

• 专家述评 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.07.001

医学检验技术在新型冠状病毒肺炎诊疗中的应用

安娜, 俸家富[△]

西南医科大学附属绵阳市中心医院检验科, 四川绵阳 621000

摘要: 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(SARS-CoV-2) 是一种可导致烈性传染病——新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的 RNA 病毒, 该病毒感染早期隐匿、无症状, 且潜伏期较长, 影像显示肺部无典型改变甚至无改变。这给 COVID-19 的诊断和鉴别诊断带来了极大的困难。核酸检测作为临床唯一可用的“确诊标准”, 因受到标本选择和方法学灵敏度等因素影响, 导致假阴性率较高, 结果引起众多质疑。如何理性看待核酸检测, 甚至如何正确分析并接受实验室检测结果? 在此战“疫”之前, 医学检验在医疗中的作用, 较少被外界关注。为此, 该文就医学检验技术在 SARS-CoV-2 感染所致疾病诊疗中所起的作用进行述评。

关键词: 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2; 新型冠状病毒肺炎; 反转录聚合酶链反应

中图分类号: R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)07-0865-05



俸家富

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)是由一种新型 β 属 RNA 冠状病毒(CoV)引起的肺炎^[1]。2020 年 2 月 11 日, 国际病毒分类学委员会将这种新型 CoV 命名为严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(SARS-CoV-2)。

SARS-CoV-2 具有极强的传染性, 主要经呼吸道飞沫传播(喷嚏、咳嗽)和接触传染, 存在经气溶胶传播的可能, 人群普遍易感。SARS-CoV-2 不仅潜伏期长、传播速度快, 而且感染早期临床症状不典型、起病隐匿, 易影响双肺。因此, 早期难以发现、容易漏诊和误诊。随着病情的加重, 患者主要表现为发热、乏力、干咳, 少数患者伴有鼻塞、流涕、咽痛和腹泻等症状, 严重者快速进展为急性呼吸窘迫综合征(ARDS)^[2-3]。除中国外, SARS-CoV-2 很快传播至全球, 包括澳大利亚、法国、日本、马来西亚、美国、越南等^[4]近 30 个国家和地区, 成为世界性的公共卫生问题。

感染性疾病的诊断必须以病原学检测结果为依据, 此次极其严重的 COVID-19 疫情也不例外。快速研发的核酸检测试剂盒为确定疑似病例是否为确诊病例提供了最直接的证据, 尽早检测对于疫情防控具有重要作用, 给疫情的遏制带来了希望, 但因其假阴

性率较高也引起了一些疑虑。而对疾病的处理, 不仅要依靠正确的诊断, 还需要精准的治疗和对预后的判断。此次疫情让更多人认识到检验科“看不见的医生”在诊疗中所起的作用及检验技术不可或缺的重要性, 同时也了解到医学检验在疾病诊疗中的重要性。

1 COVID-19 诊断的“金标准”

传染性疾病, 尤其烈性传染性疾病, 准确、快速地检测出病原体对于患者的早发现、早报告、早隔离和早治疗极为重要。没有病原学检测报告作为支撑, 感染性疾病较难进行确诊。病毒诊断的“金标准”是在实验室中完成病毒的分离^[5], 在武汉疫情初期, 中国疾病预防控制中心应用基于二代测序(NGS)的宏基因组学技术, 在短时间内完成该病毒相对丰度的鉴定, 并获取了全基因组序列^[6]。在 SARS-CoV-2 基因组序列公布后, 实时荧光反转录聚合酶链反应(RT-PCR)试剂被快速研发^[7], 截至 2020 年 2 月底, 我国已有 20 多种用于 SARS-CoV-2 临床诊断的商业试剂盒, RT-PCR 检测阳性成为 COVID-19 的病原学确诊标准之一。另一种病原学确诊的标准是“病毒基因测序, 与已知的 SARS-CoV-2 高度同源”。

