· 专家述评 ·　DOI：10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2020. 20. 001

生化和免疫感染指标在新型冠状病毒感染患者中的应用

方佳丹[1]，李伟峰[2]，程歆琦[1△]

1. 北京协和医学院/中国医学科学院北京协和医院检验科，北京 100730；

2. 深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司体外诊断上游市场部，广东深圳 518000

摘　要： 通过文献检索和数据收集、归纳、分析，阐述实验室常用的肝功能、肾功能、心脏标志物等临床生化指标，新型冠状病毒特异性抗体、C 反应蛋白、降钙素原等免疫学感染指标在新型冠状病毒肺炎辅助诊断、治疗监测、预后判断中的价值，为新型冠状病毒肺炎以及其他感染性疾病的治疗和防控提供参考依据。

关键词：新型冠状病毒；　新型冠状病毒肺炎；　实验室检测

中图法分类号：R511　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9455(2020)20-2913-05

Application of biochemical and immune infection indicators in patients with SARS-CoV-2 infection

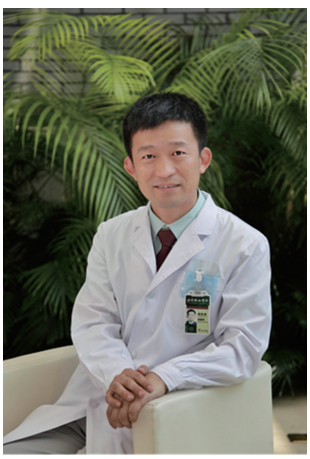
FANG Jiadan[1]，*LI Weifeng*[2]，*CHENG Xinqi*[1△]

1. *Department of Laboratory Medicine，Peking Union Medical College Hospital，Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College，Beijing* 100730，*China*；

2. *In Vitro Diagnosis Upstream Market Department，Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co.，Ltd.，Shenzhen，Guangdong* 518000，*China*

Abstract： To elaborate the value of common clinical biochemical indicators such as liver function，kidney function and cardiac markers and immunological infection indicators such as Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) specific antibodies，C-reactive protein and procalcitonin in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) auxiliary diagnosis，treatment supervision and prognosis judgment through the literature retrieval and data collection，induction and analysis，so as to provide a reference for the treatment，prevention and control of COVID-19 and other infectious diseases.

Key words：Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2；　Coronavirus Disease 2019；　laboratory test



程歆琦

冠状病毒是一个大型病毒家族，既往曾引起中东呼吸综合征(MERS)和严重急性呼吸综合征(SARS)等严重传染性疾病。目前，肆虐全球的新型冠状病毒(SARS-CoV-2)为β冠状病毒属中新发现的病毒种，但与此前的严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)具有高度的亲缘关系[1]。值得庆幸的是，SARS-CoV-2 感染发生以来，我国政府、医务人员和相关检测厂商对该病毒进行了很多有价值的研究，对其的了解更加深入。本文针对本次 SARS-CoV-2 感染疫情中，实验室相关的生化和免疫指标在新型冠状病毒肺炎(COVID-19)[2]的鉴别诊断、判断患者病情严重程度及临床分型、监测治疗效果和预测临床预后中的相关研究结果进行总结，以期对 COVID-19 及其他感染性疾病的治疗和防控提供参考依据。

1　COVID-19 简介

冠状病毒广泛分布于人类、蝙蝠等啮齿类动物及鸟类中，αCoV 和 βCoV 多感染蝙蝠等啮齿类动物和鸟类，δCoV 和 γCoV 多感染鸟类。目前已知对人致病的冠状病毒有 6 种，其中 SARS-CoV 和中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)可引起严重的下呼吸道感染甚至死亡[3-4]。其余 4 种病毒(HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1)可引起自限性呼吸道感染，症状较轻。SARS-CoV-2 为第 7 种

