

## Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury

刘映霞<sup>1,†,\*</sup>, 杨扬<sup>1,†</sup>, 张聪<sup>2,3,†</sup>, 黄凤鸣<sup>3,†</sup>, 王福祥<sup>1</sup>, 袁静<sup>1</sup>, 王召钦<sup>1</sup>, 李金秀<sup>1</sup>, 李建明<sup>1</sup>, 冯程<sup>1</sup>, 张政<sup>1</sup>, 王力非<sup>1</sup>, 彭凌<sup>1</sup>, 陈莉<sup>1</sup>, 秦宇豪<sup>3</sup>, 赵丹丹<sup>3</sup>, 谭曙光<sup>4</sup>, 尹路<sup>5</sup>, 徐军<sup>1,5</sup>, 周丛照<sup>2</sup>, 蒋澄宇<sup>3,\*</sup> and 刘磊<sup>1,\*</sup>

Citation: [中国科学: 生命科学](#) **50**, 258 (2020); doi: 10.1360/SSV-2020-0037

View online: <https://engine.scichina.com/doi/10.1360/SSV-2020-0037>

View Table of Contents: <https://engine.scichina.com/publisher/scp/journal/SSV/50/3>

Published by the [《中国科学》杂志社](#)

---

### Articles you may be interested in

[Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury](#)

SCIENCE CHINA Life Sciences **63**, 364 (2020);

[IDM editorial statement on the 2019-nCoV](#)

Infectious Disease Modelling **5**, 233 (2020);

[Moral imperative for immediate release of 2019-nCoV sequence data](#)

National Science Review **7**, 719 (2020);

[Modelling the dynamics of exchanged novel coronavirus \(2019-nCov\) between regions in terms of time and space](#)

Infectious Disease Modelling **5**, 714 (2020);

[An updated estimation of the risk of transmission of the novel coronavirus \(2019-nCov\)](#)

Infectious Disease Modelling **5**, 248 (2020);

---



# 新型冠状病毒(2019-nCoV)感染患者肺损伤相关的临床及生化指标研究

刘映霞<sup>1†\*</sup>, 杨扬<sup>1†</sup>, 张聪<sup>2,3†</sup>, 黄凤鸣<sup>3†</sup>, 王福祥<sup>1</sup>, 袁静<sup>1</sup>, 王召钦<sup>1</sup>, 李金秀<sup>1</sup>, 李建明<sup>1</sup>, 冯程<sup>1</sup>, 张政<sup>1</sup>, 王力非<sup>1</sup>, 彭凌<sup>1</sup>, 陈莉<sup>1</sup>, 秦宇豪<sup>3</sup>, 赵丹丹<sup>3</sup>, 谭曙光<sup>4</sup>, 尹路<sup>5</sup>, 徐军<sup>5</sup>, 周丛照<sup>2</sup>, 蒋澄宇<sup>3\*</sup>, 刘磊<sup>1\*</sup>

1. 南方科技大学附属第二医院, 深圳市第三人民医院, 国家感染性疾病临床医学研究中心, 深圳市病原微生物与免疫重点实验室, 感染病国家重点学科, 深圳 518112;
2. 中国科学技术大学, 合肥微尺度物质科学国家实验室, 生命科学学院, 合肥 230027;
3. 中国医学科学院基础医学研究所, 北京协和医学院生物化学与分子生物学系, 医学分子生物学国家重点实验室, 北京 100005;
4. 中国科学院微生物研究所, 北京 100101;
5. 北京协和医院急诊科, 北京 100731

† 共同贡献

\* 联系人, E-mail: [yingxialiu@hotmail.com](mailto:yingxialiu@hotmail.com); [jiang@pumc.edu.cn](mailto:jiang@pumc.edu.cn); [liulei3322@aliyun.com](mailto:liulei3322@aliyun.com)

收稿日期: 2020-02-05; 接受日期: 2020-02-08; 网络版发表日期: 2020-02-11

国家重大科技专项(批准号: 2017ZX10103011, 2017ZX10204401), 中国医学科学院医学创新基金(批准号: 2017-I2M-1-009), 深圳市科技研发项目(批准号: JCYJ20180504165549581, JCYJ20170413141236906903), 中国博士后科学基金(批准号: 2019T120147)资助

**摘要** 新型冠状病毒(2019-nCoV)2019年12月在湖北省武汉市暴发, 并迅速传播到中国多地及其他国家. 在本研究中, 我们报告了来自中国深圳早期的2019-nCoV感染患者的流行病学、临床指标、生化指标和影像学特征, 以及可用于预测疾病严重程度的潜在生物标记物. 所有12例2019-nCoV感染患者均发展为肺炎, 其中一半患者进一步发展为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS). 最常见的生化指标异常是低白蛋白(albumin, ALB)血症、淋巴细胞(lymphocytes, LYM)计数减少、淋巴细胞百分比和中性粒细胞(neutrophils, NEU)百分比降低、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)水平升高, 以及CD8细胞计数降低. 从患者呼吸道特别是下呼吸道检测到的2019-nCoV病毒滴度与肺部疾病的严重程度正相关. ALB, LYM, LYM(%), LDH, NEU(%)和CRP的水平与急性肺损伤程度高度相关. 年龄、病毒滴度、肺损伤评分和血液生化指标(ALB, CRP, LDH, LYM(%), LYM及NEU(%))可能是疾病严重程度的预测指标. 此外, 2019-nCoV感染患者的血浆血管紧张素II水平显著升高, 并且与病毒滴度和肺损伤程度线性相关. 该研究结果提供了多种潜在的可用于诊断的生物标志物, 并提出了血管紧张素II受体阻滞剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)药物或可作为治疗2019-nCoV感染的潜在药物进行深入研究.

**关键词** 2019-nCoV, 血管紧张素II, 急性呼吸窘迫综合征

**引用格式:** 刘映霞, 杨扬, 张聪, 等. 新型冠状病毒(2019-nCoV)感染患者肺损伤相关的临床及生化指标研究. 中国科学: 生命科学, 2020, 50: 258–269, doi: 10.1360/SSV-2020-0037

**英文版见:** Liu Y X, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*, 2020, 50: 258–269, <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8>

自2019年12月,一系列与武汉华南海鲜批发市场有关的肺炎病例被报道,研究发现其是由新型冠状病毒(2019-nCoV)引起的.该病毒是已知的冠状病毒家族中第7个能够感染人类的成员<sup>[1-5]</sup>.随后发现中国更多城市的2019-nCoV感染患者具有武汉旅居记录,提示了人际传播的可能<sup>[1,2]</sup>.截至2020年2月4日,已经实验室确诊病例24324例,其中死亡病例490例(中国国家卫生健康委员会发布, <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202002/17a03704a99646ffad6807bc806f37a4.shtml>).所有患者均发展为新型冠状病毒感染的肺炎(novel coronavirus pneumonia, NCP).新型冠状病毒属于冠状病毒家族的 $\beta$ 属冠状病毒,该病毒属还包括非典型性肺炎病毒(SARS-CoV)和中东呼吸综合征病毒(MERS-CoV)<sup>[4]</sup>.研究指出,发热、咳嗽、肌痛或疲劳是该疾病的常见症状,而咯痰、头痛、咯血和腹泻则较为少见<sup>[1]</sup>.所有患者均患有肺炎,其中约一半发生呼吸困难,三分之一的患者被送入ICU进行治疗<sup>[1]</sup>.与SARS-CoV的10%致死率<sup>[6]</sup>和MERS-CoV的37%致死率<sup>[7]</sup>相比,2019-nCoV现在是冠状病毒家族中的第三致命病毒.

本研究报告了深圳定点收治医院(深圳市第三人民医院)早期收治的12例2019-nCoV感染的肺炎患者的临床特征.本研究在该院检查并记录了患者的临床特征和血液生化指标,收集了患者的呼吸道样本,包括鼻咽拭子和支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF).经广东省疾病预防控制中心使用实时荧光定量PCR技术确认为2019-nCoV感染.通过分析病原学和影像学资料我们发现了能够预测疾病严重程度的潜在生物标志物.本研究结果有助于临床医生对于2019-nCoV感染的患者的诊断和治疗.

