

## · 综 述 ·

## 冠状病毒感染性疾病法医病理学改变的回顾与思考

周南<sup>1</sup>, 赵乾皓<sup>1</sup>, 郑晶晶<sup>1</sup>, 毛丹蜜<sup>1</sup>, 郑大<sup>1</sup>, 胡丙杰<sup>2</sup>, 成建定<sup>1</sup>

1. 中山大学中山医学院法医学系 广东省转化法医学工程技术研究中心, 广东 广州 510080; 2. 广州医科大学病理学教研室, 广东 广州 511436

**摘 要:** 21世纪以来,已经有3种冠状病毒在人群间广泛传播并造成严重的疾病与死亡,强烈提示冠状病毒感染引发的高传染性并非偶发事件。冠状病毒感染性疾病以呼吸系统症状为主要表现,但同时存在多器官功能障碍。精准探明冠状病毒感染性疾病的病理过程、特征和发生机制,有助于认识其临床特征,为探寻针对性的防治策略提供病理学依据。本文简要回顾已知的冠状病毒感染性疾病的病理学研究发现,尝试构建冠状病毒感染性疾病的病变谱,旨在为开展冠状病毒感染性疾病的尸体解剖、组织病理学检验与动物感染模型研究等提供借鉴与思考。

**关键词:** 法医病理学;组织病理学;冠状病毒;临床表现;病变谱;综述

中图分类号: DF795.1 文献标志码: A doi: 10.12116/j.issn.1004-5619.2020.400515

文章编号: 1004-5619(2021)06-0847-12



## Review and Thinking on Forensic Pathological Changes of Coronavirus-Infected Diseases

ZHOU Nan<sup>1</sup>, ZHAO Qian-hao<sup>1</sup>, ZHENG Jing-jing<sup>1</sup>, MAO Dan-mi<sup>1</sup>, ZHENG Da<sup>1</sup>, HU Bing-jie<sup>2</sup>, CHENG Jian-ding<sup>1</sup>

1. Guangdong Province Translational Forensic Medicine Engineering Technology Research Center, Faculty of Forensic Medicine, Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 2. Department of Pathology, Guangdong Medical University, Guangzhou 511436, China

**Abstract:** Since the beginning of this century, three types of coronavirus have widely transmitted and caused severe diseases and deaths, which strongly indicates that severe infectious diseases caused by coronavirus infection are not accidental events. Coronavirus-infected diseases are mainly manifested by respiratory symptoms, with multiple organ dysfunctions. Precisely investigating the pathological process, characteristics and pathogenesis of coronavirus-infected diseases will be beneficial for us to understand clinical manifestations and provide targeted suggestions on prophylaxis and treatment. This paper briefly reviews the pathological findings of three known coronavirus-infected diseases, and attempts to construct the pathological spectrum of coronavirus-infected diseases, aiming to provide reference and thinking for autopsy, histopathological examination and animal infection model study of coronavirus-infected diseases.

**Keywords:** forensic pathology; histopathology; coronavirus; clinical picture; pathological spectrum; review

2019年底,2019冠状病毒病(coronavirus disease 2019, COVID-19)暴发<sup>[1]</sup>,成为21世纪以来第三次大规模暴发的冠状病毒感染性疾病[前两次分别为2003年的严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)<sup>[2]</sup>和2012年的中东呼吸综合征(Middle East respiratory syndrome, MERS)<sup>[3]</sup>],对人

类健康和生命安全造成了严重的危害。这3次大暴发强烈提示冠状病毒感染引发的高传染性并非偶发事件,未来还可能发生其他“新”的冠状病毒感染性疾病,应引起高度重视。

由于缺乏系统的病理学研究,COVID-19的病理学机制仍不清楚,特别是该病的发生、发展以及转归

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81920108021)

作者简介:周南(1994—),男,博士研究生,主要从事猝死的法医病理学研究;E-mail:zhoun6@mail2.sysu.edu.cn

通信作者:胡丙杰,男,教授,主任法医师,主要从事法医病理学和法医学史研究;E-mail:hubingjie@126.com

通信作者:成建定,男,教授,主任法医师,主要从事病毒性心肌炎及不明原因猝死的法医病理学研究;E-mail:chengjd@mail.sysu.edu.cn

的动态过程有待阐明。缺少病理学相关证据的支撑, COVID-19在临床治疗上存在许多棘手的问题,诸如呼吸系统外症状的治疗方向,统一治疗方案下轻症患者转归不同,危重症患者高死亡率和死亡机制不明等。如果能探明 COVID-19的病理过程、特征和发生机制,将有助于认识其临床特征,为探索针对性的防治策略提供科学依据。与此同时,还将为法医病理学工作者开展冠状病毒感染性尸体的检验提供针对性意见与参考。

冠状病毒主要引起人体上呼吸道和消化道感染<sup>[4]</sup>,但不同冠状病毒导致的病变程度及特征不完全一致,其中以 SARS 冠状病毒(SARS coronavirus, SARS-CoV)、MERS 冠状病毒(MERS coronavirus, MERS-CoV)和 2019 新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV)引起的间质性肺炎最为严重,表明冠状病毒感染存在病理学共性以及特异性。与此同时,其他动物源性冠状病毒还可引起病毒性肝炎或病毒性脑炎<sup>[4]</sup>,提示人体冠状病毒感染具有全身感染的潜在性。因此,亟须通过 SARS-CoV 和 MERS-CoV 感染的病理学资料构建冠状病毒感染的病变谱,系统地反映冠状病毒感染后的主要及次要病变类型,病变分布规律与动态演变过程(时空规律),以及各病变与临床表型的对应关系。借助该病变谱,临床工作者可以在某一冠状病毒感染性疾病暴发的早期,根据临床表型对其病理特征和病理机制作出判断;而法医病理工作者则可据此指导案例的实际解剖工作,进而丰富此类疾病的病变谱。本文拟根据已报道的 SARS-CoV、MERS-CoV 和 2019-nCoV 病理学资料,结合其临床表型,构建冠状病毒感染类疾病的病变谱,并试图探讨 COVID-19 可能存在的病理变化和机制,为其发病机制研究提供启示,也为 COVID-19 的法医学检验观察方向和重点提供参考。

## 1 冠状病毒感染的临床表现与病变谱

### 1.1 呼吸系统

冠状病毒感染者多以咳嗽(干咳)、呼吸困难等呼吸道症状为首发或典型临床表现<sup>[5-7]</sup>。冠状病毒感染性肺炎与其他病毒性肺炎的胸部 CT 改变相似,表现为磨玻璃影改变,并呈现明显的时序性变化规律<sup>[8-9]</sup>。

尸体解剖发现,SARS 死者的双肺充血、实变、膨隆,质韧或硬,质量可增加至正常的 2~3 倍<sup>[10-11]</sup>。病变的肺组织表面可见大小不等的暗红色或红色出血区域<sup>[12]</sup>,切面呈“肝样变”,常有血性液体溢出,可见大小不等的灰白色实变区<sup>[13-15]</sup>。COVID-19 死者尸体解剖提示,肺组织出血较轻,出血多集中在肺叶边缘,主要

