

分析师: 李琳琳

执业证书编号: S0730511010010

lill@ccnew.com 021-50586983

疫情影响, 医疗服务板块大跌, 疫情防控需关注无症状感染者

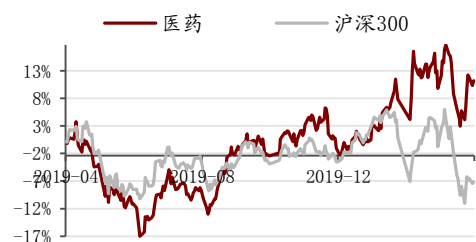
——医药行业月报

证券研究报告-行业月报

强于大市 (维持)

医药相对沪深 300 指数表现

发布日期: 2020 年 04 月 01 日



相关报告

1 《医药行业周报: 医药市场一周回顾及新冠肺炎要闻、研究综述》 2020-03-24

2 《医药行业周报: 二级市场一周回顾及新冠肺炎研究综述》 2020-03-10

3 《医药行业点评报告: 新冠病毒感染肺炎诊疗方案 (第七版) 解读》 2020-03-04

联系人: 李琳琳

电话: 021-50586983

地址: 上海浦东新区世纪大道 1600 号 14 楼

邮编: 200122

投资要点:

- **市场行情回顾:** 3 月, 申万生物医药行业指数上涨 0.48%, 同期沪深 300 下跌 6.44%, 跑赢沪深 300 6.92 个百分点, 行业整体表现在 28 个申万一级行业中排名第 4 位。在 7 个申万级子行业中, 4 个板块上涨, 分别为生物制品, 化学原料药, 医药商业, 和医疗器械, 医疗服务行业跌幅较大, 下跌 6.74%, 主要受到疫情影响, 带来医疗服务需求减少。
- **医药行业估值分析。** 从近十年来申万生物医药指数的 PE 走势看, 截至 3 月 27 日, 行业的动态 PE 为 39.65 倍, 已经恢复到近 5 年来的平均水平, 由于疫情因素, 医药行业关注度较高, 给予行业“强于大市”的投资评级。但是不同子行业也出现分化。预计医疗服务行业、中药和仿制药为主的化学制剂行业将会弱于大市。
- **2019 年业绩快报已公布数据分析。** 截至 2020 年 3 月 31 日, 医药行业 321 个上市公司中有 173 家公司公布了 2019 年业绩快报, 其中 110 家归母净利润实现了同比正向增长, 占比达到 63.58%; 收入增长排名靠前的公司主要集中在疫苗、医疗器械、原料药以及血制品领域; 归母净利润同比增长排名靠前的公司主要集中在医疗器械, 原料药, 诊断试剂以及抗生素领域等。
- **最新冠状病毒疫情概述。** 目前我国的防控压力主要来源于境外以及境内无症状感染者。中央重磅部署, 一旦发现无症状感染者, 要立即按照“四早”要求, 严格集中隔离和医学管理。
- **新冠肺炎要闻及研究最新综述。** 关于无症状感染者中央重磅表态, 大规模抗体检测或有意义, 比利时发现首例宠物感染新冠病毒, 美国国立卫生研究院院长表示, 新冠肺炎病毒源于自然, 美国科学家计划让 100 位健康人感染病毒, 测试疫苗; 清华大学揭示了新冠病毒细胞侵染的结构基础, 宁波大学研究表明, 无症状感染者与确诊患者感染几率相当, 临床症状消失后仍然具备传染性, 全球抗疫形势依然严峻。王红阳院士发布论文称, 新冠患者出院后免疫系统仍然脆弱。
- **投资建议。** 受新型冠状肺炎全球疫情蔓延影响, 医药行业受市场关注度较高, 给予行业“强于大市”的投资评级, 建议重点关注血制品, 医疗器械, 原料药领域。**风险提示:** 疫情及病毒变异情况超出预期

内容目录

1. 3月市场回顾	3
2. 医药行业估值分析	4
3. 2019年已公布业绩快报数据分析	5
4. 最新新冠疫情情况概述	5
5. 新型冠状病毒要闻梳理	6
5.1. 关于无症状感染者中央重磅表态	6
5.2. 甘肃紧急调整湖北返回人员管控：仅一次核酸检测者须二度检测	6
5.3. 大规模抗体检测或有重要意义：无症状感染者可能已获得免疫	7
5.4. 新冠病毒已变异！这会不会变得不可防控？	8
5.5. 北京确诊1例无症状输入患者，隔离点观察期间始终未出现症状	9
5.6. 腹泻、呕吐、呼吸困难，比利时现首例宠物猫新冠病毒检测呈阳性	10
5.7. 美国国立卫生研究院院长：新冠肺炎病毒源于自然	10
5.8. 美科学家计划让100位健康人感染新冠病毒，来测试疫苗效果，伦理道德和全球大流行，该如何抉择？	11
6. 新冠肺炎的研究综述	14
6.1. 英国学者报告 COVID-19 最新致死率估计值，提醒各国据此采取应对措施	14
6.2. Nature：清华大学揭示新冠病毒细胞侵染的结构基础	17
6.3. 无症状感染者相关研究	18
6.4. 英国学者柳叶刀子刊发文：应重视新冠病毒肝损伤，与免疫功能障碍密切相关	19
6.5. 临床症状消失8天后仍有传染性，全球疫情形式严峻	21
6.6. 最新研究结果：新冠无症状感染者密接感染率与确诊者无差异	24
6.7. 重磅！科研团队成功分离高效抗新冠病毒抗体！有望找到对抗新冠病毒“特效药”	30
6.8. 出院后免疫系统仍脆弱：王红阳院士发布首个恢复期新冠患者免疫细胞单细胞测序分析	34
7. 行业评级及投资观点	36

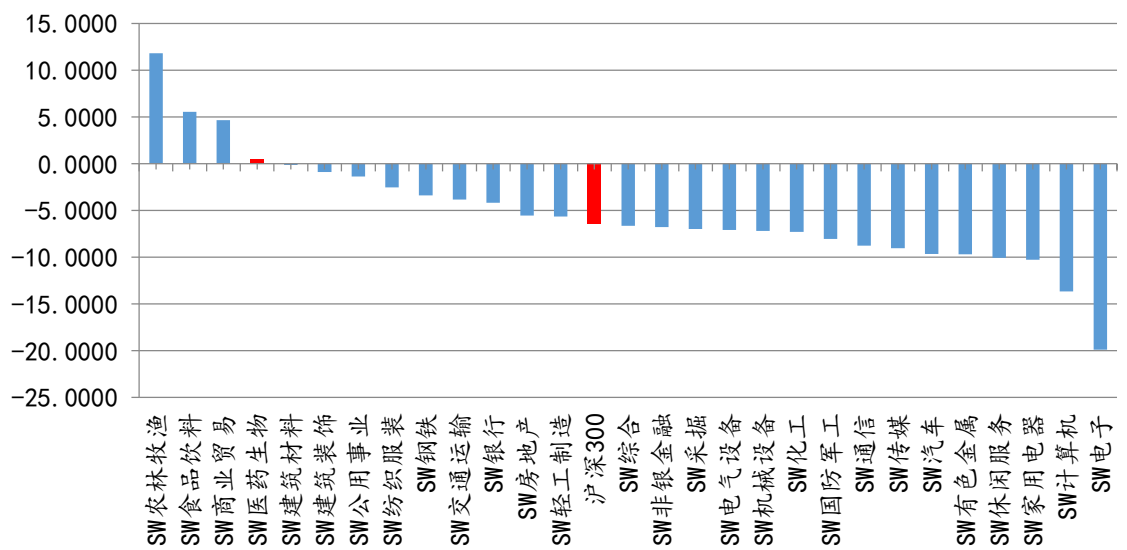
图表目录

图 1：上月（2020年3月2日至3月31日）申万一级行业行情表现	3
图 2：上月（2020年3月2日至3月31日）申万医药三级行业指数涨跌幅对比图	3
图 3：申万医药生物指数 PE-band	4
表 1：3月（2020年3月2日至3月31日）申万医药板块个股领涨、领跌情况	4
表 2：2019年业绩快报收入和归母净利润同比大幅增长前十名公司列表（截至2020年3月31日的已公布数据）	5

1.3 市场回顾

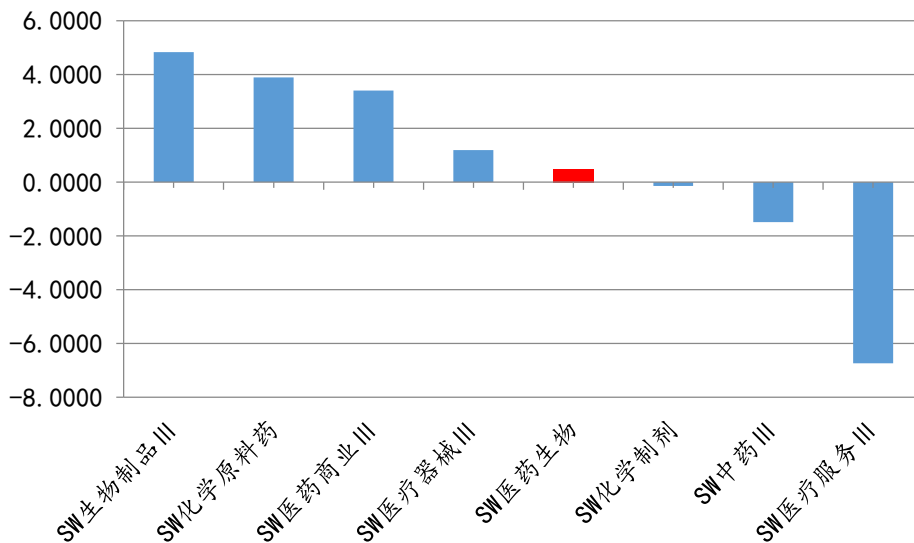
3月（2020年3月2日至3月31日），申万生物医药行业指数上涨0.48%，同期沪深300下跌6.44%，跑赢沪深300 6.92个百分点，行业整体表现在28个申万一级行业中排名第4位。在7个申万级子行业中，4个板块上涨，分别为生物制品，化学原料药，医药商业，和医疗器械，分别上涨4.82%，3.90%，3.40%和1.19%，其余板块下跌，其中医疗服务行业跌幅较大，下跌6.74%，主要受到疫情影响，带来医疗服务需求减少。

图1：上月（2020年3月2日至3月31日）申万一级行业行情表现



资料来源：wind 资讯，中原证券

图2：上月（2020年3月2日至3月31日）申万医药三级行业指数涨跌幅对比图



资料来源：wind 资讯，中原证券

申万生物医药板块 321 只个股中，124 支股票上涨，197 支个股下跌。其中国发股份、海特生物、天宇股份、新华制药、未名医药居涨幅榜前五位，涨幅分别为 64.54%、55.01%、46.54%、45.74%、43.21%；延安必康、博瑞医药、东方生物、圣达生物、热景生物跌幅居前，分别下跌 37.34%、31.76%、29.17%、26.77%和 26.54%。

表 1: 3 月（2020 年 3 月 2 日至 3 月 31 日）申万医药板块个股领涨、领跌情况

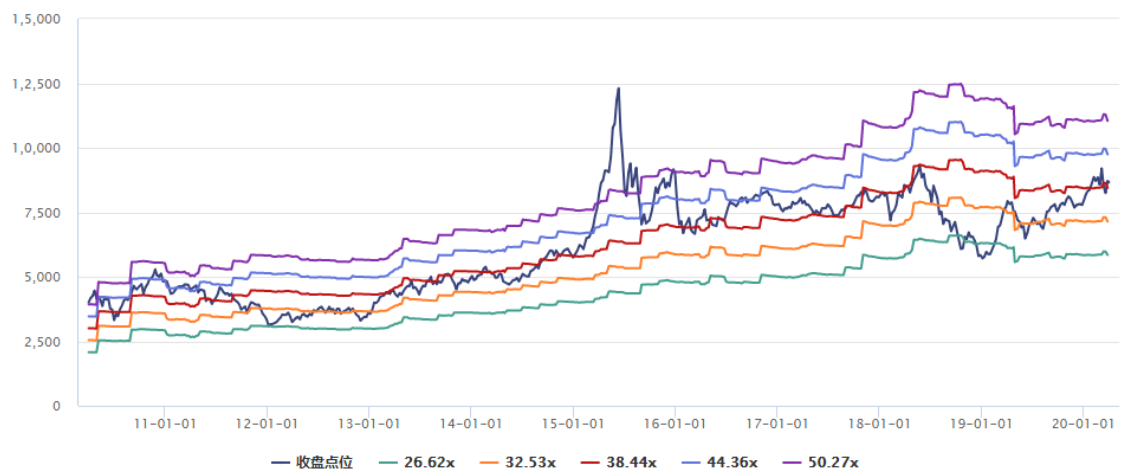
涨跌幅前 10			涨跌幅后 10		
证券代码	证券简称	涨跌幅 (%)	证券代码	证券简称	涨跌幅 (%)
600538.SH	国发股份	64.5418	300204.SZ	舒泰神	-22.2905
300683.SZ	海特生物	55.0126	002370.SZ	亚太药业	-22.8879
300702.SZ	天宇股份	46.5425	002950.SZ	奥美医疗	-23.5735
000756.SZ	新华制药	45.7421	000004.SZ	国农科技	-24.2506
002581.SZ	未名医药	43.2084	688189.SH	南新制药	-25.3649
002432.SZ	九安医疗	42.8571	688068.SH	热景生物	-26.5426
600216.SH	浙江医药	41.4543	603079.SH	圣达生物	-26.7738
300765.SZ	新诺威	37.8801	688298.SH	东方生物	-29.1695
600896.SH	览海医疗	37.4005	688166.SH	博瑞医药	-31.7621
300485.SZ	赛升药业	36.2380	002411.SZ	延安必康	-37.3374

资料来源：wind 资讯，中原证券

2. 医药行业估值分析

从近十年来申万生物医药指数的 PE 走势看，截至 3 月 27 日，行业的动态 PE 为 39.65 倍，已经恢复到近 5 年来的平均水平，由于疫情因素，医药行业关注度较高，给予行业“强于大市”的投资评级。但是不同子行业也出现分化。预计医疗服务行业、中药和仿制药为主的化学制剂行业将会弱于大市。