## 1 材料与方法

### 1.1 患者

2020年1月11~20日期间,12名不明原因肺炎患者被送往深圳市第三人民医院,并由广东省疾病预防控制中心确认为新型冠状病毒(2019-nCoV)感染的肺炎.患者的年龄在10至72岁之间.根据中华人民共和国国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第二版)》,这12名患者中,有3名判定处于危重状态,有5名判定为重症患者.我们收集新型冠状病毒感染患者的支气管肺泡灌洗液和鼻咽拭子样

本用以检测病毒滴度.收集新型冠状病毒感染患者和健康个体的血样用于测量血浆血管紧张素II水平.

### 1.2 临床信息

临床信息包括12例新型冠状病毒感染的肺炎患者的全血细胞计数、血液生化、胸部X光片和计算机断层扫描(computed tomography, CT).该研究由深圳市第三人民医院伦理委员会批准并依指南进行(SZTHEC2016001).

### 1.3 定量逆转录聚合酶链反应(qRT-PCR)

在患者入院治疗后各个时间点采集呼吸道鼻咽拭子和支气管肺泡灌洗液样本.使用QIAamp RNA病毒试剂盒(Qiagen, Heiden, 德国)从样品中提取病毒RNA,针对新型冠状病毒的ORF1ab和N基因设计引物和探针(中国疾病预防控制中心推荐序列, [http://ivdc.chinacdc.cn/kyjz/202001/t20200121\\_211337.html?from=timeline&isappinstalled=0](http://ivdc.chinacdc.cn/kyjz/202001/t20200121_211337.html?from=timeline&isappinstalled=0)),进行定量逆转录聚合酶链反应(qRT-PCR)检测.检测使用专门用于新型冠状病毒检测的商业试剂盒(GeneoDX Co., Ltd., 上海).检测结果如果循环阈值(cycle threshold,  $C_t$ ) $\leq 37.0$ ,则认为样品为阳性,否则认为样品结果不确定,重复测定 $C_t$ 高于37的标本,如果重复结果与初始结果相同且在37到40之间,则样品被认为是阳性.如果重复无法检测到 $C_t$ 值,则样品被认为是阴性.

### 1.4 缺氧及肺损伤的量化

依照之前的研究报道<sup>[8,9]</sup>对缺氧和肺损伤进行了定量分析.在入院治疗后各个时间点使用ABL90血气分析仪(Radiometer, 丹麦)对患者的动脉血中的氧分压( $PaO_2$ )进行了测量.吸氧浓度( $FiO_2$ )的比例通过以下公式计算:  $FiO_2 = (21 + \text{氧气流量(以L/min为单位)} \times 4) / 100$ .通过将 $PaO_2$ 值除以 $FiO_2$ 值来计算氧合指数 $PaO_2/FiO_2$ 比(以mmHg为单位).氧合指数小于或等于100 mmHg是严重急性呼吸窘迫综合征的标准之一.

### 1.5 血浆血管紧张素II测量

在BSL-3实验室中从血液样本中分离12名新型冠状病毒感染的肺炎患者的血浆样本.按照制造商(cloud-clone, TX, 美国)的说明,通过ELISA测定法测量血浆血管紧张素II的浓度.

### 1.6 统计分析

使用Mann-Whitney U检验在两组连续变量之间进行比较. Spearman等级相关系数用于进行两组连续变量之间的线性相关分析. 计算受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)的曲线下面积(area under curves, AUC)来进行预测分析. 我们认为P值小于0.05时具有统计学意义. 所有统计分析均使用Windows版SPSS 16.0.

## 2 结果

截至2020年1月21日, 深圳市第三人民医院收治了

12例患者(4例女性和8例男性), 并被广东省疾病预防控制中心确诊为新型冠状病毒感染的肺炎. 其中7例患者年龄超过60岁. 值得注意的是, 其中一例为儿童病例(病例7, 10岁). 除居住在深圳的病例5外, 有11例(91.7%)有旅居武汉史, 并确定了其中包含两个家庭. 病例1, 2, 6和7是一个家庭, 在距离华南海鲜市场约2.5公里的一家酒店住了6天, 并分别于2019年12月31日和2020年1月1日前往两个当地家庭与其共进晚餐. 病例1, 2和6分别在2020年1月2日, 3日和1日发热, 病例6同时出现腹泻. 2020年1月4日, 他们返回深圳市(图1), 与病例5一起生活. 病例5后于2020年1月8日出现发热, 咳嗽和肌痛. 这些家庭成员均无海鲜、活禽或其他野生

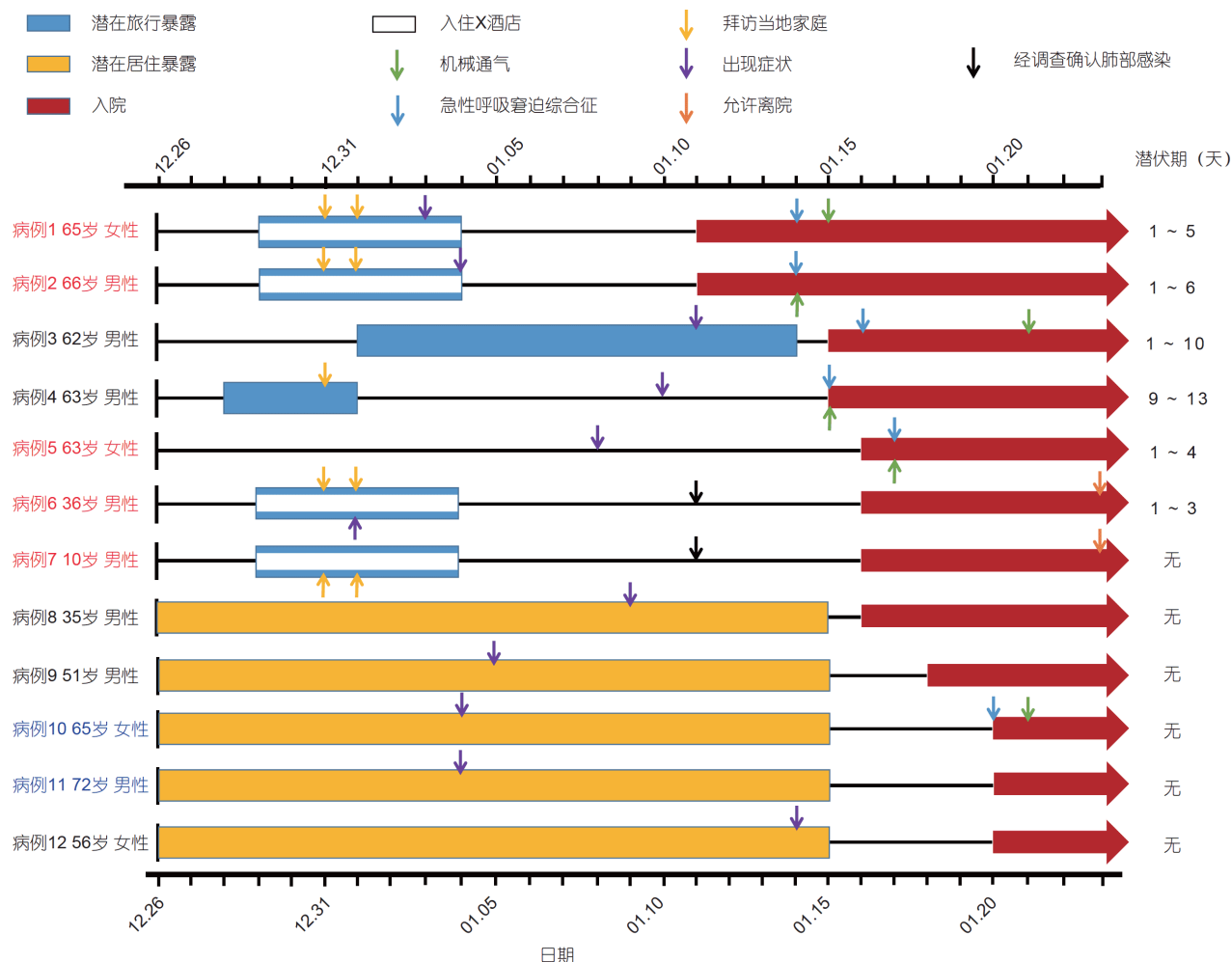


图 1 2019-nCoV感染病例事件时间表. 根据入院日期的时间顺序对患者进行排序, 用不同的图形表示疾病进程中的各个阶段, 不同家庭中的患者分别用红色和蓝色标记