呈灰白色斑片状改变,肺组织切面及气道内可见大量黏液溢出<sup>[16]</sup>。

光镜下,冠状病毒感染所致的肺组织病变主要表现为不同程度的弥漫性肺泡损伤(diffuse alveolar damage, DAD)。经大量 SARS 死者的尸体解剖总结发现,肺组织 DAD 可大致分为渗出期、增殖期和纤维化期(或称修复期),各阶段特征性组织学改变并不互斥,可在同一时间点出现<sup>[17-21]</sup>。渗出期发生在病程 1~2 周,主要表现为:气管、支气管及肺泡间质内淋巴细胞浸润,肺泡腔内充满纤维索性水肿液,并可见肺透明膜形成。增殖期发生在病程 2~3 周,主要改变为:气管、支气管黏膜上皮细胞以及肺泡上皮细胞坏死脱落;部分支气管黏膜上皮细胞和 II 型肺泡上皮细胞增生、鳞状化生;肺泡腔内充满脱落的上皮细胞和以巨噬细胞和单核细胞为主的炎症细胞浸润,并可见巨噬细胞来源的融合性多核细胞;肺透明膜明显,成纤维细胞开始增生。纤维化期发生在病程 3 周以上,主要表现为:成纤维母细胞大量增殖,肺泡间隔增厚,肺间质血管壁增厚,肺泡腔内成纤维母细胞侵入、增生,镜下呈“肾小球样”改变。NG 等<sup>[22]</sup>报道的 1 例 MERS 死者肺组织病变属于增殖期,但镜下罕见多核合胞体。ALSAAD 等<sup>[23]</sup>报道的 1 例 MERS 死者肺组织属于纤维化期。已报道的 COVID-19 患(死)者肺组织镜下检查均提示不同程度的 DAD,但肺透明膜较为少见<sup>[24-27]</sup>。YAO 等<sup>[28]</sup>进一步证实,COVID-19 感染的肺组织内渗出性炎症细胞以巨噬细胞、B 细胞及 CD8<sup>+</sup> T 细胞为主,而 CD4<sup>+</sup> T 细胞与浆细胞少见。以肺泡上皮细胞坏死脱落和大量炎症细胞渗出等为主要表现的 DAD 严重破坏了正常的肺泡血氧交换,能够合理解释临床上冠状病毒感染者进行性呼吸困难的急性呼吸窘迫综合征表现。

### 1.2 免疫及血液系统

实验室检查发现,绝大部分 SARS、MERS 以及 COVID-19 患者早期存在显著的白细胞减少,尤其是淋巴细胞减少,提示冠状病毒感染可导致机体免疫抑制<sup>[5-7]</sup>。经过免疫抑制期的 COVID-19 患者免疫细胞计数会逐渐升高恢复至正常水平,而死者则往往会经历持续性淋巴细胞减少,部分死者生前也存在白细胞显著增多,提示重症 COVID-19 患者存在严重的免疫系统紊乱<sup>[29-31]</sup>。

尸体解剖发现,SARS 死者脾体积缩小,质量略轻,被膜皱缩,切面淤血或出血,而肺门及腹腔淋巴结则显著增大<sup>[12]</sup>。光镜下见脾白髓严重萎缩,淋巴滤泡和生发中心显著减少,红髓大片出血、坏死;淋巴结内淋巴滤泡严重萎缩,淋巴细胞数量显著减少,甚至耗

竭仅见组织结构,但可见增生的异型淋巴细胞(称 SARS 细胞)<sup>[10,32]</sup>,其特点为细胞核直径与组织细胞相近,染色质浓集,无明显核仁,胞质丰富。免疫组织化学染色结果显示,各亚型 T 淋巴细胞[分化抗原群 3 阳性(cluster of differentiation antigen 3<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>)、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>]减少, B 淋巴细胞(CD20<sup>+</sup>)减少最为严重,巨噬细胞(CD68<sup>+</sup>)数量虽然减少,但体积增大,呈活跃状态,可见吞噬红细胞现象<sup>[33-35]</sup>。而其他免疫细胞,如树突状细胞[S100 蛋白阳性(S-100<sup>+</sup>)]、抗原呈递细胞[人类白细胞抗原 DR 位点阳性(human leucocyte antigen-DR<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>)]和自然杀伤(natural killer, NK)细胞(CD57<sup>+</sup>)在不同研究中则呈不同变化趋势<sup>[33,35-36]</sup>。除此以外,尸体解剖还发现 SARS 死者骨髓内各细胞系成分显著失衡,表现为粒细胞系和巨噬细胞系减少,而红细胞系相对增生<sup>[10,12,18,34,37]</sup>。姚小红等<sup>[27]</sup>对 3 例不同病程的 COVID-19 患者穿刺组织镜检发现,死者脾内淋巴细胞减少,骨髓三系呈不同程度减少,与 SARS 死者免疫系统病理改变相似。在一项纳入更多 COVID-19 死者(10 例)的研究中,许霞等<sup>[38]</sup>则发现脾内 T、B 淋巴细胞均呈不同程度减少,而 NK 细胞无明显病变,同时有 7 例尸体检验发现明显的中性粒细胞浸润。

通过电镜检查, GU 等<sup>[11]</sup>发现 SARS 死者外周血、淋巴结以及脾内免疫细胞中均可检见 SARS-CoV 颗粒。结合免疫细胞的显著病理改变,单核细胞和淋巴细胞被认为可能是 SARS-CoV 的重要靶细胞<sup>[27]</sup>。尽管缺乏病理学观察证据, CHU 等<sup>[39]</sup>证实, MERS-CoV 能够有效侵入人体各部位 T 淋巴细胞,进而介导细胞凋亡,但无法在细胞内复制。近来, WANG 等<sup>[40]</sup>证实 2019-nCoV 可通过病毒表面棘突蛋白介导的胞膜融合进入 T 淋巴细胞,直接提示 2019-nCoV 引起的白细胞减少可能源自病毒的直接毒性作用。然而, XIONG 等<sup>[41]</sup>在 COVID-19 患者的外周血单核细胞内未检出 2019-nCoV 的核酸成分,这可能是病毒在免疫细胞内无法复制的结果。

### 1.3 消化系统

临床上,约有三分之一的 SARS 和 MERS 患者同时存在食欲缺乏、腹泻、呕吐等消化道症状<sup>[6-7]</sup>,但仅约 4% 的 COVID-19 患者存在腹泻等症状<sup>[42]</sup>。尽管消化道症状发生率低,但 SONG 等<sup>[43]</sup>报道 1 例以腹泻为首发症状的 COVID-19 年轻患者,提示 COVID-19 对消化道的致病性与 SARS 和 MERS 存在一定的差异。一项多中心研究<sup>[44]</sup>初步指出,伴有腹泻症状的 COVID-19 患者将有更大可能进展为重症患者,并使用呼吸机治疗。因此,消化系统病变在冠状病毒疾病研究中

值得进一步关注。

尸体解剖发现,冠状病毒感染死者胃肠道黏膜呈水肿、充血等非特异性改变。有报道<sup>[45]</sup>称,可在生前严重腹泻的 SARS 死者的回肠部位发现纤维素性假膜,混杂淋巴细胞和细菌等组织碎片。镜下典型病变主要与免疫组织有关,表现为派尔集合淋巴结(Peyer patch)萎缩,淋巴细胞减少,仅可见残留的淋巴结外观<sup>[10,45]</sup>。XIAO 等<sup>[46]</sup>对 COVID-19 患者行消化道(自食管至直肠)活检,未发现明显损伤,但检见黏膜固有层内有大量浆细胞及淋巴细胞浸润。

冠状病毒感染患者肝功能指标异常,如天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶、碱性磷酸酶以及总胆红素等水平的升高,提示可能存在肝损伤<sup>[47]</sup>。其中,天冬氨酸转氨酶的异常升高被认为与死亡风险密切相关<sup>[48]</sup>。然而,尸体解剖仅发现不同冠状病毒感染死者肝组织表现为非特异性炎症反应<sup>[22-24,49]</sup>。光镜下表现为肝小叶中央周围肝细胞混浊肿胀,可见大小不等的混合性脂肪变性,部分肝细胞呈气球样变,坏死肝细胞集中于肝小叶中央,可见凋亡小体;汇管区轻度扩张伴少量淋巴细胞浸润,库普弗细胞轻度增生<sup>[50-53]</sup>。值得注意的是,肝的非特异性病变可能是由治疗药物引起,而非冠状病毒的直接作用。

### 1.4 心血管系统

一项纳入 121 例 SARS 患者的研究<sup>[54]</sup>结果显示,约 70% 的患者可出现心动过速等心血管系统症状。ALHOGBANI<sup>[55]</sup>首次报道了 MERS 患者急性心肌炎的表现。SHI 等<sup>[56]</sup>回顾 1 004 例 COVID-19 患者的临床资料发现,心肌损伤是 COVID-19 患者院内死亡的一个独立因素。