1.1 NGS NGS 具有测试速度快、通量高、信息量大、准确率高和成本低等优势^[8]。NGS 不仅可对标本中未知基因组序列进行测定和鉴定, 用以确认未知病原体基因组信息, 而且可用于未知感染性疾病宏基因

专家简介: 俸家富, 男, 教授, 硕士生导师, 临床检验诊断学博士。中国合格评定国家认可委员会技术评审员, 四川省第七届学术和技术带头人后备人选, 四川省卫生健康委员会学术与技术带头人, 四川省卫生健康委员会领军人才。四川省检验专业学会副主任委员, 绵阳市检验专业委员会主任委员, 中国研究型医院学会检验医学专业委员会委员, 中国医疗保健国际交流促进会临床检验医学分会委员。承担或参与国家、省部级科研课题 10 余项; 获四川省科技进步三等奖 1 项, 四川省医学科技进步一等奖和二等奖各 1 项, 绵阳市科技进步一等奖 1 项。先后任《中国组织工程研究与临床康复》《中国神经再生研究(英文版)》《微量元素与健康研究》《国际检验医学杂志》《中华检验医学杂志》《检验医学与临床》《Clin Chem Lab Med》《Inter J Med Sci》《Can Res Front》和《Front Lab Med》等编委或审稿专家。主编专著 2 部, 参编 6 部; 参编国家十二·五高等医药院校教材《肿瘤学》《核医学》(含数字化教材 1 部)编写; 撰写论文 60 余篇(其中 SCI 期刊 20 篇)。

作者简介: 安娜, 女, 副主任技师, 主要从事临床微生物学研究。 [△] 通信作者, E-mail: jiafufeng@aliyun.com。

组学分析和传染病监控。利用 NGS, 中国疾病预防控制中心在武汉疫情初期很快就获得了 SARS-CoV-2 的全基因组序列, 发现该病毒与蝙蝠 CoV 序列有 96% 的相似性, 与严重急性呼吸综合征 (SARS) 病毒序列有 79.5% 的相似性, 确定为 β 属 CoV^[9]。该研究为 SARS-CoV-2 的溯源、临床诊断及治疗方案制订提供了科学依据, 为后续进行 COVID-19 的病原学、免疫学和流行病学研究奠定了坚实基础。但由于 NGS 对实验室环境、装备和人员素质的要求较高, 且耗时长、价格昂贵, 不适合用于 SARS-CoV-2 的临床常规检测。因此, SARS-CoV-2 的“核酸检测”几乎成为 COVID-19 的“唯一”确诊标准。

1.2 核酸检测 目前用于 SARS-CoV-2 的核酸检测技术主要为 RT-PCR。已在临床实验室应用多年的 RT-PCR 技术, 其检测体系成熟, 不仅具有特异性强、灵敏度高、检测周期短和可定量检测的优点, 而且还能对病毒感染程度和治疗效果进行动态监测。然而, RT-PCR 在 SARS-CoV-2 检测应用中因阳性率低的问题, 其检测准确性受到较大质疑。造成阳性率低的原因可能主要有以下几点。

1.2.1 标本的选择与采集 根据国家卫生健康委员会颁布的《新型冠状病毒感染的肺炎实验室检测技术指南》^[10], 用于 SARS-CoV-2 检测的标本类型有上呼吸道标本 (如咽拭子、鼻拭子等)、下呼吸道标本 (如呼吸道吸取物、支气管灌洗液、肺泡灌洗液、深咳痰液等)、眼结膜拭子、粪便标本和抗凝血标本等, 何种标本是最适标本 (即阳性率最高), 至今还在探索之中。另外, SARS-CoV-2 感染病程转归并不完全清楚, 采样最佳时机还不确定, 若标本中病毒载量浓度低于检测限时, 不可避免会产生假阴性结果; 再者, 目前实验室检测结果表明下呼吸道标本 SARS-CoV-2 核酸检出率更高^[11], 而《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案 (试行第六版)》^[2] (以下简称“《诊疗方案》”) 推荐的首选核酸检测标本是痰液, 但临床送检的多数为上呼吸道标本, 以及标本采集质量的差异, 都将不可避免地导致结果为假阴性。