Figure 1 A timeline of events in human cases with 2019-nCoV. Patients are ordered in chronological order based on the date of admission to our hospital. Various milestones in the disease course are indicated with different graphics. Patients within a family were marked in red and blue, respectively

动物直接接触史. 病例10和病例11是一对夫妇, 居住地距华南海鲜市场约5.5公里. 他们于2020年1月4日出现发热和咳嗽症状, 并于2020年1月13日前往深圳(图1). 根据12位患者可能的接触史, 预计潜伏期为1~13天.

大多数病例出现流感样症状, 发病至入院的间隔时间为5~16天(表1). 6例(50%)患有基础疾病, 包括慢性心脏病、肾脏疾病和糖尿病. 肺炎是最常见的临床表现, 其次是急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress

表 1 入院的2019-nCoV感染患者的流行病学和临床特征

Table 1 Epidemiological and clinical features of human subjects hospitalized with 2019-nCoV infection

特征	病例 1	病例 2	病例 3	病例 4	病例 5	病例 6	病例 7	病例 8	病例 9	病例 10	病例 11	病例 12
年龄	65	66	62	63	63	36	10	35	51	65	72	56
性别	女性	男性	男性	男性	女性	男性	男性	男性	男性	女性	男性	女性
发病至入院日期(天)	9	8	4	5	8	5	5	7	13	16	16	7
初始症状												
发热	是	是	是	是	是	是	否	是	否	是	是	是
咳嗽	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是
头痛	否	否	否	否	否	否	否	否	否	否	否	否
肌痛	是	是	否	否	是	否	否	否	是	否	否	否
畏寒	是	是	是	否	是	否	否	否	是	否	否	否
恶心或呕吐	否	是	否	否	否	是	否	否	否	否	否	否
腹泻	否	否	是	否	否	是	否	否	否	否	否	否
基础疾病												
慢性心脏疾病	是	是	是	否	否	否	否	否	否	否	是	否
慢性肺脏疾病	否	否	否	是	否	否	否	否	否	否	否	否
慢性肾脏疾病	否	否	是	否	否	否	否	否	否	否	是	否
慢性肝脏疾病	否	否	否	否	否	否	否	否	否	否	否	否
糖尿病	否	否	否	否	否	否	否	否	否	是	否	是
高血压	是	是	否	否	否	否	否	否	否	否	是	否
肿瘤	否	否	否	否	否	否	否	否	否	否	否	否
细菌合并感染	否	是	否	是	否	否	否	否	否	否	否	否
并发症												
肺炎	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
急性呼吸窘迫综合征	是	是	是	是	是	否	否	否	否	是	否	否
重症急性呼吸窘迫综合征 <sup>a)</sup>	否	是	否	是	否	否	否	否	否	否	否	否
呼吸衰竭	否	是	否	是	否	否	否	否	否	是	否	否
肝功能不全	否	是	否	是	否	否	否	否	否	否	否	否
肾功能不全	否	是	否	是	否	否	否	否	否	否	否	否
心力衰竭	否	否	否	是	否	否	否	否	否	否	否	否
休克	否	否	否	是	否	否	否	否	否	否	否	否
治疗												
抗病毒治疗	奥司他韦 利巴韦林 干扰素	奥司他韦 利巴韦林 干扰素	奥司他韦 利巴韦林 干扰素	奥司他韦 利巴韦林 干扰素	利巴韦林 干扰素	利巴韦林 干扰素	利巴韦林 干扰素	利巴韦林 干扰素	利巴韦林 干扰素	利巴韦林 干扰素	利巴韦林 干扰素	利巴韦林 干扰素
皮质类激素	否	是	否	是	否	否	否	否	否	是	否	否
机械通气	是	是	是	是	是	否	否	否	否	是	否	否
有创机械通气	否	是	否	是	否	否	否	否	否	是	否	否
免疫球蛋白	否	是	否	是	是	否	否	否	否	是	否	否

a) 重症急性呼吸窘迫综合征: 动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)/ 吸氧浓度 (FiO<sub>2</sub>)<100 mmHg

syndrome, ARDS)(包括两例重度ARDS)。所有患者均接受抗病毒(利巴韦林和干扰素)治疗, 6人需要机械通气, 其中病例2, 4和10接受有创机械通气并使用了皮质类固醇和免疫球蛋白(表1)。

患者在入院之后及时进行了全血细胞计数和血液生化测定。最常见的生化指标异常是低白蛋白(albumin, ALB)血症、淋巴细胞计数减少、淋巴细胞(lymphocytes, LYM)百分比和中性粒细胞(neutrophils, NEU)百分比降低、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)水平升高, 以及CD8细胞计数降低(表2)。所有患者的CT扫描均显示肺部毛玻璃样高密度阴影和胸腔积液, 下肺及外周尤甚(图2和网络版附图1)。在疾病进展期间, 毛玻璃样高密度阴影范围变大, 向中心扩散, 最后扩散到整个肺部(图2)。病例4在发病后第5天发展为暴发性心肌炎。与心脏功能相关的生化指标肌酸激酶(CK)、肌

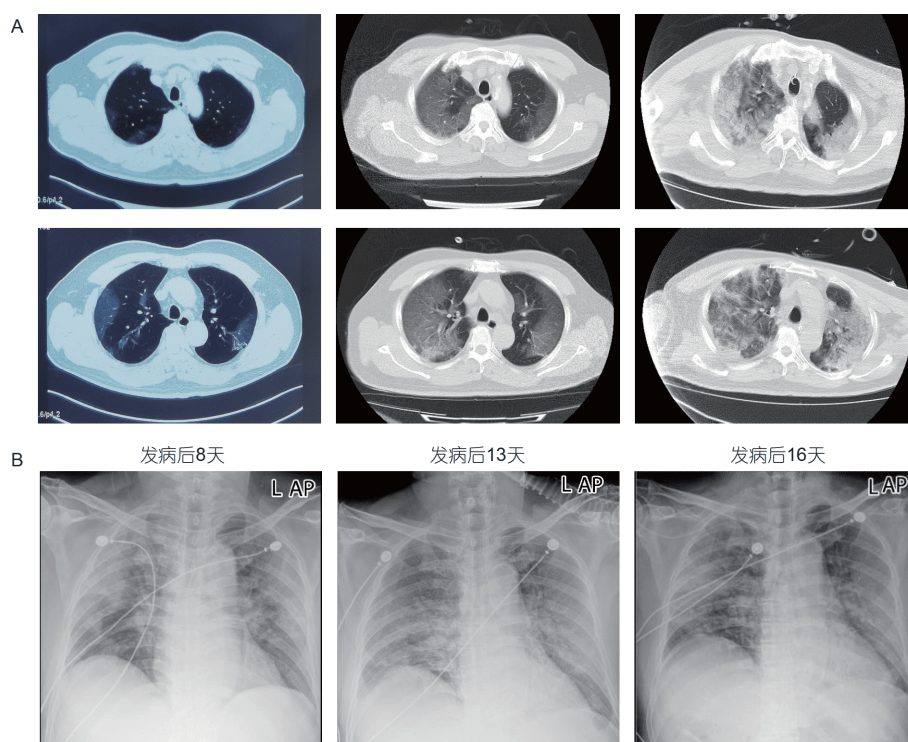
红蛋白(MYO)、肌钙蛋白(Ctn1)、脑钠肽(BNP)和肌酸激酶同工酶(CK-MB), 在病例4中显著升高(表2), 超声心动结果提示左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)为32%, 左心室(left ventricular, LV)直径为61毫米(2020年1月15日, 发病后5天)(网络版附图2)。