SARS 死者心肌细胞存在空泡变性、萎缩和轻度溶解,心肌间质轻度水肿伴轻度炎症细胞浸润及小血管炎<sup>[10,12,37,50]</sup>。与此同时,心传导系统心肌细胞(窦房结和房室结)则呈不同程度的纤维化及淋巴细胞浸润。然而 MERS 死者的尸体解剖并未发现心脏存在明显的特异性病变<sup>[22-23]</sup>。越来越多的研究<sup>[57-60]</sup>发现, COVID-19 死者表现为不同程度的心肌细胞坏死和(或)淋巴细胞性心肌炎改变。

WANG 等<sup>[61]</sup>通过分析 1 099 例 COVID-19 患者的临床资料发现,具有静脉血栓高风险的患者预后比低风险患者更差,因此强调加强对静脉血栓的临床防治。通过尸体解剖, CHONG 等<sup>[62]</sup>发现 SARS 死者存在广泛的血管内血栓形成,以肺大动脉及其各分支小血管内最为严重。同时, COVID-19 死者肺组织微血管内以及深静脉内也可检见不同程度的血栓形成<sup>[27-28]</sup>。在严重 DAD 及肺透明膜形成的基础上,肺小血管内



微血栓可能加剧肺的血氧交换障碍<sup>[12,37]</sup>。然而,这些冠状病毒感染所致血栓形成的机制并不十分清楚。VARGA等<sup>[63]</sup>基于2例尸体解剖资料,报道了2019-nCoV导致内皮炎的直接证据,认为内皮细胞的直接感染与损坏可能是导致微血管功能紊乱的根本原因,并加剧了血栓的形成。BARNES等<sup>[64]</sup>则提出“中性粒细胞外诱捕网(neutrophil extracellular trap, NET)假说”,认为NET可同时激活促凝血信号和抑制抗凝血信号,从而引起不同器官微血管内血栓形成。

### 1.5 泌尿系统

临床资料<sup>[65-67]</sup>显示,SARS、MERS和COVID-19患者,尤其是危重症患者,可伴有急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)表现。尽管AKI与高死亡率有关,但在SARS和COVID-19中的发生率不高<sup>[67-68]</sup>。相反,AKI在MERS危重症患者中则超过50%<sup>[66,69]</sup>。

尸体解剖发现,SARS、MERS死者的泌尿系统损伤主要存在于肾小管部位,呈急性肾小管坏死<sup>[62,67,70]</sup>,MERS死者的肾组织病变更明显<sup>[22-23]</sup>,主要改变为:肾小球毛细血管扩张、充血,肾小球基底膜增厚<sup>[34,37]</sup>;肾小管上皮细胞肿胀、坏死、脱落,部分可见蛋白管型和颗粒管型<sup>[50,71]</sup>;肾间质内可见免疫细胞浸润,以单核巨噬细胞(CD68<sup>+</sup>)为主<sup>[72]</sup>。SU等<sup>[73]</sup>证实SARS-CoV-2可感染人体肾组织,并导致弥漫性近端肾小管损伤。

AKI也可在动物模型中发现。感染SARS-CoV后第3天,即可在果子狸(*Paguma larvata*)的肾皮质内发现片状出血<sup>[74]</sup>。YANG等<sup>[75]</sup>发现,感染SARS-CoV的人类血管紧张素转换酶2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)转基因小鼠肾损伤明显,肾小球毛细血管扩张,远端肾小管上皮细胞明显退行性改变。YEUNG等<sup>[76]</sup>通过构建的普通狢猴(*Callithrix jacchus*) MERS模型证实,肾组织是MERS-CoV的另一主要靶器官。

### 1.6 生殖系统

XU等<sup>[77]</sup>提出,睾丸炎是SARS男性患者的一种特征性病理改变,主要表现为生精小管基膜增厚、纤维化,输精管上皮细胞坏死、脱落,精子含量低,生精细胞凋亡大量增加,间质充血,睾丸组织中有明显的白细胞浸润<sup>[10,78-79]</sup>。COVID-19男性死者也同样表现出严重的睾丸病变<sup>[57]</sup>。尽管如此,一项小样本研究<sup>[80]</sup>结果显示,急性期与恢复期的COVID-19男性患者的精液与睾丸组织内均未检出2019-nCoV。后续研究仍应关注2019-nCoV是否感染男性生殖系统以及是否存在性传播的可能。

在女性群体中,冠状病毒则对胎盘组织损害严重。NG等<sup>[81]</sup>对7例SARS孕妇娩出胎盘进行了组织学观察,发现急性期娩出的胎盘存在绒毛间质和绒毛

膜下纤维蛋白分泌增多,康复期娩出的胎盘则可见广泛的胎儿血栓性血管病变和边界清晰的纤维性无血管绒毛区,伴随羊水过少、胎儿宫内生长发育迟缓和新生儿低出生体重等不良后果。在3例COVID-19孕妇娩出的胎盘组织中,陈烁等<sup>[82]</sup>发现胎盘组织有不同程度的绒毛间质内或绒毛周围纤维蛋白沉积,以及局部合体细胞小结增多等现象,与SARS孕妇娩出胎盘的病理学改变相似。然而,病变的胎盘组织是否预示冠状病毒具有母婴传播的能力仍存在争议<sup>[83-86]</sup>。

除异常的胎盘外,病理学家并未在女性其他生殖器官中发现显著病变,强烈提示冠状病毒感染存在性别差异。尽管男女性之间冠状病毒感染率十分接近,但多项临床研究<sup>[87-89]</sup>结果显示,男性(尤其是老年男性)患者的死亡率远高于女性患者。这种性别差异可能存在两方面的原因:首先,2019-nCoV和SARS-CoV的特异性受体ACE2具有明显的性别偏好性表达特点,即男性表达量高于女性,尤其是睾丸组织中ACE2的表达仅次于小肠组织,远高于子宫、卵巢等女性生殖器官,因此冠状病毒在男性体内的结合能力以及感染率更高。另一方面,雌、雄激素在免疫反应中扮演不同的角色。一般而言,雌激素可促进机体固有免疫与适应性免疫以加速病原体的清除,同时还可负调节体内ACE2的表达<sup>[90]</sup>。相反,雄激素则对免疫系统有强烈的抑制效应<sup>[91]</sup>。不仅如此,睾酮还具有潜在的抗感染作用<sup>[92]</sup>,但随着年龄的增长,睾酮含量逐渐下降,这可能解释老年男性病死率更高的现象。

### 1.7 内分泌系统

WEI等<sup>[93]</sup>发现,SARS死者的甲状腺滤泡结构明显改变,滤泡间结缔组织增生或间质血管扩张充盈,滤泡内甲状腺素、降钙素等含量减少<sup>[94]</sup>。由于取材受限,COVID-19死者的甲状腺未检见明显病变<sup>[27]</sup>。除此以外,部分研究<sup>[10,37,50]</sup>结果显示,SARS死者肾上腺可呈急性出血性坏死样变,而胰腺则轻度萎缩,间质水肿疏松。

### 1.8 神经系统

早期神经系统症状,如头晕、嗜睡、呕吐等,在冠状病毒感染患者中普遍存在<sup>[95]</sup>。研究者们在一项纳入214名不同程度COVID-19患者的临床研究<sup>[96]</sup>中观察到,约36.4%的患者伴有神经系统症状。另外两项独立的研究<sup>[97-98]</sup>发现,COVID-19患者发生嗅觉和味觉障碍的概率均超过70%,且嗅觉障碍可发生在呼吸道症状之前。这些研究强烈提示神经系统症状在早期诊断中的作用。

