



新型冠状病毒信息 简报

第 1 期（2020 年 3 月 19 日报）

编译制作：上海科技大学免疫化学研究所生物学大数据平台

联系人：jianglch@shanghaitech.edu.cn 蒋立春

内容介绍

分类	标题名称
上海科技大学战疫科研突破	1. 新冠病毒主要抗病毒靶点蛋白 RdRP (RNA 依赖的 RNA 聚合酶) 的结构解析
数据统计结果	2. 2020 年 3 月 18 日疫情 3. 关于新型冠状病毒相关研究文献的统计
科研信息	4. 洛匹那韦 - 利托那韦应用于住院重症成人 Covid-19 病人的临床实验结果 5. 一个在 SARS-COV-2 和 SARS-COV 受体结合域 (RBD) 中高度保守的隐性抗原表位 6. 血液单细胞免疫图谱显示干扰素-MAPK 通路介导 COVID-19 适应性免疫应答 7. 血小板/淋巴细胞比率与 COVID-19 患者的预后相关 8. SARS-CoV-2 的气溶胶和表面稳定性及与 SARS-CoV-1 的比较 9. SARS-CoV-2 感染患者上呼吸道标本中的病毒载量 10. 效药 COVID-19: 医生和科学家表示, 布洛芬不宜用于控制症状
资源介绍	11. 关于 COVID-19 的临床试验信息 12. 2019 新型冠状病毒信息库 13. 呼吁人工智能技术社区针对机器可读的 COVID-19 数据集采取行动

免责声明:

本简报仅作为科研参考之用, 不构成医疗建议, 如您怀疑自己感染新型冠状病毒, 请去正规医院或者咨询医生

1. 上海科技大学战疫科研突破：新冠病毒主要抗病毒靶点蛋白 RdRp (RNA 依赖的 RNA 聚合酶) 的结构解析

来源: biorxiv

发布日期: 2019 年 3 月 18 日

链接: <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.993386>

新型冠状病毒的爆发, 已经发展成为全球性的流行疾病。在世界范围内, 已造成数万人的感染以及数千人的死亡。RNA 依赖的 RNA 聚合酶 (RdRp, 也被称为 nsp12), 在病毒 RNA 的合成过程中起着重要的催化作用, 是冠状病毒复制和转录机器的关键部件, 也是最重要的抗病毒药物—瑞德西韦的主要靶点。在本文中, 来自我校免疫化学所饶子和院士、王权教授与清华大学娄志勇团队联合攻关, 使用冷冻电镜技术, 成功解析了新型冠状病毒 2019-nCoV 的全长 nsp12 和辅酶因子 nsp7、nsp8 的复合物三维空间结构, 整体分辨率达到了 2.9 Å。复合物的结构显示, 新型冠状病毒的 RNA 聚合酶除了具有病毒聚合酶家族的聚合酶核心的保守特征, 以及套式病毒 (nidovirus) 的 NiRAN 特征结构域, 在 nsp12 的 N 端还存在一个独特的“β发卡”结构域。通过对该原子分辨率结构的深入分析, 作者发现了影响新型冠状病毒复制和转录的关键氨基酸残基。并通过与“丙型肝炎病毒聚合酶 ns5b-索非布韦 (Sofosbuvir) 效应分子”复合物结构进行比对, 提出了瑞德西韦与新型冠状病毒 RNA 聚合酶的可能结合模式。复合物结构的成功解析, 揭示了新型冠状病毒复制和转录机器的核心元件, 并为以病毒 RdRp 为靶点, 设计新的抗病毒疗法开辟了新途径。

该冷冻电镜结构的密度图可到 PDB 蛋白质结构数据库 (Protein DataBank, PDB) 下载 (PDB ID: 6M71)。目前系统正在对数据进行紧急处理中, 还未上线。如有急需, 可以与上海科技大学免疫化学研究所副研究员杨秀娜联系: yangxn@shanghaitech.edu.cn)。