我们使用Spearman相关系数来评价新型冠状病毒C<sub>t</sub>值(与病毒滴度值成反比)与感染患者的临床疾病严重程度评分、APACHE II评分(acute physiology and chronic health evaluation, 急性生理与慢性健康评分)、氧合指数(PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)和Murray评分的相关性(图3A, 网络版附图3, 网络版附表1)。从患者样本中, 特别是下呼吸道样本中检测到的新型冠状病毒滴度与急性呼吸窘迫综合征指标PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>及与肺损伤相关Murray评分都高度相关, 但并未发现与多器官功能障碍综合征multiple organ dysfunction syndrome, MODS)指标

表2 入院的2019-nCoV感染患者的临床特征和实验室检测结果

Table 2 Clinical Characteristics and laboratory results of subjects hospitalized with 2019-nCoV infection

	正常范围	病例1	病例2	病例3	病例4	病例5	病例6	病例7	病例8	病例9	病例10	病例11	病例12
动脉血氧分压/吸氧浓度	400~500	131	96	159	65	256	438	469	561	420	126	249	386
白细胞( $\times 10^9$ /升)	3.5~9.5	4.31	5.24	3.85	6.79	6.71	13.55	6.72	4.62	4.94	5.89	4.99	3.98
淋巴细胞百分比(%)	20~50	20.4	23.1	21.6	3.8	11.5	17.5	56.4	34.4	29.4	7.1	19.8	20.9
淋巴细胞计数( $\times 10^9$ /升)	1.10~3.20	0.88	1.21	0.83	0.26	0.77	2.37	3.79	1.59	1.45	0.42	NA	0.83
中性粒细胞百分比(%)	40~75	72.6	67.4	58.7	93	80.9	77.4	33.7	56.8	64.3	90.9	74.8	75.3
中性粒细胞计数( $\times 10^9$ /升)	1.8~6.3	3.13	3.53	2.26	6.31	5.43	10.49	2.26	2.62	3.18	5.35	3.73	3
血小板( $\times 10^9$ /升)	100~300	161	118	121	119	215	250	196	236	184	118	99	152
天冬氨酸氨基转移酶(单位/升)	0~45	26.7	33.6	26	107	26.2	29.3	34.7	28.9	37.7	52	42.1	36.1
丙氨酸氨基转移酶(单位/升)	0~45	26.6	26.5	26	62	45.3	30	32.8	22.4	39.5	15.7	29	23.6
总胆红素(微摩尔/升)	3.0~22	10.8	9.5	9.1	6.2	11.6	12	8.5	7.8	7.8	8.4	9.6	5.9
白蛋白(克/升)	40.0~55.0	36.8	39.5	41.6	35.1	38.3	48.9	46.4	43.4	46.2	34.6	42.6	38.4
肌酐(微摩尔/升)	58~110	46.5	81.9	104	220	44.1	79.7	53	95.4	82.5	54.1	122	43.6
尿素氮(毫摩尔/升)	3.2~7.1	2.87	5.37	5.51	9.81	4.8	6.65	7.65	4.21	3.71	4.48	6.89	3.12
肌酸激酶(单位/升)	50~310	46	118	97	876	NA	111	70	NA	NA	NA	NA	NA
肌红蛋白(纳克/毫升)	0~110	25.2	38.66	50.1	390.97	32.7	35	18.7	20.5	27	40.1	111.9	23.7
肌钙蛋白(微克/毫升)	0~0.1	0.012	0.012	0.012	11.37	0.012	0.012	0.012	0.012	0.012	0.014	0.012	0.012
血浆脑钠肽(皮摩尔/升)	0~23.1	4.32	5.7	3.78	161.99	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
肌酸激酶同工酶(纳克/毫升)	0~2.37	0.24	0.48	<0.22	20.53	<0.22	0.25	0.26	<0.22	<0.22	0.23	0.97	<0.22
乳酸脱氢酶(单位/升)	114.0~240.0	662	593	169	720	696	491	475	558	476	1266	510	648
C反应蛋白(毫克/升)	<10	52.6	38.6	52.95	89.94	53.6	5.8	<5	35.6	13	33.2	85	28.4
降钙素原(纳克/毫升)	0~0.5	0.048	0.04	0.095	9.18	0.031	<0.020	<0.020	0.029	<0.020	0.077	0.218	0.033
CD4(计数/微升)	34~52	47.3	45.8	41.2	18.7	30.9	NA	NA	NA	50.2	34.9	50.7	43
CD8(计数/微升)	21~39	16.7	16.5	11.6	10.9	23	NA	NA	NA	24.9	14.3	17	17.4
CD4/CD8	0.9~3.6	2.83	2.78	3.56	1.72	1.34	NA	NA	NA	2.02	2.45	2.98	2.47



**图 2** 病例2的计算机断层扫描(CT)扫描和胸部X光照片. 在所示日期拍摄的病例2的CT扫描(A)和胸部X线照片(B)(网络版彩图)  
**Figure 2** Computed tomographic (CT) scans and Chest radiographs of case 2. CT scans (A) and chest radiographs (B) of case 2 taken at indicated date were shown (color online)

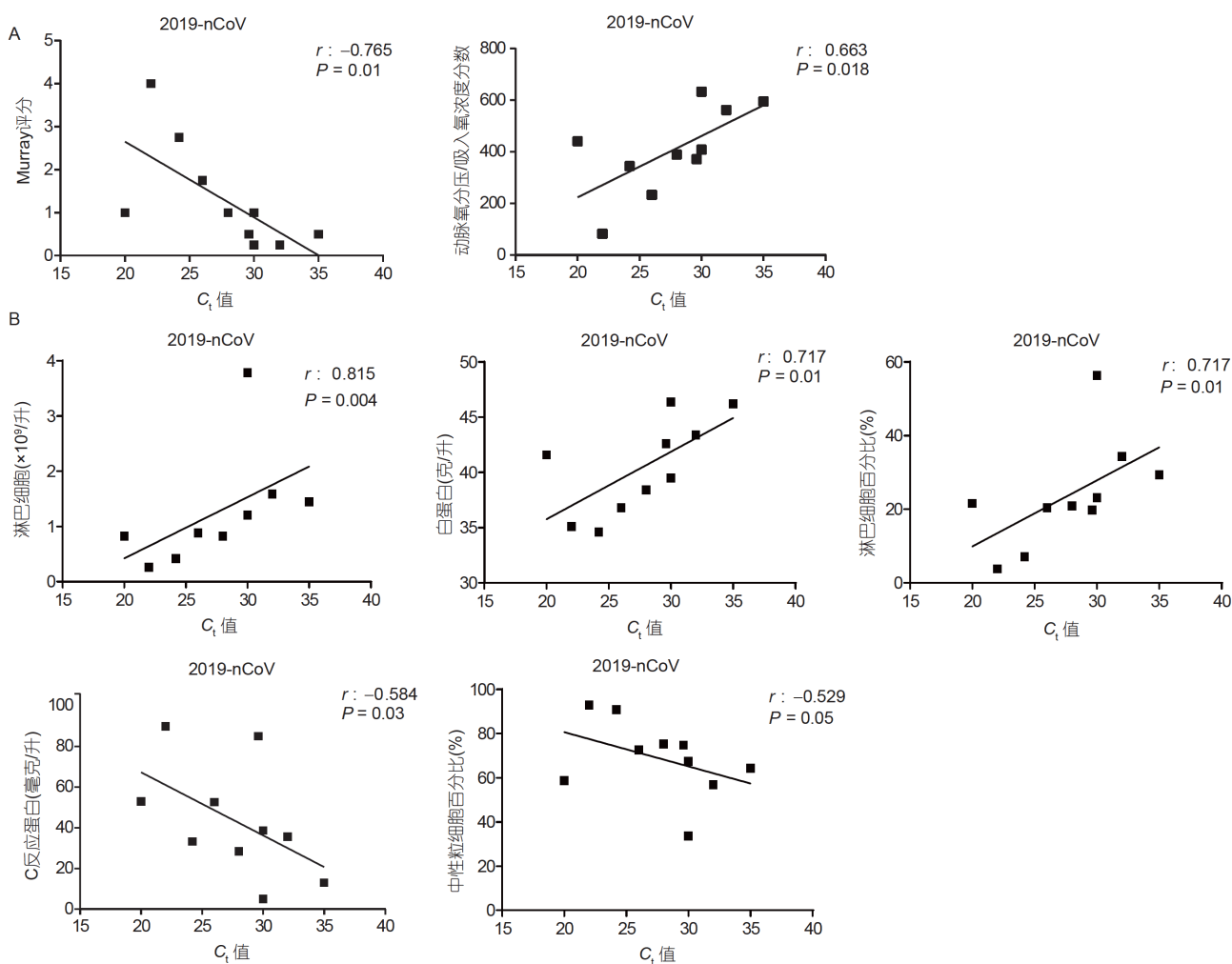
APACHE II评分相关(图3A, 网络版附图3). 这一发现与本报告中的临床特征相符, 即所有患者均被诊断出患有肺炎且一半的感染患者发展为急性呼吸窘迫综合征, 这表明肺功能衰竭是由新型冠状病毒感染引起的主要功能障碍. 使用Spearman方法, 我们进一步将新型冠状病毒的 $C_t$ 值(病毒滴度)与生化和临床指标相关联, 发现ALB以及免疫细胞LYM(%)和NEU(%)与病毒滴度显著相关(图3B).