图 3: 申万医药生物指数 PE-band



资料来源：wind 资讯，中原证券

3. 2019 年已公布业绩快报数据分析

截至 2020 年 3 月 31 日，医药行业 321 个上市公司中有 173 家公司公布了 2019 年业绩快报，其中 110 家归母净利润实现了同比正向增长，占比达到 63.58%；收入增长排名靠前的公司主要集中在疫苗、医疗器械、原料药以及血制品领域；归母净利润同比增长排名靠前的公司主要集中在医疗器械，原料药，诊断试剂以及抗生素领域等，其中天宇股份（原料药）和特宝生物（生物创新药）的收入和净利润增长，在目前已公布的数据中，排名均为前十位。

表 2: 2019 年业绩快报收入和归母净利润同比大幅增长前十名公司列表（截至 2020 年 3 月 31 日的已公布数据）

证券代码	证券简称	营业收入同比增长	证券代码	证券简称	归母净利润同比增长
[单位] % ↓			[单位] % ↓		
300122.SZ	智飞生物	102.5	002432.SZ	九安医疗	441.1
002901.SZ	大博医疗	64.42	688278.SH	特宝生物	301.76
688278.SH	特宝生物	62.77	300702.SZ	天宇股份	256.13
300636.SZ	同和药业	54.63	300158.SZ	振东制药	207.87
300630.SZ	普利制药	52.52	300573.SZ	兴齐眼药	182.5
688363.SH	华熙生物	48.66	300194.SZ	福安药业	181.13
688016.SH	心脉医疗	44.39	002693.SZ	双成药业	140.94
300702.SZ	天宇股份	43.88	002581.SZ	未名医药	139.87
002252.SZ	上海莱士	43.88	300016.SZ	北陆药业	131.75
688029.SH	南微医学	41.79	002107.SZ	沃华医药	123.32

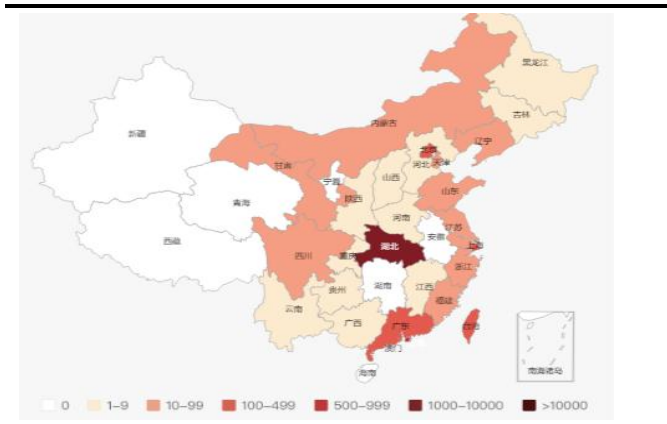
资料来源：wind 资讯，中原证券

4. 最新新冠疫情情况概述

截至 2020 年 3 月 31 日 15 时 41 分，中国（含港澳台地区）确诊病例 82563 例，现存确诊病例 3019 例。国际疫情仍然在蔓延，累计确诊 581915 例。

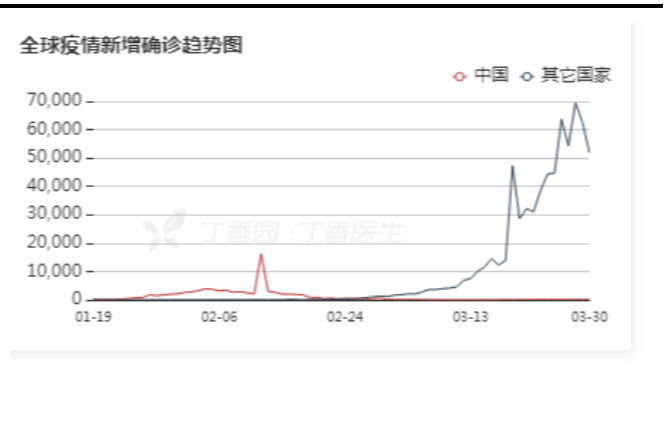
目前我国的防控压力主要来源于境外以及境内无症状感染者。3 月 30 日 0-24 时，31 个省（自治区、直辖市）和新疆生产建设兵团报告新增确诊病例 48 例，均为境外输入病例；新增死亡病例 1 例（湖北 1 例）；新增疑似病例 44 例，均为境外输入病例。无症状感染者的输入病例也有出现。中央重磅部署，一旦发现无症状感染者，要立即按照“四早”要求，严格集中隔离和医学管理。

图 4: 中国疫情地图 (截至 3 月 31 日 15 时 41 分)



资料来源: 丁香园, 中原证券

图 5: 全球疫情地图新增确诊趋势图 (截至 3 月 31 日 15 时 41 分)



资料来源: 丁香园, 中原证券

5. 新型冠状病毒要闻梳理

5.1. 关于无症状感染者中央重磅表态

据现有标准, 无症状感染者并不纳入确诊病例。而调查显示, 一些确诊病例被发现有无症状感染者接触史, 这越发让人不安: 自己会不会无意中接触无症状感染者而“中枪”? 无症状感染者往往不知道自己有事, 会不会无意中“传染”给他人? 3 月 30 日, 中央要求进一步做好无症状感染者防控工作, 要有针对性加大无症状感染者筛查力度, 将检测范围进一步扩大至新冠肺炎病例和已发现的无症状感染者的密切接触者、有特殊要求的重点地区和重点人群等。一旦发现无症状感染者, 要立即按“四早”要求, 严格集中隔离和医学管理。

(来源: 互联网)

5.2. 甘肃紧急调整湖北返回人员管控: 仅一次核酸检测者须二度检测

在甘肃省卫健委报告新增湖北输入新冠肺炎确诊病例当天, 甘肃省新冠肺炎疫情联防联控领导小组办公室就“进一步加强湖北来甘返甘人员无症状感染者管理工作”下发紧急通知, 这则通知实质上调整了甘肃 3 天前推行的“湖北低风险区零散来甘人员持‘绿码’无需隔离”等安排。

这则成文于 3 月 29 日的通知提出, 近期从湖北来甘返甘人员增多, 无症状感染者疫情传播风险加大。29 日, 我省确诊一例来自湖北省低风险区咸宁市持健康码“绿码”的新冠肺炎病例, 该病例警示我们要进一步增强风险防范意识, 加强对湖北来甘返甘人员无症状感染者的管理。

通知要求, 通过机场、铁路来甘返甘且持有健康码“绿码”的人员, 应由抵达地联防联控领导小组办公室安排当地留观点或隔离点专业人员开展核酸检测, 阴性者回到居住地后, 社区做好健康监管和随访观察。

对自驾来甘返甘且持有健康码“绿码”人员，由居住地社区报告当地联防联控领导小组，于第一时间组织专业人员进行核酸检测，检测结果为阴性的，社区做好健康监管和随访观察。

此外，社区、乡村、宾馆酒店、企业等用人单位应对湖北来甘返甘且持有健康码“绿码”人员再次进行摸排登记，准确了解每个人的身体健康状况、居住地址等详细信息，特别是要通过主动搜索、上门走访、电话联系、群众反映线索核查等方式排查新增人员，确保不漏一人，不落一户。对于仅做过一次核酸检测者，须进行第二次核酸检测。对通过机场、火车站、高铁站到达甘肃省境内并接受过核酸检测的人员索要检测证明，并于 7 天后进行第二次核酸检测，两次核酸检测结果均为阴性者可安全有序流动。

甘肃省新冠肺炎疫情联防联控领导小组办公室介绍，做好湖北来甘返甘人员无症状感染者管理工作，是在防控新冠肺炎反弹这一特殊时期采取的一项特殊措施。各地要广泛开展信息告知，全面做好政策解读，告知湖北来甘返甘人员要提前主动联系目的地社区、乡村、宾馆酒店、用人单位等，配合做好甘肃省疫情防控工作。

（来源：澎湃新闻。记者：钟煜豪）

5.3. 大规模抗体检测或有重要意义：无症状感染者可能已获得免疫

3月25日，德国著名病毒学家德罗斯滕教授发表讲话称，感染新冠病毒后的病人会形成抗体，其中一部分无症状感染者可能在自己毫不察觉的情况下获得免疫，未来可以通过大规模抗体检测，核实这部分数据，这对整个疫情发展的建模和对未来的预测有非常重要的意义。

新冠病毒是一种仅含核糖核酸（RNA）的病毒，病毒中特异性 RNA 序列是区分该病毒与其他病原体的标志物。目前为止，医疗卫生机构通常采用荧光定量聚合酶链式反应（PCR）来检测新冠病毒的特异序列，并由此来确认患者是否感染了新冠病毒。由于这样的核酸检测流程操作复杂，对取样和测试人员，实验室和试剂盒都有严格要求，操作过程中还必须防范气溶胶污染对检测人员的感染风险，所以很难在短期内大规模提高测试能力。

在全球确诊感染者已经超过 40 万的情况下，德罗斯滕表示，除了 PCR 测试，抗体检测也非常重要。感染新冠病毒后的患者，需要大概 10 天形成抗体，然后会越来越多。抗体检测可以通过酶联免疫吸附测定（ELISA）的方法通过检测血样来确定。但是这个工作才刚刚开始，只有很少的单位可以进行。由于人工操作费工费时，所以迫切需要一种自动检测 ELISA 的方法，它正在开发过程中。

德罗斯滕谈到，关于抗体，一个很重要的概念是滴定度，它反映的是抗体结合抗原特异性位点的最低浓度。我们不断稀释血清，直到最后抗体和血清样本不再呈现阳性，这个最低浓度即滴定度被用来表示抗体的数量。机体受到攻击时，可以产生很多抗体，对病毒起作用的抗体，我们称之为中和抗体。通过中和实验检测，我们能知道中和抗体的滴定度。在一定数量抗体里，可能有很多的中和抗体，也可能只有很少的中和抗体。如果中和抗体多，当然对于抵御病毒非常有利。精确的了解免疫系统有多少中和抗体对于疫苗的开发以及检测非常重要。

德罗斯滕表示，目前我们还无法推测，到底有多少完全没有症状，但是已经具有抗体的病人。这是被动免疫的一部分。医学上用无症状感染来形容这种在毫不知觉的情况下获得免疫的状态。这部分人，将是构成 60%—70% 群体免疫的重要组成部分。通过大规模检测获取这样的数据，对整个疫情发展的建模和对未来的预测，有非常重要的意义。

(来源：科技日报)

5.4. 新冠病毒已变异！这会不会变得不可防控？

据冰岛国家广播公司网站 3 月 24 日报道，冰岛德科德基因公司的主管卡里·斯特凡松近日在接受新闻采访时说，该公司已经对冰岛新冠肺炎检测中发现的大约 40 种新冠病毒变体进行了基因突变，并发现有人同时感染了两种新冠病毒变体。

3 月 24 日，冰岛媒体称当地一名新冠肺炎患者被检测出体内存在两种新冠病毒，其中一种为原始病毒的变体，可能是全球首次“双重感染者”。

冰岛德科德基因公司在其体内仅发现变异后的病毒，这表明变异病毒可能更具传染性和杀伤力。

此外，卡里还指出：“有些变体来自奥地利，有一种变体来自在意大利被感染的人，还有一种变体出现在那些在英国被感染的人身上。”

这种病毒极强的变异性也表明，病毒可能从许多不同的国家进入冰岛，其来源地区的数量比望远镜所认为的更多。

而针对一人同时感染两种新冠状病毒变体的情况，卡里介绍说：“我们发现一个人感染了两种病毒变体：其中一种是带有特定变异的病毒，另一种是没有这种变异的病毒。而后来感染的人都只感染了带有某些变异的病毒。”

这意味着什么？他说：“这可能只是巧合，但也可能意味着带有特定变异的病毒比没有变异的病毒更致命。我们现在不能确定是这种情况。”但“通过强调来自意大利、奥地利、英国等病例群的不同病毒株的对比，扩大了世界对该病毒的了解。”

根据冰岛卫生部门公布的数据，截至当地时间 3 月 28 日下午 1 点，冰岛确诊病例 963 例，集中隔离 849 人，居家隔离 9908 人。目前已经接受检测的样本数量达到 14635 例。

值得关注的是，在这些密切接触者中，大约有 20% 被确诊，而且在所有的无症状群体的检测中发现，新冠病毒的感染率也达到了 1%，这些被感染者没有表现出症状。

虽然欧盟范围内的筛检用品目前陷入了短缺，但庆幸的是冰岛的筛查检测能力还是比较靠谱。迄今为止，该国已采集了 10,000 多个病毒样本，为冰岛科学家提供了宝贵的数据。

冰岛的科学家声称，他们已经发现了 40 种冠状病毒突变，这使世界陷入了恐惧。

这些突变是通过分析冰岛的 COVID-19 患者咽拭子发现的，迄今为止已报道了近 600 例。

使用基因测序，研究人员确定了病毒积累了多少突变。这些遗传变异可以充当病毒的特定“指纹”，以指示其起源于世界的哪个地方。

新冠病毒变异之后，会不会变得不可防控？

变异是一个生物过程，它首先会使病毒攻击人体。科学家们认为，这种感染潜伏在动物体内长达数年甚至数十年之久，才使它得以传染给人类。使用基因组学研究病毒有助于了解它们的行为，这将有助于科学家对抗日益严重的流行病。

据美国《大众科学》月刊网站 3 月 25 日报道，位于康涅狄格州纽黑文的耶鲁大学公共卫生学院病毒学家内森·格鲁博说：“这种病毒变异或演变的速度并不出人意料；这完全符合我们对这样一种病毒的预期。所有病毒都在不断演变，总的来说，不应该对这个过程有任何的担忧。”

病毒在传播过程中出现的大部分变异要么对病毒本身有害（即病毒不大可能存活或复制），要么不会改变其功能。格鲁博说，此外，眼下最受关注的两个特性——病毒的传染性有多强和对宿主的危害性有多大——是由多个基因控制的。改变这些特性是一个复杂的过程，通常不是单一突变的结果。因此，这种病毒以这样的方式——即它实际上在几周、几个月甚至几年的时间里变得更致命或传染性更强——发生变异的几率不是很高。

