

• 综 述 •

新型冠状病毒肺炎研究进展*

刘小柳 综述, 黄海丽, 邓玉容, 肖昭君, 张秀明[△] 审校

(广东省深圳市罗湖医院集团医学检验实验室/深圳大学第三附属医院检验科, 广东深圳 518001)

摘要:新型冠状病毒肺炎(COVID-19)是由新型冠状病毒感染导致的肺炎,以呼吸道飞沫传播和接触传播为主,传染性强,病死率较高。目前尚无治疗 COVID-19 的特效药物和疫苗。该文通过对 COVID-19 的流行病学、临床特征、诊断技术、治疗方案、感染控制与预防等方面进行综述,旨在为 COVID-19 的防治工作提供参考。

关键词:新型冠状病毒肺炎; 新型冠状病毒; 流行病学

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.18.024 **中图法分类号:**R511

文章编号:1673-4130(2020)18-2277-05 **文献标识码:**A

Research Progress of Corona Virus Disease 2019*

LIU Xiaoliu, HUANG Haili, DENG Yurong, XIAO Zhaojun, ZHANG Xiuming[△]

(Department of Laboratory Medicine, Shenzhen Luohu Hospital Group/Department of Clinical Laboratory, The Third Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen, Guangdong 518001, China)

Abstract: Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) is a pneumonia caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. It is mainly spread by respiratory droplets and contact. It is highly infectious and with high mortality rate. At present, there are no specific drugs and vaccines for the treatment of COVID-19. This article reviews the epidemiology, clinical features, diagnostic techniques, treatment options and infection control and prevention of COVID-19, in order to provide reference for the prevention and control of COVID-19.

Key words: Corona Virus Disease 2019; severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; epidemiology

病毒感染是引起急性呼吸道疾病的主要原因^[1]。2003 年暴发的严重急性呼吸综合征(SARS)及 2012 年暴发的中东呼吸综合征(MERS)均为冠状病毒感染引起的急性呼吸道疾病。新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染导致的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)是一种传染性较强的急性呼吸道疾病,在世界范围内广泛传播,对全球的公共卫生安全造成了巨大威胁^[2-5]。全基因组测序和种系分析表明,SARS-CoV-2 为冠状病毒 β 属,有包膜,颗粒呈圆形或椭圆形,基因组为线性单股正链 RNA 病毒,直径 60~140 nm,可引起人类呼吸道感染。SARS-CoV-2 的基因组与蝙蝠 SARS 样冠状病毒(bat-SL-CoVZC45)的基因组同源性达 85%以上,其基因组大小为 29 891 个核苷酸,包含两端非翻译区(UTR)基因和一个完整的开放阅读框(ORF)基因,可编码 9 860 个氨基酸^[6]。SARS-CoV-2 基因组排列顺序为:5'-复制酶多聚糖蛋白(ORF1/ab)-结构蛋白[刺突糖蛋白(S)-小包膜糖蛋白(E)-膜糖蛋白(M)-核衣壳蛋白(N)]-3'^[6-7]。本文从流行病

学、临床特征、诊断技术、治疗方法、感染控制与预防等方面对 COVID-19 的研究进展进行了综述,现报道如下。

1 流行病学

流行病学研究表明,COVID-19 通过呼吸道飞沫或密切接触传播^[4],潜伏期一般为 5~7 d,最短可为 1 d,最长可达 10 d,患者在感染潜伏期内症状不典型,甚至毫无症状,是 COVID-19 的潜在传染源^[8],隔离观察期一般设定为 14 d。COVID-19 可能源自市场或周边地区携带 SARS-CoV-2 的蝙蝠或蝙蝠粪便^[9]。除呼吸道飞沫传播和接触传播外,消化道传播可能也是 COVID-19 的另一条潜在传播途径。人群对 COVID-19 均普遍易感,主要的感染高危人群为老年人群和合并有基础疾病的患者。

2 临床特征

2.1 临床表现 COVID-19 与 SARS 具有许多相同的临床表现^[10]。COVID-19 患者多以发热、乏力、干咳为主要症状,部分可伴有鼻塞、流涕、咽痛和腹泻

* 基金项目:广东省深圳市医疗卫生三名工程(SZSM201601062)。

[△] 通信作者,E-mail:zxm0760@163.com。

本文引用格式:刘小柳,黄海丽,邓玉容,等.新型冠状病毒肺炎研究进展[J].国际检验医学杂志,2020,41(18):2277-2280.