1.2.2 RNA 不稳定性 RNA 病毒核酸稳定性较差, 易受环境条件和实验器材等诸多方面影响而自行降解, 易导致假阴性。

1.2.3 试剂盒质量 已有研究证实, SARS-CoV-2 基因组结构自上而下依次由 5' 非翻译区 (UTR)、转录酶复合物 (orf1ab)、S 基因、E 基因、M 基因、N 基因和 3' UTR 及几个未知非阅读编码框序列组成^[12]。采用 RT-PCR 检测 SARS-CoV-2 核酸就需按此特定结构进行引物设计。理论上, 检测的靶标越多, 其灵敏度就越高。但实际研发中, 靶标越多, 引物和探针的设计就越复杂, 这无疑给方法设计和产品加工增加更大难度。根据美国疾病预防控制中心的推荐, 特异度

最高的 orf1ab 为确诊靶标, E 基因是一线筛查靶标, N 基因是附加确诊靶标^[13]。因此, 现有 SARS-CoV-2 核酸检测试剂盒根据靶标可分为单靶标 (orf1ab)、双靶标 (orf1ab+N 基因/E 基因) 和三靶标 (orf1ab+N 基因+E 基因)。靶标设计的不完全, 自然就会导致检出率下降。此外, 应急研发生产的 SARS-CoV-2 检测试剂盒缺乏完整的临床应用验证和方法学验证, 扩增区突变和试剂批间差异可导致结果假阴性; 另外, RNA 提取方法所用检测试剂缺乏质量保证, 通常用于扩增的标本量是以体积计算而非 RNA 拷贝数来衡量, 现有检测试剂盒的检测下限多数是 500 copy/mL, 个别是 200 copy/mL, 如果标本中 RNA 水平更低, 可能影响最终的扩增效果, 导致结果呈假阴性。

此外, 还有很多影响 SARS-CoV-2 检测分析前、中、后的因素, 如采样时期、标本保存与运送、实验室操作和结果判断与解读, 任何环节出现问题均可导致结果不可靠。

2 非“金标准”的实验室检测指标

针对 RT-PCR 对 COVID-19 病原学确诊标准灵敏度较低和准确性差的缺点, 临床医生和实验室工作人员必然要对“非核酸检测”之外的实验室指标加以关注和重视。

2.1 辅助诊断 COVID-19 由 SARS-CoV-2 感染所致, 患者血常规指标与其他病毒感染有相似的变化特征, 即 COVID-19 发病早期外周血中白细胞计数正常或减少, 淋巴细胞计数减少, 多数患者 C-反应蛋白 (CRP) 和红细胞沉降率升高, 降钙素原 (PCT) 正常, 在继发感染患者中 PCT 水平会升高 (0.5 ng/mL)^[14-16]。

人体感染病毒后, 免疫系统会产生抗体, IgM 是机体感染后产生的早期抗体, 提示现阶段被感染的状态; 而 IgG 抗体在感染中晚期出现, 滴度出现持续增高, 并在血液循环中存在较长时间, 提示既往存在感染^[17]。因此, 检测特异抗体也可以明确患者是否“近期或既往感染”SARS-CoV-2, 有助于核酸检测阴性但临床上疑似患者的确诊。

2.2 疾病严重度判断 《诊疗方案》中指出, COVID-19 重症患者 D-二聚体 (D-D) 水平升高、外周血淋巴细胞进行性减少^[2]。D-D 水平可反映血液凝集状态, 而 SARS-CoV-2 感染的重症患者会出现凝血功能障碍, 发生 ARDS 后, D-D 水平会有不断升高的表现^[14], 医生可根据 D-D 水平掌握病情进展情况。

