



新型冠状病毒信息 简报

第6期（2020年3月24日报）

上海科技大学免疫化学研究所

生物学大数据平台和高通量筛选平台联合编译制作

联系人：蒋立春 jianglch@shanghaitech.edu.cn

内容介绍

分类	标题名称
基础研究	<ol style="list-style-type: none">1. SARS-CoV-2 与人的蛋白-蛋白相互作用图谱揭示药物靶点和潜在的老药新用2. 使用同源建模方法构建 TMPRSS2 结构并据此搜索可以阻止 SARS-CoV-2 进入人体细胞的潜在药物
疾病检测	<ol style="list-style-type: none">3. COVID-19 患者的随访临床、实验室及 CT 特征与 RT-PCR 结果的关系4. 训练和利用智能应用来辅助诊断 COVID-195. AI 辅助新冠肺炎 CT 检测盘点
临床病理	<ol style="list-style-type: none">6. COVID-19 患者抗病毒淋巴细胞的功能衰竭7. 在 COVID-19 病人外周血中 T 细胞消耗水平提高和功能多样性降低预测病情进展
临床治疗	<ol style="list-style-type: none">8. COVID-19 重症患者的恢复期血浆治疗的可行性：一项初步研究

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. SARS-CoV-2 与人的蛋白-蛋白相互作用图谱揭示药物靶点和潜在的老药新用

A SARS-CoV-2-Human Protein-Protein Interaction Map Reveals Drug Targets and Potential Drug-Repurposing

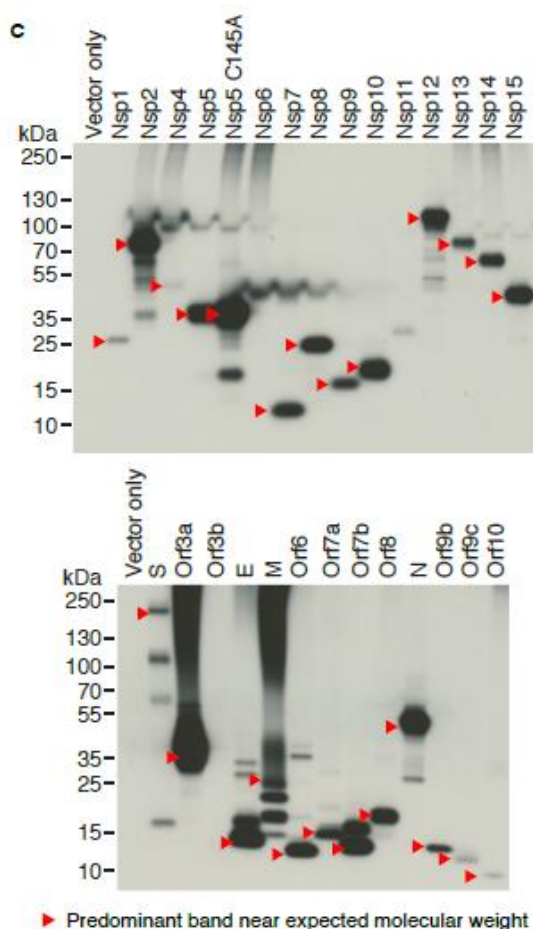
来源: biorxiv

发布时间: 2020-03-22

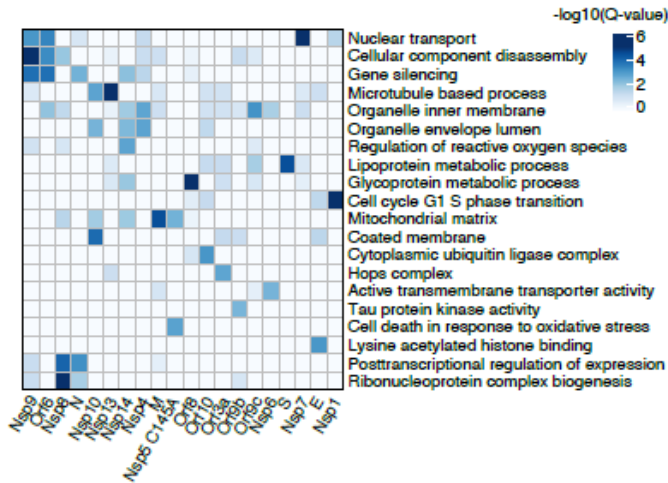
来源链接: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.002386v1>