尸体解剖发现,SARS死者脑组织轻度水肿,神经细胞呈退行性病变,尼氏小体消失,神经元胞突缩

短,可见脱髓鞘现象<sup>[10,12,15,99]</sup>;脑血管扩张、充血,血管周围间隙水肿、增宽<sup>[52]</sup>。通过构建人类二肽基肽酶4(dipeptidyl peptidase 4,DPP4)转基因小鼠,TAO等<sup>[100]</sup>、LI等<sup>[101]</sup>和HAO等<sup>[102]</sup>先后证实MERS-CoV可导致大脑皮质、脑干、下丘脑以及海马等部位严重病变,表现为神经元坏死、脑血管周围淋巴细胞“围管现象”、小胶质细胞活跃和凋亡小体形成。

### 1.9 运动系统

肌痛是SARS-CoV感染的典型体征之一<sup>[103]</sup>。ALSAAD等<sup>[23,104]</sup>的研究结果提示,SARS-CoV和MERS-CoV可引起骨骼肌纤维坏死和萎缩,部分纤维呈凝固性坏死,伴核碎裂。

## 2 冠状病毒感染性疾病的病理学研究

### 2.1 病毒-细胞结合机制

与SARS-CoV相似,2019-nCoV通过结合宿主细胞表面的ACE2蛋白进入细胞<sup>[105-106]</sup>。借助单细胞RNA测序技术,ZOU等<sup>[107]</sup>发现Ⅱ型肺泡上皮细胞、心肌细胞、肾近端小管上皮细胞、回肠上皮细胞、食管上皮细胞以及膀胱输尿管上皮细胞等细胞高表达ACE2蛋白,提示这些部位具有2019-nCoV高感染风险。然而除肺组织以外,COVID-19死者心肌、肾、消化道等部位的病理改变并不显著,提示2019-nCoV靶向感染Ⅱ型肺泡上皮细胞可能存在其他辅助机制<sup>[108]</sup>。HOFFMANN等<sup>[109]</sup>证实,除与ACE2受体结合以外,宿主细胞内跨膜丝氨酸蛋白酶(transmembrane protease serine 2,TMPRSS2)可促进SARS-CoV和2019-nCoV进入细胞,揭示宿主细胞在病毒感染中的重要作用。通过各细胞的直观病理改变,病理学研究有望提供2019-nCoV靶细胞的直接证据,指导2019-nCoV与宿主细胞结合机制的研究。

### 2.2 器官感染与损伤机制

既往的病理学研究已证实SARS-CoV可在感染者各器官组织内检出<sup>[11]</sup>。除尸体解剖证据外,体外实验<sup>[110-111]</sup>亦证实2019-nCoV可直接感染人来源的血管类器官、肾类器官以及小肠类器官。因此,冠状病毒感染性疾病并非单纯的病毒性肺炎,而是一类复杂的系统性综合征。了解全身各器官病变,尤其是肺外器官病变的发生发展机制对诊断、治疗及监控该类疾病具有十分重要的作用。

2020年,LI等<sup>[31]</sup>提出“病毒性脓毒血症”可能是COVID-19全身病变的一个关键机制。尽管其合理地解释了2019-nCoV导致的全身性感染,并且与尸体解剖发现的全身性血管炎改变吻合,但该假设可能并非唯一解释。NETLAND等<sup>[112]</sup>通过SARS小鼠模型实

验认为,嗅球是SARS-CoV感染中枢神经系统的必经途径。因此,对于神经系统病变而言,可能也存在早于或者独立于“病毒性脓毒血症”的感染机制。

细胞表面特异性受体介导的病毒-细胞结合是组织细胞损伤的关键机制。以ACE2为例,SARS-CoV或2019-nCoV与ACE2结合以后,在TMPRSS2的辅助下可加速病毒进入细胞。ACE2在全身各组织中广泛表达,但表达丰度不一,如小肠与睾丸等部位呈高表达,而外周血细胞低表达甚至不表达,提示冠状病毒感染具有相对器官特异性。对非特异性器官而言,或许存在其他关键的损伤机制。一项临床研究<sup>[113]</sup>结果显示,与健康人群相比,COVID-19患者存在多种细胞因子表达显著升高,提示冠状病毒感染可引发“细胞因子风暴”<sup>[114]</sup>,进而引起机体强烈的全身免疫反应<sup>[115]</sup>。在病毒导致的原发性损伤以及“细胞因子风暴”的共同作用下,部分器官组织可表现出更加严重的病变。因此,冠状病毒感染如何促发“细胞因子风暴”值得进一步研究。BARNES等<sup>[64]</sup>发现,中性粒细胞的异常升高与COVID-19患者的预后呈明显负相关,且尸体解剖资料显示肺组织内存在中性粒细胞浸润,故提出假设:冠状病毒侵入机体后,募集了大量中性粒细胞,后者引起NETs形成,进而导致血液高凝、急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome,ARDS)以及细胞因子风暴等一系列病理生理反应。

### 2.3 法医病理学意义

系统的法医学尸体检验对了解冠状病毒感染具有十分重要的促进作用。随着尸体检验数量的增加,人们逐渐认识到COVID-19与SARS和MERS的病理改变具有一定的相似性(表1),表现为以ARDS和DAD为主要特征的肺部损伤,同时还存在显著的免疫系统损伤以及其他器官组织不同程度的病理改变。这些结果高度提示,高致病性冠状病毒导致的疾病具有相似的病变模式,甚至是相似的病理生理机制。对法医病理学工作者而言,掌握这些特征性病理改变,尤其是肺与免疫器官的病理改变,将有助于在实际工作中快速、有效地对死者是否感染冠状病毒进行预判,并指导后续的尸体检验工作。更重要的是,法医病理学工作者将有足够的科学依据对未来可能发生的散发冠状病毒感染以及新出现的冠状病毒疾病大暴发发出预警。

尽管冠状病毒感染性疾病的尸体解剖率持续上升,但现有的尸体解剖量对了解冠状病毒感染性疾病的全貌是远远不够的。揭示冠状病毒感染的发生发展机制以及冠状病毒感染性疾病与死亡的关系仍是法医病理学工作者的首要挑战与重要攻坚目标。

表1 冠状病毒感染性疾病的病变谱

Tab. 1 Pathological spectrum of coronavirus-infected diseases

系统	症状和体征	病理改变
呼吸系统 <sup>[10-21]</sup>	咳嗽(干咳、咳痰)、呼吸困难; 大体:双肺淤血、出血,呈暗红色,广泛实变,质韧或质硬,切面CT显示磨玻璃影	有纤维素性液体溢出。镜下:不同程度DAD,与病程相关,可分为渗出期(以淋巴细胞浸润为主,肺泡内有大量蛋白水肿液,可见透明膜形成)、脱屑期(肺泡上皮细胞增生、坏死,脱落入肺泡腔,并与巨噬细胞等炎症细胞混合,可见多核合胞体)和增生期(成纤维母细胞增生,肺泡间隔增厚,间质血管增厚,肺泡腔内成纤维母细胞增生,形似肾小球)3个阶段,各阶段可重叠存在
免疫及血液系统 <sup>[10,12,32-37]</sup>	发热、外周血白细胞及淋巴细胞减少	大体:淋巴结代偿性肿大,脾皱缩。镜下:脾、淋巴结内淋巴滤泡大量减少,淋巴细胞不同程度降低(T细胞、B细胞等各类免疫细胞减少,巨噬细胞数量减少但呈明显活跃状态),组织细胞代偿性增生;骨髓内粒细胞系、单核细胞系减少,红细胞系相对增生
消化系统 <sup>[10,45-53]</sup>	腹泻、消化道出血;天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶、碱性磷酸酶、总胆红素升高	胃肠道黏膜充血、水肿,肠道黏膜下淋巴组织萎缩、消失,肝呈非特异性炎症改变,库普弗细胞增生
心血管系统 <sup>[10,12,57-60]</sup>	血清肌钙蛋白、肌酸激酶同工酶升高,凝血功能增强	轻微病毒性心肌炎病变;全身血管炎性病变,小血管内透明微血栓形成
泌尿系统 <sup>[34,37,50,62,67-72]</sup>	肌酐升高	肾小管退行性病变,坏死脱落,可见蛋白管型或颗粒管型
生殖系统 <sup>[10,77-82]</sup>	-	男性:睾丸炎,曲细精管坏死,各级生殖细胞不同程度减少、坏死;女性:胎盘组织纤维素性分泌物增多
内分泌系统 <sup>[10,93,94]</sup>	降钙素、甲状腺素含量降低	甲状腺滤泡结构破坏,滤泡分泌减少;肾上腺、胰腺呈不同程度出血坏死
神经系统 <sup>[10,12,15,100]</sup>	头晕、嗜睡、呕吐,嗅觉、味觉障碍	脑组织缺血缺氧改变,神经元坏死,尼氏小体消失,脑血管周围可见淋巴细胞“围管现象”,胶质细胞增殖,可见噬神经元现象
运动系统 <sup>[23,104,105]</sup>	肌痛、疲劳	骨骼肌凝固性坏死