先前的研究报道显示, 低蛋白血症能够对不良结局进行剂量依赖性的有效预测<sup>[10]</sup>. 我们分析了新型冠状病毒感染患者的血液样本中的8种血液生化指标(ALB, creatinine (CRE), LYM, LYM(%), NEU(%), LDH, CRP和CD8), 发现ALB, LYM, LYM(%), NEU(%), LDH和CRP与肺损伤Murray评分高度相关(图4).

我们通过统计学方法分析了临床和生化指标与疾病严重程度之间的联系, 疾病严重程度根据中华人民共和国国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第二版)》中的描述进行定义. 我们计算了针对新型冠状病毒感染的肺炎患者的受试

者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)的曲线下面积(area under curves, AUC). 年龄的ROC曲线的AUC值为1, 即年龄可以充分预测新型冠状病毒感染的肺炎患者的疾病严重程度(图5). 深圳病例中最年轻的“重病”患者年龄为56岁. 在患者的呼吸道中检测到的新型冠状病毒滴度, 以及肺损伤Murray评分和 $PaO_2/FiO_2$ 可以很好地预测疾病的严重程度(图5). 感染和组织损伤相关的生化指标ALB, CRP和LDH的ROC曲线AUC值分别为1, 0.938和0.844, 提示它们也可能是预测疾病严重程度的潜在指标. 淋巴细胞计数、淋巴细胞和中性粒细胞百分比的AUC分别为1, 0.844和0.812, 因此也可以预测疾病的严重程度.

最近的一篇文章研究了新型冠状病毒基因组序列, 并预测新型冠状病毒与非典型性肺炎病毒一样作用于ACE2受体<sup>[11]</sup>, 它是肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)中的关键酶<sup>[12,13]</sup>. 肾素血管紧张素系统在维持体内盐、体液平衡<sup>[14]</sup>以及血压稳态<sup>[15]</sup>中起着重要作用. ACE和ACE2在肾素血管紧张素系统中扮演不同的角色. ACE产生血管紧张素II, 而



**图 3** 2019-nCoV感染患者中, 病毒的 $C_t$ 值与临床表现和实验室数据高度相关. 2019-nCoV感染患者中, 病毒的 $C_t$ 值与 $PaO_2/FiO_2$ , Murray评分(A)和CRP, ALB, LYM(%) (B)高度相关. 10例2019-nCoV感染患者呼吸道样本中检测到 $C_t$ 值. 12例2019-nCoV感染患者均测量了 $PaO_2/FiO_2$ , Murray评分, ALB, LYM(%), LYM, NEU, CRP和LDH. 每个图中都提供了Spearman等级相关系数( $r$ )和 $P$ 值

**Figure 3** The  $C_t$  value of virus are highly correlated with clinical and laboratory manifestations in 2019-nCoV-infected patients. The  $C_t$  value of virus is highly correlated with  $PaO_2/FiO_2$  ratio, Murray score (A) and CRP, ALB, LYM(%), LYM, NEU (B) in 2019-nCoV-infected patients. The  $C_t$  value were detected available in 10 patients with 2019-nCoV infection.  $PaO_2/FiO_2$  ratio, Murray score, ALB, LYM(%), LYM, NEU, CRP and LDH were detected from 12 2019-nCoV-infected patients. Spearman rank correlation analysis ( $r$ ) and  $P$  value are provided in each graph

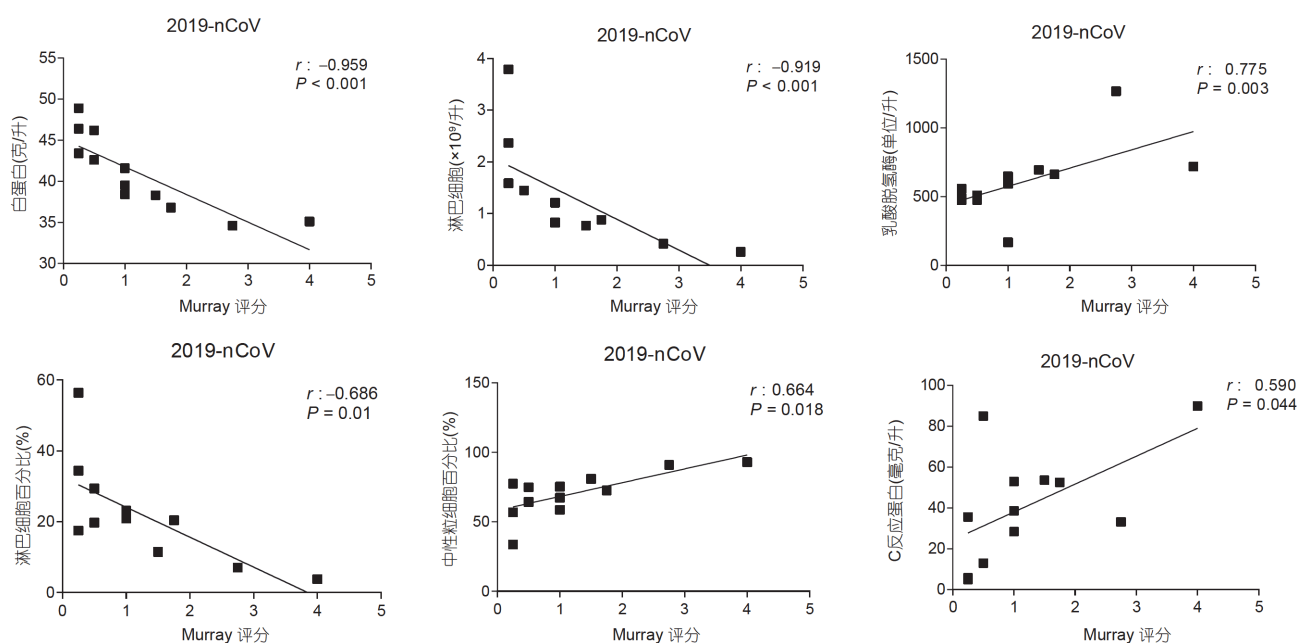
ACE2是系统的负反馈调节剂, 降低血管紧张素II的水平<sup>[16]</sup>. 据报道, 血管紧张素II的异常升高主要与高血压和心力衰竭有关<sup>[17]</sup>, 有时还与肺和肾功能不全有关<sup>[13,18-23]</sup>. 我们检测了2019-nCoV感染的肺炎患者和健康对照的血浆血管紧张素II水平, 2019-nCoV感染的肺炎患者的血浆血管紧张素II水平显著高于健康对照(图6A). 此外, 2019-nCoV感染的肺炎患者的血管紧张素II水平与病毒滴度和肺损伤程度高度相关(图6B和C), 结果提示2019-nCoV感染可能导致患者肾素-血管

紧张素系统失衡, 作用于肾素-血管紧张素系统血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)和血管紧张素II受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB)类药物或可老药新用于2019-nCoV感染的肺炎患者的治疗.