格鲁博说，在两种情况下，突变会在疫情暴发期间产生重大影响。有可能出现一种变异，它没有使病毒变得更加危险，但会稍稍改变诊断检测针对的病毒区域。这意味着我们检测病毒的能力将被削弱。科学家跟踪新冠病毒的新突变很重要，这样他们就能发现是否需要更新检测试剂盒以发现新的病毒形式。

还有一种可能是，随着时间的推移，新冠病毒有可能对抗病毒药物产生耐药性，就像细菌对抗生素变得无动于衷一样。如果一种药物能清除患者体内所有复制的病毒，病毒就没有机会改变。但是，如果有人感染了新冠肺炎，而少量复制的病毒碰巧发生了一种突变，这种突变能帮助它们抵御药物，然后病患将病毒传染给其他人，那么这些病毒就会比其他病毒更有优势，并且可能在人群中变得更加普遍。

这就是为什么我们很可能需要一种以上的药物来对付新冠肺炎。最终，人们很可能接受几种药物的鸡尾酒疗法来清除病毒。

（来源：医学信使）

5.5. 北京确诊 1 例无症状输入患者，隔离点观察期间始终未出现症状

3 月 28 日，北京一名境外输入确诊新冠肺炎患者为无症状患者，该患者 3 月 19 日抵京后在集中观察点一直未出现不适，3 月 27 日核酸检测为阳性。

北京市疾控中心副主任庞星火介绍，福建籍男子因工作需要 1 月 28 日前往意大利，3 月 19 日回国。3 月 14 日至 15 日在罗马朋友家居住，期间未佩戴口罩，16 日前往布鲁塞尔。16 日至 17 日到访当地两家文化传媒公司，期间未佩戴口罩。18 日由布鲁塞尔出发，经莫斯科转

乘 SU204 航班飞往北京，全程佩戴一次性医用口罩，19 日抵京后至集中医学观察点进行隔离观察，未出现不适症状。

作为同机回国的保定市阳性检测者张某某的密切接触者，该福建籍男子于 3 月 27 日采集标本进行新冠病毒核酸检测，28 日反馈结果为阳性，结合患者境外生活史、肺部影像、血液检查等其他诊断依据，28 日被诊断为新冠肺炎确诊病例，临床分型为普通型。

庞星火说，当前，境外疫情形势严峻，在境外活动和乘坐国际间交通工具都存在一定的感染风险，应时刻做好个人防护。

(来源：中国青年报)

5.6. 腹泻、呕吐、呼吸困难，比利时现首例宠物猫新冠病毒检测呈阳性

据《纽约邮报》27 日报道，比利时卫生部门当天表示，比利时列日市的一只宠物猫在主人确诊新冠肺炎后，其新冠病毒检测结果也呈阳性。报道称，这是首例已知的猫感染新冠病毒的案例。而此前，世界卫生组织曾公开发布建议指出，目前没有证据显示狗狗等宠物会感染新冠病毒。

报道援引《布鲁塞尔时报》消息称，比利时卫生官员在新闻发布会上表示，这只被感染的猫在主人患病一周后，表现出了包括呼吸困难在内的新冠肺炎感染症状，并在接受新冠病毒检测后结果呈阳性。史蒂芬·范·古特（Steven Van Gucht）教授说，“这只猫腹泻，不停呕吐，呼吸困难。研究人员在它的粪便中发现了新冠病毒。”此外，关于这只猫或其主人状况的其它信息尚不明确。

范·古特强调称，这只猫看起来应该是被主人传染的。“我们想强调，这是一个孤立的案例，”他表示，“动物传染给人类的风险非常小。”比利时国家动物保护委员会（CNPA）也表示，“宠物不会传染病毒，所以没有理由抛弃宠物。”同时，该机构还建议宠物主人“不要用鼻子蹭宠物。”

此前，世界卫生组织曾公开发布建议指出，没有证据显示狗狗等宠物会感染新冠病毒。

《纽约邮报》称，这是首例已知的猫感染新冠病毒的案例。此前在中国香港有两只狗病在接受毒检测后呈阳性，其中第一例是一只 17 岁的博美犬，它在结束隔离回家后死亡。

(来源：环球网)

5.7. 美国国立卫生研究院院长：新冠肺炎病毒源于自然

当地时间 3 月 26 日，美国国立卫生研究院院长弗朗西斯·柯林斯（Francis Collins）发表名为《基因研究显示 新冠肺炎病毒起源于自然》博客文章，援引并力挺了美国国立卫生研究院支持的国际研究小组在对比几种冠状病毒（包括引起 COVID-19 的新型冠状病毒）的公开基因组数据后得出的结论：该病毒是自然产生的。

柯林斯在博客中重点指出了加州拉霍亚斯克里普斯研究所的克里斯蒂安·安德森、新奥尔

良杜兰大学医学院罗伯特·加里，及他们的同事等人的一个发现：

“SARS-CoV-2 刺突蛋白与人体细胞 ACE2 受体的结合水平要远远强于目前所有计算机预测的模型，这一结果的原因可能是因为病毒在 ACE2 的定向选择之下不断进化，直到具有了超强的结合能力。”“也就是说 SARS-CoV-2 大概率只能靠自己的努力来进化出感染人类的能力，人类现有的水平造不出那么异于模型的刺突蛋白。”

而对于新冠肺炎病毒的来源，柯林斯提出了两种构想：

第一种构想是，随着新的冠状病毒在其天然宿主（可能是蝙蝠或穿山甲）中不断进化，其刺突蛋白也随之发生突变，以此来结合与人体中与 ACE2 蛋白结构相似的分子并感染人体细胞。

第二种情况是，这种新型冠状病毒在获得能够引发人类疾病的能力之前，就已经从动物进入到人类。经过数年甚至数十年的逐步进化之后，它们最终获得了在人与人之间传播的能力，并可以导致严重疾病。

与此同时，身为资深遗传学家的柯林斯也强调：任何试图打造冠状病毒武器的生物工程师都不可能设计出刺突蛋白的构象像 SARS-CoV-2 这样（奇特）的病毒。同时，他表示，该研究的发现得以让世界人民共同专注于眼下最重要的事情：保持良好的卫生习惯、遵守一定的社交距离、不信谣、不传谣、尊重医护人员和医学研究员的抗疫决心和他们在此过程中的不懈努力。

在文章的最后，他提出：“下次当您在网络上因为有关新冠肺炎病毒的信息而感到困惑和迷茫时，我建议您访问 FEMA 的“抵制新冠谣言”的官方网站。也许它不能完全解决您所有的问题，但这绝对是朝着正确方向迈进的第一步，也是至关重要的一步。它能够用专业的信息将谣言和事实区分开来，以此集结世界的力量来一同应对此次全球公共卫生突发事件”。

（来源：央视新闻客户端）

5.8. 美科学家计划让 100 位健康人感染新冠病毒，来测试疫苗效果，伦理道德和全球大流行，该如何抉择？

受到新型冠状病毒肺炎（COVID-19）疫情的影响，数以亿计的人，甚至是数十亿人正面临着社区隔离，对世界各国的社会和经济造成重大损失。

世界卫生组织（WHO）已经将 COVID-19 定义为国际紧急卫生事件，对此，许多科学家认为疫苗是解决 COVID-19 大流行的唯一办法。

然而，世界卫生组织总干事谭德塞在 27 日表示，新冠肺炎疫苗研制至少还需要 12 至 18 个月，所有个人和国家不要使用未经证明有效的治疗方法。

目前，中、美等国都已开启对新冠疫苗的研发和试验，但证明疫苗的有效性是十分复杂的工作——需要通过大规模的 III 期临床试验。因此，科学家们开始考虑如何加快新冠疫苗的临床试验过程。

近日，美国罗格斯大学、哈佛大学陈曾熙公共卫生学院和伦敦卫生与热带医学学院等机构的研究人员在线发表了题为：Human Challenge Studies to Accelerate Coronavirus Vaccine Licensure 的预印本论文。该论文一经发表，便引起了广泛的争议。



DIGITAL ACCESS TO
SCHOLARSHIP AT HARVARD
DASH.HARVARD.EDU



HARVARD LIBRARY
Office for Scholarly Communication

Human Challenge Studies to Accelerate Coronavirus Vaccine Licensure

文中提出一项将大约 100 名健康年轻人暴露于新冠病毒（SARS-CoV-2）之下，以此观察那些接种了候选疫苗的人是否能够避免感染，从而加快新冠疫苗的研发。

然而，这似乎违反了人类的伦理道德，该研究是否能按计划进行，仍有待商榷。

对此，罗格斯大学人口及生物伦理学中心主任、该预印本论文的主要作者 Nir Eyal 向 Nature 杂志介绍如何才能安全并合乎伦理地进行这项研究，并且他认为这项研究的参与者甚至可能会因此而受益。以下为问答内容：（为了方便阅读，BioWorld 公众号对其进行一定简化，未改变原文意思）

Nature: 我们为什么要考虑实验性新冠疫苗的“人类挑战”研究？

Nir Eyal: 这项研究主要的吸引力在于可以加快审批和潜在使用的时间。疫苗测试过程中耗时最长的是临床 III 期试验——在大规模人群中比较注射了疫苗、安慰剂的两组人群在感染率的差异。

然而，许多人会试图在这次爆发中保持谨慎，比如说，自我隔离——这将需要很长一段时间才能出现可解释的结果。相反，如果把所有的研究参与者都暴露在病原体中，不仅可以依靠更少的志愿者，而且更重要的是，可以用更短的时间得到结果。

Nature: 有没有让健康人类感染病原体的先例？

Nir Eyal: 我们经常对非致命疾病进行人体挑战研究，例如，流感、伤寒、霍乱和疟疾，接触致命病毒也有一些历史先例。我们提出的设计与这些历史案例的区别在于，我们觉得有一种方法可以让这些试验出人意料的安全。

Nature: 你如何进行这样的研究？

Nir Eyal: 只有经过一些初步测试确保了生物安全性并在人体中实现免疫应答的候选疫苗才会被应用于我们的研究。招募年轻、健康的参与者，并确保他们没有被感染，给他们接种候选疫苗或安慰剂，等待足够长的时间让他们产生免疫反应。

然后让参与者接触病毒，并密切追踪他们，尽早发现任何感染迹象。最后检查疫苗组是否

比安慰剂组表现更好，具体为病毒水平、症状出现的时间以及是否感染等指标。

Nature: 参与者面临的风险是什么？

Nir Eyal: 通过选择年轻(20-45岁)、健康的人，研究风险将大大降低。你也可以选择那些已经有可能接触 COVID-19 的人——要么在试验期间，要么在试验后的某个时间。不幸的是，我们中的许多人将符合这一条件，因为我们生活在 SARS-CoV-2 的高传播地区。

你还可以通过每天或更频繁地检查参与者的感染情况并在发现感染后立即为他们提供极好的治疗来保护研究参与者——这不是微不足道的。我建议重症监护医生做好预防冠状病毒激增的准备。根据意大利和其他国家的抗疫经验，我们预计将出现严重的危重症医疗资源短缺的现象。当候选疫苗被试验时，可能会出现一些被证明有效的治疗方法。当然，我们招募的勇敢的志愿者应该确保随时可以接触到这些人。

因此，将健康志愿者暴露于 SARS-CoV-2 所增加的净风险比你想象的要小。对一些人来说，参加这项研究甚至比等待可能的感染，然后试图依靠一般的卫生保健系统要更加安全。

Nature: 这符合伦理道德吗？

Nir Eyal: 这看起来似乎任何自愿参加这样一项研究的人都缺乏理性决策的能力，或者一定是误解了知情同意书。然而，人类出于利他主义而实现的重要事情不在少数。而且，正如我所说，尽管这项研究引入了风险，但同时也消除了风险。净风险虽然不清楚，但也不会特别高。因此，即使从利己主义的角度来看，参与这样的研究实际上也是理性的。

实际上，我们也一直让人类自愿去做一些冒险的事情。例如，在这段时间里，我们让人们自愿成为紧急医疗服务人员，这极大地增加了他们被感染的风险。在一般的临床试验中，我们不应该仅仅关注如何降低参与者的风险，我们更应该在他们所承担的额外风险和对社会的重要性之间取得合理的平衡。在这种情况下，疫苗可能是我们解决社会经济停滞和广泛死亡率的唯一途径。

Nature: 参与者应该得到报酬吗？

Nir Eyal: 我碰巧是一位生物伦理学家，因此，我并不反对通过提供经济奖励来吸引研究参与者。但我认为，在这项研究中，确保高度的公众信任是十分重要的，我建议研究人员不要通过高报酬来吸引志愿者。这样做的好处是可以确保这项研究不仅仅针对穷人。

Nature: 你是否担心某些国家会对弱势群体(如囚犯或受迫害的少数群体)进行此类研究？

Nir Eyal: 我们只建议在完全知情的情况下，以符合伦理道德的方式进行这项研究。普遍来说，疫苗制造商希望将他们的产品销往其他国家并在著名的期刊上发表他们的科学论文，但如果他们的试验没有遵循公认的标准，那将会遇到很多障碍。

Nature: 几年前，美国政府的资助者曾考虑对一种寨卡病毒疫苗进行挑战性试验，但最终决定放弃。你认为资助者会对 SARS-CoV-2 得出不同的结论吗？

Nir Eyal: 我认为这一研究与寨卡疫苗有很大的不同。在寨卡病毒疫苗挑战研究中，反对该决定的部分原因是它对非参与者有风险——主要是参与者的性伴侣以及他们可能怀有的胎儿。通过对研究参与者的有效隔离，我们可以完全消除这项研究对非参与者的风险。我是否相信会有国家加入？从发表预印本以来的各利益相关者的反应来看，我相信很多国家会这么做。

总而言之，Nir Eyal 等人提出了一项有利于加快新冠疫苗临床试验的研究，并计划如何才能安全并合乎伦理地进行这项研究。新型冠状病毒肺炎疫情席卷全球，在此等大势之下，疫苗临床试验的道德伦理规范是否可以适当放宽？

这似乎是一个“电车难题”，“电车难题”，是伦理学领域最为知名的思想实验之一，其内容大致是：一个疯子把五个无辜的人绑在电车轨道上。一辆失控的电车朝他们驶来，并且片刻后就要碾压到他们。幸运的是，你可以拉一个拉杆，让电车开到另一条轨道上。然而问题在于，那个疯子另一个电车轨道上也绑了一个人。考虑以上状况，你是否应拉拉杆？

参考链接：

<https://www.nature.com/articles/d41586-020-00927-3>

https://dash.harvard.edu/bitstream/handle/1/42639016/How%20to%20accelerate%20Coronavirus%20vaccine%20testing_020.pdf?sequence=2&isAllowed=y

来源：BioWorld

6. 新冠肺炎的研究综述

6.1. 英国学者报告 COVID-19 最新致死率估计值，提醒各国据此采取应对措施

英国伦敦帝国学院研究团队利用模型分析，对中国新冠肺炎（COVID-19）疫情早期的病死率进行估计，结果显示，随着患者年龄的增加，死亡风险亦呈增加趋势。研究者提醒各国卫生部门以此为参考，为应对疫情早做准备。

Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis



Robert Verity*, Lucy C Okell*, Ilaria Dorigatti*, Peter Winskill*, Charles Whittaker*, Natsuko Imai, Gina Cuomo-Dannenburg, Hayley Thompson, Patrick G T Walker, Han Fu, Amy Dighe, Jamie T Griffin, Marc Baguelin, Sangeeta Bhatia, Adhiratha Boonyasiri, Anne Cori, Zulma Cucunubá, Rich FitzJohn, Katy Gaythorpe, Will Green, Arran Hamlet, Wes Hinsley, Daniel Laydon, Gemma Nedjati-Gilani, Steven Riley, Sabine van Elsland, Erik Volz, Haowei Wang, Yuanrong Wang, Xiaoyue Xi, Christl A Donnelly, Azra C Ghani, Neil M Ferguson*



Summary

Background In the face of rapidly changing data, a range of case fatality ratio estimates for coronavirus disease 2019 (COVID-19) have been produced that differ substantially in magnitude. We aimed to provide robust estimates, accounting for censoring and ascertainment biases.