注:“-”表示尚无文献从大体病理角度描述冠状病毒感染引起的生殖系统病变。

3 总 结

人感染冠状病毒大多以急性病毒性肺炎为首发症状,其组织病理学改变主要为DAD,且呈明显的时序性。值得注意的是,冠状病毒性肺炎可伴随或进展至多器官病变,因此,冠状病毒感染性疾病是一类复杂的“综合征”。由于此类疾病的尸体解剖数量少,可获得的病理学研究数据有限,对冠状病毒感染的病理改变及其病变机制仍有待进一步证实和丰富。因此,应集中优势资源,广泛开展冠状病毒感染性疾病的尸体检验与动物感染模型研究,加强联合攻关和协同创新。

参考文献:

[1] 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. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.

[2] ZHONG N S, ZHENG B J, LI Y M, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003[J]. Lancet,2003,362(9393):

1353-1358. doi:10.1016/s0140-6736(03)14630-2.

[3] ZAKI A M, VAN BOHEEMEN S, BESTEBROER T M, et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia[J]. N Engl J Med, 2012, 367(19): 1814-1820. doi: 10.1056/NEJMoa1211721.

[4] SU S, WONG G, SHI W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses[J]. Trends Microbiol, 2016, 24(6): 490-502. doi:10.1016/j.tim.2016.03.003.

[5] 中华预防医学会新型冠状病毒肺炎防控专家组. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征的最新认识[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(2): 139-144. doi:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.002.

Special Expert Group for Control of the Epidemic of Novel Coronavirus Pneumonia of the Chinese Preventive Medicine Association. An update on the epidemiological characteristics of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) [J]. Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi, 2020, 41(2): 139-144.

[6] HUI D S C, ZUMLA A. Severe acute respiratory syndrome: Historical, epidemiologic, and clinical features[J]. Infect Dis Clin North Am, 2019, 33(4):



- 869-889. doi:10.1016/j.idc.2019.07.001.
- [7] ZUMLA A, HUI D S, PERLMAN S. Middle East respiratory syndrome[J]. *Lancet*, 2015, 386 (9997): 995-1007. doi:10.1016/S0140-6736(15)60454-8.
- [8] LI M, LEI P, ZENG B, et al. Coronavirus disease (COVID-19): Spectrum of CT findings and temporal progression of the disease[J]. *Acad Radiol*, 2020, 27(5):603-608. doi:10.1016/j.acra.2020.03.003.
- [9] KOO H J, LIM S, CHOE J, et al. Radiographic and CT features of viral pneumonia[J]. *Radiographics*, 2018, 38(3):719-739. doi:10.1148/rq.2018170048.
- [10] 宫恩聪,高子芬,郑杰,等. 致死的严重急性呼吸综合征的病理变化及发病机制探讨[J]. *中华传染病杂志*, 2003, 21(6):390-395. doi:10.3760/j.issn:1000-6680.2003.06.003.
- GONG E C, GAO Z F, ZHENG J, et al. Pathological changes and pathogenesis of fatal severe acute respiratory syndrome[J]. *Zhonghua Chuanranbing Zazhi*, 2003, 21(6):390-395.
- [11] GU J, GONG E, ZHANG B, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS[J]. *J Exp Med*, 2005, 202(3):415-424. doi:10.1084/jem.20050828.
- [12] DING Y, WANG H, SHEN H, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): A report from China[J]. *J Pathol*, 2003, 200(3):282-289. doi:10.1002/path.1440.
- [13] NICHOLLS J M, POON L L, LEE K C, et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome[J]. *Lancet*, 2003, 361(9371):1773-1778. doi:10.1016/S0140-6736(03)13413-7.
- [14] 陈杰,张宏图,谢永强,等. 严重急性呼吸综合征的病理改变[J]. *中华病理学杂志*, 2003, 32(6):516-520. doi:10.3760/j.issn:0529-5807.2003.06.006.
- CHEN J, ZHANG H T, XIE Y Q, et al. Morphological study of severe acute respiratory syndrome (SARS)[J]. *Zhonghua Binglixue Zazhi*, 2003, 32(6):516-520.
- [15] 王卓才,赖日权,冯晓冬,等. SARS病例尸解病理形态的变化[J]. *广东医学*, 2003, 24(8):847-848. doi:10.3969/j.issn.1001-9448.2003.08.029.
- WANG Z C, LAI R Q, FENG X D, et al. Pathological morphological changes of autopsies of SARS cases[J]. *Guangdong Yixue*, 2003, 24(8):847-848.
- [16] 刘茜,王荣帅,屈国强,等. 新型冠状病毒肺炎死亡尸体系统解剖大体观察报告[J]. *法医学杂志*, 2020, 36(1):21-23. doi:10.12116/j.issn.1004-5619.2020.01.005.
- LIU Q, WANG R S, QU G Q, et al. Gross examination report of a COVID-19 death autopsy[J]. *Fayixue Zazhi*, 2020, 36(1):21-23.
- [17] NAGATA N, IWATA-YOSHIKAWA N, TAGUCHI F. Studies of severe acute respiratory syndrome coronavirus pathology in human cases and animal models[J]. *Vet Pathol*, 2010, 47(5):881-892. doi:10.1177/0300985810378760.
- [18] 赵景民,周光德,孙艳玲,等. 严重急性呼吸综合征的临床病理及发病机制研究[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2003, 17(3):217-221. doi:10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2003.03.004.
- ZHAO J M, ZHOU G D, SUN Y L, et al. Clinical pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome[J]. *Zhonghua Shiyen He Linchuang Bingduxue Zazhi*, 2003, 17(3):217-221.
- [19] FRANKS T J, CHONG P Y, CHUI P, et al. Lung pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): A study of 8 autopsy cases from Singapore[J]. *Hum Pathol*, 2003, 34(8):743-748. doi:10.1016/S0046-8177(03)00367-8.
- [20] HSIAO C H, WU M Z, CHEN C L, et al. Evolution of pulmonary pathology in severe acute respiratory syndrome[J]. *J Formos Med Assoc*, 2005, 104(2):75-81.
- [21] CHEUNG O Y, CHAN J W, NG C K, et al. The spectrum of pathological changes in severe acute respiratory syndrome (SARS) [J]. *Histopathology*, 2004, 45(2):119-124. doi:10.1111/j.1365-2559.2004.01926.x.
- [22] NG D L, AL HOSANI F, KEATING M K, et al. Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural findings of a fatal case of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in the United Arab Emirates, April 2014[J]. *Am J Pathol*, 2016, 186(3):652-658. doi:10.1016/j.ajpath.2015.10.024.
- [23] ALSAAD K O, HAJEER A H, AL BALWI M, et al. Histopathology of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection - clinicopathological and ultrastructural study[J]. *Histopathology*, 2018, 72(3):516-524. doi:10.1111/his.13379.
- [24] XU Z, SHI L, WANG Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(4):420-422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- [25] TIAN S, HU W, NIU L, et al. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(5):700-704. doi:10.1016/j.jtho.2020.02.010.
- [26] ZHANG H, ZHOU P, WEI Y, et al. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19[J]. *Ann Intern Med*, 2020, 172(9):629-632. doi:10.7326/M20-0533.
- [27] 姚小红,李廷源,何志承,等. 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)三例遗体多部位穿刺组织病理学研究[J].