淋巴细胞是机体免疫系统执行免疫功能、发挥细胞免疫和体液免疫的物质基础。外周血中淋巴细胞进行性减少, 提示患者免疫功能逐渐下降^[18], 病情更加严重。

因此, 临床医生可监测 COVID-19 患者血浆 D-D 水平和外周血中淋巴细胞数量, 分析判断患者病情的严重程度, 掌握疾病进展情况, 必要时及时调整治疗

措施或采取针对性的治疗方案。

2.3 鉴别诊断 根据中东呼吸综合征(MERS)的诊断经验,MERS-CoV 在感染早期较易漏诊,其临床表现与甲型流感病毒、乙型流感病毒、呼吸道合胞病毒、副流感病毒和鼻病毒等引起的社区感染性肺炎相似,而大多数 MERS-CoV 感染在医院内暴发都与诊断延迟有关^[19]。SARS-CoV-2 感染所致 COVID-19 的临床特征也与普通病毒性肺炎相似^[15]。进行呼吸道病原体的检测可以很好地将 SARS-CoV-2 与流感病毒、副流感病毒、腺病毒、呼吸道合胞病毒等已知病毒性肺炎进行鉴别,甚至还可与支原体、衣原体肺炎鉴别。即使是 COVID-19 确诊患者,也能判断其是否合并有其他病原微生物感染,给治疗决策提供可靠的病原微生物检测依据。相反,若呼吸道病原体检测全部呈阴性,而临床表现又具有病毒性肺炎的特征,即使 SARS-CoV-2 核酸检测呈阴性,也能提示临床医生对此类患者应持以高度警惕。

COVID-19 重型患者在发病 1 周后出现呼吸困难^[2],而肺栓塞患者也多有呼吸困难发生,但是肺栓塞时血浆 D-D 呈阴性,对于门诊的一般发热患者,D-D 的阴性检测结果可用于肺栓塞的排除诊断。因此,D-D 呈阴性,既能预示 COVID-19 患者疾病严重程度较低,也能提示医生该患者没有合并肺栓塞。此外,B 型钠尿肽(BNP)/N 末端 B 型钠尿肽(NT-proBNP)是诊断心力衰竭的首选指标,通过检测 BNP/NT-proBNP,可以帮助患者排除因心力衰竭导致的呼吸困难。

2.4 疗效监测 COVID-19 患者确诊后的治疗监测,除影像学外,最直接、快速地反映治疗方案是否合理的证据就是实验室检测指标。根据《诊疗方案》,SARS-CoV-2 感染可分为轻型、普通型、重型和危重型。重型和危重型患者多伴有肝、肾、心脏和凝血系统损伤等多器官、多系统的急性损伤甚至衰竭^[2]。因此,SARS-CoV-2 感染者常常通过高频次检测相关血液指标,以监测疾病进展情况,适时调整处理和治疗方案,避免病情恶化。

2.4.1 心肌损伤监测 《诊疗方案》中明确提出了将心肌肌钙蛋白(cTn)和肌红蛋白(MYO)作为 COVID-19 患者疾病监测指标^[2]。而 MYO 水平在心肌损伤后 1.5 h 即可增高,有助于早期诊断。cTn 是心肌损伤时血清中出现的特异性标志物,病情较为严重的 COVID-19 患者,因呼吸系统受损,氧合不足,导致心肌缺血性损伤,引起血液中 cTn 水平增加^[16]。

COVID-19 重型病例多在 1 周后出现呼吸困难,严重者快速进展为 ARDS、感染性休克、凝血功能障碍,引发肺外各系统损害。BNP/NT-proBNP 和 D-D 水平检测可鉴别呼吸困难是心源性或肺源性,患者是否有肺栓塞存在。因此,有学者建议采用新的“心脏 3 项”(包括 cTn、BNP/NT-proBNP 和 D-D)作为心肌损伤诊断的标志物,原因为新的 3 项指标可综合反映心

脏结构变化、心脏功能变化,并从病因学和病理生理学两个方面整体评估心脏结构和功能的改变^[14]。因此,“心脏 3 项”首先用于胸痛和呼吸困难初步评估,鉴别和排除是否存在心肌梗死、肺栓塞和心力衰竭,以便进一步对患者进行风险评估,进而根据风险分层实施精准治疗,观察疗效,还可对患者预后进行评估。

2.4.2 肝、肾功能损伤监测 重症、危重症 COVID-19 患者大多数都存在肝脏和(或)肾功能损伤^[14],因此,SARS-CoV-2 感染患者一旦确诊,无论疾病程度轻重,均需要常规性地监测患者肝、肾功能,以降低患者并发症的发生风险^[2]。已有研究表明,COVID-19 患者血清乳酸脱氢酶(LDH)水平明显升高,而清蛋白(Alb)水平降低;部分患者血清肌酐(SCr)水平增高^[14]。由于对 SARS-CoV-2 的认识尚在探索之中,因此,感染者即使确诊后也以对症治疗为主,仍然有不少患者发展成重症和危重症,很快发展为 ARDS^[2]。由于个体差异,一些患者难免出现继发感染,引发肺外系统疾病如肝、肾功能损伤和呼吸衰竭。有研究报道,在 MERS 疫情期间多达 50% 的病例有急性肾损伤^[19]。但是,监测肾功能早期损伤的 SCr 并非首选标志物,急性肾损伤应选中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白和胱抑素 C,慢性肾损伤应选肾小球滤过率和尿 Alb 与尿肌酐比。