等,轻型患者可仅表现为低热、轻微乏力,重型患者可在感染 1 周后出现呼吸困难和低氧血症,甚至迅速发展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、代谢性酸中毒、凝血功能障碍,以及多器官功能障碍综合征^[11]。

2.2 实验室检查 COVID-19 实验室检查表现多样,如外周血白细胞计数正常或减少,淋巴细胞绝对值减少,C 反应蛋白和红细胞沉降率升高,D-二聚体和肌酸激酶水平升高^[4];晚期患者可出现白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 、干扰素- γ 等促炎细胞因子的明显升高^[12],具有“细胞因子风暴”的特征。

2.3 影像学检查 所有疑似 COVID-19 的患者均建议接受肺部 CT 检查^[12]。确诊患者早期肺部 CT 检查特征表现为多发小斑片状影和间质改变,以肺外带最为明显;严重者可发展为双肺多发磨玻璃影和间质浸润;胸腔积液少见^[13]。

2.4 组织病理学 CHAN 等^[14] 研究发现,COVID-19 患者肺部病理改变为非特异性炎性反应,肺泡上皮细胞严重脱落,肺泡间隔增宽,以及肺间质小动脉壁损伤,以上症状表明炎性反应在整个疾病过程中发挥着重要作用。

3 诊断技术

COVID-19 的临床诊断基于中华人民共和国国家卫生健康委员会和国家中医药管理局推荐的一系列临床标准^[15],实验室诊断主要包括病毒培养、核酸检测、基因测序、血清学检测等,具体原理与优缺点如下。

3.1 SARS-CoV-2 分离培养 诊断病毒感染的基本条件是鉴定出病原体。病原体鉴定主要包括病毒分离和病毒核酸检测 2 个方面,其中病毒分离是实验室诊断病毒的“金标准”。病毒细胞培养能帮助实验室顺利进行下一步的细胞信号转导和合成代谢研究,病毒经过纯化和鉴定后,既可为临床诊断提供有效的序列,也能为病毒疫苗的研发和抗病毒药物的研制,以及病毒致病机制的研究做出贡献,但是多数病毒细胞培养出现病变需要 5~10 d^[16],培养周期长,灵敏度和特异度低,显然不能满足临床快速准确检测病毒的需求,需要寻求其他的确诊方法。

3.2 核酸检测 核酸检测具有灵敏度、特异度高的特点,SARS-CoV-2 核酸检测阳性已被列为 COVID-19 的确诊指标。SARS-CoV-2 的基因组为单链正向 RNA^[17-19],因此需通过反转录酶合成互补的 cDNA 链,再以 cDNA 链为基础进行 PCR 扩增^[20]。当前 SARS-CoV-2 的核酸检测方法包括反转录 PCR(RT-PCR)^[21]、实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)、反转录环介导的等温扩增(RT-LAMP)及实时 RT-LAMP^[22-23],但核酸检测结果的准确性需要结合标本类型、标本采集、保存与运输及患者感染进程等影响因素来综合分析。了解不同标本中 SARS-CoV-2 的水平变化是确诊 COVID-19 及判断患者治疗效果和预后的关键。

人员操作、核酸提取、试剂盒性能等均可能造成核酸检测出现假阴性或假阳性结果,因此,实验室在做好质量控制的同时应结合临床评价及检测数据进行分析,以确保结果的准确性^[24-25]。

3.3 基因测序 病毒的全基因组测序是研究病毒进化、毒力因子变异的基础,对于完全未知的病毒,测序是必须的,其可以直接检测病毒核酸碱基的排列顺序。SARS-CoV-2 与 SARS 冠状病毒具有 79.5% 的同源性^[26],与 NC-004718、bat-SL-CoVZC45 和蝙蝠中检测到的冠状病毒 bat/Yunnan/RaTG13/2013 具有极高的基因组序列相似度(分别为 80%、88%、96%)^[27]。国家生物信息中心/国家基因组科学数据中心建立了 SARS-CoV-2 信息库(<https://bigd.big.ac.cn/ncov>),为 SARS-CoV-2 的检测试剂盒研发、抗病毒药物靶点设计等相关研究提供了支持。目前,SARS-CoV-2 的全部序列测序面临着所需仪器昂贵,检测时间较长,需专业生物信息学人员对检测结果进行解读,测序技术不适合大规模检测等问题,因此,仍然需要开发更为简便、经济、高效的检测方法。