Lancet Infect Dis 2020

Published Online
March 30, 2020
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7)

See Online/Comment
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30257-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30257-7)

*Contributed equally

Methods We collected individual-case data for patients who died from COVID-19 in Hubei, mainland China (reported by national and provincial health commissions to Feb 8, 2020), and for cases outside of mainland China (from government or ministry of health websites and media reports for 37 countries, as well as Hong Kong and Macau, until Feb 25, 2020). These individual-case data were used to estimate the time between onset of symptoms and outcome (death or discharge from hospital). We next obtained age-stratified estimates of the case fatality ratio by relating the aggregate distribution of cases to the observed cumulative deaths in China, assuming a constant attack rate by age and adjusting for demography and age-based and location-based under-ascertainment. We also estimated the case fatality ratio from individual line-list data on 1334 cases identified outside of mainland China. Using data on the prevalence of PCR-confirmed cases in international residents repatriated from China, we

MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis, Abdul Latif Jameel Institute for Disease and Emergency Analytics, and Department of Infectious Disease

研究者收集了中国湖北省报告的 COVID-19 死亡患者的个人病例数据（截至 2020 年 2 月 8 日国家和湖北省卫生健康委通报的数据），以及中国大陆以外的国家和地区的病例数据（截至 2020 年 2 月 25 日 37 个国家的政府或卫生部网站及媒体报道的数据，以及中国的香港和澳门特别行政区数据），并通过这些个体病例数据来评估 COVID-19 患者从出现症状到最终转归（死亡或出院）之间的时间。对中国大陆地区 24 例死亡病例和 165 例境外康复病例的数据分析显示，COVID-19 患者从出现症状到死亡的平均时间为 17.8 天，到出院的平均时间为 24.7 天。

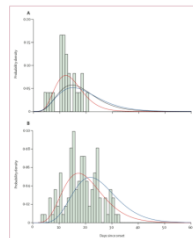


图 从发病到死亡 (A) 以及从发病到康复 (B) 的时间分布曲线

在中国大陆所有经实验室确诊和临床诊断的病例中 (n=70 117)，粗病死率 (经审查校正) 为 3.67%。而在进一步的人口统计学和低归因校正后，结果显示，中国大陆地区 COVID-19 病死率的最佳估计值为 1.38%，其中老年组病死率更高：<60 岁患者的病死率为 0.32%，≥60 岁患者的病死率达 6.4%，≥80 岁患者的病死率为 13.4%。

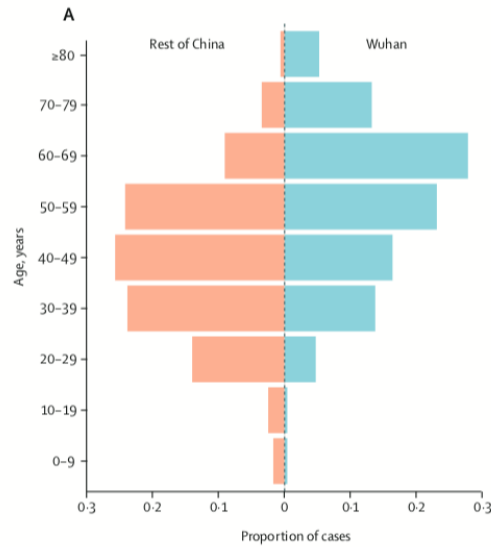


图 武汉及中国大陆其他地区 COVID-19 患者年龄分布

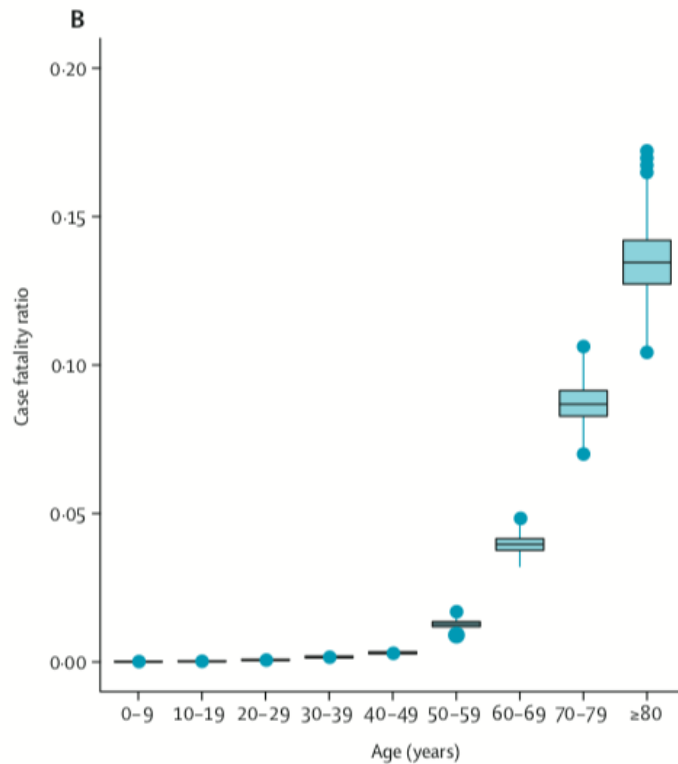


图 中国大陆地区估计病死率的年龄分布

对 1334 例中国境外病例按年龄分层后，计算出的病死率趋势与中国的一致：<60 岁患者的病死率为 1.4% (n=360)，≥60 岁患者的病死率为 4.5% (n=151)。

此外，利用从武汉返回本国的国际居民数据，研究者估计中国的总感染病死率为 0.66%；并且患者年龄越大，死亡率越高；同样，患者年龄越大，需要住院治疗（重症患者）的比例也越高，在 ≥80 岁患者中，住院率最高可达 18.4%。

研究者表示，尽管中国 COVID-19 病死率的估计值 1.38% 低于其他冠状病毒感染，包括 SARS 和中东呼吸综合征（MERS），但这一数值仍大大高于 2009 年 H1N1 流感大流行的病死率估计值。

此外，中国 0.66% 的感染致死率是通过从武汉返回的经 PCR 检测的国际居民数据进行估计的，该值与截至 2020 年 3 月 5 日在“钻石公主”号游轮上观察到的乘客感染致死率一致。尽管这一致死率数值略高于 3 月 25 日观察到的“钻石公主”号游轮乘客感染致死率（年龄校正）的 95% 置信上限，研究者认为，这一差异可能是由于遣返航班数据对于一些较轻的感染者作出了错误评估，或者可能由于邮轮乘客的医疗质量高于平均水平，从而获得更好的结果。

研究者表示，全世界目前处于一场全球流行病的早期阶段，尽管中国已经成功地在 2 个月内控制疾病传播，但在大多数国家，这种控制是不可能实现的。因此在未来的几周和几个月里，世界上大部分地区将发生 COVID-19 的大规模社区流行。此项研究对于新冠病毒潜在感染致死率的估计，将有助于评估不同国家可能要面对的卫生系统压力，并据此采取适当的缓解措施。

（中国医学论坛报 刘金 编译）

6.2. Nature: 清华大学揭示新冠病毒细胞侵染的结构基础

北京时间 2020 年 3 月 30 日，国际顶尖学术期刊 Nature 杂志以 Accelerated Article Preview 方式在线发表了题为：Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor（新冠病毒刺突蛋白受体结合结构域与受体 ACE2 复合物的结构）的研究论文。

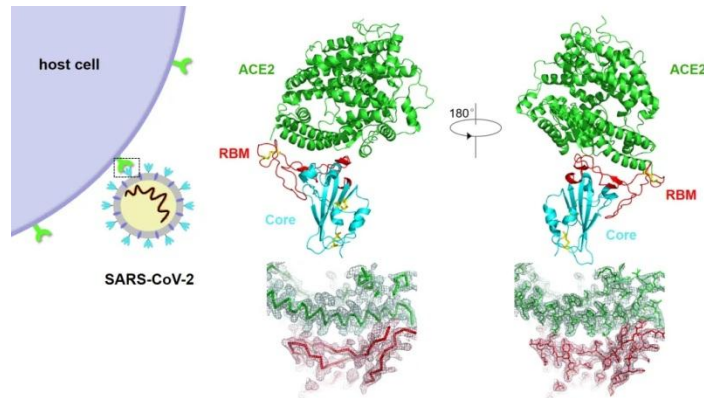
报道了清华大学结构生物学高精尖创新中心王新泉和清华大学医学院张林琦课题组在新冠病毒联合科研攻关中的首个重要研究成果。

该研究解析了新冠病毒刺突蛋白受体结合结构域与人受体蛋白 ACE2 复合物 2.45 埃的高分辨率晶体结构，准确定位了新冠病毒 RBD 和受体 ACE2 的相互作用位点，揭示了受体 ACE2 特异性介导新冠病毒细胞侵染的结构基础，为治疗性抗体药物开发以及疫苗的设计奠定了坚实的基础。

Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor

Jun Lan, Jiwan Ge, Jinfang Yu, Sisi Shan, Huan Zhou, Shilong Fan, Qi Zhang, Xuanling Shi, Qisheng Wang, Linqi Zhang  & Xinquan Wang 

为及时助力新冠病毒研究工作和抗病毒药物开发，该研究成果 2 月 20 日已在生命科学论文预印本网站 BioRxiv 上发布，研究团队也同时在北京市结构生物高精尖创新中心网站公布了该复合物的三维结构原子坐标。



新冠病毒刺突蛋白 RBD 与受体 ACE2 复合物的高分辨率结构

新冠病毒感染的关键一步，在于病毒表面的刺突蛋白与人体细胞表面 ACE2 受体蛋白的特异性结合。

新冠疫情刚刚发生，研究团队即瞄准这一关键科学问题，利用昆虫细胞体系表达和纯化了新冠病毒刺突蛋白 RBD 和人 ACE2 受体，成功生长出复合物的晶体，在上海光源 BL17U1 线站上收集了分辨率为 2.45 埃的衍射数据，并快速解析其三维空间结构。该成果使研究团队能够在原子水平观察与理解新冠病毒与受体的特异性相互作用，发现新冠病毒在关键的受体结合氨基酸位点与 SARS 病毒大同小异，从而提示新冠病毒和 SARS 病毒通过趋同进化，均获得了与 ACE2 受体的特异和高亲和力结合能力。

基于深入的对比分析，研究团队也发现了一些可能造成新冠病毒与 SARS 病毒传播差异的氨基酸位点，以及导致针对 SARS 病毒的抗体不能够有效抑制新冠病毒感染的氨基酸位点，后续科学验证工作正在进行中。

清华大学生命学院博士生兰君、博士后葛纪弯、博士生余锦芳、医学院博士生单思思为本文共同第一作者，清华大学结构生物学高精尖创新中心王新泉教授和医学院张林琦教授为本文共同通讯作者。

论文链接：<https://www.nature.com/articles/s41586-020-2180-5>

本文来源：清华大学结构生物学高精尖创新中心

6.3. 无症状感染者相关研究

- 1) 宁波疾控中心发表论文，认为无症状感染者与有症状感染者，传染能力差别不大。
- 2) 华中科技大学公共卫生学院预印论文，认为武汉 2 月有近 60% 的感染者，因为无症状或症状轻微而没有被发现。

Evolving Epidemiology and Impact of Non-pharmaceutical Interventions on the Outbreak of Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China

Chaolong Wang, Li Liu, Xingjie Hao, Huan Guo, Qi Wang, Jiao Huang, Na He, Hongjie Yu, Xihong Lin, An Pan, Sheng Wei, Tangchun Wu
doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.03.20030593>

3) 3月20日, 国际顶尖学术期刊 Nature 发表了的报告, 指出 30%-60%的新冠感染者无症状或者症状轻微。

但他们传播病毒的能力并不低, 这些隐性感染者可能会引发新一轮的疫情大爆发。(实际上报道引用的就是华中科技大学3月6日发表的预印论文)

(壹生, 凤凰网新闻网)

6.4. 英国学者柳叶刀子刊发文: 应重视新冠病毒肝损伤, 与免疫功能障碍密切相关

当地时间3月20日, 国际医学期刊《柳叶刀·胃肠肝病学》(The Lancet Gastroenterology & Hepatology) 在线发布了一篇通讯文章 (Correspondence), 探讨了新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 与病人肝损伤之间的联系。作者们表示, COVID-19 诱导的肝损伤与病毒带来的先天免疫功能障碍密切相关, 这可能会带来临床治疗上的干扰, 迫切需要更加深入的相关研究。

该文章题为“COVID-19 and the liver: little cause for concern”, 文章作者均来自英国大学医院国家卫生服务基金会信托基金肝脏重症监护室, 分别是伯明翰大学伯明翰肝衰竭研究组的 Mansoor N Bangash、伯明翰急救研究小组的 Jaimin Patel 以及 Dhruv Parekh。