### 3 讨论

本研究报告了深圳早期12例经实验室确诊的新型





**图 4** Murray评分与2019-nCoV感染患者的实验室临床数据高度相关。Murray评分与ALB, LYM, LDH, LYM(%), NEU(%)和CRP高度相关。12例2019-nCoV感染的患者均进行了Murray评分, 并进行ALB, LYM, LDH, LYM(%), NEU(%)和CRP指标测量。每个图中都提供了Spearman等级相关系数( $r$ )和 $P$ 值

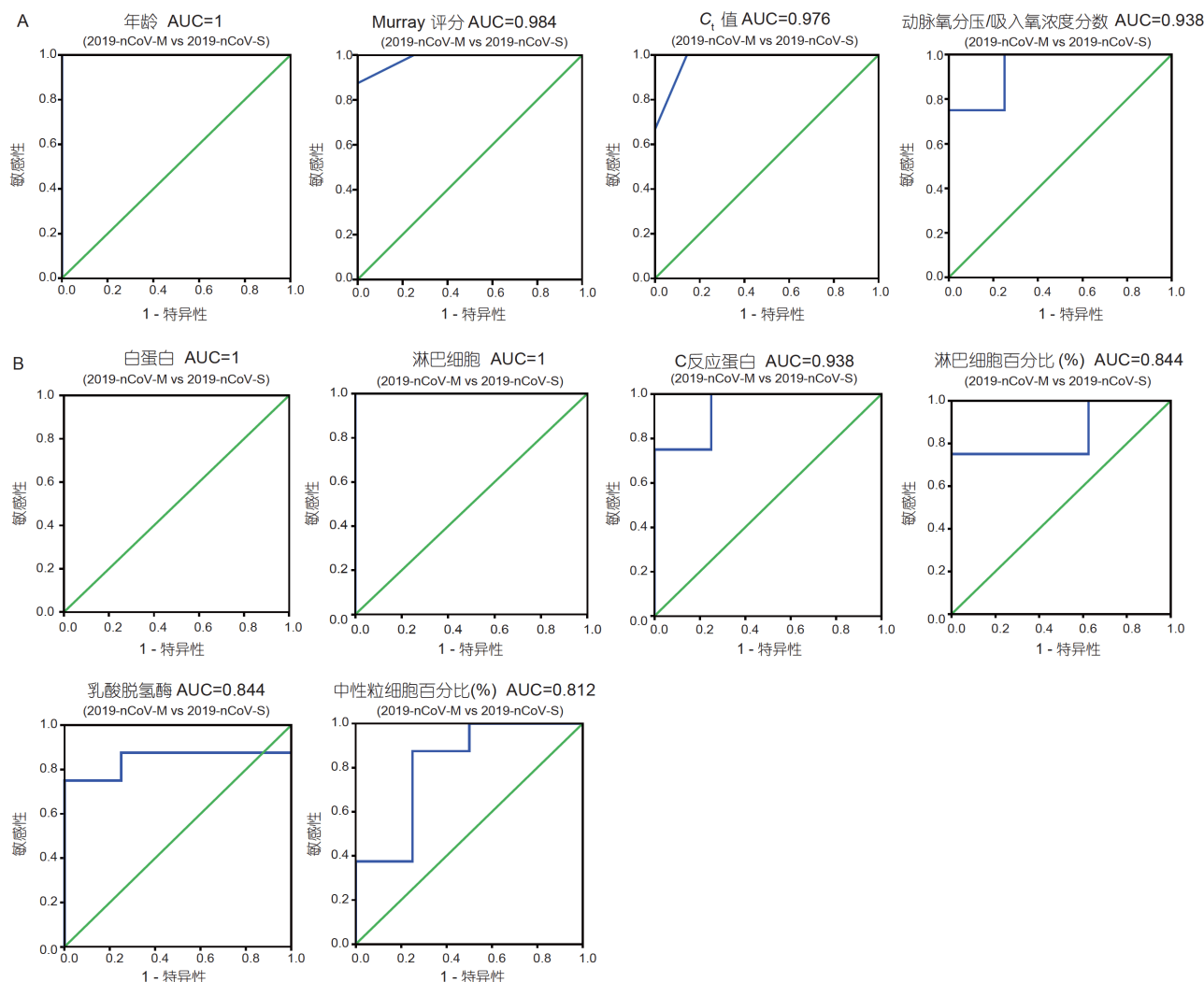
**Figure 4** Murray score are highly correlated with laboratory manifestations in 2019-nCoV-infected patients. The Murray score is highly correlated with ALB, LYM, LDH, LYM(%), NEU(%), and CRP. Murray score, ALB, LYM, LDH, LYM(%), NEU(%), and CRP were detected from 12 2019-nCoV-infected patients. Spearman rank correlation analysis ( $r$ ) and  $P$  value are provided in each graph

冠状病毒感染的肺炎病例。从2019年12月下旬至2020年1月上旬, 除病例5在此期间一直在深圳, 其他患者都曾在武汉旅居。本研究确定了两个家庭感染, 病例5与病例1, 2, 6, 7同属一个家庭。病例5的继发感染是新型冠状病毒在人与人之间传播的证据。病例1, 2, 6, 7在武汉可能是同时感染的, 他们可能在旅居中接触了超级传播者, 该家庭的5人出现了类似的病症<sup>[5]</sup>。由于病例5在其家属从武汉返回4天后发病, 新型冠状病毒的潜伏期可能短至1~4天, 而其他大多数患者的潜伏期则是7~13天(图1)。12例患者中有2例未出现发热, 其中包括病例7为在陪同家人到医院时进行了临床影像检查, 结果显示肺部病变(表1)。随着非发热患者的病毒传播风险增加, 提示追问流行病学史是十分重要的。

研究采集的患者呼吸道样本, 包括了鼻咽拭子和支气管肺泡灌洗液。比较同一患者在同一天的不同呼吸道样本的实验室检测结果, 发现病例1, 3和4咽拭子和支气管肺泡灌洗液检查结果不一致(网络版附表1), 例如支气管肺泡灌洗液为阳性, 而咽拭子为阴性。提示单检测鼻咽拭子有可能遗漏确诊肺炎患者, 表明

支气管肺泡灌洗液作为新型冠状病毒检测样本更为可靠。值得注意的是, 病例8支气管肺泡灌洗液检测病毒为阴性, 但是鼻咽拭子检测病毒核酸为阳性。病例8在一周内很快病毒检测转阴, 康复出院。这种情况提示, 肺泡灌洗液的病毒阴性可能代表病毒直接侵入肺组织少, 从而病情轻, 易康复。2019-nCoV直接侵入肺泡组织及细胞毒效应是否是新型冠状病毒致病的重要基础, 值得深入研究。