专家简介：程歆琦，北京协和医院检验科副主任医师，硕士研究生导师。本科毕业于中国医科大学临床医学专业，研究生毕业于中国协和医科大学临床检验诊断学专业。毕业后一直在检验科一线，主要从事专业为临床生物化学、定量免疫学检验、临床实验室管理以及内分泌检验与临床。以第一作者和通信作者发表 SCI 论著 10 余篇。中国合格评定国家认可委员会 ISO15189 医学实验室认可评审员，中国分析测试协会标记免疫分析专业委员会常务委员，中国老年医学学会检验医学分会委员，国家卫生健康委员会人才交流服务中心全国卫生人才评价领域专家，北京医学会检验医学分会青年委员，北京医学检验学会临床免疫生化分会副主任委员。

△ **通信作者**，E-mail：chengxq@pumch. cn。

可致人感染的冠状病毒，其与 bas SARS-like-CoV-ZXC21 及 bat SARS-like-CoVZC15 的同源性高达 89%。与 SARS-CoV 和 MERS-CoV 相似，SARS-CoV-2 对紫外线和热较敏感，56 ℃ 30 min、乙醚、75%乙醇、含氯消毒剂、过氧乙酸和氯仿等脂溶剂均可有效灭活病毒。

SARS-CoV-2 潜伏期为 1～14 d，多为 3～7 d。其传染源为 COVID-19 患者及无症状携带者。处于潜伏期的感染者多无明显的临床症状和体征，但具有传染性，作为传染源的意义较大，增加了切断传染源的难度[5-7]。潜在的感染者处于病毒携带状态，其传染能力只有确诊患者的一半左右，但这些人却成为导致全国 80%确诊病例的传染源[8]。

COVID-19 的病死率各国差异较大，我国 COVID-19 的病死率为 2.3%（1 023/44 672）[9]，意大利为 7.2%（1 625/22 512）[10]，而在危重症患者中，病死率为 26%[11]～49%[9]。该病毒具有强传染性，国内传播系数 R_0 早期的估计值为 2.24～3.58[12]，后期研究显示，峰值可达 3.82[13]。鉴于早期大量的无症状感染者未进行检测，感染人群可能更为广泛。对比 SARS-CoV（病死率 9.5%，传播系数 R_0 约为 4）和 MERS-CoV（病死率 35.0%，传播系数 R_0 约为 1）[14]，SARS-CoV-2 对医疗资源的消耗和要求可能会更高。

SARS-CoV-2 引起的 COVID-19 可导致患者出现肺部炎症和广泛的肺损伤。近期发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第七版）》（以下简称为第七版方案）[15]纳入了病理改变的部分（基于尸检和穿刺组织的病理观察结果），结果提示了肺、免疫器官的病理改变，还观察到其对心脏、血管、肝脏、肾脏和脑组织的浸润和侵袭，所以感染康复后患者的预后和疾病转归也需要引起临床医师的关注。

2　血清学感染指标在 COVID-19 辅助诊断中的应用

虽然病毒核酸检测已成为诊断 SARS-Cov-2 感染的标准确诊方法，但这些核酸检测试剂盒有很多局限性，如对实验室条件要求高、阳性率偏低等。SARS-CoV-2 的特定蛋白 S 蛋白和 N 蛋白会刺激机体的免疫系统引起抗体应答，最早出现的抗体是 IgM、IgA 抗体，然后是 IgG 抗体[16]。一组纳入了 238 例 COVID-19 患者的研究显示[17]，患者在出现症状后的 0～5 d，IgM 和（或）IgG 抗体的阳性率较低（29.4%），随着疾病的迅速进展，10 d 后抗体阳性率从不足 50%跃升至 80%以上。相反，病毒 RNA 的阳性率在出现症状之后的 11 d 内保持在 60%以上，在发病超过 16 d 后低至 40%。故抗体检测在病程后期对核酸检测有补充诊断价值，尤其是对无症状感染者的筛查，在流行病学统计中有重要意义。后经一组纳入来自 8 个不同临床实验室的 397 例经 PCR 证实的 COVID-19 患者标本和 128 例核酸检测阴性的标本，对比分析发现不同的血液标本（包括全血、血清和血浆）在检测中具有良好的一致性，进一步提升了核酸检测的临床应用价值[18]。