内容摘要:

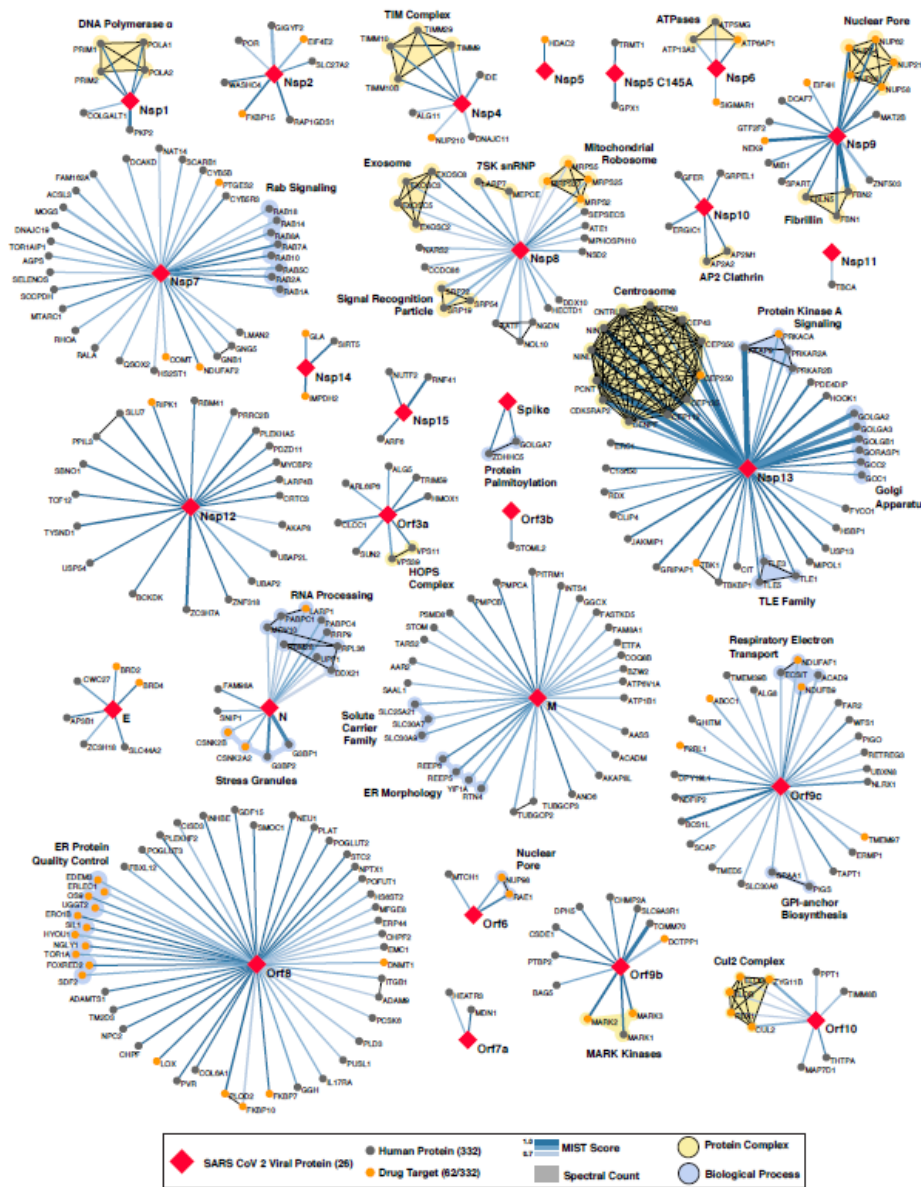
新型冠状病毒 SARS-CoV-2 作为 COVID-19 呼吸系统疾病的致病因子, 自 2019 年底以来, 已在全球感染 29 万多人, 死亡 12000 多人, 造成世界范围内的社会和经济混乱。目前, 还没有针对该病毒的有效药物, 也没有预防性疫苗。同时, 科学界对 SARS-CoV-2 感染人体的分子细节知之甚少。该研究在人类细胞系 (HEK-293T kidney cells) 中克隆、标记和表达了 29 种病毒蛋白中的 26 种 (包括一种突变的病毒蛋白, 图一), 并利用亲和纯化质谱 (AP-MS) 鉴定出 332 对 SARS-CoV-2 病毒与人之间的蛋白-蛋白相互作用 (PPI), 其中包括 332 种不同的人类蛋白 (图三)。该研究对结合不同 SARS-CoV-2 蛋白的人类蛋白, 分别进行了 GO 富集分析 (图二)。一些 SARS-CoV-2 蛋白能够与人类天然免疫信号通路中的某些蛋白质相互作用, 例如 Nsp13, N 蛋白和 Orf6。332 个人类蛋白中包含了 62 个药物靶点, 和 4 个潜在药物靶点。针对这 66 个蛋白, 该研究找到了 69 种化合物, 这些化合物包括 FDA 批准的药物、临床试验中的药物和临床前化合物, 该研究团队正在测试这些药物的有效性。确定介导病毒感染的宿主因子能为开发针对 SARS-CoV-2 和其他致命冠状病毒菌的广谱抗病毒药物提供重要依据。