迄今为止, 对 COVID-19 的研究表明, 重症患者中氨基转移酶 (aminotransferases) 和胆红素 (bilirubin) 升高的发生率至少是其他人的两倍。尽管临床上显著的肝功能异常还无法被研究人员量化, 但这项研究和其他研究已经使一些科学家建议, 这一现象可能会带来临床治疗上的挑战。

作者们统计现有的数据发现, 严重 COVID-19 患者比较容易出现异常的转氨酶水平, 但是实际上, 即使选择了病情最严重患者的数据, 临床上明显的肝损伤也不太常见。此外, 根据已发表的文献, 在 COVID-19 患者中氨基转移酶水平的分布不支持缺氧性肝炎是一种普遍病症。

尽管在治疗过程中, 高水平的呼气末正压通气 (positive end expiratory pressure, PEEP, 即人为地在呼吸周期中的呼气末, 在气道内及肺泡内施加一个高于大气压的压力, 可以防止肺泡陷闭的发生) 会由于增加右心房压力和阻碍静脉回流而导致肝淤血, 但数据表明, 许多住院的 COVID-19 患者在没有机械通气的情况下肝血检查异常。

药物诱发的肝损伤可能是患者开始治疗后肝血异常的可能原因, 这一点临床医师应予以考

虑，但对许多 COVID-19 患者来说，他们在大量使用药物前的基线期（指临床研究中，患者已经过筛选加入研究但还未开始用药治疗的这一段时间）就存在着轻度的肝测试异常。

Group	Patients	Alanine aminotransferase (IU)	Aspartate aminotransferase (IU)	Prothrombin time (s)	Bilirubin (μmol/L)	Elevated lactate dehydrogenase, creatinine kinase, or myoglobin	Mortality (%)	
Guan et al (2020)	ICU or death	67	Not known	Not known	Not known	Yes	22% (day 51)	
Huang et al (2020)	ICU	13	49 (29-115)	44 (32-70)	12.2 (11.2-13.4)	14.0 (11.9-32.9)	Yes	38% (day 37)
Chen et al (2020)	Hospitalised	99	39 (22-53)	34 (26-48)	11.3 (1.9)	15.1 (7.3)	Yes	11% (day 24)
Wang et al (2020)	ICU	36	35 (19-57)	52 (30-70)	13.2 (12.3-14.5)	11.5 (9.6-18.6)	Yes	17% (day 34)
Shi et al (2020)	Hospitalised	81	46 (30)	41 (18)	10.7 (0.9)	11.9 (3.6)	Unclear	5% (day 50)
Xu et al (2020)	Hospitalised	62	22 (14-34)	26 (20-32)	Not known	Not known	Unclear	0% (day 34)
Yang et al (2020)	ICU	52	Not known	Not known	12.9 (2.9)*	19.5 (11.6)*	Not described	62% (day 28)
Extracted from all studies above	Chronic liver disease	42	Not known	Not known	Not known	Not known	Not known	0-2%†

Data is mean (SD) or median (IQR) depending on the original study. *Non-survivor intensive care unit (ICU) group. †One patient was either admitted to an intensive care unit or died. Details of references can be found in the appendix.

Table: Liver test abnormalities from various COVID-19 studies, identifying the most severe disease categories where possible

作者们对此前几项研究与肝脏功能相关的指标和致死率进行了统计

此前的几项研究已经报告了肌酸酐激酶和乳酸脱氢酶或肌红蛋白的水平升高与 COVID-19 严重程度有关。

此前 2 月 20 日，《中华肝病杂志》就刊发了通讯作者为华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科杨玲的论文：《新型冠状病毒肺炎相关肝损伤：病因分析及治疗策略》。

论文分析，导致新冠肺炎肝损伤的主要有四大原因，分别是免疫损伤、药物因素、全身炎症、缺血缺氧再灌注损伤。

事实上，顶级医学期刊《柳叶刀》于北京时间 1 月 30 日发表的 99 例新冠肺炎病例研究中便已关注到患者肝损伤问题。论文提到，新冠肺炎患者以肝损伤为首发表现非常少见，而继发性肝损伤更多见。

通讯文章中，作者们同样指出，病人的氨基转移酶升高不一定仅仅是由肝脏引起的，COVID-19 感染可能诱发病人患上与严重流感感染相似的肌炎。

作者们认为，COVID-19 患者的肝损伤之所以可能不是由于病毒性肝炎直接造成的原因在在于：

首先，患者的肝功能异常明显是轻度的。

其次，当对症状处于不同阶段的患者进行肝功能检查时，没有证据表明随着时间的推移，患者会出现更严重的肝功能紊乱。来自 COVID-19 患者的唯一的肝活检验尸报告显示，患者肝部仅有小泡性脂肪变性症状，而这是脓毒症的常见表现。

最重要的是，其他呼吸道病毒产生类似的肝功能生物标志物升高，这被认为与涉及肝内细胞毒性 T 细胞和库普弗细胞（Kupffer cells，位于肝窦内表面的吞噬细胞）的免疫相互作用引起的肝损伤有关。

这种现象随着呼吸道病毒性疾病的变化而变化，同时与肝脏病毒复制无关，这可能解释了为什么在此前的分析中 42 例慢性肝病 COVID-19 患者没有呈现出较差的临床结局。

严重 COVID-19 患者的肝功能不全伴有更多的凝血和溶血纤维途径活化出现，同时血小板计数较低，嗜中性白细胞计数和嗜中性白细胞与淋巴细胞比会有所上升，铁蛋白水平升高。

作者们表示，尽管这些标志物被视为炎症的非特异性标志物，但它们能够代表疾病的严重程度，且与先天免疫调节的功能失败相吻合。

这种不平衡的免疫力有利于 NETosis（中性粒细胞胞外捕网过程，是指中性粒细胞一种不同于凋亡和坏死的新型死亡方式，是以核内或线粒体内 DNA 为骨架，负载抗微生物肽及水解酶组成网状结构，包裹及杀伤外来入侵的病原体，但中性粒细胞会释放细胞核内 DNA 后死亡）的发生，容易激活凝血，并且还可能在导致巨噬细胞激活后，改变全身铁代谢。

值得注意的是，这种免疫平衡的改变会随着年龄的增长而更多地发生，因此，预计老年患者的情况会变得更糟，他们对凝血和溶血纤维途径的依赖性更大。

作者们提示，对于慢性肝病和肝硬化患者，临床医生不能低估他们患 COVID-19 之后的风险。因为与其他重症患者相比，这些患者的免疫功能差，患急性呼吸窘迫综合征（ARDS）会导致的结局更差。

同时，作者们认为病毒诱导的细胞毒性 T 细胞对肝脏的附加损害以及先天免疫反应失调是肝脏标志物异常与 COVID-19 疾病严重程度之间关联的更可能的解释。

在文章最后，作者们表示，COVID-19 诱导的肝损伤在多数情况下将给医生带来临床上的干扰。作者们主张临床医生和科学界将注意力集中在病毒控制和调节 COVID-19 带来的先天免疫功能障碍上。

（文章来源：澎湃新闻）

6.5. 临床症状消失 8 天后仍有传染性，全球疫情形式严峻

迄今，SARS-CoV-2 在海外已累计确诊超过 51 万余名患者，死亡人数超过 2 万余。据报道，德国一名确诊患者发烧后病毒滴度很高，但症状消失后却仍然感染了两个紧密接触者。近日，谢立新博士和洛克斯·沙玛博士针对此种现象进行了合作研究，结果发现，部分轻症患者在症状消失后仍然存在病毒感染，甚至于 8 天内病毒感染都呈阳性。相关研究已同步发表在美国胸科协会的《美国呼吸与危重症医学杂志》的网络版上。

Time Kinetics of Viral Clearance and Resolution of Symptoms in Novel Coronavirus Infection

为了弄清病毒清除和症状分解的时间动力学，研究人员选取了 2020 年 1 月 28 日至 2 月 9 日从中国人民解放军总医院治疗中心发布的所有 16 例确诊的 COVID-19 患者为研究对象进行研究。所有患者在隔日收集了咽拭子并进行了分析。患者恢复并通过至少两次连续的实时 PCR 确认“病毒阴性”状态后出院。在本次研究中，只有一例假阴性结果，其中 6 号患者被检测为阴性，随后是阳性检测，然后获得了两个连续的阴性测试结果。

从患者那里研究人员获得了他们的旅行和可能的接触史，流行病学方面，暴发后有 10 名患者来武汉，有 3 名接触了一名已知的感染患者，其中 2 名与武汉人接触，有 1 名没有已知接触。中位年龄为 35.5 岁(范围 3-68 岁)，其中男性为 11/16。这些患者的主要症状是发烧(14/16)，咳嗽(11/16)，咽痛(5/16)和呼吸困难(2/16)。

通过 CT 胸部在 6 例患者的肺部两侧观察到毛玻璃不透明(GGO)，仅在 1 例患者的右肺中观察到。住院时获得的第一个标本与出院前获得的最后一个标本之间的 CRP 和降钙素原水平相当。

所有患者均接受了临床治疗。15 例患者接受了 α -干扰素以及其他抗病毒药物的治疗，包括奥司他韦(1/16)，洛匹那韦/利托那韦(11/16)，阿昔洛韦(1/16)，莫西沙星(5/16)，甲基泼尼松龙(2/16)， γ 球蛋白(2/16)，万古霉素(1/16)和美罗培南(1/16)单独或组合使用。只有一名患者需要机械通气的呼吸支持。

所有病毒检测试验是在临床症状发作时进行的，每隔一天重复一次，直到患者检测为阴性。第二天再次确认阴性试验。确认阴性测试后，患者被要求在接下来的两个星期在家中隔离，并在一周后对医院进行随访以确认病毒阴性状态。潜伏期是根据患者的旅行史或潜在的接触史来估算的。

本次研究对象的临床表现和实验室结果

Table 1: Clinical Presentation and Two-time Pertinent Laboratory Findings of Patient Population With SARS-CoV-2

	Overall (n=16)	Median (IQR)
Age (years)	35.5(24-43)	
Days from onset of symptoms to hospital admission	3.5(3-4)	
Days from onset of symptoms to positive viral test	3(2-4)	
Days from onset of symptoms to virus negative	10.5(6-12)	
Days from onset of symptoms to resolution of symptoms	8(6.25-11.5)	
Days of hospitalization	6.5(5.25-11)	
Days from virus positive to virus negative	5.5(4-8)	
Days between virus negative to resolution of symptoms (In 8 patients who continue to be viral positive after resolution of symptoms)	2.5(1.25, 4.5) (n=8)	
Incubation period	5(1, 6)	
Fever N, (%)	14 (87.5%)	
Febrile Days	6.5(5-8)	
Cough N, (%)	11 (68.75%)	
Productive Cough N, (%)	3 (18.75%)	
Pharyngalgia N, (%)	5 (31.25%)	
Dyspnea N, (%)	2 (12.5%)	
Diarrhea N, (%)	1 (6.25%)	
Weakness N, (%)	5 (31.25%)	
Dizzy N, (%)	2 (12.5%)	
	Overall (n=16)	Mean (SD)
	During admission	Before discharge
WBCs, ×109/L	5.484 (2.44)	6.331 (1.564)
Neutrophils, %	58.22 (16.30)	60.17 (14.45)
Absolute neutrophils, ×109/L	3.35 (2.60)	3.879 (1.62)
Lymphocytes, %	32.47 (15.19)	29.61 (13.68)
Absolute lymphocytes, ×109/L	1.633 (0.88)	1.807 (0.91)
Monocytes, %	7.689 (2.01)	7.359 (1.93)
Absolute monocytes, ×109/L	0.4053 (0.14)	0.4513 (0.10)
Eosinophils, %	1.347 (1.15)	2.499 (2.35)
Absolute eosinophils, ×109/L	0.08067 (0.09)	0.1693 (0.22)
Basophils, %	0.28 (0.22)	0.3853 (0.17)
Absolute basophils, ×109/L	0.01533 (0.01)	0.024 (0.01)
RBC 10 ¹² /L	4.498 (0.94)	4.718 (0.64)
Hemoglobin, g/L	130.4 (28.9)	136.5 (18.75)
Platelets, ×109/L	162.6 (59.44)	233.5 (97.75)
CRP, mg/L	24.81 (41.18)	11.52 (22.67)
PCT, ng/mL	0.6821 (2.45)	0.1325 (0.36)
Fe, μmol/L	16.24 (6.96)	15.71 (7.29)
IL-6, pg/mL	18.14 (18.83)	11.66 (17.69)
Serum Ferritin, ng/mL	341.4 (227.2)	402.4 (405.20)

ABRCCM Article in Press. Published March 23, 2020 at 10:11:00 from 202001-0524E
Copyright © 2020 by the American Thoracic Society

Page 11 of 12

数据显示，除 1 例患者外，所有患者从感染到出现症状（潜伏期）的时间均为 5 天。症状的平均持续时间为 8 天，而患者在症状结束后保持传染性的时间从 1 天到 8 天不等。两名患者患有糖尿病，一名患者患有肺结核，两者都不影响 COVID-19 感染的时间。

其实，早期便有研究发现，即使患者痊愈以后，仍然可能具有传染性，这就需要更多的研究来探索在患者临床康复后的病毒“脱落窗口”。而本次研究表明，即使症状缓解长达八天，仍有一半的患者仍呈病毒阳性。Young 等人的另一项研究的病毒清除动力学相似，所有患者均在感染后幸存下来。

相反，在另一项研究中，病毒持续了 20 天，死亡率高出 40% 以上。该信息可以为临床医生和决策者提供有用的工具，以确保康复的患者不会传播该病毒。值得注意的一点是，所有的研究对象均为轻症患者。但是，目前尚不清楚在较脆弱的人群（例如，年龄较大或患有免疫缺陷或正在接受免疫抑制疗法的人群）中病毒清除是否有延迟。

在全球疫情爆发的当下，仍需要强有力的隔离措施来减缓病毒的传播，而英国帝国学院周四公布的一项研究显示，尽管采取了迅速而严厉的措施来阻止冠状病毒在全球范围内蔓延，但此次疫情的死亡人数极有可能达到 180 万。