3.4 血清学检测 由于 SARS-CoV-2 表面带有多种结构蛋白,利用抗原与抗体特异性结合的原理,可通过检测抗体或抗原来反映病毒的存在。SARS-CoV-2 特异性 IgM 抗体多在患者发病 3~5 d 后被检测出阳性,IgG 抗体滴度在恢复期较急性期有 4 倍及以上增高^[28]。目前,抗体血清学检测主要采用酶联免疫吸附试验(ELISA)、间接免疫荧光试验和胶体金免疫层析法^[29]。北京大学生物医学前沿创新中心的团队提出,对康复期 COVID-19 患者血液中的 B 细胞进行高通量单细胞测序,可找到多种 SARS-CoV-2 全人源抗体,通过对重组病毒蛋白进行 ELISA 检测可筛选出与病毒表面 S 蛋白的受体结合结构域(RBD)特异性结合的抗体。目前,体外细胞-活病毒结合试验及中和试验正在进行中。

4 治疗方法

4.1 药物治疗 目前还未研发出治疗 COVID-19 的特效药物,只能采用非特异性治疗措施来预防严重的并发症,从而降低重型病例的发生率和病死率,常用方法包括:提供支持性护理和常规对症治疗,以及联合中药、激素类药物进行治疗。此外,研究发现,广谱抗菌药物、抗病毒药物、抗真菌药物和干扰素能最大限度地降低 SARS-CoV-2 的感染风险^[29-30]。

目前,关于 COVID-19 药物治疗的研究中,第一类是基于病毒的药物研究,主要包括核苷酸类似物和人类免疫缺陷病毒蛋白酶抑制剂,上述两类药物可以减弱病毒感染机体导致的临床症状^[31]。在 CHEN 等^[32]的研究中,有 75 例患者接受了如下治疗:每天口服 75 mg 奥司他韦、500 mg 洛匹那韦、500 mg 利托那韦 2 次,以及静脉注射 0.25 g 更昔洛韦,疗程为 3~14 d(根据病情变化调整);在 HUANG 等^[33]的研

究中,所纳入的 41 例患者中有 38 例接受了抗病毒治疗;在 WANG 等^[34]的研究中,接受奥司他韦治疗的患者占 89.9%(124/138);在 GUAN 等^[35]的研究中,有 35.8%(393/1 099)的患者接受了奥司他韦治疗;LU^[36]的研究表明,瑞德西韦在治疗 COVID-19 中具有较大潜力。瑞德西韦是一种治疗埃博拉病毒的核苷酸类似物^[37],美国首例确诊的 COVID-19 患者在静脉注射瑞德西韦后血氧饱和度上升,双下肺啰音消失^[38]。瑞德西韦被世界卫生组织认为可能是目前唯一有效的 COVID-19 治疗药物,现已在多个国家启动瑞德西韦的随机、双盲及安慰剂对照的 III 期临床试验。其次,还有许多其他药物正在研发中,包括临床治疗候选的 EIDD-2801 化合物,其已被证实具有治疗季节性和大流行性流感病毒感染的潜力^[39]。最后,鉴于中医药曾在 SARS 暴发、流行期间发挥了重要作用,因此,针对 COVID-19,我国中医药专家推荐使用连花清瘟胶囊进行治疗^[40]。此外,针对临床治疗的不同阶段,中医药专家也给出了不同中药处方和中成药治疗方案供临床选择,但从药物研发角度考虑,将一种天然药物或中药的化学成分开发成为新药,其理论基础、成药性评价和基于循证医学的研发过程必然会遇到严峻的挑战。