第七版方案中也纳入了血清抗体检测，SARS-CoV-2 特异性 IgM 抗体多在 3～5 d 后开始出现阳性，IgG 抗体滴度在恢复期较急性期有 4 倍以上增高；若 IgM 和 IgG 抗体阳性，可作为 COVID-19 的诊断指标之一；如疑似病例发病 7 d 后，SARS-CoV-2 特异性 IgM 和 IgG 抗体仍为阴性，可再结合两次核酸检测阴性进行疑似病例的排除诊断[15]。

在血清学特异性 IgM 和 IgG 抗体的临床应用过程中，也存在假阳性的情况，容易给临床决策带来困扰：一方面可能是由于全新研发的检测方法 cut off 值的设定和验证还不够充分；另一方面也不能排除干扰的可能，如类风湿因子、嗜异性抗体等。既往有研究报道，SARS-CoV 的 N 蛋白可与人类Ⅰ型冠状病毒 229E、猫传染性腹膜炎病毒和猪传染性胃肠炎病毒等抗原性Ⅰ类动物冠状病毒的抗血清发生抗原性交叉反应。因此，需要注意的是，使用完整的 N 蛋白作为抗原进行血清学检测可能会导致特异度降低[19]。目前已经有多种不同方法的 SARS-CoV-2 特异性 IgM 和 IgG 抗体检测试剂盒，研发厂家和实验室有必要进行适当的评估和验证，尽量选择临床一致性较好的试剂盒用于常规检测。

此外，在 COVID-19 的鉴别诊断中，可应用能进行动态监测的血清学感染指标，如 C 反应蛋白（CRP）、降钙素原（PCT）、淀粉样蛋白 A（SAA）、红细胞沉降率等，以便临床医师对感染引起的发热和其他发热进行快速鉴别诊断。另外，细菌性肺炎、流行感冒病毒导致的上呼吸道感染以及非呼吸道感染性疾病等可能与 COVID-19 轻症患者的临床表现非常相似，此时，可补充检测 PCT、CRP 等血清学指标，在细菌或病毒导致的肺部感染中起到进一步的鉴别作用。

3　常规临床生化指标在 COVID-19 治疗监测中的应用

几乎所有的 COVID-19 重症患者均可出现急性呼吸衰竭综合征，并可合并急性心肌损伤、脑梗死、肾功能不全等多器官衰竭的表现，有时还可合并其他病毒、细菌、真菌感染等。而治疗药物，如抗病毒药物和解热镇痛药亦有一定的肝肾毒性，因此临床生化指标在 COVID-19 患者的治疗监测过程中具有重要意义。

3.1　肝损伤相关指标　在一项涉及 1 099 例 COVID-19 确诊患者的研究中，丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（AST）、总胆红素（TBil）、乳酸脱氢酶（LDH）阳性率分别为 158/741（21.3%）、168/757（22.2%）、76/722（10.5%）、277/675（41.0%），其中 ALT、AST、LDH 在重症患者中的阳性率较非重症患者明显升高[20]。见图 1。