我们发现病毒滴度与疾病的严重程度相关, 尤其与肺损伤Murray评分密切相关(图3A)。值得注意的是, 病例4检测肺泡灌洗液的2019-nCoV病毒核酸滴度很高(2020-1-16;  $C_t$ 值24), 且持续高病毒量1周以上(2020-1-22;  $C_t$ 值27)。此肺炎患者在病程第5天诊断为继发性心肌炎, 超声心动结果提示左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)为32%, 左心室(left ventricular, LV)直径为61 mm(网络版附图2)。心脏彩超提示心功能明显受损(表2和网络版附图2)。对下呼吸道持续高病毒滴度患者要警惕重症化, 特别是病程早期病毒所致暴发性心肌炎风险。



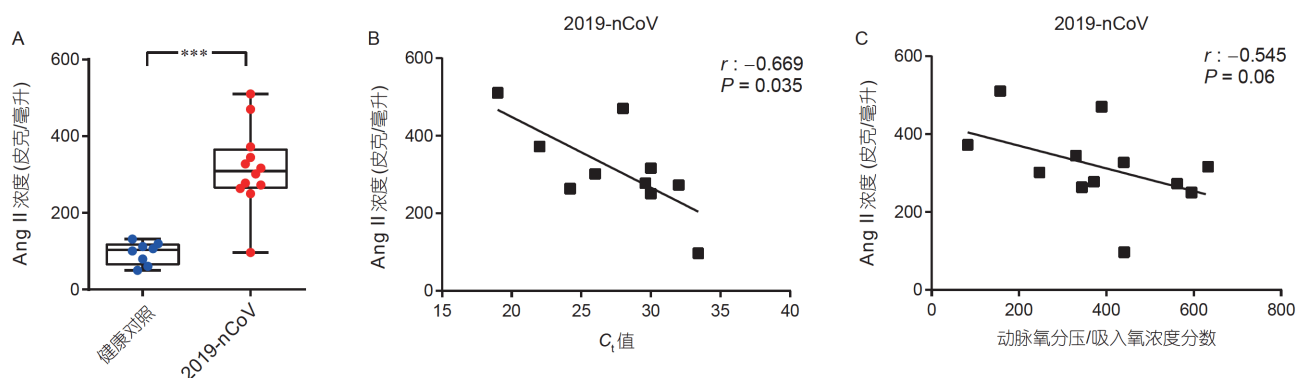
**图 5** 2019-nCoV感染患者的临床和生化指标的受试者工作特征(ROC)曲线。基于4名2019-nCov感染轻症患者和8名2019-nCov感染重症患者之间比较的年龄、Murray评分、2019-nCoV的病毒 $C_t$ 值、 $PaO_2/FiO_2$ 的ROC曲线(A)和ALB, LYM, CRP, LYM(%), LDH和NEU(%)的ROC曲线(B)。详细患者信息如表1和表2所示(网络版彩图)

**Figure 5** Receiver operating characteristic (ROC) curve of the age, Murray score,  $C_t$  value of 2019-nCoV,  $PaO_2/FiO_2$  ratio (A) and ROC curve of the ALB, LYM, CRP, LYM(%), LDH and NEU(%) (B) were calculated between 4 mild 2019-nCov-infected patients and 8 severe 2019-nCov-infected patients. Detailed information is shown in [Table 1](#) and [Table 2](#) (color online)

我们同时发现可以预测2019-nCoV感染导致急性肺损伤严重程度的一些危险因素。例如, 我们的研究表明, 新型冠状病毒感染肺炎患者的白蛋白(ALB)和淋巴细胞(LYM)计数与Murray评分呈负相关, 而C反应蛋白(CRP)和乳酸脱氢酶(LDH)水平与Murray评分呈正相关(图4)。Murray评分最初用于评估急性呼吸窘迫综合征<sup>[24]</sup>中急性肺损伤的严重程度, 较高的Murray评分提示急性呼吸窘迫综合征患者的严重程度越高。这也与在前期研究中发现的低白蛋白水平、淋巴细胞减

少和 $CRP \geq 4$  mg/dL是中东呼吸综合征病毒感染患者肺炎进展为呼吸衰竭的预测因素, 以及非典型性肺炎病毒感染引起的急性呼吸综合征重症患者中发现乳酸脱氢酶升高的临床表征相符合<sup>[25-27]</sup>。因此, 以上发现共同提示, 新型冠状病毒感染的肺炎患者白蛋白水平降低和淋巴细胞计数减少以及CRP和LDH升高的幅度可预测急性肺损伤严重程度。

我们发现2019-nCoV感染患者的血浆血管紧张素II水平显著升高。早前的相关动物实验研究表明,



**图 6** 2019-nCoV感染的患者中血浆血管紧张素II水平升高, 并与病毒 $C_1$ 值和 $PaO_2/FiO_2$ 相关. 健康对照组( $n=8$ )和2019-nCoV感染患者( $n=12$ )血浆中血管紧张素II水平的箱形图(A). \*\*\*,  $P<0.001$ (Mann-Whiney U检验). 2019-nCoV感染患者的血浆血管紧张素II水平与病毒 $C_1$ 值(B)及 $PaO_2/FiO_2$  (C)之间的相关性分析. 10例2019-nCoV感染患者呼吸道样本中检测到病毒滴度. 12例2019-nCoV感染患者均测量了 $PaO_2/FiO_2$ . 每个图中都提供了Spearman等级相关系数( $r$ )和 $P$ 值(网络版彩图)

**Figure 6** Plasmas angiotensin II levels are increased in 2019-nCoV-infected patients and correlated with viral  $C_1$  value and  $PaO_2/FiO_2$  ratio. Box plot of angiotensin II levels in plasma of healthy controls ( $n=8$ ) and 2019-nCoV-infected patients ( $n=12$ ) (A). \*\*\*,  $P<0.001$  (Mann-Whiney U test). The correlation analysis between plasmas angiotensin II levels and viral  $C_1$  value (B), or  $PaO_2/FiO_2$  ratio (C) of patients with 2019-nCoV infection. The viral titers were detected available in 10 patients with 2019-nCoV infection.  $PaO_2/FiO_2$  ratio were detected from 12 2019-nCoV-infected patients. Spearman rank correlation analysis ( $r$ ) and  $P$  value are provided in each graph (color online)

SARS-CoV可以与其受体ACE2结合从而下调其表达, 进而导致小鼠血液样本中血管紧张素II水平升高, 信号传导通过血管紧张素II受体1引起急性肺损伤<sup>[12,13,21]</sup>. 我们之前研究还报道了感染H5N1禽流感病毒的小鼠由于肾素血管紧张素系统失调而出现急性肺损伤, 感染H7N9病毒的患者血管紧张素II水平显著升高并与疾病的严重程度和预后相关<sup>[12,28]</sup>. 此外, 一项在美国德克萨斯州对住院肺炎患者进行的回顾性队列研究报告表明, 提前和住院期间使用ACE抑制剂和ARB与死亡率的降低相关<sup>[29]</sup>. 根据我们在SARS-CoV

和H5N1禽流感病毒感染小鼠导致急性肺损伤的动物模型实验结果, ARB类药物尤其是氯沙坦可以减轻小鼠的急性肺损伤<sup>[19,30]</sup>. 因此我们认为对ARB类药物, 如氯沙坦, 对血压不低且肾功能正常、血钾正常且无肾动脉狭窄的2019-nCoV感染的重症肺炎患者可以申请在ICU中开展临床干预的药效研究.

实验室检测确诊的患者数量正在迅速增加, 我们希望这份关于深圳早期12例病例的报告能够提供有用的信息, 为应对新型冠状病毒感染导致的肺炎的潜在大流行做好准备. 本文不存在利益冲突.