图一 病毒蛋白的表达



图二 与不同 SARS-CoV-2 蛋白结合的人类蛋白的 Gene Ontology (GO) 富集分析结果



图三 SARS-CoV-2 与人之间的蛋白-蛋白相互作用网络

2. 使用同源建模方法构建 TMPRSS2 结构并据此搜索可以阻止 SARS-CoV-2 进入人体细胞的潜在药物

来源: ChemRxiv

发布时间: 2020. 3. 20

链接:

https://chemrxiv.org/articles/Homology_Modeling_of_TMPRSS2_Yields_Candidate_Drugs_That_May_Inhibit_Entry_of_SARS-CoV-2_into_Human_Cells/12009582/1

最快速的发现治疗新型冠状病毒 SARS-CoV-2 治疗药物的方法是从已有的药物中搜索有抗病毒活性的候选药物。一个可能的 SARS-CoV-2 的药物靶点是跨膜丝氨酸蛋白酶家族成员 II (TMPRSS2)。TMPRSS2 是分布在细胞膜上的宿主蛋白, 通过裂解和活化病毒 Spike (S) 蛋白, 介导人致病冠状病毒进入细胞。跨膜丝氨酸蛋白酶家族成员 II (TMPRSS2) 是冠状病毒进入细胞的关键, 本文作者聚焦于靶向 TMPRSS2 的老药新用候选药物的筛选。利用同源性最近的已知 3D 结构的蛋白, 构建了 7 个 TMPRSS2 的同源结构模型。并同时鉴别出一系列丝氨酸蛋白酶抑制剂药物, 每种抑制剂都产生了数个构象, 再与 TMPRSS2 结构模型进行对接。作者使用 3 个已知的化学抑制剂 (非药物) 和一个已测试有效的 MERS TMPRSS2 抑制剂作为参照化合物, 在所有已知的抑制剂中找到 6 个理论预测亲和力较高的化合物 (表一)。作者发现, 之前发表的一个较弱的抑制剂-Camostat, 与本文新筛选出的 6 个化合物相比, 结合分数显著偏低。筛选出的 6 个化合物都是抗凝血剂, 具有明显潜在临床危险性和副作用。无论如何, 如果这些化合物可以显著抑制 SARS-CoV-2 的感染, 则可能会作为有用的临床手段。

TMPRSS2 催化结构域的蛋白序列取自 UniportKB, Uniport Accession O15393。随后使用 BLASTp 在 PDB 中依据序列相似性搜索模板结构。使用 SiteMap 工具扫描蛋白质结构, 预测结合位点。并通过手动检查预测的结合位点与丝氨酸蛋白酶催化 3 肽 (Ser-Asp-His) 验证预测的准确性。如果在同源模型的结构中, 催化 3 肽的附近没有预测的结合位点, 则该同源结构模型不用来进行对接。小分子库包括 19 个化合物, 生成空间构象后, 共有 36 个配体结构。