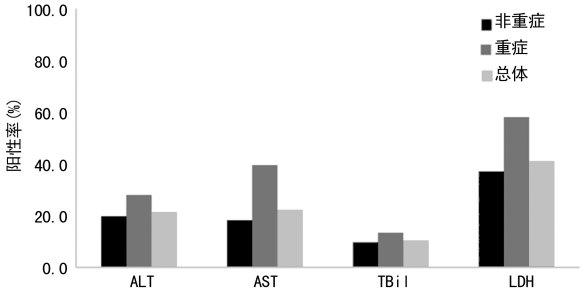


图 1　重症和非重症 COVID-19 患者肝功能指标阳性率比较

另有两项研究显示，COVID-19 重症患者 ALT、LDH 和 TBil 水平明显高于非重症患者[21-22]。但这两项研究中重症患者和非重症患者之间的 AST 水平比较，结果不一致，见表 1。这可能与两项研究纳入的病例数量差异有关，Lancet 上发表的研究仅纳入了 41 例确诊病例，且重症仅有 13 例[21]。有学者称 COVID-19 患者的肝损害可能与肝胆管细胞的损伤相关[23]，另有研究检测 γ-谷氨酰转移酶(γ-GGT)、碱性磷酸酶(AKP)发现，仅少数患者轻度升高，阳性率分别为 6.4%和 3.0%[24]。

表 1　COVID-19 患者肝功能相关指标水平[$M(P_{25},P_{75})$]

指标	引用文献	总体	非重症患者	重症患者	P
ALT(U/L)	[21]	32.0(21.0,50.0)	27.0(19.5,40.0)	49.0(29.0,115.0)	0.038
	[22]	24.0(16.0,40.0)	23.0(15.0,36.0)	35.0(19.0,57.0)	0.007
AST(U/L)	[21]	34.0(26.0,48.0)	34.0(24.0,40.5)	44.0(30.0,70.0)	0.100
	[22]	31.0(24.0,51.0)	29.0(21.0,38.0)	52.0(30.0,70.0)	<0.001
TBil(mmol/L)	[21]	11.7(9.5,13.9)	10.8(9.4,12.3)	14.0(11.9,32.9)	0.011
	[22]	9.8(8.4,14.1)	9.3(8.2,12.8)	11.5(9.6,18.6)	0.020
LDH(U/L)	[21]	286.0(242.0,408.0)	281.0(233.0,357.0)	400.0(323.0,578.0)	0.004
	[22]	261.0(182.0,403.0)	212.0(171.0,291.0)	435.0(302.0,596.0)	<0.001

3.2　肾功能相关指标　早期有研究分析了 41 例武汉地区 COVID-19 确诊患者，发现有 4/41(9.8%)的患者出现肌酐(Cr)水平升高，Cr 的异常率和水平在重症监护病房(ICU)和非 ICU 患者之间差异有统计学意义($P<0.05$)[21]。随后进行的两项更大规模的研究，分别纳入了武汉地区 138 例患者和全国其他地区 1 099 例患者，非重症患者和重症患者 Cr 异常率和水平比较，差异均有统计学意义($P<0.05$)，在死亡病例中发现血清尿素氮和 Cr 水平在患者死亡前呈进行性升高[20,22]。见图 2～3。

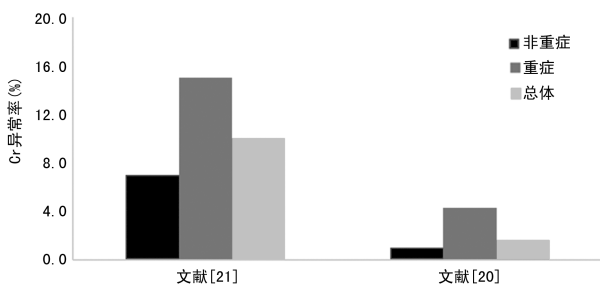


图 2　重症和非重症 COVID-19 患者血清 Cr 异常率比较

有研究报道 99 例 COVID-19 患者中有 97 例出现清蛋白水平降低，异常率为 99.0%，清蛋白水平为(31.6±4.0)g/L[25]。可能是由于肾脏感染、炎性反应和(或)肾小球毛细血管压力的改变，部分清蛋白由肾脏滤出，清蛋白从肾脏丢失增多所致。