帝国理工学院的模型模拟是基于关于该病毒严重程度——其传染性和估计死亡率——以及

人口和社会因素的现有数据，该研究表明，**如果不加控制，COVID-19 可能会感染地球上的几乎每个人，并导致全球 4000 万人死亡。**

该模型以在大流行早期受影响的国家为基础，绘制了大流行和遏制战略的“可能轨迹”。然而，目前无法肯定地预测任何特定国家的确切病例数，也无法确切地预测由此产生的确切死亡率和疾病负担。但从模型显示，由于实施了早期严格的遏制措施——导致每周每 10 万人中有 0.2 人死亡，如果继续采取同样的措施——导致每周每 10 万人中就有 1.6 人死亡，死亡人数会急剧上升，但同时也表明，及时有效的隔离措施仍是目前的管控要点，不能有半点松懈，如何有效管控输入病例带来的风险，也是我国当今必须面对的新挑战。

参考文献

1.De Chang et al, Time Kinetics of Viral Clearance and Resolution of Symptoms in Novel Coronavirus Infection, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (2020). DOI: 10.1164/rccm.202003-0524LE

2.<https://m.medicalxpress.com/news/2020-03-pandemic-deaths-mn-tough-response.html>

(来源：转化医学网)

6.6. 最新研究结果：新冠无症状感染者密接感染率与确诊者无差异

这篇刊发在《中华流行病学杂志》2020 年第 41 卷的论文研究结果显示，确诊病例的密切接触者感染率为 6.3%，无症状感染者的密切接触者感染率为 4.11%。研究者认为：感染率差异无统计学意义。

新冠肺炎无症状感染者所涉及到的问题，越来越困惑公众。它的传染性究竟如何？

宁波市疾病预防控制中心传染病防制所陈奕等人发表的题为《宁波市新型冠状病毒肺炎密切接触者感染流行病学特征分析》的论文，给出了最新的无症状感染者的传染性情况分析。

作者：陈奕，王爱红，易波，丁克琴，王海波，王建美，史宏博，王思嘉，许国章

通信作者：许国章

摘要

目的 估算新型冠状病毒肺炎病例密切接触者的感染率，评估不同暴露状况下新型冠状病毒肺炎的发病风险。方法 采用前瞻性研究的方法，对新型冠状病毒肺炎病例和无症状感染者的密切接触者进行持续隔离医学观察，收集流行病学、临床表现和实验室检测资料，估算不同暴露下的密切接触者感染率。结果 宁波市新型冠状病毒肺炎发病流行曲线呈现持续的人传人特征。共追踪调查了 2 147 名密切接触者，总感染率为 6.15%，确诊病例、无症状感染者的密切接触

者感染率分别为 6.30%和 4.11%，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。不同关系的密切接触者中，以朋友/香客 (22.31%)、家庭成员 (18.01%)、亲戚 (4.73%) 感染较高率，医务人员密切接触者未发生感染，各密切接触者人群感染率差异有统计学意义 ($P < 0.005$)。与病例同住 (13.26%)、乘坐同一个交通工具 (11.91%)、聚餐娱乐 (7.18%) 均是感染高危因素。医院诊疗环境下的交叉感染也不容忽视 (1.94%)。潜伏期中位数为 5 d。结论 新型冠状病毒肺炎病例密切接触者的感染率高，需严格按照密切接触者管理方案实施隔离医学观察措施。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎；密切接触者；流行病学特征；感染率

前言

自 2019 年 12 月湖北省武汉市陆续发现多例新型冠状病毒肺炎患者以来，我国其他地区及境外多个国家相继出现此类病例。2020 年 1 月，研究人员首次从武汉确诊患者的支气管肺泡灌洗液中分离出新型冠状病毒并确认该病毒即新型冠状病毒肺炎病因。国家卫生健康委员会于 1 月 20 日将新型冠状病毒肺炎纳入国家法定传染病乙类管理，但采取甲类传染病的预防、控制措施。

由于目前对新病原体的关键流行病学、传播特征的不确定性，特别是其在人群中传播能力及毒力认识有限，因此需要对现有病例尤其是续发病例进行流行病学特征描述与探索性分析。宁波市自 2020 年 1 月 21 日确诊首例输入性新型冠状病毒肺炎以来，截至 2020 年 3 月 6 日累计报告新型冠状病毒肺炎确诊病例 157 例。根据《新型冠状病毒肺炎防控方案》要求判断追踪每名病例的密切接触者进行隔离医学观察。本研究通过追踪观察密切接触者感染与发病情况，分析暴露类型，评估不同暴露状态下新型冠状病毒肺炎的发病风险，为新型冠状病毒肺炎防控策略的有效性与进一步优化提供依据。

资料与方法

1. 研究设计：采用前瞻性研究的方法，对新型冠状病毒肺炎病例和无症状感染者的密切接触者进行持续的隔离医学观察，分析评估密切接触者的续发感染风险。本研究已通过宁波市 CDC 伦理审查委员会审查，认为该项目受试者的权利和利益已得到充分保护，受试者可能获得的利益超过可能的风险（批准通知书编号：202001）。

2. 数据来源：调查并收集 2020 年 1 月 21 日至 3 月 6 日宁波市报告的所有新型冠状病毒肺炎确诊病例和无症状感染者的流行病学调查报告信息，确认和追踪所有感染者的密切接触者。确诊病例和无症状感染者的诊断、密切接触者的判定均符合（即时最新版）。对密切接触者实施居家或集中隔离医学观察，包括 2 次/d 测量体温和询问健康状况并记录，按照一定频次采集样本检测病毒核酸，追踪观察率达 100%，目前已有 99.7% 的密切接触者完成隔离医学观察。

3. 变量信息：①以密切接触者与病例的关系分类，分为家庭成员、亲戚成员、朋友/香客、同事/同学、医务人员以及由调查者判断的一般人员 6 类。以接触方式分类，分为 4 大类 10 个小类：包括生活接触（同住、聚餐/做客/娱乐、同室工作学习）、交通工具接触（同一交通工具）、

医疗接触（提供诊疗服务、同病房、同一诊疗环境）、由流调人员认定的其他接触（短时对话办事、同一幢楼、同一购物/集会环境等）。②根据密切接触者与病例有明确接触时间且接触时间较短，密切接触者无任何其他相关暴露或接触史等判定原则选取部分病例估算潜伏期。③宁波市在新型冠状病毒肺炎流行期间出现 1 例“超级传播者”，有超过 10 例密切接触者被感染，感染率显著高于平均感染水平，为保持统计数据同质性，变量统计将按照总疫情和除去“超级传播者”事件导致的病例数分别统计分析。

4. 统计学分析：用 Excel 软件建立病例和密切接触者的个案数据库，使用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。病例数据双份录入与核对，计算确诊病例和无症状感染者密切接触者的感染率、不同关系和不同接触方式下的密切接触者的感染率，估算潜伏期。用 χ^2 检验对感染率差异进行统计学分析， $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结果

1. 病例：

（1）基本情况：纳入本研究的本地报告确诊病例共 157 例，无症状感染者共 30 例。另有本地感染外地报告发病的 4 例确诊病例也纳入续发确诊病例数据库，共计 161 例确诊病例。其中输入确诊病例 51 例，本地感染确诊病例 110 例（含本地报告 157 例，本地感染外地报告 4 例）。30 例无症状感染者中，输入无症状感染者 8 例，本地无症状感染者 22 例。见表 1。

表 1 纳入研究的确诊病例与无症状感染者分布

组别	输入感染	本地感染	本地感染外地发病	合计
确诊病例	51	106	4	161
无症状感染者	8	22	0	30
合计	59	128	4	191

（2）发病时间分布：流行曲线呈现持续的人传人特征，能追溯到的病例最早发病时间为 1 月 14 日，共有 3 个发病高峰，第一波峰值出现 1 月 22 日，第二、第三波峰值分别出现在 1 月 25-29 日、2 月 1-5 日，1 月 29 日以前输入性病例与本地感染基本持平，1 月 29 日以后以本地感染为主。见图 1。

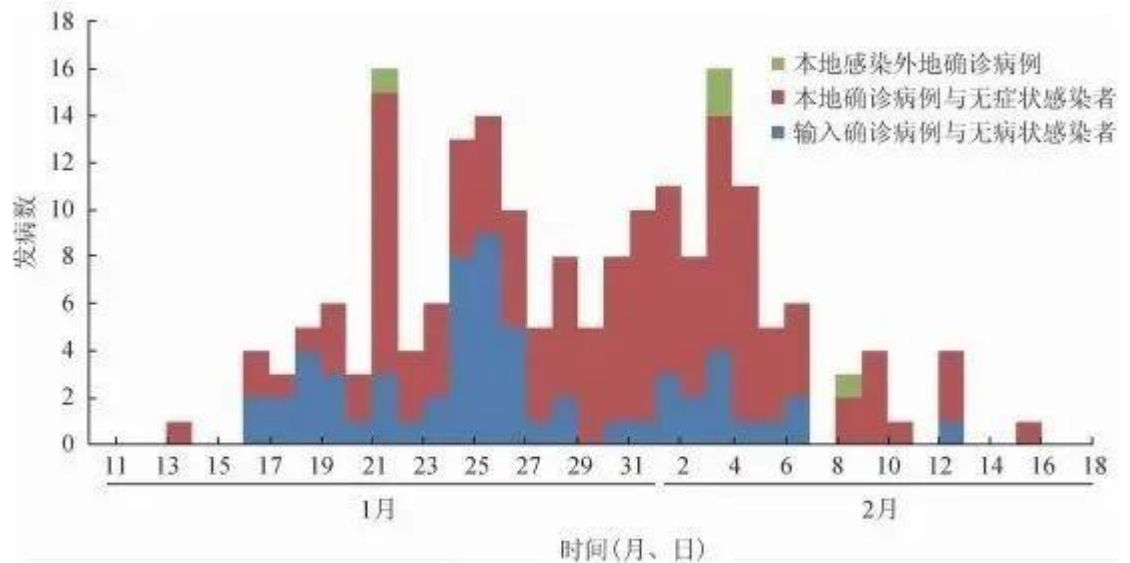


图1 2020年1—2月宁波市新型冠状病毒肺炎确诊病例与无症状感染者发病曲线

2. 密切接触者:

(1) 感染率: 157 例本地报告确诊病例和 30 例无症状感染者共判定密切接触者 2 147 名, 病例的密切接触者人数最少 0 例, 最多 111 例, 平均 11.5 例。2 147 名密切接触者中共有 110 名发展为确诊病例, 22 例无症状感染者。密切接触者总的感染率为 6.15% (132/2 147), 其中确诊病例的密切接触者感染率为 6.30% (126/2 001), 无症状感染者的密切接触者感染率为 4.11% (6/146), 感染率差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.128, P > 0.05$)。见表 2。

表2 新型冠状病毒肺炎确诊病例和无症状感染者密切接触者感染情况

组别	密切接触者人数	感染人数			感染率(%)		
		确诊病例	无症状感染者	合计	确诊病例	无症状感染者	合计
确诊病例	2 001	107	19	126	5.35	0.95	6.30
无症状感染者	146	3	3	6	2.05	2.05	4.11
合计	2 147	110	22	132	5.12	1.02	6.15

注: $\chi^2 = 1.128, P = 0.288$

(2) 以关系分类: 按照密切接触者与病例的关系进行统计, 密切接触者中, 以朋友/香客感染率最高 (22.31%), 其次是家庭成员 (18.01%)。医务人员密切接触者未发生感染。除去“超级传播者”事件相关发病数据后, 朋友的感染率降至为 15.69%, 低于家人的感染率 (17.54%), 感染率居第二位。各类密切接触人群的感染率差异有统计学意义 ($\chi^2 = 225.551, P < 0.005$)。见表 3。

表3 不同关系密切接触者感染情况

关系	密切接触者人数	总感染率(%)			密切接触者人数	除去超级传播者事件后感染率(%)		
		确诊病例	无症状感染者	合计		确诊病例	无症状感染者	合计
家人	272	14.34	3.68	18.01	268	13.81	3.73	17.54
亲戚	402	3.23	1.49	4.73	400	3.25	1.50	4.75
朋友/香客	242	20.25	2.07	22.31	153	15.03	0.65	15.69
同事/同学	57	3.51	0.00	3.51	57	3.51	0.00	3.51
医务人员	79	0.00	0.00	0.00	79	0.00	0.00	0.00
一般人群*	1 095	0.64	0.09	0.73	1 093	0.64	0.09	0.73
合计	2 147	5.12	1.02	6.15	2 050	4.00	0.88	4.88

注: $\chi^2 = 225.551, P < 0.005; \chi^2 = 165.379, P < 0.005$

(3) 以接触方式分类：按照密切接触者与病例的不同接触方式进行统计，与病例同住感染率最高（13.26%），其次是乘坐同一个交通工具（11.91%）。除去“超级传播者”事件影响因素后，交通工具接触的感染率下降到 1.80%。聚餐、会客、进行打牌等娱乐活动的感染率（7.18%）也较高，同样比较高的还有短时的面对面无防护的对话或办事（6.02%）。另外调查发现有 4 例病例在医院就诊过程中与确诊病例较长时间处于同一个医疗环境而被感染（1.94%）；5 例病例由于与确诊病例在同一个商城、集会场所或菜场而被感染（1.16%）。生活接触、交通工具接触、医疗接触、其他接触 4 大类的感染率差异有统计学意义（ $\chi^2 = 54.866, P < 0.005$ ）。见表 4。

表 4 不同接触方式下密切接触者感染情况

接触方式	密切接触者人数	总感染率(%)			密切接触者人数	除去超级传播者事件后感染率(%)		
		确诊病例	无症状感染者	合计		确诊病例	无症状感染者	合计
生活接触	1 050	7.05	1.52	8.57	1 048	6.58	1.34	7.92
同住	279	9.68	3.58	13.26	277	9.03	3.61	12.64
聚餐/会客/娱乐	724	6.35	0.83	7.18	724	5.94	0.55	6.49
同室工作/学习	47	2.13	0.00	2.13	47	2.13	0.00	2.13
交通工具接触	235	10.21	1.70	11.91	167	0.60	1.20	1.80
医疗接触	297	1.35	0.00	1.35	297	1.35	0.00	1.35
提供诊疗服务	72	0.00	0.00	0.00	72	0.00	0.00	0.00
同病房	19	0.00	0.00	0.00	19	0.00	0.00	0.00
同一诊疗环境	206	1.94	0.00	1.94	206	1.94	0.00	1.94
其他接触	565	1.42	0.35	1.77	538	1.49	0.37	1.86
短暂对话/办事	83	4.82	1.20	6.02	83	4.82	1.20	6.02
同一幢楼	52	0.00	0.00	0.00	52	0.00	0.00	0.00
同一活动环境	430	0.93	0.23	1.16	403	0.99	0.25	1.24