Name	Status	Indication ¹	Side Effects ²	Min Score	Avg Score
Otamixaban	Experimental	Thrombosis	Catheter site hematoma Gastrointestinal hemorrhage Vascular pseudoaneurysm	-10.81	-7.29
Argatroban	Marketed	Thrombosis Heparin induced thrombocytopenia	Increased INR Prolonged aPTT Hemorrhage	-8.45	-6.29
Nafamostat	Marketed	Disseminative blood vessel coagulation	Platelet count decreased Abnormal hepatic function	-8.14	-5.08
Letaxaban	Experimental	Thrombosis Venous thromboembolism	Angina Pectoris Epistaxis Hematuria	-7.60	-6.26
Darexaban	Experimental	Thrombosis Venous thromboembolism	Bleeding events	-6.67	-5.83
Edoxaban	Marketed	Thromboembolism Deep vein thrombosis	Gastrointestinal hemorrhage Epistaxis Rash	-6.62	-5.43

表一 6 个理论预测亲和力最高的药物

3. COVID-19 患者的随访临床、实验室及 CT 特征与 RT-PCR 结果的关系

Association between Clinical, Laboratory and CT Characteristics and RT-PCR

Results in the Follow-up of COVID-19 patients

来源: medRxiv, 预印本

发布时间: 2020-03-23

来源链接: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.19.20038315v1>

内容摘要:

背景: 核酸检测在 COVID-19 的诊断和治疗中起着重要和关键的作用。除了 RT-PCR 结果外, 在约 76.4% 的 sars-cov-2 患者的胸部 CT 图像中可以观察到新型冠状病毒肺炎症状。虽然 COVID-19 的流行病学、临床、实验室和 CT 特征已经有很好的文献记载, 但其与 RT-PCR 结果的相关性仍不清楚。最近的随访检查发现, 少数患者在恢复后 RT-PCR 再呈阳性。来自四川大学华西第二医院、成都市公共卫生临床中心和四川大学华西医院的研究人员试图详细评估这种联系, 特别是在 RT-PCR 检测结果再次呈阳性的康复病人中。

方法: 对 52 例确诊 COVID-19 的出院患者的数据进行分析。动态记录临床、实验室和 CT 数据, 并与入院和随访的 RT-PCR 结果进行比较。

结果: 在这组人群中, 52 例经 RT-PCR 阳性确诊的 COVID-19 患者, 经过连续 2 轮 RT-PCR 结果阴性后出院。与入院时相比, C 反应蛋白 (CRP) 水平 (中位 4.93 mg/L [IQR: 1.78-10.20]) 明显下降 ($p < 0.001$)。RT-PCR 阴性后淋巴细胞计数 (中位数 $1.50 \times 10^9/L$ [IQR: 1.11-1.88]) 明显升高 ($p < 0.001$)。此外, 除了 2 例病期患者外, 胸部 CT 上炎症渗出得到明显改善。在出院后的两周随访中, 有 7 例患者的 RT-PCR 结果呈阳性, 包括上述 2 例病期患者。7 例患者中, 2 例出现新的肺部磨玻璃样病变 (GGO)。RT-PCR 结果阴性和再次呈阳性时相比, C 反应蛋白水平和淋巴细胞计数无明显差异 ($p > 0.05$)。

结论: 在 COVID-19 患者中发现了 CT 特征与 RT-PCR 结果之间的异质性, 特别是在一些 RT-PCR 结果为阴性的康复患者中。本研究强调, RT-PCR 和胸部 CT 均应被视为诊断和治疗 COVID-19 患者的关键因素。

4. 训练和利用智能应用来辅助诊断 COVID-19

Development and utilization of an intelligent application for aiding COVID-19 diagnosis

来源: medRxiv

发布时间: 2020-03-21

网址: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.18.20035816v1>

为了解决 COVID-19 诊断资源不足的困难, 作者使用机器学习算法, 基于 620 个病例的实验室检验数据, 开发了一个诊断模型, 并封装成了一款 COVID-19 辅助诊断 APP, 以便推广使用。