2.4.3 细胞因子风暴综合征(CSS) 细胞因子是免疫原、丝裂原等刺激诱导多种细胞产生的一类相对分子质量低于 30×10^3 的可溶性蛋白,在细胞间的信息传递过程中起重要作用。肺内细胞因子经刺激产生或自分泌后,经肺泡上皮细胞、间质细胞、成纤维细胞及血管内皮细胞等放大作用产生更多的细胞因子,形成“瀑布”效应,即细胞因子风暴。因此,当机体受病原微生物感染后,CSS 刺激免疫系统,短时间内释放大炎症介质入血,从而导致全身性炎症反应综合征的发生,引起多器官损伤、衰竭和 ARDS 等疾病^[20]。HUANG 等^[14]对 SARS-CoV-2 感染患者的早期观察研究中阐述了 CSS,并且从细胞因子水平论述了 COVID-19 与 SARS 的不同之处,为临床诊疗提供了较高的价值。SARS-CoV-2 感染者容易出现 CSS,导致肺组织大量释放炎症因子,同时肺发生纤维化,从而导致缺血、缺氧。有研究证实,CSS 发生可导致肝衰竭、心力衰竭、急性肾损伤和凝血功能障碍等多系统、多器官病变^[15]。凝血激活可能会导致弥散性血管内凝血(DIC)和静脉血栓栓塞症(VTE)。因此,对于 COVID-19 患者,尤其是重症患者进行多系统、高频次的实验室指标监测,以防止 CSS 进一步导致多系统、多器官急性损害的发生极为重要。

由此可见,SARS-CoV-2 感染后除监测患者血常规、尿常规、CRP、肝功能、肾功能、凝血功能、心肌损伤标志物、动脉血气等外,还应该监测患者炎症细胞因子,如白细胞介素(IL)-2、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、

IL-6、干扰素(IFN)- γ 等^[2],如果细胞因子水平出现增高,需严防 CSS 的发生,以及进而引发的患者器官损伤甚至衰竭。

2.4.4 凝血功能障碍 COVID-19 患者 D-D 水平增高,严重者发生出血和凝血功能障碍^[2]。活化部分凝血活酶时间、凝血酶原时间、凝血酶时间和纤维蛋白原常称作凝血 4 项,为凝血功能相关疾病的筛查指标,但其对凝血过程进行分解检验,不能反映凝血整体过程,其结果与临床常有不符。纤维蛋白原降解产物与 D-D 在辅助诊断 DIC 和深静脉血栓等疾病时较凝血 4 项更有价值,但受其他可能导致纤维蛋白降解的因素影响,对纤溶亢进的检测特异性较低。血栓弹力图检测能对患者发生血栓风险进行准确评估,准确诊断继发和原发纤溶亢进。抗凝血酶、蛋白 C 和蛋白 S 可监测易栓症和静脉血栓栓塞症的形成。

SARS-CoV-2 感染的重症患者与危重症患者在发病 1 周后出现呼吸困难和(或)低氧血症,严重者快速进展为 ARDS、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒和凝血功能障碍^[2]。因此,血气分析也在 COVID-19 患者危重程度分级及治疗监测方面有极大的指导价值。

对于 COVID-19 患者,尤其是重症患者与危重症患者实施多系统、多方位的监测,可更好更准地实现对疾病病情的监控,进而实施精准治疗。

2.5 预后评价 重症肺炎会导致患者多器官衰竭,增加心脏负担,心肌损伤是 COVID-19 的常见并发症之一,特别是重症患者,根据血清中 cTn 水平可对患者的心肌损伤程度和预后风险作出判断。患有心脏基础疾病的患者,较易发生心力衰竭等恶性事件,BNP/NT-proBNP 的检测可用于确诊和排除诊断,还可评估急性冠状动脉综合征的危险分级及心脏功能,并可对预后进行判断。COVID-19 患者较易发生肝脏和(或)肾脏损伤,检测肝功能指标如天门冬氨酸氨基转移酶、总胆红素、Alb 等可对预后进行判断,肾功能预后评估仍依赖于尿蛋白定量,ARDS 和年龄是急性肾功能不全的重要危险因素,而急性肾功能不全是预测病死率的独立危险因素^[21],有效的肝、肾功能监测和预后评估对于延长患者生存期有重要意义。