4.2 疫苗 目前,全球已有 15 种疫苗候选产品正在试验验证阶段^[41],运用的技术有信使 RNA、基于 DNA 的纳米颗粒、合成和修饰的病毒样颗粒等。目前,已知的 SARS-CoV-2 候选疫苗都具有安全性高、耐受性良好的特征,并能够在研究者中引发相应且适当的免疫反应^[42]。位于 SARS-CoV-2 外膜 S 蛋白中的 RBD 介导受体在病毒进入宿主细胞时发挥主要作用^[43],由于其是中和抗体的主要靶标^[44],因此可以作为潜在的疫苗候选物,以其为研究方向进行研究或许可有助于在短时间内大规模生产出针对 SARS-CoV-2 感染的潜在有效疫苗或治疗剂。

5 控制与预防

COVID-19 的控制与预防仍是当前疾病研究的重点。为了减少 COVID-19 的感染率和病死率,避免更大规模的暴发和流行,迫切需要采取公共卫生和感染控制措施以限制 SARS-CoV-2 的全球性传播^[43]。根据应对 MERS 和 SARS 的相关经验^[45],当前的首要任务是通过早期隔离感染人群、控制传染源等疫情防控手段切断病毒传播,同时早期诊断和隔离可在一定程度上减少聚集性发病,也可为重症患者争取更多的治疗时间。充分利用目前有限的药物治疗证据,制订预防、控制和防止病毒传播的药物应用战略也是预防控制工作的关键。

目前,全国各地都应建设防疫基础设施,例如“小汤山”模式医院和隔离病房;应当采取检疫措施,及时公布疫情信息,以避免不必要的恐慌;个人避免病毒感染的最佳方法是远离感染者,并保证个人卫生防

护,例如勤洗手、戴口罩、通风,避免与感染者密切接触,避免食用生或半熟的肉类、蛋类,遵循良好的食品安全规范,倡导文明的生活方式,严厉打击非法买卖、食用野生动物。

6 小结与展望

COVID-19 的暴发与流行无疑是对全球公共卫生应急响应能力的一次巨大挑战,但由于 SARS-CoV-2 的错配修复机制不完善,易引起变异,其是否会在频繁的变异中获得新的特性,表现出更强的传染性和致病性? COVID-19 无症状感染者、潜伏期和恢复期患者是否会成为新的传染源? SARS-CoV-2 是否会成为人类循环病毒? 能否用病理解剖揭示 COVID-19 患者多器官的病理学、病理生理学,乃至免疫组织化学等方面的改变? 以上问题目前仍不明确。因此,有待深入研究 SARS-CoV-2 的进化起源、致病机制、病毒检测、特效药物的研究、疫苗效果及安全性等问题,施行以科学证据为基础的疫情预防控制措施,同时完善公共卫生及重大疫情管理体制。

参考文献

- [1] ZHANG N R, WANG L L, DENG X Q, et al. Recent advances in the detection of respiratory virus infection in humans[J]. J Med Virol, 2020, 92(4): 408-417.
- [2] KORUPOLU R, STAMPAS A, GIBBONS C, et al. COVID-19: screening and triage challenges in people with disability due to spinal cord injury[J]. Spinal Cord Ser Cases, 2020, 6(1): 35-43.
- [3] UTUNEN H, NDIAYE N, PIROUX C, et al. Global reach of an online COVID-19 course in multiple languages on open WHO in the first quarter of 2020: analysis of platform use data[J]. J Med Internet Res, 2020, 22(4): e19076.
- [4] ZHU N, ZHANG D Y, WANG W L, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. N Engl J Med, 2020, 382(8): 727-733.
- [5] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020, 395(10223): 497-506.
- [6] REN L L, WANG Y M, WU Z Q, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study[J]. Chin Med J (Engl), 2020, 133(9): 1015-1024.
- [7] CHAN J F, KOK K H, ZHU Z, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan[J]. Emerg Microbes Infect, 2020, 9(1): 221-236.
- [8] 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, 382(10):