3.3　心肌损伤标志物　心肌酶谱、超敏心肌肌钙蛋白 I(hs-cTnI)、脑钠肽(BNP)是重要的心肌损伤检测指标，在 COVID-19 患者中存在心肌酶的异常，同时这些指标可能和患者的预后及存活密切相关。一项对 41 例 COVID-19 患者的研究中，有 5 例(12.2%)发生病毒相关性心肌损害，并出现 hs-cTnI 水平升高，其中 13 例 ICU 患者中有 4 例 hs-cTnI 水平升高，28 例非 ICU 患者仅有 1 例升高。虽然 ICU 患者中 hs-cTnI 升高的比例高于非 ICU 患者，但 hs-cTnI 水平(中位数)在两组患者之间差异无统计学意义($P>0.05$)，这可能与该研究纳入的 ICU 患者较少有关[21]。而另一项涉及 138 例患者的研究显示，ICU 患者的 hs-cTnI 水平显著高于非 ICU 患者[22]，见图 4。另外，有研究显示肌酸激酶(CK)的异常率为 13.7%[20]～33.0%[21]，肌红蛋白(Myo)的异常率为 15.0%[25]，但 CK 水平与患者疾病的严重程度无明显相关性($P>0.05$)。

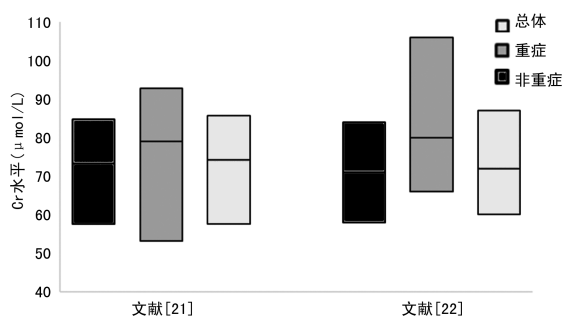


图 3　重症和非重症 COVID-19 患者血清 Cr 水平的比较

COVID-19 可累及机体多个器官，造成器官的损

伤和纤维化，影响患者的生命健康与预后。所以在 SARS-CoV-2 的侵袭下，生理、生化指标的检测都显得非常重要，在临床检测中应加以重视。同时需要注意的是，有部分 COVID-19 患者合并基础疾病，如心脏病、糖尿病、慢性肾病、高血压等，对于其血糖、血压和器官功能的监测也是必不可少的。

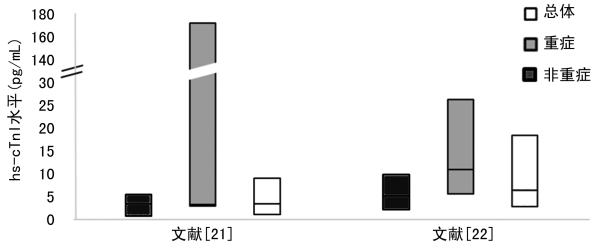


图 4　重症和非重症 COVID-19 患者 hs-cTnI 水平比较

4　COVID-19 的预后

COVID-19 患者的死亡与年龄、入院前是否合并其他基础疾病有直接关系。死亡患者主要集中在 50 岁以上，多死于呼吸衰竭。同时，研究发现，COVID-19 患者死亡时多合并脓毒症、循环衰竭、肾衰竭等[26-27]。SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 和 MERS-CoV 的致病机制可能相似，病毒在攻击各个组织器官的同时，人体启动强烈的自身防御反应，可导致细胞因子风暴(CRS)，产生大量的细胞因子，包括白细胞介素(IL)-1β、IL-6、γ-干扰素和单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)等，绝大多数(89.2%)患者全身免疫炎症指数超过 500，对机体造成严重的伤害[27]。因此，在患者的预后监测中，一些细胞因子的动态监测对及时识别 CRS，决定是否应用人工肝血液净化系统，及时改变治疗方案起到重要的作用[28]。