2. 2020 年 3 月 18 日疫情

数据来源: WHO

发布时间: 2020 年 3 月 18

链接: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>

根据 WHO 提供的数据, 2020 年 3 月 18 日全球累计确诊新型冠状病毒病人 191127 例, 当日新增确诊 15123 例, 累计死亡 7807 例, 当日新增死亡 786。中国累计确诊 81116 例 (当日现存 8184 例), 累计死亡 3231 例, 当日新增确诊 39 例, 新增死亡 13 例。

3. 关于新型冠状病毒相关研究文献的数据统计

来源: Nature

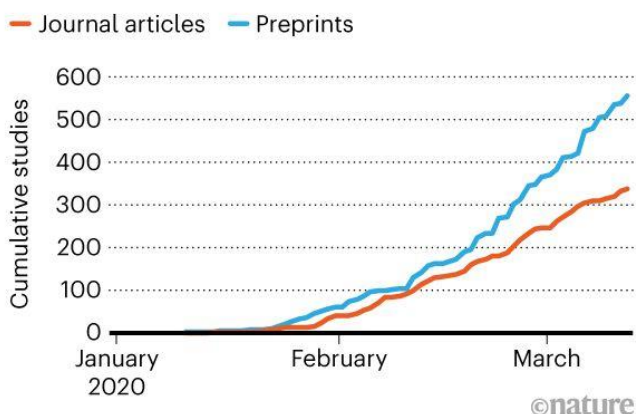
发布时间: 2020 年 3 月 18

链接: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-00758-2>

使用关键词 ‘novel coronavirus’, ‘ncov’, ‘COVID-19’ and ‘SARS-CoV-2’ 搜索 bioRxiv, medRxiv, ChemRxiv and ChinaXiv, 以及 WHO 以及谷歌学术提供的文献列表, 截止 2020 年 3 月 12 日, 已经有 900 多篇新型冠状病毒相关的预印本以及研究文献。以下是文献数目的图示, 将近 600 篇为预印本。

CORONAVIRUS RESEARCH

Hundreds of studies about the virus have been published since the outbreak began.



4. 洛匹那韦 - 利托那韦应用于住院重症成人 Covid-19 病人的临床实验结果

来源: NEJM

发布日期: 2020 年 3 月 18

链接: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282?query=featured_home

在 2020 年 3 月 18 日的新英格兰医学杂志上报道了洛匹那韦 - 利托那韦 (商品名“克力芝”, 是治疗 HIV 感染的药物, 作用于 HIV 蛋白酶) 的临床试验结果。这项试验也是全球首个新冠随机对照的药物临床试验。

该临床研究在武汉市金银潭医院展开, 入组的病人是确诊感染了新冠病毒, 血氧饱和度 (Sao₂) 低于 94% 或者氧合指数 (Pao₂/Fio₂) 低于 300 mm Hg 的住院病人。199 例病人被随机分成两组, 一组 (100 例) 给予标准护理, 一组 (99 例子) 在标准护理之外连续 14 天每天两次给与洛匹那韦 - 利托那韦 (分别是 400mg, 100mg)。临床主要终点是 7 级的分级量表中的任意两级的改善或者是出院。

对比标准护理组, 给药组并没有将临床改善的事件点提前 (风险比 1.24, 95% 置信区间 0.90 to 1.72)。给药组和标准护理组第 28 天的病亡率相似, 分别是 (19.2% vs. 25.0%; 差异, -5.8%, 95% 置信区间为 -17.3 to 5.7)。

该报道还讨论了两组中病人病毒 RNA 的检出时间以及副作用的差异。

作者结论说在住院的重度 Covid-19 成人患者中, 洛匹那韦 - 利托那韦的治疗相较于标准治疗组并没有显著的临床益处。要进一步证明或者排除这种治疗的方式的有效性, 还需要在重症 Covid-19 病人中进行更多的临床实验。