- 970-971.
- [9] JIANG S, DU L, SHI Z. An emerging coronavirus causing pneumonia outbreak in Wuhan, China; calling for developing therapeutic and prophylactic strategies [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1): 275-277.
- [10] 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.
- [11] PARASKEVIS D, KOSTAKI E G, 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]. *Infect Genet Evol*, 2020, 79: 104212.
- [12] 中华医学会放射学分会. 新型冠状病毒肺炎的放射学诊断: 中华医学会放射学分会专家推荐意见(第一版) [J]. *中华放射学杂志*, 2020, 54(4): 279-285.
- [13] CARLOS W G, DELA-CRUZ C S, CAO B, et al. Novel Wuhan (2019-nCoV) Coronavirus [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201(4): 7-15.
- [14] CHAN J F W, YUAN S, KOK K H, 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]. *The Lancet*, 2020, 395(10223): 514-523.
- [15] XU Z, SHI L, WANG Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(4): 420-422.
- [16] 吴冰洁, 陆柔剑, 谭文杰. 病毒分离培养新技术及其应用 [J]. *中国病毒病杂志*, 2017, 7(2): 154-158.
- [17] WEI Z, DU R H, BEI L, 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.
- [18] LU R, ZHAO X, LI J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus; implications for virus origins and receptor binding [J]. *The Lancet*, 2020, 395(10224): 565-574.
- [19] ZHU N, ZHANG D, WANG W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(8): 727-733.
- [20] 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): 2000045.
- [21] WANG N, LUO C, LIU H, et al. Characterization of a new member of alphacoronavirus with unique genomic features in rhinolophus bats [J]. *Viruses*, 2019, 11(4): 379-382.
- [22] LU X, WHITAKER B, SAKTHIVEL S K, et al. Real-time reverse transcription-PCR assay panel for Middle East respiratory syndrome coronavirus [J]. *J Clin Microbiol*, 2014, 52(1): 67-75.
- [23] SHIRATO K, YANO T, SENBA S, et al. Detection of Middle East respiratory syndrome coronavirus using reverse transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP) [J]. *Virology*, 2014, 11(1): 139-145.
- [24] 里进, 叶光明, 陈良君, 等. 新型冠状病毒(2019-nCoV)核酸检测假阴性结果原因分析及对策 [J]. *中华检验医学杂志*, 2020, 20(3): 221-225.
- [25] YU F, DU L, OJCIUS D M, et al. Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China [J]. *Microbes Infect*, 2020, 22(2): 74-79.
- [26] ZHOU P, YANG X L, WANG X G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [J]. *Nature*, 2020, 579(7798): 270-273.
- [27] 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.
- [28] 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 [国卫办医函〔2020〕184 号] [EB/OL]. (2020-03-03) [2020-03-06]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/content_5486705.htm.
- [29] ZUMLA A, AL-TAWFIQ J A, ENNE V I, et al. Rapid point of care diagnostic tests for viral and bacterial respiratory tract infections-needs, advances, and future prospects [J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(11): 1123-1135.
- [30] WIDAGDO W, OKBA N M A, STALIN R V, et al. MERS-coronavirus: from discovery to intervention [J]. *One Health*, 2017, 3: 11-16.
- [31] 黄麟杰, 陈富超, 李志浩, 等. 新冠肺炎患者的药物治疗方案安全性分析 [J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(5): 737-738.
- [32] 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]. *The Lancet*, 2020, 395(10223): 507-513.
- [33] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *The Lancet*, 2020, 395(10223): 497-506.
- [34] 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, 323(11): 1061-1069.
- [35] GUAN W, NI Z, HU Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China [J]. *MedRxiv*, 2020, 45(132): 78-82.
- [36] LU H Z. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV) [J]. *Biosci Trends*, 2020, 14(1): 69-71.
- [37] BURRELL L M. Myocardial infarction increases ACE2 expression in rat and humans [J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(4): 369-375.