- 中华病理学杂志,2020,49(5):411-417. doi:10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193.
- YAO X H, LI T Y, HE Z C, et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies[J]. Zhonghua Binglixue Zazhi, 2020, 49(5):411-417.
- [28] YAO X H, HE Z C, LI T Y, et al. Pathological evidence for residual SARS-CoV-2 in pulmonary tissues of a ready-for-discharge patient[J]. Cell Res, 2020,30(6):541-543. doi:10.1038/s41422-020-0318-5.
- [29] WANG D, HU B, HU C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China[J]. JAMA, 2020,323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585.
- [30] ZHOU F, YU T, DU R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study[J]. Lancet, 2020, 395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- [31] LI H, LIU L, ZHANG D, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: Observations and hypotheses[J]. Lancet, 2020, 395(10235):1517-1520. doi:10.1016/S0140-6736(20)30920-X.
- [32] 吕红波,石晓红,张黔英,等. SARS患者免疫系统病理改变的研究[J]. 中国临床医生,2003,31(S1):23-25. doi:10.3969/j.issn.1008-1089.2003.z1.010.
- LÜ H B, SHI X H, ZHANG Q Y, et al. Study of pathological changes of immune system in SARS patients[J]. Zhongguo Linchuang Yisheng,2003,31(S1):23-25.
- [33] 贺莉,丁彦青,王蔚,等. 免疫细胞在SARS病变组织中的表达及其作用[J]. 第一军医大学学报,2003,23(8):774-776,780. doi:10.3321/j.issn:1673-4254.2003.08.005.
- HE L, DING Y Q, WANG W, et al. Expression of immune cells and their roles in the involved tissues of SARS patients[J]. Diji Junyi Daxue Xuebao,2003,23(8):774-776,780.
- [34] 赖日权,冯晓冬,王卓才,等. SARS尸检组织的病理变化和超微结构观察[J]. 中华病理学杂志,2003,32(3):205-208. doi:10.3760/j.issn:0529-5807.2003.03.004.
- LAI R Q, FENG X D, WANG Z C, et al. Pathological and ultramicrostructural changes of tissues in a patient with severe acute respiratory syndrome[J]. Zhonghua Binglixue Zazhi,2003,32(3):205-208.
- [35] 赵景民,孙艳玲,周光德,等. 严重急性呼吸综合征肺脏及免疫器官淋巴细胞亚群分析[J]. 解放军医学杂志,2003,28(7):569-571. doi:10.3321/j.issn:0577-7402.2003.07.001.
- ZHAO J M, SUN Y L, ZHOU G D, et al. An analysis of lymphocyte subgroups in the lung and immune organs in an autopsy case of severe acute respiratory syndrome[J]. Jiefangjun Yixue Zazhi,2003,28(7):569-571.
- [36] ZHAN J, DENG R, TANG J, et al. The spleen as a target in severe acute respiratory syndrome[J]. FASEB J,2006,20(13):2321-2328. doi:10.1096/fj.06-6324com.
- [37] 陈咏仪,郑坚,王瑞琳,等. 严重急性呼吸综合征的病理改变[J]. 中华病理学杂志,2003,32(3):279-281. doi:10.3760/j.issn:0529-5807.2003.03.026.
- CHEN Y Y, ZHENG J, WANG R L, et al. Pathology of severe acute respiratory syndrome[J]. Zhonghua Binglixue Zazhi,2003,32(3):279-281.
- [38] 许霞,常晓娜,潘华雄,等. 新型冠状病毒感染疾病十例穿刺尸检病例脾脏病理学改变[J]. 中华病理学杂志,2020,49(6):576-582. doi:10.3760/cma.j.cn112151-20200401-00278.
- XU X, CHANG X N, PAN H X, et al. Pathological changes of the spleen in ten patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) by postmortem needle autopsy[J]. Zhonghua Binglixue Zazhi, 2020,49(6):576-582.
- [39] CHU H, ZHOU J, WONG B H, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus efficiently infects human primary T lymphocytes and activates the extrinsic and intrinsic apoptosis pathways[J]. J Infect Dis,2016,213(6):904-914. doi:10.1093/infdis/jiv380.
- [40] WANG X, XU W, HU G, et al. Retraction note to: SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion[J]. Cell Mol Immunol,2020,17(8):894. doi:10.1038/s41423-020-0498-4.
- [41] XIONG Y, LIU Y, CAO L, et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients[J]. Emerg Microbes Infect,2020,9(1):761-770. doi:10.1080/22221751.2020.1747363.
- [42] GUAN W J, NI Z Y, HU Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China[J]. N Engl J Med, 2020,382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
- [43] SONG Y, LIU P, SHI X L, et al. SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19[J]. Gut, 2020,69(6):1143-1144. doi:10.1136/gutjnl-2020-320891.
- [44] WAN Y, LI J, SHEN L, et al. Enteric involvement in hospitalised patients with COVID-19 outside Wuhan[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020,5(6):534-535. doi:10.1016/S2468-1253(20)30118-7.
- [45] SHI X, GONG E, GAO D, et al. Severe acute respiratory syndrome associated coronavirus is de-



- tected in intestinal tissues of fatal cases[J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(1): 169-176. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.40377.x.
- [46] XIAO F, TANG M, ZHENG X, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(6): 1831-1833.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
- [47] XU L, LIU J, LU M, et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections[J]. *Liver Int*, 2020, 40(5): 998-1004. doi: 10.1111/liv.14435.
- [48] LEI F, LIU Y M, ZHOU F, et al. Longitudinal association between markers of liver injury and mortality in COVID-19 in China[J]. *Hepatology*, 2020, 72(2): 389-398. doi: 10.1002/hep.31301.
- [49] 关玉娟, 唐小平, 尹炽标, 等. SARS患者的肝脏损害[J]. *中国危重病急救医学*, 2004, 16(5): 267-270. doi: 10.3760/j.issn:1003-0603.2004.05.004.
- GUAN Y J, TANG X P, YIN C B, et al. Study on the damage of liver in patients with SARS[J]. *Zhongguo Weizhongbing Jijiu Yixue*, 2004, 16(5): 267-270.
- [50] LANG Z, ZHANG L, ZHANG S, et al. Pathological study on severe acute respiratory syndrome[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2003, 116(7): 976-980.
- [51] 李宁, 王巍, 陈红兵, 等. SARS多脏器穿刺组织病理学及超微结构的研究[J]. *解放军医学杂志*, 2003, 28(10): 881-883. doi: 10.3321/j.issn:0577-7402.2003.10.012.
- LI N, WANG W, CHEN H B, et al. A study of pathology and ultramicrostructure of needle-biopsy specimens of multiple organs of SARS patients[J]. *Jiefangjun Yixue Zazhi*, 2003, 28(10): 881-883.
- [52] 赵景民, 周光德, 孙艳玲, 等. 严重急性呼吸综合征肺外器官的病理学观察研究[J]. *解放军医学杂志*, 2003, 28(6): 480-481. doi: 10.3321/j.issn:0577-7402.2003.06.003.
- ZHAO J M, ZHOU G D, SUN Y L, et al. Studies of pathologic changes of extra-lung organs in a case of severe acute respiratory syndrome[J]. *Jiefangjun Yixue Zazhi*, 2003, 28(6): 480-481.
- [53] 姜天俊, 赵敏, 周志平, 等. 严重急性呼吸综合征合并肝损害的临床及病理研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2004, 14(23): 139-141. doi: 10.3969/j.issn.1005-8982.2004.23.047.
- JIANG T J, ZHAO M, ZHOU Z P, et al. Clinical features of liver injury in patients with severe acute respiratory syndrome[J]. *Zhongguo Xiandai Yixue Zazhi*, 2004, 14(23): 139-141.
- [54] YU C M, WONG R S, WU E B, et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome[J]. *Postgrad Med J*, 2006, 82(964): 140-144. doi: 10.1136/pgmj.2005.037515.
- [55] ALHOGBANI T. Acute myocarditis associated with novel Middle east respiratory syndrome coronavirus[J]. *Ann Saudi Med*, 2016, 36(1): 78-80. doi: 10.5144/0256-4947.2016.78.
- [56] SHI S, QIN M, SHEN B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China[J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5(7): 802-810. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
- [57] BIAN X W, COVID-19 Pathology Team. Autopsy of COVID-19 patients in China[J]. *Natl Sci Rev*, 2020, 7(9): 1414-1418. doi: 10.1093/nsr/nwaa123.
- [58] BUJA L M, WOLF D A, ZHAO B, et al. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): Report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2020, 48: 107233. doi: 10.1016/j.carpath.2020.107233.
- [59] FOX S E, AKMATBEKOV A, HARBERT J L, et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: An autopsy series from New Orleans[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(7): 681-686. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30243-5.
- [60] WICHMANN D, SPERHAK J P, LÜTGEHETMANN M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A prospective cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2020, 173(4): 268-277. doi: 10.7326/M20-2003.
- [61] WANG T, CHEN R, LIU C, et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19[J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7(5): e362-e363. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30109-5.
- [62] CHONG P Y, CHUI P, LING A E, et al. Analysis of deaths during the severe acute respiratory syndrome (SARS) epidemic in Singapore: Challenges in determining a SARS diagnosis[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2004, 128(2): 195-204. doi: 10.5858/2004-128-195-AODDTS.
- [63] VARGA Z, FLAMMER A J, STEIGER P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19[J]. *Lancet*, 2020, 395(10234): 1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
- [64] BARNES B J, ADROVER J M, BAXTER-STOLTZFUS A, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps[J]. *J Exp Med*, 2020, 217(6): e20200652. doi: 10.1084/jem.20200652.
- [65] YANG X, YU Y, XU J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-