该临床试验的号为 ChiCTR2000029308 具体信息可参考:

<http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48684>

5. 一个在 SARS-CoV-2 和 SARS-CoV 受体结合域 (RBD) 中高度保守的隐性抗原表位

来源: biorxiv

发布日期: 2020 年 3 月 14

链接: <https://doi.org/10.1101/2020.03.13.991570>

由 SARS-CoV-2 病毒引起的 COVID-19 肺炎爆发后, 在全球范围内持续传播。但是至今对病毒的表位仍知之甚少。在本文中, 作者解析了 SARS-CoV-2 spike (S) 蛋白的受体结合

区域(RDB)和CR3022抗体的复合物结构。作为一种从康复的SARS病人体内分离出来的中和抗体,CR3022的靶点位置具有高度的保守性,能够在SARS-CoV和SARS-CoV-2间发生结合交叉反应。复合物的结构模型进一步展示出,在S蛋白的三聚体中,当至少有2个RDB处于“up”构象时,才能暴露出结合位点。简言之,本研究从结构和分子视角揭示了SARS-CoV-2的免疫原性。

复合物晶体结构已上传至RCSB PDB, PDB ID: 6W41 (Unreleased)

Table 1. Binding affinity of CR3022 to recombinant RBD and S protein

Affinity (K_d in nM)	CR3022 IgG	CR3022 Fab
SARS-CoV-2 RBD	< 0.1	115±3
SARS-CoV RBD	< 0.1	1.0±0.1

6. 血液单细胞免疫图谱显示干扰素-MAPK 通路介导 COVID-19 适应性免疫应答

来源: medRxiv

发布时间: 2020-03-15

来源链接: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.15.20033472v1>

内容摘要: 目前, COVID-19 的发病机制尚不清楚。该文章使用 5' mRNA、TCR 和 BCRV (D) J 转录本测序技术绘制了血液单细胞免疫应答图谱。134,620 个 PBMCs, 83,387 个 TCR 和 12,601 个 BCR 克隆分布来自 16 个受试者, 从中鉴定出 56 个血液细胞亚型和 23 个新的细胞标记基因。与对照组相比, 免疫细胞的特定亚型数量发生了显著变化。干扰素-MAPK 通路的激活是主要的防御机制, 但在治愈患者中, MAPK 转录信号受到抑制。另一方面, 对于抗 SARS-CoV-2 抗体的产生, TCR 和 BCRV (D) J 重组呈现高度多样化。所以, 干扰素-MAPK 通路, TCR 和 BCR 产生的抗体在 COVID-19 免疫应答中起着重要作用。免疫缺陷或免疫过度反应可能导致 COVID-19 患者的病情变得严重。

7. 血小板/淋巴细胞比率与 COVID-19 患者的预后相关

来源: Journal of Medical Virology

发布时间: 2020-03-17

来源链接: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25767>

内容摘要:

引言

自 2019 年 12 月以来, 新型冠状病毒感染肺炎在武汉市出现, 并迅速蔓延到全国。在严重的新型冠状病毒肺炎病例中, 血小板数量及其在治疗过程中的动态变化, 血小板与淋巴细胞比率 (PLR) 是一个值得关注的问题。该文章描述了新冠病例中的血小板特征。

方法

本文回顾性分析了 2020 年 1 月至 2020 年 2 月, 惠州市市中心医院收治的 30 例 COVID-19 单中心系列病例。本研究收集和分析了人口学, 临床, 血常规结果, 其他检测结果和治疗日期等, 并比较了重症患者和非重症患者的预后。治疗期间出现血小板峰患者的平均住院日大于无血小板峰患者 ($P < 0.05$)。治疗期间血小板明显升高的患者平均住院日较长。治疗期间 PLR 较高的患者, 平均住院日也较长。

结论

通过惠州市市中心医院确诊的 30 个 COVID-19 的单中心系列病例, 推测出治疗过程中血小板数量及其动态变化可能对疾病的严重程度和预后有一定的影响。患者血小板明显升高和较长的平均住院日可能与细胞因子风暴有关。患者的 PLR 意味着细胞因子风暴的程度, 可能为 COVID-19 患者的监测提供一个新的指标。

编译者注：该研究中病人数目较少，需要进一步在其他数据对相关结论进行检验。

8. SARS-CoV-2 的气溶胶和表面稳定性及与 SARS-CoV-1 的比较

来源：NEJM, 2020, doi:10.1056/NEJMc2004973.