报告滞后。

3.4 改进方案 为了提高血培养病原菌的检出率和准确判断致病菌,临床医师应掌握血培养送检指征,每例患者应同时送检 2~3 套(儿童为 2~3 瓶)血培养,且每套血培养应在不同部位采集^[13];微生物实验室需购置仪器设备,增加质谱、PCR、二代测序等新技术,快速确定病原菌的种类,实行和完善血培养三级报告制度;同时,需建立全天候的工作模式,及时处理夜间血培养阳性危急值,加快结果报告速度,为临床早期合理选择抗菌药物提供依据;临床医师应熟悉近年来医院血流感染病原菌的种类及其耐药性,加强对抗菌药物药效学及药代动力学等相关知识的培训,对临床不合理使用抗菌药物的现象及时予以纠正;临床也应根据血培养阳性危急值报告情况及药敏试验结果及时调整抗菌药物,确保抗感染治疗的有效性。

综上所述,血培养阳性危急值报告是临床尽快使用抗菌药物进行目标性治疗的先决基础,使临床能够及时、合理地调整抗感染治疗方案,这为降低患者医疗费用,延缓细菌耐药性的发生、发展和保证患者的生命安全提供了保障。

参考文献

- [1] LOONEN A, WOLFFS P, BRUGGEMAN C A, et al. Developments for improved diagnosis of bacterial bloodstream infections [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2014, 33(10):1687-1702.
- [2] 陈东科,孙长贵,赵旺盛,等.实用临床微生物检验与图谱[M].北京:人民卫生出版社,2011:132-133.
- [3] 叶应妩,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].南

京:东南大学出版社,2006:739-740.

- [4] DAI G L, HE J K, XIE Y, et al. Therapeutic potential of naja naja atra venom in a rat model of diabetic nephropathy[J]. *Biomed Environ Sci*, 2012, 25(6):630-638.
- [5] 黄声雷,胡必杰,谢红梅,等.血培养报阳瓶数对凝固酶阴性葡萄球菌血流感染鉴别诊断的价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(10):2592-2594.
- [6] 张婷菊,刘贵建.降低血培养污染的对策[J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(1):119-120.
- [7] RAHKONEN M, LUTTINEN S, SOSKELA M, et al. True-bacter emias caused by coagulase negative staphylococcus are difficult to distinguish from blood culture contaminants[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2012, 31(10):2639-2644.
- [8] 邹玉红,韩双梅.降低儿科股静脉穿刺血培养假阳性率的持续改进体会[J/CD]. *临床医药文献电子杂志*, 2014, 1(5):841.
- [9] 张丽丽,刘梅,陈明.血流感染研究进展[J]. *医学综述*, 2010, 16(4):589-592.
- [10] 卢发辉,王锦芳,陈国庆,等.某医院 2013—2014 年度门诊抗菌药物处方点评[J]. *海峡药学*, 2016, 28(4):240-242.
- [11] 钟南山,万希润,马小军,等.抗菌药物临床应用指导原则[M].北京:人民卫生出版社,2015:41.
- [12] 冯雪君,周永列.血培养三级报告的临床应用价值[J]. *中国微生态学杂志*, 2016, 28(12):1450-1451.
- [13] 周庭银,倪语星.血流感染实验诊断与临床诊治[M].北京:人民卫生出版社,2014:18.

(收稿日期:2020-02-12 修回日期:2020-05-21)

(上接第 2280 页)

- [38] 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, 382(10):970-971.
- [39] WANG M, CAO R, ZHANG L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro[J]. *Cell Research*, 2020, 30(3):269-271.
- [40] PANG J, WANG M X, HAN L Y, et al. Potential rapid diagnostics, vaccine and therapeutics for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV): a systematic review [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(3):623-627.
- [41] HAN H J, LIU J W, YU H, et al. Neutralizing monoclonal antibodies as promising therapeutics against Middle East respiratory syndrome coronavirus infection[J]. *Viruses*, 2018, 10(12):680-684.

- [42] SONG Z, XU Y, BAO L, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight [J]. *Viruses*, 2019, 11(1):59-63.
- [43] SCHMIDT M, BRIXNER V, RUSTER B, et al. NAT screening of blood donors for severe acute respiratory syndrome coronavirus can potentially prevent transfusion associated transmissions [J]. *Transfusion*, 2004, 44(4):470-475.
- [44] SONG F, SHI N, SHAN F, et al. Emerging 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia [J]. *Radiology*, 2020, 295(1):210-217.
- [45] KIM J Y, CHOE P G, OH Y, et al. The first case of 2019 novel coronavirus pneumonia imported into Korea from Wuhan, China: implication for infection prevention and control measures [J]. *J Korean Med Sci*, 2020, 35(5):e61.

(收稿日期:2020-04-02 修回日期:2020-05-19)