此外,血清中 IL-2R 和 IL-6 表达水平可预测 COVID-19 患者的病情严重程度和预后情况^[15]。CRP 可反映由病毒引起炎症的严重程度,并且与肺部的免疫病理损害有关,其水平升高增加了呼吸衰竭和死亡的风险,因此预示了不良的预后^[22]。CRP 和 PCT 检测也可评价合并细菌感染患者的预后情况。而 IgM 作为感染早期抗体,其滴度与呼吸道感染症状的严重程度密切相关,也可间接反映病毒在体内的增殖情况,IgM 的检测对预后判断也有一定帮助。

3 总 结

基因测序与核酸检测可提供诊断 COVID-19 的

依据。而患者治疗则依赖除此之外的“非核酸检测”指标。此次疫情中,核酸检测技术在疾病诊断中的重要性已显而易见,但在对确诊患者实施精准治疗中,需要对“非核酸检测”指标进行及时、准确的监测,才能正确选择药物、确定疗效、评估预后,进而遏制病情恶化,使患者得以早日康复。

参考文献

- [1] World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV), Situation report-1 [R/OL]. (2020-01-21) [2020-02-23]. https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=1_420a99c10_4 (Accessed January 2020).
- [2] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)[EB/OL]. (2020-02-18) [2020-02-23]. <http://www.nhc.gov.cn/zwygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.
- [3] XU Z, LI S, TIAN S, et al. Full spectrum of COVID-19 severity still being depicted[J/OL]. Lancet, 2020 (2020-02-14) [2020-02-23]. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30371-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30371-8/fulltext).
- [4] CUI J, LI F, SHI Z L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses[J]. Nat Rev Microbiol, 2019, 17(3): 181-192.
- [5] WONDERLY B, JONES S, GATTON M L, et al. Comparative performance of four rapid Ebola antigen-detection lateral flow immunoassays during the 2014-2016 Ebola epidemic in West Africa[J]. PLoS One, 2019, 14(3): e0212113.
- [6] CHEN L. 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.
- [7] 郭元元,王昆,张宇,等. 6 种国产新型冠状病毒核酸检测试剂检测性能比较与分析[J/OL]. 重庆医学, 49 (2020-02-12) [2020-02-23]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20200212.0900.006.html>.
- [8] 王倩. 病原体核酸检测新技术的建立及应用[D]. 北京: 中国疾病预防控制中心, 2018.
- [9] 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, 10. 1038/s41586-020-2012-7 (2020-02-03) [2020-02-23]. <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2012-7>.
- [10] 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒感染的肺炎实验室检测技术指南[EB/OL]. (2020-01-28) [2020-02-23]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-01/29/content_5472893.htm.
- [11] YANG Y, YANG M, SHEN C, et al. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections[EB/OL]. MedRxiv Preprint, 2020 (2020-02-11) [2020-02-23]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.11.20021493v2>. (下转第 872 页)