发布时间：2020-03-17

来源链接：

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2004973?query=featured_home

内容摘要：来自美国汉密尔顿市国家过敏与感染性疾病研究院（NIAID）、亚特兰大市疾病预防控制中心（CDC）、加州大学洛杉矶分校和普林斯顿大学的研究人员对 SARS-CoV-2 的气溶胶和表面稳定性进行了分析，并将其与最紧密相关的人类冠状病毒 SARS-CoV-1 进行了比较。这项研究数据由 10 个实验条件组成，包括五种环境条件（气溶胶、塑料、不锈钢、铜和纸板）下的两种病毒（SARS-CoV-2 和 SARS-CoV-1），所有的实验测量都为三重复的平均值。

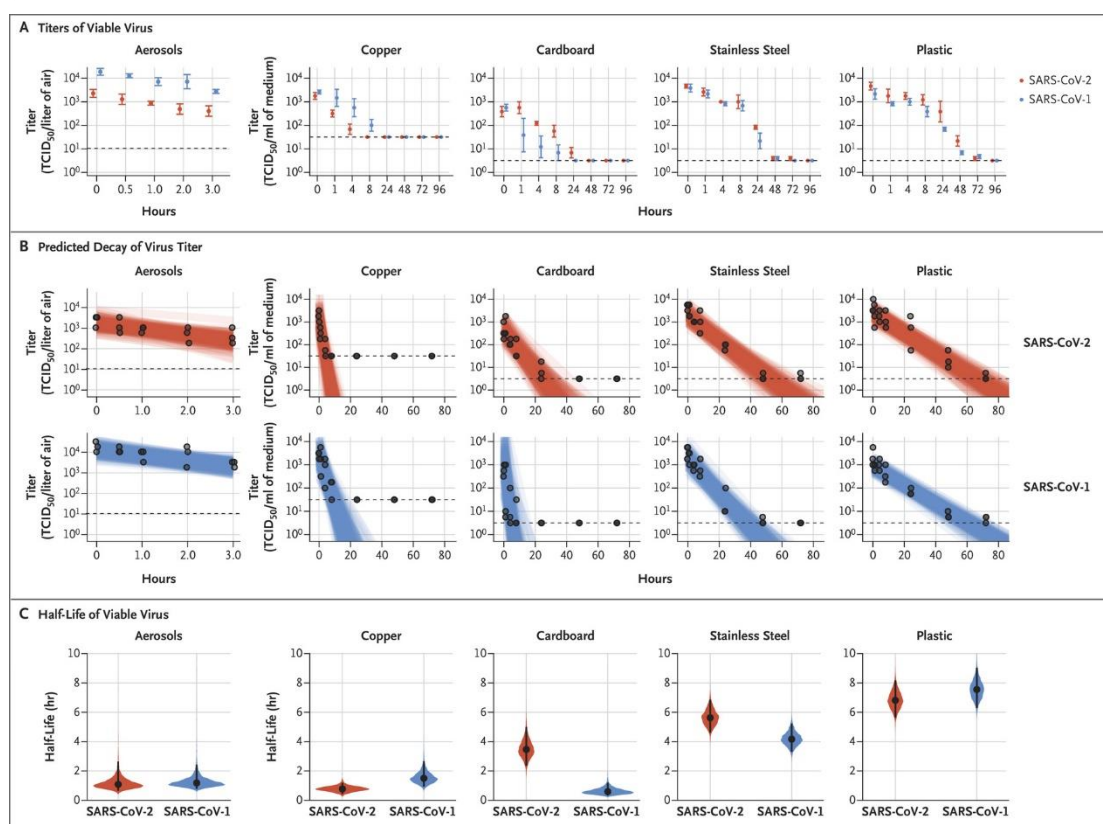


图 1. SARS-CoV-1 和 SARS-CoV-2 在气溶胶和各种物体表面上的生存能力

研究结果如下图 1 所示，SARS-CoV-2 和 SARS-CoV-1 可在气溶胶和物体表面上保持数小时至数天不等的活力。其中，在整个实验过程中（3 小时），SARS-CoV-2 和 SARS-CoV-1 在气雾剂中均保持活力，在物体表面的稳定性按强到弱的顺序为塑料、不锈钢、纸板和铜。这些结果提供了有关 SARS-CoV-2 稳定性的重要数据，为人们在通过空气和接触被感染的风险评估上提供了有用的参考。

9. SARS-CoV-2 感染患者上呼吸道标本中的病毒载量

来源：NEJM, 2020; 382:1177-1179

发布时间：2020-03-19

来源链接：<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2001737?query=TOC>

内容摘要：来自广东省疾病预防控制中心、珠海市疾病预防控制中心、中山大学附属第五医院和香港大学的研究人员，对中国广东珠海两组家庭聚集性病例中 18 例患者（9 例男性和 9 例女性；中位年龄，59 岁；范围：26~76 岁）上呼吸道标本中的 SARS-CoV-2 病毒载量进行了监测，包括 4 例二代感染病例（其中 1 例无症状）。研究人员从每个病人身上采集 1-9 个连续的样本，共对 72 个鼻拭子（从中鼻甲和鼻咽采集样本）（图 2A）和 72 个咽拭子（图 2B）进行了 RT-PCR 分析。并以症状出现日为起点分析了 17 例有症状患者鼻拭子和咽拭子中的病毒载量（图 2C）。