注： $\chi^2 = 54.866, P < 0.005$ ； $\chi^2 = 2.867, P < 0.005$

(4) 分层分析：对各类密接人群不同接触方式进一步分层分析发现，家人主要通过共同居住（18.07%）和聚餐感染（11.75%）；亲戚（4.73%）主要通过聚餐感染；朋友（包括邻居）之间的接触感染方式主要是户外对话（20.00%）、聚餐/会客/娱乐（12.50%）和乘坐同一交通工具（4.55%）感染；一般人群的接触感染方式主要是与病例同处一个诊疗大厅（1.94%）、同一个超市、市场购物等（0.56%）感染。见表 5。

表 5 各密接人群不同接触方式下的感染率(%)

关系	同住	聚餐/会客/娱乐	同室工作/学习	同一交通工具	同一诊疗环境	户外短暂对话	同一活动环境
家人	18.07	11.75	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
亲戚	0.00	4.73	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
朋友	0.00	12.50	0.00	4.55	0.00	20.00	0.00
同学/同事	0.00	4.17	3.23	0.00	0.00	0.00	0.00
一般人群	0.00	0.00	0.00	0.54	1.94	0.00	0.56

注：感染率为去除“超级传播者”事件病例后计算所得

3. 潜伏期估计：根据密切接触者与病例有明确接触时间且接触时间较短、密切接触者除于病例接触外无任何其他相关暴露或接触史等原则，选取 44 例确诊病例估算潜伏期，潜伏期最短 2 d，最长 18 d，中位数 5.5 d（P90 = 14 d）。对超过最长潜伏期的病例进行更细致的流行病学调查发现，有 2 例患者因自觉不适就诊，当天通过 CT 发现均已具有双肺病毒性肺炎表现，2 例患者均常年有咳嗽症状，故认为咳嗽掩盖了早期轻微的临床症状，推测发病时间早于自觉不适就诊时间。除去这 2 例病例后，则潜伏期最短 2 d，最长 15 d，中位数 5 d（P90 = 13 d）。

4. “超级传播者”的密切接触者感染分析：在对一起佛事集会引起的新型冠状病毒肺炎聚集性疫情调查中发现，1 名女性参与者为该起聚集性疫情的传染源，该女性发病 1 d 后即具有传染性，主要通过共同乘坐专车大巴和参与佛事集会引起传播，共有 28 人被诊断为新型冠

状病毒肺炎确诊病例，4人为无症状感染者，密切接触者的感染率达32.99% (32/97)，远高于平均感染率(6.15%)，差异有统计学意义($\chi^2 = 98.704$, $P < 0.005$)，是一起所谓“超级传播者”事件。传播主要发生在一辆空调大巴中，共有68名密切接触者，23人被诊断为新型冠状病毒肺炎确诊病例，2人为无症状感染者，感染率达36.76% (25/68)。另参与集会的感染率为5.61% (5/89)，该病例家庭二代续发率达33.3% (2/6)。

讨论

本研究对宁波市新型冠状病毒肺炎病例及其密切接触者的发病特征进行描述和探索性分析。研究发现，宁波市新型冠状病毒肺炎传播经历了3个高峰，流行曲线呈现人传人的模式特征，早期输入为主，后期以本地病例为主。发病流行曲线显示，宁波市本地病例最早发病时间早于首例输入病例，提示在1月14日以前，宁波市已有未诊断发现的输入病例。

研究显示，新型冠状病毒肺炎传染性较强，家人、亲戚、朋友的续发率较高，是感染的高危人群。不同接触方式中，与病例共同居住、共同生活感染率最高，提示长时间无防护密切接触是新型冠状病毒肺炎感染的高危因素。密切接触者疾病扩散传播风险较大，建议要加强加快对密切接触者的排查力度和速度，对密切接触者尽快实施严格的隔离医学观察措施，在条件允许的情况下，尽量实施集中隔离医学观察，避免家庭内的传播。对密切接触者在发现时和解除医学观察前分别进行病原筛查，掌握密切接触者的感染与转归情况。重点关注续发率较高的家人、亲戚、朋友等群体，开展详细流行病学调查，增加核酸检测频次，观察转归情况，避免疫情的进一步传播和扩散。医疗环境中无防护措施下的病例间传播方式也不容忽视，提示医院要加强院内感染防控，优化院内发热门诊布局与就医流程，切实发挥预检分诊作用，发热患者要通过预检分诊使用相对隔离的通道和就诊区域，最大限度避免院内交叉感染，同时建议在医院入口处常年设置告示牌，提醒在就医过程中全程佩戴口罩。

短时期内感染 ≥ 10 人的传染病患者，被称为“超级传播者”。在SARS和MERS疫情中都曾报道过“超级传播者”事件。本研究中的“超级传播者”一代续发感染者达32例，续发病例随后又造成进一步的传播和扩散。提示早期发现、及时诊断和积极治疗“超级传播者”对于新型冠状病毒肺炎的防控尤其重要。对于“超级传播者”的密切接触者，实施更为严格的隔离医学观察措施，是切断传染源、避免疫情进一步扩散的关键。宁波市在对“超级传播者”疫情的处置中，在国家《新型冠状病毒肺炎防控方案》的基础上，采取了更为严格的控制措施，对于“超级传播者”的密切接触者的隔离医学观察期延长至21 d，并且增加了核酸检测频次，从而筛检出了多名无症状感染者。

另外研究发现，室外环境中无防护的面对面短暂交谈，亦能引起疾病传播，提示该病传染性较强。要开展有针对性的健康指引，引导公众做好个人防护，建议公众在疾病流行期间，在人员密度较高的户外场所，仍应佩戴口罩做好必要防护，人与人之间保持 ≥ 1 m安全距离。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

(来源：中华流行病学微平台)

6.7. 重磅！科研团队成功分离高效抗新冠病毒抗体！有望找到对抗新冠病毒“特效药”

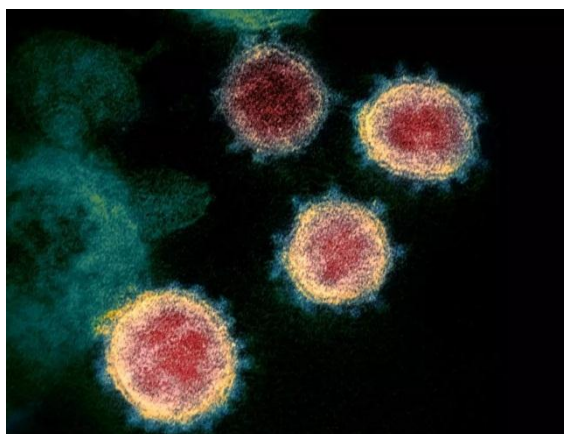
全球新冠肺炎患者即将突破 60 万了。蔓延的速度惊人。

虽然中国和美国的新冠疫苗正在开展临床研究，但是今年我们肯定是用不上有效的疫苗了。

也就是说，截至目前，还没有特效药和疫苗。除了隔离之外，人类还没有其他的有效措施可以防治新冠肺炎。

前段时间，随着大量的新冠肺炎患者康复出院，康复者的血浆一时成为所有人关注的焦点。因为，从理论上讲，这些从新冠肺炎中康复过来的患者，体内有对抗新冠病毒（SARS-CoV-2）的“特效药”——抗体。

因此，在我国的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》中，从第二版开始就提到：“康复者血浆治疗：适用于病情进展较快、重型和危重型患者。”



▲ 新冠病毒（图源：NIAID-RML）

不过，关于“新冠病毒康复者的血浆究竟能不能用于治疗”的争论一直存在，总之就是，前路漫漫，道阻且长。

在那篇文章的结尾，我们提到，“有一种新方法是将康复者血液中能产生特异性抗体的 B 细胞筛选出来，在单细胞水平上获得其编码抗体的基因序列，再通过一定的技术进行重构和表达，最终获得能产生中和病毒的大量抗体的 B 细胞，再把这些中和抗体输注给病人。”

就在昨天，这个愿望真的实现了。

深圳市第三人民医院（下文简称“深圳三院”）张政教授团队和清华大学张林琦教授团队通力合作，对新冠病毒感染和恢复期病人体内保护性抗体反应进行了系统和全面的分析。

他们成功从新冠肺炎患者血液 B 淋巴细胞中，分离出 206 株抗新冠病毒的单克隆抗体，其中有两株抗体表现出强大的抗新冠病毒能力，可以将新冠病毒 S 蛋白受体结合域（RBD）与人细的血管紧张素转化酶 2（ACE2）的结合降低 99.2% 和 98.5%。

他们的这项研究成果刊登在未经同行评审的预印本平台 bioRxiv 上。本研究的第一作者为深圳三院的鞠斌博士和清华大学医学院的张绮博士。



New Results

Potent human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection

Bin Ju, Qi Zhang, Xiangyang Ge, Ruoke Wang, Jiazhen Yu, Sisi Shan, Bing Zhou, Shuo Song, Xian Tang, Jinfang Yu, Jiwan Ge, Jun Lan, Jing Yuan, Haiyan Wang, Juanjuan Zhao, Shuye Zhang, Youchun Wang, Xuanling Shi, Lei Liu, Xinquan Wang, Zheng Zhang, Linqi Zhang

doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.21.990770>

Abstract Info/History Metrics

Preview PDF

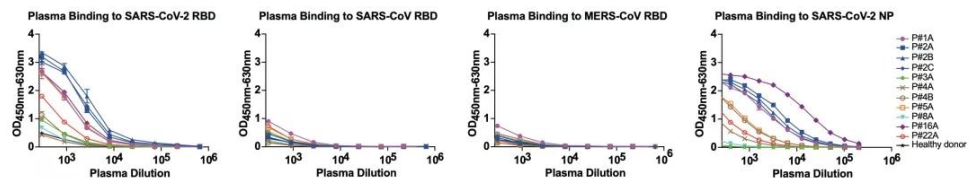
▲ 论文截图

为了在新冠肺炎患者体内找到高效的抗新冠病毒抗体，深圳三院的研究人员在深圳疫情暴发早期收集了 8 名新冠肺炎患者的血样。

编号为 P#1 至 P#4，以及 P#8 和 P#16 的这六名患者有武汉旅行史，剩下的编号为 P#5 和 P#22 的两名患者与武汉旅行者有直接接触。最终这 8 名患者中，P#1 病亡，其余 7 名患者痊愈出院。这 8 名患者每人最多采集三次血样，按照先后顺序分别编号 A、B 和 C。

研究人员第一步先做了初筛，用新冠病毒 S 蛋白的 RBD 了解每个血样中是否存在能与病毒 S 蛋白 RBD 结合的抗体。

结果他们发现，P#1，P#2，P#5 和 P#16 的血液样品中有与新冠病毒 S 蛋白 RBD 有更高亲和力的抗体。同时，让研究人员吃惊的是，没有观测到与 SARS-CoV 的 RBD 和 MERS-CoV 的 RBD 之间的交叉反应。



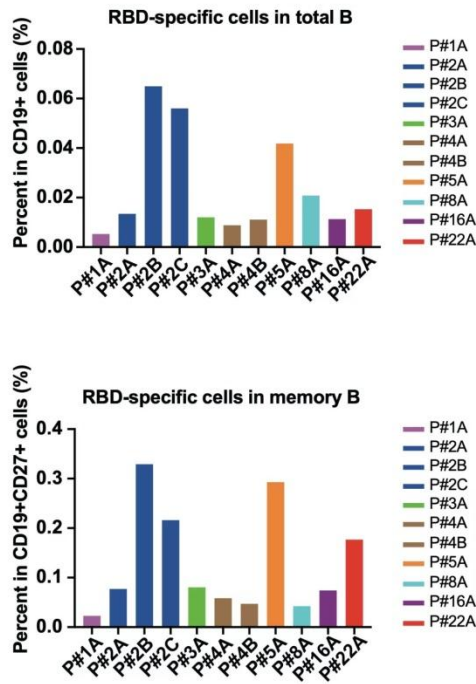
▲ 不同患者血液样品与病毒的亲和力

因此，研究人员认为，尽管序列和结构相似，SARS-CoV-2，SARS-CoV 和 MERS-CoV 的 RBD 可能在免疫学上是不同的。

随后，研究人员采用荧光标记的 RBD 为探针，分析了产生新冠病毒抗体的 B 细胞的情况。

他们发现，RBD 特异性 B 细胞在总 B 细胞群体中约占 0.005-0.065%，在记忆 B 细胞亚群中占 0.023-0.329%。而且，P # 2, P # 5, P # 16 和 P # 22 这四名患者血浆中 RBD 特异性 B 细胞的数量相对较高。

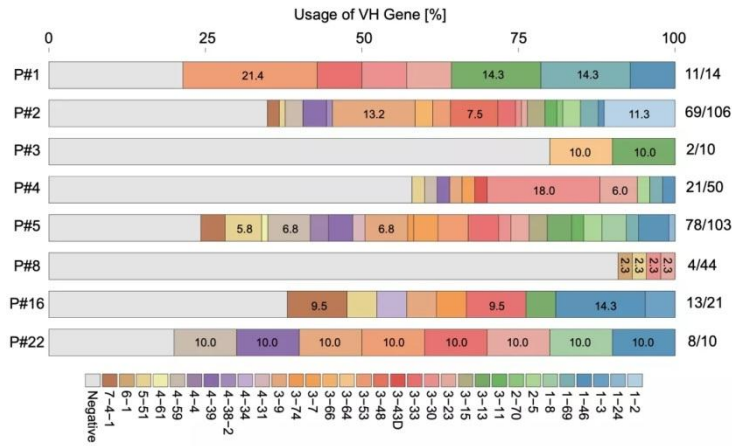
因病死亡的 P # 1 患者比较特殊，虽然血浆结合水平高，但是 RBD 特异性 B 细胞却最少。由于 P#1 是唯一一名死亡的患者，研究人员猜测，高血浆结合活性和低水平 RBD 特异性 B 细胞水平有可能是疾病快速进展的标志。当然，这有待更大样本量的分析和研究。