**致谢** 本文作者感谢一位坚持匿名的科学家. 感谢李顺旺和李晓芸在辅助数据分析和制作图表提供的帮助.

## 参考文献

- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in wuhan, China. *Lancet*, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*, 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2001316
- Tan W J, Zhao X, Ma X J, et al. A novel coronavirus genome identified in a cluster of pneumonia cases-wuhan, China 2019–2020. *China CDC Weekly*, 2020, 2: 61–62
- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*, 2020, doi 10.1056/NEJMoa2001017
- 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. *Lancet*, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9
- 6 Jiang Y, Xu J, Zhou C, et al. Characterization of cytokine/chemokine profiles of severe acute respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171: 850–857
  - 7 Niu P, Zhao G, Deng Y, et al. A novel human mab (MERS-GD27) provides prophylactic and postexposure efficacy in MERS-CoV susceptible mice. *Sci China Life Sci*, 2018, 61: 1280–1282
  - 8 Bi Y, Tan S, Yang Y, et al. Clinical and immunological characteristics of human infections with h5n6 avian influenza virus. *Clin Infect Dis*, 2019, 68: 1100–1109
  - 9 Yang Y, Wong G, Yang L, et al. Comparison between human infections caused by highly and low pathogenic H7N9 avian influenza viruses in Wave Five: Clinical and virological findings. *J Infection*, 2019, 78: 241–248
  - 10 Vincent J L, Dubois M J, Navickis R J, et al. Hypoalbuminemia in acute illness: Is there a rationale for intervention? *Ann Surgery*, 2003, 237: 319–334
  - 11 Xu X, Chen P, Wang J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci*, 2020, doi: 10.1007/s11427-020-1637-5
  - 12 Huang F, Guo J, Zou Z, et al. Angiotensin ii plasma levels are linked to disease severity and predict fatal outcomes in h7n9-infected patients. *Nat Commun*, 2014, 5: 3595
  - 13 Zou Z, Yan Y, Shu Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza a H5N1 infections. *Nat Commun*, 2014, 5: 3594
  - 14 Lin Y C, Lin J W, Wu M S, et al. Effects of calcium channel blockers comparing to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with hypertension and chronic kidney disease stage 3 to 5 and dialysis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 2017, 12: e0188975
  - 15 Forrester S J, Booz G W, Sigmund C D, et al. Angiotensin ii signal transduction: An update on mechanisms of physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*, 2018, 98: 1627–1738
  - 16 Crackower M A, Sarao R, Oudit G Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*, 2002, 417: 822–828
  - 17 Packer M, McMurray J J V. Importance of endogenous compensatory vasoactive peptides in broadening the effects of inhibitors of the renin-angiotensin system for the treatment of heart failure. *Lancet*, 2017, 389: 1831–1840
  - 18 Fröhlich H, Nelges C, Täger T, et al. Long-term changes of renal function in relation to ace inhibitor/angiotensin receptor blocker dosing in patients with heart failure and chronic kidney disease. *Am Heart J*, 2016, 178: 28–36
  - 19 Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus–induced lung injury. *Nat Med*, 2005, 11: 875–879
  - 20 Damman K, Gori M, Claggett B, et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure. *JACC-Heart Failure*, 2018, 6: 489–498
  - 21 Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*, 2005, 436: 112–116
  - 22 Rai A K, Sanjukta S, Jeyaram K. Production of angiotensin i converting enzyme inhibitory (ace-i) peptides during milk fermentation and their role in reducing hypertension. *Critical Rev Food Sci Nutrition*, 2017, 57: 2789–2800
  - 23 Torres V E, Abebe K Z, Chapman A B, et al. Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*, 2014, 371: 2267–2276
  - 24 Murray J F, Matthay M A, Luce J M, et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*, 1988, 138: 720–723
  - 25 Ko J H, Park G E, Lee J Y, et al. Predictive factors for pneumonia development and progression to respiratory failure in mers-cov infected patients. *J Infection*, 2016, 73: 468–475
  - 26 Liu C L, Lu Y T, Peng M J, et al. Clinical and laboratory features of severe acute respiratory syndrome Vis-À-Vis onset of fever. *Chest*, 2004, 126: 509–517
  - 27 Leem A Y, Park B, Kim Y S, et al. Incidence and risk of chronic obstructive pulmonary disease in a korean community-based cohort. *COPD*, 2018, 13: 509–517
  - 28 Guo J, Huang F, Liu J, et al. The serum profile of hypercytokinemia factors identified in h7n9-infected patients can predict fatal outcomes. *Sci*

Rep, 2015, 5: 10942

- 29 Mortensen E M, Nakashima B, Cornell J, et al. Population-based study of statins, angiotensin ii receptor blockers, and angiotensin-converting enzyme inhibitors on pneumonia-related outcomes. *Clin Infect Dis*, 2012, 55: 1466–1473
- 30 Yan Y W, Liu Q, Li N, et al. Angiotensin ii receptor blocker as a novel therapy in acute lung injury induced by avian influenza a h5n1 virus infection in mouse. *Sci China Life Sci*, 2015, 58: 208–211

## Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury

LIU YingXia<sup>1</sup>, YANG Yang<sup>1</sup>, ZHANG Cong<sup>2,3</sup>, HUANG FengMing<sup>3</sup>, WANG FuXiang<sup>1</sup>, YUAN Jing<sup>1</sup>, WANG ZhaoQin<sup>1</sup>, LI JinXiu<sup>1</sup>, LI JianMing<sup>1</sup>, FENG Cheng<sup>1</sup>, ZHANG Zheng<sup>1</sup>, WANG LiFei<sup>1</sup>, PENG Ling<sup>1</sup>, CHEN Li<sup>1</sup>, QIN YuHao<sup>3</sup>, ZHAO DanDan<sup>3</sup>, TAN ShuGuang<sup>4</sup>, YIN Lu<sup>5</sup>, XU Jun<sup>5</sup>, ZHOU CongZhao<sup>2</sup>, JIANG ChengYu<sup>3</sup> & LIU Lei<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Shenzhen Key Laboratory of Pathogen and Immunity, National Clinical Research Center for Infectious Disease, State Key Discipline of Infectious Disease, Shenzhen Third People's Hospital, Second Hospital Affiliated to Southern University of Science and Technology, Shenzhen 518112, China;

<sup>2</sup>Hefei National Laboratory for Physical Sciences at the Microscale and School of Life Sciences, University of Science and Technology of China, Hefei 230027, China;

<sup>3</sup>State Key Laboratory of Medical Molecular Biology, Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences, Department of Biochemistry, Peking Union Medical College, Beijing 100005, China;

<sup>4</sup>Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

<sup>5</sup>Emergence Department Peking Union Medical College Hospital, Beijing, 100731, China

The outbreak of the 2019-nCoV infection began in December 2019 in Wuhan, Hubei province, and rapidly spread to many provinces in China as well as other countries. Here we report the epidemiological, clinical, laboratory, and radiological characteristics, as well as potential biomarkers for predicting disease severity in 2019-nCoV-infected patients in Shenzhen, China. All 12 cases of the 2019-nCoV-infected patients developed pneumonia and half of them developed acute respiratory distress syndrome (ARDS). The most common laboratory abnormalities were hypoalbuminemia, lymphopenia, decreased percentage of lymphocytes (LYM) and neutrophils (NEU), elevated C-reactive protein (CRP) and lactate dehydrogenase (LDH), and decreased CD8 count. The viral load of 2019-nCoV detected from patient respiratory tracts was positively linked to lung disease severity. albumin (ALB) LYM, LYM(%), LDH, NEU(%) and CRP were highly correlated to the acute lung injury. Age, viral load, lung injury score, and blood biochemistry indexes, ALB, CRP, LDH, LYM(%), LYM, and NEU(%), may be predictors of disease severity. Moreover, the Angiotensin II level in the plasma sample from 2019-nCoV infected patients was markedly elevated and linearly associated to viral load and lung injury. Our results suggest a number of potential diagnosis biomarkers and angiotensin receptor blocker (ARB) drugs for potential repurposing treatment of 2019-nCoV infection.

### 2019-nCoV, Angiotensin II, ARDS

doi: [10.1360/SSV-2020-0037](https://doi.org/10.1360/SSV-2020-0037)