研究者选取了入院后实验室检测的多种指标, 包括年龄, 性别, 35 种血液指标, 凝结测试和生化测试等作为特征值。使用 LASSO 方法选择合适的 COVID-19 特征, 并使用多变量逻辑回归方法构建模型。外部数据验证的结果显示, 模型的预测性能满足要求 (例如, 阳性预测值和阴性预测值分别为 86.35% 和 84.62%), 可以确保大范围筛选的应用。

5. AI 辅助新冠肺炎 CT 检测盘点

来源: 各微信公众号

从 1 月底开始, 各家医疗 AI 企业陆续开动引擎, 推出了“CT+AI”的新冠肺炎辅助诊断系统或在原有的肺炎 AI 产品上强化了新冠肺炎的检出功能, 为放射科医生的 CT 影像诊断提供智能化分析与预后方案。目前为止, 推出了 AI 辅助新冠肺炎 CT 检测的公司和机构有联影智能、阿里达摩院、东软医疗、华为云、商汤科技、腾讯觅影、依图科技、零氦科技、科

大讯飞等。

6. COVID-19 患者抗病毒淋巴细胞的功能衰竭

Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients

来源: Cellular & Molecular Immunology

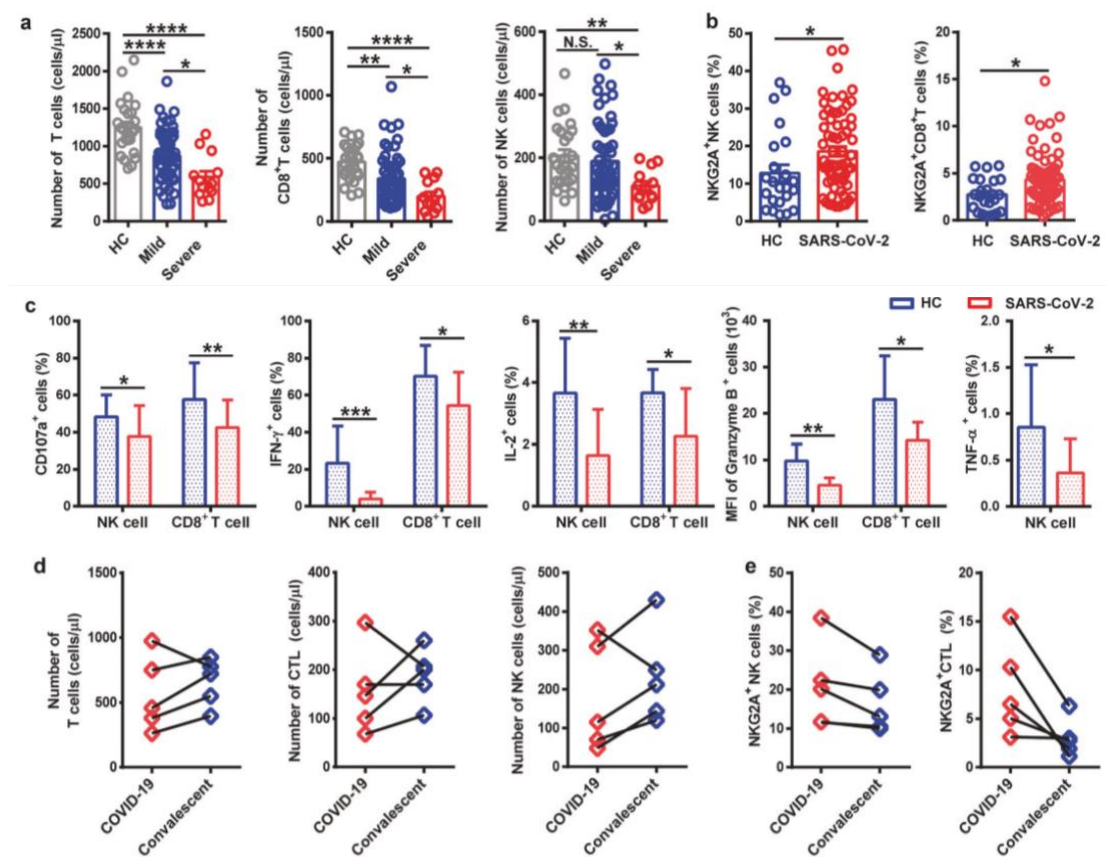
发布日期: 2020-03-19

链接: <https://www.nature.com/articles/s41423-020-0402-2>

细胞毒性淋巴细胞, 例如 CTL 和 NK 细胞对于控制病毒感染是必不可少的, 并且细胞毒性淋巴细胞的功能衰竭与疾病的进展相关。因此这篇文章想要探讨 SARS-CoV-2 感染进程是否也与 NK 和 CTL 的功能衰竭相关。

该研究入组了安徽医科大学附属两家医院的 68 名 COVID-19 患者, 分别有 55 例轻症和 13 例重症。患者年龄为 11-84 岁, 中位年龄为 47.13 岁。男性患者的百分比为 52.94%。研究发现, SARS-CoV-2 感染患者的 NK 和 CD8⁺ T 细胞总数明显减少。在 COVID-19 患者中, NKG2A 表达的增加伴随着 NK 和 CD8⁺ T 细胞的功能衰竭, 表现为产生 CD107a、IFN- γ 、IL-2、粒酶 B 和 TNF- α 的能力降低。而在治疗后恢复的患者中, NKG2A 的表达减少, 同时 NK 和 CD8⁺ T 细胞数量得到恢复。而 NKG2A 被认为是类似于 PD-1 和 TIGIT 免疫检查点的新型抑制分子。