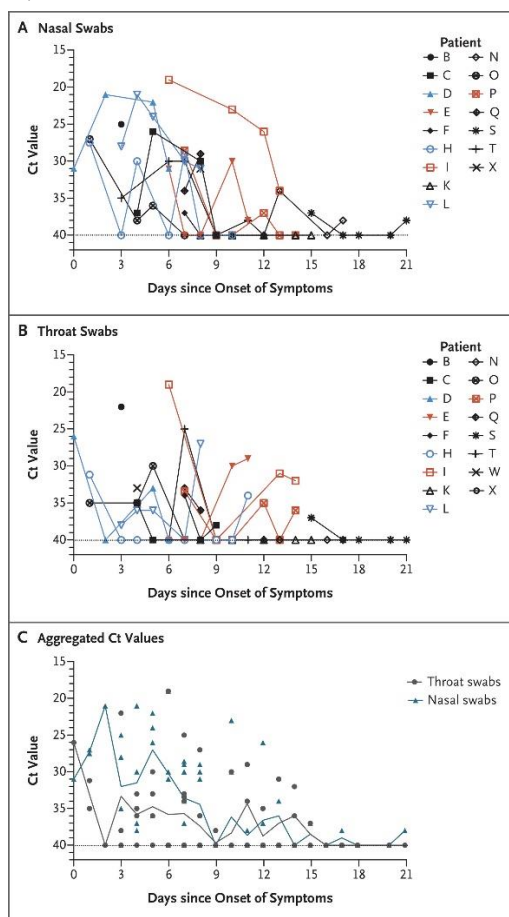


图 2. SARS-CoV-2 感染患者鼻拭子和咽拭子中测定出的病毒载量

研究结果显示，症状出现后不久检测到较高的病毒载量（与 Ct 值负相关），鼻拭子内检测到的病毒载量高于咽拭子。分析提示，SARS-CoV-2 感染者的病毒核酸排出模式与流感患者相似，与 SARS-CoV 感染者不同。在无症状患者中检测到的病毒载量与有症状患者相似，这提示了无症状或轻症患者的传播潜力。这些发现与感染早期可能发生病毒传播的报道一致，并提示我们可能需要采取不同于 SARS-CoV 的病例检测和隔离策略。研究尚需确定 SARS-CoV-2 病毒载量与可培养病毒之间的关系。本试验发现了只有极少症状或无症状，但与此同时至少 5 日均可在口咽部检测到低水平病毒 RNA 的患者，因此提示我们需要更高质量的数据来确定传播动力学，并为我们的病例筛查提供指导。

10. Covid-19: 医生和科学家表示，布洛芬不宜用于控制症状

来源：BMJ 2020;368:m1086

发布时间：2020-03-17

来源链接：<https://doi.org/10.1136/bmj.m1086>

内容摘要：法国卫生部长 Oliver Veran 于 3 月 14 日，在推特上发文说，疑似患有 covid-

19 的人应该避免服用消炎药（如布洛芬、可的松……），因为这可能是加重感染的一个因素。如果出现发热等症状，建议服用扑热息痛 (paracetamol, 对乙酰氨基酚)。布洛芬 (ibuprofen) 很有可能是一种会使病情恶化的药物，出现 covid-19 症状的人应该使用扑热息痛 (acetaminophen, 对乙酰氨基酚)，而不是布洛芬 (ibuprofen)，多位科学家和资深医生对此表示支持。

11. 关于 COVID-19 的临床试验信息

来源：

https://clinicaltrials.gov/ct2/results/browse?cond=%22wuhan+coronavirus%22&brwse=cond_alpha_all 美国 FDA 临床试验注册网站

<http://www.chictr.org.cn/searchprojen.aspx> 中国临床试验注册网站

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/> 欧盟临床试验注册网站

<http://apps.who.int/trialsearch/> WHO 一站式全球临床试验检索网站

截止 2020 年 3 月 19 日，全球在 FDA 注册的 Covid-19 临床试验一共有 110 项 https://clinicaltrials.gov/ct2/results/browse?cond=%22wuhan+coronavirus%22&brwse=cond_alpha_all。