- Chinese adults[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(2): 230-231.
- [5] GARG P K, MCCLELLAND R L, JENNY N S, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of incident cardiovascular disease in a multi-ethnic cohort; the multi ethnic study of atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 2015, 241(1): 176-182.
 - [6] 白璐, 尹世杰. 血细胞参数、血清蛋白水平与急性脑梗死的相关性研究[J]. 卒中与神经疾病, 2017, 24(1): 42-44.
 - [7] HE Y M, YANG Q, YANG X J, et al. Serum albumin concentrations, effect modifiers and first incident acute myocardial infarction; a cross-sectional study of 1 552 cases and 6 680 controls[J]. Clin Chim Acta, 2016, 454: 49-56.
 - [8] CHIEN S C, CHEN C Y, LEU H B, et al. Association of low serum albumin concentration and adverse cardiovascular events in stable coronary heart disease[J]. Inter J Cardiol, 2017, 241: 1-5.
 - [9] 李丹华, 周迎春. 血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 临床价值研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(16): 2255-2258.
 - [10] 邱谷, 刘培龙, 朱俊泉, 等. 冠心病患者血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平与冠状动脉斑块稳定性的关系[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(21): 3029-3031.
 - [11] 武丽娜, 李新华, 柴芳芳, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与冠状动脉斑块特征相关分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(4): 287-291.
 - [12] GONÇALVES I, EDSFELDT A, KO N Y, et al. Evidence supporting a key role of Lp-PLA2-generated lysophosphatidylcholine in human atherosclerotic plaque inflammation[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(6): 1505-1512.
 - [13] 时永辉, 牛冬梅, 吴嘉, 等. 冠心病患者血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 与氧化低密度脂蛋白水平[J]. 临床检验杂志, 2013, 31(2): 92-95.
 - [14] 范艳平, 卢经君, 唐静怡, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平对老年稳定性冠心病患者心血管事件相关性的临床研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017(3): 312-313.
 - [15] JABOR B, CHOI H, RUEL I, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) [Lp-PLA(2)] in acute coronary syndrome; relationship with low-density lipoprotein cholesterol[J]. Can J Cardiol, 2013, 29(12): 1679-1686.
 - [16] 李铁威, 丛祥凤, 陈曦. 心血管疾病生物标志物——脂蛋白相关磷脂酶 A2 的临床应用价值[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(4): 410-413.
 - [17] NELSON J J, LIAO D, SHARRETT A R, et al. Serum albumin level as a predictor of incident coronary heart disease; the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J]. Am J Epidemiol, 2000, 151(5): 468-477.
 - [18] 杨晓慧, 乔成栋. 血清白蛋白与颈动脉粥样硬化相关性的研究进展[J]. 医学信息, 2016, 29(4): 25-26.

(收稿日期: 2019-10-16 修回日期: 2019-12-02)

(上接第 868 页)

- [12] 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.
- [13] PATEL A, JERNIGAN D B. 2019-nCoV CDC Response Team. Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak-United States, December 31, 2019 – February 4, 2020 [J]. MMWR-Morbid Mortal W, 2020, 69(5): 140-146.
- [14] 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.
- [15] 陈蕾, 刘辉国, 刘威, 等. 2019 新型冠状病毒肺炎 29 例临床特征分析[J/OL]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(2020-02-06) [2020-02-23]. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1180104.htm>.
- [16] 张明强, 王小辉, 安宇林, 等. 2019 新型冠状病毒肺炎早期临床特征分析[J/OL]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(2020-02-15) [2020-02-23]. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1181338.htm>
- [17] KAZAKOVA A, KAKKOLA L, ZIEGLER T, et al. Pandemic influenza A (H1N1pdm09) vaccine induced high levels of influenza-specific IgG and IgM antibodies as analyzed by enzyme immunoassay and dual-mode multiplex microarray immunoassay methods[J]. Vaccine, 2020, 38(8): 1933-1942.
- [18] ZHANG J, ZHOU L, YANG Y, et al. Therapeutic and triage strategies for 2019 novel coronavirus disease in fever clinics[J/OL]. Lancet Respir Med, 2020(2020-02-13) [2020-02-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term>.
- [19] AZHAR E I, HUI D SC, MEMISH Z A, et al. The Middle East Respiratory Syndrome (MERS)[J]. Infect Dis Clin North Am, 2019, 33(4): 891-905.
- [20] BEHRENS E M, KORETZKY G A. Review: Cytokine Storm Syndrome: Looking Toward the Precision Medicine Era[J]. Arthritis Rheumatol, 2017, 69(6): 1135-1143.
- [21] CHA R H, JOH J S, JEONG I, et al. Renal Complications and Their Prognosis in Korean Patients with Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus from the Central MERS-CoV Designated Hospital[J]. J Korean Med Sci, 2015, 30(12): 1807-1814.
- [22] LIU C Y, HUANG L J, LAI C H, et al. Clinical Characteristics, Management and Prognostic Factors in Patients with Probable Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in a SARS Center in Taiwan[J]. J Chin Med Assoc, 2005, 68(3): 110-117.

(收稿日期: 2020-02-23 修回日期: 2020-02-28)