结论: SARS-CoV-2 感染可能在早期破坏抗病毒免疫力, 凸显在 SARS-CoV-2 感染早期改善 NK 细胞和 CTL 免疫应答以避免细胞毒性淋巴细胞耗尽的重要性。因此, 靶向 NKG2A 可以防止细胞毒性淋巴细胞的功能衰竭, 有助于在 SARS-CoV-2 感染的早期阶段消除病毒。



7. 在 COVID-19 病人外周血中 T 细胞消耗水平提高和功能多样性降低预测病情进展

来源: Cellular & Molecular Immunology

发布时间: 2020-03-07

链接: <https://www.nature.com/articles/s41423-020-0401-3>

内容摘要:

近期研究表明新冠肺炎病人除了呼吸困难、低氧血症和急性呼吸窘迫,淋巴细胞减少和细胞因子释放综合征也是重要的临床特征。这说明免疫系统稳态在新冠肺炎发展中起重要作用。中国科学院动物模型与人类疾病机制重点实验室的学者研究了在昆明市云南省传染病医院的 16 位患者外周血中白细胞免疫学特性,10 位轻症患者,6 位重症患者。和正常人组相比,在轻症和重症患者组的外周血主要白细胞亚群绝对数都在正常水平。相比轻症患者组,重症患者组的粒细胞明显减少。细胞因子 IL-6 和 TNF- α 无统计学差别。

作者又在细胞水平上研究了 T 细胞的平衡。相比正常人组,病人组的 T 细胞激活和调控多分子比例增加显著。但是一些功能分子显著降低。重度组 CD4+T 细胞中干扰素- γ (IFN- γ) 和肿瘤坏死因子- α 的水平低于轻度组,而 CD8+中颗粒酶 B 和穿孔素的水平高于轻度组。CD4+T 细胞中活化分子没有表现出差异,而 CD8+T 细胞中 HLA-DR 和 TIGIT 的水平重度组高于轻度组。CD4+T 细胞功能损害,促进过度 CD8+T 细胞的活化及其可能的耗竭。T 细胞亚群的这些扰动可能最终降低宿主抗病毒免疫。

作者研究表明在正常人组,轻症组和重症组消耗模块 (PD-1, CTLA-4, TIGIT) 和功能模块 (IFN- γ , TNF- α , and IL-2) 有很大不同。与健康对照组和轻度组相比,重度组多功能 CD4+T 细胞 (至少两种细胞因子阳性) 的频率显著降低,而非功能 (IFN- γ , TNF- α , IL-2) 亚群的比例显著增加。这表明 SARS-CoV-2 与其他冠状病毒相比可能具有独特的免疫病理学特征。在 CD8+T 细胞中,重度组未耗尽 (PD-1, CTLA-4, TIGIT) 亚群频率明显低于其他两组,重症患者 CD8+T 细胞过度消耗可能降低其细胞免疫功能对 SARS-CoV-2 的反应。