- centered, retrospective, observational study[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(5): 475-481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- [66] ARABI Y M, ARIFI A A, BALKHY H H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection[J]. *Ann Intern Med*, 2014, 160(6): 389-397. doi:10.7326/M13-2486.
- [67] CHU K H, TSANG W K, TANG C S, et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome[J]. *Kidney Int*, 2005, 67(2):698-705. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.67130.x.
- [68] WANG L, LI X, CHEN H, et al. Coronavirus disease 19 infection does not result in acute kidney injury: An analysis of 116 hospitalized patients from Wuhan, China[J]. *Am J Nephrol*, 2020, 51(5): 343-348. doi:10.1159/000507471.
- [69] ARABI Y M, BALKHY H H, HAYDEN F G, et al. Middle East respiratory syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(6): 584-594. doi: 10.1056/NEJMs1408795.
- [70] CHA R H, YANG S H, MOON K C, et al. A case report of a Middle East respiratory syndrome survivor with kidney biopsy results[J]. *J Korean Med Sci*, 2016, 31(4):635-640. doi:10.3346/jkms.2016.31.4.635.
- [71] 孙异临, 曲宝清, 张辉, 等. SARS病原导致人体脏器发生的病理及超微结构改变[J]. *首都医科大学学报*, 2003, 24(2): 129-132. doi: 10.3969/j.issn.1006-7795.2003.02.011.  
SUN Y L, QU B Q, ZHANG H, et al. SARS pathogen leading to ultrathin pathological change of human internal organs[J]. *Shoudu Yike Daxue Xuebao*, 2003, 24(2):129-132.
- [72] 任彩霞, 唐军民, 唐岩, 等. 严重急性呼吸综合征患者肾内免疫细胞的免疫组织化学观察[J]. *解剖学报*, 2008, 39(2): 227-230. doi: 10.3321/j.issn: 0529-1356.2008.02.018.  
REN C X, TANG J M, TANG Y, et al. Immunohistochemical observation of immune cells in the kidney of patients with SARS[J]. *Jiepu Xuebao*, 2008, 39(2):227-230.
- [73] SU H, YANG M, WAN C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China[J]. *Kidney Int*, 2020, 98(1):219-227. doi:10.1016/j.kint.2020.04.003.
- [74] XIAO Y, MENG Q, YIN X, et al. Pathological changes in masked palm civets experimentally infected by severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus[J]. *J Comp Pathol*, 2008, 138(4): 171-179. doi:10.1016/j.jcpa.2007.12.005.
- [75] YANG X H, DENG W, TONG Z, et al. Mice transgenic for human angiotensin-converting enzyme 2 provide a model for SARS coronavirus infection[J]. *Comp Med*, 2007, 57(5):450-459.
- [76] YEUNG M L, YAO Y, JIA L, et al. MERS coronavirus induces apoptosis in kidney and lung by upregulating Smad7 and FGF2[J]. *Nat Microbiol*, 2016, 1(3):16004. doi:10.1038/nmicrobiol.2016.4.
- [77] XU J, QI L, CHI X, et al. Orchitis: A complication of severe acute respiratory syndrome (SARS) [J]. *Biol Reprod*, 2006, 74(2):410-416. doi:10.1095/biolreprod.105.044776.
- [78] 迟晓春, 祁丽花, 徐健, 等. 严重急性呼吸综合征死亡患者睾丸炎的病因[J]. *解剖学杂志*, 2007, 30(1):25-27. doi:10.3969/j.issn.1001-1633.2007.01.007.  
CHI X C, QI L H, XU J, et al. Study on cause of orchitis in patients dying of SARS[J]. *Jiepu Xue Zazhi*, 2007, 30(1):25-27.
- [79] 祁丽花, 迟晓春, 徐健, 等. SARS男性患者睾丸组织的病理改变[J]. *基础医学与临床*, 2007, 27(1):40-43. doi:10.3969/j.issn.1001-6325.2007.01.008.  
QI L H, CHI X C, XU J, et al. Pathological changes of testis tissue in SARS patients[J]. *Jichu Yixue Yu Linchuang*, 2007, 27(1):40-43.
- [80] SONG C, WANG Y, LI W, et al. Absence of 2019 novel coronavirus in semen and testes of COVID-19 patients[J]. *Biol Reprod*, 2020, 103(1): 4-6. doi:10.1093/biolre/iaaa050.
- [81] NG W F, WONG S F, LAM A, et al. The placentas of patients with severe acute respiratory syndrome: A pathophysiological evaluation[J]. *Pathology*, 2006, 38(3): 210-218. doi: 10.1080/00313020600696280.
- [82] 陈烁, 黄博, 罗丹菊, 等. 新型冠状病毒感染孕妇三例临床特点及胎盘病理学分析[J]. *中华病理学杂志*, 2020, 49(5): 418-423. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200225-00138.  
CHEN S, HUANG B, LUO D J, et al. Pregnancy with new coronavirus infection: Clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases[J]. *Zhonghua Binglixue Zazhi*, 2020, 49(5): 418-423.
- [83] ZHU H, WANG L, FANG C, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia[J]. *Transl Pediatr*, 2020, 9(1):51-60. doi: 10.21037/tp.2020.02.06.
- [84] CHEN H, GUO J, WANG C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: A retrospective review of medical records[J]. *Lancet*, 2020, 395(10226): 809-815. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
- [85] DONG L, TIAN J, HE S, et al. Possible vertical

- transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn[J]. *JAMA*, 2020, 323(18): 1846-1848. doi:10.1001/jama.2020.4621.
- [86] LI Y, ZHAO R, ZHENG S, et al. Lack of vertical transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, China[J]. *Emerg Infect Dis*, 2020, 26(6):1335-1336. doi:10.3201/eid2606.200287.
- [87] JIN J M, BAI P, HE W, et al. Gender differences in patients with COVID-19: Focus on severity and mortality[J]. *Front Public Health*, 2020, 8: 152. doi: 10.3389/fpubh.2020.00152.
- [88] DUDLEY J P, LEE N T. Disparities in age-specific morbidity and mortality from SARS-CoV-2 in China and the Republic of Korea[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(15):863-865. doi:10.1093/cid/ciaa354.
- [89] SPAGNOLO P A, MANSON J E, JOFFE H. Sex and gender differences in health: What the COVID-19 pandemic can teach us[J]. *Ann Intern Med*, 2020, 173(5):385-386. doi:10.7326/M20-1941.
- [90] LA VIGNERA S, CANNARELLA R, CONDORELLI R A, et al. Sex-specific SARS-CoV-2 mortality: Among hormone-modulated ACE2 expression, risk of venous thromboembolism and hypovitaminosis D[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8). doi:10.3390/ijms21082948.
- [91] BARTZ D, CHITNIS T, KAISER U B, et al. Clinical advances in sex- and gender-informed medicine to improve the health of all: A review[J]. *JAMA Intern Med*, 2020, 180(4): 574-583. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.7194.
- [92] BIANCHI V E. The anti-inflammatory effects of testosterone[J]. *J Endocr Soc*, 2019, 3(1):91-107. doi: 10.1210/js.2018-00186.
- [93] WEI L, SUN S, XU C H, et al. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome[J]. *Hum Pathol*, 2007, 38(1):95-102. doi:10.1016/j.hum.path.2006.06.011.
- [94] 孙申,卫兰,张京,等. 严重急性呼吸综合征患者甲状腺的病理学改变[J]. *中华医学杂志*, 2005, 85(10):667-670. doi:10.3760/j.issn:0376-2491.2005.10.007.
- SUN S, WEI L, ZHANG J, et al. Pathology and immunohistochemistry of thyroid in severe acute respiratory syndrome[J]. *Zhonghua Yixue Zazhi*, 2005, 85(10):667-670.
- [95] LI Y C, BAI W Z, HASHIKAWA T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(6):552-555. doi:10.1002/jmv.25728.
- [96] MAO L, JIN H, WANG M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(6): 683-690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
- [97] YAN C H, FARAJI F, PRAJAPATI D P, et al. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2020, 10(7):806-813. doi:10.1002/alr.22579.
- [98] LECHIEN J R, CHIESA-ESTOMBA C M, DE SIATI D R, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): A multicenter European study[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2020, 277(8): 2251-2261. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1.
- [99] 唐亚梅,邢治刚,李建国,等. 严重急性呼吸综合征合并神经精神损害的临床研究[J]. *中华神经科杂志*, 2004, 37(3): 228-230. doi: 10.3760/j.issn: 1006-7876.2004.03.011.
- TANG Y M, XING Y G, LI J G, et al. Clinical analysis of neuropsychiatric involvement in severe acute respiratory syndrome[J]. *Zhonghua Shenjingke Zazhi*, 2004, 37(3):228-230.
- [100] TAO X, GARRON T, AGRAWAL A S, et al. Characterization and demonstration of the value of a lethal mouse model of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection and disease[J]. *J Virol*, 2015, 90(1):57-67. doi:10.1128/JVI.02009-15.
- [101] LI K, WOHLFORD-LENANE C, PERLMAN S, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4[J]. *J Infect Dis*, 2016, 213(5): 712-722. doi: 10.1093/infdis/jiv499.
- [102] HAO X Y, LV Q, LI F D, et al. The characteristics of hDPP4 transgenic mice subjected to aerosol MERS coronavirus infection via an animal nose-only exposure device[J]. *Animal Model Exp Med*, 2019, 2(4):269-281. doi:10.1002/ame2.12088.
- [103] LEE N, HUI D, WU A, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(20): 1986-1994. doi: 10.1056/NEJMoa030685.
- [104] LEUNG T W, WONG K S, HUI A C, et al. Myopathic changes associated with severe acute respiratory syndrome: A postmortem case series[J]. *Arch Neurol*, 2005, 62(7): 1113-1117. doi: 10.1001/archneur.62.7.1113.
- [105] LU R, ZHAO X, LI J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding[J]. *Lancet*, 2020, 395(10224): 565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- [106] YAN R, ZHANG Y, LI Y, et al. Structural basis



- for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2[J]. *Science*, 2020, 367(6485):1444-1448. doi:10.1126/science.abb2762.
- [107] ZOU X, CHEN K, ZOU J, et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection[J]. *Front Med*, 2020, 14(2):185-192. doi:10.1007/s11684-020-0754-0.
- [108] HAMMING I, TIMENS W, BULTHUIS M L C, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis[J]. *J Pathol*, 2004, 203(2):631-637. doi:10.1002/path.1570.
- [109] HOFFMANN M, KLEINE-WEBER H, SCHROEDER S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor[J]. *Cell*, 2020, 181(2):271-280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
- [110] MONTEIL V, KWON H, PRADO P, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2[J]. *Cell*, 2020, 181(4):905-913.e7. doi:10.1016/j.cell.2020.04.004.
- [111] LAMERS M M, BEUMER J, VAN DER VAART J, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes[J]. *Science*, 2020, 369(6499):50-54. doi:10.1126/science.abc1669.
- [112] NETLAND J, MEYERHOLZ D K, MOORE S, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2[J]. *J Virol*, 2008, 82(15):7264-7275. doi:10.1128/JVI.00737-08.
- [113] YANG Y, SHEN C, LI J, et al. Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(1):119-127.e4. doi:10.1016/j.jaci.2020.04.027.
- [114] MEHTA P, MCAULEY D F, BROWN M, et al. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression[J]. *Lancet*, 2020, 395(10229):1033-1034. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- [115] 王慧君, 杜思昊, 岳霞, 等. 冠状病毒肺炎的病理学特征回顾与展望[J]. *法医学杂志*, 2020, 36(1):16-20. doi:10.12116/j.issn.1004-5619.2020.01.004.
- WANG H J, DU S H, YUE X, et al. Review and prospect of pathological features of corona virus disease[J]. *Fayixue Zazhi*, 2020, 36(1):16-20.
- (收稿日期:2020-05-20)  
(本文编辑:邹冬华)

(上接第 846 页)

- [65] LV Y, MA K, ZHANG H, et al. A time course study demonstrating mRNA, microRNA, 18S rRNA, and U6 snRNA changes to estimate PMI in deceased rat's spleen[J]. *J Forensic Sci*, 2014, 59(5):1286-1294. doi:10.1111/1556-4029.12447.
- [66] 秦娟娟, 路志勇, 崔雪萍, 等. MicroRNAs 法医学应用的可能性和局限性[J]. *中国法医学杂志*, 2017, 32(5):492-496. doi:10.03618/j.issn.1001-5728.2017.05.013.
- QIN J J, LU Z Y, CUI X P, et al. MicroRNAs application in forensic medicine: Possibilities and limitations[J]. *Zhongguo Fayixue Zazhi*, 2017, 32(5):492-496.
- [67] ZUBAKOV D, BOERSMA A W M, CHOI Y, et al. MicroRNA markers for forensic body fluid identification obtained from microarray[J]. *Int J Legal Med*, 2010, 124(3):217-226. doi:10.1007/s00414-009-0402-3.
- [68] WANG Z, ZHANG J, LUO H, et al. Screening and confirmation of microRNA markers for forensic body fluid[J]. *Forensic Sci Int Genet*, 2013, 7(1):116-123. doi:10.1016/j.fsigen.2012.07.006.
- [69] SAUER E, EXTRA A, CACHÉE P, et al. Identification of organ tissue types and skin from forensic samples by microRNA expression analysis[J]. *Forensic Sci Int Genet*, 2017, 28:99-110. doi:10.1016/j.fsigen.2017.02.002.
- [70] CASSE J, MARTRILLE L, VIGNAUD J, et al. Skin wounds vitality markers in forensic pathology: An updated review[J]. *Med Sci Law*, 2016, 56(2):128-137. doi:10.1177/0025802415590175.
- (收稿日期:2020-07-20)  
(本文编辑:邹冬华)