有许多临床生化指标和免疫指标与患者的预后息息相关。一项分析 82 例患者死亡原因的研究指出，部分临床指标有较高的异常率，如 CRP(100.0%)、LDH(93.2%)、D-二聚体(97.1%)[27]；部分指标水平的升高可能与患者存活天数存在一定的相关性，如 hs-cTnI(≥6.126 pg/mL)、氨基末端脑钠肽前体(≥1 800 pg/mL)、IL-6(>10 pg/mL)[27,29]。在第七版方案中也指出重症和危重症患者的外周血炎性因子如 IL-6、CRP 水平升高，乳酸水平升高，可作为患者的预警指标[15]。

除此之外，各组织炎性浸润和器官纤维化可能给 COVID-19 患者预后带来影响，尤其是血管紧张素转化酶 2 的 RNA 和蛋白在人体多个部位和器官的高表达，感染后可造成器官损伤，如病毒性心肌炎导致扩张性心肌病，慢性肾损伤、男性睾丸的损伤导致男性生育功能受损等[30]。

5　小结和展望

SARS-CoV-2 突然来袭，临床生化和血清学、免疫学指标在 COVID-19 的辅助诊断、治疗监测和预后判断中均有重要的意义，如特异性血清 IgG 和 IgM 抗体、CRP、PCT 可能会作为急性感染期辅助诊断的优良标志物；一些生化免疫标志物，如肝功能相关的指标、Cr、IL-6、IL-1β、肿瘤坏死因子-α 可能对患者的疾病监测具有较高的价值。通过文献检索和总结，在感染性疾病中还有一些新的被报道的炎性标志物，如高迁移率族蛋白 1(HGM-1)、可溶性髓样细胞触发受体 1(sTREM-1)等或可起到重要作用。

我国对本次 COVID-19 疫情的抗疫经验总结，发现控制好传染性疾病中的三要素，即传染源、传播途径和易感人群，可对抑制疾病的快速传播起到至关重要的作用。在控制传染源的部分，如何快速、准确地识别传染源，是未来检验人需要重点关注和实现的目标。倘若未来还有感染性疾病来袭，如何更快、更好地辅助临床，提供可靠的诊疗依据应引起检验人的深思。

参考文献

[1] CHEN L J，LIU W Y，ZHANG Q，et al. RNA based mNGS approach identifies a novel human coronavirus from two individual pneumonia cases in 2019 Wuhan outbreak[J]. Emerg Microbes Infect，2020，9(1)：313-319.

[2] WHO. WHO Director：General′s remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020 [EB/OL]. (2020-02-11)[2020-03-04]. https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020.

[3] PEIRIS J S，YUEN K Y，OSTERHAUS A D，et al. The severe acute respiratory syndrome[J]. N Engl J Med，2003，349(25)：2431-2441.

[4] ASSIRI A，AL-TAWFIQ J A，AL-RABEEAH A A，et al. Epidemiological，demographic，and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia：a descriptive study[J]. Lancet Infect Dis，2013，13(9)：752-761.

[5] BAI Y，YAO L S，WEI T，et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19[J]. JAMA，2020，323(14)：1406-1407.

[6] TONG Z D，TANG A，LI K F，et al. Potential presymptomatic transmission of SARS-CoV-2，Zhejiang Province，China，2020[J]. Emerg Infect Dis，2020，26(5)：1052-1054.

[7] KAM K Q，YUNG C F，CUI L，et al. A well infant with coronavirus disease 2019 (COVID-19) with high viral load[J]. Clin Infect Dis，2020，71(15)：847-849.

[8] LI R，PEI S，CHEN B，et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus(SARS-CoV2)[J]. Science，2020，368(6490)：489-493.

[9] WU Z Y，MCGOOGAN J M. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China：summary of a report of 72

314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention[J]. JAMA,2020,323(13):1239-1242.

[10] ONDER G,REZZA G,BRUSAFERRO S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy[J]. JAMA, 2020, 323(18): 1775-1776.