▲ B 细胞的分布情况

在随后的研究中，研究人员从单细胞层面，克隆了产生单抗的基因，并在一个成熟的表达体系中合成完整的 IgG1 抗体[2, 3]。最终他们得到了 206 株能与新冠病毒 S 蛋白的 RBD 结合的抗体，而且它们在结合活性上差异显著。

P # 2B, P # 2C, P # 4A, P # 4B, P # 5A, P # 16A 和 P # 22A 有大量抗体的 OD 450 值都远远超过 4.0。总的来看，患者对新冠病毒感染的免疫学反应有所不同。

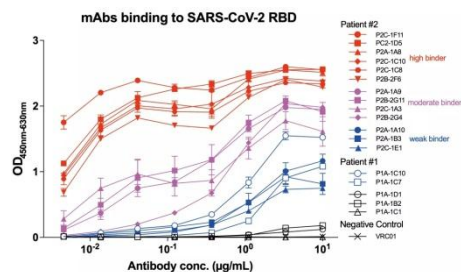


▲ 新冠肺炎患者血液抗体的特征

最后，研究人员研究了这些抗体的结合和中和特性。他们使用这些抗体与 ACE2 竞争结合新冠病毒 S 蛋白的 RBD，每种抗体的竞争结合能力用 RBD 与 ACE2 结合减少的百分比来衡量。

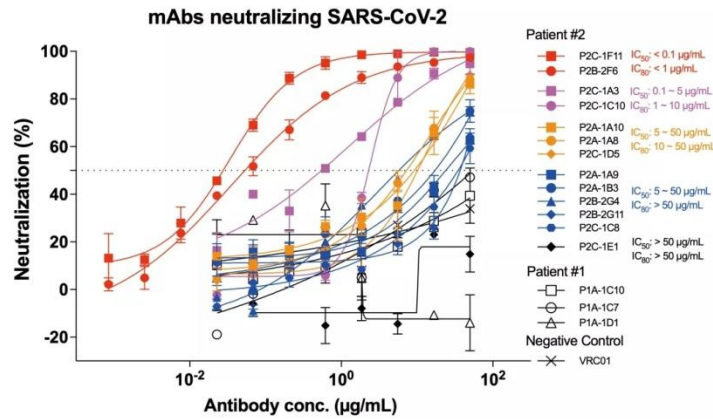
最强大的是 P2C-1F11 和 P2B-2F6，它们将 RBD 与 ACE2 的结合分别降低了约 99.2% 和 98.5%，其次是 P2A-1B3 和 P2A-1A10，分别降低了 90% 和 80%。

与此同时，研究人员还发现，尽管有些抗体的解离常数 (Kd 值) 非常小，但这些抗体与 ACE2 的竞争能力有限，这表明结合亲和力不能预测 ACE2 的竞争能力。



▲ 新冠肺炎患者血液抗体与新冠病毒 RBD 的结合能力

至于这些抗体的中和能力，与上面的竞争能力基本一致：P2C-1F11 和 P2B-2F6 最有效，其次是 P2C-1A3 和 P2C-1C10。



▲ 新冠肺炎患者血液抗体中和新冠病毒的能力

在这个过程中，研究人员还有个发现，P2C-1F11 与其他抗体的竞争性较小，尤其是与 P2C-1C10 的竞争最低；但是 P2B-2F6 则与所有参与测试的抗体都具有广泛的竞争性。这些结果表明，这些抗体识别的表位可能重叠，也可能不同。因此，不同的单抗可能通过不同的机制发挥它们的中和活性。

总的来说，张政教授团队和张林琦教授团队算是从新冠肺炎患者体内分离到高效抗新冠病毒抗体，这也意味着他们掌握了那几个高效抗体的核酸序列，这为下一步抗体的研发奠定了基础。目前，这个团队正在开展深入的功能与结构研究，筛选最优秀的抗体[4]。

他们希望他们的研究成果能推动下一步临床应用开发，为治疗和预防新冠肺炎提供强有力的医学干预手段。

(来源：奇点网)

6.8. 出院后免疫系统仍脆弱：王红阳院士发布首个恢复期新冠患者免疫细胞单细胞测序分析

新型冠状病毒(SARS-CoV-2)引起的 COVID-19 疫情已呈现出全球大流行的趋势，美国、意大利、西班牙和德国等欧美国国家疫情形势极为严峻。美国累计确诊人数更是突破 12 万，世界卫生组织(WHO)表示美国或将成为全球新冠疫情的“震中”。

住院患者和康复患者的免疫分析对了解 COVID-19 病症十分重要。研究表明，在 COVID-19 患者中已观察到免疫系统失调的现象，如淋巴细胞减少、炎症细胞因子风暴等，然而，但仍不清楚患者的关键免疫细胞亚群及其状态的变化。

近日，第二军医大学国家肝癌科学中心王红阳院士团队在医学预印本 medRxiv 上发表题为：Immune Cell Profiling of COVID-19 Patients in the recovery stage by Single-cell sequencing 的研究论文。

Immune Cell Profiling of COVID-19 Patients in the recovery stage by Single-cell sequencing

Wen Wen^{1*}; Wenru Su^{2*}; Hao Tang^{3,5*}; Wenqing Le^{4*}; Xiaopeng Zhang^{5*}; Yingfeng Zheng^{2*};
Xiuxing Liu²; Lihui Xie²; Jianmin Li⁵; Jinguo Ye²; Xiuliang Cui¹; Yushan Miao³; Depeng Wang⁶;
Jiantao Dong⁷; Chuanle Xiao^{2*#}; Wei Chen^{5#}; Hongyang Wang^{1,9,10#}

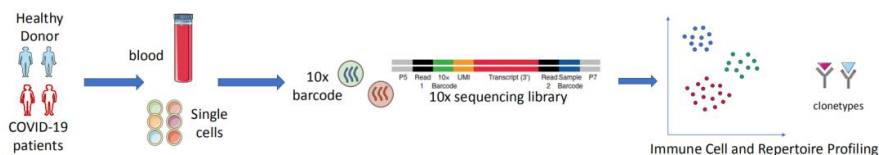
此项研究指出:

- 1、在 COVID-19 的早期恢复期(ERS), 免疫反应持续 7 天以上, 说明 COVID-19 患者出院后仍有一定的脆弱性。
- 2、单细胞分析显示免疫细胞的相互作用, 其特征是 COVID-19 患者的 ERS 将增加 CD14++ IL1 β +单核细胞群体。
- 3、新发现的病毒特异性 BCR 改变将有助于开发针对 SARS-CoV-2 的疫苗和抗体。
- 4、IL-1 β 和 M-CSF 是炎症细胞因子风暴的新介质, 并可能是 COVID-19 治疗的潜在候选靶点。
- 5、TNFSF13、TNFSF13B 和 IL4、IL18 是恢复机制的新介质。

COVID-19 症状表现为发热、干咳、疲劳、腹泻、结膜炎和肺炎, 部分患者出现重症肺炎、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 或多器官功能衰竭。尽管全球的科学家和临床医生为生产疫苗和探索抗病毒药物做出了巨大努力, 但目前尚无特效药物和疫苗。

免疫系统失调, 如淋巴细胞减少和炎性细胞因子风暴, 被认为与致病性冠状病毒感染的疾病严重程度有关。然而, COVID-19 患者的关键免疫细胞亚群及其状态的变化尚不清楚。

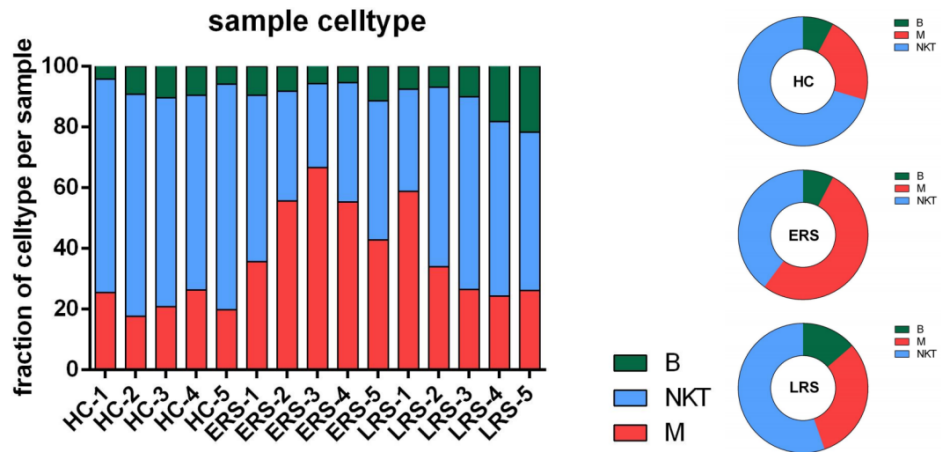
在此项研究中, 研究人员通过单细胞技术对 10 例 COVID-19 治愈患者外周血单核细胞的转录变化进行了综合分析。他们发现, 与健康对照组相比, **COVID-19 在人体内诱导了一种独特的免疫细胞信号, 特别是在早期恢复阶段(ERS)。**



在 ERS 患者中, T 细胞显著减少, 单核细胞增加。对单核细胞的详细分析显示, 具有高水平炎症基因表达的典型 CD14++单核细胞比例增加, 同时 CD14++ IL1 β +单核细胞的丰度也增加。

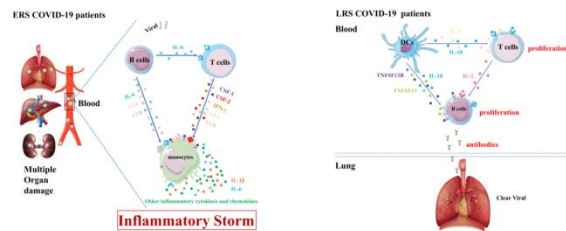
对于自然杀伤(NK)细胞和 T 细胞来说, CD4+ T 细胞明显减少且炎症标志物表达增高, 而与之相对, NK 细胞数量增加。此外, T 细胞呈现高度扩增, 尤其是 CD4+ T 记忆细胞和 CD8+ T

细胞。



在 B 细胞中，浆细胞明显增多，而幼稚 B 细胞明显减少。研究人员还发现了一些新的 B 细胞受体(BCR)变化(IGHV1-8; IGHV3-7)，之前用于病毒疫苗开发的亚型(IGKV3-11; IGHV3-21)以及与 SARS-CoV-2 特异性相关的单克隆状态(IGHV3-23+IGHJ4)。

除此之外，综合分析表明，IL-1 β 和 M-CSF 可能是炎症细胞因子风暴的新候选靶基因，TNFSF13、IL-18 和 IL-4 可能有利于 COVID-19 患者的康复。



总而言之，王红阳院士团队的研究描述了 COVID-19 患者在早期恢复阶段(ERS)的炎症免疫特征，这些研究证据表明 COVID-19 患者在出院后仍然是脆弱的。此外，研究人员还鉴定了新的 B 细胞受体(BCR)，这将有助于 COVID-19 的疫苗和抗体的开发。

论文链接: <https://doi.org/10.1101/2020.03.23.20039362>

来源: BioWorld

7. 行业评级及投资观点

受新型冠状病毒肺炎全球疫情蔓延影响，医药行业受市场关注度较高，给予行业“强于大市”的投资评级，建议重点关注血制品，医疗器械，原料药领域。风险提示：疫情及病毒变异情况超出预期。

行业投资评级

强于大市：未来6个月内行业指数相对大盘涨幅10%以上；

同步大市：未来6个月内行业指数相对大盘涨幅-10%至10%之间；

弱于大市：未来6个月内行业指数相对大盘跌幅10%以上。

公司投资评级

买入：未来6个月内公司相对大盘涨幅15%以上；

增持：未来6个月内公司相对大盘涨幅5%至15%；

观望：未来6个月内公司相对大盘涨幅-5%至5%；

卖出：未来6个月内公司相对大盘跌幅5%以上。

证券分析师承诺

本报告署名分析师具有中国证券业协会授予的证券分析师执业资格，本人任职符合监管机构相关合规要求。本人基于认真审慎的职业态度、专业严谨的研究方法与分析逻辑，独立、客观的制作本报告。本报告准确的反映了本人的研究观点，本人对报告内容和观点负责，保证报告信息来源合法合规。

重要声明

中原证券股份有限公司具备证券投资咨询业务资格。本报告由中原证券股份有限公司（以下简称“本公司”）制作并仅向本公司客户发布，本公司不会因任何机构或个人接收到本报告而视其为本公司的当然客户。

本报告中的信息均来源于已公开的资料，本公司对这些信息的准确性及完整性不作任何保证，也不保证所含的信息不会发生任何变更。本报告中的推测、预测、评估、建议均为报告发布日的判断，本报告中的证券或投资标的价格、价值及投资带来的收益可能会波动，过往的业绩表现也不应当作为未来证券或投资标的表现的依据和担保。报告中的信息或所表达的意见并不构成所述证券买卖的出价或征价。本报告所含观点和建议并未考虑投资者的具体投资目标、财务状况以及特殊需求，任何时候不应视为对特定投资者关于特定证券或投资标的的推荐。

本报告具有专业性，仅供专业投资者和合格投资者参考。根据《证券期货投资者适当性管理办法》相关规定，本报告作为资讯类服务属于低风险（R1）等级，普通投资者应在投资顾问指导下谨慎使用。

本报告版权归本公司所有，未经本公司书面授权，任何机构、个人不得刊载、转发本报告或本报告任何部分，不得以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。未经授权的刊载、转发，本公司不承担任何刊载、转发责任。获得本公司书面授权的刊载、转发、引用，须在本公司允许的范围内使用，并注明报告出处、发布人、发布日期，提示使用本报告的风险。

若本公司客户（以下简称“该客户”）向第三方发送本报告，则由该客户独自为其发送行为负责，提醒通过该种途径获得本报告的投资者注意，本公司不对通过该种途径获得本报告所引起的任何损失承担任何责任。

特别声明

在合法合规的前提下，本公司及其所属关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券头寸并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行、财务顾问等各种服务。本公司资产管理部门、自营部门以及其他投资业务部门可能独立做出与本报告意见或者建议不一致的投资决策。投资者应当考虑到潜在的利益冲突，勿将本报告作为投资或者其他决定的唯一信赖依据。