超过一半的注册来源于中国

国家地区	试验数目
全世界	110
中国	61
欧洲	8
美国	8
新加坡	4
韩国	4
中东	2
泰国	1

鉴于中国疫情基本得到控制，很多临床试验可能没有招募到足量的病人完成临床试验，所以目前不清楚哪些临床试验后面会顺利结束，故而以下只收录了其他国家地区进行的药物干预。

中国区之外对 Covid-19 进行药物干预相关的相关临床试验信息（其中 mRNA-1273 为疫苗）

Interventions	ClinicalTrial No
Drug: Lopinavir/ritonavir Drug: Hydroxychloroquine sulfate	NCT04307693
Drug: Various Combination of Protease Inhibitors, Oseltamivir, Favipiravir, and Chloroquin	NCT04303299
Drug: Losartan Other: Placebo	NCT04312009
Drug: Losartan Other: Placebo	NCT04311177
Biological: mRNA-1273	NCT04283461
Drug: Antiviral treatment and prophylaxis Other: Standard Public Health measures	NCT04304053
Drug: Remdesivir Drug: Standard of Care	NCT04292730
Drug: Remdesivir Drug: Standard of Care	NCT04292899

Drug: Aviptadil by intravenous infusion Drug: Aviptadil by endotracheal nebulization	NCT04311697
Drug: Chloroquine Drug: Placebo	NCT04303507
Other: Placebo Drug: Remdesivir	NCT04280705
Drug: Hydroxychloroquine Other: Placebo	NCT04308668
Drug: PUL-042 Inhalation Solution Drug: Placebo	NCT04313023
Drug: PUL-042 Inhalation Solution Drug: Placebo	NCT04312997
Drug: Eculizumab	NCT04288713
Drug: Inhaled nitric oxide gas	NCT04312243
Drug: Remdesivir	NCT04302766