[11] GRASSELLI G,ZANGRILLO A,ZANELLA A,et al. Baseline characteristics and outcomes of 1 591 Patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy[J]. JAMA, 2020, 323(16): 1574-1581.

[12] ZHAO S,LIN Q Y,RAN J J,et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: a data-driven analysis in the early phase of the outbreak[J]. Int J Infect Dis,2020,92:214-217.

[13] PAN A,LIU L,WANG C L,et al. Association of public health interventions with the epidemiology of the COVID-19 outbreak in Wuhan, China[J]. JAMA, 2020, 323(19):1915-1923.

[14] GUARNER J. Three emerging coronaviruses in two decades[J]. Am J Clin Pathol,2020,153(4):420-421.

[15] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知(国卫办医涵[2020]184 号)[EB/OL].(2020-03-04)[2020-03-06]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/content_5486705.htm.

[16] LI M H,JIN R H,PENG Y,et al. Generation of antibodies against COVID-19 virus for development of diagnostic tools[J/OL]. medRxiv,2020(2020-02-27)[2020-03-06]. https://www.medrxiv.org/con tent/10.1101/2020.02.20.20025999v2.

[17] LIU L,LIU W B,WANG S D,et al. A preliminary study on serological assay for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in 238 admitted hospital patients[J/OL]. medRxiv, 2020(2020-03-08)[2020-03-14]. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.06.20031856v1.

[18] LI Z T,YI Y X,LUO X M,et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis[J/OL]. J Med Virol, 2020(2020-02-27)[2020-03-03]. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25727.

[19] SUN Z F,MENG X J. Antigenic cross-reactivity between the nucleocapsid protein of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) coronavirus and polyclonal antisera of antigenic group Ⅰ animal coronaviruses: implication for SARS diagnosis[J]. J Clin Microbiol,2004,42(5):2351-2352.

[20] GUAN W J,NI Z Y,HU Y,et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China[J]. N Engl J Med, 2020,382(18):1708-1720.

[21] HUANG C L,WANG Y M,LI X W,et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan,China[J]. Lancet,2020,395(10223):497-506.

[22] WANG D W,HU B,HU C,et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China[J]. JAMA, 2020, 323(11):1061-1069.

[23] CHAI X Q,HU L F,ZHANG Y,et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection[J/OL]. bioRxiv,2020(2020-02-04)[2020-03-04]. https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.03.931766v1.

[24] CAI Q X,HUANG D L,OU P C,et al. COVID-19 in a designated infectious diseases hospital outside Hubei Province,China[J]. Allergy,2020,75(7):1742-1752.

[25] CHEN N S,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.

[26] SHI Q,ZHAO K L,YU J,et al. Clinical characteristics of 101 non-surviving hospitalized patients with COVID-19: A single center, retrospective study[J/OL]. medRxiv, 2020(2020-03-04)[2020-03-14]. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.04.20031039v3.

[27] ZHANG B C,ZHOU X Y,QIU Y R,et al. Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19[J/OL]. medRxiv,2020(2020-02-06)[2020-03-05]. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.26.20028191v1.

[28] 徐凯进,蔡洪流,沈毅弘,等.2019 冠状病毒病(COVID-19)诊疗浙江经验[J/OL].浙江大学学报(医学版),2020[2020-04-13]. http://www.zjujournals.com/med/article/2020/1008-9292/20200102.shtml.

[29] WU C M,HU X L,SONG J X,et al. Heart injury signs are associated with higher and earlier mortality in Corona Virus Disease 2019(COVID-19)[J/OL]. medRxiv,2020(2020-02-26)[2020-03-04]. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.26.20028589v1.

[30] FAN C B,LI K,DING Y H,et al. ACE2 Expression in kidney and testis may cause kidney and testis damage after 2019-nCoV infection[J/OL]. medRxiv,2020(2020-02-12)[2020-03-04]. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.12.20022418v1.

(收稿日期:2020-03-26　修回日期:2020-09-22)