临床应用场景”,如果能有细胞因子风暴的客观证据,会增加激素使用的适应症,提倡“快上快下,适量使用,见好就收”的原则,目的是拮抗过度的炎症反应,保留尽可能多的有换气功能的肺组织;但激素使用本身降低免疫反应水平,影响病毒廓清时间,可能会延缓冠状病毒的清除。

五、应对

首先要提的意识是评估;评估详细的流行病学史,评估可能感染疾病的风险;评估自己的行为模式;防护也要评估,因时因地因任务,面临的风险采取适宜的评估;不能“一刀切”,避免不加鉴别的判断,不加选择的盲从,这样会造成极大的人力,物力的浪费。也要评估疫情阶段,疫源地(湖

北省)还在“消峰”,还在满足重症病例和确诊病例隔离救治缺口;其他输入性病例为主的省份,尚处在严密监控社区传播阶段,为了尽快控制疫情,及时发现传染源,尤其是无症状病例,轻症病例大量存在的时期,还是应该提倡“应检尽检,应收尽收,应治尽治”;医疗救治只是一个环节,整体疫情的控制需要全民努力,联防联控,优先解决重大核心突出的矛盾,早日实现疫情控制。

参 考 文 献

- [1] A novel coronavirus outbreak of global health concern[J]. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9).
- [2] Zhu N, Zhang DY, Wang WL, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019[J]. *N Engl J Med*, 2020. [Published Online]
- [3] World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected—interim guidance[S]. <http://www.who.int/nCoV/Clinical/2020.2>
- [4] Munster VJ, Koopmans M, Doremalen NV, et al. A Novel Coronavirus Emerging in China--Key Questions for Impact Assessment[J]. *N Engl J Med*, 2020. [Published Online].
- [5] Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus[J]. *N Engl J Med*, 2020. [Published Online].
- [6] 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. [Published Online].
- [7] Huang CL, Wang YM, Li XW, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. www.thelancet.com, 2020. [Published Online].
- [8] Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States[J]. *N Engl J Med*, 2020. [Published Online].

(收稿日期: 2020-2-5)