8. COVID-19 重症患者的恢复期血浆治疗的可行性: 一项初步研究

The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study

来源: medRxiv, 预印本

发布时间: 2020-03-23

来源链接: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.16.20036145v1>

内容摘要:

由于缺乏有效的疫苗和特定的抗病毒药物,迫切需要为 COVID-19 寻找替代治疗策略,特别是对重症患者。恢复期血浆 (CP) 治疗是一种经典的适应性免疫治疗方法,应用于多种传染病的防治已有一个多世纪的历史。在过去 20 年中,CP 疗法成功地用于治疗 SARS、MERS 和 2009 年大流行的 H1N1,都取得了令人满意的疗效和安全性。由于 SARS、MERS 和 COVID-19 的病毒学和临床特征相似,CP 治疗可能是一种有前途的 COVID-19 抢救治疗选择。

来自中国生物技术股份有限公司、武汉生物制品研究所有限责任公司、武汉江夏区第一人民医院、中科院武汉病毒研究所、武汉金银潭医院、上海交通大学医学院附属瑞金医院、武汉血液中心和国家食品药品监督管理局的研究人员,在 10 名 COVID-19 重症患者中进行了试点研究,探索 CP 疗法的可行性。

本研究从 2020 年 1 月 23 日至 2020 年 2 月 19 日,在三家参与医院 (武汉金银潭医院、武汉江夏区中西医结合医院、武汉江夏区第一人民医院) 招募了 10 名 COVID-19 重症患者。

并从参与的三家医院招募了 10 例 COVID-19 康复患者作为血浆供体，献血者的血液是在发病后三周和出院后四天采集的。研究过程中，所有患者均入住重症监护病房 (ICU)，接受抗病毒治疗及其他支持性护理，部分患者在适当情况下接受抗生素治疗、抗真菌治疗、糖皮质激素及氧支持。根据世卫组织输血方案，在 4 小时内将一剂具有中和活性（中和抗体滴度在 1:640 以上）的 200 mL 灭活性 CP 注入患者体内。观察的第一个重要终点是 CP 输血的安全性，第二个终点是 CP 输血后 3 天内的临床症状和实验室检测参数的改善。

本研究结果显示恢复期血浆 (CP) 治疗具有良好的耐受性，并可能通过中和病毒血症改善 COVID-19 重症患者的临床结果。CP 输血后，5 例的中和抗体水平迅速升高至 1:640，其余 4 例的中和抗体维持在较高水平 (1:640)。3 天内随着血氧饱和度的升高，临床症状明显改善。与输血前相比，有几个参数趋于改善，包括淋巴细胞计数增加 ($0.65 \times 10^9/L$ vs. $0.76 \times 10^9/L$) 和 C 反应蛋白减少 (55.98 mg/L vs. 18.13 mg/L)。放射学检查显示 7 天内肺部损伤有不同程度的吸收。7 例既往有病毒血症的患者输血后未检测出病毒载量。未见严重不良反应。

本研究存在一定的局限性。首先，除 CP 输血外，患者接受其他标准护理，不排除其他药物的相关作用。其次，从症状出现到 CP 输血的中位时间为 16.5 天 (IQR 11.0–19.3 天)，虽然病毒血症在自然史中的动力学仍不清楚，但 SARS-CoV-2 病毒 RNA 载量下降和 CP 治疗之间的关系，以及中和抗体的最佳浓度和治疗方案仍需进一步明确。第三，未研究治疗期间细胞因子的动态变化。

综上所述，CP 治疗在 COVID-19 重症患者中具有潜在的治疗效果和较低的风险。一剂有较高中和抗体浓度的恢复期血浆可迅速降低病毒载量，并有改善临床结果的趋势。但是，最佳剂量、时间点，以及 CP 治疗的临床效益等，还需要在更大规模的对照试验中进行进一步的研究。