在中国临床试验注册中心网站上可以看到更全面的在中国进行的各类临床试验 <http://www.chictr.org.cn/searchprojen.aspx>。输入“COVID-19 或者“2019-nCoV” 可以看见干预性试验高达 270 多项。

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/> 欧盟的临床试验注册网站今天由于技术原因不能登陆，故而无法做相关查询。

<http://apps.who.int/trialsearch/> 可以一键查询下载所有数据，不过目前主要是来自于中国的注册，各类型临床试验一共 522 项目，其他地区的数据不如美国 FDA 临床试验注册网站数据全面。

12. 2019 新型冠状病毒信息库 <https://bigd.big.ac.cn/ncov/>

目前，SARS-COV-2 的病毒序列基因组可分散递交于多个数据库。

NCBI GenBank (<http://ncbi.nlm.nih.gov/genbank>), GISAID(<https://www.gisaid.org/>), CNGBdb(<https://db.cngb.org/>), big Genome WareHouse (<http://bigd.big.ac.cn/gwh/>), NMDC (<http://www.nmdc.cn/>)。

中国国家生物信息中心 2019 新型冠状病毒信息库 (2019nCoV) <https://bigd.big.ac.cn/ncov/>收集了所有数据库的新冠病毒基因组序列数据。除了提供每条序列的元信息，这个信息库重点对病毒基因组的变异进行了分析和图形化展示。这些信息可以帮助我们了解病毒在空间和时间尺度上发生的突变。

该信息库还提供了除 GISAID 数据之外的基因组数据以及突变数据的一键下载(GISAID)。

目前该信息库收集了总共 939 条新型冠状病毒序列 (对应 920 株新型冠状病毒株)，在这些病毒基因序列中总共发生了 753 个不同变异。这些数据来源于世界各地 98 个采样地点。该信息库还提供了病毒的系统进化树和单倍型网络。此外，该信息库还提供了其他近 4 万条冠状病毒的基因组序列。

目前这些基于高通量的测序技术的序列很少提供原始测序数据，一般仅提供了组装好的基因组序列，在 NCBI 和 CNGBdb 上能找到少数几个测序的原始数据。

除了基因组相关信息，该信息库也收集了所有相关文献，还包括了智能诊疗平台。

13. 呼吁人工智能技术社区针对机器可读的 COVID-19 数据集采取行动

来源：美国白宫网站，发布时间 2020 年 3 月 16

链 接 : <https://www.whitehouse.gov/briefings-statements/call-action-tech-community-new-machine-readable-covid-19-dataset/>

多家机构包括 Allen 人工智能研究所, 扎克伯格基金会, 乔治敦大学安全与新技术中心, 微软, 美国国家医学图书馆的领导和研究者们于 3 月 16 日发布了 *COVID-19 开放研究数据集* (包括关于 COVID-19, SARS-CoV-2 以及所有冠状病毒的研究文献)。

根据美国白宫科学技术办公室的要求, 这个数据集是迄今为止目前最全面丰富的机器可读的冠状病毒的文献合集。共包括超过 29,000 篇文献, 其中 13,000 篇有全文。白宫号召全国的人工智能专家开发新的文本和数据挖掘技术, 帮助科学界回答和 COVID-19 相关的最重要的科学问题。

这个 COVID-19 的资源在 Allen 研究所的 SemanticScholar.org 上可以找到。网站也会持续更新以包括最新发表的相关经过同行评议的文献。研究人员可以将他们开发的文本和数据挖掘工具以及相关科学发现递交到 Kaggle 平台 <https://www.kaggle.com/allen-institute-for-ai/COVID-19-research-challenge>。通过这个 google 云上的平台, 这些工具将可以被全世界的研究者使用到。

具体的行动指南和需要解决的关键科学问题都可以在 Kaggle 平台找到。